

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



ALPELISYB (PIQRAY®) W SKOJARZENIU Z FULWESTRANTEM W TERAPII MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO LUB ROZSIANEGO RAKA PIERSI HR+ HER2- Z OBECNOŚCIĄ MUTACJI PIK3CA

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: maj 2021 roku (wersja 1.0)

20 października 2021 roku (wersja 2.0, dostosowana do uzgodnionego programu lekowego)

W dniu 25 października 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.44.2021.IT.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa, Polska

[Redacted]

[Redacted]

Spis treści

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WSTĘP.....	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja i klasyfikacja	9
2.1.1. Status menopauzalny u kobiet	10
2.1.2. Hormonowrażliwość raka piersi	11
2.1.3. Status genu HER2	11
2.1.4. Mutacja PIK3CA.....	12
2.2. Epidemiologia.....	12
2.2.1. Świat i Europa.....	12
2.2.2. Polska	13
2.3. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	18
2.4. Etiologia i patogenez.....	21
2.5. Diagnostyka i ocena zaawansowania choroby	23
2.5.1. Diagnostyka podstawowa	23
2.5.2. Diagnostyka molekularna	24
2.5.3. Stan sprawności chorych i ocena stopnia zaawansowania choroby	25
2.6. Przebieg choroby i rokowanie	26
2.7. Metody leczenia	29
2.8. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe.....	33
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	36
4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	39
4.1. Status refundacyjny w Polsce	39
4.2. Rekomendacje agencji HTA	43
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA	45
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO	46
6.1. Populacja	46
6.2. Interwencja	46
6.3. Komparator	46

6.4. Punkty końcowe	47
6.5. Metodyka badań.....	48
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPparatorÓW	49
7.1. Alpelisyb	49
7.2. Fulwestrant.....	52
8. BIBLIOGRAFIA	56
9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	62
ANEKS A. KLASYFIKACJA TNM	64
ANEKS B. KWESTIONARIUSZE SŁUŻĄCE DO OCENY JAKOŚCI ŻYCIA PACJENTÓW	66
B.1. Opis i interpretacja kwestionariuszy EORTC QLQ-30, EQ-5D-5L, BPI-SF	66
B.2. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 [91].....	66
B.3. Kwestionariusz EQ-5D-5L [129].....	68
B.4. Krótki inwentarz bólu BPI-SF [93]	70
ANEKS C. SIŁA REKOMENDACJI TOWARZYSTW WYDAJĄCYCH WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	72
ANEKS D. SZCZEGÓŁOWE WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	74

Indeks skrótów

ABEM	Abemacyklib
ALP	Alpelisyb
ANS	Anastrozol
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	brak danych
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDK	Kinazy zależne od cyklin (<i>Cyclin-dependent kinases</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CTH	Chemioterapia
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
ER +/-	Obecność/brak receptorów estrogenowych
ER	Receptory estrogenowe
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FLV	Fulwestrant (<i>Fulvestrant</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>High Authority on Health</i>)
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i>)
HER2-	Brak nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HR+	Hormonowrażliwy rak piersi
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
HTH	Hormonoterapia

IA	Inhibitor aromatazy
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LTR	Letrozol
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
ns-IA	Niesteroidowe inhibitory aromatazy
PALB	Palbocyklib
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PI3K	Kinaza 3-fosfatydyloinozytolu (<i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>)
PIK3CA	Podjednostka katalityczna alfa kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (<i>Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha</i>)
PR+/-	Obecność/brak receptorów progesteronowych
PR	Receptory progesteronowe
RBC	Rybocyklib
RECIST	Kryteria odpowiedzi oceny na leczenia anty-nowotworowe (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>)
RTH	Radioterapia
s-IA	Steroidowe inhibitory aromatazy
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
TMX	Tamoksyfen (<i>Tamoxifen</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych będących częścią wniosku o finansowanie terapii alpelisybem (Piqray®) w skojarzeniu z fulwestranem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego (HR+), niewykazującego ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-), z obecnością mutacji PIK3CA.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym w populacji żeńskiej i drugim po raku płuca nowotworem pod względem częstości zgonów. W 2020 roku w Polsce raka piersi zdiagnozowano u około 25 tys. osób (głównie kobiet), a blisko 9 tys. chorych zmarło z powodu raka piersi [1, 2]. Zachorowalność wzrasta wraz z wiekiem, a największą liczbę zachorowań obserwuje się u chorych w wieku produkcyjnym, co stanowi istotne obciążenie społeczno-ekonomiczne. Rak piersi w 2020 roku stanowił pierwszy nowotwór pod względem liczby dni absencji chorobowej spośród wszystkich nowotworów. Rak piersi ma również negatywny wpływ na jakość życia chorych. Wraz ze wzrostem nasilenia objawów choroby i liczbą otrzymywanych leków następuje spadek jakości życia chorych, w tym m. in. utrata zdolności do wykonywania codziennych czynności [2–4].

Wśród chorych z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) jednym z najczęściej występujących zaburzeń genetycznych jest mutacja w genie PIK3CA, obecna u około 30–40% pacjentów. Mutacja w genie PIK3CA jest uznawana za negatywny czynnik prognostyczny w raku piersi. Obecność mutacji pogarsza rokowanie chorych, zwłaszcza w przypadku rozsiańego nowotworu. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym wśród 364 pacjentów z przerzutowym HR+ HER2-rakiem piersi leczonych chemioterapią obecność mutacji PIK3CA (28% chorych) związana była z istotnie statystycznie krótszym przeżyciem całkowitym (HR = 1,44 [1,02; 2,03], p = 0,04) [5–10].

W leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiańym rakiem piersi HR+ HER2- oraz mutacją PIK3CA w przypadku wystąpienia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym jedyną dostępną terapią celowaną jest produkt leczniczy Piqray® (alpelisyb, ALP), zarejestrowany w Europie w lipcu 2020 roku, który stosuje się w skojarzeniu z fulwestranem (FLV). W praktyce klinicznej, w terapii tego typu nowotworu, stosowane są leki nieukierunkowane na mutację PIK3CA, tj. hormonoterapia, inhibitory CDK 4/6 (tj. rybocyklib, palbocyklib lub abemacyklib) w skojarzeniu z hormonoterapią (fulwestranem lub inhibitorem aromatazy) lub chemioterapią [11, 12].

W randomizowanym badaniu rejestracyjnym SOLAR-1 wykazano, że leczenie skojarzone ALP + FLV w porównaniu z FLV w sposób istotny statystycznie wydłużało przeżycie wolne od progresji choroby nowotworowej (11,1 mies. vs 3,7 mies., HR = 0,48 [0,32; 0,71]), a także zwiększało prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie (RR = 2,08 [1,31; 3,31]). Wobec powyższego dostęp do terapii alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem może zapewnić chorym z rakiem piersi z obecną mutacją w genie PIK3CA skuteczną i bardziej spersonalizowaną ścieżkę leczenia [13, 14].

Biorąc pod uwagę obecne wytyczne postępowania terapeutycznego, dla większości pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, bez względu na status mutacji, leczeniem pierwszego wyboru są inhibitory CDK 4/6. Niemniej jednak w przypadku, gdy w trakcie terapii następuje progresja choroby, pacjenci obciążeni mutacją PIK3CA są obecnie narażeni na kontynuację leczenia w postaci terapii o relatywnie niskiej skuteczności w tej grupie chorych. Pacjenci z tej grupy mogą otrzymać hormonoterapię (fulwestrant) lub ewentualnie chemioterapię, ale jak wykazują wyniki badań prawdopodobieństwo odpowiedzi na chemioterapię u osób z mutacją PIK3CA jest znamienne niższe niż u pacjentów z dzikim wariantem tej mutacji [15]. W nierandomizowanym klinicznym badaniu BYLieve uwzględniającym pacjentów po progresji występującej w trakcie lub po leczeniu inhibitorami CDK4/6 + IA wykazano, że ALP + FLV umożliwia uzyskanie przez pacjentów mediany przeżycia wolnego od progresji wynoszącej 7 miesięcy oraz mediany przeżycia całkowitego wynoszącej ponad 17,3 miesięcy. Potwierdzeniem skuteczności schematu ALP + FLV w populacji pacjentów po leczeniu inhibitorami CDK4/6 + IA jest analiza Turner et al. zestawiająca wyniki leczenia pacjentów z badania BYLieve z wynikami pacjentów stosujących terapie uznane za standardowe (m.in. fulwestrant). Analiza ta wykazała istotną statystycznie przewagę schematu z alpelisybem i fulwestrantem nad leczeniem standardowym odnośnie do przeżycia wolnego od progresji ($p = 0,004$) [16, 17].

Produkt leczniczy Piqray® w lutym 2021 roku, na podstawie ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zmienianej w art. 36 z dnia 7 października 2020 roku o Funduszu Medycznym został wpisany przez AOTMiT do wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności. Wskaźnikiem oceny efektywności terapii, na podstawie którego alpelisyb został wpisany do wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, jest przeżycie wolne od progresji. Zdaniem AOTMiT oczekiwaną korzyścią zdrowotną związaną ze stosowaniem leku jest wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby zgodnie z efektem wykazanym w badaniu rejestracyjnym SOLAR-1 [18].

Rysunek 1.

Niezaspokojone potrzeby pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie PIK3CA

Najczęstszy nowotwór wśród kobiet w Polsce

Wysoka śmiertelność (drugi po raku płuca nowotwór powodujący największą liczbę zgonów w Polsce)

Złe rokowanie dla chorych z mutacją PIK3CA, która dotyczy 30–40% chorych z HR+ HER2- rakiem piersi

Brak dostępu do terapii celowanej, ukierunkowanej na mutację PIK3CA

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Rak piersi (ang. *breast cancer*, ICD–10: C50) to złośliwy nowotwór mający swoje źródło w nabłonku przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego [19, 20], który wykazuje duże zróżnicowanie molekularne, warunkujące sposób postępowania. Podstawę klasyfikacji raka piersi stanowi obecność:

- receptorów estrogenowych (ER+/ER-) i/lub progesteronowych (PR+/PR-),
- białka będącego markerem proliferacji (KI67+/KI67-)
- nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2: HER2+/HER2- (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, należącego do rodziny EGFR, ang. *epidermal growth factor receptor*) [19, 21].

W zależności od hormonowrażliwości wyróżnia się następujące podtypy molekularne raka piersi:

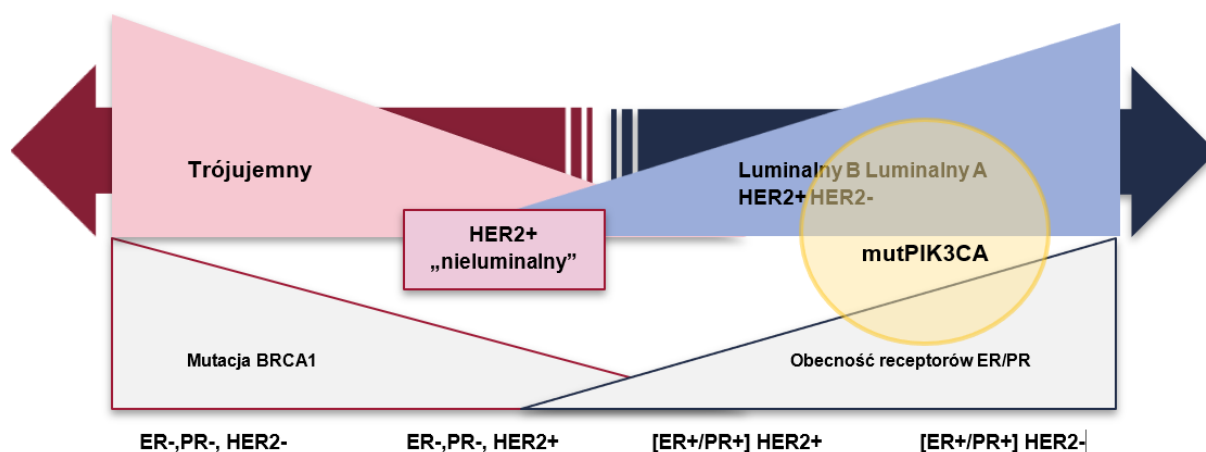
- rak piersi hormonowrażliwy (HR+):
 - luminalny A (bez obecności nadekspresji HER2 (HER2-),
 - luminalny B (bez obecności nadekspresji HER2 (HER2-) lub z obecnością nadekspresji HER2 (HER2+),
- rak piersi hormononiewrażliwy (HR-):
 - HER2(+) Nieluminalny,
 - potrójnie ujemny/trójujemny (Tabela 1) [19, 21, 22].

Tabela 1. Podtypy molekularne raka piersi z uwzględnieniem ich statusu immunohistochemicznego, rokowania i częstości występowania [19, 21, 22]

Podtyp molekularny	ER	PR	HER2	KI67	Rokowanie	Częstość występowania
Luminalny A	+	+	-	<mediany dla ośrodka	Dobre	23,7%
Luminalny B	+	Każdy	-	≥mediany dla ośrodka	Średnie	38,8%
	+	<20%	-	Każdy		
HER2+	+	Każdy	+	Każdy	Złe	14%
HER2(+) Nieluminalny	-	-	+	Każdy	Złe	11,2%
Potrójnie ujemny/trójujemny	-	-	-	Każdy	Złe	12,3%

Populację docelową analizy stanowią kobiety w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyźni z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR+) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) oraz z obecną mutacją PIK3CA.

Rysunek 2.
Klasyfikacja raka piersi i umiejscowienie populacji docelowej



Populację docelową oznaczono żółtym kolorem. Mutacja PIK3CA występuje u około 30–40% pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi.

2.1.1. Status menopauzalny u kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia raka piersi u kobiet istotne jest określenie ich statusu menopauzalnego, ze względu na różnice w poziomie hormonów płciowych u pacjentek przed i po menopauzie. U kobiet przed menopauzą stosuje się takie samo leczenie, jak u kobiet po menopauzie, jednak konieczne jest uzyskanie skutecznej supresji czynności jajników (tj. wprowadzenie ich w stan menopauzy). W życiu kobiety wyróżnia się kilka okresów, określonych zgodnie z raportem WHO z 1996 roku jako:

- premenopauzę, definiowaną jako kilka lat poprzedzających menopauzę lub cały okres rozrodczy od 1. miesiączki do menopauzy,
- perimenopauzę (okres okołomenopauzalny), definiowaną jako okres bezpośrednio poprzedzający menopauzę (okres w którym zaznaczone się zmiany endokrynologiczne, biologiczne i kliniczne zbliżającej się menopauzy) oraz 1 rok po menopauzie,
- menopauzę, definiowaną jako ostatnie krwawienie miesiączkowe, po którym przez 12 mies. nie występuje miesiączka oraz nie stwierdza się żadnych patologicznych przyczyn tego stanu (definicja WHO, 1996),
- postmenopauzę, definiowaną jako okres od ostatniej miesiączki, bez względu na fakt, czy menopauza była spontaniczna czy indukowana [23].

Określenie stanu menopauzalnego niekiedy bywa trudne, a lekarze przyjmują różne kryteria oceny. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN oraz PTOK za pacjentki w stanie pomenopauzalnym uznaje się kobiety:

- które przeszły obustronne usunięcie jajników,
- w wieku ≥ 60 lat,
- w wieku < 60 lat, przy braku miesiączki przez ≥ 12 mies., które nie stosowały chemioterapii, hormonoterapii ani supresji czynności jajników oraz posiadają wartości stężeń hormonu folikulotropowego (FSH) i estradiolu w zakresie typowym dla okresu pomenopauzalnego,
- w wieku < 60 lat, które były poddane hormonoterapii i posiadają wartości stężeń FSH i estradiolu w zakresie typowym dla okresu pomenopauzalnego [22, 24, 25].

Status menopauzalny jest także często określany przez wiek kobiet. W populacji zachodniej wiek kobiet, w którym występuje menopauza to średnio 50 lat. Na wiek kobiet, w jakim wystąpi u nich menopauza, mają wpływ różne czynniki m. in. socjoekonomiczne, genetyczne, klimatyczne, utrata jajnika w młodym wieku lub przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych. W Polsce przyjmuje się, że kobiety przechodzą menopauzę najczęściej pomiędzy 48. a 52. rokiem życia [26, 27].

2.1.2. Hormonowrażliwość raka piersi

Estrogen i progesteron są hormonami steroidowymi, które poza innymi funkcjami w organizmie pełnią istotną rolę w prawidłowym rozwoju gruczołu piersiowego. Rozwój ten jest możliwy dzięki połączeniu receptora hormonu z odpowiednim ligandem (estrogenem lub progesteronem). Kompleks ligand-receptor zapoczątkowuje szlak sygnałowy, którego efektem jest podział komórek. W przypadku procesu nowotworowego dochodzi do nadmiernej ekspresji receptorów dla estrogeny i progesteronu co skutkuje niepożądanym podziałem komórkowym i powstawaniem guzów. Przy stwierdzeniu obecności ER i/lub PR rak piersi określa się mianem hormonowrażliwego (HR+) tj. reagującego na sygnał indukowany poprzez powstawanie kompleksu hormon-receptor hormonalny. Ze względu na fakt, że ekspresja PR jest zależna od ER, w przypadku hormonowrażliwego raka piersi najczęściej nadmierna ekspresja dotyczy obu receptorów ER oraz PR (ER+/PR+: 60–66%), natomiast rzadziej obserwuje się nadmierną ekspresję wyłącznie jednego receptora, tj. ER (ER+/PR-: 7–13%) lub PR (ER-/PR+: 1–4%). Kwestia występowania wyłącznie nadekspresji PR (ER-/PR+) wciąż pozostaje sporna, należy jednak zwrócić uwagę, że dotyczy niewielkiego odsetka pacjentów z rakiem piersi [28–32].

2.1.3. Status genu HER2

Ważnym elementem w klasyfikowaniu i definiowaniu nowotworu piersi jest ocena ekspresji białka receptorowego HER2. Wykazano, że nadekspresja tego receptora ma istotne znaczenie rokownicze w raku piersi i wpływa na ścieżkę leczenia. HER2 jest transbłonowym receptorem o właściwości kinazy tyrozynowej. Za pośrednictwem białka receptorowego zachodzi stymulowanie sygnałów szlakiem PI3K/Akt/mTOR, co stanowi istotną rolę w proliferacji komórek, a także w regulowaniu przeżycia komórki i rozwoju właściwości antyapoptotycznych. W prawidłowych komórkach (nienowotworowych) występują 2 kopie genu kodującego HER2, których ekspresja prowadzi do powstawania około 50 000 cząsteczek białka na komórkę. Powielenie czyli amplifikacja genu HER2, prowadzi zazwyczaj do 10–100-krotnego zwiększenia liczby białek HER2 w komórce, co wpływa na zwiększenie nadekspresji receptora (nowotwór określa się wówczas jako HER2+). Zakłada się, że zwiększona liczba receptorów HER2 doprowadza do szybszego wzrostu raka i agresywnego przebiegu choroby. Jak dowodzą badania naukowe, nowotwory z amplifikacją genu lub nadekspresją receptora HER2 są bardziej odporne na leczenie [33, 34].

2.1.4. Mutacja PIK3CA

Poza wymienionymi powyżej (Tabela 1) podtypami molekularnymi raka piersi, pacjenci mogą także być sklasyfikowani w zależności od obecności specyficznych markerów molekularnych, takich jak zmiany genetyczne (np. mutacje, amplifikacje lub translokacje). W przypadku raka piersi zmiany genetyczne najczęściej dotyczą szlaku sygnałowego PI3K/AKT/mTOR, który jest głównym szlakiem zaangażowanym w regulację przeżycia i proliferacji komórek. Do najważniejszych białek szlaku PI3K/AKT/mTOR należy kinaza 3-fosfatidyloinozytolu (PI3K, ang. *phosphatidylinositol 3-kinase*), aktywująca kinazę AKT, która następnie reguluje kolejne etapy tego szlaku sygnałowego odpowiedzialne m.in. za przeżycie komórki, jej wzrost i rozwój, cykl komórkowy czy proces apoptozy (programowana śmierć komórki). Nieprawidłowe funkcjonowanie tego szlaku może prowadzić do progresji nowotworu, powstawania przerzutów oraz oporności na leczenie [5, 35–37].

Wyróżnia się 3 klasy PI3K (I–III, w tym IA oraz IB), przy czym klasa IA jest najczęściej badaną oraz najbardziej powiązaną z nowotworami. Kinaza PI3K należąca do klasy IA składa się z:

- podjednostki katalitycznej (p110, PIK3C), występującej w 3 izoformach:
 - **p110 α** (kodowana przez gen **PIK3CA**, podjednostka katalityczna alfa kinazy 3-fosfatidyloinozytolu, ang. *phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha*),
 - p110 β (kodowana przez gen PIK3CB),
 - p110 δ (kodowana przez gen PIK3CD),
- podjednostki regulatorowej (p85, PIK3R) [38, 39].

Jedną z najczęściej występujących mutacji genetycznych u pacjentów z rakiem piersi jest mutacja w genie PIK3CA, prowadząca do nadmiernej aktywacji szlaku PI3K/AKT/mTOR. Mutacja w genie PIK3CA częściej występuje u pacjentów z hormonowrażliwym (HR+) rakiem piersi, w związku z czym prawdopodobnie istnieje korelacja pomiędzy obecnością mutacji PIK3CA a nadmierną ekspresją receptorów estrogenu (ER) i progesteronu (PR). Szacuje się, że mutacja PIK3CA jest obecna u około 30–40% pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi. W przeglądzie systematycznym Anderson 2020, którego celem była ocena rozpowszechnienia mutacji PIK3CA u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, na podstawie wyników 39 badań oszacowano, że mediana częstości występowania mutacji PIK3CA wśród pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi wynosiła 36% (zakres 13–62%) [5, 6, 40–43].

2.2. Epidemiologia

2.2.1. Świat i Europa

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym wśród kobiet. Zgodnie z danymi GLOBOCAN z 2020 roku stanowi on 24,5% nowotworów złośliwych występujących w populacji żeńskiej. W 2020 roku zarejestrowano na świecie blisko 2,3 mln nowych przypadków raka piersi u kobiet

(współczynnik zachorowalności 47,8/100 000; Tabela 2). Rak piersi sporadycznie występuje w populacji męskiej, w 2012 roku współczynnik zachorowalności na świecie wyniósł około 1/100 000 [1, 44–46].

Według bazy danych GLOBOCAN w 2020 roku pięcioletnia chorobowość na raka piersi na świecie wynosiła niemal 8 milionów osób. Rak piersi stanowi czwartą przyczynę zgonów ogółem na świecie, natomiast w populacji żeńskiej jest najczęstszą przyczyną zgonów. W 2020 roku odnotowano na świecie 684 996 zgonów z powodu tego nowotworu (współczynnik umieralności 13,6/100 000; Tabela 2) [1, 45].

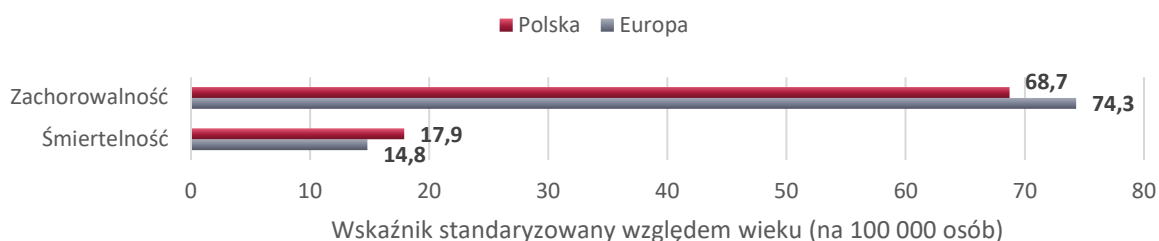
Tabela 2.
Światowe dane epidemiologiczne dotyczące raka piersi (ICD-10: C50) wg GLOBOCAN 2020 [1]

Płeć	Zachorowalność	Śmiertelność	1-roczną chorobowość	3-letnią chorobowość	5-letnią chorobowość
Kobiety	2 261 419	684 996	1 835 883	5 070 516	7 790 717
Ogółem	2 261 419	684 996	1 835 883	5 070 516	7 790 717

W raportach GLOBOCAN 2020 nie raportowano przypadków zachorowań lub zgonów wśród mężczyzn, a wartości raportowane dla kobiet odpowiadają wartościom dla obu płci ogółem.

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w 2020 roku w Europie odnotowano około 531 tys. przypadków zachorowań na raka piersi oraz blisko 142 tys. zgonów. Wskaźniki zachorowań i zgonów spowodowanych rakiem piersi w Europie wg GLOBOCAN 2020 wyniosły odpowiednio 74,3 oraz 14,8 na 100 tys. osób (Wykres 1). Wskaźnik zachorowalności na raka piersi (ICD–10: C50) w Polsce był nieco niższy od średniej europejskiej (68,7 na 100 tys. osób), natomiast wskaźnik śmiertelności był wyższy niż średnia europejska (17,9 na 100 tys. osób; Wykres 1) [1].

Wykres 1.
Wskaźnik zachorowań i śmiertelności na raka piersi (ICD-10: C50) w Europie oraz Polsce wg GLOBOCAN 2020 [1]



W raportach GLOBOCAN 2020 nie raportowano przypadków zachorowań lub zgonów wśród mężczyzn, a wartości raportowane dla kobiet odpowiadają wartościom dla obu płci ogółem.

2.2.2. Polska

Zgodnie z danymi KRN w 2018 roku wśród kobiet rak piersi (ICD–10: C50) zajmował:

- pierwsze miejsce pod względem zachorowań na nowotwory złośliwe (22,5%) oraz
- drugie miejsce (za rakiem płuca) pod względem zgonów spowodowanych nowotworami złośliwymi (15%).

Wśród mężczyzn zarejestrowano jedynie nieliczne przypadki zachorowań oraz zgonów spowodowanych rakiem piersi (Tabela 3) [2].

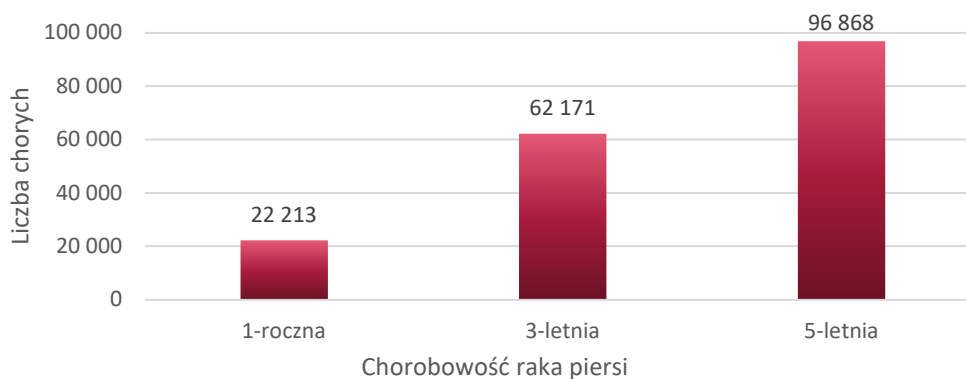
Według danych GLOBOCAN w 2020 roku w Polsce odnotowano blisko 25 tys. zachorowań na raka piersi oraz blisko 9 tys. zgonów spowodowanych tym nowotworem (Tabela 3). Według bazy danych GLOBOCAN 2020 pięcioletnia chorobowość raka piersi w Polsce w 2020 roku wyniosła niemal 97 tys. osób (Wykres 2) [1].

Tabela 3.
Zachorowania i zgony z powodu raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce w 2018 roku (KRN) oraz 2020 roku (GLOBOCAN) [1, 2]

Płeć	2018 rok (KRN)		2020 rok (GLOBOCAN)	
	Liczba osób	Standaryzowany współczynnik (populacja europejska)	Liczba osób	Standaryzowany współczynnik (populacja światowa)
Zachorowania				
Kobiety	18 869	72,54/100 000	24 644	68,7/100 000
Mężczyźni	154	0,66/100 000	bd*	bd*
Ogółem	19 023	39,17/100 000	24 644	68,7/100 000
Zgony				
Kobiety	6 895	21,70/100 000	8 805	17,9/100 000
Mężczyźni	75	0,33/100 000	bd*	bd*
Ogółem	6 970	12,50/100 000	8 805	17,9/100 000

* Podano jak w źródle. W raportach GLOBOCAN 2020 nie raportowano przypadków zachorowań lub zgonów wśród mężczyzn, a wartości raportowane dla kobiet odpowiadają wartościom dla obu płci ogółem.

Wykres 2.
Chorobowość na raka piersi (ICD-10: C50) dla Polski wg GLOBOCAN 2020 [1]



Rak piersi najczęściej diagnozowany jest w stadium miejscowym. Zgodnie z amerykańską bazą danych SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) opracowaną przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne (ACS, ang. *American Cancer Society*) rak piersi zlokalizowany miejscowo diagnozowany jest u 64% pacjentów, rak piersi z przerzutami regionalnymi u 27% pacjentów, natomiast rak piersi z przerzutami odległymi u zaledwie 6% chorych [47]. Jak wynika z badania obserwacyjnego przeprowadzonego w Polsce, obejmującego nowo zdiagnozowane pacjentki, które rozpoczęły leczenie w Centrum Onkologicznym w Bydgoszczy w 2006 roku, rak piersi w kolejnych stadiach zaawansowania

zaczynając od I do IV stadium był diagnozowany odpowiednio u 26%, 48%, 18% oraz 6% pacjentek [48].

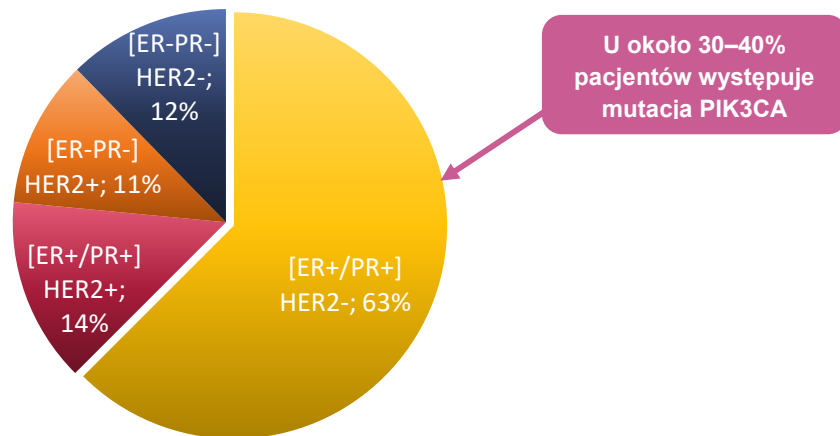
Prócz pacjentów z rakiem piersi diagnozowanych w IV stadium zaawansowania istnieje grupa chorych, u których w momencie diagnozy choroba była w I–III stadium, a następnie pomimo zastosowanego leczenia doświadczyli oni progresji do stadium IV. Liczba pacjentów z nawrotem do stadium przerzutowego raka piersi nie jest dokładnie znana, ale szacuje się, że jest to około 20–30% wszystkich przypadków raka piersi [49]. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym wśród 8 tys. pacjentów z rakiem piersi zdiagnozowanych w latach 1990–2010 w USA stwierdzono, że około 12% pacjentów diagnozowanych w I–III stadium raka piersi doświadczyło nawrotu choroby do stadium IV (z obecnymi przerzutami odległymi). Z kolei, jak wynika z danych opracowanych na podstawie amerykańskiej bazy danych SEER, w 2013 roku spośród wszystkich pacjentów z rakiem piersi w stadium IV, 72% stanowili pacjenci z nawrotem choroby ze stadium I–III [50, 51].

Epidemiologia raka piersi różni się w zależności od jego statusu molekularnego. Rak ER+PR- (obecny tylko receptor/nadekspresja receptora ER) występuje w około 7–13% przypadków raka piersi, rak ER-PR+ (obecny tylko receptor/nadekspresja receptora PR) w około 1–4% przypadków raka piersi, natomiast rak ER+PR+ (obecne oba receptory/ich nadekspresja) w około 60–66% przypadków raka piersi [31, 32].

Chorzy bez nadekspresji HER2 stanowią około 70% przypadków (według różnych źródeł od 70 do 90%), natomiast chorzy z obecnością receptorów estrogenowych lub progesteronowych (ER+/PR+) i jednoczesnym brakiem nadekspresji HER2 stanowią około 63% pacjentów z rakiem piersi (Wykres 3) [21, 52–54].

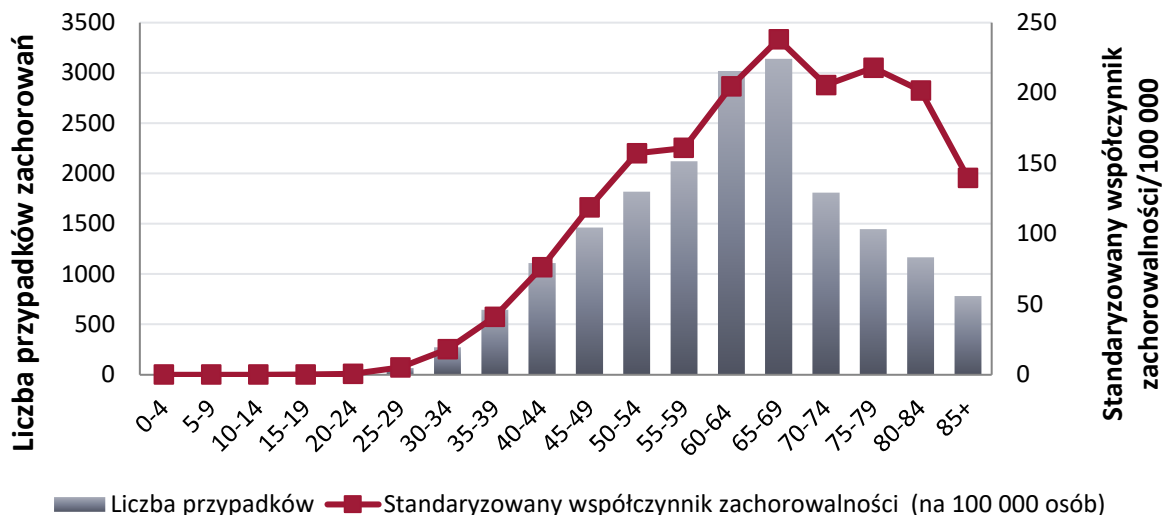
Jedną z najczęściej występujących mutacji genetycznych u pacjentów z rakiem piersi jest mutacja w genie PIK3CA, która występuje w 45% przypadków luminalnego A raka piersi oraz 29% przypadków raka piersi o podtypie luminalnym B (dotyczy podtypów HER2- oraz HER2+). Szacuje się, że mutacja PIK3CA jest obecna średnio u około 30–40% pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2-. W przeglądzie systematycznym Anderson 2020, na podstawie wyników 39 badań oszacowano, że mediana częstości występowania mutacji PIK3CA wśród pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi wynosiła 36% (zakres 13–62%; Wykres 3) [5–8, 43].

Wykres 3.
Częstość występowania raka piersi w zależności od jego statusu molekularnego (receptory steroidowe, HER2) [5, 21]



Zachorowalność na raka piersi wśród kobiet wzrasta z wiekiem do połowy siódmej dekady życia, natomiast później maleje. W populacji zachodniej wiek kobiet, w którym występuje menopauza to średnio 50 lat. W Polsce przyjmuje się, że kobiety przechodzą menopauzę najczęściej pomiędzy 48. a 52. rokiem życia. Zgodnie z danymi KRN z 2018 roku, po 50. roku życia odnotowuje się ponad 80% zachorowań na raka piersi, natomiast 54% zachorowań na raka piersi diagnozowanych jest między 50. a 69. rokiem życia. W populacji kobiet w wieku 20–49 lat odnotowuje się około 19% zachorowań na raka piersi (Wykres 4) [2, 26, 27].

Wykres 4.
Zachorowalność na raka piersi (ICD–10: C50) w Polsce w 2018 roku (KRN) w populacji żeńskiej w zależności od wieku [2]



Podsumowanie wskaźników epidemiologicznych dotyczących raka piersi przedstawiono poniżej (Tabela 4, Tabela 5).

Tabela 4.

Wskaźniki epidemiologiczne dotyczce zachorowalnořci, chorobowořci oraz zgonów z powodu raka piersi (ICD–10: C50) w Polsce

Parametr	Rok	Liczba pacjentów	Współczynnik standaryzowany na 100 000 osób	Źródło	
Zachorowalność	2018	19 023	39,17 ^a	KRN [2]	
	2020*	24 644	68,7 ^b	GLOBOCAN [1]	
Chorobowořć	1-roczna	2020*	22 213	nd	
	3-letnia	2020*	62 171	nd	GLOBOCAN [1]
	5-letnia	2020*	96 868	nd	
Zgony	2018	6 970	12,5 ^a	KRN [2]	
	2020*	8 805	17,9 ^b	GLOBOCAN [1]	

* Wg bazy danych GLOBOCAN w 2020 roku nie odnotowano zachorowań i zgonów z powodu raka piersi u męczyzn, zatem wskaźniki obejmuj wyłącznie populacj kobiet.

a) Populacja europejska, na 100 000 osób.

b) Populacja światowa, na 100 000 osób.

Tabela 5.

Wskaźniki epidemiologiczne dotyczce hormonowraźliwořci/statusu genu HER2, mutacji PIK3CA oraz statusu menopauzalnego kobiet z rakiem piersi (ICD–10: C50)

Parametr	Wartość	Źródło	
Hormonowraźliwořć/status genu HER2			
HR+: ER+ i/lub PR+	50–85%, średnio ok. 70% pacjentów z rakiem piersi	Piasecka 2015, Dai 2015, Pinhel 2012, Hortobagyi 2016, Fowler 2016, Cho 2016, Schen 2015 [21, 28, 32, 53–56]	
Hormonowraźliwy rak piersi (HR+)	HR+: ER+PR-	7–13% pacjentów z rakiem piersi	
	HR+: ER+PR+	60–66% pacjentów z rakiem piersi	Shen 2015, Bae 2015 [31, 32]
	HR+: ER-PR+	1–4% pacjentów z rakiem piersi	
Brak nadekspresji/amplifikacji genu HER2 (HER2-)	70–90%	Pinhel 2012, Iqbal 2014, Cho 2016 [52–54]	
HR+: ER+/PR+, HER2-	63%	Dai 2015 [21]	
Mutacja PIK3CA			
Pacjenci z rakiem piersi	20–40%	Cancer Genome Atlas 2012, Sobhani 2018, Keraite 2020 [5, 7, 8]	
Pacjenci z luminalnym A rakiem piersi	45%	Cancer Genome Atlas 2012 [5]	
Pacjenci z luminalnym B rakiem piersi	29%		
Pacjenci z HR+ HER2- rakiem piersi	13–62%, średnio ok. 30–40%	Anderson 2020, Thomssen 2020, Mollon 2018, Wan 2018 [6, 41–43]	
Status menopauzalny^a			
Pacjentki w wieku pomenopauzalnym (>50 lat) z rakiem piersi	81%	KRN [2]	
Pacjentki w wieku premenopauzalnym (20–49 lat) z rakiem piersi	19%	KRN [2]	

a) W Polsce przyjmuje się, że kobiety przechodz menopauz najczęściej pomiędzy 48 a 52 rokiem życia.

2.3. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Rak piersi, ze względu na wysoką liczbę diagnozowanych każdego roku przypadków, stanowi nie tylko istotny problem zdrowotny, ale także ma znaczny wpływ na obciążenie społeczno-ekonomiczne oraz jakość życia chorych.

Jak wynika z analizy strat produktywności w Polsce spowodowanej rakiem piersi w latach 2010–2014, w całym badanym okresie koszty pośrednie stanowiły 0,162–0,171% PKB na mieszkańca. Straty produktywności wzrastały w kolejnych latach, a czynnikami generującymi największe koszty były straty związane z niepełnosprawnością oraz przedwczesną umieralnością (odpowiednio 28–31% oraz 22–25% całkowitych kosztów). Utrata produktywności związana z rakiem piersi w Polsce przyczynia się do spadku produkcji gospodarki oraz deficytu finansów publicznych w Polsce [57].

Rak piersi wpływa negatywnie na jakość życia chorych. Wyniki badania przeprowadzonego wśród 1285 kobiet z rakiem piersi wykazały, że wraz ze wzrostem nasilenia objawów choroby u pacjentów odnotowywano spadek jakości życia ocenianej przy użyciu skali Rotterdam (ocena czynności życia codziennego). Zdolność do wykonywania czynności codziennych spadała wraz z liczbą otrzymywanych leków ($p < 0,0001$) oraz czasem od diagnozy choroby ($p < 0,0001$). Chorzy w wieku produkcyjnym z powodu choroby opuszczali tygodniowo średnio ponad 9 godzin pracy [4].

Na jakość życia pacjentów z rakiem piersi wpływa stan zaawansowania choroby. Wyniki badania obserwacyjnego przeprowadzonego wśród 400 pacjentek z rakiem piersi wskazują, że:

- pacjentki z rakiem piersi w stadium rozsiańym (z przerzutami odległymi) w porównaniu z pacjentkami z rakiem piersi zlokalizowanym miejscowo doświadczyły istotnego statystycznie pogorszenia stanu sprawności ocenianego przy użyciu skali Karnofsky'ego ($p < 0,001$),
- u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami regionalnymi, w porównaniu z pacjentkami bez przerzutów, jakość życia była istotnie statystycznie niższa ($p < 0,001$) w obszarze funkcjonowania (wizerunek ciała i funkcjonowanie seksualne) oraz objawów (efekty uboczne terapii, objawy ze strony piersi, objawy ze strony ramienia) ocenianych przy użyciu kwestionariusza odnoszącego się bezpośrednio do pacjentów z rakiem piersi EORTC QLQ-BR23,
- u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami odległymi, w porównaniu z pacjentkami bez przerzutów, jakość życia była istotnie statystycznie niższa ($p \leq 0,001$) we wszystkich obszarach ocenianych przy użyciu kwestionariusza wykorzystywanego do oceny jakości życia pacjentów onkologicznych EORTC QLQ-C30 (gorszy stan funkcjonalny, większe nasilenie objawów oraz niższa ogólna ocena jakości życia) oraz wyżej wymienianego kwestionariusza EORTC QLQ-BR23 (gorsze funkcjonowanie, większe nasilenie objawów; Tabela 6) [58].

Tabela 6.
Jakość życia pacjentek z rakiem piersi oceniana w badaniu Costa 2017 [58]

Domena	Średnia (SD)			Wartość p
	Rak piersi zlokalizowany miejscowo (N = 118)	Rak piersi z przerzutami regionalnymi (N = 160)	Rak piersi z przerzutami odległymi (N = 122)	
Skala Karnofsky'ego				
Stan sprawności	90,5 (9,7)	87,5 (8,8)	75,3 (12,5)	Miejscowy vs przerzuty regionalne: 0,045 Miejscowy vs przerzuty odległe: <0,001 Przerzuty regionalne vs przerzuty odległe: <0,001
Kwestionariusz EORTC QLQ-C30				
Skala czynnościowa	67,2 (20,0)	67,0 (18,0)	57,0 (19,0)	Miejscowy vs przerzuty regionalne: 0,996 Miejscowy vs przerzuty odległe: <0,001 Przerzuty regionalne vs przerzuty odległe: <0,001
Skala objawowa	22,1 (16,3)	25,0 (16,0)	37,0 (20,0)	Miejscowy vs przerzuty regionalne: 0,896 Miejscowy vs przerzuty odległe: 0,001 Przerzuty regionalne vs przerzuty odległe: <0,001
Skala ogólnej jakości życia	62,0 (24,0)	63,0 (21,4)	51,3 (24,0)	Miejscowy vs przerzuty regionalne: 0,466 Miejscowy vs przerzuty odległe: <0,001 Przerzuty regionalne vs przerzuty odległe: <0,001
Kwestionariusz EORTC QLQ-BR23				
Skala czynnościowa	61,4 (19,1)	26,0 (15,2)	26,0 (14,3)	Miejscowy vs przerzuty regionalne: 0,045 Miejscowy vs przerzuty odległe: <0,001 Przerzuty regionalne vs przerzuty odległe: 0,992
Skala objawowa	23,5 (18,1)	64,0 (17,0)	58,1 (19,2)	Miejscowy vs przerzuty regionalne: <0,001 Miejscowy vs przerzuty odległe: <0,001 Przerzuty regionalne vs przerzuty odległe: 0,018

Wyższa wartość uzyskana na skali oznacza większe nasilenie badanej cechy.

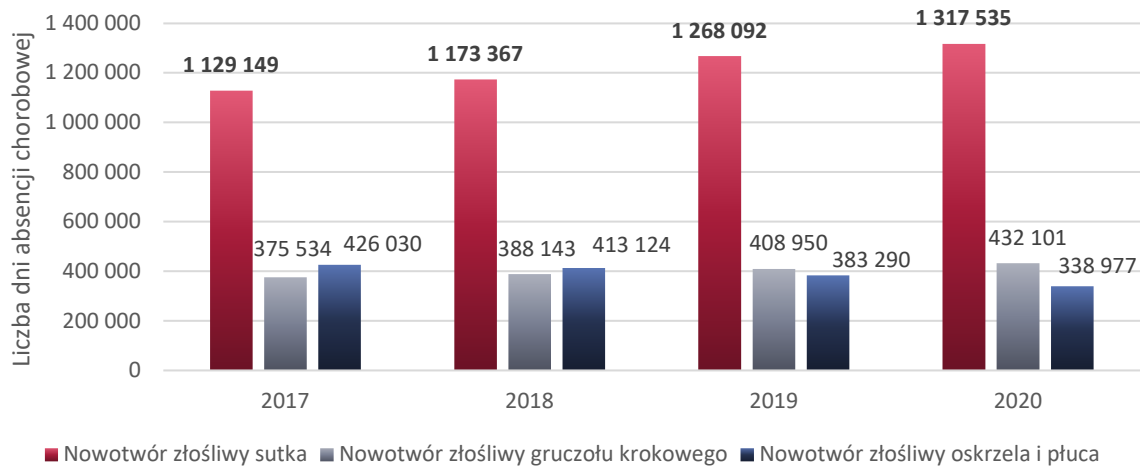
Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w 2020 roku nowotwór złośliwy sutka stanowił pierwszy nowotwór pod względem liczby dni absencji chorobowej spośród wszystkich nowotworów (1,3 mln dni). Kolejnymi nowotworami generującymi najwięcej dni absencji chorobowej w 2020 roku były: nowotwór złośliwy gruczołu krokowego (430 tys. dni) oraz nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (340 tys. dni), które generowały 3-krotnie mniej dni absencji chorobowej w porównaniu z rakiem piersi (Wykres 5) [3].

W latach 2019–2020 odnotowano także znaczny wzrost liczby zaświadczeń lekarskich wydanych pacjentom z rakiem piersi w stosunku do lat ubiegłych. Dla porównania, rak prostaty oraz rak płuca będące kolejnymi nowotworami co do częstości wystawiania zaświadczeń lekarskich L4, w 2020 roku generowały ponad 3-krotnie mniej zaświadczeń lekarskich (Wykres 6) [3].

Zestawienie danych ZUS wskazuje ponadto, że w latach 2017–2020 rak piersi stanowił pierwszy nowotwór pod względem liczby wystawianych pierwszorazowych oraz ponownych orzeczeń do celów rentowych. Kolejnymi nowotworami, z powodu których wystawiano najwięcej orzeczeń do celów rentowych były rak płuca (2-krotnie mniej orzeczeń) oraz rak prostaty (3-krotnie mniej orzeczeń; Wykres 7, Wykres 8) [3].

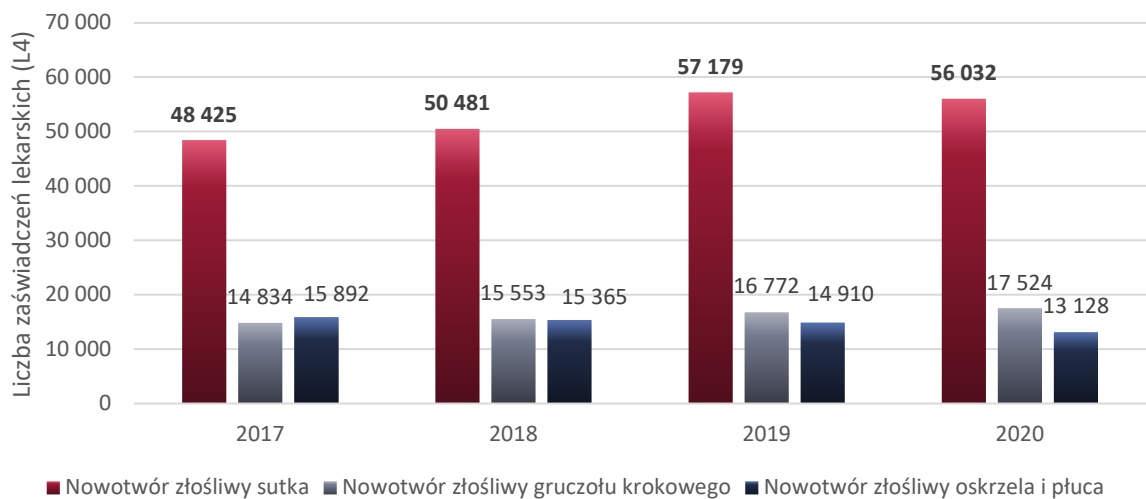
Wykres 5.

Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na raka piersi (ICD-10: C50), raka prostaty (ICD-10: C61) oraz raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce wg danych ZUS [3]



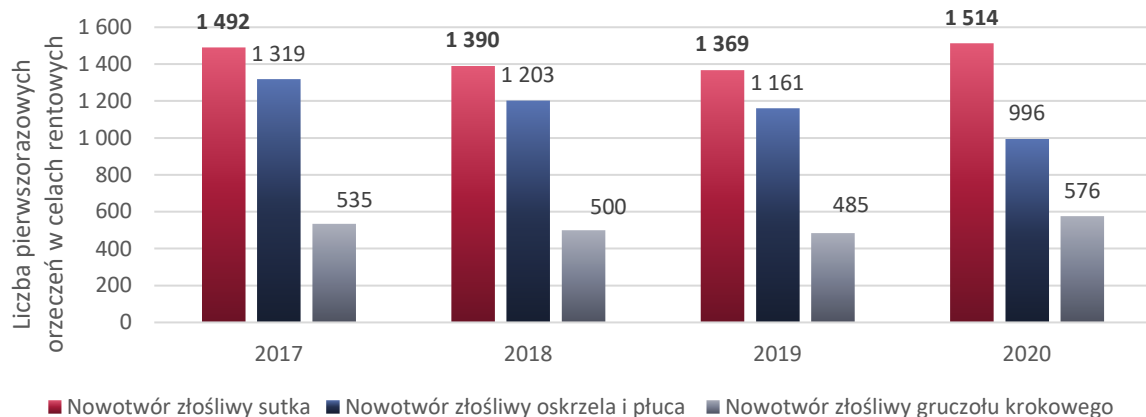
Wykres 6.

Liczba zaświadczeń lekarskich (L4) wydanych w latach 2017–2020 z powodu raka piersi (ICD-10: C50), raka prostaty (ICD-10: C61) oraz raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce wg danych ZUS [3]



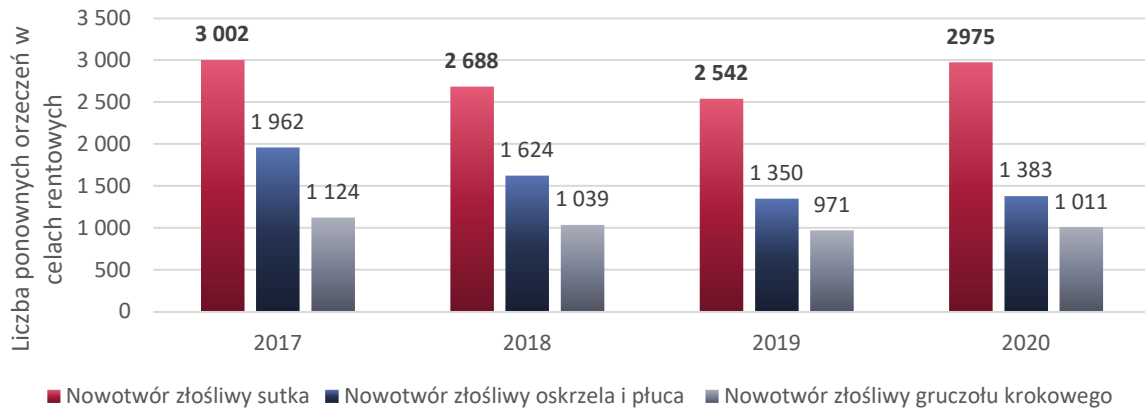
Wykres 7.

Liczba pierwszorazowych orzeczeń dla celów rentowych wydanych w latach 2017–2020 z powodu raka piersi (ICD-10: C50), raka prostaty (ICD-10: C61) oraz raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce wg danych ZUS [3]



Wykres 8.

Liczba ponownych orzeczeń dla celów rentowych wydanych w latach 2017–2020 z powodu raka piersi (ICD–10: C50), raka prostaty (ICD–10: C61) oraz raka płuca (ICD–10: C34) w Polsce wg danych ZUS [3]



2.4. Etiologia i patogeneza

Rak piersi (sutka) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Obydwie lokalizacje zaburzeń rozrostowych (nabłonek przewodów lub nabłonek zrazików gruczołu sutkowego) mogą obejmować zmiany typu łagodnej hiperplazji, atypowej hiperplazji czy też raka in situ lub raka naciekającego. W większości przypadków etiologia raka piersi pozostaje niewyjaśniona. Znanych jest wiele czynników wpływających na rozwój raka piersi (m.in. wiek, czynniki genetyczne i hormonalne, dieta czy wysoka masa ciała) jednakże aż u 75% kobiet nie stwierdza się żadnego z nich. Przyczyny powstawania raka piersi u mężczyzn nie są znane, jednak zidentyfikowane czynniki zwiększające ryzyko jego wystąpienia są takie same u kobiet i mężczyzn [19, 22, 59].

Czynniki genetyczne

Istotną rolę w zwiększonym ryzyku zachorowaniu na raka piersi ma występowanie przypadków zachorowań w rodzinie oraz obecność uwarunkowań genetycznych. Szacunkowo u 10% pacjentów rak piersi występował w rodzinie i w głównej mierze dotyczył krewnych 1. stopnia. Obecność jednej osoby z rakiem piersi w rodzinie zwiększa ryzyko wystąpienia tego nowotworu blisko 2-krotnie, a obecność dwóch przypadków to około 3-krotny wzrost ryzyka zachorowania. Wzrost ryzyka zachorowania jest jeszcze większy gdy przypadki zachorowań na raka piersi w rodzinie wystąpiły przed 35 rokiem życia [19, 22].

Występowanie mutacji w genach kodujących białka należące do szlaku PI3K/AKT/mTOR, których konsekwencją jest aktywacja tego szlaku, zostało powiązane z występowaniem wielu nowotworów, w tym raka piersi. Prawidłowe funkcjonowanie komórek organizmu jest możliwe dzięki odpowiedniej kontroli szlaku PI3K/AKT/mTOR. Zaburzenia funkcjonowania tego szlaku mogą prowadzić do rozwoju i progresji raka piersi [60].

Zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi związane z obecnością uwarunkowań genetycznych dotyczy także nosicielstwa mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (ang. *BReast CAncer susceptibility gene*). Zespół najwyższej predyspozycji genetycznej wystąpienia raka piersi związany jest z obecnością mutacji w supresorowych germinalnych w genach o wysokiej penetracji tj. BRCA1 i BRCA2, których nosicielstwo w ogólnej populacji chorych na raka piersi dotyczy 3–5% przypadków i generuje ponad 10-krotnie zwiększenie ryzyka zachorowania na ten nowotwór. Dla kobiet ze wskazanymi mutacjami genetycznymi (BRCA1, BRCA2 oraz TP53) ryzyko zachorowania na raka piersi w ciągu całego życia wynosi 50–85%. Rola mutacji genu BRCA1 u mężczyzn chorych na raka piersi jest nieznana, natomiast ryzyko zachorowania na raka piersi u mężczyzn z mutacją BRCA2 jest znacznie niższe niż u kobiet i wynosi około 6% [19, 22, 59].

Do genów, których mutacja może zwiększać ryzyko zachorowania na raka piersi wśród mężczyzn należą ponadto geny TP53, CHEK2 i PTEN. Prócz tego przyczyną zwiększonego ryzyka zachorowania na raka piersi u mężczyzn jest zespół Klinefeltera [59].

Wiek

Wzrost zachorowalności na raka piersi zauważany jest po 35 roku życia, szczyt zachorowania przypada natomiast w grupie wiekowej 50–70 lat, którą w znacznej części stanowią kobiety po menopauzie. Zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet po menopauzie jest związane m.in. z czynnikami hormonalnymi [19, 61, 62].

Czynniki hormonalne

Ryzyko rozwoju raka piersi związane jest z poziomem hormonów (głównie estrogenu), które są zaangażowane w regulację wzrostu i rozwoju komórek. Długi okres ekspozycji na estrogen zwiększa ryzyko pojawienia się raka piersi. Uwarunkowania hormonalne raka piersi u kobiet mają charakter endo- i egzogeny. Do czynników endogennych zalicza się wczesne wystąpienie pierwszej miesiączki (<12 roku życia) lub późnej menopauzy (>55 roku życia), co przyczynia się do wydłużenia okresu ekspozycji na estrogen, jak również brak potomstwa albo późne macierzyństwo (>30 roku życia). Do czynników egzogeny zalicza się natomiast stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny (dochodzi do indukcji nowotworu lub promocji nowotworowej wcześniejszych zmian przedrakowych) lub długotrwałej hormonalnej terapii zastępczej. Ryzyko wystąpienia raka piersi w związku z obecnością czynników egzogeny wzrasta od kilku do około 30% i zależne jest od długości okresu ekspozycji na estrogeny. Z kolei u mężczyzn do podwyższonego poziomu estrogenów mogą prowadzić głównie zaburzenia pracy wątroby oraz przyjmowanie leków hormonalnych [19, 59, 61, 62].

Wysoka masa ciała

Otyłość stanowi czynnik ryzyka raka piersi, w szczególności u kobiet po menopauzie. Ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet cierpiących na otyłość jest około 3-krotnie wyższe niż u kobiet

szczupłych. Jednocześnie zaobserwowano, że zmniejszenie masy ciała, w szczególności w okresie premenopauzalnym, obniża ryzyko zachorowania na raka piersi [19, 63].

Dieta

Istnieją dowody pochodzące z badań prospektywnych, które wskazują, że rodzaj diety ma wpływ na zwiększenie ryzyka wystąpienia lub na zapobieganie raka piersi. Elementami diety zwiększającymi ryzyko zachorowania są tłuszcze zwierzęce spożywane w dużych ilościach oraz picie alkoholu. Działanie ochronne wykazano natomiast dla ubogich w tłuszcze produktów mlecznych, jak również pokarmów zawierających wapń oraz witaminę D. Brak jest natomiast rzetelnych dowodów potwierdzających ochronne działanie diety roślinnej (m.in. obejmującej produkty sojowe czy też inne produkty bogate w fitoestrogeny) [19].

2.5. Diagnostyka i ocena zaawansowania choroby

2.5.1. Diagnostyka podstawowa

Przypuszczenie wystąpienia nowotworu piersi pojawia się w oparciu o stwierdzenie guzka lub zmiany skórnej w jej obrębie. Nieprawidłowości te zauważane są często przez pacjenta lub podczas badania mammograficznego (MMG) wykonywanego w ramach badań przesiewowych. Badaniem uzupełniającym względem MMG jest badanie ultrasonograficzne (USG), które jest przydatne w ocenie piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (np. u młodych kobiet), u których ocena MMG jest utrudniona (Tabela 7) [19]. Badania przesiewowe (*skrining*), w ramach których wykonywane jest badanie MMG, wśród kobiet bez objawów klinicznych, stanowią najlepszy sposób wczesnego wykrycia raka piersi. Czułość tej metody w wykrywaniu zmian nowotworowych kształtuje się na poziomie około 85% [19, 22, 64].

Potwierdzenie rozpoznania następuje na podstawie wyników badań cytologicznych lub histologicznych materiału pobranego metodą biopsji z obszaru gruczołu sutkowego (odpowiednio biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej lub gruboigłowej, w tym biopsji próżniowej inaczej zwanej mammotomiczną) [19].

Pozostałe badania (laboratoryjne oraz obrazowe) mają charakter pomocniczy i służą do określenia stopnia zaawansowania choroby, jak również wydolności narządowej przed rozpoczęciem terapii (Tabela 7) [19].

Rozpoznawanie zmian wykrytych w badaniu MMG, które wymagają dalszej diagnostyki powinno odbywać się w ramach tzw. *Breast Cancer Units*, czyli ośrodków wyspecjalizowanych w diagnostyce raka piersi, dysponujących wielodyscyplinarnym zespołem specjalistów [22].

Tabela 7.
Badania stosowane w diagnostyce raka piersi [19, 22]

Rodzaj badania	Charakterystyka
Mammografia (MMG)	Podstawowe badanie mające na celu rozpoznanie raka piersi. Główne cechy obrazu mammograficznego nasuwające podejrzenie raka piersi to: <ul style="list-style-type: none"> • nieostro odgraniczone zagęszczenia tkanek miękkich – najbardziej typowe są tzw. guzki sp kularne (z nieregularnym środkiem i licznymi wypustkami), blisko 90% takich zmian to rak inwazyjny; lite, dobrze ograniczone guzki najczęściej mają charakter niezłośliwy, • mikrozwapnienia – obecne w około 60% przypadków raka piersi; charakter złośliwy sugerują mikrozwapnienia linearne lub grudkowe, natomiast zwapnienia w obrębie skóry i naczyń albo duże, dobrze odgraniczone zwapnienia pierścieniowate, plamiste, okrągłe lub owalne nie nasuwają podejrzenia raka
Ultrasonografia (USG)	Zazwyczaj jest badaniem uzupełniającym MMG. Umożliwia rozpoznanie torbieli i włókniako-gruczolaków. Jest przydatne do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (u młodych kobiet), u których ocena mammograficzna jest trudna
Rezonans magnetyczny (MR)	Badanie wykazujące największą czułość (około 95%), ale jego miejsce w standardowym postępowaniu diagnostycznym nie zostało ostatecznie ustalone. Wyjątek stanowią pacjenci należący do grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zachorowania na raka piersi (np. nosiciele genów BRCA1 i BRCA2) oraz kobiety z podejrzeniem raka piersi poddane w przeszłości zabiegom plastycznym dotyczącym piersi (np. po implantacji protezy). Rola tego badania stopniowo ulega zwiększeniu, głównie w ocenie rozległości naciekania nowotworu, szczególnie gdy wyniki MMG i USG są rozbieżne. Poza tym pod uwagę bierze się zastosowanie MR do różnicowania wznowy miejscowej i nietypowych zmian popromiennych
Badanie patomorfologiczne	Badanie umożliwiające dokonanie <u>klasyfikacji histologicznej raka piersi na:</u> Raki przedinwazyjne (stanowiące około 20%) – przewodowy, zrazikowy, Raki inwazyjne tj. naciekające (stanowiące około 80%) – inwazyjny bliżej nieokreślony (ang. <i>not otherwise specified</i> – NOS), zrazikowy, rdzeniasty, śluzotwórczy, cewkowy, inne rzadkie typy
Badania laboratoryjne	Morfologia krwi z rozmazem, podstawowe badania biochemiczne (m.in. określające wydolność wątroby i fosfataza a kaliczna). Markery surowicze (np. CA 15-3 lub CEA) w rozpoznawaniu raka piersi nie mają ustalonej roli; nie jest zalecane ich oznaczanie w rutynowej praktyce klinicznej

2.5.2. Diagnostyka molekularna

Badania molekularne stosowane w diagnostyce raka piersi umożliwiają rozróżnienie głównych podtypów molekularnych raka piersi: luminalnego A, luminalnego B, HER2+ nieluminalnego oraz potrójnie ujemnego. Podział molekularny jest podstawą indywidualizacji nowoczesnego systemowego leczenia przed- i pooperacyjnego [19, 22].

Badania molekularne w celu określenia stanu receptorów ER/PR wykonuje się metodą immunohistochemiczną (IHC) w materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie lub w utrwalonych w alkoholu preparatach cytologicznych (np. aspiraty cienkoigłowe). W opisie wyniku badania oceniającego stan receptorów ER/PR podaje się odsetek jąder komórek nowotworowych z dodatnim odczynem (obecnie w kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn $\geq 1\%$ komórek raka traktuje się jako dodatni) [19, 22].

Badania molekularne w celu wykrycia obecności nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu HER2 wykonuje się również metodą IHC, jednakże możliwe jest jego wykonanie jedynie w materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie. W ocenie HER2 metodą IHC stosowana jest 4-stopniowa skala (HER2 0, 1+, 2+, 3+). Klincycznie:

- wynik 0 i 1+ jest wynikiem ujemnym,
- wynik 3+ jest dodatni,

- natomiast wynik 2+ ma wartość graniczną i wymaga potwierdzenia liczby kopii genu HER2 metodą hybrydyzacji *in situ* [19, 22, 65].

Jedną z powszechnie stosowanych metod hybrydyzacji *in situ* jest fluorescencyjna hybrydazacja *in situ* (FISH). Technika ta pozwala na bezpośrednią ocenę liczby kopii genu HER2 w komórkach nowotworu. Detekcji genu dokonuje się za pomocą znakowanych fluorescencyjnie sond DNA. Metoda FISH jest bardziej czuła i swoista w porównaniu z IHC [19, 22, 65].

Diagnostyka molekularna w raku piersi obejmuje także identyfikację mutacji genetycznych, w tym mutacji w genie PIK3CA. W celu identyfikacji klinicznie istotnych mutacji genetycznych u pacjentów z rakiem piersi wykonuje się sekwencjonowanie DNA. Do badań genetycznych najczęściej wykorzystuje się próbki tkankowe nowotworu utrwalone formaliną i zatopione w bloczkach parafinowych. Inną, rzadziej stosowaną, metodą jest pobranie próbki krwi w celu analizy na podstawie DNA nowotworu krążącego we krwi chorego (ctDNA, ang. *circulating tumor DNA*) [41, 66].

2.5.3. Stan sprawności chorych i ocena stopnia zaawansowania choroby

Ważnym elementem diagnostyki raka piersi wpływającym na wybór właściwego leczenia jest określenie stanu sprawności pacjenta wg skali ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group* inaczej znana jako WHO-Zubroda) lub wg skali Karnofsky'ego (Tabela 8) [67].

Innym niezbędnym elementem kwalifikacji pacjenta do odpowiedniej metody leczenia jest ocena zaawansowania raka piersi. Klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi opiera się na systemie TNM, uwzględniającym łączną ocenę trzech cech rozpoznania: stanu guza pierwotnego (cecha T, ang. *tumor*), regionalnych węzłów chłonnych (cecha N, ang. *nodes*), narządów, w których mogą występować przerzuty (cecha M, ang. *metastasis*; Aneks A, Tabela 20) [19, 68]. Na podstawie łącznej oceny cech TNM określa się stopień zaawansowania klinicznego raka piersi (Rysunek 3, Aneks A, Tabela 21) [19, 68].

Rysunek 3.
Stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi

I stadium zaawansowania (wczesny rak piersi, guz niewielkich rozmiarów)

II stadium zaawansowania (guz większych rozmiarów, możliwe przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych)

III stadium zaawansowania (przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych lub okolicznych tkanek)

IV stadium zaawansowania (przerzuty do narządów odległych, choroba przerzutowa/rozszkana)

Tabela 8.
Skala ECOG/WHO i skala Karnofsky'ego oceniające stan sprawności pacjenta [67]

Skala ECOG/WHO		Skala Karnofsky'ego	
Stopień sprawności	Opis	Stopień sprawności	Opis
0	Sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności	100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy	90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia	80	Stan niemal pełnej aktywności wymaga pewnego wysiłku, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia	70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi
4	Konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień	60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej, zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
5	Zgon	50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
		40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
		30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
		20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
		10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
		0	Zgon

2.6. Przebieg choroby i rokowanie

Typowe podmiotowe i przedmiotowe objawy raka piersi obejmują występowanie szeregu dolegliwości i zmian skórnych (Rysunek 4) [19].

Rysunek 4.
Objawy raka piersi [19]

Objawy raka piersi:
<ul style="list-style-type: none"> • guz piersi wyczuwalny palpacyjnie, • zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka, • wciągnięcie skóry lub brodawki, • zmiany skórne na brodawce lub wokół niej, • wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty), • zaczerwienienie i zgrubienie skóry (występowanie objawów „skórki pomarańczy”), • poszerzenie żył skóry piersi, • owrzodzenie skóry piersi, • powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym

Rak piersi niepoddany leczeniu nieuchronnie doprowadza do zgonu. Szybkość rozrostu nowotworowego jest uzależniona od cech biologicznych, jakie wykazuje dany nowotwór. Może on rozrastać się powoli, rozwijać się miejscowo oraz doprowadzać do zniszczenia gruczołu, wystąpienia owrzodzeń czy też martwicy tkanek. W sytuacji wystąpienia zakażenia lub dużego/masywnego krwawienia może dochodzić do szybkiego zgonu. Natomiast w sytuacji, gdy pacjent żyje dłużej, występują u niego przerzuty odległe [19].

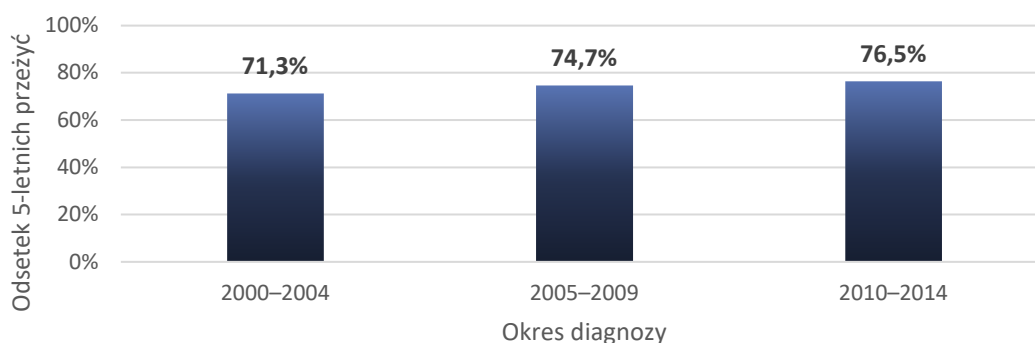
Odsetek pacjentów z 5-letnim przeżyciem w raku piersi na przestrzeni ostatnich lat powoli wzrasta. Zgodnie z danymi KRN 5-letnie przeżycie pacjentów z rakiem piersi zdiagnozowanym w trzech 5-letnich okresach w Polsce wynosiło odpowiednio 71%, 75% oraz 77% (Wykres 9) [69].

Rokowanie w raku piersi zależy głównie od typu histologicznego oraz stopnia zaawansowania. Najwyższe przeżycia uzyskuje się w stadium I zaawansowania, natomiast najniższe 5-letnie przeżycia dotyczą chorych w IV stadium zaawansowania wynosząc od 5% do 26% (Wykres 10) [19, 70].

Zgodnie z amerykańską bazą danych SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) opracowaną przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne (ACS, ang. *American Cancer Society*), 5-letnie przeżycie pacjentów z rakiem piersi wynosiło 90% (dane w oparciu o statystyki kobiet z rakiem piersi zdiagnozowanych w latach 2010–2016). Wśród pacjentek, u których występują przerzuty odległe 5 lat przeżywa 28% z nich (Wykres 11) [71].

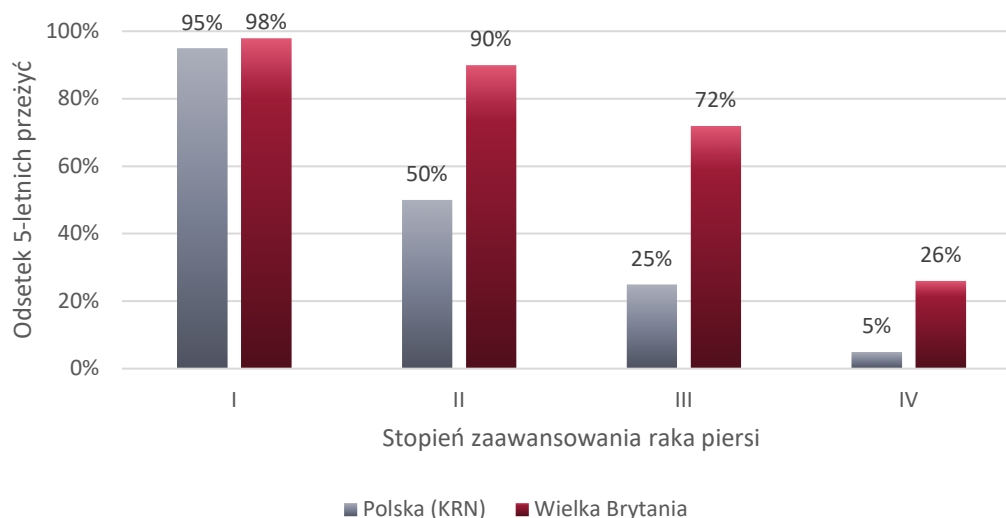
Wykres 9.

Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem piersi zdiagnozowanych w poszczególnych latach w Polsce (dane KRN) [69]



Wykres 10.

Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem piersi w zależności od stadium zaawansowania nowotworu [19]



Wykres 11.**Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem piersi w zależności od stadium zaawansowania wg klasyfikacji SEER [71]**

Dane w oparciu o statystyki kobiet z rakiem piersi zdiagnozowanych w latach 2010–2016.

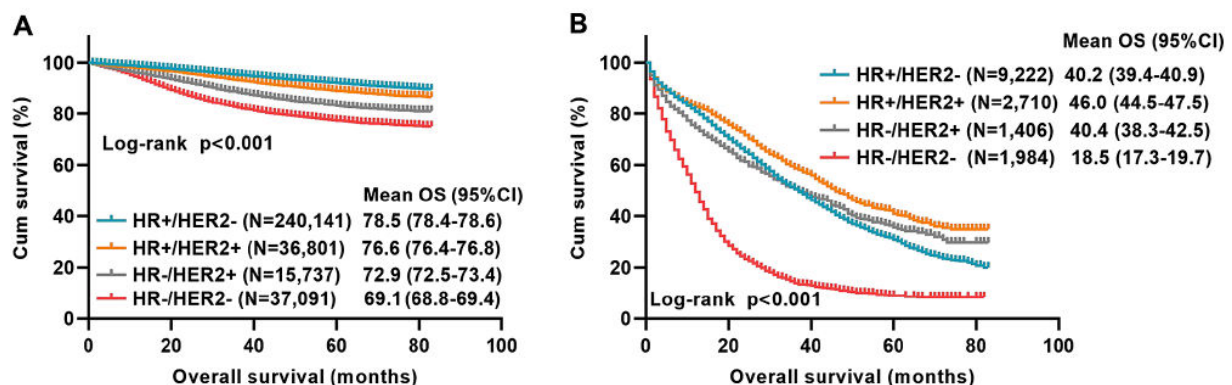
Rak piersi zlokalizowany miejscowo: brak oznak, że rak rozprzestrzenił się poza piers.

Rak piersi z przerzutami regionalnymi: rak rozprzestrzenił się poza piers do pobliskich struktur lub węzłów chłonnych.

Rak piersi z przerzutami odległymi: rak rozprzestrzenił się do odległych organów, takich jak płuca, wątroba lub kości.

Rak piersi u mężczyzn stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych piersi, a rokowanie u mężczyzn chorych na raka piersi jest podobne jak u kobiet [59].

Hormonowrażliwe podtypy raka piersi (HR+, czyli ER+ i/lub PR+), mają lepsze rokowanie w porównaniu z niehormonowrażliwymi (HR-) podtypami raka piersi. W badaniu Yang 2020 oceniano wpływ podtypów molekularnych raka piersi (HR+ HER2-, HR+ HER2+, HR- HER2+ oraz HR- HER2-) na przeżycie całkowite u ponad 300 tys. pacjentek z rakiem piersi (w tym ponad 15 tys. pacjentek w stadium przerzutowym). Wśród pacjentek z rakiem piersi w stadium przerzutowym najdłuższą średnią przeżycia całkowitego wykazano u pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2+, a najkrótszą u pacjentek z rakiem piersi HR- HER2- (Wykres 12). Raki luminalne ogółem dobrze odpowiadają na leczenie hormonalne, natomiast gorzej na konwencjonalną chemioterapię [21, 72].

Wykres 12.**Przeżycie całkowite pacjentek z rakiem piersi (Yang 2020 [72])**

Wykres A: populacja ogólna pacjentek z rakiem piersi. Wykres B: populacja pacjentek z rakiem piersi w stadium przerzutowym.

Pomimo faktu, że pacjenci z rakiem piersi HR+ HER2- mają lepsze rokowanie od pacjentów z rakiem piersi o pozostałych typach molekularnych, obecność mutacji PIK3CA pogarsza przebieg choroby, tym samym pogarszając rokowanie pacjentów. Ze względu na fakt, że szlak sygnałowy PI3K/AKT/mTOR odgrywa bardzo ważną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu komórek, mutacja w genie PIK3CA została

powiązana z występowaniem bardziej agresywnych nowotworów oraz gorszym rokowaniem. Mutacja PIK3CA została uznana za niezależny czynnik pogarszający rokowanie w raku piersi [7, 9, 73].

Wyniki badania randomizowanego przeprowadzonego wśród 364 pacjentów z przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi, spośród których około 28% posiadało mutację PIK3CA wykazały, że pacjenci z obecną mutacją PIK3CA, w porównaniu z pacjentami bez mutacji, byli istotnie statystycznie mniej wrażliwi na stosowane leczenie z użyciem chemioterapii (OR = 0,40 [0,22; 0,71], p = 0,002). U pacjentów z obecną mutacją PIK3CA, w porównaniu z pacjentami bez mutacji, odnotowano także znamienne statystycznie krótsze przeżycie całkowite (HR = 1,44 [1,02; 2,03], p = 0,04) [10].

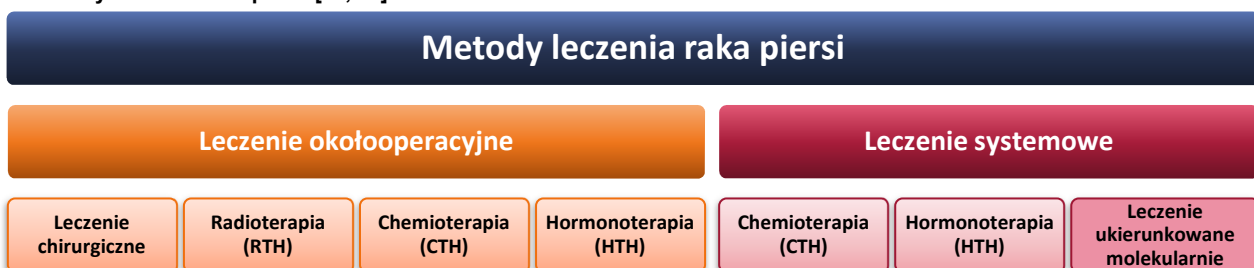
Z kolei wyniki badania oceniającego wpływ zaburzeń molekularnych na odpowiedź na chemioterapię neoadiuwantową wśród 851 chorych z rakiem piersi wykazały, że wśród pacjentów z obecną mutacją PIK3CA, w porównaniu z pacjentami bez mutacji odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi na chemioterapię (p < 0,0001) [15].

Wykazano ponadto, że szlak PI3K/AKT/mTOR jest regulowany w górę w wyniku zwiększonej ekspozycji na inhibitory CDK4/6. W przypadku mutacji PIK3CA regulacja ta może prowadzić do wystąpienia oporności na inhibitory CDK4/6. Leczenie z zastosowaniem terapii ukierunkowanych na blokadę szlaku PI3K/AKT/mTOR może doprowadzić do pokonania oporności nabytej po stosowaniu inhibitorów CDK4/6 i wydłużyć przeżycie wolne od progresji pacjentów [74].

2.7. Metody leczenia

Wybór metody leczenia raka piersi jest uzależniony m.in od jego typu histologicznego, obecności przerzutów, podtypu molekularnego, stanu sprawności, jak również wieku pacjenta oraz w przypadku kobiet od stanu menopauzalnego. Wśród metod leczenia raka piersi wyróżnić można leczenie okołoperacyjne obejmujące leczenie chirurgiczne, radioterapię, chemioterapię lub hormonoterapię, a także leczenie systemowe obejmujące chemioterapię, hormonoterapię oraz leczenie ukierunkowane molekularnie (Rysunek 5) [19, 22, 75].

Rysunek 5.
Metody leczenia raka piersi [19, 22]



Leczenie okołoperacyjne

Leczenie raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania polega na zastosowaniu zabiegu chirurgicznego i radioterapii. Do metod leczenia chirurgicznego należy zabieg oszczędzający, podczas którego usuwane są jedynie zmiany nowotworowe oraz mastektomia, czyli amputacja całej piersi pacjenta. Radioterapia (RTH), czyli metoda leczenia z wykorzystaniem promieniowania jonizującego uszkadzającego DNA komórek nowotworowych, jest stosowana zwykle po zabiegu oszczędzającym, a rzadziej po mastektomii [22, 76].

Powszechnie w leczeniu raka piersi stosowane jest systemowe uzupełnienie leczenia chirurgicznego:

- leczenie neoadiuwantowe – przedoperacyjna chemioterapia (CTH) lub hormonoterapia (HTH), warunkiem do rozpoczęcia przedoperacyjnego leczenia systemowego jest uzyskanie pełnego rozpoznania histopatologicznego oraz oznaczenie podtypu molekularnego raka piersi;
- leczenie adiuwantowe – pooperacyjna RTH, CTH lub HTH [22, 76].

W HR+ HER2- raku piersi preferowaną opcją okołoperacyjnego leczenia systemowego jest HTH, a wskazania do zastosowania okołoperacyjnej CTH określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych. Spośród okołoperacyjnej HTH najczęściej stosowane są inhibitory aromatazy (niesteroidowe lub steroidowe), tamoksyfen lub analogi gonadoliberyny (goserelina, leuprorelina lub tryptorelina). Wśród kobiet w okresie pomenopauzalnym jako najbardziej skuteczną i najczęściej stosowaną opcję leczenia wskazuje się inhibitory aromatazy, z kolei u mężczyzn – tamoksyfen [22, 76, 77].

Leczenie systemowe – hormonoterapia

Hormonoterapia (terapia hormonalna) jest najczęstszą metodą leczenia raka piersi hormonowrażliwego (HR+), której celem jest zmniejszenie wpływu hormonów na wrażliwe na nie komórki nowotworowe. Do HTH zaliczyć można kilka grup leków:

- inhibitory aromatazy (IA): niesteroidowe, tj. anastrozol lub letrozol oraz steroidowe, tj. eksemestan,
- selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM, ang. *selective estrogen receptor modulator*), tj. tamoksyfen lub toremifen,
- selektywne deregulatory receptora estrogenowego (SERD, ang. *selective estrogen receptor down-regulator*), tj. fulwestrant,
- progestageny i estrageny, tj. octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu, estradiol, analogi gonadoliberyny [22, 75, 76, 78].

Działanie IA polega na blokowaniu syntezy estrogenów przez hamowanie konwersji androgenów (głównie androstendionu) do estronu i estradiolu, w której zasadnicze znaczenie ma enzym aromataza. Przekształcanie to dokonuje się w tkance tłuszczowej, wątrobie, nadnerczach, mięśniach i tkance gruczołowej piersi. IA zmniejszają produkcję estrogenów poza jajnikami i są skuteczne u kobiet w

okresie pomenopauzalnym, chyba że funkcja jajników u kobiet w okresie przedmenopauzalnym jest blokowana [22, 78].

Lekiem stosowanym od lat w HTH raka piersi jest tamoksyfen. Ma on działanie antyestrogenowe, a dokładniej modulujące receptory estrogenowe. Przyłączając się do nich, uniemożliwia połączenie estrogenów krążących w organizmie z tymi receptorami i hamuje w ten sposób właściwe rozmnażanie się komórek raka. Innym, często stosowanym w HTH raka piersi lekiem o działaniu antyestrogenowym jest fulwestrant, który swoim działaniem powoduje całkowitą dezintegrację receptora estrogenowego [22, 78].

Leczenie celowane/ukierunkowane molekularnie

Leczenie ukierunkowane molekularnie polega na zastosowaniu leków blokujących szlaki sygnałowe powodujące wzrost nowotworu. Do terapii ukierunkowanych molekularnie zaliczane są m. in.:

- inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4/6 (CDK 4/6, ang. *cyclin-dependent kinases 4/6*), tj. palbocycylib, rybocycylib lub abemacycylid,
- leki przeciw HER2 działające na receptor HER2 i blokujące przekazywanie sygnału oraz zmniejszające proliferację komórek w nowotworach HER2+, tj. trastuzumab, lapatynib lub pertuzumab,
- inhibitory mechanistycznego celu dla rapamycyny odpowiedzialne za inhibicję kinazy mTOR, tj. ewerolimus,
- inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP) stosowane u pacjentów z mutacją BRCA, tj. olaparib lub talazoparib,
- inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), tj. bewacyzumab,
- inhibitory kinazy PI3K stosowane u pacjentów z mutacją PIK3CA, tj. alpelisyb (Rysunek 6) [11, 25, 66, 76, 79, 80].

Lekiem ukierunkowanym molekularnie możliwym do zastosowania w przypadku raka piersi HR+ HER2- z obecną mutacją PIK3CA jest zarejestrowany w Europie w lipcu 2020 roku alpelisyb (Piqray®). Mechanizm działania alpelisybu polega na hamowaniu szlaku sygnałowego PI3K/AKT i ograniczeniu wzrostu zmiany nowotworowej. Zahamowanie PI3K przez alpelisyb powoduje zwiększenie transkrypcji receptora estrogenowego w komórkach raka piersi. Alpelisyb należy stosować w skojarzeniu z hormonoterapią – fulwestrantem [11, 13, 14, 25, 81].

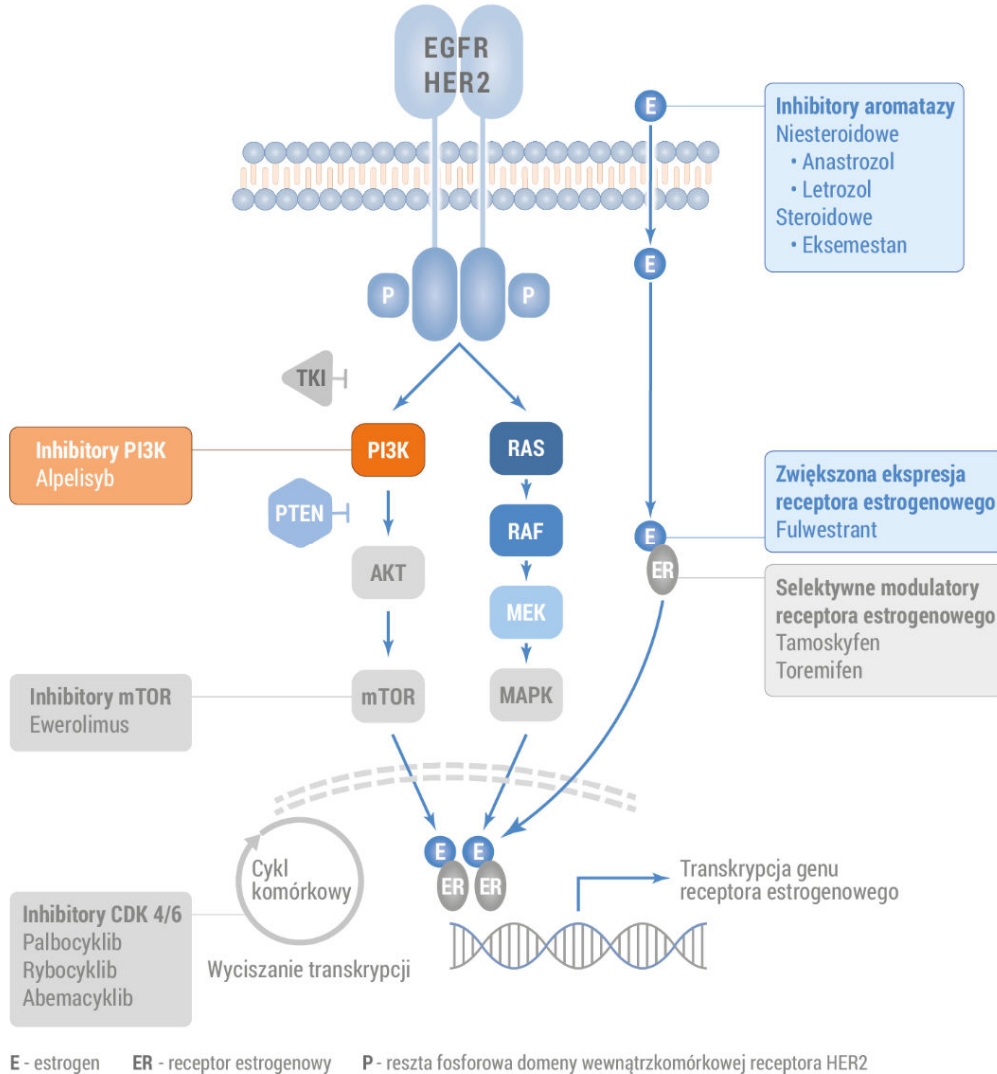
W randomizowanym badaniu rejestracyjnym SOLAR-1 wykazano, że terapia alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem (ALP + FLV) jest skuteczniejsza od zastosowania monoterapii fulwestrantem (FLV). Leczenie skojarzone ALP + FLV w porównaniu z FLV:

- w sposób istotny statystycznie wydłużyło przeżycie wolne od progresji choroby nowotworowej (mediana PFS trzykrotnie dłuższa, 11,1 mies. vs 3,7 mies., HR = 0,48 [0,32; 0,71]),
- numerycznie wydłużyło przeżycie całkowite pacjentów (mediana OS 39,3 mies. vs 31,4 mies., HR = 0,86 [0,64; 1,15]),

- istotnie statystycznie zwiększyło prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (27% vs 13%, RR = 2,08 [1,31; 3,31]) [11, 13, 14, 25, 81].

Rysunek 6.

Wybrane szlaki sygnałowe i cele terapeutyczne w raku piersi HR+ HER2- (źródło grafiki: [79] zmodyfikowane na podstawie: [82])



Leczenie systemowe – chemioterapia

Chemioterapia systemowa jest metodą leczenia najmniej i najrzadziej zalecaną w terapii hormonowrażliwego raka piersi. Wytyczne praktyki klinicznej zalecają ją w rzadkich przypadkach u pacjentów z masywnymi, wykazującymi objawy przerzutami do narządów trzewnych. Zgodnie z wynikami badań prawdopodobieństwo odpowiedzi na chemioterapię u osób z mutacją PIK3CA jest istotnie niższe niż u pacjentów z brakiem tej mutacji [10, 15, 22].

2.8. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Ocena skuteczności terapii onkologicznych prowadzona jest z wykorzystaniem punktów końcowych związanych z czasem (informujących o momencie wystąpienia danego zdarzenia m.in. progresji czy zgonu; Tabela 9) [83–87]. Ponadto ocenę skuteczności terapii można przeprowadzać z wykorzystaniem punktów końcowych związanych z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie (Tabela 10) [84–87].

Tabela 9.
Punkty końcowe związane z czasem stosowane w ocenie skuteczności terapii onkologicznych [83–87]

Skrót	Nazwa angielska	Nazwa polska	Definicja
OS	<i>Overall survival</i>	Przeżycie całkowite	Czas od randomizacji do zgonu pacjenta
PFS	<i>Progression-free survival</i>	Przeżycie wolne od progresji choroby	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu pacjenta
EFS	<i>Event-free survival</i>	Przeżycie wolne od zdarzeń	Czas od randomizacji do progresji choroby, zgonu pacjenta, zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (toksyczności leczenia, decyzji pacjenta, rozpoczęcia nowej terapii bez udokumentowanej progresji choroby)
TTR	<i>Time to response</i>	Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie	Czas od randomizacji do uzyskania odpowiedzi na leczenie
TTP	<i>Time to progression</i>	Czas do progresji choroby	Czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby
TTF	<i>Time to treatment failure</i>	Czas do niepowodzenia leczenia	Czas od randomizacji do zaprzestania leczenia z jakiegokolwiek przyczyny (progresji choroby, toksyczności leczenia, decyzji pacjenta, zgonu pacjenta)
DOR	<i>Duration of response</i>	Czas trwania odpowiedzi na leczenie	Czas trwania odpowiedzi na leczenie, mierzony od momentu, gdy spełnione są kryteria pomiaru dla CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby lub nastąpi zgon związany z chorobą

Tabela 10.
Punkty końcowe związane z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie stosowane w ocenie skuteczności terapii onkologicznych

Skrót	Nazwa angielska	Nazwa polska (definicja)
CR	<i>Complete response</i>	Całkowita odpowiedź na leczenie
PR	<i>Partial response</i>	Częściowa odpowiedź na leczenie
SD	<i>Stable disease</i>	Stabilna choroba
PD	<i>Progressive disease</i>	Progresja choroby
ORR	<i>Overall response rate</i>	Ogólna odpowiedź na leczenie (odsetek pacjentów, u których nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie (CR + PR))
DCR	<i>Disease control rate</i>	Wskaźnik kontroli choroby (odsetek pacjentów, u których nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub wystąpiła stabilizacja choroby (CR + PR + SD))
CBR	<i>Clinical benefit rate</i>	Wskaźnik korzyści klinicznej (odsetek pacjentów, u których nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub wystąpiła stabilizacja choroby trwające co najmniej 24 tyg. (CR + PR + SD, 24 tyg.))

Ocena odpowiedzi na leczenie prowadzona jest zazwyczaj z wykorzystaniem kryteriów RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), które umożliwiają standaryzację otrzymanych w trakcie badań klinicznych wyników oraz ułatwiają komunikację między ośrodkami, w których prowadzone jest dane leczenie przeciwnowotworowe/określona terapia przeciwnowotworowa. Kryteria RECIST można stosować u pacjentów, którym wykonano badania obrazowe tj. RTG, TK, MRI (Tabela 11) [87, 88].

Tabela 11.
Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [87, 88]

Punkt końcowy	Kryteria RECIST 1.1
Całkowita odpowiedź (CR)	<ol style="list-style-type: none"> zanik wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem oceny, redukcja do <10 mm w przekroju osiowym wszystkich zmienionych patologicznie węzłów chłonnych (podlegających i niepodlegających ocenie), wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR
Częściowa odpowiedź (PR)	<ol style="list-style-type: none"> co najmniej 30% redukcja sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w odniesieniu do wartości określonych w punkcie początkowym (baseline), wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia PR
Progresja choroby (PD)	<ol style="list-style-type: none"> co najmniej 20% wzrost sumy wymiarów zmian nowotworowych podlegających ocenie, w porównaniu z najniższą zaobserwowaną sumą wymiarów, uwzględniając wartości z punktu początkowego, oprócz 20% względnego wzrostu, suma wymiarów musi wykazywać absolutny wzrost o 5 mm, jednoznaczna progresja zmian nowotworowych innych niż docelowe, pojawienie się jednej (lub więcej), nowej zmiany nowotworowej uznawane jest za wystąpienie PD
Stabilna choroba (SD)	<ol style="list-style-type: none"> brak redukcji lub wzrostu wymiarów zmian nowotworowych, kwalifikujących się do odpowiednio PR lub PD, w odniesieniu do najmniejszej zaobserwowanej podczas badania sumy wymiarów

Oceniane w ramach badań klinicznych leki onkologiczne są molekułami wykazującymi skuteczne działanie przeciwnowotworowe. Niestety niejednokrotnie powodującymi również wystąpienie zdarzeń niepożądanych niekorzystnych dla poddanego terapii pacjenta. W ramach oceny bezpieczeństwa terapii stosuje się następujące punkty końcowe:

- zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*; AE) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta lub osoby uczestniczącej w badaniu, otrzymującej produkt farmaceutyczny, niezależnie od istnienia lub braku związku przyczynowo-skutkowego z otrzymywanym leczeniem;
- ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*; SAE) – każde niepożądane zdarzenie natury medycznej bez względu na zastosowaną dawkę leku, które powoduje: zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu, wadę wrodzoną/uszkodzenie okołoporodowe [89].

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych stosowane są powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE, dawniej *Common Toxicity Criteria* (CTC lub NCI-CTC)). Kryteria te pozwalają na odpowiednią klasyfikację oraz stosowanie prawidłowych, ujednoczonych nazw zdarzeń niepożądanych. Najnowsza wersja kryteriów – CTCAE v 5.0 została opracowana w 2017 roku [90].

Rak piersi w dużym stopniu wywiera wpływ na jakość życia pacjentów, z tego względu w badaniach wykorzystywane są kwestionariusze (Aneks A) umożliwiające ocenę jakości życia:

- kwestionariusz EORTC QLQ-C30,
- kwestionariusz EQ-5D-5L,
- oraz Krótki Inwentarz Bólu w wersji skróconej (BPI-SF, ang. *Brief pain inventory – short form*).

Podstawowym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia w przypadku choroby nowotworowej jest zwalidowany EORTC QLQ-C30. Dostępny w wielu wersjach językowych kwestionariusz EORTC QLQ-C30 może być stosowany w dowolnej populacji pacjentów onkologicznych, tj. niezależnie od umiejscowienia nowotworu. Kwestionariusz zawiera 30 pytań składających się na trzy moduły:

- skala czynnościowa,
- skala objawowa,
- skala ogólnej jakości życia [91].

Kwestionariuszem stosowanym w ocenie jakości życia osób z nowotworem (w tym z rakiem piersi) jest również europejski kwestionariusz *Euro-Quality of Life* (EQ-5D-5L). Początkowo był on wykorzystywany jako kwestionariusz uzupełniający inne kwestionariusze oceny jakości życia, obecnie stanowi osobne narzędzie oceny jakości życia. Kwestionariusz składa się z dwóch części. W pierwszej opisuje stan zdrowia oceniany według 5-stopniowej skali w 5 kategoriach:

- poruszanie się,
- samoobsługa,
- zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek),
- ból / dyskomfort
- niepokój / przygnębienie [91, 92].

Druga część kwestionariusza zawiera skalę wartościowania, na której pacjent zaznacza ogólną ocenę swojego zdrowia przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analog scale*) [91, 92].

W ocenie jakości życia pacjentów z chorobami nowotworowymi wykorzystuje się także kwestionariusz zwany Krótkim Inwentarzem Bólu w wersji skróconej (BPI-SF, ang. *Brief pain inventory – short form*), który zawiera ocenę natężenia bólu i ulgi w bólu w ciągu ostatnich 24 godzin, a także wpływu bólu na wykonywanie codziennych czynności [93].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi ze szczególnym uwzględnieniem obecności mutacji PIK3CA zidentyfikowano i włączono do analizy 19 dokumentów wydanych przez 6 organizacji (Tabela 12). Kategorie poziomu dowodów oraz siły rekomendacji poszczególnych organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu rak piersi przedstawiono w aneksie (Aneks C).

Tabela 12.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące zaawansowanego/przerzutowego raka piersi

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.	
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia dotyczące leczenia raka piersi	2020 ^a	[22]	
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu przerzutowego raka piersi	2021	[94]	
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w zaawansowanym raku piersi	2009 (2014 i 2017)	[95]	
	FLV w leczeniu lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi	2011	[96]	
	FLV w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi	2018	[97]	
	EWE z EXE, po uprzednim endokrynnym leczeniu zaawansowanego raka piersi	2016	[98]	
	RBC w skojarzeniu z IA w leczeniu uprzednio nieleczzonego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego HR+ HER2- raka piersi	2017	[99]	
	PALB w skojarzeniu z IA w leczeniu uprzednio nieleczzonego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego HR+ HER2- raka piersi	2017	[100]	
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	ABEM w skojarzeniu z IA w leczeniu uprzednio nieleczzonego lokalnie zaawansowanego lub przerzutowego HR+ HER2- raka piersi	2019	[101]
		RBC w skojarzeniu z FLV w leczeniu zaawansowanego HR+ HER2- raka piersi	2019	[102]
		PALB w skojarzeniu z FLV w leczeniu zaawansowanego HR+ HER2- raka piersi	2020	[103]
		ABEM w skojarzeniu z FLV w leczeniu zaawansowanego HR+ HER2- raka piersi	2021	[104]
	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	ALP w skojarzeniu z FLV w leczeniu zaawansowanego HR+ HER2- PIK3CA+ raka piersi	2021 – ocena w toku	[105, 106]
		RBC w skojarzeniu z FLV w leczeniu zaawansowanego HR+ HER2- raka piersi po zastosowaniu hormonoterapii	2021	[107]
	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia dotyczące leczenia raka piersi	2021	[25]
Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w lokalnie zaawansowanym i przerzutowym raku piersi	2020	[108, 109]	

Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji (aktualizacji)	Ref.
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia dotyczące terapii endokrynej dla pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HR+	2016 (2021)	[110, 111]
	Zalecenia dotyczące chemioterapii neoadiuwantowej, terapii endokrynej oraz terapii celowanych dla pacjentów z rakiem piersi	2021	[112]
	Zalecenia dotyczące leczenia raka piersi u mężczyzn	2020	[77]

ABEM – abemacyklib; ALP – alpelisyb; EWE – ewerolimus; EXE – eksemestan; FLV – fulwestrant; IA – inhibitory aromatazy; PALB – palbocyklib; RBC – rybocyklib.

a) Przyjęto, że dokument opublikowany w 2020 roku opracowany przez Jassem et. al. jest aktualizacją opracowania PTOK z 2019 roku [113].

Kompleksową diagnostyką oraz indywidualnym procesem leczenia raka piersi w Polsce powinny zajmować się zespoły wielospecjalistyczne w ramach ośrodków tzw. *Breast Cancer Units* [22].

Zgodnie z najnowszymi europejskimi wytycznymi postępowania terapeutycznego (ESMO 2021) u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, bez względu na status mutacji PIK3CA, terapią zalecaną w pierwszej linii leczenia są inhibitory CDK 4/6 (rybocyklib, palbocyklib, abemacyklib) dodane do inhibitora aromatazy (IA) lub fulwestrantu. Monohormonoterapia powinna być stosowana wyłącznie u wąskiej grupy chorych z obecnością chorób współistniejących lub złym ogólnym stanem zdrowia tj. z przeciwwskazaniami do stosowania terapii dwulekowej z inhibitorem CDK 4/6 [94].

W drugiej linii leczenia zaleca się przeprowadzenie oceny w kierunku obecności lub braku mutacji PIK3CA. U pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji PIK3CA rekomenduje się zastosowanie alpelisybu w skojarzeniu z fulwestranem. Stosowanie alpelisybu w skojarzeniu z fulwestranem zalecane jest:

- od drugiej linii leczenia, po wcześniejszej terapii z użyciem inhibitora CDK 4/6 w skojarzeniu z HTH (wytyczne ESMO),
- po wcześniejszej terapii HTH z użyciem IA w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6 (wytyczne ASCO),
- u chorych z progresją po wcześniejszej HTH z użyciem IA (w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub <12 mies. od jego zakończenia; wytyczne PTOK) [22, 25, 94, 108, 109, 111].

Do pozostałych opcji terapeutycznych, wymienianych w wytycznych praktyki klinicznej w drugiej linii leczenia, u pacjentów z brakiem mutacji PIK3CA lub nieznanym statusem należą:

- skojarzenie inhibitora CDK 4/6 (rybocyklib, palbocyklib, abemacyklib) z fulwestranem (o ile nie był stosowany w pierwszej linii leczenia),
- ewerolimus w skojarzeniu z eksemestaniem, fulwestranem lub tamoksyfenem [22, 25, 94, 95, 102–104, 110, 111].

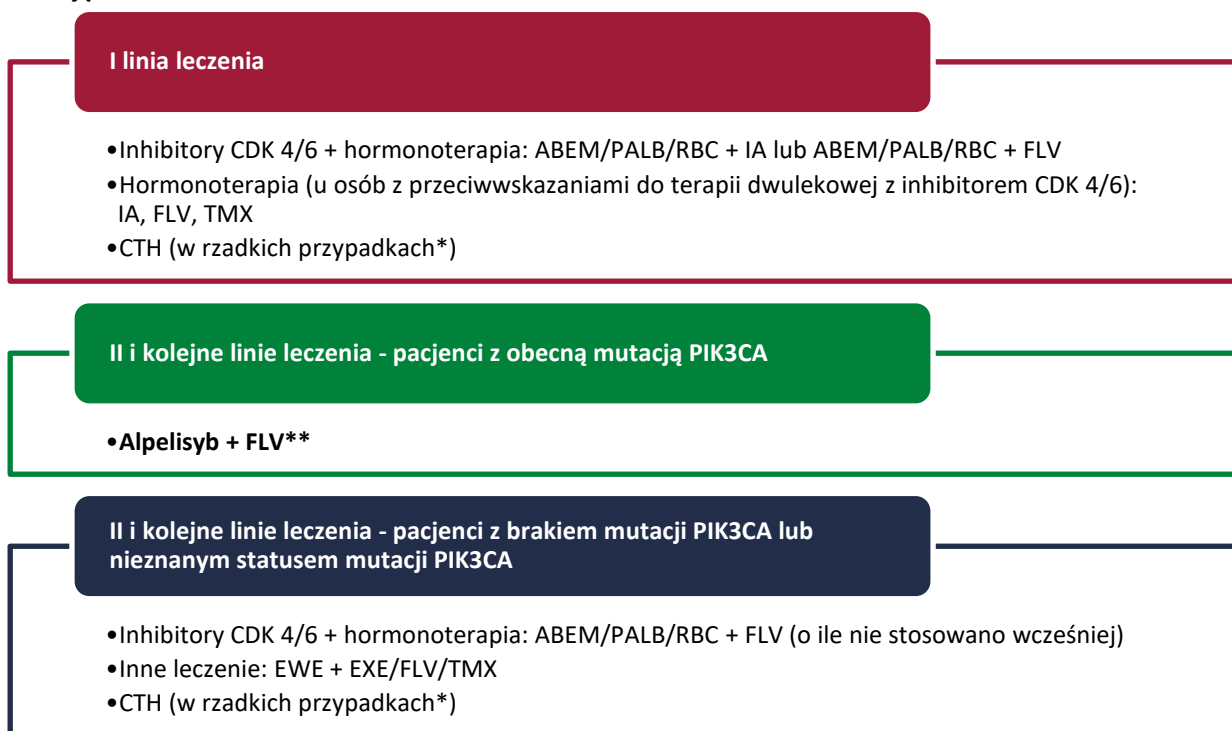
W kolejnych liniach leczenia, w zależności od wcześniej zastosowanej terapii, zaleca się zastosowanie hormonoterapii w skojarzeniu z lekami nie stosowanymi we wcześniejszych liniach leczenia lub ewentualne zastosowanie octanu megestrolu, octanu medroksyprogesteronu lub estradiolu [22, 25, 94, 95, 98, 109, 110].

Chemioterapia (CTH) niezależnie od linii leczenia zalecana jest jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu z masywnym lub objawowym zajęciem narządów mięszkowych lub w przypadku niewydolności narządów, natomiast niezalecane jest łączenie HTH oraz CTH [22, 94, 110, 111].

Ścieżkę leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, HR+ HER2- rakiem piersi oraz obecną mutacją w genie PIK3CA przedstawiono poniżej (Rysunek 7). Szczegółowe zapisy poszczególnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczące leczenia zaprezentowano w Aneksie (Aneks D, Tabela 23).

Rysunek 7.

Schemat leczenia pacjentów z HR+ HER2- zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi oraz obecną mutacją PIK3CA



IA obejmuje: ns-IA (LTR, ANS) oraz s-IA (EXE). Inhibitor CDK 4/6 obejmuje: RBC, PALB, ABEM.

ABEM – abemacyklib; ANS – anastrozol; CTH – chemioterapia; EWE – ewerolimus; EXE – eksemestan; FLV – fulwestrant; IA – inhibitory aromatazy; LTR – letrozol; ns-IA – niesteroidowe inhibitory aromatazy; PALB – palbocyklib; RBC – rybocyklib; s-IA – steroidowe inhibitory aromatazy; TMX – tamoksifen

* W rzadkich, ściśle określonych przypadkach (masywne lub objawowe przerzuty do narządów trzewnych, niewydolność narządów).

** Wytyczne ESMO zalecają stosowanie alpelisybu w skojarzeniu z fulwestranem po wcześniejszej terapii z użyciem inhibitora CDK 4/6 w skojarzeniu z IA lub fulwestranem, wytyczne ASCO po wcześniejszej terapii HTH z użyciem IA w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6, z kolei wytyczne PTOK u chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub w ciągu 12 mies. od jego zakończenia. Pozostałe wytyczne praktyki klinicznej nie podają ścieżki leczenia pacjentów z obecną mutacją PIK3CA.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie w Polsce dla pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- ze środków publicznych finansowana jest terapia:

- inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklibem, palbocyklibem lub rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestranem w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”,
- lekami ujętymi w katalogu otwartym obwieszczenia refundacyjnego (załącznik A do obwieszczenia): anastrozol, eksemestan, letrozol, octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu, tamoksyfen, goserelina,
- chemioterapeutykami ujętymi w katalogu chemioterapii obwieszczenia refundacyjnego we wskazaniu rak piersi (załącznik C do obwieszczenia; szczegóły poniżej) [12].

Program lekowy B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”

Terapia raka piersi HR+ HER2- u kobiet jest możliwa w Polsce w ramach programu lekowego B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”. Program lekowy obejmuje m.in. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi) albo inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestranem (I linia zaawansowanego raka piersi tylko w przypadku abemacyklibu lub rybocyklibu lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)¹ [12].

Do głównych kryteriów włączenia do programu lekowego z wykorzystaniem inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z IA lub fulwestranem należą:

- potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania),
- udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$,
- udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka lub brak amplifikacji genu HER2,
- stan pomenopauzalny oraz przed- lub okołomenopauzalny (w takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)),
- w przypadku skojarzenia inhibitora CDK 4/6 z IA brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (dopuszczalne wcześniejsze zastosowanie jednej linii CTH

¹ Program lekowy B.9. obejmuje także inne leki, m.in. trastuzumab lub lapatynib. W niniejszym rozdziale zaprezentowano tylko leki stosowane w populacji docelowej.

w sytuacji udokumentowanego wcześniej rzeczywistego zagrożenia niewydolności narządów mięszzowych w następstwie masywnych przerzutów oraz dopuszczalne leczenie okołoperacyjne IA lub tamoksyfenem)

- w przypadku skojarzenia inhibitora CDK 4/6 z fulwestranem brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (dotyczy jedynie rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestranem) lub progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 mies. od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej IA lub progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 mies. od zakończenia HTH w I linii (dopuszczalne uprzednie stosowanie jednej linii CTH z powodu zaawansowanego raka piersi, przed lub po HTH I linii) [12].

Leki refundowane w Polsce w ramach wykazu otwartego (załącznik A do obwieszczenia)

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku, w ramach wykazu leków aktualnie refundowanych w Polsce ujętych w katalogu otwartym we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) finansowane są leki wskazane w wytycznych praktyki klinicznej, tj:

- niesteroidowe IA: anastrozol oraz letrozol,
- steroidowe IA: eksemestan,
- tamoksyfen,
- metotreksat,
- octan medroksyprogesteronu oraz octan megestrolu,
- analog gonadoliberyny: goserelina (wskazanie refundacyjne jest szerokie i obejmuje nowotwory złośliwe – rak piersi i rak trzonu macicy, natomiast wskazanie rejestracyjne dotyczy wyłączenie kobiet z rakiem piersi w okresie przed- i okołomenopauzalnym; Tabela 13) [12, 114].

Tabela 13.

Leki ujęte w wykazie otwartym (załącznik A do obwieszczenia) we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) [12, 115]

Substancja czynna	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak piersi	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestracyjnych objętych refundacją	Kat dost.	OD	Kwota dopłaty pacjenta [zł]
Anastrozol	Anastrozol Bluefish	Nowotwory złośliwe – Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	Rp	Bezpłatny do limitu	0,00
	Anastrozol Teva					0,00/6,45*
	Apo-Nastrol					7,98
	Arimidex					11,33
	Atrozol					7,02
	Egistrozol					11,33
Eksemestan	Etadron	Nowotwory złośliwe; Rak	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie	Rp		19,51
	Glandex					19,64

Substancja czynna	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak piersi	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Kat dost.	OD	Kwota dopłaty pacjenta [zł]
	Symex	piersi w II rzucie hormonoterapii	hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL		Bezpłatny do limitu	19,51
Goserelina	Reseligo	Nowotwory złośliwe – rak piersi i rak trzonu macicy ^a	x	Rp	Ryczałt	3,20
	Xanderla					3,20
	Zoladex					88,25
Letrozol	Aromek	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w II rzucie hormonoterapii, Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL	Rp	Bezpłatny do limitu	0,00
	Clarzole					5,00
	Etruzil					7,95
	Lametta					0,00
	Symletrol					3,41
	Letrozole Bluefish	Nowotwory złośliwe – Rak piersi w II rzucie hormonoterapii				0,00
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe, tabl 10 mg	Nowotwory złośliwe	x	Rp	Bezpłatny do limitu	2,98
	Methotrexat-Ebewe, tabl 5 mg					2,57
Octan medroksyprogesteronu	Depo-Provera	Nowotwory złośliwe – rak piersi i rak trzonu macicy	x	Rp	Ryczałt	3,20
Octan megestrolu	Cachexan	Nowotwory złośliwe	x	Rp	Ryczałt	6,40
	Megace					6,40
	Megastril					6,40
	Megalia					7,54
Tamoksyfen	Tamoxifen Sandoz	Nowotwory złośliwe	x	Rp	Bezpłatny do limitu	0,00
	Nolvadex D					4,99
	Tamoxifen-EGIS					0,05

OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; *Różne kwoty dopłaty dla preparatów różniących się kodem EAN.

a) Wskazanie rejestracyjne dotyczy wyłącznie kobiet w okresie przed- oraz okołomenopauzalnym.

Leki refundowane w Polsce w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia)

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku, w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) w Polsce finansowany jest szereg leków zestawionych w poniższej tabeli (Tabela 14) [12].

Tabela 14.
Leki ujęte w katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) [12, 115]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak piersi	Kat dost.	OD
Cisplatyna	Cisplatinum Accord	Rp	B
	Cisplatin-Ebewe	Rpz	B
Cyklofosfamid	Endoxan (proszek do sporządzania roztworu)*	Lz	B
	Endoxan (tabletki)*	Rp	B
Docetaksel	Docetaxel-Ebewe	Rp	B
	Docetaxel Accord	Rpz	B
Doksorubicyna	Doxorubicinum Accord, Adriblastina PFS	Lz	B
	Doxorubicin-Ebewe	Rp	B
Doksorubicyna liposomalna	Myocet / Myocet liposomal	Rpz	B
Liposomalna doksorubicyna pegylowana	Caelyx / Caelyx pegylated liposomal	Rpz	B
Epirubicyna	Epirubicin Accord, Farmorubicin PFS, Epirubicin-Ebewe	Lz	B
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Rp	B
	Etopozyd Accord	Lz	B
Fluorouracyl	Fluorouracil Accord, Fluorouracil 5000 medac, Fluorouracil 1000 medac, Fluorouracil 500 medac, 5 Fluorouracil-Ebewe	Rp	B
Fulwestrant	Faslodex, Fulvestrant Pharmascience, Fulvestrant Sandoz, Fulvestrant Teva, Fulvestrant EVER Pharma, Fulvestrant Glenmark, Fulvestrant Mylan, Fulvestrant Stada, Fulvestrant SUN, Fulvestrant Zentiva, Fulvestrant Accord	Rp	B
Gemcytabina	Gemsol, Gemcitabinum Accord	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Kapecytabina	Capecitabine Glenmark, Capecitabine Accord, Ecansya, Xeloda	Rpz	B
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer	Lz	B
	Carboplatin-Ebewe	Rp	B
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)*	Lz	B
	Methotrexat-Ebewe (tabletki)*	Rp	B
	Metotreksat Accord	Rpz	B
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp	B
	Paclitaxelum Accord	Lz	B
Tamoksyfen	Nolvadex D, Tamoxifen EGIS	Rp	B
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen	Rp	B

B – bezpłatne dla pacjenta; Lz – stosowane wyłącznie w lecznictwie zamkniętym; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania; * Postać farmaceutyczną podano wyłącznie dla preparatów różniących się kategorią dostępności.

4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania alpelisybu w skojarzeniu z fulwestranem w terapii zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- z obecną mutacją PIK3CA. W tym celu przeszukano strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą (NICE, SMC, IQWiG, CADTH, PBAC oraz HAS).

- Brytyjska NICE rozpoczęła proces oceny terapii alpelisybem w skojarzeniu z fulwestranem, jednak we wrześniu 2020 roku prace zostały zawieszono z uwagi na brak dostarczenia koniecznych dowodów (brak informacji o dalszym postępowaniu). Ocena dotyczy pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2- oraz obecną mutacją PIK3CA:
 - uprzednio nieleczonych terapią systemową (dopuszczalna wcześniejsza hormonoterapia (neo)adiuwantowa),
 - z progresją po wcześniejszej hormonoterapii systemowej [105].

W dniu 15 marca 2021 opublikowano informację o wznowieniu procesu oceny terapii alpelisybu w skojarzeniu z fulwestranem w wyżej opisanym wskazaniu. Planowana data opublikowania rekomendacji to 30 marca 2022 roku [106].

- Agencja SMC w styczniu 2021 roku wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania alpelisybu w skojarzeniu z fulwestranem w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- oraz obecną mutacją PIK3CA po progresji po zastosowaniu HTH w monoterapii, a stanowisko uzasadniono brakiem złożenia wniosku o ocenę leku w tym wskazaniu [116].
- Na stronie internetowej CADTH, zaktualizowanej 1 października 2021 roku, odnaleziono informację o toczącym się procesie oceny finansowania alpelisybu w skojarzeniu z fulwestranem w terapii pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2- oraz obecną mutacją PIK3CA po progresji po zastosowaniu HTH w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6. Dostępny jest wstępny projekt negatywnej rekomendacji, a stanowisko uzasadniono brakiem wystarczających dowodów potwierdzających korzyść kliniczną we wnioskowanej populacji. Projekt został opublikowany w celu uzyskania opinii interesariuszy, nie podano informacji o przewidywanej dacie publikacji finalnej wersji rekomendacji [117].
- Francuska agencja HAS w styczniu 2021 roku wydała negatywną rekomendację dotyczącą finansowania alpelisybu w skojarzeniu z fulwestranem w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- oraz obecną mutacją PIK3CA po progresji po zastosowaniu HTH w monoterapii. Stanowisko uzasadniono dostępem do innych terapii zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej niezależnie od statusu mutacji PIK3CA (HTH w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6) oraz brakiem wystarczającej korzyści klinicznej ze stosowania ocenianego leku [118].
- Negatywną rekomendację dotyczącą finansowania alpelisybu w skojarzeniu z fulwestranem w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- oraz obecną mutacją PIK3CA po progresji po zastosowaniu HTH w monoterapii wydała niemiecka agencja IQWiG. W przedstawionych dokumentach zaznaczono, że korzyść ze stosowania terapii u mężczyzn nie jest udowodniona, ponieważ w badaniu klinicznym dotyczącym ocenianej terapii brał udział tylko 1 mężczyzna. Z kolei

u kobiet w ocenie agencji terapia z użyciem alpelisybu w skojarzeniu z fulwestranem uzyskała mniejszą korzyść (ang. *hint of lesser benefit*) w porównaniu z fulwestranem, głównie z powodu większego ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (Tabela 15) [119]. W załączniku do rekomendacji z 18 lutego 2021 zmieniono ocenę terapii u kobiet, wskazując na mniejszą korzyść w porównaniu z terapią referencyjną (ang. *indication (instead of hint) of lesser benefit*) [120].

Produkt leczniczy Piqray® w lutym 2021 roku, na podstawie ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zmienianej w art. 36 z dnia 7 października 2020 roku o Funduszu Medycznym został wpisany przez AOTMiT do pierwszego wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, jednak finalnie nie znalazł się na liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności opublikowanej przez Ministerstwo Zdrowia na podstawie wykazu technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności przygotowanego przez AOTMiT [18, 121].

Tabela 15.

Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania ALP + FLV stosowanych w leczeniu zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego raka piersi HR+ HER2- z obecną mutacją PIK3CA

Agencja (rok wydania rekomendacji)	Opis rekomendacji	Ref.
AOTMiT (x)	Brak rekomendacji. Lek został wpisany przez AOTMiT do pierwszego wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności ^a [18]	x
NICE (2020)	Proces oceny i wydania rekomendacji zawieszony: w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- oraz obecną mutacją PIK3CA uprzednio nieleczonych systemowo (wyj. (neo)adiuwantowa) HTH lub z progresją po systemowej HTH. Prace zostały zawieszono z uwagi na brak dostarczenia koniecznych dowodów (<i>evidence submission</i>). Proces oceny wznowiono. Rekomendacja w toku.	[105, 106]
SMC (2021)	Negatywna rekomendacja: w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- oraz obecną mutacją PIK3CA po progresji po zastosowaniu HTH w monoterapii. Stanowisko uzasadniono brakiem złożenia wniosku o ocenę leku w tym wskazaniu	[116]
CADTH (x)	Ocena w toku. Dostępny wstępny projekt negatywnej rekomendacji: w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- oraz obecną mutacją PIK3CA po progresji po zastosowaniu HTH w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6. Stanowisko uzasadniono brakiem wystarczających dowodów potwierdzających korzyść kliniczną we wnioskowanej populacji. Projekt opublikowany w celu uzyskania opinii interesariuszy. Brak informacji o planowanej dacie publikacji ostatecznej wersji rekomendacji.	[117]
PBAC (x)	Brak rekomendacji	x
HAS (2021)	Negatywna rekomendacja: w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- oraz obecną mutacją PIK3CA po progresji po zastosowaniu HTH w monoterapii. Stanowisko uzasadniono dostępem do innych terapii zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej niezależnie od statusu mutacji PIK3CA (HTH w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6) oraz brakiem wystarczającej korzyści klinicznej ze stosowania ocenianego leku.	[118]
IQWiG (2021)	Negatywna rekomendacja: w terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- oraz obecną mutacją PIK3CA po progresji po zastosowaniu HTH w monoterapii. Stanowisko uzasadniono faktem, że korzyść ze stosowania terapii u mężczyzn nie została udowodniona (w badaniu klinicznym brał udział tylko 1 mężczyzna), natomiast u kobiet oceniana terapia uzyskała mniejszą korzyść w porównaniu z komparatorem, głównie z powodu większego ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. <i>indication of lesser benefit</i>).	[119, 120]

a) Lek ostatecznie nie znalazł się na liście technologii o wysokim poziomie innowacyjności opublikowanej przez Ministerstwo Zdrowia na podstawie wykazu technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności przygotowanego przez AOTMiT [121].

5. Aktualna praktyka kliniczna

Program lekowy B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”

Program lekowy B.9. „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” obejmuje m.in. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy albo inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem (nowotwór HR+ HER2-)² [12].

Finansowanie leczenia palbocyklibem oraz rybocyklibem w ramach programu lekowego B.9. rozpoczęto w 2019 roku, natomiast abemacyklibem w drugim półroczu 2020 roku. Według danych NFZ w 2020 roku terapię z użyciem palbocyklibu, rybocyklibu oraz abemacyklibu w ramach programu lekowego otrzymało odpowiednio 1296, 776 oraz 79 pacjentów (Tabela 16) [122–124].

Tabela 16.
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.9.: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” [122–124]

Substancja czynna*	Liczba pacjentów leczonych w 2019 roku	Liczba pacjentów leczonych w 2020 roku	Liczba pacjentów leczonych w I półroczu 2021 roku
Palbocyklib	330	1 296	1 132
Rybocyklib	216	776	1 054
Abemacyklib	Brak refundacji w 2019 roku	79	288

* W skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem.

² Program lekowy B.9. obejmuje także inne leki, m.in. trastuzumab lub lapatynib. W niniejszym rozdziale przedstawiono tylko leki stosowane w populacji HR+ HER2-.

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja

Dorośli (wiek powyżej 18 roku życia) z zaawansowanym rakiem piersi (stadium uogólnienia lub miejscowo zaawansowane, jeżeli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania), kobiety w stanie pomenopauzalnym oraz mężczyźni, u których:

- wykazano ekspresję receptora hormonalnego (HR+) oraz wykazano brak ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-),
- wykazano obecność mutacji genu PIK3CA (PIK3CA+),
- występuje stan sprawności wynoszący 0–2 wg ECOG/WHO,
- wystąpiła progresja lub nawrót raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy.

Populacja obejmuje pacjentów ze źle rokującym, zaawansowanym rakiem piersi z obecną mutacją PIK3CA, dla których obecnie nie jest dostępne żadne leczenie celowane ukierunkowane na ww. mutację. Wymóg uprzedniej terapii z zastosowaniem inhibitora aromatazy obejmuje podanie leku w ramach terapii uzupełniającej i/lub systemowej, w ramach monoterapii i/lub leczenia skojarzonego z inhibitorem CDK 4/6.

6.2. Interwencja

- Alpelisyb stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem (ALP + FLV).

6.3. Komparator

- Fulwestrant (FLV).

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być aktualna praktyka kliniczna – tj. opcja terapeutyczna, która ma największe szanse na bycie zastąpioną przez ocenianą interwencję.

W terapii zaawansowanego raka piersi HR+, HER2-, PIK3CA+ po niepowodzeniu terapii hormonalnej, w tym po przebytych leczeniu inhibitorem aromatazy lub inhibitorem aromatazy skojarzonym z inhibitorem CDK 4/6, komparatorem dla ALP + FLV jest fulwestrant w monoterapii. Jest to opcja zalecana przez wytyczne praktyki klinicznej oraz refundowana i stosowana w Polsce w populacji docelowej.

Wnioskowana interwencja stanowi dodanie ALP do FLV, leku objętego aktualnie refundacją zgodnie z katalogiem chemioterapii (kat. C obwieszczenia refundacyjnego) w kodzie ICD-10 C.50. FLV ma jednak

odmienny od pozostałej HTH (stosowanie doustnie) sposób podania (podanie domięśniowe wymagające wizyty ambulatoryjnej), co może wpływać na decyzję o jego stosowaniu w ścieżce terapeutycznej pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi. Należy także dodać, że populację docelową stanowią osoby, które przebyły wcześniej leczenie inhibitorem aromatazy (IA) – zatem u nich będzie preferowane leczenie o odmiennym mechanizmie działania (fulwestrant) niż zastosowane uprzednio IA. W związku z powyższym w pierwszej kolejności to właśnie terapia FLV stanowi komparator dla leczenia obejmującego dodanie ALP do FLV.

Nie są natomiast komparatorami refundowane w Polsce inhibitory CDK 4/6, ponieważ populację docelową stanowią pacjenci, którzy przeszli nieskuteczne leczenie IA – w monoterapii lub właśnie w skojarzeniu z inhibitorem CDK 4/6. Biorąc pod uwagę najnowsze wytyczne postępowania terapeutycznego (ESMO, ASCO), dla większości pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi, bez względu na status mutacji, standardowym leczeniem pierwszego wyboru są właśnie inhibitory CDK 4/6, stąd ten rodzaj leków jest stosowany już w I linii leczenia choroby zaawansowanej. W przypadku niepowodzenia terapii zawierającej inhibitor CDK 4/6 zaleca się przeprowadzenie testowania w kierunku braku lub obecności mutacji PIK3CA. U pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji PIK3CA rekomenduje się zastosowanie alpelisybu dodanego do fulwestrantu. Autorzy opublikowanych w 2021 roku wytycznych praktyki klinicznej ESMO i ASCO wskazują, że terapia zawierająca alpelisyb powinna być stosowana po terapii z inhibitorem CDK 4/6.

Ewerolimus skojarzony z eksemestanem jest jedną z opcji zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej, jednak ze względu na brak refundacji w Polsce nie stanowi on komparatora. Ponieważ chemioterapia dopuszczana jest przez wytyczne praktyki klinicznej jedynie w rzadkich, ściśle określonych przypadkach (masywne/objawowe przerzuty do narządów trzewnych), nie stanowi ona komparatora dla omawianej interwencji (u pacjentów z rakiem piersi HR+ podstawowym leczeniem jest hormonoterapia, a nie chemioterapia). Z kolei połączenie hormonoterapii z chemioterapią nie jest zalecane do stosowania u chorych z HR+ HER2- rakiem piersi, zatem ten rodzaj terapii skojarzonej także nie stanowi komparatora dla ALP + FLV.

W toku oceny produktu leczniczego Piqray® przez AOTMiT, w ramach opracowania przygotowanego w związku z utworzeniem „Wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności”, dokonano analizy dokumentu EPAR (ang. *European public assessment report*) opracowanego przez EMA, w którym FLV został uznany za zasadny komparator: „EMA uznała za zasadny wybór komparatora w postaci fulwestrantu, opierając się na stanie sprawności pacjentów i niskim obciążeniu guzem, co zakwalifikowałoby większość pacjentów do dalszego leczenia hormonalnego zamiast chemioterapii” [125].

6.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite.
- Progresja choroby.

- Odpowiedź na leczenie i czas jej trwania.
- Bezpieczeństwo terapii.
- Jakość życia pacjentów.

6.5. Metodyka badań

- Badania kliniczne z randomizacją.
- Badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej).
- Przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

7.1. Alpelisyb

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe (kod ATC: L 01 XX 65) [11].

Mechanizm działania

Alpelisyb jest swoistym α inhibitorem kinazy 3-fosfatydyloinozytolu klasy I. Mutacje typu „nabycia funkcji” (ang. gain-of-function) w genie kodującym katalityczną podjednostkę α PI3K (PIK3CA) prowadzą do aktywacji szlaku sygnałowego PI3K α i AKT, transformacji komórkowej oraz powstawania zmian nowotworowych [11].

W liniach komórkowych raka piersi alpelisyb hamował fosforylację substancji stanowiących cel PI3K na dalszych etapach szlaku, w tym AKT, i wykazywał aktywność w liniach komórkowych z mutacją PIK3CA. In vivo, alpelisyb hamował szlak sygnałowy PI3K/AKT i ograniczał wzrost zmiany nowotworowej w modelach heteroprzeszczepów, w tym także w modelach raka piersi. Wykazano, że zahamowanie PI3K przez alpelisyb powoduje zwiększenie transkrypcji receptora estrogenowego (ER) w komórkach raka piersi. Wykazano wzmocnienie działania przeciwnowotworowego alpelisybu stosowanego w skojarzeniu z fulwestranem w porównaniu z działaniem każdego z tych leków stosowanych indywidualnie w modelach heteroprzeszczepów wywodzących się z linii komórkowych ER-dodatniego raka piersi z mutacją PIK3CA [11].

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane

Piqray 50 mg tabletki powlekane

Jasnoróżowa, okrągła, sklepiąca tabletkę powlekaną, ze ściętymi krawędziami i odcisniętym napisem „L7” po jednej stronie oraz „NVR” po drugiej stronie. Przybliżona średnica: 7,2 mm [11].

Piqray 150 mg tabletki powlekane

Bładczerwona, owalna, sklepiąca tabletkę powlekaną, ze ściętymi krawędziami i odcisniętym napisem „UL7” po jednej stronie oraz „NVR” po drugiej stronie. Przybliżone wymiary: 14,2 mm (długość); 5,7 mm (szerokość) [11].

Piqray 200 mg tabletki powlekane

Jasnoczerwona, owalna, sklepiąca tabletką powlekana, ze ściętymi krawędziami i odcisniętym napisem „YL7” po jednej stronie oraz „NVR” po drugiej stronie. Przybliżone wymiary: 16,2 mm (długość); 6,5 mm (szerokość) [11].

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Piqray jest wskazany w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatnim) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym) oraz mutacją PIK3CA, w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii [11].

Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Piqray powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych [11].

Do leczenia produktem Piqray należy kwalifikować pacjentów z zaawansowanym HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi na podstawie obecności mutacji PIK3CA w próbkach tkanki nowotworowej lub osocza wykrytej przy użyciu zwalidowanej metody analitycznej. Gdy w próbce osocza nie wykryto mutacji, należy zbadać wycinek tkanki nowotworowej, jeśli jest dostępny [11].

Zalecana dawka to 300 mg alpelisybu (2 tabletki powlekane po 150 mg) przyjmowane raz na dobę w sposób nieprzerwany. Produkt leczniczy Piqray należy przyjmować bezpośrednio po posiłku, codziennie mniej więcej o tej samej porze. Maksymalna zalecana dawka dobową produktu Piqray wynosi 300 mg [11].

W razie pominięcia dawki produktu leczniczego Piqray można ją przyjąć bezpośrednio po posiłku w ciągu 9 godzin od zwykłej pory podawania produktu. Jeśli upłynie ponad 9 godzin, dawkę wyznaczoną w tym dniu należy pominąć. Następnego dnia produkt leczniczy Piqray należy przyjąć o zwykłej porze. Jeśli po przyjęciu dawki produktu leczniczego Piqray pacjent zwymiotuje, nie powinien przyjmować dodatkowej dawki w tym dniu. Następnego dnia należy wznowić leczenie według zwykłego schematu, przyjmując dawkę o zwykłej porze [11].

Produkt leczniczy Piqray należy podawać jednocześnie z fulwestrantem. Zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w 1., 15. i 29. dniu terapii, a następnie raz w miesiącu. Należy zapoznać się z pełną informacją dotyczącą przepisywania fulwestrantu [11].

Leczenie należy kontynuować, dopóki widoczne są korzyści kliniczne lub dopóki nie wystąpią nieakceptowane objawy toksyczności. Może być konieczna modyfikacja dawki w celu poprawy tolerancji [11].

Informacje dotyczące modyfikacji dawkowania opartego o indywidualny profil bezpieczeństwa i tolerancji pacjentów dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego [11].

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [11].

Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych alpelisybem obserwowane w badaniu klinicznym oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono poniżej (Tabela 17).

Tabela 17.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych alpelisybem obserwowane w badaniu klinicznym oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu [11]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
zakażenia dróg moczowych ^a , niedokrwistość, zmniejszenie liczby limfocytów, zmniejszenie liczby płytek krwi, podwyższenie stężenia glukozy w osoczu, zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu, zmniejszenie łaknienia (apetytu), hipokaliemia, hipokalcemia, obniżenie stężenia magnezu, kwasica ketonowa ^c , ból głowy, zaburzenie smaku ^d , biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej ^f , wymioty, ból brzucha, niestrawność, wysypka ^g , łysienie, świąd, suchość skóry ^h , zmęczenie ^k , zapalenie błon śluzowych, obrzęki obwodowe, gorączka, suchość błon śluzowych ^l , zmniejszenie masy ciała, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności lipazy, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT), zmniejszenie stężenia albuminy	nadwrażliwość ^b , odwodnienie, bezsenność, nieostre widzenie, suchość oczu, nadciśnienie tętnicze, obrzęk limfatyczny, zapalenie płuc ^e , ból zęba, zapalenie dziąseł, ból dziąseł, zapalenie kącików ust, rumień ⁱ , zapalenie skóry ^j , erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, rumień wielopostaciowy, kurcze mięśni, ból mięśni, martwica kości szczęki, ostra niewydolność nerek, obrzęk ^m , zwiększenie stężenia hemoglobiny gl kowanej

a) Zakażenie dróg moczowych: w tym także jeden przypadek posocznicy moczopochodnej.

b) Nadwrażliwość: w tym także alergiczne zapalenie skóry.

c) Kwasica ketonowa: w tym także cukrzycowa kwasica ketonowa.

d) Zaburzenia smaku: w tym także utrata smaku, zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych.

e) Zapalenie płuc: w tym także choroba śródmiąższowa płuc.

f) Zapalenie jamy ustnej: w tym także owrzodzenie aftowe i owrzodzenie jamy ustnej.

g) Wysypka: w tym także wysypka grudkowo-plamista, wysypka plamkowa, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa, swędząca wysypka.

h) Suchość skóry: w tym także pęknięcia skóry, nadmierne rogowacenie skóry, skóra pergaminowata.

i) Rumień: w tym także rumień uogólniony.

j) Zapalenie skóry: w tym także trądzikopodobne zapalenie skóry.

k) Zmęczenie: w tym także osłabienie psychofizyczne (astenia).

l) Suchość błon śluzowych: w tym także suchość w jamie ustnej, suchość sromu i pochwy.

m) Obrzęk: w tym także opuchlizna twarzy, obrzęk twarzy, obrzęk powiek.

Status rejestracyjny

Alpelisyb (produkt leczniczy Piqray®, podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited) otrzymał w dniu 27 lipca 2020 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [11].

Status refundacyjny

Alpelisyb (produkt leczniczy Piqray®) nie jest obecnie finansowany w Polsce [12].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Jedynym dostępnym preparatem alpelisybu w Polsce jest Piqray®, którego wytwórcą jest Novartis Pharma GmbH (podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited) [11, 115].

7.2. Fulwestrant

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki stosowane w terapii hormonalnej, antyestrogeny (Kod ATC: L 02 BA 03) [126].

Mechanizm działania

Fulwestrant jest kompetycyjnym antagonistą receptora estrogenowego, wykazując porównywalne z estradiolem powinowactwo. Fulwestrant blokuje troficzne działanie estrogenów nie wykazując nawet częściowego (estrogenopodobnego) działania agonistycznego. Mechanizm działania polega na zmniejszeniu ilości (down-regulation) białka receptorowego receptora estrogenowego. W badaniach klinicznych, u kobiet po menopauzie, z pierwotnym rakiem piersi, stwierdzono, że fulwestrant w porównaniu z placebo znacząco zmniejszał ilość (down-regulation) białka receptora estrogenowego w guzach zawierających receptory estrogenowe (ER). Stwierdzono także, że w znaczącym stopniu zmniejszyła się ekspresja receptora progesteronowego, co potwierdza brak wewnętrznej aktywności estrogenowej. W przypadku leczenia neoadiuwantowego guzów piersi u kobiet wykazano także, że fulwestrant w dawce 500 mg w większym stopniu ogranicza ekspresję receptora estrogenowego i markera proliferacji Ki67 niż fulwestrant w dawce 250 mg [126].

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań [126].

Przezroczysty, bezbarwny do żółtego, lepki roztwór [126].

Jedna ampułkostrzykawka zawiera 250 mg fulwestrantu w 5 ml roztworu [126].

Wskazania do stosowania

Fulwestrant (produkt leczniczy Faslodex, Fulvestrant Sandoz, Fulvestrant Teva) jest wskazany do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie, w przypadku, gdy nastąpił nawrót choroby podczas lub po zakończeniu leczenia uzupełniającego lekiem z grupy antyestrogenów lub, gdy nastąpiła progresja choroby podczas leczenia lekiem z grupy antyestrogenów [126–128].

Fulwestrant (produkt leczniczy Fulvestrant Teva) jest wskazany w monoterapii do leczenia raka piersi z obecnymi receptorami estrogenowymi, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, u kobiet po menopauzie wcześniej nieleczonych terapią hormonalną lub w skojarzeniu z palbocyklibem w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsiańego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. *hormone receptor*, HR), bez nadmiernej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne [126].

U kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym leczenie skojarzone z palbocyklibem należy stosować jednocześnie z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone releasing hormone*, LHRH) [126].

Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka leku to 500 mg, podawana w odstępach jednomiesięcznych z dodatkową dawką 500 mg po upływie 2 tygodni od podania pierwszej dawki [126–128].

Gdy fulwestrant jest stosowany w skojarzeniu z palbocyklibem, należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego palbocyklibu [126].

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego fulwestrantem z palbocyklibem i przez cały czas jego trwania pacjentki w wieku przed- i okołomenopauzalnym powinny otrzymywać leczenie agonistami LHRH zgodnie z lokalnie przyjętą praktyką kliniczną [126].

Dawkowanie w szczególnych grupach pacjentów dostępne jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego [126–128].

Fulwestrant należy podawać powoli (czas jednego wstrzyknięcia 1 do 2 minut), domięśniowo w dwóch kolejnych wstrzyknięciach po 5 ml, każde w inny pośladek (miejsce na pośladku) [126–128].

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego w górnoboczną okolicę pośladka ze względu na bliskość nerwu kulszowego [126–128].

Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ciążą,
- karmienie piersią,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby [126–128].

Zdarzenie niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych fulwestrantem przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane zaobserwowane po zastosowaniu fulwestrantu w ramach badań klinicznych [126–128]

Bardzo często (≥10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Nudności, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza zasadowa) ^a , astenia ^a , reakcje w miejscu podania ^b , reakcje nadwrażliwości ^{c,d} , uderzenia gorąca ^{a,c} , wysypka ^{c,d} , bóle mięśniowo-szkieletowe i stawów ^e	Zakażenia dróg moczowych, reakcje nadwrażliwości, anoreksja ^a , ból głowy, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ^a , uderzenia gorąca, wymioty, biegunka, zwiększenie stężenia bilirubiny ^a , wysypka, bóle pleców ^a , zmniejszenie liczby płytek krwi ^{c,d} , krwawienia z pochwy ^{c,d} , neuropatia obwodowa ^{c,d} , rwa kulszowa ^{c,d}

AlAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa.

a) Obejmuje działania niepożądane, dla których nie można określić dokładnego udziału fulwestrantu ze względu na chorobę podstawową.

b) Termin „odczyny w miejscu podania” nie obejmuje terminów „krwotok z miejsca podania, krwiak w miejscu podania, rwa kulszowa, nerwoból, neuropatia obwodowa”.

c) Dotyczy tylko produktu leczniczego Fulvestrant Teva.

d) Kategoria częstości różni się między danymi ze zbiorczej analizy bezpieczeństwa a badaniem FALCON.

e) Obejmuje: ból stawów i rzadziej bóle mięśniowo-szkieletowe, ból mięśni oraz ból kończyny.

Status rejestracyjny

Fulwestrant (produkt leczniczy Faslodex, podmiot odpowiedzialny AstraZenca UK Limited) otrzymał w dniu 10 marca 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej, które zostało ostatnio przedłużone 10 marca 2009 roku [126].

Status refundacyjny

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku, w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) refundowane są produkty lecznicze: Faslodex, Fulvestrant Pharmascience, Fulvestrant Sandoz, Fulvestrant Teva, Fulvestrant EVER Pharma, Fulvestrant Glenmark, Fulvestrant Mylan, Fulvestrant Stada, Fulvestrant SUN, Fulvestrant Zentiva oraz Fulvestrant Accord [12].

Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 19.

Preparaty fulwestrantu dostępne w Polsce [115]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca/importer
Faslodex	AstraZeneca AB	AstraZeneca AB, AstraZeneca UK Ltd.
Fulvestrant Pharmascience	Pharmascience International Limited	Laboratorios Farmalán, S.A.
Fulvestrant Sandoz	Sandoz GmbH	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG, LEK Pharmaceuticals d.d.
Fulvestrant Teva	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	PLIVA Hrvatska d o.o. (Pliva Croatia Ltd.)

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca/importer
Fulvestrant EVER Pharma	EVER Valinject GmbH	EVER Pharma Jena GmbH
Fulvestrant Glenmark	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.	Laboratorios Farmalán, S.A.
Fulvestrant Mylan	Mylan S.A. S.	Mylan Teoranta
Fulvestrant Stada	STADA Arzneimittel AG	S.C. Romapharm Company S.r.l., STADA Arzneimittel AG, Stada Arzneimittel GesmbH, Stadapharm GmbH
Fulvestrant SUN	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.	Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Fulvestrant Zentiva^a	bd	bd
Fulvestrant Accord	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Fulvestrant Viparm	Viparm S.A.	Laboratorios Farmalán, S.A.
Vastaloma	Alvogen Pharma Trading Europe EOOD	Laboratorios Farmalán, S.A.

a) Lek refundowany w Polsce zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku, jednak nie ujęty w Obwieszczeniu Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 3 sierpnia 2021 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

8. Bibliografia

1. IARC, WHO. (2020) GLOBOCAN 2020. Cancer today - statistics. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/home> (1.3.2021).
2. KRN. (2018) Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty 2018. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/raporty/> (1.3.2021).
3. ZUS. (2020) Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS - Absencja chorobowa - Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (1.3.2021).
4. Lalla D, Tevaarwerk A, Goertz H-P, Smith ML, Bajaj PS, Railey E, Reyes C. (2016) What is the health-related quality of life for women with metastatic breast cancer? *JCO* 34(7_suppl):70–70.
5. Cancer Genome Atlas Network. (2012) Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 490(7418):61–70.
6. Thomssen C, Lüftner D, Untch M, Haidinger R, Würstlein R, Harbeck N, Augustin D, Briest S, Ettl J, Fasching PA, Förster F, Kurbacher CM, Lück H-J, Marschner N, Müller L, i in. (2020) International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer, Lisbon 2019: ABC5 Consensus – Assessment by a German Group of Experts. *BRC* 15(1):82–95.
7. Sobhani N, Roviello G, Corona SP, Scaltriti M, Ianza A, Bortul M, Zanconati F, Generali D. (2018) The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. *J. Cell. Biochem.* 119(6):4287–4292.
8. Keraite I, Alvarez-Garcia V, Garcia-Murillas I, Beaney M, Turner NC, Bartos C, Oikonomidou O, Kersaudy-Kerhoas M, Leslie NR. (2020) PIK3CA mutation enrichment and quantitation from blood and tissue. *Scientific Reports* 10(1):17082.
9. Pang B, Cheng S, Sun S-P, An C, Liu Z-Y, Feng X, Liu G-J. (2014) Prognostic role of PIK3CA mutations and their association with hormone receptor expression in breast cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 4(1):1–9.
10. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, Dien AT, Garberis I, Droin N, Tourneau CL, Sablin M-P, Lacroix L, Enrico D, Miran I, Jovelet C, Bièche I, Soria J-C, Bertucci F, i in. (2020) Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 31(3):377–386.
11. (2021) ChPL Piqray (Alpelisyb). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information_pl.pdf (20.10.2021).
12. MZ. (2021) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/fe1ca9c-28ff-4009-9764-7006523fad00> (22.10.2021).
13. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, Iwata H, Conte P, Mayer IA, Kaufman B, Yamashita T, Lu Y-S, Inoue K, Takahashi M, Pápai Z, i in. (2019) Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 380:1929–1940.
14. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, Rubovszky G, Yamashita T, Kaufman B, Lu Y-S, Inoue K, Pápai Z, Takahashi M, Ghaznawi F, Mills D, i in. (2021) Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol* 32(2):208–217.
15. Loibl S, Treue D, Budczies J, Weber K, Stenzinger A, Schmitt WD, Weichert W, Jank P, Furlanetto J, Klauschen F, Karn T, Pfarr N, Minckwitz G von, Möbs M, Jackisch C, i in. (2019) Mutational Diversity and Therapy Response in Breast Cancer: A Sequencing Analysis in the Neoadjuvant GeparSepto Trial. *Clin Cancer Res* 25(13):3986–3995.
16. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, Drullinsky P, Ruiz-Borrego M, Neven P, Park YH, Prat A, Bachelot T, Juric D, Turner N, Sophos N, Zarate JP, Arce C, Shen Y-M, i in. (2021) Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *The Lancet Oncology* 22(4):489–498.
17. Turner S, Chia S, Kanakamedala H, Hsu W-C, Park J, Chandiwana D, Ridolfi A, Yu C-L, Zarate JP, Rugo HS. (2021) Effectiveness of Alpelisib + Fulvestrant Compared with Real-World Standard Treatment Among Patients with HR+, HER2-, PIK3CA-Mutated Breast Cancer. *The Oncologist* 26(7):e1133–e1142.
18. AOTMiT. (2021) Wykaz technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 26 lutego 2021 roku. Dostęp: <https://www.aotm.gov.pl/media/2021/02/2021-02-26-BP.425.1.2021-Wykaz-TLI.pdf> (4.3.2021).
19. Krzakowski M, Krzemieniecki K. *Rak piersi w: Gajewski P., Szczeklik A., Interna Szczeklika: podręcznik chorób wewnętrznych 2019*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
20. (2020) ICD-10-CM Codes. Dostęp: <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes> (10.2.2020).
21. Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, Shi B. (2015) Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *Am J Cancer Res* 5(10):2929–2943.

22. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B. (2020) Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 16(5):207–260.
23. WHO. (1996) Research on the menopause in the 1990s. Dostęp: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41841/WHO_TRS_866.pdf?sequence=1&isAllowed=y (11.2.2020).
24. Litwiniuk M. (2013) Praktyczne zalecenia dotyczące stanu menopauzalnego i hormonoterapii uzupełniającej u chorych na raka piersi. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/82412> (11.2.2020).
25. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 8.2021 — September 13, 2021. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (21.9.2021).
26. Ostrowska A. (2015) Raport Polki 50 plus. Zdrowie i jego zagrożenia. Fundacja MSD dla Zdrowia Kobiet Dostęp: http://fzk.org.pl/pdf/RAPORT_Polki_50plus_fin_web.pdf (24.3.2021).
27. KRN. Krajowy Rejestr Nowotworów. Nowotwory piersi u kobiet (C50). Dostęp: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-piersi-kobiet/> (24.3.2021).
28. Piasecka D, Składanowski A, Kordek R, Romańska HM, Sądej R. (2015) Aspekty regulacji aktywności receptora progesteronu (PR) - znaczenie w progresji raka gruczołu piersiowego. *Postępy Biochemii* 61(2):198–206.
29. Tokunaga E, Hisamatsu Y, Tanaka K, Yamashita N, Saeki H, Oki E, Kitao H, Maehara Y. (2014) Molecular mechanisms regulating the hormone sensitivity of breast cancer. *Cancer Sci.* 105(11):1377–1383.
30. Wysocki P. (2014) Chore na hormonozależnego raka piersi rokują najlepiej. Dostęp: <http://www.medexpress.pl/brak-kategorii/46008/46008/> (11.2.2020).
31. Bae SY, Kim S, Lee JH, Lee H-C, Lee SK, Kil WH, Kim SW, Lee JE, Nam SJ. (2015) Poor prognosis of single hormone receptor- positive breast cancer: similar outcome as triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 15:138.
32. Shen T, Brandwein-Gensler M, Hameed O, Siegal GP, Wei S. (2015) Characterization of estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer. *Hum. Pathol.* 46(11):1776–1784.
33. Kruczak A, Rozmus-Pieton M, Marchinska-Osika U. (2009) Ocena statusu HER2 w raku piersi. *Diagnostyka Laboratoryjna* 45(4):315–323.
34. Olszewski WP. (2005) HER2 status in breast carcinoma – practical information for physicians. Dostęp: <http://www.czytelniamedyczna.pl/1291,status-her2-w-raku-piersi-informacje-praktyczne-dla-lekarzy.html> (11.2.2020).
35. Troxell M. (2012) PIK3CA/AKT1 Mutations in Breast Carcinoma: a Comprehensive Review of Experimental and Clinical Studies. *Journal of Clinical & Experimental Pathology* 2(1):S1:002.
36. Godone RLN, Leitão GM, Araújo NB, Castelletti CHM, Lima-Filho JL, Martins DBG. (2018) Clinical and molecular aspects of breast cancer: Targets and therapies. *Biomed. Pharmacother.* 106:14–34.
37. Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, Lu Y, Mills GB. (2005) Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 4(12):988–1004.
38. Mukohara T. (2015) PI3K mutations in breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 7:111–123.
39. Amzel LM, Huang C-H, Mandelker D, Lengauer C, Gabelli SB, Vogelstein B. (2008) Structural comparisons of class I phosphoinositide 3-kinases. *Nat. Rev. Cancer* 8(9):665–669.
40. Saal LH, Holm K, Maurer M, Memeo L, Su T, Wang X, Yu JS, Malmström P-O, Mansukhani M, Enoksson J, Hibshoosh H, Borg A, Parsons R. (2005) PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res.* 65(7):2554–2559.
41. Anderson EJ, Mollon LE, Dean JL, Warholak TL, Aizer A, Platt EA, Tang DH, Davis LE. (2020) A Systematic Review of the Prevalence and Diagnostic Workup of PIK3CA Mutations in HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer. *Int J Breast Cancer* 2020(Article ID 3759179):doi: 10.1155/2020/3759179.
42. Mollon L, Aguilar A, Anderson E, Dean J, Davis L, Warholak T, Aizer AA, Platt E, Bardiya A, Tang D. (2018) Abstract 1207: A systematic literature review of the prevalence of PIK3CA mutations and mutation hotspots in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Cancer Res* 78(13 Supplement):1207–1207.
43. Wan K, Wang YA, Kaper M, Fritzsche M, Babbar N. (2018) The prevalence of PIK3CA mutations in HR+/HER2– metastatic breast cancer (BELLE2, BELLE3 and BOLERO2 clinical trials). *Annals of Oncology* 29(suppl 8):viii95.
44. IARC, WHO. (2020) GLOBOCAN 2020. World. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf> (1.3.2021).
45. IARC, WHO. (2020) GLOBOCAN 2020. Breast cancer. Dostęp: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf> (1.3.2021).
46. IARC, WHO. (2012) GLOBOCAN 2012 Estimated breast cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Dostęp: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (1.8.2017).

47. American Cancer Society. (2020) Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Dostęp: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf> (9.3.2021).
48. Nowikiewicz T, Wiśniewska M, Wiśniewski M, Biedka M, Głowacka I, Kozak D, Laskowski R, Zegarski W. (2015) Overall survival and disease-free survival in breast cancer patients treated at the Oncology Centre in Bydgoszcz - analysis of more than six years of follow-up. *Contemp Oncol (Pozn)* 19(4):284–289.
49. mbcn.org. Metastatic breast cancer incidence. Dostęp: <http://mbcn.org/incidence-and-incidence-rates/> (25.3.2021).
50. Malmgren JA, Mayer M, Atwood MK, Kaplan HG. (2018) Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990–2010. *Breast Cancer Res Treat* 167(2):579–590.
51. Mariotto AB, Etzioni R, Hurlbert M, Penberthy L, Mayer M. (2017) Estimation of the Number of Women Living with Metastatic Breast Cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 26(6):809–815.
52. Iqbal N, Iqbal N. (2014) Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) in Cancers: Overexpression and Therapeutic Implications. *Molecular Biology International* 2014:1–9.
53. Pinhel I, Hills M, Drury S, Salter J, Sumo G, A'Hern R, Bliss JM, Sestak I, Cuzick J, Barrett-Lee P, Harris A, Dowsett M. (2012) ER and HER2 expression are positively correlated in HER2 non-overexpressing breast cancer. *Breast Cancer Research* 14(1–12):R46.
54. Cho N. (2016) Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography, Ultrasonography* 35(4):281–288.
55. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, i in. (2016) Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 375(18):1738–1748.
56. Fowler AM, Clark AS, Katzenellenbogen JA, Linden HM, Dehdashti F. (2016) Imaging Diagnostic and Therapeutic Targets - Steroid Receptors in Breast Cancer. *J Nucl Med* 57(Suppl 1):75S-80S.
57. Łyszczarz B, Nojszewska E. (2017) Productivity losses and public finance burden attributable to breast cancer in Poland, 2010–2014. *BMC Cancer* 17(1):676.
58. Costa WA, Eleutério Jr. J, Giraldo PC, Gonçalves AK, Costa WA, Eleutério Jr. J, Giraldo PC, Gonçalves AK. (2017) Quality of life in breast cancer survivors. *Revista da Associação Médica Brasileira* 63(7):583–589.
59. KRN. Rak piersi u mężczyzn. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/rak-piersi-mezczyzn/> (1.3.2021).
60. McAuliffe PF, Meric-Bernstam F, Mills GB, Gonzalez-Angulo AM. (2010) Deciphering the Role of PI3K/Akt/mTOR Pathway in Breast Cancer Biology and Pathogenesis. *Clinical Breast Cancer* 10:S59–S65.
61. (2019) Menopause and Cancer Risk. Dostęp: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/prevention-and-healthy-living/menopause-and-cancer-risk> (11.2.2020).
62. Chang-Claude J, Andrieu N, Rookus M, Brohet R, Antoniou AC, Peock S, Davidson R, Izatt L, Cole T, Noguès C, Luporsi E, Huiart L, Hoogerbrugge N, Van Leeuwen FE, Osorio A, i in. (2007) Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 16(4):740–746.
63. Grodecka-Gazdecka S. (2011) Związki otyłości z rakiem piersi. *Wybrane Problemy Kliniczne* 2(4):231–238.
64. Oborska-Kumaszyńska D, Wiśniewska-Kubka S. (2010) Analogowe i cyfrowe systemy obrazowania w mammografii -jakość obrazu i zdolność detekcji. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica. Inżynieria Biomedyczna* 16(1):56–64.
65. Iqbal BM, Buch A. (2016) Hormone receptor (ER, PR, HER2/neu) status and proliferation index marker (Ki-67) in breast cancers: Their onco-pathological correlation, shortcomings and future trends. *Medical Journal of Dr. D. Y. Patil University* 9(6):674.
66. Chen TW-W, Bedard PL. (2014) Personalized medicine for metastatic breast cancer. *Oncology in Clinical Practice* 10(1):52–62.
67. Katedra Onkologii Akademii Medycznej we Wrocławiu. (2008) Leczenie systemowe, wspomagające, powikłania leczenia onkologicznego, ocena jakości życia, nowe leki w onkologii. Dostęp: http://e-onkologia.am.wroc.pl/docs/LECZENIE%20SYSTEMOWE_POWIKLANIA_JAKOSC%20ZYCIA.pdf (11.2.2020).
68. Medscape. (2021) Breast Cancer Staging: TNM Classification for Breast Cancer. Dostęp: <https://emedicine.medscape.com/article/2007112-overview> (8.3.2021).
69. Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, Olasek P, Ciuba A. (2019) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów Dostęp: http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2017.pdf (11.2.2020).
70. Cancer Research UK. (2019) Breast cancer survival by stage at diagnosis. Dostęp: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/breast-cancer/survival#ref-> (8.3.2021).

71. American Cancer Society. (2021) Survival rates for breast cancer (SEER database). Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-survival-rates.html> (8.3.2021).
72. Yang H, Wang R, Zeng F, Zhao J, Peng S, Ma Y, Chen S, Ding S, Zhong L, Guo W, Wang W. (2020) Impact of molecular subtypes on metastatic behavior and overall survival in patients with metastatic breast cancer: A single-center study combined with a large cohort study based on the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Oncology Letters* 20(4):1–1.
73. Loi S, Michiels S, Lambrechts D, Fumagalli D, Claes B, Kellokumpu-Lehtinen P-L, Bono P, Kataja V, Piccart MJ, Joensuu H, Sotiriou C. (2013) Somatic mutation profiling and associations with prognosis and trastuzumab benefit in early breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 105(13):960–967.
74. McCartney A, Migliaccio I, Bonechi M, Biagioni C, Romagnoli D, De Luca F, Galardi F, Risi E, De Santo I, Benelli M, Malorni L, Di Leo A. (2019) Mechanisms of Resistance to CDK4/6 Inhibitors: Potential Implications and Biomarkers for Clinical Practice. *Front. Oncol.* (9):666.
75. Senkus-Konefka E. (2000) Hormonal treatment of cancer; Current status and perspectives. Dostęp: <http://www.czytelniamedyczna.pl/1506,hormonalne-leczenie-nowotworow-stan-obecny-i-perspektywy.html> (5.4.2021).
76. ESMO. (2018) ESMO Rak piersi. Seria poradników dla pacjentów w oparciu o wytyczne ESMO dotyczące praktyki klinicznej. Dostęp: <https://www.esmo.org/content/download/237348/3986262/1/PL-Rak-Piersi-Przewodnik-dla-Pacjent%C3%B3w.pdf> (9.3.2021).
77. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, Plichta JK, Ricker C, Roshal A, Ruddy KJ, Safer JD, Poznak CV, Yung RL, Giordano SH. (2020) Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 38(16):1849–1863.
78. Krzakowski M. (2002) Hormonotherapy of breast cancer. Dostęp: <http://www.czytelniamedyczna.pl/1495,hormonoterapia-raka-piersi.html> (12.2.2020).
79. Dubiański R, Jagiełło-Gruszfeld A, Nowecki Z. (2016) Inhibitory kinazy 4/6 zależnej od cyklin w leczeniu zaawansowanego raka piersi z dodatnią ekspresją receptorów estrogenowych. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 2(6):239–245.
80. Termedia. Alpelisib z zielonym światłem od FDA. Dostęp: <https://www.termedia.pl/ginekologia/Alpelisib-z-zielonym-swiatlem-od-FDA,34395.html> (12.2.2020).
81. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso M-J, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, i in. (2020) 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 31(12):1623–1649.
82. FDA. (2019) Alpelisib. FDA label. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212526s000lbl.pdf (12.2.2020).
83. Władysław M, Szmurło D, Wojciechowski P. (2014) Rola surogatów w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych w onkologii — analiza rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych w Polsce. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 10(3):138–147.
84. FDA. (2018) Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. Dostęp: <https://www.fda.gov/media/71195/download> (12.2.2020).
85. Genentech. (2016) Oncology Endpoints in a Changing Landscape. Dostęp: https://www.managedcaremag.com/sites/default/files/graphics/OncoEndpoints_MC.pdf (12.2.2020).
86. Saad ED. (2011) Endpoints in advanced breast cancer: methodological aspects & clinical implications. *Indian J. Med. Res.* 134:413–418.
87. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, i in. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 45(2):228–247.
88. Subbiah V, Chuang HH, Gambhire D, Kairemo K. (2017) Defining Clinical Response Criteria and Early Response Criteria for Precision Oncology: Current State-of-the-Art and Future Perspectives. *Diagnostics (Basel)* 7(1):10.
89. Stowarzyszenie na Rzecz Dobrej Praktyki Klinicznej w Polsce. (2016) Zharmonizowane zasady ICH. Zintegrowany dodatek do wersji ICH E6(R1): Zasady dobrej praktyki klinicznej E6(R2). Dostęp: http://www.polcro.pl/images/polcro/ICH_GCP_E6_R2_wersja_polska_FINAL.pdf (12.2.2020).
90. National Cancer Institute. (2020) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm (2.3.2021).
91. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkovicz M, Buss T. (2014) Quality of life assessment in cancer patients – recommendations for the staff of oncology and palliative care units. *Psychoonkologia* 18(1):17–29.
92. EuroQoL. (2017) EQ-5D-5L instrument. Dostęp: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/> (2.3.2021).

93. Leppert W. (2015) Czy wiemy wszystko na temat bólu u chorych na nowotwory - różne rodzaje bólu i ocena kliniczna. Krótki Inwentarz Bólu (BPI-SH). Dostęp: <https://docplayer.pl/33715183-Czy-wiemy-wszystko-na-temat-bolu-u-chorych-na-nowotwory-rozne-rodzaje-bolu-i-ocena-kliniczna.html> (12.2.2020).
94. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E de, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im S-A, Krug D, Kunz WG, Loi S, Lorca FP, i in. (2021) ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* (2021). Article in press. Elsevier Dostęp: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(21\)04498-7/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(21)04498-7/fulltext) (20.10.2021).
95. NICE. (2017) Advanced breast cancer: diagnosis and treatment [CG81]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg81> (6.2.2020).
96. NICE. (2011) Fulvestrant for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer [TA239]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta239> (6.2.2020).
97. NICE. (2018) Fulvestrant for untreated locally advanced or metastatic oestrogen-receptor positive breast cancer [TA503]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta503> (6.2.2020).
98. NICE. (2016) Everolimus with exemestane for treating advanced breast cancer after endocrine therapy [TA421]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta421> (6.2.2020).
99. NICE. (2017) Ribociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer [TA496]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta496> (6.2.2020).
100. NICE. (2017) Palbociclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer [TA495]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta495> (6.2.2020).
101. NICE. (2019) Abemaciclib with an aromatase inhibitor for previously untreated, hormone receptor-positive, HER2-negative, locally advanced or metastatic breast cancer [TA563]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta563> (6.2.2020).
102. NICE. (2019) Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer [TA593]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta593> (6.2.2020).
103. NICE. (2020) Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer [TA619]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta619> (6.2.2020).
104. NICE. (2021) Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy [TA725]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA725> (21.9.2021).
105. NICE. (2020) Alpelisib in combination with fulvestrant for treating advanced hormone-receptor positive, HER2-negative, PIK3CA-positive breast cancer (terminated appraisal) [TA652]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10398> (2.3.2021).
106. NICE. (2021) Alpelisib with fulvestrant for treating hormone-receptor positive, HER2-negative, PIK3CA-positive advanced breast cancer [ID3929]. In development [GID-TA10825]. Expected publication date: 30 March 2022. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10825>.
107. NICE. (2021) Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta687/resources/ribociclib-with-fulvestrant-for-treating-hormone-receptorpositive-her2negative-advanced-breast-cancer-after-endocrine-therapy-pdf-82609385092549> (21.4.2021).
108. Ditsch N, Untch M, Kolberg-Liedtke C, Jackisch C, Krug D, Friedrich M, Janni W, Müller V, Albert U-S, Barys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer J-U, Budach W, Dall P, Diel I, i in. (2020) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2020. *BRC* 15(3):294–309.
109. AGO. (2020) Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer. Dostęp: <https://www.ago-online.de/en/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma> (3.3.2021).
110. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, Barton DL, Connolly HK, Dickler MN, Fallowfield L, Fowble B, Ingle JN, Jahanzeb M, Johnston SRD, Korde LA, Khatcheressian JL, Mehta RS, Muss HB, i in. (2016) Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *JCO* 34(25):3069–3103.
111. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, Dorris A, Fallowfield LJ, Jain D, Johnston SRD, Korde LA, Litton JK, Macrae ER, Peterson LL, Vikas P, Yung RL, Rugo HS. (2021) Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. DOI: 10.1200/JCO.21.01392. Published online July 29, 2021. *J Clin Oncol* Dostęp: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01392?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed (21.9.2021).
112. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, Khan SA, Loibl S, Morris EA, Perez A, Regan MM, Spears PA, Sudheendra PK, Symmans WF, Yung RL, i in. (2021) Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 39(13):1485–1505.

113. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B. (2018) Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 4(45):209–256.
114. ChPL Reseligo (Goserelina). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35658> (2.3.2021).
115. URPL. (2021) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 3 sierpnia 2021 roku w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/57/akt.pdf (21.9.2021).
116. SMC. (2021) Alpelisib in combination with fulvestrant for the treatment of postmenopausal women, and men, with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, locally advanced or metastatic breast cancer with a PIK3CA mutation after disease progression following endocrine therapy as monotherapy. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5759/alpelisib-piqray-non-subfinal-jan-2021-for-website.pdf> (3.3.2021).
117. CADTH. (2021) CADTH Reimbursement Review: alpelisib. Dostęp: <https://www.cadth.ca/alpelisib> (20.10.2021).
118. HAS. (2021) Commission de la Transparence. Piqray (alpelisib) 20 janvier 2021. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3233067/fr/piqray (15.3.2021).
119. IQWiG. [A20-81] Alpelisib (breast cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a20-81.html> (3.3.2021).
120. IQWiG. (2021) [A21-05] Alpelisib (breast cancer) - Addendum to Commission A20-81. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-05.html> (21.4.2021).
121. MZ. (2021) Lista technologii o wysokim poziomie innowacyjności na podstawie wykazu technologii lekowej o wysokim poziomie innowacyjności przygotowanego przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji opublikowana przez Ministra Zdrowia na podstawie art. 40a ust. 5 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 r. poz. 523) po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, Konsultantów Krajowych oraz Rzecznika Praw Pacjenta. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/fundusz-medyczny> (4.10.2021).
122. NFZ. (2020) Uchwała Nr 6/2020/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 marca 2020 roku w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 roku. Tabele IV. 3.2 szpitalne programy lekowe jednostki rozliczeniowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html> (30.9.2020).
123. NFZ. (2021) Uchwała Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 roku w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 roku. Tabele IV. 3.2 szpitalne programy lekowe jednostki rozliczeniowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html> (17.3.2021).
124. NFZ. (2021) Uchwała Nr 26/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 września 2021 roku w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2021 roku. Tabele IV. 3.2 szpitalne programy lekowe jednostki rozliczeniowe. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-262021iv,6575.html> (24.9.2021).
125. AOTMiT. (2021) Piqray (alpelisyb) we wskazaniu: leczenie kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi HR-dodatnim, HER2-ujemnym z mutacją PIK3CA. Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_015.pdf (4.3.2021).
126. ChPL Faslodex (Fulvestrant). Dostęp: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170725138447/anx_138447_pl.pdf (20.2.2020).
127. ChPL Fulvestrant Teva (Fulvestrant). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33451> (20.2.2020).
128. ChPL Fulvestrant Sandoz (Fulvestrant). Dostęp: <https://lekomanprod.blob.core.windows.net/product-documents/doc29114/fulvestrant-sandoz-dokument.pdf> (20.2.2020).
129. EuroQol Group. (2009) EQ-5D-5L Kwestionariusz Dotyczący Zdrowia wersja polska do użytku w Polsce (Polish version for Poland). Dostęp: <https://docer.pl/doc/xnnns0> (12.2.2020).

9. Spis tabel, rysunków i wykresów

Tabele

Tabela 1.	Podtypy molekularne raka piersi z uwzględnieniem ich statusu immunohistochemicznego, rokowania i częstości występowania [19, 21, 22].....	9
Tabela 2.	Światowe dane epidemiologiczne dotyczące raka piersi (ICD-10: C50) wg GLOBOCAN 2020 [1].....	13
Tabela 3.	Zachorowania i zgony z powodu raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce w 2018 roku (KRN) oraz 2020 roku (GLOBOCAN) [1, 2].....	14
Tabela 4.	Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące zachorowalności, chorobowości oraz zgonów z powodu raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce.....	17
Tabela 5.	Wskaźniki epidemiologiczne dotyczące hormonowrażliwości/statusu genu HER2, mutacji PIK3CA oraz statusu menopauzalnego kobiet z rakiem piersi (ICD-10: C50).....	17
Tabela 6.	Jakość życia pacjentek z rakiem piersi oceniana w badaniu Costa 2017 [58].....	19
Tabela 7.	Badania stosowane w diagnostyce raka piersi [19, 22].....	24
Tabela 8.	Skala ECOG/WHO i skala Karnofsky'ego oceniające stan sprawności pacjenta [67].....	26
Tabela 9.	Punkty końcowe związane z czasem stosowane w ocenie skuteczności terapii onkologicznych [83–87].....	33
Tabela 10.	Punkty końcowe związane z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie stosowane w ocenie skuteczności terapii onkologicznych.....	33
Tabela 11.	Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1 [87, 88].....	34
Tabela 12.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące zaawansowanego/przerzutowego raka piersi.....	36
Tabela 13.	Leki ujęte w wykazie otwartym (załącznik A do obwieszczenia) we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) [12, 115].....	40
Tabela 14.	Leki ujęte w katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) we wskazaniu rak piersi (ICD-10 C50) [12, 115].....	42
Tabela 15.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania ALP + FLV stosowanych w leczeniu zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego raka piersi HR+ HER2- z obecną mutacją PIK3CA.....	44
Tabela 16.	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.9.: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)” [122–124].....	45
Tabela 17.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych alpelisybem obserwowane w badaniu klinicznym oraz w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu [11].....	51
Tabela 18.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane zaobserwowane po zastosowaniu fulwestrantu w ramach badań klinicznych [126–128].....	54
Tabela 19.	Preparaty fulwestrantu dostępne w Polsce [115].....	54
Tabela 20.	Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka piersi – charakterystyka cech T, N oraz M (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [22].....	64
Tabela 21.	Stopień anatomicznego zaawansowania raka piersi (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [22].....	65
Tabela 22.	Kategorie poziomu dowodów oraz siły rekomendacji poszczególnych towarzystw/organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu rak piersi [22, 81, 109, 25].....	72
Tabela 23.	Zalecenia postępowania terapeutycznego u kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z HR+ HER2- zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi oraz obecną mutacją PIK3CA.....	74

Rysunki

Rysunek 1.	Niezaspokojone potrzeby pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi z obecną mutacją w genie PIK3CA.....	8
Rysunek 2.	Klasyfikacja raka piersi i umiejscowienie populacji docelowej.....	10
Rysunek 3.	Stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi.....	25

Rysunek 4. Objawy raka piersi [19].....	26
Rysunek 5. Metody leczenia raka piersi [19, 22].....	29
Rysunek 6. Wybrane szlaki sygnałowe i cele terapeutyczne w raku piersi HR+ HER2- (źródło grafiki: [79] zmodyfikowane na podstawie: [82]).....	32
Rysunek 7. Schemat leczenia pacjentów z HR+ HER2- zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi oraz obecną mutacją PIK3CA.....	38

Wykresy

Wykres 1. Wskaźnik zachorowań i śmiertelności na raka piersi (ICD-10: C50) w Europie oraz Polsce wg GLOBOCAN 2020 [1].....	13
Wykres 2. Chorobowość na raka piersi (ICD-10: C50) dla Polski wg GLOBOCAN 2020 [1].....	14
Wykres 3. Częstość występowania raka piersi w zależności od jego statusu molekularnego (receptory steroidowe, HER2) [5, 21].....	16
Wykres 4. Zachorowalność na raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce w 2018 roku (KRN) w populacji żeńskiej w zależności od wieku [2].....	16
Wykres 5. Liczba dni absencji chorobowej osób chorych na raka piersi (ICD-10: C50), raka prostaty (ICD-10: C61) oraz raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce wg danych ZUS [3].....	20
Wykres 6. Liczba zaświadczeń lekarskich (L4) wydanych w latach 2017–2020 z powodu raka piersi (ICD-10: C50), raka prostaty (ICD-10: C61) oraz raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce wg danych ZUS [3].....	20
Wykres 7. Liczba pierwszorazowych orzeczeń dla celów rentowych wydanych w latach 2017–2020 z powodu raka piersi (ICD-10: C50), raka prostaty (ICD-10: C61) oraz raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce wg danych ZUS [3].....	20
Wykres 8. Liczba ponownych orzeczeń dla celów rentowych wydanych w latach 2017–2020 z powodu raka piersi (ICD-10: C50), raka prostaty (ICD-10: C61) oraz raka płuca (ICD-10: C34) w Polsce wg danych ZUS [3].....	21
Wykres 9. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem piersi zdiagnozowanych w poszczególnych latach w Polsce (dane KRN) [69].....	27
Wykres 10. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem piersi w zależności od stadium zaawansowania nowotworu [19].....	27
Wykres 11. Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem piersi w zależności od stadium zaawansowania wg klasyfikacji SEER [71].....	28
Wykres 12. Przeżycie całkowite pacjentek z rakiem piersi (Yang 2020 [72]).....	28

Aneks A. Klasyfikacja TNM

Tabela 20.

Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka piersi – charakterystyka cech T, N oraz M (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [22]

Cecha		Charakterystyka
Cecha T		
TX		Nie można ocenić guza
T0		Guz nieobecny
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Tis (DCIS): rak przewodowy (<i>ductal carcinoma in situ – DCIS</i>), • Tis (Paget): rak Pageta (bez raka naciekającego lub <i>in situ</i> w piersi)
T1	Rak naciekający ≤20 mm	<ul style="list-style-type: none"> • T1mi: rak mikronaciekający ≤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 kaŹdej wielkořci z inwazj ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyacalnie skóry wasciwej)	<ul style="list-style-type: none"> • T4a: Naciekanie ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych) • T4b: Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzek skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego • T4c: T4a + T4b • T4d: Rak zapalny
Cecha N		
NX		Nie można ocenić węzłw
N0	Nie ma przerzutw do regionalnych węzłw chłonnych	<ul style="list-style-type: none"> • N0(i-): nie ma przerzutw do regionalnych węzłw chłonnych w badaniu HE i IHC, • N0(i+): wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) ≤0,2 mm lub <200 komerek, • N0(mol-): Nie ma przerzutw do regionalnych węzłw chłonnych (rownieŹ techniki biologii molekularnej) • N0(mol+): Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych	<ul style="list-style-type: none"> • N1mi: M krop przerzuty >0,2 mm lub >200 komerek w 1–3 węzłach chłonnych • N1a: Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym >2 mm) • N1b: Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnetrznych (SLNB) • N1c: N1a + N1b
N2	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych	<ul style="list-style-type: none"> • N2a: Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym co najmniej jednym >2 mm) • N2b: Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnetrznych przy braku przerzutw w pachowych węzłach chłonnych
N3	Przerzuty w ≥10 regionalnych węzłach chłonnych lub w węzle nadobojczykowym lub >3 pachowe i piersiowe wewnetrzne	<ul style="list-style-type: none"> • N3a: Przerzuty w ≥10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub w węzle podobojczykowym (III pietro dołu pachowego) • N3b: Pachowe >3 i piersiowe wewnetrzne • N3c: Przerzut w węzle nadobojczykowym
Cecha M		
M0		Brak przerzutw
M0(i+)		Komórki raka wykryte mikroskopowo badŹ technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyaczeniem regionalnych węzłw chłonnych ≤0,2 mm (lub ≤200 komerek), przy braku innych objaww przerzutw

Cecha	Charakterystyka
M1	Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

AJCC – American Joint Committee on Cancer; HE – barwienie hematoksyliną i eozyną; IHC – badania immunohistochemiczne; SLNB – biopsja węzła wartowniczego (ang. *sentinel lymph node biopsy*); UICC – Union for International Cancer Control.

Tabela 21.
Stopień anatomicznego zaawansowania raka piersi (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [22]

Stopień	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

AJCC – American Joint Committee on Cancer; UICC – Union for International Cancer Control.

Aneks B. Kwestionariusze służące do oceny jakości życia pacjentów

B.1. Opis i interpretacja kwestionariuszy EORTC QLQ-30, EQ-5D-5L, BPI-SF

Kwestionariusz	EORTC QLQ-30 [91]	EQ-5D-5L [91]	BPI-SF [93]
Typ skali	Pomiar wpływu choroby nowotworowej na jakość życia (3 domeny)	Ogólny pomiar stanu zdrowia (5 domen) i VAS	Pomiar natężenia bólu i ulgi oraz wpływu bólu na wykonywanie codziennych czynności
Domeny	<p>Skala czynnościowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie społeczne, ogólna jakość życia, <p>Skala objawowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmęczenie, nudności/wymioty, ból, <p>Skala ogólnej jakości życia:</p> <ul style="list-style-type: none"> duszność, zaburzenia snu, utrata apetytu, zaparcie, wpływ na finanse 	<ul style="list-style-type: none"> poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności, ból/dyskomfort, niepokój / przygnębienie VAS: codzienne zdrowie 	<ul style="list-style-type: none"> natężenie bólu, ulga w bólu, wpływu bólu na wykonywanie codziennych czynności
Punkcja i interpretacja	W większości pytań (pytania 1–28) zastosowano 4-stopniową skalę Liekerta (punkty od 1 do 4). Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których zastosowano skalę 7-stopniową (punkty od 1 do 7). Wyniki w zakresie 0–126 pkt. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia	Pięć domen z punktacją po 1 pkt i skala VAS z punktacją w zakresie 0-100 pkt. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia	W większości pytań (pytania 3-9) zastosowano 11-stopniową skalę (punkty od 0 do 10). Wyjątek stanowią pytania dotyczące rodzaju oraz umiejscowienia bólu. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia

B.2. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 [91]

Pytanie	Nigdy	Czasami	Często	Bardzo często
1. Czy ma Pan/i kłopoty przy wykonywaniu męczących czynności np. przy dźwiganiu ciężkiej torby z zakupami lub walizki?	1	2	3	4
2. Czy długi spacer męczy Pana/nią?	1	2	3	4
3. Czy krótki spacer poza domem sprawia Panu/i trudności?	1	2	3	4
4. Czy musi Pan/i leżeć w łóżku lub siedzieć w fotelu w ciągu dnia?	1	2	3	4
5. Czy potrzebuje Pan/i pomocy przy jedzeniu, ubieraniu się, myciu się lub korzystaniu z toalety?	1	2	3	4

Pytanie	Nigdy	Czasami	Często	Bardzo często
Czy w ostatnim tygodniu:				
6. Był/a Pana/i ograniczony/a w wykonywaniu swej pracy lub innej codziennej czynności?	1	2	3	4
7. Był/a Pana/i ograniczony/a w realizowaniu swoich hobby lub innych przyjemności?	1	2	3	4
8. Odczuwał/a Pan/i duszności?	1	2	3	4
9. Miał/a Pan/i bóle?	1	2	3	4
10. Potrzebował/a Pan/i odpoczynku?	1	2	3	4
11. Miewał/a Pan/i trudności ze snem?	1	2	3	4
12. Odczuwał/a Pan/i osłabienie?	1	2	3	4
13. Odczuwał/a Pan/i brak apetytu?	1	2	3	4
14. Odczuwał/a Pan/i nudności?	1	2	3	4
15. Wymiotował/a Pan/i?	1	2	3	4
16. Miewał/a Pan/i zaparcia?	1	2	3	4
17. Miewał/a Pan/i biegunkę?	1	2	3	4
18. Był/a Pan/i zmęczony/a?	1	2	3	4
19. Ból przeszkadzał Panu/i w codziennych zajęciach?	1	2	3	4
20. Miał/a Pan/i trudności w koncentrowaniu się na takich zajęciach jak czytanie gazety czy oglądanie telewizji?	1	2	3	4
21. Czy czuła Pan/i napięcie?	1	2	3	4
22. Czy martwił/a się Pan/i?	1	2	3	4
23. Czy czuł/a się Pan/i rozdrażnienie?	1	2	3	4
24. Czy odczuwał/a Pan/i depresję?	1	2	3	4
25. Miał/a Pan/i problemy z zapamiętywaniem?	1	2	3	4
26. Stan Pana/i zdrowia lub leczenie zakłócało Pana/i życie rodzinne?	1	2	3	4
27. Stan Pana/i stan zdrowia lub leczenie przeszkadzało w Pana/i na życiu towarzyskim?	1	2	3	4
28. Stan Pana/i stan fizyczny lub leczenie powodowało problemy finansowe?	1	2	3	4

Przy następujących pytaniach proszę zakreślić cyfrę od 1 go 7, która najbardziej Pana/i dotyczy

29. Jak ocenia Pan/i swój ogólny stan zdrowia w czasie ubiegłego tygodnia?

1 bardzo zły	2	3	4	5	6	7 doskonały
--------------	---	---	---	---	---	-------------

30. Jak ocenia Pan/i jakość swego życia w ubiegłym tygodniu?

1 bardzo zły	2	3	4	5	6	7 doskonała
--------------	---	---	---	---	---	-------------

B.3. Kwestionariusz EQ-5D-5L [129]

Pierwsza część kwestionariusza:

PORUSZANIE SIĘ

Nie mam żadnych problemów z chodzeniem

Mam niewielkie problemy z chodzeniem

Mam umiarkowane problemy z chodzeniem

Mam poważne problemy z chodzeniem

Nie jestem w stanie chodzić

SAMOOBSŁUGA

Nie mam żadnych problemów z myciem i ubieraniem się

Mam niewielkie problemy z myciem i ubieraniem się

Mam umiarkowane problemy z myciem i ubieraniem się

Mam poważne problemy z myciem i ubieraniem się

Nie mogę sam/a się umyć ani ubrać

ZWYKŁE CZYNNOŚCI

Nie mam żadnych problemów z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Mam niewielkie problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Mam umiarkowane problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Mam poważne problemy z wykonywaniem moich zwykłych czynności

Nie jestem w stanie wykonywać moich zwykłych czynności

BÓL/DYSKOMFORT

Nie odczuwam żadnego bólu ani dyskomfortu

Odczuwam niewielki ból lub dyskomfort

Odczuwam umiarkowany ból lub dyskomfort

Odczuwam silny ból lub dyskomfort

Odczuwam krańcowy ból lub dyskomfort

NIEPOKÓJ / PRZYGNĘBIENIE

Nie jestem niespokojny/a ani przygnębiony/a

Jestem trochę niespokojny/a lub przygnębiony/a

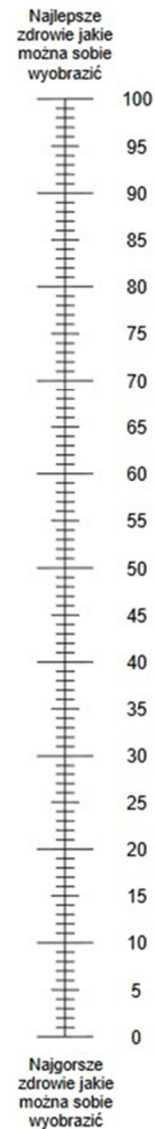
Jestem umiarkowanie niespokojny/a lub przygnębiony/a

Jestem bardzo niespokojny/a lub przygnębiony/a

Druga część kwestionariusza:

- Chcielibyśmy wiedzieć jak dobre lub jak złe jest Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.
- Ta skala jest ponumerowana od 0 do 100.
- 100 oznacza najlepsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić. 0 oznacza najgorsze zdrowie jakie można sobie wyobrazić.
- Proszę zaznaczyć krzyżykiem (X) miejsce na skali, które pokazuje jakie jest Pana/Pani zdrowie DZISIAJ.
- Teraz liczbę, którą zaznaczył/a Pan/i na skali proszę wpisać w okienko poniżej.

PANA/PANI ZDROWIE DZISIAJ =



Źródło grafiki: [129]

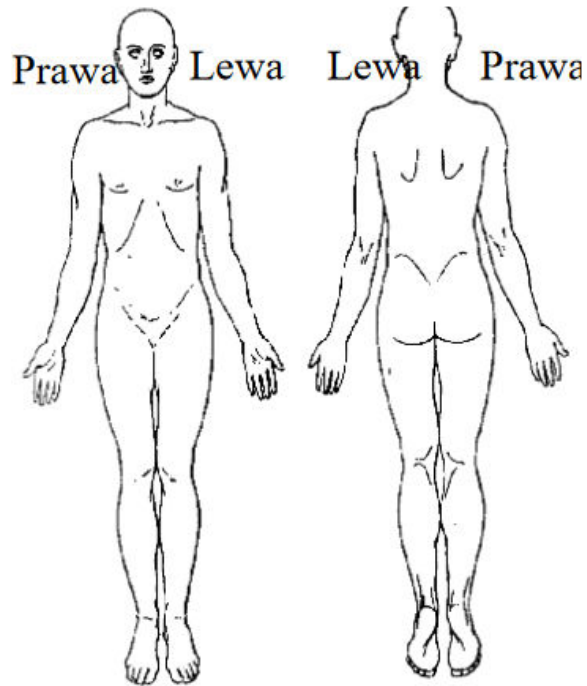
B.4. Krótki inwentarz bólu BPI-SF [93]

1. Podczas życia, większość z nas od czasu do czasu odczuwa ból (taki jak ból głowy, zwichnięcie stawu, ból zęba). Czy odczuwał/a Pan/i inny niż wymienione rodzaje bólu dzisiaj ?

1. Tak

2. Nie

2. Proszę zakreślić na rysunku obszar, w którym odczuwa Pan/i ból. Proszę zaznaczyć znakiem „X” obszar, gdzie ból jest najsilniejszy.



Źródło grafiki: [93]

3. Proszę ocenić ból poprzez zakreślenie jednego numeru, który najlepiej opisuje Pana/i ból, kiedy był najsilniejszy, w ciągu ostatnich 24 godzin.

0 Brak bólu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Ból najsilniejszy jaki można sobie wyobrazić
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

4. Proszę ocenić ból poprzez zakreślenie jednego numeru, który najlepiej opisuje Pana/i ból, kiedy był najślabszy, w ciągu ostatnich 24 godzin.

0 Brak bólu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Ból najsilniejszy jaki można sobie wyobrazić
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

5. Proszę ocenić ból poprzez zakreślenie jednego numeru, który najlepiej opisuje jak silny średnio był Pana/i ból.

0 Brak bólu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Ból najsilniejszy jaki można sobie wyobrazić
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

6. Proszę ocenić ból poprzez zakreślenie jednego numeru, który mówi jak silny jest Pana/i ból w chwili obecnej.

0 Brak bólu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Ból najsilniejszy jaki można sobie wyobrazić
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--

7. Jakiego sposobu leczenia lub jakie leki otrzymuje Pan/i z powodu bólu?

8. W ciągu ostatnich 24 godzin, jak dużą ulgę w bólu spowodowało leczenie bólu lub podawane leki?

Proszę zakreślić jedną liczbę w procentach, która to najlepiej pokazuje.

0% Brak ulgi	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100% Całkowita ulga
-----------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------------------------

9. Proszę zakreślić jeden numer, który opisuje jak, w ciągu ostatnich 24 godzin, ból przeszkadzał

Pana/i:

a. Ogólnej aktywności

0 Nie przeszkadzał	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Całkowicie przeszkadzał
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------------------------------

b. Nastrojowi

0 Nie przeszkadzał	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Całkowicie przeszkadzał
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------------------------------

c. Zdolności chodzenia

0 Nie przeszkadzał	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Całkowicie przeszkadzał
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------------------------------

d. Normalnej pracy (zarówno poza domem, jak i pracy domowej)

0 Nie przeszkadzał	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Całkowicie przeszkadzał
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------------------------------

e. Relacjom z innymi ludźmi

0 Nie przeszkadzał	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Całkowicie przeszkadzał
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------------------------------

f. W spaniu

0 Nie przeszkadzał	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Całkowicie przeszkadzał
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------------------------------

g. Korzystaniu z życia

0 Nie przeszkadzał	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 Całkowicie przeszkadzał
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----------------------------------

Aneks C. Siła rekomendacji towarzystw wydających wytyczne praktyki klinicznej

Tabela 22.
Kategorie poziomu dowodów oraz siły rekomendacji poszczególnych towarzystw/organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu rak piersi [22, 109, 25, 94]

Nazwa organizacji	Poziom dowodów
PTOK	<ul style="list-style-type: none"> • I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań RCT lub metaanalizy badań RCT; • II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru); • III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; • IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; • B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce; • C – wskazania określone indywidualnie
ESMO	<ul style="list-style-type: none"> • kat. 1 – poziom dowodów oparty na co najmniej 1 dużym RCT dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał stronniczości) lub na przeglądach systematycznych RCT nie wykazujących heterogeniczności; • kat. 2. – poziom dowodów oparty na małych lub dużych RCT z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub na przeglądach systematycznych tych badań RCT lub heterogenicznych RCT; • kat. 3 – poziom dowodów oparty na prospektywnych badaniach kohortowych; • kat. 4 – poziom dowodów oparty na retrospektywnych badaniach kohortowych lub badaniach kliniczno-kontrolnych; • kat. 5. – poziom dowodów oparty na badaniach bez grupy kontrolnej, opisach pojedynczych przypadków, opiniach ekspertów <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A – mocne dowody skuteczności przy istotnej klinicznie korzyści, zdecydowanie zalecane; • B – silne lub umiarkowane dowody z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólne zalecane; • C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przeważające ryzyka lub wad (np. zdarzeń niepożądanych, kosztów), opcjonalne zalecane; • D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub odnośnie do zdarzeń niepożądanych, ogólnie niezalecane; • E – mocne dowody przeciwko skuteczności lub odnośnie do zdarzeń niepożądanych, nigdy nie zalecane
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> • kat. 1 – wysokiej jakości poziom dowodów, jednogłośny konsensus w kwestii zasadności zastosowania interwencji; • kat. 2A – niższej jakości poziom dowodów, jednogłośny konsensus w kwestii zasadności zastosowania interwencji; • kat. 2B – niższej jakości poziom dowodów, istnieje konsensus w kwestii zasadności zastosowania interwencji; • kat. 3 – jakiegokolwiek poziom dowodów, istnieje duża niezgodność, że interwencja jest właściwa

Nazwa organizacji	Poziom dowodów
AGO	<ul style="list-style-type: none"> • kat. 1A – przegląd systematyczny homogenicznych badań RCT; • kat. 1B – badania RCT (z wąskim przedziałem ufności); • kat. 1C – „wszystko albo nic” • kat. 2A – przegląd systematyczny homogenicznych badań kohortowych; • kat. 2B – badania kohortowe (oraz RCT niskiej jakości, np. <80% okresu obserwacji); • kat. 2C – badanie wyników leczenia, badania środowiskowe; • kat. 3A – przegląd systematyczny homogenicznych badań kliniczno-kontrolnych; • kat. 3B – badania kliniczno-kontrolne; • kat. 4 – seria przypadków (i badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne niskiej jakości); • kat. 5 – opinia ekspercka bez wyraźnej krytycznej oceny lub w oparciu o fizjologię choroby <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A – zalecenie oparte bezpośrednio na danych kat. 1; • B – zalecenie oparte bezpośrednio na danych kat. 2 lub 3 lub ekstrapolacji danych kat. 1; • C – zalecenie oparte bezpośrednio na danych kat. 4 lub ekstrapolacji danych kat. 2 lub 3; • D – zalecenie oparte bezpośrednio na danych kat. 5 lub niespójnych lub niejednoznacznych danych z dowolnej kat.

RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomized clinical trial*)

Aneks D. Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej

Tabela 23.

Zalecenia postępowania terapeutycznego u kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z HR+ HER2- zaawansowanym miejscowo lub przerzutowym rakiem piersi oraz obecną mutacją PIK3CA

Linia leczenia	Hormonoterapia	Inne leczenie	Terapie niezalecane
PTOK 2020 [22]			
I linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • TMX (I, B) • FLV (u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy; I, B) • IA (u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy; I, B) • u mężczyzn TMX (III, A) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK 4/6 + IA lub FLV (u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy; I, A) • CTH (szybka progresja nowotworu z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięszkowych; III, B) 	
II linia leczenia^a	<ul style="list-style-type: none"> • FLV (u chorych po menopauzie, progresja w trakcie pooperacyjnej HTH tamoksyfenem lub <12 mies. od jej zakończenia; I, B) • IA (u chorych po menopauzie, progresja w trakcie pooperacyjnej HTH tamoksyfenem lub <12 mies. od jej zakończenia; II, B) • TMX (progresja w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub <12 mies. od jego zakończenia; III, C)^d • TMX (II, B)^b • FLV (II, B)^b • ns-IA: ANS, LTR lub s-IA: EXE^c (II, B)^b • u mężczyzn IA w skojarzeniu z analogiem gonadoliberyny lub kastracją chirurgiczną (III, C) 	<ul style="list-style-type: none"> • FLV + alpelisyb w przypadku mutacji PIK3CA (progresja w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub <12 mies. od jego zakończenia; I, B)^d • Inhibitor CDK 4/6 + FLV lub IA (u chorych po menopauzie, progresja w trakcie pooperacyjnej HTH tamoksyfenem lub <12 mies. od jej zakończenia; I, A) • Inhibitor CDK 4/6 + FLV (progresja w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub <12 mies. od jego zakończenia; I, B)^d • EXE + EWE (progresja w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub <12 mies. od jego zakończenia; I, B)^d • CTH (szybka progresja nowotworu z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięszkowych; III, B) 	<ul style="list-style-type: none"> • HTH + CTH (III, B)
III linia leczenia^a	<ul style="list-style-type: none"> • ns-IA: ANS, LTR lub s-IA: EXE^c (II, B)^b • TMX (II, B)^b • FLV (II, B)^b • octan megestrolu (II, B) • octan medroksyprogesteronu (II, B) • estrogeny (II, B) 	<ul style="list-style-type: none"> • CTH (szybka progresja nowotworu z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięszkowych; III, B) 	

Linia leczenia	Hormonoterapia	Inne leczenie	Terapie niezalecane
ESMO 2021 [94]			
I linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> HTH w monoterapii (wyłącznie u wąskiej grupy chorych z obecnością chorób współistniejących lub złym ogólnym stanem zdrowia tj. z przeciwwskazaniami do stosowania terapii dwulekowej z inhibitory CDK 4/6) 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibitor CDK 4/6 + IA (kat. 1A) Inhibitor CDK 4/6 + FLV (kat. 1A, w tym u pacjentów z nawrotem <12 mies. po zakończeniu HTH adiuwantowej) u mężczyzn konieczne skojarzenie powyższych z agonistami LHRH CTH (w przypadku nieuchronnej niewydolności narządów lub braku dostępu do CDK 4/6) 	x
II linia leczenia	x	<ul style="list-style-type: none"> FLV + alpelisyb preferowany w przypadku mutacji PIK3CA (kat. 1B) Inhibitor CDK 4/6 + FLV (jeśli nie był stosowany we wcześniejszej linii leczenia) EWE + EXE (kat. 1B) EWE + FLV (kat. 2B) EWE + TMX (kat. 2B) u mężczyzn konieczne skojarzenie powyższych z agonistami LHRH CTH (w przypadku nieuchronnej niewydolności narządów) 	x
III linia leczenia	x	<ul style="list-style-type: none"> kontynuacja HTH w skojarzeniu z lekami nie stosowanymi we wcześniejszej linii leczenia (kat. 3B) CTH (kat. 5B, w przypadku oporności na HTH lub u pacjentów, u których stosowano leki celowane w poprzednich liniach leczenia lub gdy terapia celowana została wykluczona z powodu braku zmian istotnych terapeutycznie, preferowana monoterapia CTH) 	x
NICE [95–104]			
I linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> IA TMX (u mężczyzn) 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, ABEM) + IA 	<ul style="list-style-type: none"> FLV (u kobiet)
II linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> IA (po wcześniejszym leczeniu TMX) 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, ABEM) + FLV (w przypadku gdy najlepszą alternatywą jest EWE + EXE) EWE + EXE (nawrót lub progresja choroby po leczeniu ns-IA) 	<ul style="list-style-type: none"> FLV jako alternatywa dla IA u kobiet z progresją w trakcie/po leczeniu adiuwantowym lub u pacjentek z progresją w trakcie terapii anty-estrogenowej

Linia leczenia	Hormonoterapia	Inne leczenie	Terapie niezalecane
NCCN 2021 [25]			
I linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • FLV (kat. 1) ± ns-IA (ANS, LTR, kat. 1) • ns-IA (ANS, LTR, kat. 2A) • s-IA (EXE, kat. 2A) • TMX lub toremifen (kat. 2A) • u mężczyzn w przypadku stosowania IA preferowane skojarzenie z analogami gonadol beryny 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, ABEM) + FLV (kat. 1) • Inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, ABEM) + IA (kat. 1) • u mężczyzn w przypadku stosowania IA preferowane skojarzenie z analogami gonadoliberyny 	x
II linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • ns-IA (ANS, LTR, kat. 2A) • s-IA (EXE, kat. 2A) • TMX lub toremifen (kat. 2A) • FLV (kat. 2A) • u mężczyzn w przypadku stosowania IA preferowane skojarzenie z analogami gonadol beryny 	<ul style="list-style-type: none"> • FLV + alpelisyb preferowany w przypadku mutacji PIK3CA (kat. 1) • Inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, ABEM) + FLV (kat. 2A) • Inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, ABEM) + IA (kat. 2A) • EXE/FLV/TMX + EWE (kat. 2A) • u mężczyzn w przypadku stosowania IA preferowane skojarzenie z analogami gonadoliberyny 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK 4/6 po progresji po leczeniu inh bitorem CDK 4/6
AGO 2020 [108, 109]			
I linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • ns-IA (kat. 1A, kat. 4 dla mężczyzn) • TMX (kat. 1A, kat. 2B dla mężczyzn) • FLV + ANS (kat. 1B) • FLV (kat. 1B, kat. 4 dla mężczyzn) • u mężczyzn IA w skojarzeniu z analogami gonadoliberyny (kat. 4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, ABEM) + ns-IA (kat. 1B, kat. 2B dla mężczyzn) • Inhibitor CDK 4/6 (RBC, PALB, ABEM) + FLV (kat. 1B, kat. 2B dla mężczyzn) • ABEM (kat. 3) • TMX/IA (LTR)/FLV + EWE (kat. 2B) 	x
II linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • powtarzanie schematów z I linii leczenia (kat. 5) 	<ul style="list-style-type: none"> • FLV + alpelisyb preferowany w przypadku mutacji PIK3CA (kat. 1B) • EXE + EWE (kat. 1B) • Inhibitor CDK 4/6 (po progresji, kat. 5) 	x

Linia leczenia	Hormonoterapia	Inne leczenie	Terapie niezalecane	
ASCO 2016/2020/2021 [77, 110–112]				
I linia leczenia	Brak wcześniejszego leczenia adiuwantowego	<ul style="list-style-type: none"> • IA (preferowane ns-IA: LTR, ANS) • IA + FLV • u mężczyzn TMX (preferowany) lub IA w skojarzeniu z analogami gonadoliberyny 	<ul style="list-style-type: none"> • CTH (w przypadku szybkiej progresji nowotworu z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięśniowych, umiarkowana rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi) • Inhibitor CDK 4/6 + ns-IA zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (u mężczyzn w skojarzeniu z analogami gonadoliberyny, silna rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi) • Inhibitor CDK 4/6 + FLV (silna rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi) 	
	Wcześniejsze leczenie adiuwantowe TMX	<ul style="list-style-type: none"> • ns-IA (LTR, ANS; nawrót ≤12 mies., nawrót >12 mies. od zakończenia terapii adiuwantowej) • FLV (nawrót ≤12 mies. od zakończenia terapii adiuwantowej) • IA + FLV (nawrót >12 mies. od zakończenia terapii adiuwantowej) • TMX (nawrót >12 mies. od zakończenia terapii adiuwantowej) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK 4/6 + ns-IA zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (u mężczyzn w skojarzeniu z analogami gonadoliberyny, silna rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi) • Inhibitor CDK 4/6 + FLV (silna rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi) 	<ul style="list-style-type: none"> • HTH + CTH (silna rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi);
	Wcześniejsze leczenie adiuwantowe IA	<ul style="list-style-type: none"> • s-IA (EXE; nawrót ≤12 mies od zakończenia terapii adiuwantowej.) • TMX (nawrót ≤12 mies., nawrót 12 mies. od zakończenia terapii adiuwantowej) • ns-IA (LTR, ANS; nawrót >12 mies. od zakończenia terapii neoadiuwantowej) • FLV (nawrót >12 mies. od zakończenia terapii adiuwantowej) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibitor CDK 4/6 + ns-IA zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (u mężczyzn w skojarzeniu z analogami gonadoliberyny, silna rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi) • Inhibitor CDK 4/6 + FLV (nawrót ≤12 mies. od zakończenia terapii adiuwantowej, silna rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi) • IA + EWE (nawrót ≤12 mies. od zakończenia terapii adiuwantowej) 	
II linia leczenia	Brak wcześniejszego leczenia adiuwantowego	<ul style="list-style-type: none"> • s-IA (EXE) • TMX • u mężczyzn TMX (preferowany) lub IA w skojarzeniu z analogami gonadoliberyny 	<ul style="list-style-type: none"> • FLV + alpelisyb preferowany w przypadku mutacji PIK3CA (umiarkowana rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi) • Inhibitor CDK 4/6 + FLV (przy braku stosowania CDK 4/6 w poprzedniej linii, silna rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi) • IA + EWE 	

Linia leczenia	Hormonoterapia	Inne leczenie	Terapie niezalecane
<p>Wcześniejsze leczenie adiuwantowe TMX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • s-IA (EXE) • TMX (nawrót >12 mies.) 	<ul style="list-style-type: none"> • FLV + alpelisyb preferowany w przypadku mutacji PIK3CA (umiarkowana rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi) • Inhibitor CDK 4/6 + FLV (przy braku stosowania CDK 4/6 w poprzedniej linii, silna rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi) • IA + EWE 	
<p>Wcześniejsze leczenie adiuwantowe IA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • s-IA (EXE) • TMX 	<ul style="list-style-type: none"> • FLV + alpelisyb preferowany w przypadku mutacji PIK3CA (umiarkowana rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi) • Inhibitor CDK 4/6 + FLV (nawrót ≤12 mies. od zakończenia terapii adiuwantowej, przy braku stosowania CDK 4/6 w poprzedniej linii, silna rekomendacja z silnymi dowodami naukowymi) • IA + EWE 	
<p>III linia leczenia</p>	<ul style="list-style-type: none"> • estradiol • octan megestrolu • fluoxymesteron • powtarzanie schematów z poprzednich linii leczenia 	<p>x</p>	

ABEM – abemacyklid; ANS – anastrozol; EWE – ewerolimus; EXE – eksemestan; FLV – fulwestrant; IA – inhibitory aromatazy; LHRH – hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone - releasing hormone*); LTR – letrozol, ns-IA – niesteroidowe inhibitory aromatazy; OUN – ośrodkowy układ nerwowy; PALB – palbocyklid; s-IA – steroidowe inhibitory aromatazy; RBC – rybocyklid, TMX – tamoksyfen.

a) HTH zalecana wyłącznie u chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź lub długotrwałą stabilizację pod wpływem I linii leczenia.

b) O ile nie stosowane wcześniej.

c) U pacjentów z opornością na ns-IA (LTR, ANS) – nawrót choroby w trakcie lub w <12 mies. od zakończenia uzupełniającego leczenia oraz progresja choroby w czasie do jednego miesiąca po zakończeniu paliatywnego leczenia.

d) Niejasne czy podane schematy leczenia odnoszą się do terapii I linii czy II linii leczenia systemowego (pooperacyjne leczenie IA traktowane jako I linia leczenia systemowego).