



**PERJETA[®] (PERTUZUMAB)
W I LINII LECZENIA NIEOPERACYJNEGO
(MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO,
WZNOWA MIEJSCOWA) LUB
UOGÓLNIONEGO RAKA PIERSI HER2(+)**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 022 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Autorzy:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Warszawa, 4 lipca 2013 r.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel analizy	21
2. Metodyka	21
3. Problem zdrowotny – rak piersi HER2(+)	22
3.1. Populacja docelowa	22
3.2. Definicja i klasyfikacja	22
3.3. Epidemiologia	29
3.4. Etiologia i czynniki predykcyjne	33
3.5. Patomechanizm	35
3.6. Objawy	38
3.7. Rozpoznanie	39
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze	42
3.9. Leczenie	43
3.9.1. Wytyczne zagraniczne	45
3.9.2. Rekomendacje finansowe	49
3.9.3. Wytyczne polskie	57
3.9.4. Podsumowanie polskich i zagranicznych wytycznych postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych	60

3.9.5. Aktualna praktyka leczenia raka piersi w Polsce.....	63
4. Interwencja – pertuzumab	65
4.1. Działanie leku	65
4.2. Zarejestrowane wskazanie	66
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	66
5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....	68
6. Analiza systemu refundacji.....	73
6.1. Sposób finansowania pertuzumabu	73
6.2. Sposób finansowania komparatorów	73
6.2.1. ██████████	73
6.2.2. ██████████	74
6.2.3. ██████████	75
6.2.4. ██████████	75
6.2.5. ██████████	76
6.2.6. ██████████	76
7. Podsumowanie analiz.....	78
7.1. Analiza kliniczna	78
7.1.1. Wyniki analizy klinicznej.....	83
7.2. Analiza ekonomiczna	97
7.2.1. Wyniki analizy ekonomicznej	100

8.16. [REDACTED]	174
8.17. Sposób finansowania komparatorów	177
8.17.1. [REDACTED]	177
8.17.2. [REDACTED]	177
8.17.3. [REDACTED]	180
8.17.4. [REDACTED]	184
8.17.5. [REDACTED]	190
8.17.6. [REDACTED]	190
9. Spis tabel	191
10. Spis rysunków	195
11. Bibliografia	195

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADB	dokсорubicyna
ADCC	ang. <i>antibody dependent cellular cytotoxicity</i> – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AIDS	ang. <i>acquired immune deficiency syndrome</i> – zespół nabytego niedoboru odporności
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATC	ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> – Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna Leków
AUC	ang. <i>area under the curve</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicine Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BCS	ang. <i>Breast Cancer Domain Score</i> – podskala oceniająca raka piersi
BCT	ang. <i>breast conserving treatment</i> – operacja oszczędzająca pierś
BRCA	ang. <i>breast cancer</i> – rak piersi
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> - Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
CCT	ang. <i>clinical controlled trial</i> – kontrolowana próba kliniczna
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CISH	ang. <i>chromogenic in situ hybridization</i> - metoda hybrydyzacji <i>in situ</i> za pomocą chromogenu
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CTH	chemioterapia
DCIS	ang. <i>ductal carcinoma in situ</i> – rak przewodowy <i>in situ</i>
■	■
EBT	ang. <i>external beam radiotherapy</i> – radioterapia wiązką zewnętrzną
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – organizacja zrzeszająca onkologów europejskich (w niniejszej analizie: nazwa skali stanu sprawności)
EF	ang. <i>ejection fraction</i> – frakcja wyrzutowa
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Medyczna)
EORTC	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> – Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka
ER	ang. <i>estrogen receptor</i> – receptor estrogenowy
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej

Skrót	Rozwinięcie
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEC	schemat chemioterapii składający się z fluorouracylu, epirubicyny i cyklofosfamidu
FISH	ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
HAS	fr. <i>Haute Autorité de santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HER2	ang. <i>human epidermal growth factor 2</i> – ludzki nabłonkowy czynnik wzrostu typu 2
HRQoL	ang. <i>health-related quality of life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
ICD	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IHC	ang. <i>immunohistochemistry</i> – metoda immunohistochemiczna
ISH	ang. <i>in situ hybridization</i> – hybrydyzacja <i>in situ</i>
LCIS	ang. <i>lobular carcinoma in situ</i> – rak zrazikowy <i>in situ</i>
m.c.	masa ciała
MAPK	ang. <i>mitogen-activated protein kinases</i> – kinaza aktywowana mitogenami
MMG	mammografia
MUGA	ang. <i>multiple gated acquisition scan</i> – angiografia izotopowa wielobramkowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> - Narodowy Instytut Raka w Stanach Zjednoczonych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NG	ang. <i>nuclear grade</i> – stopień jądrowy
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjski system służby zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
██████	██████
PERT	pertuzumab
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> – australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – czas przeżycia wolny od progresji choroby
PgR	ang. <i>progesterone receptor</i> – estrogen progesteronowy
PI3K	ang. <i>phosphoinositide 3-kinase</i> – fosfatydyloinozytolo-3-kinaza
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> - populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe, metodyka

Skrót	Rozwinięcie
■	■
PUO	Polska Unia Onkologii
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – lata życia skorygowane o jakość
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – umowa podziału ryzyka
SEER	ang. <i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> – amerykański rejestr nowotworów
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – Szkocka Międzyzespółowa Sieć Wytucznych
SISH	ang. <i>silver in situ hybridization</i> - metoda hybrydyzacji <i>in situ</i> za pomocą srebra
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – szkocka agencja oceny technologii medycznych
TNM	ang. <i>Tumor, Nodus, Metastases</i> – klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu na podstawie wielkości guza, przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych oraz obecności przerzutów odległych
■	■
UICC	fr. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> – Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów
VEGF	ang. <i>vascular endothelial cell growth factor</i> – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
VNPI	ang. <i>The Van Nuys Prognostic Index</i> – Indeks Van Nuys – indeks na podstawie którego ustala się leczenie raka
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności finansowania ze środków publicznych zastosowania produktu leczniczego Perjeta[®] (pertuzumab) w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi z nadekspresją receptora ludzkiego nabłonkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, ang. *human epidermal growth factor 2*).

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie i przedstawienie problemu zdrowotnego, określenie praktyki klinicznej leczenia raka piersi na podstawie światowych oraz polskich wytycznych i standardów postępowania, wybranie i opisanie potencjalnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej oraz przedstawienie wyników analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej.

METODYKA

Analiza problemu decyzyjnego została wykonana w oparciu o możliwie najszerszy zbiór danych zebranych z następujących źródeł: zasoby Internetu, w tym elektroniczne bazy informacji medycznej, literatura fachowa, wiedza ekspertów, wytyczne, zalecenia postępowania i polska praktyka kliniczna.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w leczeniu raka piersi.

Dodatkowo na podstawie wykonanych analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej przedstawiono podsumowanie uzyskanych z nich wyników.

Wyboru komparatorów dokonano w oparciu o zgromadzone wytyczne wydane przez zagraniczne i polskie organizacje, zagraniczne rekomendacje finansowe, na podstawie zapisów *Programu lekowego leczenia raka piersi*, a także na podstawie odpowiedzi udzielonych przez ekspertów w ramach przeprowadzonego badania ankietowego. Komparatorami dla pertuzumabu stosowanego w schemacie z trastuzumabem i docetakselem (PERT+TRAS+DOC) we wskazanej populacji docelowej są:

[REDACTED]

[REDACTED] Wszystkie wskazane komparatory są w Polsce refundowane w analizowanym wskazaniu. Wybór komparatorów pozostaje w zgodności z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz z minimalnymi wymaganiami określonymi w *Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.*).

ANALIZA KLINICZNA

Wyniki

W analizie klinicznej, w ramach, której został wykonany przegląd systematyczny, porównano skuteczność i bezpieczeństwo PERT+TRAS+DOC względem

[Redacted text block]

W wyniku porównania bezpośredniego wykazano, że stosowanie w populacji docelowej schematu chemioterapii PERT+TRAS+DOC w porównaniu ze schematem

[Redacted text block]

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że w trakcie terapii schematem PERT+TRAS+DOC [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ANALIZA EKONOMICZNA

Wyniki analizy ekonomicznej dla schematu PERT+TRAS+DOC vs.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy społecznej:

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej dla schematu PERT+TRAS+DOC vs [Redacted]:

[Redacted text block]

- Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego:

[Redacted text block]

- Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy społecznej:

[Redacted text block]

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Na podstawie uzyskanych wyników w ramach analizy klinicznej stwierdzono, że schemat PERT+TRAS+DOC [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie analizy ekonomicznej stwierdzono, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, zasadnym jest stosowanie pertuzumabu w praktyce klinicznej i objęcie go finansowaniem ze środków publicznych, w ramach odpowiedniego programu lekowego w ściśle zdefiniowanej (kryteriami włączenia oraz wyłączenia do programu) populacji docelowej.

1. Cel analizy

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest określenie zasadności finansowania ze środków publicznych zastosowania produktu leczniczego Perjeta[®] (pertuzumab) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi z nadekspresją receptora ludzkiego nabłonkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, ang. *human epidermal growth factor 2*) w I linii.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/ą:

- przedstawiony problem zdrowotny;
- określona praktyka kliniczna leczenia raka piersi na podstawie światowych i polskich wytycznych, rekomendacji i innych dokumentów;
- wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej;
- opisane najważniejsze wyniki analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej, wraz z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Perjeta[®].

2. Metodyka

W celu pełnego przedstawienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono czułe wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia raka piersi, wykorzystując wyszukiwarki internetowe, bazy informacji medycznej, podręczniki oraz strony internetowe organizacji i towarzystw zajmujących się omawianym problemem. Odnaleziono szczegółowe opracowania, charakterystyki produktów leczniczych, dane epidemiologiczne i zasady postępowania.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych. Przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w leczeniu raka piersi.

Dodatkowo na podstawie wykonanych analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej przedstawiono podsumowanie uzyskanych z nich wyników.

3. Problem zdrowotny – rak piersi HER2(+)

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla pertuzumabu, określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Perjeta[®] (ChPL Perjeta[®])* [27] stanowią chorzy na nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi, u których występuje nadekspresja receptorowego białka HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC – ang. *immunohistochemistry*, metoda immunohistochemiczna) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+/ w badaniu– ISH – hybrydyzacja *in situ*, ang. *in situ hybridization*) oraz u których nie stosowano w przeszłości terapii anti-HER2 lub chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi.

3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak piersi jest nowotworem złośliwym, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu piersiowego [58]. Poniższa tabela przedstawia uproszczoną klasyfikację histopatologiczną raków piersi według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*).

Tabela 1.
Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raków piersi (według WHO)

Raki przedinwazyjne	Raki inwazyjne (naciekające)
Rak przewodowy	Rak przewodowy
Rak zrazikowy	Rak zrazikowy
	Rak rdzeniasty
	Rak śluzotwórczy
	Rak cewkowy
	Inne rzadkie typy

Źródło: opracowanie na podstawie [47]

Rak przewodowy *in situ* (DCIS, ang. *ductal carcinoma in situ*) to ze względu na coraz większe upowszechnienie przesiewowych badań mammograficznych coraz częściej wykrywana postać raka piersi. DCIS nie jest schorzeniem jednolitym, w związku z czym jego rozpoznanie powinno być określane poprzez określenie jego stopnia zaawansowania (niski, pośredni, wysoki), ewentualnie stopnia jądrowego (NG, ang. *nuclear grade*), podtypu histologicznego, wielkości zmiany, szerokości marginesu chirurgicznego, a także obecności martwicy w utkaniu guza. Cechy te wraz z wiekiem chorej są składnikami indeksu rokowniczego Van Nuys [47]. Na podstawie cech uwzględnionych w indeksie ustala się sposób postępowania terapeutycznego [79].

Tabela 2.
Indeks Van Nuys (VNPI, ang. *The Van Nuys Prognostic Index*) dla raka przewodowego

Charakterystyka	Liczba punktów		
	1	2	3
Wielkość guza [mm]	<15	15-40	≥41
Marginesy wycięcia [mm]	≥10	1-9	<1
Stopień złośliwości histologicznej/martwica	Niski Bez obecności martwicy	Niski Z obecnością martwicy	Wysoki Z obecnością martwicy
Wiek chorej	>60	40-60	<40

Źródło: opracowanie na podstawie [47]

Rak zrazikowy *in situ* (LCIS, ang. *lobular carcinoma in situ*) to rozrost, który obejmuje końcowe odcinki układu zrazikowo-pęcherzykowego. Zmiana ta nie stanowi stanu przedrakowego, ale znacznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia

naciekającego raka piersi. Rak zrazikowy stanowi ok. 10% raków naciekających i jest drugi pod względem częstości występowania. Raki przewodowe bez specjalnych cech histopatologicznych stanowią ok. 70-80% naciekających raków piersi [47].

Rak piersi (postać zrazikowa i przewodowa) może rozwinąć się zarówno w piersi, w której rozpoznano raka *in situ*, jak i w drugiej piersi [47].

U części pacjentek dochodzi do uogólnienia procesu chorobowego i wystąpienia przerzutów odległych, czyli do rozwoju przerzutowego (rozszianego) raka piersi. Rozsiany rak piersi może być pierwszą manifestacją choroby (uogólnienie pierwotne) lub może zostać stwierdzony po pewnym czasie od zakończenia leczenia pierwotnego [57].

Przerzuty najczęściej występują w kościach, płucach, wątrobie oraz mózgu [35].

Guzy piersi HER2(+) to te, w których dochodzi do amplifikacji genu HER2 i/lub nadekspresji, liczby białek receptorowych HER2na błonie komórkowej od 10 do 100 razy w stosunku do warunków fizjologicznych. Kompleksy błonowe z udziałem HER2(+) mają wysoki potencjał przewodzenia sygnałów, co częściowo tłumaczy ważną rolę statusu HER2 w kształtowaniu fenotypu onkogenego [56]. Wykazano, że nadekspresja HER2 ma miejsce w różnych nowotworach pochodzenia nabłonkowego i zasadniczo wiąże się ze złym rokowaniem. Pierwszym nowotworem, w którym stwierdzono taką zależność pomiędzy nadekspresją HER2 a niekorzystnym rokowaniem, był rak piersi [80].

Hormonozależny rak piersi (ang. *endocrine responsive breast cancer*) to nowotwór wykazujący ekspresję receptora estrogenowego (ang. *ER-positive*) i/lub receptora progesteronowego (ang. *PR-positive*). Aktywność wielu genów w komórkach raka piersi zależy od stanu receptora estrogenowego, a ich brak (status ER/PgR ujemny) wiąże się z większą agresywnością, nasiloną tendencją do tworzenia przerzutów oraz brakiem reakcji na leczenie hormonalne [96].

Według zaleceń *American Society of Clinical Oncology* status ER/PgR powinno się oceniać w każdym pierwotnym guzie piersi, a w guzie przerzutowym wówczas, gdy może to mieć wpływ na wybór metody leczenia [104].

„Ujednolicenie oceny zaawansowania raka umożliwia wybór odpowiedniego leczenia, porównanie wartości różnych metod leczenia i określenia rokowania” [79]. Obecnie powszechnie stosuje się klasyfikację TNM, której pierwsze litery pochodzą od ang. *tumour* – guz, ang. *node* – węzeł chłonny oraz ang. *metastases* – przerzut. Opiera się więc ona na ocenie guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzutów w odległych narządach. „U chorych leczonych pierwotnie z radykalnym założeniem obowiązuje ocena zaawansowania na podstawie wyniku histologicznego badania materiału usuniętego chirurgicznie z zastosowaniem klasyfikacji patomorfologicznej (pTNM)”.

Dzięki tej klasyfikacji można wybrać optymalną metodę leczenia uzupełniającego [79]. W klasyfikacji tej uwzględniane są mikroskopowe cechy nowotworu, takie jak tworzenie cewek, wielkość jąder komórkowych, polimorfizm oraz wskaźnik miotyczny (który zależny jest od pola widzenia w obrazie mikroskopowym). Zgodnie z tą klasyfikacją wyróżnia się 3 stopnie złośliwości, a w odniesieniu do raków niezróżnicowanych używa się określenia G4 (IV stopień złośliwości).

Obydwie klasyfikacje przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 3.
Klasyfikacja TNM raka piersi z 2003 r.

T	Guz pierwotny
Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny
Tis (DCIS)	Rak przewodowy przedinwazyjny
Tis (LCIS)	Rak zrazikowy przedinwazyjny
Tis (Paget)	Choroba Pageta w obrębie brodawki bez cech guza*
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 2 cm
T1mic	Mikroinwazja o największym wymiarze ≤ 0,1 cm
T1a	Guz o największym wymiarze > 0,1 cm, ale nie > 0,5 cm
T1b	Guz o największym wymiarze > 0,5 cm, ale nie > 1 cm
T1c	Guz o największym wymiarze > 1 cm, ale nie > 2 cm
T2	Guz o największym wymiarze > 2 cm, ale nie > 5 cm
T3	Guz o największym wymiarze > 5 cm

T4	Guz niezależnie od wymiaru z bezpośrednim zajęciem: a) klatki piersiowej b) skóry – tylko jak opisano niżej
T4a	Zajęcie ściany klatki piersiowej (zajęcie mięśnia piersiowego nie jest traktowane jako T4)
T4b	Obrzęk (włącznie z objawem „skórki pomarańczy”) lub owrzodzenie skóry piersi, guzki satelitarne skóry ograniczone do samej piersi
T4c	Współistnienie cech T4a i T4b
T4d	Rak zapalny
N	Regionalne węzły chłonne
Nx	Węzły chłonne nie mogą być ocenione (np. stan po ich resekcji)
N0	Regionalne węzły chłonne bez przerzutów
N1	Przerzuty w ruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza piersi
N2	Przerzuty wyłącznie w nieruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza piersi lub w klinicznie jawnych* węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, przy nieobecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych pachy
N2a	Przerzuty w nieruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza (węzły w pakietach lub nieruchome w stosunku do innych struktur anatomicznych)
N2b	Przerzuty wyłącznie w klinicznie jawnych* węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza, przy nieobecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych pachy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych podobojczykowych po stronie guza lub w klinicznie jawnych** węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza, przy obecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych pachy po stronie guza lub przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza, z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych piersiowych wewnętrznych lub pachowych
N3a	Przerzuty w węzłach chłonnych podobojczykowych i węzłach chłonnych pachy po stronie guza
N3b	Przerzuty w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych i węzłach chłonnych pachy po stronie guza
N3c	Przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza
M	Przerzuty odległe
Mx	Odległe przerzuty nie mogą być ocenione
M0	Nie stwierdza się odległych przerzutów
M1	Stwierdza się odległe przerzuty
<p>*uwaga – choroba Pageta z towarzyszącym guzem jest klasyfikowana według wielkości guza; **zmiany klinicznie jawne oznaczają zmiany wykryte metodami diagnostyki obrazowej; (z wyłączeniem limfoscintygrafii) lub za pomocą badania klinicznego;</p>	

Źródło: Opracowanie na podstawie na podstawie [79]

Tabela 4.

Klasyfikacja pTNM raka piersi według VII edycji klasyfikacji (UICC, fr. *Union Internationale Contre le Cancer* – Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów)

pT		
TX		Nie ma możliwości oceny guza
T0		Brak obecności guza
Tis		Rak <i>in situ</i>
	Tis (DCIS)	Rak przewodowy <i>in situ</i>
	Tis (LCIS)	Rak zrazikowy <i>in situ</i>
	Tis (Paget)	Rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi)
T1		Rak naciekający ≤20 mm
	T1mic	Rak naciekający ≤1 mm
	T1a	Rak naciekający >1 mm i ≤5 mm
	T1b	Rak naciekający >5 mm i ≤10 mm
	T1c	Rak naciekający >10 mm i ≤20 mm
T2		Rak naciekający >20 mm i ≤50 mm
T3		Rak naciekający >50 mm
T4		Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne) (nie naciek skóry właściwej)
	T4a	Naciek ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych)
	T4b	Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
	T4c	T4a+T4b
	T4d	Rak zapalny
pN		
NX		Nie ma możliwości oceny węzłów
N0		Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
	N0 (i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również immunopatologicznie)
	N0 (i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) ≤0,2 mm lub ≤200 komórek
	N0 (mol-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)
	N0 (mol+)	Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i immunopatologicznym
N1		Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych
	N1mi	Mikroprzerzuty >0,2 mm lub >200 komórek w 1-3 węzłów chłonnych
	N1a	Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych (w tym co najmniej w jednym >2 mm)
	N1b	Przerzuty (w tym mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych (w tym co najmniej w jednym >2 mm)
	N1c	N1a+N1b

N2		Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych
	N2a	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych (w tym co najmniej w jednym >2 mm)
	N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
N3		Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub węzle nadobojczykowym lub > pachowe i piersiowe wewnętrzne
	N3a	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)
	N3b	Pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne
	N3c	Przerzut w węzle nadobojczykowym
pM		
M0		Bez przerzutów
M0(i+)		Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub w innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych $\leq 0,2$ mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
M1		Obecne przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

Źródło: Opracowanie na podstawie [47]

Na podstawie oceny immunohistologicznej (wg zaleceń konferencji St. Gallen 2011) można wyróżnić fenotypy raka piersi przedstawione w poniższej tabeli. W celu rozróżnienia poszczególnych fenotypów nowotworu piersi, należy określić status receptorów ER i PgR, nadekspresję HER2 i/lub amplifikację onkogenu HER2 oraz indeks markera komórkowej proliferacji Ki-67. Określenie indeksu markera Ki-67 jest konieczne do odróżnienia typu luminalnego A od luminalnego B HER2(-) [39, 57].

Tabela 5.
Podtypy raka piersi na podstawie oceny immunohistologicznej

Podtyp raka piersi	Definicja kliniczno-patologiczna	Uwagi
Luminalny A	ER*/PgR**(+) HER2(-) Ki67 < 14% (niski indeks markera Ki-67)	
Luminalny B	Luminalny B, HER2(-) ER/PgR(+) HER2(-) Ki-67 > każde (wysoki indeks markera Ki-67)	W przypadku braku możliwości oznaczenia Ki-67 można się kierować stopniem zróżnicowania histologicznego.
	Luminalny B, HER2(+) ER/PgR(+) HER2(+) Ki67 – każde	

Podtyp raka piersi	Definicja kliniczno-patologiczna	Uwagi
HER2(+) nie “luminalny”	ER/PgR(-) HER2(+)	
Basal-like	“Potrójnie ujemny” (przewodowy) ER/PgR(-) HER2(-)	Okolo 80% nowotworów piersi „potrójnie ujemnych” pokrywa się z <i>basal-like</i> , ale zawierają się tu także typy nowotworów o niskim ryzyku nawrotu (rak rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty).

*ang. *estrogen receptor* – receptor estrogenowy; ang. *progesterone receptor* – estrogen progesteronowy

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [47].

Brak ekspresji steroidowych receptorów estrogenowego i progesteronowego oraz receptora HER2 oznacza raka „potrójnie ujemnego”. Rak „potrójnie dodatni” oznacza ekspresje wszystkich wymienionych receptorów [47].

Zarówno nowotwory typu potrójnie ujemny, jak również *basal-like* charakteryzują się brakiem receptorów ER/PgR i brakiem nadekspresji HER2, jednakże w przypadku fenotypu ‘potrójnie ujemnego’ wyróżnia się dodatkowo podtypy histologiczne: rak rdzeniasty i gruczołowo-torbielowaty z niskim ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych [39, 57].

3.3. Epidemiologia

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.4. Etiologia i czynniki predykcyjne

Etiologia większości przypadków raka piersi nie jest znana. Do głównych czynników predykcyjnych zachorowania na raka piersi zalicza się:

- 1) wiek – wzrost zachorowalności powyżej 35 r.ż., szczyt w wieku 50-70 lat;
- 2) czynniki genetyczne:

- a. występowanie raka piersi w rodzinie, w szczególności u krewnych I stopnia;
 - b. rak piersi uwarunkowany genetycznie – może współwystępować inny nowotwór (rak jajnika, trzonu macicy, gruczołu krokowego, jelita grubego); za przyczynę uważa się mutacje genów BRCA1 (ang. *breast cancer*), BRCA2 i TP53 (u nosicielek tych mutacji ryzyko zachorowalności w ciągu całego życia sięga 50-85%);
- 3) czynniki hormonalne:
- a. endogenne – wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza (powyżej 55 r.ż.); brak potomstwa lub późne macierzyństwo (powyżej 30 r.ż.);
 - b. egzogenne – doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny; hormonalna terapia zastępcza;
- 4) otyłość, w szczególności u kobiet po menopauzie;
- 5) choroby proliferacyjne;
- 6) wcześniejszy rak jednej piersi;
- 7) dieta (w niektórych badaniach prospektywnych wykazano, że ryzyko zachorowania na raka piersi jest wyższe u kobiet spożywających więcej tłuszczów zwierzęcych oraz pijących alkohol; działanie ochronne może mieć dieta składająca się z niskotłuszczowych produktów mlecznych oraz pokarmów zawierających wapń i witaminę D) [58];
- 8) zróżnicowanie geograficzne (udowodniono związek pomiędzy miejscem zamieszkania a częstością występowania raka piersi: zaobserwowano wyrównanie się ryzyka zachorowania na raka piersi pomiędzy imigrantkami z Japonii, a rodowitymi mieszkankami Stanów Zjednoczonych, przy czym ryzyko zachorowania kobiety w Japonii na raka piersi jest niemal 5-krotnie niższe niż kobiety mieszkającej w Stanach Zjednoczonych) [58];
- 9) ekspozycja na promieniowanie jonizujące (obecnie w celach leczniczych, czy też przy wczesnym zastosowaniu mammografii wśród młodych kobiet) [58, 79].

Istnieje możliwość oszacowania indywidualnego ryzyka zachorowania na raka piersi przy pomocy różnych metod statystycznych. Najpowszechniejszą z nich jest skala oceny ryzyka Gaila (ang. *Gail model*), która uwzględnia takie czynniki jak: wiek, w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczba wykonanych wcześniej biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na ten nowotwór u krewnych I stopnia, a także wiek [47].

3.5. Patomechanizm

W przypadku raka piersi niezwykle ważną rolę w jego rozwoju odgrywiają receptory hormonów płciowych (głównie estrogenów) oraz nadekspresja receptora HER2.

Status ER/PgR oraz HER2 poza znaczeniem prognostycznym, odgrywa również istotną rolę predykcyjną, w zakresie przewidywania odpowiedzi na zastosowaną metodę leczenia. Dzięki niemu możliwe jest określenie, które opcje terapeutyczne należy zastosować oraz jakiej odpowiedzi można się spodziewać.

Odsetki guzów wykazujących ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych w zależności od źródła są zróżnicowane. Zależne są m.in. od stanu zaawansowania badanych raków piersi, wieku chorych, stanu menopauzalnego oraz od zastosowanych metod badawczych.

Hormonozależny rak piersi (ang. *endocrine responsive breast cancer*) to nowotwór wykazujący ekspresję receptora estrogenowego (ang. *ER-positive*) i/lub receptora progesteronowego (ang. *PR-positive*). Za nowotwory piersi wykazujące ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych według EORTC (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka) uznaje się te, w których stężenie poszczególnych białek receptorowych przekracza 10 fmol/mg białka. Na tej podstawie wyróżnia się 4 immunofenotypy raka piersi w zależności od ekspresji receptorów (podział został przedstawiony w poniższej tabeli) [74].

Działanie estrogenów na komórki docelowe jest rezultatem związania kompleksu steroid-receptor z DNA jądrowym, co stymuluje ekspresję genów oraz wywołuje

przemianę protoonkogenów w onkogeny. W hormonozależnym raku piersi estrogen hamuje apoptozę, pobudza proliferację komórek nowotworowych, zwiększa ich ruchliwość i stymuluje angiogenezę [71].

Tabela 7.

Podział raka piersi ze względu na obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych

Rodzaj fenotypu raka piersi	Populacja i częstość występowania [%]	
	Przed menopauzą	Po menopauzie
ER(+)/PgR(+)	52	41
ER(+)/PgR(-)	13	35
ER(-)/PgR(+)	12	1
ER(-)/PgR(-)	22	23

Źródło: opracowanie na podstawie [74]

Ekspresja receptora estrogenowego w raku piersi zależy od jego rodzaju oraz jest częściej wykrywana w przypadku kobiet starszych niż młodszych, szczególnie po menopauzie. Natomiast ekspresja receptora progesteronowego osiąga swój szczyt w przypadku kobiet ok. 45 r.ż., następnie obserwuje się jej spadek w okresie okołomenopauzalnym, a po menopauzie ponownie rośnie w wyniku produkcji estrogenów przez tkankę tłuszczową [74].

Diagnostyka ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych ma bardzo duże znaczenie w określeniu rokowania dla chorej, jak i zastosowania odpowiednich metod leczenia [47]. Aktywność wielu genów w komórkach raka piersi zależy od stanu receptora estrogenowego, a ich brak (status ER/PgR ujemny) wiąże się z większą agresywnością, nasiloną tendencją do tworzenia przerzutów oraz brakiem reakcji na leczenie hormonalne [96]. Rozpoznanie nowotworu piersi ER(+) wiąże się z dużą szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie hormonalne, zaś stwierdzenie statusu ER(-) sugeruje brak korzyści z leczenia hormonalnego. Im większa zawartość receptorów, tym większe prawdopodobieństwo pozytywnej odpowiedzi na hormonoterapię. Niestety pomimo wykazanej obecności białek receptorowych, nawet 50% chorych na raka piersi ER(-) nie odpowiada na leczenie antyestrogenami (standardem leczenia raka piersi hormonozależnego). Jest to spowodowane m.in. mutacjami w genie kodującym ER, które prowadzą do defektu w wiązaniu

estrogenów (i wiążą się z brakiem aktywności biologicznej) oraz zaburzeniami stężenia izoform receptora progesteronowego [74].

Zaburzenia ekspresji HER2 występują najczęściej w nowotworach pochodzenia nabłonkowego, do którego należy rak piersi. Większość doniesień łączy amplifikację HER2 ze złym rokowaniem w przypadkach nowotworów z przerzutami do węzłów chłonnych i bez nich [96]. Przy czym, rokowanie pogarsza się wraz ze wzrostem liczby zamplifikowanych kopii genu HER2 [56]. Nowotwór z nadekspresją HER2 ma znacznie większą zdolność do przerzutowania oraz wiąże się z krótszym okresem wolnym od wznowy choroby. Mechanizm wpływu nadekspresji HER2 na zwiększony rozwój nowotworu nadal nie został dokładnie poznany. Wiadomo jedynie, że wpływa ona na progresję raka poprzez szlaki przewodzenia sygnałów wewnątrz komórki, aktywowane związaniem ligandu przez receptor oraz następującą aktywacją DNA komórki w wyniku zaktywowania odpowiednich czynników transkrypcyjnych.

Obecnie wiadomo, że zaburzenia w ekspresji i działaniu czynników wzrostu oraz ich receptorów wpływają na progresję i utrzymanie złośliwego fenotypu raka piersi. Przykład stanowi nadekspresja HER2. Aktywny kompleks, dimer receptora HER2 i HER3 wysyła najsilniejszy sygnał mitogenny, biegnący szlakiem ras-raf-MAPKs, który przekłada się bezpośrednio na progresję cyklu komórkowego. Spontaniczna skłonność do powstawania tego heterodimeru w komórkach raka z zaburzeniami ekspresji receptorów HER2 oraz autokrynnie produkowanymi czynnikami wzrostu jest powodem intensywnych sygnałów mitogennych w tych komórkach. Jednocześnie proliferacja takich komórek jest niezwykle dynamiczna [95].

Panuje przekonanie, że nadekspresja HER2 powoduje rozwój guzów litych, początkowo wpływając na promowanie niekontrolowanej proliferacji komórek. Regulacja działania receptorów HER jest bardzo złożona, ponieważ ulegają one aktywacji zarówno w efekcie przyłączenia swoistego ligandu (czynnika wzrostu), jak i transaktywacji przez ligand innego receptora HER, z którym tworzą kompleks heterodimeryczny. W związku z tym generują nową jakość biologiczną wysyłanego sygnału. Różnorodność ligandów sprawia, że receptory te mogą uruchamiać wiele różnych szlaków sygnalizowania, co jest powodem występowania mnogości efektów

biologicznych wywołanych tymi receptorami. Sygnały mitogenne należą do jednych z nich. Przykładowo receptory HER3 i HER4 wiążą swoiście jedynie heregulinę. Ze względu na to, że heregulinę mogą reprezentować ponad 15 aktywnych biologicznie izoform, a połączenia te mogą aktywować receptor HER2 po utworzeniu odpowiedniego heterodimeru, może powstawać wiele różnych biologicznie aktywnych sygnałów. „Ostatnie lata przynoszą coraz więcej danych dotyczących udziału HRGs w progresji raka piersi do bardziej inwazyjnego fenotypu. Wydaje się, że o tego typu działaniu heregulin w dużym stopniu decydować będzie zdolność komórki nowotworowej do tworzenia heterodimeru HER2/HER3. Tak więc komórki raka piersi z nadekspresją receptorów HER2 będą w sposób szczególnie intensywny uruchamiać sygnalizacyjne szlaki HRGs” [95] Wykazano, że aktywny heterodimer, kompleks receptora HER2 i HER3 wykazuje najsilniejsze mitogenne właściwości w odniesieniu do komórek nowotworowych, indukując progresję cyklu komórkowego oraz nasiloną proliferację komórek nowotworowych.

Nadekspresja receptora HER2 predysponuje również do nasilonej neoangiogenezy, na drodze pośredniego pobudzenia syntezy czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, ang. *vascular endothelial cell growth factor*), który to powoduje zwiększenie przepuszczalności mikronaczyń i bezpośrednio pobudza wzrost komórek endotelialnych oraz angiogenezę [95].

Guzy wykazujące nadekspresję HER2 są odporne na chemioterapię w schemacie cyklofosfamid, metotreksat oraz doksorubicyna, są natomiast bardziej wrażliwe na antracykliny w porównaniu do guzów HER2(-). W leczeniu guzów HER2(+) zaleca się zastosowanie schematu z antracyklinami, podczas gdy u chorych HER2(-) należy rozważyć zarówno schemat cyklofosfamid, metotreksat oraz doksorubicyna, jak i schemat doksorubicyna z cyklofosfamidem [56].

3.6. Objawy

Najczęstszy objaw raka piersi to bezbolesny guz bądź zgrubienie w obrębie gruczołu piersiowego. Może wystąpić także wiele objawów makroskopowych, tj.: zaburzenie symetrii, deformacja piersi lub wiele różnorodnych zmian na skórze, ból, wyciek

z brodawki, złuszczenie się okolicy brodawki. Wiele z objawów pojawia się dopiero w przypadku większego zaawansowania choroby [48].

Do typowych objawów przedmiotowych i podmiotowych należą:

- 1) guz piersi wyczuwalny palpacyjnie;
- 2) zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości piersi;
- 3) wciągnięcie skóry lub brodawki;
- 4) zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- 5) wyciek (w szczególności krwisty) z brodawki;
- 6) zaczerwienienie i zgrubienie skóry (tzw. objaw „skórki pomarańczy”);
- 7) poszerzenie żył skóry piersi;
- 8) owrzodzenie skóry piersi;
- 9) powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym [58].

3.7. Rozpoznanie

Podejrzenie nowotworu wysuwane jest na podstawie stwierdzenia guzka w piersi bądź zmiany skórnej, które często zgłaszane jest przez chorą lub też obrazu nieprawidłowej zmiany w mammografii wykonanej w ramach badań przesiewowych [58].

Potwierdzenia rozpoznania dokonuje się na podstawie badania cytologicznego lub histologicznego materiału pobranego metodą biopsji. Pozostałe badania pomocnicze (laboratoryjne i obrazowe) służą określeniu stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej przed rozpoczęciem leczenia. Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM [58].

Do badań pomocniczych zalicza się:

- 1) mammografię (MMG);
- 2) ultrasonografię;
- 3) rezonans magnetyczny;
- 4) badanie morfologiczne;
- 5) inne badania laboratoryjne [58].

Dla dalszego postępowania istotna jest również dokumentacja histopatologiczna z oceną statusu:

- ER i PgR;
- HER2.

Według zaleceń *American Society of Clinical Oncology* status ER/PgR powinno się oceniać w każdym pierwotnym guzie piersi, a w guzie przerzutowym wówczas, gdy może to mieć wpływ na wybór metody leczenia. [2]

Umożliwia ona zastosowanie odpowiedniej metody leczenia, ukierunkowanej na konkretny rodzaj nowotworu, co daje lepsze rokowania dla chorego [47].

Początkowo stosowano ilościowe metody oceny biochemicznej steroidowych białek receptorowych w ekstraktach z guzów lub cytozolu (*ligand-binding assay i enzyme immunoassay*), jednak obecnie powszechnie przyjęła się metoda immunohistochemiczna (IHC) w materiale tkankowym utrwalanym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie.

Tabela 8.
Opis metod diagnostycznych używanych w ocenie patomorfologii raka piersi

Diagnoza	Stosowana metoda diagnostyki	Ocena wyników
Ekspresji ER i PgR	<ul style="list-style-type: none"> • Metoda immunohistochemiczna (IHC) w materiale tkankowym utrwalanym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie • Metoda IHC z preparatów cytologicznych (np. aspiraty cienkoigłowe) utrwalonych w alkoholu (mniej wiarygodne). 	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena na podstawie wskaźnika Allreda (do oceny półilościowej)- 6 stopniowa skala oceny ekspresji odsetka komórek dodatnich oraz 4-stopniowa skala intensywności tego odczytu. Aktualnie w kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn $\geq 1\%$ komórek raka uznaje się za dodatni.
Stan HER2:		
Nadekspresja HER 2	<ul style="list-style-type: none"> • Metoda IHC w materiale tkankowym (biopsja gruboigłowa, wycinek tkankowy) a nie cytologicznym 	<ul style="list-style-type: none"> • Stosuje się tu 4-stopniową skalę (0-3+), gdzie wynik 3+ oznacza wynik dodatni, wynik 2+: wynik niejednoznaczny i wymaga oceny liczby kopii genu, a wynik 0 i 1+ jako wynik ujemny
Amplifikacja kopii genu HER2	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (FISH) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amplifikacja oznacza oznaczenie min. 6 kopii genów (mniej niż 4 kopie- brak, 4-6- kopii to wynik niejednoznaczny- stanowiący wskazanie do powtórzenia badania);

Diagnoza	Stosowana metoda diagnostyki	Ocena wyników
		<ul style="list-style-type: none"> • Stosunek liczby kopii genu HER2 do liczby kopii chromosomu 17 wynosząca powyżej 2,2 wskazuje na obecność amplifikacji • Około 15-20% raków piersi HER2(+) wg IHC wykazuje amplifikację kopii genu HER2 w badaniu FISH.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [47]

Ocena immunohistochemiczna pozwala na rozróżnienie poszczególnych fenotypów nowotworu piersi (status receptorów ER i PgR, nadekspresję i/lub amplifikację onkogenu HER2 oraz indeks markera komórkowej proliferacji Ki-67). Określenie indeksu markera Ki-67 jest konieczne do odróżnienia typu luminal A od luminal B HER2(-) [57]. Status HER2 powinien być określany wyłącznie w materiale tkankowym (biopsja gruboigłowa, wycinek tkankowy), a nie cytologicznym, ponieważ do oceny niezbędne jest prawidłowe zachowanie błon komórkowych. Oceny dokonuje się ilościową metodą immunohistochemiczną (IHC), która pomimo faktu, iż jest wystandaryzowana to wiąże się z pewnym stopniem subiektywności. Dlatego powinno się ją przeprowadzać w pracowniach patomorfologicznych wykonujących dużą liczbę badań, gdzie personel jest wyszkolony i doświadczony. Metoda immunohistochemiczna pozwala klasyfikować próbki od 0, 1+, 2+ i 3+, z czego 3+ uważa się za wynik dodatni, a 2+ za wątpliwy [57].

Drugą metodą jest hybrydyzacja *in situ* (ISH), najczęściej fluorescencyjna (FISH), która pozwala na ilościową, bardziej obiektywną ocenę amplifikacji genu, wyrażoną, jako stosunek liczby kopii genu HER2 do liczby kopii chromosomu 17 w komórce nowotworowej. Wartość wskaźnika powyżej 2,2 oznacza amplifikację. Około 15–20% raków piersi określonych, jako HER2 2+ metodą IHC wykazuje amplifikację genu HER2 w FISH i są one uznawane, jako HER2(+) [57].

W użyciu są również metody hybrydyzacji *in situ* (ISH) z wizualizacją za pomocą srebra (SISH, ang. *silver in situ hybridization*) lub chromogenu (CISH, ang. *chromogenic in situ hybridization*) stosowane zamiennie z techniką FISH.

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

Rak piersi niepoddawany leczeniu prowadzi do zgonu. Rozwój choroby różni się w zależności od cech biologicznych nowotworu [58].

Rokowanie uzależnione jest w szczególności od wczesnego wykrycia choroby, typu nowotworu oraz jego stopnia zaawansowania. W przypadku 85% nawrotów występują one w ciągu pierwszych 5 lat po leczeniu. Odsetek 5-letniego przeżycia w zależności od stopnia zaawansowania wynosi:

- I stopień – 95%;
- II stopień – 50%;
- III stopień – 25%;
- IV stopień – poniżej 5%.

Średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce 74% [58].

Wzrost wiedzy na temat raka piersi oraz nowe możliwości terapeutyczne mają znaczący wpływ na poprawę przeżycia. Na podstawie badania populacyjnego prowadzonego w Stanach Zjednoczonych, w którym retrospektywnie oceniano 15 438 pacjentek z rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology and End Results*) można wnioskować, iż mediana przeżycia wzrosła z 16 miesięcy przy rozpoznaniu w latach 1988–1993 do 20 miesięcy, gdy bierzemy pod uwagę rozpoznania w latach 1999–2003 [34].

Do najistotniejszych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym (określenie ryzyka nawrotu lub zgonu) zalicza się:

- wielkość guza;
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka;
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy;
- stopień ekspresji receptorów steroidowych: ER i PgR;
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan receptora dla HER2;

- ocenę stopnia proliferacji na podstawie wskaźnika Ki67 (markera proliferacji komórkowej).

Określenie stanu HER2 należy do rutynowych elementów patomorfologicznych badania w przypadku naciekającego raka piersi oraz, w miarę możliwości, w przypadkach nawrotu nowotworu. Ma znaczenie predykcyjne w leczeniu terapii anty-HER2(+) [79].

Najistotniejszym z czynników predykcyjnych jest stan ER i PgR. Chore na raka piersi bez ekspresji receptorów steroidowych nie są podatne na leczenie hormonalne. Ekspresja tych receptorów ma wpływ na mniejszą wrażliwość na chemioterapię i lepsze rokowanie [47].

Nadekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 to niekorzystne czynniki rokownicze. W tych przypadkach uzasadnione jest zastosowanie terapii anty-HER2.

3.9. Leczenie

Główne metody leczenia raka piersi to leczenie operacyjne, radioterapia oraz leczenie systemowe. Stosowane są one w zależności od stopnia zaawansowania, typu histologicznego, stopnia złośliwości, ekspresji ER/PgR oraz statusu HER2. Pod uwagę brane są: „zaawansowanie guza pierwotnego oraz pachowych węzłów chłonnych, obecność, lokalizację i objętość przerzutów w odległych narządach, dolegliwości związane z nowotworem, obecność objawów stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia, czas od leczenia pierwotnego do wystąpienia nawrotu, rodzaj pierwotnie stosowanego leczenia, stan menopauzalny i wiek chorej, stan sprawności, przebyte i współistniejące choroby oraz ich leczenie, a także opinie i preferencje chorych” [47].

Metody leczenia raka piersi dzieli się ze względu na ich inwazyjność na [58]:

- metody operacyjne:
 - mastektomia – metoda polegająca na amputacji piersi wraz z węzłami chłonnymi pachy, bez naruszania mięśnia piersiowego (jeżeli nowotwór

- nie nacieka do powięzi mięśnia piersiowego większego), lub z usunięciem całego mięśnia piersiowego (jeżeli guz jest bardzo duży lub nacieka do powięzi mięśnia piersiowego). Mastektomię wykonuje się u chorych w I i II stopniu zaawansowania choroby, a u chorych z III stopniem zaawansowania po wcześniejszej radioterapii indukcyjnej;
- operacja oszczędzająca (BCT, ang. *breast conserving treatment*) – wycięcie guza w granicy zdrowych tkanek, jak również węzłów chłonnych pachy (jeżeli w biopsji węzła wartowniczego wykazano obecność przerzutów). BCT jest uzupełniana radioterapią oraz chemioterapią lub hormonoterapią (jeśli zachodzi taka potrzeba). Wykonuje się ją u chorych w 0, I i II stadium choroby, jeżeli największy wymiar guza nie przekracza 3 cm;
 - radioterapia – najczęściej stosowana po operacji (tzw. uzupełniająca/adjuwantowa), w celu zabicia pozostałych po zabiegu komórek utkania nowotworowego, lub też po BCT we wczesnej fazie zaawansowania choroby;
 - leczenie systemowe:
 - uzupełniające leczenie systemowe – stosuje się u wszystkich chorych w celu zniszczenia niewykrywalnych klinicznie mikroprzerzutów:
 - chemioterapia – zazwyczaj przeprowadzana w 4-6 cyklach co 21 dni. Rozpoczyna się ją nie później niż po 8 tygodniach od zabiegu.
 - hormonoterapia uzupełniająca – stosowana u chorych z ekspresją receptorów estrogenowych lub progestagenowych. Może być stosowana jako terapia samodzielna, w przypadku gdy brak jest przerzutów w węzłach chłonnych oraz występuje małe prawdopodobieństwo nawrotu lub powstania przerzutów, lub też w skojarzeniu z chemioterapią, w przypadku, gdy ryzyko nawrotu lub rozstępu jest przeciętne.
 - leczenie systemowe chorych na raka piersi w stadium uogólnionym – stosowane u chorych z przerzutami odległymi, w celu wydłużenia czasu przeżycia chorych, uzyskania remisji ognisk przerzutowych lub też

łagodzenia objawów zaawansowanego nowotworu. Najczęściej stosuje się tu: docetaksel, winorelbinę czy kapecytabinę. W przypadku raka HER2(+) stosuje się trastuzumab – przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi HER2. Po wystąpieniu progresji po zastosowanym leczeniu opartym na trastuzumabie, zaleca się zastosowanie lapatynibu (skierowanego przeciwko receptorom HER1 i HER2). Stosuje się także hormonoterapię, w przypadku raka ze stwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych i progestagenowych, m.in. przy wolnej progresji choroby czy obecności przeciwwskazań do chemioterapii. Stosuje się tu: tamoksyfen, fulwestrant, inhibitory aromatazy, progestageny oraz ablację jajników metodą chirurgiczną lub farmakologiczną [58].

W kolejnych podrozdziałach znajduje się opis zagranicznych wytycznych i rekomendacji finansowych oraz wytycznych krajowych. Ponadto opisano aktualny Program lekowy dotyczący leczenia raka piersi w Polsce. Nie odnaleziono rekomendacji polskich dotyczących wskazanej populacji.

3.9.1. Wytyczne zagraniczne

W celu odnalezienia opracowań zawierających wytyczne dotyczące zasad postępowania zastosowano szerokie kryteria wyszukiwania ze względu na niewielką liczbę wytycznych odnoszących się bezpośrednio do ocenianej populacji docelowej. Do przeglądu włączano zatem zalecenia, które spełniały minimum jedno kryterium zaliczające je do populacji docelowej (HER2(+), zaawansowany lub ze wznową miejscową rak piersi, I linia leczenia) oraz jednocześnie charakterystyka populacji nie była sprzeczna z populacją docelową (np. chorzy wcześniej leczeni).

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 opracowań, opisujących aktualne standardy postępowania w terapii raka piersi:

- Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów) z roku 2013 dotyczące leczenia raka piersi [61];

- Wytyczne *1st International consensus guidelines for advanced breast cancer* (pierwsze międzynarodowe wytyczne dotyczące leczenia zaawansowanego raka piersi) z roku 2012 [21]
- Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2012 dotyczące diagnostyki i leczenia uogólnionego raka piersi lub ze wznową miejscową [36];
- Wytyczne *The Royal College of Radiologists* (RCR, Królewska Akademia Radiologów) z 2011 roku dotyczące leczenia przerzutowego raka piersi [97];
- Wytyczne *National Breast And Ovarian Cancer Centre* (NBOCC, Narodowe Centrum Badań nad Rakiem Piersi i Jajnika) z 2010 roku dotyczące zastosowania chemioterapii w leczeniu zaawansowanego raka piersi [60];
- Wytyczne *Alberta Health Service* (AHS), organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta) z 2009 dotyczące stosowania taksanów w leczeniu uogólnionego raka piersi [2];
- Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z roku 2009 dotyczące diagnostyki i leczenia zaawansowanego raka piersi [68];
- Wytyczne *World Health Organization* (WHO) z roku 2006 dotyczące postępowania z rakiem piersi [105];
- Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) z roku 2005 dotyczące postępowania z rakiem piersi u kobiet [82].

W załączniku 8.1 przedstawiono w tabeli wytyczne dotyczące szerszej populacji niż populacja docelowa. Uwzględniają one również inne linie leczenia (np. leczenie uogólnionego raka piersi bez wyodrębnienia linii leczenia) bądź leczenie raka piersi bez wskazania statusu HER2(+).

Poniższe opisy leczenia na podstawie wytycznych zagranicznych przedstawiono w taki sposób, aby jak najbardziej odpowiadały populacji docelowej. Opisy odnoszące się do szerszej populacji oraz szczegółowe zestawienie zaleceń zawartych w poszczególnych dokumentach przedstawiono w załączniku 8.1.

Wytyczne dotyczące leczenia nawrotowego lub uogólnionego rak piersi HER2(+)

Zgodnie z wytycznymi NCCN z roku 2013 [61] w tym wskazaniu zalecane jest zróżnicowanie leczenia w zależności od tego, czy chora jest w wieku przed menopauzą czy po menopauzie.

W przypadku pierwszej grupy rekomendowane są hormonoterapia lub selektywne modulatory receptora estrogenowego a także zahamowanie czynności jajników. Z kolei u kobiet po menopauzie zaleca się stosowanie inhibitorów aromatazy lub selektywnych modulatorów receptora estrogenowego bądź zmniejszenie liczby receptorów estrogenowych.

Jeśli stan chorej wymaga natychmiastowego leczenia, wskazana jest chemioterapia.

Wytyczne *1st International consensus guidelines* z roku 2012 [21] zalecają możliwie jak najszybsze rozpoczęcie terapii celowanej anty-HER2. Chorzy w tej populacji, u których nastąpił nawrót po terapii adjuwantowej anty-HER2 powinni ponownie otrzymać terapię celowaną.

W przypadku chorych na raka piersi HER2(+), ER(+), u których niewskazana jest chemioterapia w skojarzeniu z trastuzumabem, wytyczne RCR z 2011 roku [97] zalecają terapię składającą się z anastrozolu lub letrozolu w skojarzeniu z terapią anty-HER2.

Wytyczne WHO z roku 2006 [105] zalecają leczenie trastuzumabem w schemacie z paklitakselem lub docetakselem lub winorelbina. Podobny schemat zalecany jest przez SIGN z roku 2005 [82]. Zgodnie z wytycznymi tej organizacji w powyższym wskazaniu należy stosować trastuzumab w skojarzeniu z taksanami (paklitakselem lub adriamycyną i cyklofosfamidem). Według tej organizacji dodanie trastuzumabu do chemioterapii opartej na taksanach wydłuża czas do progresji choroby, poprawia wskaźniki odpowiedzi na leczenie oraz rocznego przeżycia chorych w porównaniu do leczenia jedynie chemioterapią. Zastrzega jednak, że stosowanie trastuzumabu w

skojarzeniu z adriamycyną i cyklofosfamidem wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń serca.

Wytyczne dotyczące I linii leczenia nawrotowego lub uogólnionego rak piersi HER2(+)

NCCN z roku 2013 [61] w I linii leczenia nawrotowego lub uogólnionego raka piersi HER2(+) zaleca stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz docetakselem bądź paklitakselem. Pozostałe rekomendowane przez NCCN schematy to trastuzumab w skojarzeniu z paklitakselem i/lub karboplatyną oraz trastuzumab w skojarzeniu z paklitakselem, docetakselem, winorelbiną lub kapecytabiną.

Zgodnie z wytycznymi AHS z roku 2009 [2], u chorych nieleczonych wcześniej antracyklinami, zaleca się stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z taksanem. Powyższe zalecenie uzupełniono o informację, że karboplatyna w tym schemacie nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego ani na poprawę wskaźnika odpowiedzi na leczenie. Organizacja ta wskazuje również schemat zawierający trastuzumab oraz antracykliny. Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych schemat ten wydłuża czas przeżycia całkowitego, ale częstość występowania niewydolności serca jest niedopuszczalna.

W tym samym wskazaniu, zgodnie z wytycznymi WHO z roku 2006 [105], zalecane jest leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem, docetakselem lub winorelbiną. WHO dopuszcza stosowanie schematu składającego się z trastuzumabu i antracyklin, jednak wskazuje na zagrożenie znacznym wzrostem kardiotoksyczności.

Organizacja SIGN 2005 [82] zaleca w I linii leczenia uogólnionego raka piersi HER2(+) stosowanie trastuzumabu. Zgodnie z tymi wytycznymi, współczynnik odpowiedzi w przypadku leczenia trastuzumabem jest porównywalny z uzyskiwanym w trakcie leczenia tamoksyfenem, letrozolem, doksorubicyną oraz doksorubicyną w skojarzeniu z winorelbiną.

Wytyczne dotyczące leczenia raka piersi HER2(+)

Według wytycznych ESMO z roku 2012 [36] w raku piersi HER2(+) zalecane jest stosowanie terapii anty-HER, która składać się może z trastuzumabu w monoterapii lub w skojarzeniu z lapatynibem oraz z chemioterapii bądź hormonoterapii. Organizacja wskazuje również na radioterapię w przypadku uciążliwych przerzutów do kości bądź przerzutów do mózgu.

Wytyczne ESMO z roku 2012 [36] w I linii wskazują na zalety stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią. Schemat ten wpływa na poprawę wskaźnika odpowiedzi na leczenie, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, a także na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego.

Kolejnym schematem w leczeniu raka piersi HER2(+) zalecanym przez tę samą organizację jest T-DM1 (nowy schemat składający się z trastuzumabu emtansyny¹), który został zarejestrowany przez FDA, natomiast proces rejestracji przez EMA jest w toku. Wykazuje on jednak wyższą skuteczność w odniesieniu do czasu wolnego od progresji choroby niż trastuzumab w skojarzeniu z docetakselem w I linii leczenia.

Zgodnie z wytycznymi NBOCC 2010 [60] u chorych na zaawansowanego raka piersi HER2(+) zalecana jest terapia trastuzumabem.

3.9.2. Rekomendacje finansowe

Ze względu na niewielką liczbę rekomendacji dotyczących finansowania, które odnoszą się bezpośrednio do ocenianej populacji docelowej, zastosowano szerokie kryteria wyszukiwania. Włączano w związku z tym zalecenia, które spełniały minimum jedno kryterium zaliczające je do populacji docelowej, czyli: HER2(+), zaawansowany, nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowany lub ze wznową

¹ Trastuzumab emtansyna (ang. *trastuzumab emtasine*, T-DM1) – jest to przeciwciało monoklonalne, które składa się z trastuzumabu, do którego linkerem dołączony jest, działający silnie cytotoksycznie, inhibitor tubuliny (DM-1) o podobnym mechanizmie działania co alkaloidy vinca. Po połączeniu T-DM1 z receptorem HER2, następuje uwolnienie DM-1 do wnętrza komórki nowotworowej, co prowadzi do jej śmierci. Stosowanie T-DM1 wydaje się dawać lepsze efekty leczenia (dłuższy czas przeżycia całkowitego oraz czasu wolnego od progresji choroby) w porównaniu do stosowanych obecnie terapii, przy mniejszej toksyczności (w porównaniu do lapatynibu stosowanego łącznie z kapecytabiną) [101]

miejscową) rak piersi, I linia leczenia oraz jednocześnie charakterystyka populacji nie była sprzeczna z populacją docelową (np. chorzy wcześniej leczeni).

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 23 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje, w tym:

Rekomendacje dotyczące pertuzumabu:

- Rekomendacja *Blue Cross – Blue Schield* (BCBS, amerykańskie stowarzyszenie zrzeszające niezależne spółki działające na rzecz opieki zdrowotnej) z 2013 roku dotycząca stosowania pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i taksanem w leczeniu nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, ze wznową miejscową) lub uogólnionego raka piersi HER2(+) [9];

Rekomendacje dotyczące trastuzumabu:

- Rekomendacja *Blue Cross – Blue Schield* (BCBS, amerykańskie stowarzyszenie zrzeszające niezależne spółki działające na rzecz opieki zdrowotnej) z 2013 roku dotycząca stosowania trastuzumabu w leczeniu raka piersi HER2(+) jako terapii adjuwantowej, neoadjuwantowej oraz z powodu uogólnionego raka piersi HER2(+) [10];
- Rekomendacja *All Wales Medicine Strategy Group* (AWMSG, walijska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2012 dotycząca trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową, następnie terapia adjuwantowa w leczeniu wczesnego raka piersi HER(+) miejscowo zaawansowanego (w tym zapalnego) lub guzach > 2 cm średnicy HER [3].
- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z roku 2012 dotycząca trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w I linii leczenia uogólnionego raka piersi HER2(+) [68];
- Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS) z roku 2008 dotycząca trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi HER2(+), po menopauzie, nieleczonych wcześniej trastuzumabem [42];

- Rekomendacja *Scottish Medical Consortium* (SMC) z roku 2007 dotycząca trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu uogólnionego raka piersi [87];
- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z roku 2005 dotycząca leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z paklitakselem w I linii leczenia raka piersi HER2(+) z powodu przerzutów u chorych z przeciwwskazaniami do antracyklin [67];
- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z roku 2002 dotycząca leczenia trastuzumabem zaawansowanego stadium raka piersi [70].

Rekomendacje dotyczące lapatynibu:

- Rekomendacja *Cancer Care Ontario* (CCO, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z roku 2012 dotycząca lapatynibu w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na uogólnionego raka piersi HER2(+) oraz które nie mają przeciwwskazań do stosowania hormonoterapii [14];
- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z roku 2012 dotycząca lapatynibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na uogólnionego raka piersi HER2(+) w I linii [69];
- Rekomendacja *Scottish Medical Consortium* (SMC) z roku 2012 dotycząca lapatynibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu uogólnionego raka piersi z nadekspresją HER2 (ErbB2) i z obecnością receptorów hormonalnych w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy u kobiet po menopauzie, u których nie jest wskazana chemioterapia (chorzy w badaniu nie byli wcześniej leczeni trastuzumabem ani inhibitorami aromatazy) [86];
- Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS, francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2010 dotycząca lapatynibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na uogólnionego raka piersi HER(+), z przeciwwskazaniami do chemioterapii, nieleczonych wcześniej trastuzumabem ani inhibitorem aromatazy [43];

Rekomendacje dotyczące bewacyzumabu:

- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z roku 2012 dotycząca bewacyzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną w I linii leczenia przerzutowego raka piersi [63];
- Rekomendacja *Scottish Medical Consortium* (SMC) z roku 2012 dotycząca bewacyzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną w I linii leczenia chorych z uogólnionym rakiem piersi, u których niewskazane jest leczenie taksanami lub antracyklinami [84];
- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z roku 2011 dotycząca bewacyzumabu w skojarzeniu z taksanem w I linii leczenia przerzutowego raka piersi [64];
- Rekomendacja *Scottish Medical Consortium* (SMC) z roku 2007 dotycząca bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem w I linii leczenia chorych na uogólnionego raka piersi [83];

Rekomendacje dotyczące kapecytabiny w schemacie z docetakselem:

- Rekomendacja *Scottish Medical Consortium* (SMC) z roku 2003 dotycząca kapecytabiny w leczeniu zaawansowanego/uogólnionego raka piersi jako monoterapia u chorych leczonych wcześniej antracyklinami i taksanem, oraz w skojarzeniu z docetakselem u chorych nieleczonych wcześniej antracyklinami [85].

Rekomendacje dotyczące winorelbiny:

- Rekomendacja *All Wales Medicine Strategy Group* (AWMSG, walijska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2007 dotycząca winorelbiny w monoterapii w leczeniu raka piersi w III lub IV stopniu zaawansowania, po nawrocie choroby lub wystąpieniu oporności na leczenie antracyklinami [4].

Rekomendacje dotyczące gemcytabiny:

- Rekomendacja *Cancer Care Ontario* (CCO, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z roku 2011

dotycząca gemcytabiny w skojarzeniu z docetakselem w I i II linii leczenia chorych na przerzutowego raka piersi, u których istnieje ryzyko wystąpienia toksyczności po zastosowaniu schematu kapecytabiny i docetakselu. Rekomendacja dotyczy także gemcytabiny w skojarzeniu z paklitakselem w I linii leczenia przerzutowego raka piersi, u chorych, które nie otrzymały wcześniejszej terapii (neo)adjuwantowej składającej się z antracyklin. Ponadto, rekomendacja odnosi się do gemcytabiny w skojarzeniu z epirubicyną oraz paklitakselem w I linii leczenia chorych na przerzutowego raka piersi [15];

- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z roku 2010 dotycząca gemcytabiny w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu przerzutowego raka piersi, w przypadku, gdy leczenie docetakselem w monoterapii bądź w skojarzeniu z kapecytabiną jest również możliwe [66];
- Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS, francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2004 dotycząca gemcytabiny w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu chorych na raka piersi z przerzutami, u których wystąpił nawrót po chemioterapii (neo)adjuwantowej [41].

Rekomendacje dotyczące fulwestrantu:

- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z roku 2011 dotycząca fulwestrantu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi ER(+), u chorych po menopauzie, u których nastąpił nawrót choroby w czasie lub po zakończeniu leczenia adjuwantowego anty-ER bądź u których nastąpiła progresja choroby w czasie tego leczenia [65];
- Rekomendacja *Cancer Care Ontario* (CCO, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z roku 2008 dotycząca fulwestrantu w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których nie stosowano wcześniej terapii hormonalnej bądź chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej oraz które nie stosowały adjuwantowej terapii hormonalnej (w czasie ubiegłych 12 miesięcy). Rekomendacja dotyczy także fulwestrantu w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na miejscowo zaawansowanego lub

przerzutowego raka piersi ER(+) i/lub PgR(+), u których nastąpiła wznowa po terapii adjuwantowej z tamoksyfenem lub progresja w czasie leczenia tamoksyfenem z powodu choroby zaawansowanej [13].

Poniżej przedstawiono opisy odnoszące się do analizowanych rekomendacji. Szczegółowe zestawienie włączonych dokumentów przedstawiono w załączniku 8.2.

BCBS w rekomendacji z 2013 [9] uznało za zasadne stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i taksanem (paklitakselem bądź docetakselem) w leczeniu uogólnionego raka piersi HER2(+). Schemat ten w ramach BCBS nie jest natomiast zalecany w leczeniu miejscowo-zaawansowanego raka piersi, wznowach miejscowych raka piersi HER2(+). Ta sama organizacja [10] zaleca także stosowanie trastuzumabu w leczeniu uogólnionego raka piersi HER2(+).

AWMSG 2012 [3] rekomenduje stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową, po której stosuje się terapię adjuwantową w leczeniu wczesnego raka piersi HER2(+), miejscowo-zaawansowanego (w tym zapalnego) lub guza o średnicy powyżej 2 cm. Pozytywną rekomendację dla trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy wydał również HAS w 2008 roku [42] w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi HER2(+), po menopauzie, nieleczonych wcześniej trastuzumabem, a także NICE w 2002 oraz 2005 roku [67] dla trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi HER2 oraz u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia antracyklinami. Pozostałe dwie rekomendacje dotyczą trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy (NICE 2012 [69] oraz SMC 2007 [87]) są negatywne. Pierwsza z nich dotyczy I linii leczenia uogólnionego raka piersi HER2(+) u kobiet po menopauzie, natomiast druga jedynie uogólnionego raka piersi. Powodem wydania negatywnej rekomendacji przez NICE w 2012 roku [69] był m.in. fakt, że schemat ten nie ma znaczącego wpływu na czas przeżycia całkowitego. Natomiast rekomendacja SMC z roku 2007 [87] jest negatywna ze względu na brak złożenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Lapatynib otrzymał dwie negatywne oraz dwie pozytywne rekomendacje. Pozytywna rekomendacja wydana przez CCO w 2012 roku [14] dotyczy leczenia w skojarzeniu

z letrozolem u kobiet po menopauzie chorych na raka piersi HER2(+), bez przeciwwskazań do leczenia hormonalnego. Druga pozytywna rekomendacja (HAS z roku 2010 [43]) dotyczy lapatynibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy. Jest on rekomendowany w leczeniu kobiet z uogólnionym rakiem piersi HER2(+) po menopauzie, u których istnieją przeciwwskazania do chemioterapii. Chore te nie mogły stosować wcześniej leczenia trastuzumabem ani inhibitorem aromatazy. Negatywne rekomendacje wydane przez NICE w roku 2012 [69] oraz SMC 2012 [86] dotyczą lapatynibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy. Pierwsza z nich dotyczy I linii leczenia kobiet po menopauzie z rozpoznaniem uogólnionym rakiem piersi HER2(+). Negatywną rekomendację uzasadniono brakiem istotnego wpływu na przeżycie całkowite. Z kolei rekomendacja SMC 2012 [86] dotyczy leczenia chorych na uogólnionego raka piersi HER2(+) oraz z obecnością receptorów hormonalnych u kobiet po menopauzie z przeciwwskazaniami do chemioterapii, nieleczonych wcześniej trastuzumabem ani inhibitorami aromatazy. Powodem wydania negatywnej rekomendacji był brak złożenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Wszystkie rekomendacje (NICE z 2012 roku [63], SMC z roku 2012 [84], NICE z 2011 roku [64] oraz SMC z roku 2007 [83]) odnalezione dla bewacyzumabu są negatywne.

Rekomendacje NICE 2012 oraz SMC 2012 dotyczą bewacyzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną w I linii leczenia chorych z uogólnionym rakiem piersi z przeciwwskazaniami do leczenia taksanami lub antracyklinami (NICE 2012 dodatkowo wskazuje na chorych, u których antracykliny lub taksany stosowano w ramach terapii adjuwantowej w czasie wcześniejszych 12 miesięcy). NICE 2012 uzasadniło negatywną rekomendację nieprzekonującymi wynikami analizy ekonomicznej opartymi jedynie na podgrupie chorych leczonych wcześniej taksanem. Uzasadnieniem wydania negatywnej rekomendacji SMC 2012 była nieistotna klinicznie poprawa w przeżyciu całkowitym oraz niewystarczająco przekonująca analiza ekonomiczna. Rekomendacja NICE 2011 dotyczy bewacyzumabu w skojarzeniu z taksanem w I linii leczenia przerzutowego raka piersi. Wydanie negatywnej rekomendacji uzasadniono tym, że schemat ten nie jest

w ramach NHS efektywną kosztowo opcją terapeutyczną. Rekomendacja SMC 2007 dotyczy bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem. Powodem wydania negatywnej rekomendacji był brak złożenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Kolejna rekomendacja, wydana przez SMC w 2003 roku [85] odnosi się do kapecytabiny w monoterapii bądź w skojarzeniu z docetakselem. Kapecytabina jest rekomendowana do ograniczonego użytku w ramach NHS Scotland w leczeniu zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi u chorych leczonych wcześniej antracyklinami i taksanem (w przypadku kapecytabiny w monoterapii) oraz u chorych nieleczonych wcześniej antracyklinami (w przypadku kapecytabiny w skojarzeniu z docetakselem).

Dokument dotyczący winorelbiny, wydany przez AWMSG w 2007 [4] roku wskazuje, że stosowana doustnie w monoterapii otrzymała pozytywną rekomendację w leczeniu raka piersi w III lub w IV stopniu zaawansowania w przypadku nawrotu choroby bądź po wystąpieniu oporności na leczenie antracyklinami.

Odnaleziono również 3 rekomendacje dotyczące gemcytabiny. Zgodnie z rekomendacjami wydanymi przez CCO w 2011 roku [15] oraz przez NICE w 2010 roku [66], lek ten w skojarzeniu z docetakselem może stanowić alternatywę dla kapecytabiny w skojarzeniu z docetakselem w I oraz w II linii chemioterapii u chorych na przerzutowego raka piersi (NICE 2010 wydał rekomendację tylko dla I linii). Pozytywna rekomendacja dla tego schematu została także wydana przez HAS w 2004 roku [41] w leczeniu chorych na raka piersi z przerzutami, u których wystąpił nawrót po adjuwantowej/neoadjuwantowej chemioterapii (podkreślono, że terapia powinna zawierać antracykliny, chyba, że jest to niezgodne ze wskazaniami klinicznymi). Ponadto CCO 2011 rekomenduje skojarzenie gemcytabiny z paklitakselem w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi, u chorych, które nie stosowały wcześniej antracyklin w leczeniu (neo)adjuwantowym. Gemcytabina nie jest natomiast rekomendowana przez tę organizację w monoterapii u chorych, którym zaleca się stosowanie chemioterapii zawierającej antracykliny w I linii leczenia. Gemcytabina w skojarzeniu z epirubicyną oraz paklitakselem również otrzymała

negatywną rekomendację od CCO w 2011 roku w tej samej populacji. Powodem wydania negatywnej rekomendacji był brak istotnych statystycznie różnic w wynikach między grupami stosującymi gemcytabinę w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii a grupami kontrolnymi bądź schematy te osiągały w badaniach klinicznych gorsze wyniki.

Ostatnie dwie rekomendacje dotyczą fulwestrantu i zostały wydane przez NICE w 2011 roku [65] oraz CCO w 2008 roku [13]. Pierwsza z nich dotyczy fulwestrantu jako alternatywy dla inhibitora aromatazy w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi ER(+), u chorych po menopauzie, u których nastąpił nawrót choroby w czasie lub po zakończeniu leczenia adjuwantowego anty-ER bądź u których nastąpiła progresja choroby w czasie tego leczenia. Rekomendacja jest negatywna, ponieważ istniała możliwość uchybień metodologicznych w przeprowadzonych badaniach klinicznych oraz w przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizie dotyczących ocenianego leku. Druga rekomendacja dotyczyła fulwestrantu jako alternatywy dla tamoksyfenu w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których nie stosowano wcześniej terapii hormonalnej bądź chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej oraz które nie stosowały adjuwantowej terapii hormonalnej (w czasie ostatnich 12 miesięcy). Rekomendacja jest negatywna, ponieważ nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w skuteczności między grupą stosującą fulwestrant a grupą stosującą tamoksyfen bądź wyniki okazały się gorsze niż w grupie kontrolnej. W dokumencie CCO z 2008 roku zaznaczono jednak, że fulwestrant może stanowić alternatywę dla anastrozolu w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi ER(+) i/lub PgR(+), u których nastąpiła wznowa po terapii adjuwantowej z tamoksyfenem lub progresja w czasie leczenia tamoksyfenem z powodu choroby zaawansowanej.

3.9.3. Wytyczne polskie

Przeprowadzono wyszukiwanie baz medycznych, stron internetowych oraz innych źródeł. W jego wyniku zidentyfikowano dokument Polskiej Unii Onkologii z 2011 roku (PUO 2011) [76], opisujących aktualne standardy postępowania terapeutycznego

u chorych z rakiem piersi w Polsce. Nie odnaleziono innych rekomendacji we wskazanej populacji wydanych przez polskie organizacje zrzeszające klinicystów z danej dziedziny medycyny.

Poniżej przedstawiono opis wytycznych PUO z 2011, natomiast szczegółowe zestawienie zaleceń zawartych w powyższym dokumencie znajduje się w załączniku 8.3.

Wytyczne dotyczące I linii leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi (III stopień)

Zgodnie z wytycznymi PUO z 2011 roku [76] w tym wskazaniu należy stosować indukcyjną chemioterapię w skojarzeniu z antracyklinami bądź taksanami (szczególne korzyści przynosi zastosowanie docetakselu). W przypadku chorych z rakiem HER2(+) zalecana jest także chemioterapia w skojarzeniu z trastuzumabem. Chore po menopauzie z silną ekspresją ER i PgR mogą być leczone hormonoterapią zamiast chemioterapią.

Wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego w przypadku nawrotów miejscowych lub regionalnych

Według wytycznych PUO z 2011 [76] chore, które nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego należy poddać radioterapii. Chore z nawrotami w okolicach węzłów chłonnych należy leczyć z zastosowaniem radioterapii ściany klatki piersiowej i regionalnych węzłów chłonnych. W przypadku chorych z nawrotem miejscowym lub regionalnym rola uzupełniającej chemioterapii nie została do końca wyjaśniona, ale może być ona rozważana w przypadku wyjątkowo niekorzystnych czynników rokowniczych. Raki z nadekspresją ER/PgR należy leczyć uzupełniającą hormonoterapią. U chorych z rakiem HER2(+) powinno stosować się trastuzumab, w szczególności, jeśli nie był stosowany w leczeniu uzupełniającym.

Wytyczne dotyczące I linii leczenia uogólnionego rak piersi (IV stopień) HER2(+)

W przypadku chorych z rakiem piersi ER(+) bez masywnego lub objawowego zajęcia narządów mięszzowych należy stosować hormonoterapię także w skojarzeniu z trastuzumabem lub lapatynibem.

U chorych z rakiem piersi ER(+) oraz ER(-) z masywnym lub objawowym zajęciem narządów mięszzowych, zgodnie z wytycznymi PUO z roku 2011 [76], należy stosować chemioterapię z trastuzumabem bądź lapatynibem. Natomiast chore z rakiem ER(-) piersi bez masywnego lub objawowego zajęcia narządów mięszzowych powinny być leczone chemioterapią w skojarzeniu z trastuzumabem bądź lapatynibem lub trastuzumabem w monoterapii. W tych wskazaniach lapatynib jest zalecany z chemioterapią u chorych, które wcześniej były leczone trastuzumabem w leczeniu uzupełniającym.

Pozostałe schematy stosowane w powyższym wskazaniu to m.in. trastuzumab w monoterapii, trastuzumab w skojarzeniu z docetakselem bądź paklitakselem. Zalecane jest także leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z hormonoterapią. Ponadto zaleca się lapatynib w schemacie z inhibitorami aromatazy (jest on jednak niewskazany u chorych z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory, z zaburzeniami wchłaniania oraz u chorych, którzy przyjmują leki wywołujące ujemną interakcję z lapatynibem). Polska Unia Onkologii nie zaleca stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z antracyklinami u osób z chorobami sercowo-naczyniowymi oraz ciężką dusznością spoczynkową związaną z zaawansowanym nowotworem.

Wytyczne dotyczące I linii leczenia uogólnionego raka piersi (IV stopień)

W tym wskazaniu, Polska Unia Onkologii zaleca hormonoterapię: u chorych przed menopauzą leczenie tamoksyfenem a także kastrację, natomiast u chorych po menopauzie leczenie tamoksyfenem i niesteroidowymi inhibitorami aromatazy. Zgodnie z wytycznymi PUO z roku 2011 [76], bewacyzumab nie ma wskazań do stosowania w praktyce klinicznej. Dodatkowo stosuje się też leczenie odpowiednie

do miejsca przerzutu, np.: bisfosfoniany w przypadku przerzutów do kości. W powyższym wskazaniu zalecana jest również radioterapia.

3.9.4. Podsumowanie polskich i zagranicznych wytycznych postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych

Leczenie raka piersi, jak wykazano we wcześniejszych rozdziałach, różni się w zależności od fenotypu oraz stopnia zaawansowania (np. HER2(+), miejscowo zaawansowany), a niejednokrotnie także od wieku chorej (np. przed lub po menopauzie). W związku z tym także wytyczne i rekomendacje stosują podział leczenia, uwzględniając typ raka, stopień zaawansowania choroby, wiek chorej itd.

Podsumowując wytyczne i rekomendacje przedstawione w powyższych rozdziałach można wywnioskować, że jedną z najczęściej stosowanych terapii jest m.in. chemioterapia. Jest ona stosowana w przypadku nieoperacyjnego raka piersi ze wznową miejscową, jak i miejscowo zaawansowanego raka piersi (w I linii). Chemioterapię wraz z terapią celowaną – trastuzumabem lub lapatynibem, stosuje się również w I linii leczenia uogólnionego raka piersi HER2(+), ER(+) oraz w przypadku ER(-). Zgodnie ze standardami leczenia chemioterapia stosowana jest w tym samym wskazaniu także bez określenia linii oraz dokładnego schematu, natomiast chemioterapia z zastosowaniem trastuzumabu bądź lapatynibu (lub stosowanie tych leków w monoterapii) zalecane jest ogólnie w leczeniu raka piersi HER2(+) (również z wyszczególnieniem I linii leczenia).

Na podstawie analizy polskich oraz zagranicznych wytycznych i rekomendacji do możliwych do zastosowania schematów leczenia, składających się z trastuzumabu i chemioterapii w leczeniu choroby przerzutowej zalicza się:

- trastuzumab + docetaksel lub paklitaksel;
- trastuzumab + docetaksel + karboplatyna²;
- trastuzumab + paklitaksel + karboplatyna³;

²Zgodnie z informacją zamieszczoną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Herceptin®* schemat jest **niezarejestrowany** w leczeniu przerzutowego raka piersi. Do zarejestrowanych schematów w leczeniu przerzutowego raka piersi należy jedynie trastuzumab w skojarzeniu z docetakselem lub paklitakselem.

- trastuzumab + winorelbina⁴;
- trastuzumab + kapecytabina⁵.

Ponadto schematem zalecanym w leczeniu chorych z nawrotowym lub uogólnionym rakiem piersi HER2(+) w I linii leczenia jest schemat składający się z pertuzumabu, trastuzumabu i taksanu (tj. docetakselu lub paklitakselu).

Trastuzumab w leczeniu zaawansowanego raka piersi, wykazującego nadekspresję receptora HER2, zwykle nie jest rekomendowany w skojarzeniu z antracyklinami ze względu na niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. U chorych z koekspresją receptorów estrogenowych, możliwe jest prowadzenie skojarzonego leczenia z inhibitorami aromatazy.

Dostępną metodą leczenia jest również hormonoterapia. Stanowi ona opcję terapeutyczną zalecaną w przypadku nieoperacyjnego raka piersi ze wznową miejscową lub miejscowo zaawansowanego (także w I linii) a także uogólnionego raka piersi. Metoda leczenia nawrotowego, uogólnionego lub IV stopnia raka piersi HER2(+) z wykorzystaniem hormonoterapii stosowana jest w zależności od wieku chorej. U chorych przed menopauzą stosuje się ją wraz z selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego oraz z zahamowaniem czynności jajników, natomiast u kobiet po menopauzie zaleca się to samo leczenie, oprócz zahamowania czynności jajników. W raku piersi HER2(+), zalecane jest natomiast stosowanie hormonoterapii w skojarzeniu z chemioterapią i terapią celowaną (trastuzumabem lub lapatynibem).

Kolejną, powszechnie stosowaną metodą leczenia jest radioterapia. Zaleca się ją w przypadku nieoperacyjnego raka piersi ze wznową miejscową, miejscowo zaawansowanego raka piersi, a także w leczeniu raka piersi HER2(+).

³ j.w.

⁴ Zgodnie z informacją zamieszczoną w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Herceptin®* schemat jest **niezarejestrowany** w leczeniu przerzutowego raka piersi. Do zarejestrowanych schematów w leczeniu przerzutowego raka piersi należy jedynie trastuzumab w skojarzeniu z docetakselem lub paklitakselem.

⁵ j.w.

Ponadto, zalecane jest również stosowanie lapatynibu w skojarzeniu z kapecytabiną, szczególnie u chorych w I linii leczenia z nawrotowym lub uogólnionym rakiem piersi HER2(+), leczonych wcześniej antracyklinami, taksanami i trastuzumabem w chorobie uogólnionej. Należy jednak pamiętać, że lapatynib przez część organizacji nie jest rekomendowany. Lapatynib stosowany w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy uzyskał zarówno pozytywne, jak i negatywne rekomendacje w I linii leczenia uogólnionego raka piersi HER2(+). Pozytywne rekomendacje dotyczyły stosowania lapatynibu w schemacie z letrozolem w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na uogólnionego raka piersi HER2(+) oraz u tych, które nie mają przeciwwskazań do stosowania hormonoterapii, natomiast negatywne wynikały z przyczyn ekonomicznych lub nie złożenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Bewacyzumab nie jest rekomendowany w I linii uogólnionego raka piersi, zarówno w skojarzeniu z paklitakselem, jak i kapecytabiną. Z kolei kapecytabina uzyskała pozytywną rekomendację w leczeniu zaawansowanego/uogólnionego raka piersi, zarówno jako monoterapia u chorych leczonych wcześniej antracyklinami i taksanem, jak i w skojarzeniu z docetakselem u chorych nieleczonych wcześniej antracyklinami. Należy podkreślić, że rekomendacje dotyczące bewacyzumabu i kapecytabiną nie odnoszą się do terapii raka HER2 (+).

Wytyczne wskazują również na możliwość zastosowania T-DM1 (trastuzumab emtansyna), który zalecany jest w I linii leczenia raka piersi HER2. Został zarejestrowany przez FDA, natomiast proces rejestracji przez EMA jest w toku. Wykazuje on jednak wyższą skuteczność w odniesieniu do czasu wolnego od progresji choroby niż trastuzumab w skojarzeniu z docetakselem w I linii leczenia.

Na podstawie zagranicznych oraz polskich wytycznych oraz zagranicznych rekomendacji finansowych wywnioskowano, że w leczeniu nieoperacyjnego lub uogólnionego raka piersi HER2(+) stosowana jest przede wszystkim terapia celowana tj. trastuzumab lub lapatynib (rejestracja wskazuje na leczenie skojarzone z kapecytabiną po terapii trastuzumabem stosowanym w chorobie uogólnionej) w skojarzeniu z chemioterapią, w skojarzeniu z hormonoterapią lub w monoterapii.

W populacji docelowej rekomendowane jest także zastosowanie terapii składającej się z pertuzumabu, trastuzumabu oraz taksanu (docetakselu lub paklitakselu).

3.9.5. Aktualna praktyka leczenia raka piersi w Polsce

3.9.5.1. Program lekowy

Obecnie zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r* (obowiązującym od 1 lipca 2013 roku), w Polsce obowiązuje *Program lekowy leczenia raka piersi* [72]. W ramach tego programu finansowane jest ze środków publicznych leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem oraz leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną. Chorzy kwalifikowani do powyższego programu lekowego muszą mieć przede wszystkim potwierdzoną nadekspresję białka receptorowego HER2 lub amplifikację genu HER2 w komórkach raka.

Pozostałe kryteria kwalifikacji i wyłączenia z *Programu lekowego leczenia raka piersi* oraz szczegółowy opis leczenia i badań wykonywanych w trakcie trwania tego programu znajduje się w załączniku 8.4.

3.9.5.2. Badania ankietowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4. Interwencja – pertuzumab

Produkt leczniczy Perjeta® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 4 marca 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited. Perjeta® dostępna jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Jedna fiolka o pojemności 14 ml, przeznaczona do jednorazowego użytku, zawiera 420 mg pertuzumabu, co odpowiada 30 mg/ml roztworu [27].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) [52] pertuzumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, leki przeciwnowotworowe, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne L01XC13.

4.1. Działanie leku

Pertuzumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, który ze względu na mechanizm swojego molekularnego oddziaływania zaliczany jest do nowej grupy leków zapobiegających dimeryzacji (HDIs, ang. *HER2 dimerization inhibitors*) receptora HER2 z receptorem HER1, HER3, HER4. Pertuzumab selektywnie wiąże się z epitopem umieszczonym na domenie zewnątrzkomórkowej receptora HER2 (subdomenie II) blokując w ten sposób zależną od liganda heterodimeryzację receptora HER-2 z receptorem HER3.

W badaniach *in vitro* wykazano, że HER3 odgrywa istotną rolę w aktywacji receptora HER2, a tym samym w aktywacji ścieżki przekazywania sygnału indukowanego przez receptor HER2 [59]. Aktywny heterodimer HER2-HER3 cechuje najsilniejsze pobudzenie wewnątrzkomórkowego szlaku przekazywania sygnału, a tym samym pobudzenie wzrostu i rozwoju raka piersi [32, 45, 98].

W efekcie pertuzumab hamuje inicjowaną przez heterodimeryzację HER2-HER3, aktywację podziałów komórkowych zachodzącą przy udziale: szlaku indukowanego przez kinazę aktywowaną mitogenami (MAPK, ang. *mitogen-activated protein kinases*) oraz szlaku indukowanego przez fosfatydyloinozytolo-3-kinazę (PI3K, ang.

phosphoinositide 3-kinase). Zatrzymanie tych szlaków może skutkować odpowiednio zatrzymaniem wzrostu komórek i ich apoptozą. Ponadto, pertuzumab jest silnym mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, ang. *Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity*). Pertuzumab w monoterapii hamuje proliferację ludzkich komórek nowotworowych, natomiast pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem znacznie zwiększył działanie przeciwnowotworowe w modelach ksenoprzeszczepów wykazujących nadekspresję HER2 [27].

Mechanizm molekularnego oddziaływania pertuzumabu stanowi komplementarne uzupełnienie mechanizmu molekularnego oddziaływania trastuzumabu, który blokuje ścieżki przekazywania sygnału przewodzonego przez HER2 [89].

Skojarzenie pertuzumabu z trastuzumabem jest innowacyjną opcją terapeutyczną i wydaje się być najkorzystniejszą ze względu na fakt, kompleksowego zablokowania sygnału indukowanego przez HER2, zarówno ścieżki przekazywania sygnału przez HER2, jak i ścieżki przekazywania sygnału indukowanej powstaniem aktywnego heterodimeru receptora HER2 z HER3.

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Pertuzumab jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z trastuzumabem i docetakselem u dorosłych chorych na raka piersi HER2(+) z przerzutami lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej za pomocą terapii przeciw-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej [27].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Zalecana początkowa dawka nasycająca pertuzumabu to 840 mg w postaci 60-minutowego wlewu dożylnego, następnie co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca 420 mg w postaci 30-60-minutowego wlewu [27].

Zalecana początkowa dawka nasycająca trastuzumabu to 8 mg/kg masy ciała w postaci wlewu dożylnego, następnie co 3 tygodnie podawana jest dawka podtrzymująca w wielkości 6 mg/kg masy ciała [27].

Zalecana początkowa dawka docetakselu to 75 mg/m², następnie docetaksel podaje się co 3 tygodnie. W kolejnych cyklach dawka może być zwiększona do 100 mg/m², o ile początkowa dawka była dobrze tolerowana [27].

Produkty lecznicze powinny być podawane sekwencyjnie. Pertuzumab i trastuzumab mogą być przyjmowane w dowolnej kolejności a jeśli chory przyjmuje docetaksel, lek ten powinien zostać podany po pertuzumabie i trastuzumabie. Zaleca się okres obserwacji trwający 30-60 minut po każdym wlewie pertuzumabu oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego wlewu trastuzumabu bądź docetakselu [27].

Pertuzumab podaje się do wystąpienia progresji choroby lub niepoddającej się leczeniu toksyczności [27].

5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [81] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) [99], należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] w
Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 roku).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.* [72] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [81] oraz art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy refundacyjnej* [99].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



6. Analiza systemu refundacji

6.1. Sposób finansowania pertuzumabu

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, że pertuzumab nie znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.*, regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.* i nie jest refundowany.

Celem raportu HTA będzie wykazanie zasadności finansowania pertuzumabu w ramach odpowiedniego programu lekowego (*Program lekowy leczenia zaawansowanego raka piersi*).

6.2. Sposób finansowania komparatorów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.*, (część B – *Leki dostępne w ramach programu lekowego*) regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.* [72]. Na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r.* (załącznik B.9. *Leczenie raka piersi*) [72] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r., (część B – Leki dostępne w ramach programu lekowego oraz część C – Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) regulowanym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r., (część C – Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) regulowanym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r., (część A – Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym) regulowanym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r., (część B – Leki dostępne w ramach programu lekowego) regulowanym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r. [72]. Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. (załącznik B.9. Leczenie raka piersi) [72] [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wykazie refundowanych leków,

środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r., (część B – Leki dostępne w ramach programu lekowego oraz część C – Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym) regulowanym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.

[72].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7. Podsumowanie analiz

7.1. Analiza kliniczna

W ramach analizy klinicznej wykonano przegląd systematyczny zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [81] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [44]. Do analizy klinicznej włączono badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane *a priori* zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

- **populacja:** nieoperacyjny (miejscowo zaawansowany, wznowa miejscowa) lub uogólniony rak piersi HER2(+); chore, u których nie stosowano w przeszłości terapii anty-HER2 lub chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi;
- **interwencja:** pertuzumab stosowany w schemacie z trastuzumabem i docetakselem (PERT+TRAS+DOC):
 - pertuzumab w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce wysycającej wynoszącej 840 mg, następnie co 3 tygodnie w dawce podtrzymującej równej 420 mg;
 - trastuzumab w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w dawce wysycającej wynoszącej 8 mg/kg m.c., następnie co 3 tygodnie w dawce podtrzymującej równej 6 mg/kg m.c.;
 - docetaksel w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji w dawce początkowej wynoszącej 75 mg/m², następnie co 3 tygodnie. W kolejnych cyklach dawka może być zwiększona do 100 mg/m², o ile początkowa dawka była dobrze tolerowana;

- **komparator:**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

○ [REDACTED]

zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* przeglądy systematyczne powinny spełniać minimum kryterium populacji i interwencji (zdefiniowane powyżej);

- **punkty końcowe:** wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. czas przeżycia całkowitego, jakość życia i inne istotne dla danego problemu zdrowotnego oraz profil bezpieczeństwa;
- **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne⁶ z lub bez metaanalizy), badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne

⁶przeglądy spełniające kryteria Cooha [33]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań;

z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (dodatkowa ocena bezpieczeństwa analizowanej interwencji⁷), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, publikacje w formie abstraktów i innych doniesień konferencyjnych, ale tylko takie, które dotyczyć będą badań spełniających kryteria włączenia do analizy opublikowanych w postaci pełnego tekstu.

Skuteczność i bezpieczeństwo pertuzumabu w schemacie z trastuzumabem i docetakselem względem [REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

⁷ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

[Redacted text block]

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** nieoperacyjny (miejscowo zaawansowany, wznowa miejscowa) lub uogólniony rak piersi HER2(+); chore, u których nie stosowano terapii anti-HER2 lub chemioterapii z powodu przerzutowego raka piersi.

- [Redacted text block]

- [Redacted text block]

7.1.1. Wyniki analizy klinicznej

7.1.1.1. Skuteczność PERT+TRAS+DOC vs [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Zestawienie wyników przedstawiono zbiorczo, w poniższej tabeli.

Tabela 9.

Wyniki analizy skuteczności dla porównania PERT+TRAS+DOC [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]

[REDACTED]					

*wynik z publikacji [REDACTED]

**wynik z publikacji [REDACTED]

***HR oraz przedział ufności oszacowano za pomocą modelu proporcjonalnych hazardów Cox'a wraz ze stratyfikacją zgodnie z wcześniejszymi schematami leczenia oraz regionem zamieszkania/pochodzenia;

Źródło: opracowanie własne

7.1.1.2. Skuteczność PERT+TRAS+DOC vs [REDACTED]

Ocenę skuteczności schematu PERT+TRAS+DOC względem schematu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Wyniki analizy skuteczności dla porównania PERT+TRAS+DOC względem

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

7.1.1.3. Bezpieczeństwo PERT+TRAS+DOC vs [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zbiorcze zestawienie wyników przedstawiono w poniższej tabeli. Należy podkreślić, że prezentację wyników ograniczono do tych zaburzeń, dla których wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 11.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania PERT+TRAS+DOC względem ██████████

██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████						
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████						
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████						
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

7.1.1.4. Bezpieczeństwo PERT+TRAS+DOC vs [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.1.1.5. Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa pertuzumabu

[REDACTED] zgodnie z zapisami Wytocznych AOTM [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.2. Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce pertuzumabu (Perjeta®) w skojarzeniu z trastuzumabem oraz docetakselem w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+), finansowanego w ramach nowego *Programu lekowego leczenia zaawansowanego raka piersi*. Obecnie pertuzumab nie jest finansowany przez płatnika publicznego.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- I linia leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+).

Interwencja:

- pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem oraz docetakselem (PERT+TRAS+DOC).

Komparatory⁸:

- [REDACTED]

Wyniki: efekty zdrowotne mierzono za pomocą:

- zyskanych lat życia skorygowanych jakością (QALY);
- kosztów interwencji medycznych wyrażonych w polskich złotych (PLN).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+). Wyniki przedstawiono w rozdziale 7.1.1.

[REDACTED]

⁸ Uwzględniono jedynie te komparatory, dla których możliwe było przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej w porównaniu do [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z perspektywy poszerzonej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z *Ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (pacjenta) oraz z perspektywy płatnika publicznego. Jako dodatkową względem perspektyw wskazanych w rozporządzeniu o wymaganiach minimalnych uwzględniono perspektywę społeczną.

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wykonanej z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (dalej zwanej również perspektywą wspólną) uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wykonanej z perspektywy społecznej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.2.1. Wyniki analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej do oceny opłacalności stosowania PERT+TRAS+DOC względem [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[ustalonego na poziomie **105 801 PLN⁹⁾**]. [REDACTED]

⁹ Próg ten zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [100]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010* [73] PKB per capita wyniosło w Polsce 35 267 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **105 801 PLN**.

[REDACTED]

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu pertuzumabu (Perjeta®) w skojarzeniu z trastuzumabem oraz docetakselem (alternatywnie paklitakselem) ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego leczenia zaawansowanego raka piersi w I linii leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+)*.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta oraz z perspektywy płatnika publicznego. [REDACTED]

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3.1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

Na podstawie wydatków budżetowych dla scenariusza „istniejącego” i „nowego” określono koszt inkrementalny związany z podjęciem decyzji dotyczącej wprowadzenia nowego *Programu lekowego leczenia zaawansowanego raka piersi*.

Wyniki przedstawiono [REDACTED] [REDACTED] zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i perspektywie wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Perspektywa płatnika publicznego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text block]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted text block]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Załączniki

8.1. Wytyczne zagraniczne

Tabela 22.
Zagraniczne wytyczne dotyczące leczenia raka piersi

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
NCCN 2013* [61]		
Nawrotowy lub uogólniony rak piersi HER2 (+) (I linia leczenia)	<p>Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pertuzumab + trastuzumab + docetaksel (co 21 dni): <ul style="list-style-type: none"> ○ pertuzumab (dożylnie) 840 mg 1 dnia, następnie 420 mg; ○ trastuzumab (dożylnie) 8 mg/kg, następnie 6 mg/kg; ○ docetaksel (dożylnie) 75-100 mg/m² 1 dnia; 	1
	<ul style="list-style-type: none"> • pertuzumab + trastuzumab + paklitaksel; <ul style="list-style-type: none"> ○ pertuzumab (dożylnie) 840 mg 1 dnia, następnie 420 mg, (co 21 dni); ○ trastuzumab (dożylnie) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni); ○ paklitaksel (dożylnie) 80 mg/ m² 1 dnia (co tydzień). 	2A
	<p>Pozostałe rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna (co 21 dni): <ul style="list-style-type: none"> ○ trastuzumab (dożylnie) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni); ○ paklitaksel (dożylnie) 175 mg/ m² 1 dnia; ○ karboplatyna (dożylnie) (AUC**= 6) 1 dnia. • trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna (co tydzień): <ul style="list-style-type: none"> ○ trastuzumab (dożylnie) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni); ○ paklitaksel (dożylnie) 80 mg/ m² 1, 8 i 15 dnia; ○ karboplatyna (dożylnie) (AUC**=2) 1, 8 i 15 dnia; 	2A

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab + paklitaksel: <ul style="list-style-type: none"> ○ trastuzumab (dożylnie) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni); ○ paklitaksel (dożylnie) 175 mg/ m² 1 dnia (co 21 dni) lub 80-90 mg/ m² 1 dnia (co tydzień); 	2A
	<ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab + docetaksel: <ul style="list-style-type: none"> ○ trastuzumab (dożylnie) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni); ○ docetaksel (dożylnie) 80-100 mg/m² 1 dnia (co 21 dni) lub 35 mg/m² 1 dnia (co tydzień); 	2A
	<ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab + winorelbina: <ul style="list-style-type: none"> ○ trastuzumab (dożylnie) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni); ○ winorelbina (dożylnie) 25 mg/m² 1 dnia (co tydzień); 	2A
	<ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab + kapecytabina: <ul style="list-style-type: none"> ○ trastuzumab (dożylnie) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni); ○ kapecytabina (doustnie) 1 000-1 250 mg/m² dwa razy dziennie 1-14 dnia (co 21 dni). 	2A
<p>Rak piersi HER2(+), ER(+)/PgR(+) nawrotowy, uogólniony lub IV stopnia</p>	<p>Nie stosowano wcześniej hormonoterapii przez 1 rok:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chore przed menopauzą – ablacja lub zahamowanie czynności jajników + hormonoterapia lub selektywne modulatory receptora estrogenowego; • chore po menopauzie – inhibitory aromatazy lub selektywne modulatory receptora estrogenowego lub zmniejszenie liczby receptorów estrogenowych; • chore z przerzutami w obrębie jamy brzusznej – chemioterapia; 	2A
1st International consensus guidelines for advanced breast cancer z 2012 roku*** [21]		
<p>Uogólniony rak piersi HER2(+)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • u chorych ER(+): hormonoterapia i/lub terapia celowana; 	Opinia eksperta
	<ul style="list-style-type: none"> • terapia celowana anty-HER2, o ile nie zachodzą przeciwwskazania, powinna zostać rozpoczęta jak najszybciej; • u chorych ER(+), u których preferowaną formą leczenia jest hormonoterapia (zamiast chemioterapii), zaleca się terapię celowaną anty-HER2 (trastuzumab lub lapatynib) oraz hormonoterapię. 	1A
	<p>Chorzy, u których nastąpił nawrót po terapii adjuwantowej anty-HER2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia celowana anty-HER2(+) – wybór leku anty-HER zależy od jego dostępności w danym kraju. <p>U chorych, którzy otrzymali terapię anty-HER2 jako leczenie neoadjuwantowe, należy rozważyć ponowne zastosowanie terapii celowanej w przypadku uogólnionego raka piersi.</p>	1B

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
Uogólniony rak piersi	Chemioterapia – u chorych z gwałtowną progresją choroby, przerzutami w obrębie narządów wewnętrznych zagrażającymi życiu lub z silną potrzebą kontroli objawów i/lub choroby: <ul style="list-style-type: none"> • skojarzona; • sekwencyjna (preferowana). 	1B
	Chorzy, u których nie stosowano wcześniej taksanów, oporni na leczenie antracyklinami bądź chorzy, u których osiągnięto maksymalną dawkę antracyklin lub stwierdzono toksyczność terapii (kardiotoksyczność), skierowani na kolejną chemioterapię: <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia zawierająca taksan (najlepiej jednolekowa) – leczenie z wyboru; • kapecytabina i winorelbina (w szczególności, jeśli istotną dla chorego kwestią jest uniknięcie łysienia). Taksany mogą być stosowane w I linii leczenia uogólnionego raka (jeśli były stosowane w terapii adjuwantowej), w szczególności, jeśli u chorego stwierdzono 1-roczyzny czas przeżycia bez objawów choroby.	1A
	Chorzy leczeni wcześniej antracyklinami bądź taksanami (w terapii adjuwantowej bądź z powodu uogólnienia raka), niewymagający chemioterapii skojarzonej: <ul style="list-style-type: none"> • kapecytabina w monoterapii (preferowana). 	1B
	<ul style="list-style-type: none"> • Czas stosowania leczenia powinien być dostosowany do chorego. 	Opinia ekspercka
	<ul style="list-style-type: none"> • Zwykle leczenie stosuje się do momentu wystąpienia progresji choroby bądź wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (zdefiniowanej wraz z chorym) 	1B
	<ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab w skojarzeniu z taksanem w I linii leczenia wpływa na czas wolny od progresji choroby jedynie w umiarkowany sposób, natomiast nie zaobserwowano wpływu na czas przeżycia całkowitego. Może stanowić rozwiązanie jedynie w wybranych przypadkach. 	1A
Uogólniony rak piersi u mężczyzn	Chorzy z rakiem ER(+) <ul style="list-style-type: none"> • hormonoterapia (o ile nie istnieje przypuszczenie dot. oporności na hormonoterapię bądź u chorego występuje gwałtownie postępująca progresja choroby, wymagająca szybkiego podjęcia leczenia); • tamoksyfen (preferowany); • w przypadku, gdy chory powinien otrzymać inhibitor aromatazy, należy podać także LHRH lub przeprowadzić orchidektomię. 	Opinia ekspercka
ESMO 2012 [36]		
Wznowa miejscowa	<ul style="list-style-type: none"> • Działania mające na celu wyleczenie (jeśli możliwe należy wyciąć guza). 	b/d

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
Nieoperacyjny rak piersi ze wznową miejscową	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie systemowe mające na celu zmniejszenie rozmiaru guza i doprowadzenie do stanu, w którym możliwe jest przeprowadzenie zabiegu (preferowane względem radioterapii ściany klatki piersiowej). 	III, B
	<ul style="list-style-type: none"> Radykalna radioterapia ścian klatki piersiowej i okolicznych węzłów chłonnych (jeśli możliwe; u chorych wcześniej nieleczonych za pomocą radioterapii). 	b/d
Uogólniony rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> Hormonoterapia; chemioterapie; leki hamujące resorpcję kości (bisfosfoniary, denozumab); trastuzumab, lapatynib. 	I, A
	<p><u>Schematy w chemioterapii:</u></p> <p>Zawierające antracykliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> doksorubicyna lub epirubicyna w monoterapii (co tydzień lub co 3 tygodnie); doksorubicyna + cyklofosfamid lub epirubicyna + cyklofosfamid ; doksorubicyna liposomalna ± cyklofosfamid; fluorouracyl + doksorubicyna + cyklofosfamid lub fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid. <p>Zawierające taksany:</p> <ul style="list-style-type: none"> paklitaksel w monoterapii (co tydzień); docetaksel w monoterapii (co tydzień lub co 3 tygodnie); nab-paklitaksel; antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna) + taksany (paklitaksel lub docetaksel); docetaksel + kapecytabina; paklitaksel + gemcytabina; paklitaksel + winorelbina; paklitaksel + karboplatyna. <p>Nowe leki cytotoksyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> eribulina; iksabepilon (niezatwierdzony przez EMA). Niezawierające antracykliny: <ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid + metotreksat + fluorouracyl; schematy zawierające platynę (np. cisplatyna+ 5-fluorouracyl; karboplatyna+gemcytabina); kapecytabina + winorelbina; winorelbina ± gemcytabina; cyklofosfamid p.o. ± metotreksat (chemioterapia metronomiczna). 	b/d

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
Uogólniony rak piersi (I linia)	<ul style="list-style-type: none"> Bewacyzumab nie zawsze wpływa na istotne kliniczne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz nie wydłuża czasu przeżycia całkowitego (FDA wycofała rekomendację, w Europie zalecany jest jedynie w I linii leczenia w połączeniu z paklitakselem i kapecytabiną). 	b/d
Rak piersi HER2(+)	<ul style="list-style-type: none"> Terapia anty-HER2 (np. trastuzumab, lapatinib) w skojarzeniu z chemioterapią, hormonoterapią lub stosowany w monoterapii u chorych, które nie mają przeciwwskazań do tego rodzaju terapii; Radioterapia (w przypadku bolesnych przerzutów do kości lub niosących ze sobą ryzyko złamania lub powikłań neurologicznych; w przypadku przerzutów do mózgu). 	IA
Rak piersi HER2(+) (I linia leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia wpływa na poprawę wskaźnika odpowiedzi na leczenie, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. 	b/d
	<ul style="list-style-type: none"> T-DM1 (niezarejestrowany przez FDA i EMA) (wykazuje wyższą skuteczność w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji choroby niż schemat docetaksel + trastuzumab w I linii). 	b/d
RCR 2011 [97]		
Uogólniony rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> U kobiet przed menopauzą ze stwierdzonymi przerzutami, w celu zablokowania czynności jajników, rekomendowane jest zastosowanie analogu LHRH lub ich wycięcie, oraz zastosowanie tamoksyfenu lub inhibitorów aromatazy. Terapia hormonalna jest preferowana u większości kobiet po menopauzie z zaawansowanym rakiem piersi ER(+). U kobiet po menopauzie w I linii leczenia preferowane są inhibitory aromatazy. U kobiet, u których nawrót choroby wystąpił powyżej 12 miesięcy od momentu zakończenia terapii inhibitorami aromatazy, możliwe jest ponowne ich zastosowanie. Podanie sterydowych inhibitorów aromatazy może być rozważone po wcześniejszej ekspozycji chorej na niesterydowe inhibitory aromatazy. Po wystąpieniu niepowodzenia terapii z zastosowaniem inhibitorów aromatazy rekomendowana jest terapia tamoksyfenem. Zastosowanie fulwestrantu powinno zostać rozważone po wcześniejszej terapii z zastosowaniem zarówno inhibitorów aromatazy, jak również tamoksyfenu, na którą uzyskano odpowiedź. Progesterony i estrogeny mogą być odpowiednie w późniejszych etapach leczenia u chorych, które odpowiedzą na sekwencyjne leczenie endokrynologiczne. 	b/d
Uogólniony rak piersi, HER2(+), ER(+)	<ul style="list-style-type: none"> Skojarzenie anastrozolu lub letrozolu z terapią anty-HER2 może być odpowiednie u chorych z rakiem ER(+) i HER2(+), u których nie zaleca się terapii skojarzonej złożonej z chemioterapii i trastuzumabu. 	b/d
Uogólniony rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> Rekomendowane jest zastosowanie chemioterapii u tych chorych, u których stwierdzono niepowodzenie hormonoterapii. Chemioterapia powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb i oczekiwań chorej. Rekomendowane jest zastosowanie sekwencyjnej chemioterapii jednolekowej. Terapia skojarzona stanowi opcję terapeutyczną dla chorych w przypadku wystąpienia choroby zagrażającej życiu. Chemioterapia pierwszoliniowa stosowana doustnie stanowi opcję terapeutyczną dla chorych, którzy odmawiają podania dożylnego lub u których występuje słaby dostęp żylny. 	b/d

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<ul style="list-style-type: none"> Ponowne zastosowanie leków, które zastosowano uprzednio w leczeniu adjuwantowym można rozważyć u chorych, u których czas wolny od objawów choroby (ang. <i>disease-free interval</i>) wynosi powyżej 12 miesięcy. Rekomendowane jest włączenie chorej do odpowiedniego badania klinicznego. 	
Uogólniony rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku wystąpienia progresji choroby (w sytuacji braku odpowiedniego badania klinicznego) rekomendowane jest albo kontynuowanie terapii trastuzumabem i zmiana chemioterapii albo zakończenie stosowania schematu składającego się z TRAS w skojarzeniu z chemioterapią i rozpoczęcie terapii skojarzonej składającej się z kapecytabiny i lapatynibu. Stosowanie bewacyzumabu w terapii raka piersi pozostaje kontrowersyjne. Nie jest on rekomendowany w tym wskazaniu przez FDA. 	b/d
NBOCC 2010 [60]		
Zaawansowany rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> U chorych, którzy w niewielkim stopniu stosowali chemioterapię bądź nie stosowali jej w ogóle, w przypadku gwałtownej progresji choroby, u chorych z niewieloma chorobami współistniejącymi (lub bez nich), należy rozważyć chemioterapię skojarzoną. Sekwencyjną chemioterapię jednolekową należy rozważyć w przypadku kobiet z chorobą ograniczoną bądź indolentną, wcześniej leczonych chemioterapią bądź z istotnymi chorobami współistniejącymi. 	I-III
Zaawansowany rak piersi, hormonododatni	<ul style="list-style-type: none"> Chore z przerzutami w obrębie narządów wewnętrznych, u których występuje nagła bądź znaczna progresja bardziej zalecana jest chemioterapia niż hormonoterapia. 	I
Zaawansowany rak piersi, I linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Jednolekowa terapia taksanami stanowi alternatywę dla antracyklin. 	I
	<ul style="list-style-type: none"> Kapecytabina w monoterapii zalecana jest w przypadku kobiet, u których silniejsza chemioterapia nie jest odpowiednia. 	II
Zaawansowany rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> Kapecytabina w skojarzeniu z docetakselem oraz gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem zalecane są u kobiet, u których występuje gwałtowna progresja bądź znaczne przerzuty w obrębie narządów wewnętrznych, dobry stan sprawności oraz z niewielką ekspozycją na chemioterapię. 	II
Zaawansowany rak piersi, HER2(+)	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab zalecany jest w przypadku zaawansowanego raka piersi HER2(+). 	b/d
Zaawansowany rak piersi, I i II linia	<ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się rutynowego podawania bewacyzumabu wraz z chemioterapią, gdyż korzyści związane z leczeniem nie równoważą się z występującymi zdarzeniami niepożądanymi. 	II
	<ul style="list-style-type: none"> Lapatynib w skojarzeniu z kapecytabiną jest zalecany w leczeniu chorych z progresją po chemioterapii zawierającej antracyklinę, taksan bądź po leczeniu trastuzumabem. 	II
AHS 2009 [2]		
Uogólniony rak piersi, HER2(+), chore nieleczone	Trastuzumab co tydzień+ taksan co 3 tygodnie (docetaksel 100mg/m ² lub paklitaksel 175 mg/m ² (wydłuża czas przeżycia całkowitego i poprawia wskaźnik odpowiedzi na leczenie):	b/d

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
antracyklinami	<ul style="list-style-type: none"> ○ nie wykazano, aby dodanie do schematu złożonego z trastuzumabu i taksanu karboplatyny miało korzystny wpływ na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz poprawę wskaźnika odpowiedzi na leczenie. • Trastuzumab + antracykliny (wydłuża czas przeżycia całkowitego, ale częstość występowania niewydolności serca jest nie do zaakceptowania). 	
NICE 2009 [68]		
Zaawansowany rak piersi (I linia leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Chore z przeciwwskazaniami do przyjmowania antracykliny: w I linii: chemioterapia (docetaksel w monoterapii); • przerwać leczenie trastuzumabem w przypadku wystąpienia przerzutów poza OUN; nie przerywać leczenia, jeśli progresja choroby pojawiła się jedynie w obrębie OUN. 	b/d
Zaawansowany rak piersi ER(+) (I linia leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonoterapia; • chemioterapia dla chorych, które wymagają natychmiastowego leczenia (należy uprzedzić chorą o toksyczności leczenia); • tamoksyfen oraz zahamowanie czynności jajników u chorych przed menopauzą lub w wieku okołomenopauzalnym nieleczonych wcześniej tamoksyfenem. 	b/d
Uogólniony rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcytabina + paklitaksel w zakresie zarejestrowanych wskazań, jeśli rozważana jest możliwość zastosowania u chorych także docetakselu w monoterapii lub docetakselu + kapecytabiny. 	b/d
Chore z rakiem piersi ER(+)	<ul style="list-style-type: none"> • Chore po menopauzie niepoddawane wcześniej leczeniu hormonalnemu – inhibitory aromatazy; • chore przed menopauzą i w wieku okołomenopauzalnym nieleczone wcześniej tamoksyfenem – tamoksyfen i zahamowanie czynności jajników (I linia leczenia). 	b/d
Przerzuty do kości w raku piersi	<ul style="list-style-type: none"> • Bisfosfoniany; • EBT[^] w pojedynczej dawce 8Gy; • Ocena chirurga dot. ryzyka złamania kości długich i ewentualnej operacji profilaktycznej. 	b/d
WHO 2006 [105]		
Nawrotowy lub uogólniony rak piersi (I linia leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia (antracykliny); • Taksany; • Cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl. <p>U chorych z rakiem piersi HER2(+):</p> <ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab + paklitaksel + docetaksel lub winorelbina. <p>Możliwe zastosowanie również schematu trastuzumab + doksorubicyna + cyklofosfamid, jednak udowodnione jest, że stosowanie tego schematu jest związane ze znacznym wzrostem kardiotoxyczności.</p>	b/d

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
Miejscowo zaawansowany, inwazyjny rak piersi (I linia leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia (doksorubicyna/epirubicyna) (dawka uzależniona od odpowiedzi na leczenie, min. 3 dawki, maks. 6 dawek). 	b/d
Uogólniony lub nawrotowy rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> Hormonoterapia o możliwie najmniejszej toksyczności (preferowana zamiast leczenia cytotoksycznego, o ile to możliwe); chore z przerzutami do kości – kwas zoledronowy lub pamidronian (jeśli oczekiwany czas przeżycia wynosi 3 miesiące lub więcej i zachowane są prawidłowe funkcje nerek); bisfosfoniany + chemioterapia/hormonoterapia; chorym nieleczonym wcześniej lekami antyestrogennymi zalecana jest terapia antyestrogenna, o ile nie istnieją przeciwwskazania do leczenia tamoksyfenem (I linia leczenia). 	b/d
Rak piersi ER(-), PgR(-) lub objawowy rak z przerzutami w obrębie jamy brzusznej lub rak oporny na leczenie hormonalne	<ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia w schematach jak w przypadku nawrotowego lub uogólnionego raka piersi. 	b/d
Uogólniony rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> Hormonoterapia (w przypadku raka niewymagającego natychmiastowego leczenia): <ul style="list-style-type: none"> leczenie antyestrogenne lub/i ablacja jajników (kastacja chemiczna, chirurgiczna lub radiologiczna u kobiet przed menopauzą) lub leczenie antyestrogenne u kobiet po menopauzie (± inhibitory aromatazy); chemioterapia (w przypadku raka wymagającego natychmiastowego leczenia); chore z nadekspresją HER2: trastuzumab + paklitaksel/docetaksel/winorelbina. 	b/d
SIGN 2005^{^^} [82]		
Zaawansowany rak piersi (I linia leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> taksany (wymieniono paklitaksel) 	1++, A
Uogólniony rak piersi HER2(+) (I linia leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> trastuzumab współczynnik odpowiedzi w przypadku leczenia trastuzumabem jest porównywalny do leczenia tamoksyfenem, letrozolem, doksorubicyną oraz doksorubicyną + antracyklina. 	1+, 2+, C
Uogólniony rak piersi HER2 (+)	<ul style="list-style-type: none"> trastuzumab + taksany (paklitaksel lub adriamycyna + cyklofosfamid) <p>Dodanie trastuzumabu do chemioterapii opartej na taksanach wydłuża czas do progresji choroby, poprawia wskaźniki odpowiedzi na leczenie i wskaźniki rocznego przeżycia chorych w porównaniu z samą chemioterapią. Stosowanie trastuzumabu w schemacie z adriamycyną i cyklofosfamidem jest związane z wysoką częstością występowania zaburzeń serca.</p>	1+, 2+, A
Uogólniony rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> należy rozważyć leczenie kapecytabiną lub antracyklin bisfosfoniany w połączeniu z leczeniem systemowym u chorych z przerzutami do kości 	1+, 3, A

*Kategoria 1 – oparta na wysokim poziomie wiarygodności danych, jednogłośna zgoda NCCN odnośnie prawidłowości interwencji; Kategoria 2A – oparta na niższym poziomie wiarygodności danych, jednogłośna zgoda NCCN odnośnie prawidłowości interwencji; Kategoria 2B – oparta na niższym poziomie wiarygodności danych, zgoda NCCN odnośnie prawidłowości interwencji; Kategoria 3 – oparta na każdym poziomie wiarygodności danych, nie ma zgody NCCN odnośnie prawidłowości interwencji; Wszystkie rekomendacje oznaczone są kategorią 2A, chyba, że oznaczone są inną kategorią;

**AUC (ang. *area under the curve*, pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu);

***1A – silna rekomendacja, dowody wysokiej jakości oparte na badaniach RCT bez istotnych ograniczeń lub istotne dowody z badań obserwacyjnych, korzyści znacznie przewyższają ryzyko oraz obciążenia związane z leczeniem; 1B – silna rekomendacja, dowody umiarkowanej jakości oparte na badaniach RCT bez istotnych ograniczeń (niespójne wyniki, niedociągnięcia metodologiczne, pośrednie bądź niedokładne) lub oparte na wyjątkowo silnych dowodach z badań obserwacyjnych; korzyści znacznie przewyższają ryzyko oraz obciążenia związane z leczeniem;

◇ poziom wiarygodności danych [I-V] oraz siła zaleceń [A-E]; pozostałe wytyczne zgodnie ze standardową praktyką kliniczną stosowaną przez ekspertów ESMO;

^ EBT (ang. *external beam radiotherapy* – radioterapia wiązką zewnętrzną);

^^ Poziom wiarygodności dowodów; 1++ Metaanalizy wysokiej jakości, przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolowanych lub randomizowane badania kontrolowane z bardzo niskim ryzykiem błędu; 1+ Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne randomizowanych badań kontrolowanych lub randomizowane badania kontrolowane z niskim ryzykiem błędu; 2+ Prawidłowo przeprowadzone badania porównawcze przypadków lub badania kohortowe z niskim ryzykiem pomyłki lub błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem zależności przyczynowej; 3 Badania nieanalityczne, np. studia przypadków, serie przypadków; A – co najmniej jedna metaanaliza, przegląd systematyczny randomizowanych badań kontrolnych lub randomizowane badanie kontrolne ocenione na poziomie 1⁺⁺ i bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej; lub liczne dowody, na które składają się głównie badania oceniane na poziomie 1+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące spójność wyników; C Liczne dowody, na które składają się badania oceniane na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące spójność wyników; lub dowody ekstrapolowane z badań ocenianych na poziomie 2⁺⁺;

Źródło: opracowanie własne na podstawie [2, 21, 36, 60, 61, 68, 82, 97, 105]

Wytyczne dotyczące leczenia nieoperacyjnego raka piersi ze wznową miejscową lub miejscowo zaawansowanego raka piersi

W tym wskazaniu według wytycznych ESMO z roku 2012 [36] zalecane jest zastosowanie leczenia systemowego (radioterapii) w celu zmniejszenia rozmiaru guza oraz umożliwienie jego wycięcia.

Wytyczne dotyczące leczenia nawrotowego lub uogólnionego raka piersi

W przypadku tego rozpoznania WHO 2006 [105] wskazuje na stosowanie hormonoterapii o jak najmniejszej toksyczności.

W I linii leczenia, zgodnie z wytycznymi WHO z roku 2006 [105] zalecana jest m.in. chemioterapia (składająca się z antracyklin) bądź leczenie taksanami. U chorych nieleczonych wcześniej lekami antyestrogennymi zaleca terapię antyestrogenną (w przypadku braku przeciwwskazań to stosowania tamoksyfenu).

Wytyczne dotyczące leczenia uogólnionego raka piersi

Zgodnie z wytycznymi *1st International consensus guidelines for advanced breast cancer* z 2012 roku [21] w uogólnionym raku piersi należy zastosować chemioterapię, jeśli u chorego występuje gwałtowna progresja, przerzuty w obrębie narządów wewnętrznych zagrażające życiu lub pilna potrzeba kontroli objawów i/lub choroby. W takich przypadkach można stosować chemioterapię sekwencyjną (która jest preferowana) lub skojarzoną. Chorzy nieleczeni taksanami, oporni na leczenie antracyklinami bądź chorzy, u których osiągnięto maksymalną dawkę antracykliny lub stwierdzono kardiotoxycznosc terapii, powinni być leczeni chemioterapią zawierającą taksan lub kapecytabinę i winorelbinę. Taksany mogą być stosowane w I linii leczenia uogólnionego raka (o ile były stosowane w terapii adjuwantowej), a zwłaszcza, jeżeli u chorego stwierdzono 1-roczy czas przeżycia bez objawów choroby.

Zgodnie z tymi wytycznymi, chorzy leczeni wcześniej antracyklinami bądź taksanami (w terapii adjuwantowej bądź z powodu uogólnienia raka) powinni być leczeni kapecytabiną w monoterapii (preferowana), o ile nie wymagają chemioterapii

skojarzonej. Z kolei bewacyzumab w skojarzeniu z taksanem w pierwszej linii leczenia może stanowić rozwiązanie jedynie w wybranych przypadkach. Zaobserwowano, że schemat ten wpływa na czas wolny od progresji choroby jedynie w umiarkowany sposób, natomiast nie odnotowano wpływu na czas przeżycia całkowitego.

Zgodnie z wytycznymi ESMO z roku 2012 [36] zalecana jest chemioterapia (nie określono linii leczenia). Organizacja wymienia schematy zawierające antracykliny oraz schematy zawierające taksany, a także leki cytotoksyczne, które szczegółowo opisane zostały w tabeli z podsumowaniem zagranicznych wytycznych dotyczących leczenia raka piersi (Tabela 22).

Zgodnie z wytycznymi RCR z roku 2011 [97], kobiety przed menopauzą z rakiem piersi w IV stopniu zaawansowania, ze stwierdzonymi przerzutami, powinny zastosować analog LHRH lub poddać się zabiegowi wycięcia jajników, a dodatkowo należy im podać tamoksyfen lub inhibitor aromatazy. Kobiety po menopauzie, z rakiem ER(+) powinny poddać się hormonoterapii. W I linii leczenia zaleca się przede wszystkim inhibitory aromatazy. U chorych z uogólnionym rakiem piersi, jeśli nie powiodło się leczenie hormonalne, zalecana jest chemioterapia (najlepiej sekwencyjna, jednolekowa).

Wytyczne te zalecają w przypadku wystąpienia progresji choroby, kontynuowanie terapii trastuzumabem i zmianę chemioterapii albo zakończenie stosowania schematu składającego się z TRAS w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie rozpoczęcie terapii skojarzonej składającej się z kapecytabiny i lapatynibu. W odniesieniu do zastosowania bewacyzumabu zaznaczono, że w terapii raka piersi budzi on kontrowersje.

Chemioterapia zalecana jest także przez WHO w wytycznych z roku 2006 [105], w przypadku, gdy chora wymaga natychmiastowego leczenia. W innych przypadkach zaleca się hormonoterapię, której schemat jest uzależniony od tego, czy chora jest w wieku przed menopauzą czy po menopauzie.

W wytycznych tej organizacji pojawia się także informacja, że bewacyzumab nie zawsze wpływa na istotne klinicznie wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Lek ten nie wpływa także na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego.

Wytyczne dotyczące zaawansowanego raka piersi

Zgodnie z wytycznymi NBOCC 2010 [60] chorzy z zaawansowanym rakiem piersi, którzy w niewielkim stopniu stosowali chemioterapię bądź nie stosowali jej w ogóle, w przypadku gwałtownej progresji choroby, powinni poddać się chemioterapii skojarzonej. Sekwencyjną chemioterapię jednolekową należy rozważyć w przypadku kobiet z chorobą ograniczoną bądź indolentną, wcześniej leczonych chemioterapią lub z istotnymi chorobami współistniejącymi. W zaawansowanym raku hormonododatnim, u chorych z przerzutami do narządów wewnętrznych ze znaczną progresją, korzystniejszą opcją terapeutyczną niż hormonoterapia jest chemioterapia. Kapecytabina w skojarzeniu z docetakselem bądź gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem zalecane są u chorych, które wcześniej stosowały chemioterapię w niskim stopniu, ze znaczną progresją lub z przerzutami do narządów wewnętrznych. W I linii leczenia rekomendowana jest terapia taksanami (jako alternatywa dla antracyklin). Kapecytabinę zaleca się u chorych z przeciwwskazaniami do silniejszej chemioterapii. Nie zaleca się podawania bewacyzumabu wraz z chemioterapią ze względu na niewystarczające dowody na efektywność kliniczną.

NICE w wytycznych z 2009 roku [68] w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi zaleca chemioterapię (u chorych z przeciwwskazaniami do przyjmowania antracyklin) składającą się z docetakselu w monoterapii. Zgodnie z wytycznymi tej organizacji należy przerwać leczenie trastuzumabem, jeśli u chorej pojawią się przerzuty poza ośrodkowym układem nerwowym. Kontynuacja leczenia trastuzumabem jest wskazana, o ile progresja choroby pojawiła się jedynie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Z kolei SIGN 2005 [82] w tym wskazaniu zaleca leczenie taksanami.

NICE w wytycznych z roku 2009 [68] w przypadku zaawansowanego raka piersi ER(+) zaleca hormonoterapię w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy u chorych po

menopauzie wcześniej nieleczonych hormonalnie. U kobiet przed menopauzą lub w wieku okołomenopauzalnym nieleczonych wcześniej tamoksyfenem zaleca się (także w I linii) leczenie tamoksyfenem oraz zahamowanie czynności jajników. W I linii leczenia NICE zaleca hormonoterapię bądź chemioterapię, jeśli chora wymaga natychmiastowego leczenia.

8.2. Rekomendacje finansowe

Tabela 23.

Zagraniczne rekomendacje dotyczące leczenia raka piersi

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Pertuzumab			
BCBS 2013 [9]	Pertuzumab	Pozytywna/negatywna	<p>Pertuzumab może stanowić odpowiednie leczenie raka piersi, o ile spełnione są następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chory z przerzutowym rakiem piersi HER2(+); • pertuzumab stosuje się w skojarzeniu z trastuzumabem bądź taksanem (np. docetakselem lub paklitakselem). <p>Pertuzumab nie jest zalecany w ramach BCBS w innych wskazaniach, m.in. w miejscowo-zaawansowanym raku piersi, przy wznowie miejscowej raka piersi po leczeniu, jak również w przypadku innych nowotworów HER2(+).</p> <p>W czasie badań na zwierzętach pertuzumab wykazał embriotoksyczność. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednią antykoncepcję zanim rozpoczną leczenie pertuzumabem. Stosowanie pertuzumabu może wiązać się z zaburzeniami czynności lewej komory serca.</p>
Trastuzumab			
BCBS 2013 [10]	Trastuzumab	Pozytywna/negatywna	<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab może stanowić odpowiednie leczenie raka piersi HER2(+), w tym także jako terapia adjuwantowa, neoadjuwantowa oraz leczenie przerzutowego raka piersi. Trastuzumab w ramach BCBS nie jest wskazany w leczeniu m.in. raka piersi HER2(-) oraz innych nowotworów HER2(+)

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
AWMSG 2012 [3]	Trastuzumab + chemioterapia neoadjuwantowa, następnie terapia adjuwantowa	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab rekomendowany do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową, następnie terapia adjuwantowa w leczeniu wczesnego raka piersi HER(+) miejscowo zaawansowanego (w tym zapalnego) lub guzach > 2 cm średnicy HER; do przepisywania jedynie przez specjalistów w ramach NHS Wales w powyższym wskazaniu.
NICE 2012 [69]	Trastuzumab (dożylnie) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 3 tygodnie) + inhibitory aromatazy	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy nie jest rekomendowany u kobiet po menopauzie w I linii leczenia uogólnionego raka piersi HER2(+). Trastuzumab w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy wpływa istotnie statystycznie na wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, ale brak jest dowodów na jego wpływ na czas przeżycia całkowitego. Wykazano, że jest to schemat nieefektywny kosztowo oraz stwierdzono, że wskaźnik ICER (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów) dla trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy wynosił co najmniej 51 000 funtów za dodatkowy rok życia skorygowany jakością (QALY, ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
HAS 2008 [42]	Trastuzumab + inhibitory aromatazy	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy jest rekomendowany w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi HER2(+), po menopauzie, nieleczonych wcześniej trastuzumabem.
SMC 2007 [87]	Trastuzumab + inhibitory aromatazy	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy nie jest rekomendowany w leczeniu uogólnionego raka piersi ze względu na brak złożenia przez podmiot odpowiedzialny pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu.
NICE 2005 [67]	Trastuzumab + paklitaksel	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab w skojarzeniu z paklitaksellem jest rekomendowany w leczeniu chorych z rakiem piersi HER2(+), którzy nie stosowali uprzednio chemioterapii z powodu choroby przerzutowej oraz u których stosowanie antracyklin jest niewskazane.
NICE 2002 [70]	Trastuzumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab w skojarzeniu z paklitaksellem jest rekomendowany w leczeniu zaawansowanego raka piersi, wykazującego nadekspresję receptora HER2 (3+), u chorych, którzy nie otrzymywali chemioterapii w celu leczenia przerzutowego raka piersi, oraz u których leczenie antracyklinami jest niemożliwe (ze względu na przeciwwskazania). Stan HER2(+) powinien być potwierdzony za pomocą odpowiednio zwalidowanych testów.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Lapatynib			
CCO 2012 [14]	Lapatynib + letrozol	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Lapatynib w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na uogólnionego raka piersi HER2(+) oraz które nie mają przeciwwskazań do stosowania hormonoterapii.
NICE 2012 [69]	Lapatynib (doustnie) 1500 mg dziennie (6 tabletek) + inhibitory aromatazy	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Lapatynib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy nie jest rekomendowany u kobiet po menopauzie w I linii leczenia uogólnionego raka piersi HER2(+). Lapatynib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy korzystnie wpływa na czas przeżycia wolnego od progresji choroby, ale ma niewielki bądź wątpliwy wpływ na wydłużanie czasu przeżycia całkowitego. Stwierdzono, że wskaźnik ICER dla lapatynibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy powinien wynosić około 74 000 funtów za QALY.
SMC 2012 [86]	Lapatynib + inhibitory aromatazy	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Lapatynib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy nie jest rekomendowany w leczeniu uogólnionego raka piersi z nadekspresją HER2 (ErbB2) i z obecnością receptorów hormonalnych w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy u kobiet po menopauzie, u których nie jest wskazana chemioterapia (chore w badaniu nie były wcześniej leczone trastuzumabem ani inhibitorami aromatazy). Lapatynib nie jest rekomendowany ze względu na brak złożenia przez podmiot odpowiedzialny pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu w analizowanym wskazaniu.
HAS 2010 [43]	Lapatynib + inhibitor aromatazy	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Lapatynib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest rekomendowany w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na uogólnionego raka piersi HER(+), z przeciwwskazaniami do chemioterapii, nieleczonych wcześniej trastuzumabem ani inhibitorem aromatazy.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Bewacyzumab			
NICE 2012 [63]	Bewacyzumab + kapecytabina	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Bewacyzumab w skojarzeniu z kapecytabiną nie jest rekomendowany w ramach zarejestrowanego wskazania (w leczeniu I linii przerzutowego raka piersi), gdy leczenie innym rodzajem chemioterapii zawierającej taksany bądź antracykliny nie jest wskazane bądź jeśli taksany lub antracykliny były stosowane w ramach terapii adjuwantowej w czasie wcześniejszych 12 miesięcy. <p>Komisja uznała, że wyniki analizy ekonomicznej producenta, oparte na wynikach podgrupy chorych wcześniej leczonych taksanem, nie były wystarczające. Komisja nie była w stanie ocenić najbardziej wiarygodnego poziomu ICER dla tej podgrupy, jednak uznała, że będzie on wyższy niż 82,000£/QALY (porównanie BEW+KAP względem KAP).</p> <p>Komisja uznała, że ICER dla populacji ITT będzie jeszcze wyższy</p>
SMC 2012 [84]	Bewacyzumab (dożylnie) 10 mg/kg (co 2 tygodnie) lub 15 mg/kg (co 3 tygodnie) + kapecytabina (doustnie) 1000 mg/m ² 2 razy dziennie przez 2 tygodnie 3-tygodniowego cyklu)	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Bewacyzumab w skojarzeniu z kapecytabiną w I linii leczenia chorych z uogólnionym rakiem piersi, u których niewskazane jest leczenie taksanami lub antracyklinami nie jest rekomendowany. <p>W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu fazy III, podwójnie zaślepionym, z kontrolą placebo, u chorych z miejscowo nawrotowym lub przerzutowym rakiem piersi, leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną skutkowało wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana 2,9 miesiąca) w porównaniu z grupą leczoną kapecytabiną w monoterapii. Nie odnotowano natomiast istotnie klinicznej poprawy w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił wiarygodnej analizy ekonomicznej a przedstawione przez niego uzasadnienie ceny leku w stosunku do uzyskiwanych korzyści zdrowotnych nie było wystarczające do uzyskania akceptacji przez SMC.</p>
NICE 2011 [64]	Bewacyzumab + taksan	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Bewacyzumab w skojarzeniu z taksanem nie jest rekomendowany w I linii leczenia przerzutowego raka piersi; Chorzy otrzymujący bewacyzumab w skojarzeniu z taksanem w I linii leczenia przerzutowego raka piersi powinni mieć możliwość kontynuacji leczenia do momentu, gdy lekarz bądź chory uzna za stosowane przerwanie terapii. <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z taksanem w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi nie jest w ramach NHS efektywną kosztowo opcją terapeutyczną.</p>
SMC 2007 [83]	Bewacyzumab + paklitakselem	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem nie jest rekomendowany w I linii leczenia chorych na uogólnionego raka piersi. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
Kapecytabina w schemacie z docetakselem			
SMC 2003 [85]	Kapecytabina ± docetaksel	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Kapecytabina rekomendowana jest do ograniczonego użytku w ramach NHS Scotland. Kapecytabina rekomendowana jest przez szkockich onkologów w leczeniu zaawansowanego/uogólnionego raka piersi, zarówno jako monoterapia u chorych leczonych wcześniej antracyklinami i taksanem, jak i w skojarzeniu z docetakselem u chorych nieleczonych wcześniej antracyklinami.
Winorelbina			
AWMSG 2007 [4]	Winorelbina	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Winorelbina stosowana doustnie jest rekomendowana do użytku w ramach NHS Wales w monoterapii w leczeniu raka piersi w III lub w IV stopniu zaawansowania w przypadku nawrotu choroby po bądź wystąpieniu oporności na leczenie antracyklinami. Winorelbina powinna być podana przez lekarza doświadczonego w leczeniu raka piersi.
Gemcytabina			
CCO 2011 [15]	Gemcytabina	Pozytywna/negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Gemcytabina w skojarzeniu z docetakselem może stanowić alternatywę dla kapecytabiny w skojarzeniu z docetakselem w I oraz w II linii chemioterapii u chorych na przerzutowego raka piersi, u których istnieje obawa o wystąpienie toksyczności po zastosowaniu schematu kapecytabiny i docetakselu. Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem wykazuje przewagę nad paklitakselem w monoterapii w I linii leczenia przerzutowego raka piersi u chorych, które nie otrzymały wcześniejszej terapii (neo)adjuwantowej składającej się z antracyklin Gemcytabina w monoterapii nie jest rekomendowana w leczeniu kobiet chorych na przerzutowego raka piersi w I linii leczenia, którym zaleca się stosowanie chemioterapii zawierającej antracykliny w I linii leczenia. Gemcytabina w skojarzeniu z epirubicyną oraz paklitakselem nie jest rekomendowana w leczeniu kobiet chorych na przerzutowego raka piersi w I linii leczenia, którym zaleca się stosowanie chemioterapii zawierającej antracykliny w I linii leczenia. <p>Powodem wydania negatywnej rekomendacji był brak istotnych statystycznie różnic w wynikach pomiędzy grupami stosującymi gemcytabinę w skojarzeniu z różnymi schematami chemioterapii względem grup kontrolnych bądź schematy te osiągały gorsze wyniki w badaniach klinicznych.</p>
NICE 2010 [66]	Gemcytabina + paklitaksel	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem jest rekomendowana w leczeniu przerzutowego raka piersi, w ramach zarejestrowanego wskazania, tylko w przypadku, gdy leczenie docetakselem w monoterapii bądź docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną jest również możliwe.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
HAS 2004 [41]	Gemcytabina	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Gemcytabina w skojarzeniu z paklitaksem jest rekomendowana przez Komisję Przejrzystości. Wydano pozytywną rekomendację dla umieszczenia gemcytabiny na liście leków dopuszczonych do stosowania w leczeniu chorych na raka piersi z przerzutami, u których wystąpił nawrót po adjuwantowej/neoadjuwantowej chemioterapii (podkreślono, że terapia powinna zawierać antracykliny, chyba, że jest to niezgodne ze wskazaniami klinicznymi), mimo że jej stosowanie nie jest związane z uzyskaniem przez chorych dodatkowej korzyści klinicznej.
Fulwestrant			
NICE 2011 [65]	Fulwestrant	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Fulwestrant nie jest rekomendowany w ramach zarejestrowanego wskazania jako alternatywa dla inhibitora aromatazy w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi ER(+), u chorych po menopauzie, u których nastąpił nawrót choroby w czasie lub po zakończeniu leczenia adjuwantowego anty-ER bądź u których nastąpiła progresja choroby w czasie tego leczenia. Kobiety po menopauzie stosujące fulwestrant w ramach ww. zarejestrowanego wskazania powinny mieć możliwość kontynuacji leczenia do momentu gdy lekarz bądź chory uzna za stosowne przerwanie terapii. <p>Powodem wydania negatywnej rekomendacji była możliwość istnienia uchybień metodologicznych w przeprowadzonych badaniach klinicznych oraz w przeprowadzonej przez wnioskodawcę metaanalizie dotyczących ocenianego leku. Stwierdzono również brak wiarygodnych obliczeń wskaźnika ICER – zostały one oparte na wynikach badań włączonych do metaanalizy, co do których zgłoszono zastrzeżenia.</p>

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
CCO 2008 [13]	Fulwestrant	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Fulwestrant nie jest rekomendowany jako alternatywa dla tamoksyfenu w I linii leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których nie stosowano wcześniej terapii hormonalnej bądź chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej oraz które nie stosowały adjuwantowej terapii hormonalnej (w czasie ostatnich 12 miesięcy). Powodem wydania negatywnej rekomendacji był brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności między grupą stosującą fulwestrant a grupą stosującą tamoksyfen lub też wyniki okazały się gorsze niż w grupie kontrolnej. <ul style="list-style-type: none"> Fulwestrant może stanowić alternatywę dla anastrozolu w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi ER(+) i/lub PgR(+), u których nastąpiła wznowa po terapii adjuwantowej z tamoksyfenem lub progresja w czasie leczenia tamoksyfenem z powodu choroby zaawansowanej. <p>Należy mieć na uwadze, że fulwestrant w niewielkim (lecz istotnym statystycznie stopniu) może mieć większy wpływ na częstość występowania zaburzeń stawów niż anastrozol oraz możliwą poprawę współpracy chorego w zakresie leczenia z zastosowaniem fulwestrantu.</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [9, 10, 3, 69, 42, 87, 67, 70, 14, 69, 86, 43, 63, 84, 64, 83, 85, 4, 15, 66, 41, 65, 13]

8.3. Wytyczne polskie

Tabela 24.

Podsumowanie polskich wytycznych dotyczących leczenia raka piersi na podstawie wytycznych Polskiej Unii Onkologii

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
PUO 2011 [76]		
Miejscowo zaawansowany rak piersi (stopień III) (I linia leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> • indukcyjna chemioterapia: antracykliny i taksany (w szczególności docetaksel) • chemioterapia + trastuzumab* (u chorych z rakiem HER2(+)) • chore po menopauzie z silną ekspresją ER i PgR – dopuszczalna hormonoterapia zamiast chemioterapii <p>*indukcyjne leczenie trastuzumabem nie jest refundowane przez NFZ</p>	b/d
Nawroty miejscowe lub regionalne	<ul style="list-style-type: none"> • chore niekwalifikujące się do leczenia operacyjnego – radykalna radioterapia (50 Gy) z dodatkową dawką na okolice wznowy lub paliatywna RTH • u chorych wcześniej napromieniowanych – radioterapia w warunkach hipertermii** • chore z nawrotami w okolicznych węzłach chłonnych – radykalna radioterapia ściany klatki piersiowej i regionalnych węzłów chłonnych (w przypadku nawrotu węzłowego u pacjentek wcześniej napromieniowanych nie stosuje się ponownie radioterapii) • chore z nawrotem miejscowym lub regionalnym – niejasna rola uzupełniającej chemioterapii (rozważna w przypadku szczególnie niekorzystnych czynników rokowniczych) • chore z ekspresją ER/PgR – uzupełniająca hormonoterapia • chore z nadekspresją/amplifikacją HER2 – trastuzumab (w szczególności, jeśli nie był stosowany w leczeniu uzupełniającym) <p>**metoda słabo dostępna w Polsce</p>	b/d
Uogólniony rak piersi (stopień IV) HER2(+) (I linia leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> • chore z rakiem ER(+) bez masywnego/objawowego zajęcia narządów mięszkowych – hormonoterapia ± trastuzumab/lapatynib • chore z rakiem ER(+) z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięszkowych – chemioterapia + trastuzumab/lapatynib*** • chore z rakiem ER(-) bez masywnego/objawowego zajęcia narządów mięszkowych – chemioterapia + trastuzumab/lapatynib*** lub trastuzumab w monoterapii • chore z rakiem ER(-) z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięszkowych – chemioterapia + trastuzumab/lapatynib*** <p>Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab • trastuzumab + chemioterapia (paklitaksel, docetaksel, winorelbina, cisplatyna, karboplatyna, kapecytabina) • trastuzumab + hormonoterapia • trastuzumab + antracykliny niewskazany u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz ciężką dusznością 	b/d

Wskazanie	Opis terapii	Poziom rekomendacji
	<p>spoczynkową związaną z zaawansowanym nowotworem</p> <ul style="list-style-type: none"> • chore leczone wcześniej antracyklinami, taksanami i trastuzumabem (również chore otrzymujące trastuzumab w ramach leczenia uzupełniającego) – lapatynib + kapecytabina • lapatynib + inhibitory aromatazy (nie wskazany u chorych z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory, z zaburzeniami wchłaniania oraz przyjmującymi leki wywołującymi ujemną interakcję z lapatynibem) <p>***skojarzenie lapatynibu z chemioterapią dotyczy chorych, które wcześniej otrzymały trastuzumab w leczeniu uzupełniającym</p>	
<p>Uogólniony rak piersi (stopień IV) (I linia leczenia)</p>	<p>Hormonoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chore przed menopauzą – tamoksyfen + kastracja/analog GnRH • chore po menopauzie – tamoksyfen + niesteroidowe inhibitory aromatazy <p>Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab – brak wskazań do stosowania w praktyce klinicznej • chore z przerzutami do kości – bisfosfoniany • denozumab + preparaty wapnia + witamina D (spowalnianie/zapobieganie powstawania przerzutów do kości) • paliatywna radioterapia (leczenie miejscowe) 	<p>b/d</p>

Źródło: opracowanie własne na podstawie [76]

8.4. Program lekowy

Tabela 25.

Program lekowy leczenia raka piersi (ICD-10 C 50)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem:</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologiczne rozpoznanie raka piersi; • nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu FISH lub CISH); • nowotwór pierwotnie operacyjny (wyjściowy stopień zaawansowania IC- T1c N0, II – T0-2 N0-1 lub IIIA – T3 N1); • zaawansowanie umożliwiające leczenie chirurgiczne po zastosowaniu wstępnej chemioterapii i uzyskaniu możliwości chirurgicznego leczenia o założeniu doszczętnym w stopniu IIIA (T0-3 N2); • leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: <ul style="list-style-type: none"> o amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych, o wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające); • czynniki ryzyka nawrotu raka wykazane na podstawie histologicznego badania materiału pooperacyjnego obejmujące: 	<p>Leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem</p> <p>Początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg m.c., a następnie 6 mg/kg po 3 tyg., po czym 6 mg/kg powtarzane w 3 tyg. odstępach, podawane we wlewie przez około 90 min.</p> <p>Jeżeli podanie leku z jakichś powodów spóźniło się o 7 dni lub mniej, należy podać jak najszybciej zwykłą dawkę leku (6 mg/kg) (nie czekając do następnego planowanego cyklu), a następnie należy podawać dawki podtrzymujące 6 mg/kg co 3 tyg., zgodnie z uprzednim planem leczenia. Jeżeli podanie leku opóźniło się o więcej niż 7 dni, wtedy należy ponownie podać dawkę nasycającą (8 mg/kg przez około 90 min), a następnie podawać kolejne podtrzymujące dawki leku (6 mg/kg) co 3 tyg. od tego momentu. Świadczeniobiorców z wczesnym rakiem piersi należy leczyć przez 1 rok lub do momentu nawrotu choroby. Lek podaje się w 90-min wlewie dożylnym.</p> <p>Świadczeniobiorcy powinni być obserwowani przez co najmniej 6 godzin, od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez 2 godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów, pod kątem wystąpienia objawów takich jak: gorączka, dreszcze lub innych objawów związanych z wlewem dożylnym. Przerwanie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew może być wznowiony po zmniejszeniu nasilenia</p>	<p>Leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem</p> <p><u>Wykaz badań przy kwalifikacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie immunohistochemiczne lub FISH lub CISH (ocena nadekspresji receptora HER2, obecność receptorów ER i PGR), • morfologia krwi z rozmazem, • poziom kreatyniny, • poziom ALAT, • poziom AspAT, • stężenie bilirubiny, • USG jamy brzusznej, • RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), • scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej), • EKG, badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> o obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych dołu pachowego (cecha pN+) lu o największą średnicę guza powyżej 1,0 cm w przypadku nieobecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha pN0); <ul style="list-style-type: none"> • wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (ang. <i>multiple gated acquisition scan</i> – angiografia izotopowa wielobramkowa) (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; • wykluczenie ciąży. <p>Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologiczne rozpoznanie raka piersi z przerzutami (IV stopień) – (dla trastuzumabu i lapatynibu z kapecytabiną); • udokumentowane niepowodzenie chemioterapii z użyciem antracyklin lub z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin (dla trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z lekiem o działaniu cytotoksycznym); • udokumentowane niepowodzenie leczenia z użyciem przynajmniej 2 schematów chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów (dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii); • udokumentowana progresja po uprzednim leczeniu trastuzumabem jest kryterium włączenia do leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną; 	<p>Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem</p> <p>Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg m.c. Następnie podaje się cotygodniową dawkę leku 2 mg/kg m.c., rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej. Alternatywnie zalecany jest niższy schemat dawek nasycającej i podtrzymującej w monoterapii i leczeniu skojarzonym z paklitakselem, docetakselem lub inhibitorem aromatazy: Początkowa dawka nasycająca 8 mg/kg m.c., a następnie 6 mg/kg po 3 tyg., po czym 6 mg/kg powtarzane w 3 tyg. odstępach, podawane we wlewie przez około 90 min. Leczenie trastuzumabem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>Zalecana dawka dobową lapatynibu wynosi 1.250 mg (5 tabletek jednorazowo w ciągu doby – dawki dobowej nie należy dzielić). Leczenie lapatynibem należy prowadzić codziennie do wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Kapecytabinę w skojarzeniu z lapatynibem należy stosować w dobowej dawce 2.000mg/m² powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1- 14 w cyklach 21- dniowych.</p>	<p>bramkowania serca),</p> <ul style="list-style-type: none"> • konsultacja kardiologiczna. <p><u>Monitorowanie leczenia</u></p> <p>Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi z rozmazem, • poziom kreatyniny, • poziom AlAT, • poziom AspAT, • stężenie bilirubiny, • EKG. <p>Badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowania serca) przeprowadzane w 9, 18, 27, 36 i 45 tygodniu oraz następnie w przypadku kontynuacji leczenia co trzy podania trastuzumabu.</p> <p>Paliatywne leczenie raka piersi</p> <p><u>Wykaz badań przy kwalifikacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie immunohistochemiczne lub FISH (ocena nadekspresji receptora HER2, obecność receptorów ER i PGR), • morfologia krwi z rozmazem, • poziom kreatyniny,

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana nadekspresja receptora HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu FISH lub CISH); • stan sprawności 0-2 wg WHO; • prawidłowe wskaźniki czynności nerek; • prawidłowe wskaźniki czynności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem • aktywności transaminaz to znaczy do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych); • prawidłowe wskaźniki czynności szpiku; • wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; • nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem; • wykluczenie ciąży. <p>Nieuzasadnione jest włączanie do leczenia trastuzumabem w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu adjuwantowym raka piersi.</p> <p><u>Wyłączenie z programu:</u></p> <p>Leczenie adjuwantowe raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie przewodowego raka przedinwazyjnego, • zaawansowanie w stopniach I A oraz IIIB, IIIC i IV, • progresja choroby w trakcie stosowania leku, • niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA, ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne), • niestabilność hemodynamiczna w przebiegu choroby 		<ul style="list-style-type: none"> • poziom AlAT, • poziom AspAT, • stężenie bilirubiny, • USG jamy brzusznej, • RTG – klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), • scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej), • EKG, badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca); • konsultacja kardiologiczna <p><u>Monitorowanie leczenia</u></p> <p>Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi z rozmazem, • poziom kreatyniny, • poziom AlAT, • poziom AspAT, • stężenie bilirubiny. <p><u>Badania przeprowadzane co trzy podania trastuzumabu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • USG jamy brzusznej,

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>wieńcowej lub zastawkowej wady serca oraz nadciśnienia tętniczego i innych sytuacji klinicznych (np. wieloletnia lub niekontrolowana cukrzyca),</p> <ul style="list-style-type: none"> • frakcja wyrzutu lewej komory serca poniżej 50 % wykazana w badaniu ECHO lub MUGA, • niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi, • współistnienie innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy i podstawnokomórkowego raka skóry, • okres ciąży i karmienia piersią, • przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze. <p>2) Leczenie przerzutowego raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek podawany w programie, • toksyczność według WHO powyżej 3, zwłaszcza wystąpienie objawów zahamowania czynności szpiku, objawów niewydolności krążenia, • stan sprawności 3 – 4 według WHO, • progresja choroby w trakcie stosowania leku: <ul style="list-style-type: none"> o wystąpienie nowych zmian nowotworowych lub o stwierdzenie progresji istniejących zmian – zwiększenie o przynajmniej 20% najmniejszego wymiaru istniejącej zmiany pojedynczej lub sumy najdłuższych wymiarów w przypadku mnogich zmian, • niewydolność krążenia i niewydolność wieńcowa oraz niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, • ciąża. 		<ul style="list-style-type: none"> • RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), • badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca), • scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej), • EKG.

Źródło: Program lekowy leczenia raka piersi [72]

8.5. Analiza badań ankietowych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	
------------	--

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]
I	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted header]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	1. [Redacted] [Redacted] [Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

!				
!				
!				
!				
!				

8.6. Ankieta nr 1

[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]

2. [Redacted]

3. [Redacted]

4. [Redacted]

5. [Redacted]

[Redacted]

- [REDACTED]
6. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
7. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
8. [REDACTED]
[REDACTED]
9. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
10. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
- [REDACTED]

8.7. Ankieta nr 2

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

2. [REDACTED]

3. [REDACTED]

4. [REDACTED]

5. [REDACTED]

6. [REDACTED]

[Redacted text block]

7. [Redacted text block]

8. [Redacted text block]

9. [Redacted text block]

10. [Redacted text block]

11. [Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]
- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

- [redacted]
[redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

8.8. Ankieta nr 3

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

2. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4. [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

6. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

7. [Redacted]
[Redacted]

8. [Redacted]
[Redacted]

9. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

10. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

11.

[Redacted text block]

- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]
- [Redacted text]

[Redacted text block]

8.9. Ankieta nr 4

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]

2. [Redacted]

3. [Redacted]

4. [Redacted]

5. [Redacted]

6. [Redacted]

7. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

8. [redacted]
[redacted]

9. [redacted]
[redacted]

10. [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.10. Ankieta nr 5

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. [Redacted]

2. [Redacted]

3. [Redacted]

4. [Redacted]

5. [Redacted]

6. [Redacted]

7.

8.

9.

10.

11.

○ [REDACTED]
[REDACTED]

○ [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] *Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.,* [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



8.11. Sposób finansowania komparatorów

[REDACTED]

[REDACTED]

Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] **Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Obwieszczenia Ministra

Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Obwieszczenia
Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Obwieszczenia
Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

9. Spis tabel

Tabela 1. Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raków piersi (według WHO)	23
Tabela 2. Indeks Van Nuys (VNPI, ang. <i>The Van Nuys Prognostic Index</i>) dla raka przewodowego	23
Tabela 3. Klasyfikacja TNM raka piersi z 2003 r.....	25
Tabela 4. Klasyfikacja pTNM raka piersi według VII edycji klasyfikacji (UICC, fr. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> – Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów)..	27
Tabela 5. Podtypy raka piersi na podstawie oceny immunohistologicznej	28
.....	
.....	31
Tabela 7. Podział raka piersi ze względu na obecność receptorów estrogenowych i progesteronowych	36
Tabela 8. Opis metod diagnostycznych używanych w ocenie patomorfologii raka piersi.....	40
Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności dla porównania PERT+TRAS+DOC	86
Tabela 10. Wyniki analizy skuteczności dla porównania PERT+TRAS+DOC względem	90
Tabela 11. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania PERT+TRAS+DOC względem	93
.....	
.....	
.....	100

[REDACTED]	
[REDACTED]	101
[REDACTED]	
[REDACTED]	101
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	102
[REDACTED]	
[REDACTED]	105
[REDACTED]	
[REDACTED]	106
[REDACTED]	
[REDACTED]	106
[REDACTED]	
[REDACTED]	107
[REDACTED]	
[REDACTED]	108
[REDACTED]	
[REDACTED]	109
Tabela 22. Zagraniczne wytyczne dotyczące leczenia raka piersi.....	111
Tabela 23. Zagraniczne rekomendacje dotyczące leczenia raka piersi.....	123
Tabela 24. Podsumowanie polskich wytycznych dotyczących leczenia raka piersi na podstawie wytycznych Polskiej Unii Onkologii.....	130
Tabela 25. <i>Program lekowy leczenia raka piersi (ICD-10 C 50)</i>	132

[REDACTED]	
[REDACTED]	136
[REDACTED]	
[REDACTED]	137
[REDACTED]	
[REDACTED]	138
[REDACTED]	
[REDACTED]	138
[REDACTED]	
[REDACTED]	139
[REDACTED]	
[REDACTED]	140
[REDACTED]	
[REDACTED]	141
[REDACTED]	
[REDACTED]	141
[REDACTED]	
[REDACTED]	142
[REDACTED]	
[REDACTED]	143
[REDACTED]	
[REDACTED]	144
[REDACTED]	
[REDACTED]	145

[REDACTED]	164
[REDACTED]	176
[REDACTED]	176
[REDACTED]	179
[REDACTED]	183
[REDACTED]	189
[REDACTED]	189

10. Spis rysunków

.....	31
-------	----

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, Warszawa 2009.
2. Alberta Health Services (AHS). *Clinical Practice Guideline BR-001 2009. Optimal use of taxanes in metastatic breast cancer*, <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-br001-opt-use-taxanes.pdf> (data dostępu: 21.11.2012 r.).
3. All Wales Medicine Strategy Group, *Final Appraisal Recommendation. Advice No: 2812 – Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg powder for concentrate for solution for infusion, 2012.*
4. All Wales Medicine Strategy Group, *Final Appraisal Report: Vinorelbine (Navelbine® Oral)*, Advice No: 1007 – October 2007.
5. Assessment report: Perjeta International non-proprietary name: PERTUZUMAB, EMA/17250/2013, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
6. Barron J., Cziraky M., Weisman T. i in. and David G. Hicksas Weisman and David G. Hicks, *HER2 Testing and Subsequent Trastuzumab Treatment for Breast Cancer in a Managed Care Environment*, *The Oncologist* 2009, 14:760-768.
7. [REDACTED]
8. Bilous M., Morey A., Armes J., *Assessing HER2 amplification in breast cancer: findings from the Australia, In Situ Hybridization Program*, *Breast Cancer Research and Treatment* (2012) 134:617–624
9. Blue Cross, Blue Shield of North Carolina, *Evidence Based Guideline: Pertuzumab for Treatment of HER2-Positive Malignancies*, 2013.

10. Blue Cross, Blue Shield of North Carolina, *Trastuzumab*, 2013.
11. Brankoviæ-Magiæ M., Nikolïæ-Vukosavljeviæ D., Neekoviæ-Konstantinoviæ Z., i in., *Estrogen and progesterone receptor content in bilateral breast cancer*. *Pathol Res Pract* 1995;191: 16-24.
12. Caldarella A, Crocetti E., i in., *Invasive breast cancer: a significant correlation between histological types and molecular subgroups*, *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Dec 27.
13. Cancer Care Ontario, *Fulvestrant for Systemic Therapy of Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women*, 2008.
14. Cancer Care Ontario, *Lapatinib*, http://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=lapatinib%20recommendation&source=web&cd=14&cad=rja&ved=0CCsQFjADOAo&url=http%3A%2F%2Fwww.cancercare.on.ca%2FCCO_DrugFormulary%2Fpages%2FDfPdfContent.aspx%3Fcat%3DDM%26name%3Dlapatinib&ei=BTC3UIj8C4OEhQealoDACA&usg=AFQjCNHnr7miPw_yYIYfJ9qFW9-6CuvbfA (data dostępu, 29.11.2012 r.).
15. Cancer Care Ontario, *The Role of Gemcitabine in the Management of Metastatic Breast Cancer*, 2011.
16. Capelan M. Pugliano L. De Azambuja E. i in., *Pertuzumab: New hope for patients with HER2-positive breast cancer*. *Annals of Oncology*. 24 (2) (pp 273-282), 2013.
17. Cardinale D., Bacchiani G., Beggiato M. i in., *Strategies to Prevent and Treat Cardiovascular Risk in Cancer Patients*, *Seminars in Oncology*, Vol 40, No 2, 2013, 186-198.
18. Cardinale D., Colombo A, Lamantia G. i in. *Anthracycline-Induced Cardiomyopathy Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy*, *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 55, No. 3, 2010.
19. Cardinale D., Colombo A., Torrisi R. i in., *Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity: Clinical and Prognostic Implications of Troponin I Evaluation*, *Journal of Oncology* 28(25), 2010.
20. Cardoso F., Castiglione M., *Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of*

Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2009; 20 Suppl 4:15–18.

21. Cardoso F., Costa A., Norton L. i in. *1st International consensus guidelines for advanced breast cancer*, The Breast (2012) 1e11.
22. CESifo DICE Report 2/2012, *End of life drug policies in the UK, Australia and Germany*.
23. [REDACTED]
24. [REDACTED]
25. [REDACTED]
26. [REDACTED]
27. Charakterystyka produktu leczniczego Perjeta®, http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf (data dostępu: 16.05.2013 r.).
28. [REDACTED]
29. [REDACTED]
30. [REDACTED]
31. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
32. Citri A., Yarden Y., *The deaf and the dumb: the biology of ErbB-2 and ErbB-3*, Exp Cell Res. 2003 Mar 10; 284(1):54-65.
33. Cook D.J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, Ann Intern Med. 1997 Mar 1;126(5):376-80.

34. Dawood S., Broglio K., Gonzalez-Angulo A.M., i in., *Trends in Survival Over the Past Two Decades Among White and Black Patients With Newly Diagnosed Stage IV Breast Cancer*. Clin Oncol. 2008; (26):4891–4898.
35. eChirurgia.pl. http://www.echirurgia.pl/sutek/wznowy_przerzuty_raka_sutka.htm (data dostępu: 11.2.2010): *Wznowy i przerzuty raka sutka (piersi)*.
36. European Society for Medical Oncology, Clinical Practice Guideline. *Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii11.full.pdf+html (data dostępu: 21.11.2012 r.).
37. Fralick M. Hilton J.F. Bouganim N. i in., *Dual Blockade of HER2 - Twice as Good or Twice as Toxic?*, Clinical Oncology. 24 (9) (pp 593-603), 2012.
38. [REDACTED]
39. Goldhirsch A., Wood W.C., Coates A.S., i in., *Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011*. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2011; 22(8):1736–1747).
40. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490.
41. Haute Autorité de Santé, *GEMZAR 200 mg, lyophilisat pour usage parentéral (IV) Flacon de 10 ml; GEMZAR 1000 mg, lyophilisat pour usage parentéral (IV) Flacon de 50 ml*, 2004.
42. Haute Autorité de Santé, *Harceptin. Opinion*, 2008.
43. Haute Autorité de Santé, *Tyverb. Opinion*, 2010.

44. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.2.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org.
45. Huang X., Gao L., Wang S., i in., *Heterotrimerization of the growth factor receptors erbB2, erbB3, and insulin-like growth factor-1 receptor in breast cancer cells resistant to Herceptin*, *Cancer Res.* 2010 Feb 1;70(3):1204-14.
46. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
47. Jassem J., Krzakowski M., *Rak piersi*, *Onkologia w praktyce klinicznej*, Gdańsk 2011.
48. Jaśkiewicz J., Pieńkowski T., *Rak piersi – rozpoznawanie, leczenie, profilaktyka*, *Przewodnik Lekarza*, 2010 (6): 47-53.
49. Jeziorski A., Najczęstsze nowotwory – objawy, rozpoznanie, leczenie.
50. *Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii*; załącznik nr 1 do zarządzenia nr 61/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 października 2012 r.
51. Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R., i in., *Metastatic behavior of breast cancer subtypes*, *J Clin Oncol.* 2010 Jul 10;28(20):3271-7.
52. Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<http://pharmindex.pl/index.php/page,Atc.AtcList> (data dostępu: 06.12.2012 r.).
53. Krajowy Rejestr Nowotworów, *Raport dotyczący liczby, współczynników surowych, wskaźników struktury, współczynników standaryzowanych zachorowań w podziale na kody rozpoznania wg ICD 10 dla wybranego roku i płci w roku 2010.*
54. Krajowy Rejestr Nowotworów, *Raport dotyczący liczby, współczynników surowych, wskaźników struktury, współczynników standaryzowanych zgonów w podziale na kody rozpoznania wg ICD 10 dla wybranego roku i płci w roku 2010.*
55. Krajowy Rejestr Nowotworów, *Raport dotyczący współczynników surowych dla zachorowań w podziale na rozpoznania oraz grupy wiekowe w roku 2010.*

-
56. Krasieńska L, Jassem J. Znaczenie rokownicze i predykcyjne HER2 w raku piersi. *Współczesna onkologia*. 2002; 6(5): 279–287).
 57. Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. i in., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011 r.* Tom I. Gdańsk 2011.
 58. Krzemieniecki K., *Rak piersi*, red. Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2012, 2157-2161.
 59. Lee-Hoefflich, S.T., Crocker L., Yao E., i in., *A Central Role for HER3 in HER2-Amplified Breast Cancer: Implications for Targeted Therapy*, *Cancer Res* 2008; 68:5878-5887.
 60. National Breast And Ovarian Cancer Centre, *Recommendations for use of chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer*, 2010.
 61. National Comprehensive Cancer Network, *Clinical Practice Guideline in Oncology. Breast Cancer version 3.2013*, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (data dostępu: 16.05.2013 r.).
 62. National Horizon Scanning Centre, *Pertuzumab with trastuzumab and docetaxel for metastatic HER2-positive breast cancer – first line*, NHS 2010.
 63. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of metastatic breast cancer*, Technology Appraisal No. 263, 2012.
 64. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Bevacizumab in combination with a taxane for the first-line treatment of metastatic breast cancer*, Technology Appraisal No. 214, 2011.
 65. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer*, Technology appraisal guidance 239, 2011.
 66. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Gemcitabine for the treatment of metastatic breast cancer*, Technology Appraisal No. 116, 2010.

-
67. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer*, Technology Appraisal No. 34, 2005.
68. National Institutes for Health and Clinical Excellence, *Clinical Guideline 81. Advanced breast cancer Diagnosis and treatment*. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG81NICEGuideline.pdf> (data dostępu: 21.11.2012 r.).
69. National Institutes for Health and Clinical Excellence, *Lapatinib or trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormonereceptor-positive breast cancer that overexpresses HER2. NICE technology appraisal guidance 257*, NHS 2012.
70. National Institutes for Health and Clinical Excellence: *Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer*, Technology Appraisal Guidance No.34, NHS 2002.
71. Niwińska A., Litwiniuk M., *Hormonoterapia uzupełniająca raka piersi*. Współczesna onkologia. 2007; 11(2):82–88).
72. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.*
73. *Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010; M.P. 2012 nr 0 poz. 836*
74. Piekarski J., *Receptory estrogenowe i progesteronowe w raku piersi – współczesny stan wiedzy*, *Współczesna Onkologia* 2005, 9(9).
75. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

-
76. Polska Unia Onkologii, *Zalecania postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*, t. 1, Gdańsk 2011.
77. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 14.10.2011).
78. *Rak piersi*, red. nauk. J. Kornafela, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, 2011.
79. *Rak piersi*. Praktyczny przewodnik dla lekarzy, red. Jassem J., Krzakowski M., Gdańsk 2009.
80. Ross J.S., Fletcher J.A., *The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy*, *Stem Cells*. 1998; (16):413–428).
81. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.*
82. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, *A national clinical guideline 84, Management of breast cancer in women*, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign84.pdf> (data dostępu 21.11.2012 r.).
83. Scottish Medicine Consortium, *Bevacizumab (Avastin®)*. *Statement of advice* No. 387/07, NHS Scotland 2007.
84. Scottish Medicine Consortium, *Bevacizumab, 25mg/mL, concentrate for solution for infusion (Avastin®)*, No. (778/12), NHS Scotland 2012.
85. Scottish Medicine Consortium, *Capecitabine (Xeloda®)* (No. 34/03) *Summary of Recommendation*, NHS 2003.
86. Scottish Medicine Consortium, *Lapatinib (Tyverb®) 250 mg film-coated tablets* *Statement of Advice* (No: 768/12), NHS 2012.
87. Scottish Medicine Consortium, *Trastuzumab (Herceptin®)* *Statement of Advice* (No. 386/07), NHS 2007.

88. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
89. Sendur M.A.N., Aksoy S., Attundag K., *Pertuzumab in HER2-positive breast cancer*, *Curr Med Res Opin.* 2012 Oct; 28(10): 1709-16.
90. Shah S.S., Ketterling R.P., Goetz M.P., i in., *Impact of American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations on HER2 interpretation in breast cancer*, *Human pathology.* 2010; 41(1):103–106.
91. Siedlecki A., *Biologia molekularna nowotworów*, red. Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2012, 2107-2112.
92. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
93. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
94. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
95. Szacikowska E., Kozłowski W., „*Rola receptorów HER i heregulin w powstawaniu przerzutów raka piersi*”, *Współczesna Onkologia* 2002, 6(5).
96. Ślubowski T., Ślubowska M., *Biomarkery w raku piersi. Część I: receptory, czynniki wzrostu, geny i onkogeny*, *Współczesna onkologia.* 2007; 11(4):167–174).
97. The Royal College of Radiologists, *UK Guidance Document: Treatment of Metastatic Breast Cancer*, *Clinical Oncology* (2011) 1e8.

98. Tzahar E., Waterman H., Chen X., i in., *A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor*, Mol Cell Biol. 1996 Oct;16(10):5276-87.
99. *Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Dziennik Ustaw Nr 122, Poz. 696.
100. *Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
101. Verma S. i in., *Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer*, The New England journal of medicine 2012; Nov 8; 367(19): 1783-91.
102. Voduc K.D., Cheang M.C., Tyldesley S., i in., *Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse*, J Clin Oncol. 2010 Apr 1;28(10):1684-91.
103. WHO, wyznaczenie DDD, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu 08.03.2011).
104. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Schwartz J.N., i in., *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer*, Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007; 25(1):118–145.
105. World Health Organization, *Guidelines for management of breast cancer*, <http://applications.emro.who.int/dsaf/dsa697.pdf> (data dostępu 21.11.2012 r.).