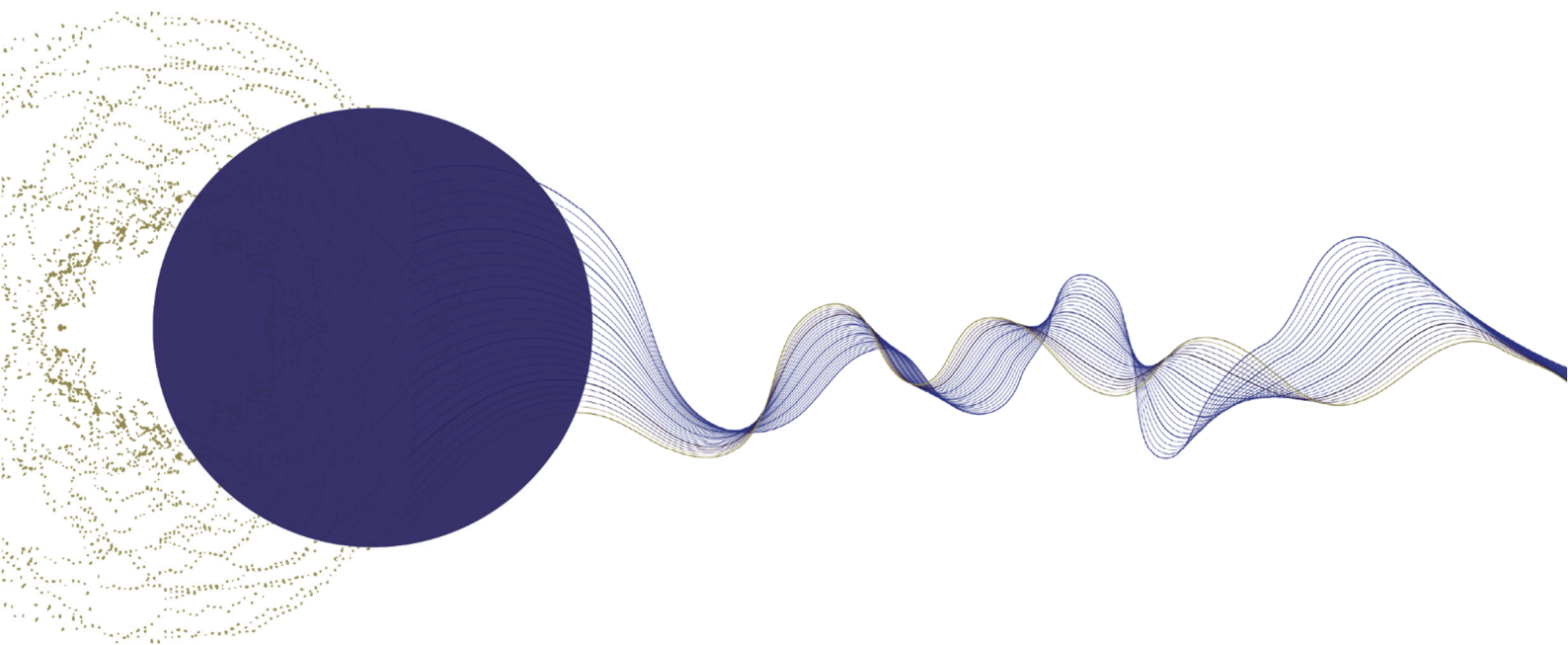




ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Rybocyklib (Kisqali®) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w terapii adiuwantowej HER2–ujemnego, HR–dodatniego wczesnego raka piersi

WERSJA 1.0,
28 STYCZNIA 2025, KRAKÓW



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 28 stycznia 2025 roku (wersja 1.0)

W dniu 22 kwietnia 2025 roku w odpowiedzi na pismo nr WS.423.3.2025.ZZW.AZ w dokumencie zaktualizowano spis referencji.

[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 w kontekście niezaspokojonych potrzeb medycznych	8
2. Problem zdrowotny	10
2.1. Definicja i klasyfikacja	10
2.2. Etiologia i patogenez	12
2.3. Diagnostyka	15
2.3.1. Diagnostyka podstawowa	15
2.3.2. Diagnostyka molekularna	16
2.4. Stan sprawności pacjenta oraz ocena zaawansowania choroby	18
2.5. Epidemiologia	21
2.5.1. Świat i Europa	21
2.5.2. Polska	24
2.6. Przebieg choroby	29
2.7. Rokowanie	30
2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	37
2.9. Metody leczenia	43
2.10. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe	48
2.11. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjentów	52
3. Wytyczne praktyki klinicznej	57
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	63
4.1. Status refundacyjny w Polsce	63
4.2. Rekomendacje agencji HTA	66
5. Aktualna praktyka kliniczna	68
6. Wstępna analiza kliniczna	72
7. Definiowanie problemu decyzyjnego	81
7.1. Populacja	81
7.2. Interwencja	81
7.3. Komparatory	82
7.4. Punkty końcowe	84
7.5. Metodyka	84
8. Charakterystyka interwencji oraz komparatorów	85
8.1. Rybocyklib	85
8.2. Letrozol	88
8.3. Anastrozol	91
8.4. Tamoksyfen	94
Spis tabel, rysunków i wykresów	97

Bibliografia.....	100
Aneks A. Przegląd opracowań wtórnych.....	109

Indeks skrótów

ANS	Anastrozol
CDK 4/6	Kinazy zależne od cyklin 4/6 <i>Cyclin-dependent kinases 4/6</i>
CTH	Chemioterapia
DDFS	Przeżycie wolne od przerzutów odległych <i>Distant disease-free survival</i>
DRFS	Przeżycie wolne od nawrotu odległego <i>Distant relapse-free survival</i>
EMA	Europejska Agencja Leków <i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-C30	Kwestionariusz dotyczący jakości życia u pacjentów z chorobą nowotworową <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
ER+/-	Obecność/brak receptorów estrogenowych
ER	Receptory estrogenowe
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków <i>Food and Drug Administration</i>
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropiny <i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 <i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i>
HR+	Obecność receptorów hormonalnych <i>Hormone receptor positive</i>
HTA	Ocena technologii medycznych <i>Health Technology Assessment</i>
HTH	Hormonoterapia
iDFS	Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej <i>Invasive disease-free survival</i>
IA	Inhibitor aromatazy
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
Ki-67	Białko jądrowe związane z proliferacją komórek
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LHRH	Antagonista hormonu uwalniającego hormon luteinizujący <i>Luteinizing hormon releasing hormone</i>
LRRFS	Przeżycie wolne od nawrotu lokoregionalnego <i>Loco-regional recurrence free survival</i>
LTR	Letrozol
MMG	Badanie mammograficzne

OS	Przeżycie całkowite <i>Overall survival</i>
PICO	Populacja, interwencja, komparatory i punkty końcowe <i>Population, intervention, comparators, outcomes</i>
PR +/-	Obecność/brak receptorów progesteronowych
PR	Receptory progesteronowe
RBC	Rybocyklib
RFS	Przeżycie wolne od nawrotu choroby <i>Recurrence-free survival</i>
RTH	Radioterapia
STEEP	Kryteria standardowych definicji punktów końcowych <i>Standardized Definitions for Efficacy End Points</i>
SUCRA	Analiza pól powierzchni pod krzywą <i>Surface under the cumulative ranking curve</i>
TMX	Tamoksyfen <i>Tamoxifen</i>

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Kisqali® (RBC, rybocyklib) stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA) w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) pacjentów z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (ang. *hormone receptor positive*, HR+), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2-), o wysokim ryzyku wystąpienia nawrotu choroby tj.:

- stopień zaawansowania IIB – III zaawansowania anatomicznego,
- stopień zaawansowania IIA zaawansowania anatomicznego, w którym:
 - występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, lub
 - nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się:
 - stopień złośliwości histologicznej G3, albo
 - stopień złośliwości histologicznej G2 oraz występowanie któregośkolwiek z następujących kryteriów:
 - Ki-67≥20% i/lub
 - wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania w terapii wczesnego HR+ HER2- raka piersi (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego poszczególnych opcji terapeutycznych stosowanych w terapii wczesnego raka piersi HR+ HER2- w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania rybocyklibu stosowanego w terapii wczesnego HR+ HER2- raka piersi wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. analizę aktualnej praktyki klinicznej terapii wczesnego HR+ HER2- raka piersi w Polsce,
6. wstępną analizę kliniczną dla terapii hormonalnej stosowanej we wczesnym HR+ HER2- raku piersi,
7. definiowanie PICO i zakresu analiz, w tym opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać rybocyklib w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy w kontekście niezaspokojonych potrzeb medycznych

W Polsce w 2022 roku rozpoznano prawie 22 tys. nowych przypadków raka piersi, a blisko 7 tys. chorych zmarło z powodu tego rodzaju raka. Rak piersi to najczęstszy nowotwór złośliwy u kobiet w Polsce stanowiący prawie 25% wszystkich przypadków zachorowań na nowotwory w 2021 roku, a także druga (po raku płuca) najczęstsza przyczyna zgonów u kobiet, stanowiąca blisko 15% spośród wszystkich odnotowanych zgonów nowotworowych u kobiet w 2021 roku. [1].

Największa liczba zachorowań na raka piersi dotyczy osób w wieku produkcyjnym, co stanowi istotne obciążenie społeczno-ekonomiczne. W 2023 roku chorzy z rakiem piersi opuścili blisko 1,4 mln dni z tytułu czasowej niezdolności do pracy co stanowi blisko 15% spośród dni opuszczonych z powodu wszystkich chorób nowotworowych (9,4 mln) [2].

Rak piersi najczęściej diagnozowany jest we wczesnych stadiach zaawansowania. W praktyce klinicznej w ramach terapii wczesnego raka piersi w stadium zaawansowania II lub III obecnie stosuje się leczenie chirurgiczne, uzupełnione o adiuwantową hormonoterapię (HTH), chemioterapię (CTH) lub radioterapię (RTH), jednak mimo tego leczenia pacjenci są narażeni na wysokie ryzyko nawrotu i cechują się niekorzystnym rokowaniem [3, 4].

Ryzyko nawrotu raka piersi utrzymuje się u pacjentów nawet przez 20 lat od zdiagnozowania tego nowotworu, a u blisko połowy chorych z wczesnym HR+ HER2- rakiem piersi nawrót choroby następuje po mniej niż 5 latach od rozpoznania [5–7].

Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano HR+/HER2- raka piersi, znaczna (ok. 80%) część chorych w II stadium zaawansowania oraz wszyscy zdiagnozowani w III stadium zaawansowania choroby znajdują się w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia nawrotu choroby bądź jej rozsiewu w postaci pojawienia się przerzutów odległych. Wysokie ryzyko nawrotu znacznie pogarsza rokowanie pacjentów cechując się niższymi wskaźnikami 5-letnich i 10-letnich przeżyć w porównaniu z pośrednim bądź niskim ryzykiem nawrotu choroby [8]. Co więcej, ryzyko pojawienia się odległego nawrotu u chorych z wczesnym rakiem piersi występuje niezależnie od obecności lub braku przerzutów do węzłów chłonnych [9].

Rak piersi wpływa również negatywnie na jakość życia pacjentów. Chorzy po otrzymaniu diagnozy raka piersi doświadczają m.in. stresu, lęku, stresu pourazowego i depresji [10]. Ponadto, strach przed nawrotem choroby dotyka blisko 50% pacjentek z rakiem piersi i może on pogarszać ich jakość życia, nawet gdy przebieg leczenia jest pomyślny [11]. Co więcej, choroba niezaawansowana jaką jest wczesny rak piersi może tak samo pogarszać jakość życia chorych jak choroba zaawansowana (w stadium rozsiewu) [12].

W Polsce w latach 2016–2017 ponad 60% wydatków na programy lekowe przypadało na leczenie raka piersi. W 2022 roku wydatki na leczenie raka piersi w ramach programu lekowego stanowiły blisko 40% wydatków związanych z ośmioma programami lekowymi [13]. Wysokie koszty leczenia raka piersi w Polsce – w tym zwłaszcza choroby w stadium przerzutowym – stanowią jeden z czynników, przez które należy umożliwiać skuteczne leczenie stadium wczesnego, niezaawansowanego raka i zapobieganie nawrotom i rozsiewowi choroby.

W leczeniu pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi o wysokim ryzyku nawrotu w listopadzie 2024 roku EMA zarejestrowała terapię celowaną z wykorzystaniem produktu leczniczego Kisqali® (rybocyklib) stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy [14]. Rozszerzenie europejskiego wskazania rejestracyjnego rybocyklibu o możliwość stosowania go w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy we wczesnym HR+/HER2- raku piersi z obecnym wysokim ryzykiem nawrotu choroby jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną pacjentów.

W dużym, randomizowanym badaniu rejestracyjnym NATALEE wykazano, że leczenie rybocyklibem stosowanym w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w porównaniu z terapią inhibitorem aromatazy w sposób istotny statystycznie wydłużyło: przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (HR = 0,72 [0,61; 0,84]), przeżycie wolne od przerzutów odległych (HR = 0,72 [0,60; 0,85]), przeżycie wolne od nawrotu choroby (HR = 0,72 [0,58; 0,88]) oraz przeżycie wolne od nawrotu choroby odległej (HR = 0,72 [0,58; 0,89]), zmniejszając ryzyko wystąpienia powyższych zdarzeń o około 30% [15, 16].

Dodanie rybocyklibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w porównaniu z terapią inhibitorem aromatazy pozwoliło utrzymać jakość życia pacjentów przy akceptowalnym oraz spójnym z dotychczasowo poznanym profilem bezpieczeństwa leku [15–17].

Refundacja terapii rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy zapewni skuteczną oraz bardziej spersonalizowaną ścieżkę leczenia dla pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi o wysokim ryzyku nawrotu.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Rak piersi (ang. *breast cancer*) to złośliwy nowotwór mający swoje źródło w nabłonku przewodów lub zrzadków gruczołu sutkowego, który wykazuje duże zróżnicowanie molekularne, warunkujące sposób postępowania terapeutycznego [18]. Zgodnie z klasyfikacją ICD-10, rak piersi ma kod ICD-10: C50, natomiast w klasyfikacji ICD-11 przypisano mu kod 2C60 [19, 20].

Podstawę klasyfikacji raka piersi stanowi obecność:

- receptorów estrogenowych (ER+/ER-) i/lub progesteronowych (PR+/PR-),
- 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*),
- białka będącego markerem proliferacji (Ki-67+/Ki-67-) [3, 18, 21].

W zależności od ww. wyróżnia się następujące podtypy molekularne raka piersi (Tabela 1):

- raki piersi hormonowrażliwe (HR+):
 - luminalny A (bez obecności nadekspresji HER2 (HER2-),
 - luminalny B (bez obecności nadekspresji HER2 (HER2-) lub z obecnością nadekspresji HER2 (HER2+),
- rak piersi hormononiewrażliwe (HR-):
 - HER2(+) Nieluminalny,
 - potrójnie ujemny/trójujemny [3, 18, 21].

Tabela 1.
Podtypy molekularne raka piersi z uwzględnieniem ich statusu immunohistochemicznego, rokowania i częstości występowania [3, 18, 21]

Podtyp molekularny	ER	PR	HER2	Ki-67	Rokowanie	Częstość występowania
Luminalny A	+	+	-	<mediana dla ośrodka	Dobre	23,7%
Luminalny B	HER2-	Każdy	-	≥mediana dla ośrodka	Średnie	38,8%
		<20%	-	Każdy	Złe	
	HER2+	Każdy	+	Każdy	Złe	14%
HER2(+) Nieluminalny	-	-	+	Każdy	Złe	11,2%
Potrójnie ujemny/trójujemny	-	-	-	Każdy	Złe	12,3%

Kolorem zaznaczono populację docelową niniejszej analizy – rak piersi hormonowrażliwy bez nadekspresji HER2.

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 [22–25].

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 [22–25].

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 [26, 27]. Szacuje się, że nadekspresja HER2 występuje u około 20% chorych na raka piersi [28].

WSKAŹNIK KI-67

Jednym z czynników prognostycznych w raku piersi jest proliferacja guza (tempo podziału komórek nowotworowych). Ki-67 jest białkiem jądrowym, obecnym w późnej fazie G1, S, G2 oraz M cyklu komórkowego [29]. Wskaźnik proliferacji Ki-67 określa się w mikroskopie świetlnym na podstawie odsetka wyznakowanych barwnikiem jąder komórek, które uległy wybarwieniu po zastosowaniu

przeciwciała Ki-67 połączonego z barwnikiem [3]. Ekspresja białka Ki-67 pozwala na ocenę tempa podziału komórek, a tym samym dynamikę przebiegu choroby. Poziom jego ekspresji jest również wykorzystywany w klasyfikacji luminalnych raków piersi (Rozdz.2.1, Tabela 1). U chorych z wczesnym rakiem piersi wysoka ekspresja Ki-67, czyli szybkie tempo podziału komórek nowotworowych wiąże się z wyższym ryzykiem nawrotu oraz gorszym rokowaniem [29].

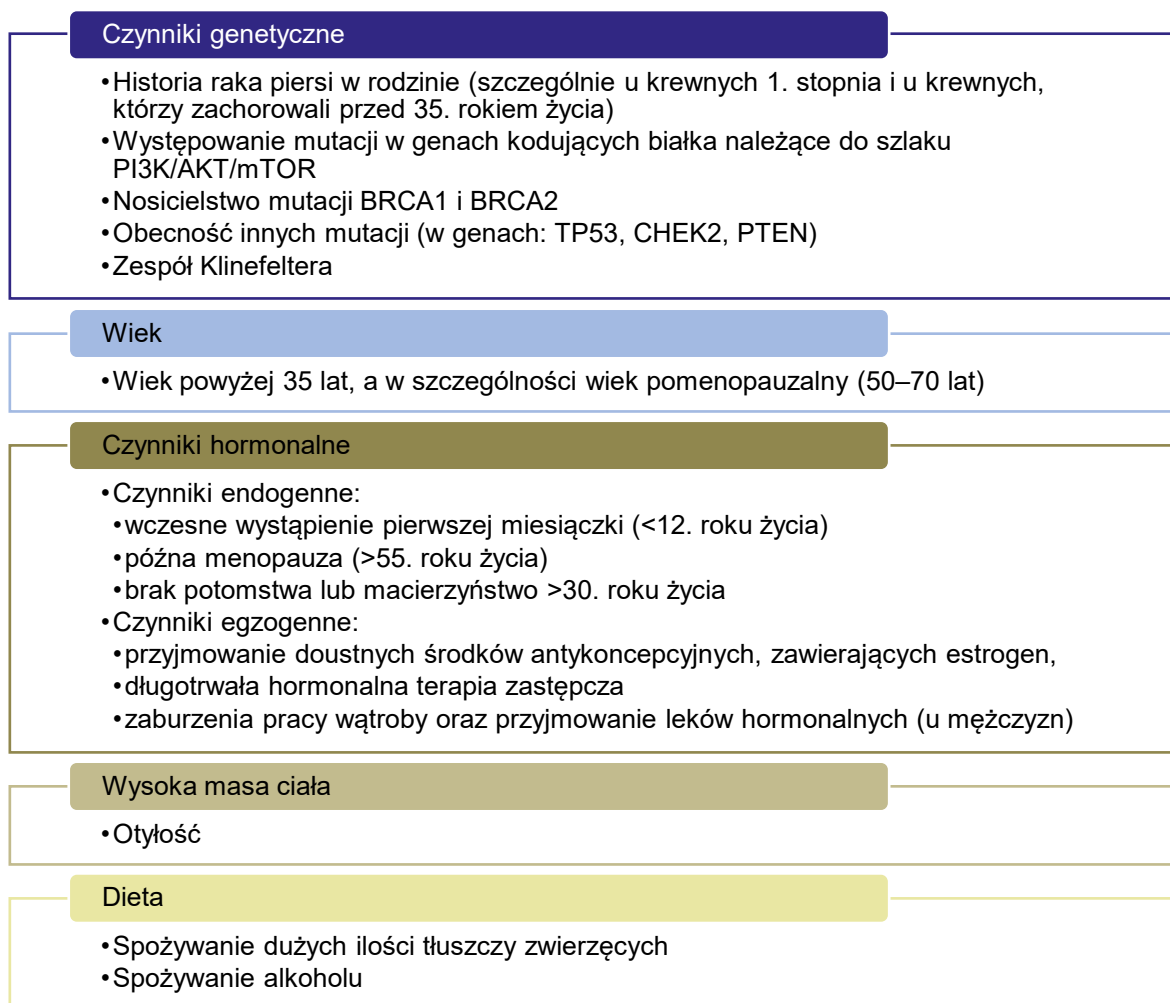
Eksperti w ramach *St. Gallen Consensus* (2009) wskazali, że wskaźnik Ki-67, obok ER, PR oraz HER2 powinien być wykorzystywany w skali ryzyka służącej do określania rokowania u pacjentów oraz w ramach algorytmu leczenia raka piersi [30, 31].

Zgodnie z ustaleniami *International Ki-67 in Breast Cancer Working Group* z 2019 roku, wskaźnik Ki-67 (punkty odcięcia: $\leq 5\%$ oraz $\geq 30\%$) może być wykorzystywany przy podejmowaniu decyzji o kontynuacji lub zaprzestaniu stosowania chemioterapii u pacjenta [32]. Jak wskazują wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2020) kryterium dodatniego odczynu dla Ki-67 nie zostało ostatecznie ustalone – niemniej na ogół wartość progowa dla wysokiej proliferacji w różnych laboratoriach zawiera się w granicach 20–29% [3].

2.2. 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 [3, 18, 33].

Rysunek 1.
Wybrane czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi [3, 18, 33–37]



CZNNIKI 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 [3, 18].

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 [34].

Zwiększone ryzyko wystąpienia raka piersi związane z obecnością uwarunkowań genetycznych dotyczy także nosicielstwa mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (ang. *BR*east *C*ancer *s*usceptibility *g*ene). 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% [3, 18, 33].

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 [33].

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 [18, 35, 36].

CZYNNIKI HORMONALNE

Ryzyko rozwoju raka piersi związane jest z poziomem hormonów (głównie estrogeny), 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 endogenne i egzogenne. 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 egzogennych 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 egzogennych 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 [18, 33, 35, 36].

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 [18, 37].

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) [18].

2.3. Diagnostyka

2.3.1. 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 2) [18]. 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% [3, 18, 38].

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) [18].

Pozostałe badania (laboratoryjne oraz obrazowe) mają charakter pomocniczy i służą do określenia stopnia zaawansowania choroby, jak również wydolności narządowej przed rozpoczęciem terapii (Tabela 2) [18].

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 [3].

Tabela 2.
Badania stosowane w diagnostyce raka piersi [3, 18]

Rodzaj badania	Charakterystyka
Mammografia (MMG)	Podstawowe badanie mające na celu rozpoznanie raka piersi. Główne cechy obrazu mammograficznego nasuwające podejrzenie raka piersi to: - nieostro odgraniczone zagęszczenia tkanek miękkich – najbardziej typowe są tzw. guzki spikularne (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 gruczolowej (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 (NOS, ang. <i>not otherwise specified</i>), zrazikowy, rdzeniasty, śluzotwórczy, cewkowy, inne rzadkie typy
Badania laboratoryjne	Morfologia krwi z rozmazem, podstawowe badania biochemiczne (m.in. określające wydolność wątroby i fosfataza alkaliczna). 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

2.3.2. Diagnostyka molekularna

BADANIA MOLEKULARNE

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 [3, 18].

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) [3, 18].

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+). Klinicznie:

- wynik 0 i 1+ jest wynikiem ujemnym (HER2-),
- wynik 3+ jest dodatni (HER2+),
- natomiast wynik 2+ ma wartość graniczną i wymaga potwierdzenia liczby kopii genu HER2 metodą hybrydyzacji *in situ* [3, 18, 39].

Jedną z powszechnie stosowanych metod hybrydyzacji 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 [3, 18, 39].

Od niedawna trwają też dyskusje nad wydzieleniem grupy chorych tzw. „HER2-*low*” z niską nadekspresją HER2, u których ekspresja receptora HER2 jest na poziomie 1+ lub 2+ gdy wynik badania metodą hybrydyzacji *in situ* (ISH) jest negatywny (brak dodatkowych kopii genów HER2 w komórce rakowej) [40].

Diagnostyka molekularna w raku piersi obejmuje także identyfikację mutacji genetycznych, np. BRCA. 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, 42].

BADANIA SYGNATURY GENOWEJ

Badania sygnatury genowej stanowią element medycyny spersonalizowanej, który pozwala na lepsze poznanie nowotworu oraz wspiera podejmowanie decyzji dotyczących leczenia. Badania te dostarczają danych, które uzupełniają informacje o stopniu zaawansowania anatomicznego (TNM) oraz obecnych biomarkerach. Profilowanie ekspresji genów u chorych na raka piersi może być między innymi pomocne w podejmowaniu przez lekarzy decyzji o stosowaniu przedoperacyjnej hormonoterapii bądź o wdrożeniu pooperacyjnej chemioterapii (CTH) u chorych, którzy szczególnie odniosą korzyść z tego rodzaju leczenia. Badania molekularne pomagają również przewidywać, czy wczesny rak piersi może nawrócić po zastosowaniu leczenia uzupełniającego [43, 44].

Komercyjnie dostępnymi testami wielogenowymi stosowanymi w diagnostyce raka piersi są Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict, Breast Cancer Index (Tabela 3). Jak wskazała polska ekspertka kliniczna prof. Barbara Radecka, u chorych, które mają wysokie ryzyko kliniczne, zazwyczaj występuje również wysokie ryzyko genomowe. Przydatność testów wielogenowych może być znaczna przy podejmowaniu decyzji o wdrożeniu/bezpiecznym odstąpieniu od CTH u chorych, którzy mają przerzuty od 1–3 węzłów chłonnych i u pacjentów bez przerzutów (N0) wykazujących wysokie ryzyko genomowe. Obecnie w Polsce testy te nie są objęte finansowaniem ze środków

publicznych – ich koszty są opłacane przez chorych. Cena testu (kilka tys. zł) stanowi jednak znaczne ograniczenie dla większości pacjentów [45].

Tabela 3.
Komercyjnie dostępne testy sygnatury genowej w raku piersi [43]

Nazwa testu (analizowane geny)	Status węzłowy pacjenta	Predykcyjny	Prognostyczny
Oncotype DX (21 genów)	N0	Tak	Tak
	N1	Tak	Tak
MammaPrint (70 genów)	N0 i N1	Nie określono	Tak
Prosigna (50 genów)	N0 i N1	Nie określono	Tak
EndoPredict (12 genów)	N0 i N1	Nie określono	Tak
Breast Cancer Index	x	Przewidywanie korzyści z rozszerzonej adiuwantowej HTH	Tak

N0 – nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych; N1 – przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych.

2.4. Stan sprawności pacjenta oraz ocena zaawansowania choroby

STAN SPRAWNOŚCI CHORYCH

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; Tabela 4) [46]. W przypadku raka piersi do programu lekowego B.9 dostępnego w Polsce kwalifikowani są najczęściej pacjenci o stanie sprawności 0–1 lub 0–2.

Tabela 4.
Skala ECOG/WHO oceniająca stan sprawności pacjenta [46]

Skala ECOG/WHO	
Stopień sprawności	Opis
0	Sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	Zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	Konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień
5	Zgon

STOPIEŃ ZAAWANSOWANIA CHOROBY

Jednym z elementów potrzebnych do kwalifikacji pacjenta do odpowiedniej metody leczenia jest też ocena zaawansowania raka piersi (Rysunek 2).

Klasyfikacja anatomiczna 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*; Tabela 5). Na podstawie łącznej oceny cech TNM określa się stopień zaawansowania klinicznego raka piersi [18, 47].

Rysunek 2.
Stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi

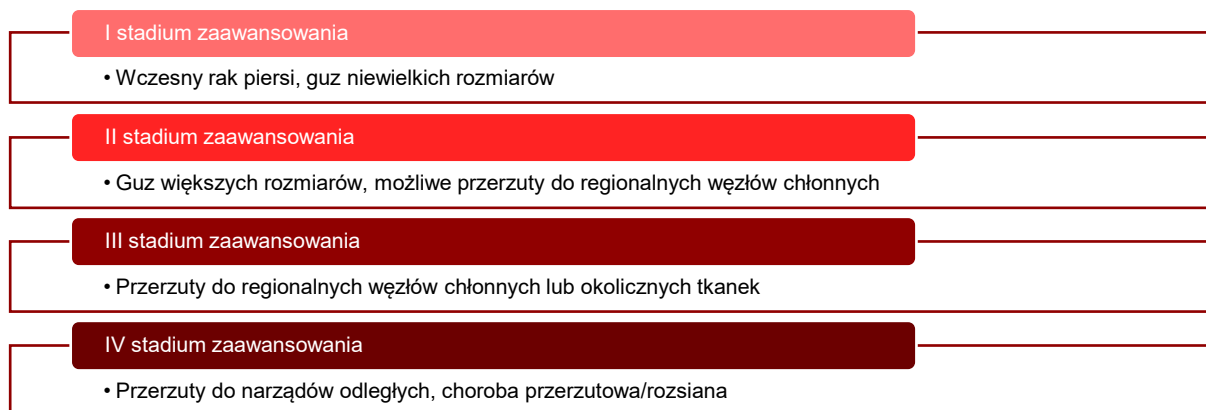


Tabela 5.
Klasyfikacja anatomiczna TNM stopnia zaawansowania raka piersi – charakterystyka cech T, N oraz M (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [3]

Cecha		Charakterystyka
Cecha T (guz)		
TX		Nie można ocenić guza
T0		Guz nieobecny
Tis	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>)	• Tis (DCIS): rak przewodowy (ang. <i>ductal carcinoma in situ</i>), • Tis (Paget): rak Pageta (bez raka naciekającego lub <i>in situ</i> w piersi)
T1	Rak naciekający ≤20 mm	• 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 każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej)	• T4a: Naciekanie ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych) • T4b: Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego • T4c: T4a + T4b • T4d: Rak zapalny
Cecha N (węzły chłonne)		
NX		Nie można ocenić węzłów
N0	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	• N0(i-): nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC, • N0(i+): wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) ≤0,2 mm lub <200 komórek, • N0(mol-): Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej) • N0(mol+): Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC

Cecha		Charakterystyka
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych	• N1mi: Mikroprzerzuty >0,2 mm lub >200 komórek w 1–3 węzłach chłonnych • N1a: Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym >2 mm) • N1b: Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB) • N1c: N1a + N1b
N2	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych	• N2a: Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym co najmniej jednym >2 mm) • N2b: Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
N3	Przerzuty w ≥10 regionalnych węzłach chłonnych lub w węźle nadobojczykowym lub >3 pachowe i piersiowe wewnętrzne	• N3a: Przerzuty w ≥10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub w węźle podobojczykowym (III piętro dołu pachowego) • N3b: Pachowe >3 i piersiowe wewnętrzne • N3c: Przerzut w węźle nadobojczykowym
Cecha M (przerzuty)		
M0	Brak przerzutów	
M0 (i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych ≤0,2 mm (lub ≤200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów	
M1	Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)	

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

Tabela 6.
Stopień anatomicznego zaawansowania raka piersi (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [3]

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
	T0	N2	M0
IIIA	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.

STOPIEŃ ZŁOŚLIWOŚCI HISTOLOGICZNEJ

Ze względu na to, że dla raków piersi obecne są wyraźne różnice w ich cechach biologicznych, dodatkowo podaje się stopień ich złośliwości histologicznej (G, *grade*). WHO oraz AJCC (ang. *American Joint Committee on Cancer*) zalecają, aby dokonywać oceny stopnia złośliwości histologicznej raków piersi na podstawie klasyfikacji *Nottingham Histologic Grade*. Klasyfikacja ta została opracowana przez Blooma–Richardsona–Scarffa oraz zmodyfikowana przez Elstona i Ellisa [3]. Stopień histologicznej złośliwości jest istotnym czynnikiem klinicznym w podejmowaniu decyzji o wdrożeniu CTH [45]. Klasyfikacja stopnia złośliwości histologicznej według *Nottingham Histologic Grade* obejmuje ocenę:

- formowanie cewek i gruczołów,
- pleomorfizmu jądrowego (stopnia atypii jąder) oraz
- liczby figur podziału komórek raka (indeks mitotyczny) [3].

W każdej z wyżej wymienionych domen patolodzy przyznają od 1–3 punktów, a ostateczna ocena stopnia złośliwości G1–G3 obejmuje zsumowanie wyników (zakres 3–9 punktów) (Tabela 7) [3].

Tabela 7.
Ocena stopnia złośliwości histologicznej raka piersi według klasyfikacji *Nottingham Histologic Grade* [3]

Cecha	Wynik
Formowanie cewek i gruczołów	>75%
	10–75%
	<10%
Pleomorfizm jądrowy (stopień atypii jąder)	Małe, regularne, jednorodne
	Umiarkowanie powiększone i niejednorodne
	Wyraźnie pleomorficzne
Liczba figur podziału komórek raka (indeks mitotyczny)	Zależy od wielkości pola widzenia mikroskopu
Ostateczna ocena stopnia złośliwości obejmująca zsumowanie powyższych wyników	Stopień 1 (<i>Grade 1</i>)
	Stopień 2 (<i>Grade 2</i>)
	Stopień 3 (<i>Grade 3</i>)

2.5. Epidemiologia

2.5.1. Świat i Europa

CHOROBOWOŚĆ

Według danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku pięcioletnia chorobowość na raka piersi na świecie wynosiła niemal 8,2 mln osób, a w Europie blisko 2,3 mln osób (Tabela 8) [48].

Zgodnie z danymi EUROCare-6 w całej Europie w 2010 roku odnotowano 3,8 mln przypadków raka piersi, natomiast w 2020 roku odnotowano ponad 5,5 mln przypadków tego nowotworu. Według danych EUROCare-6 z 2020 roku, większość chorych na raka piersi miało ≥ 55 lat (Tabela 9) [49].

Tabela 8.
Rozpowszechnienie raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [48]

Region	1-rocza chorobowość		3-letnia chorobowość		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków na 100 tys.	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków na 100 tys.	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków na 100 tys.
Europa	510 807	132,2	1 456 469	377,0	2 296 495	594,5
Świat	1 871 979	47,9	5 255 780	134,3	8 178 393	209,0

ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*). Brak danych dla płci męskiej.

Tabela 9.
Liczba przypadków raka piersi i surowy wskaźnik chorobowości raka piersi na 100 tys. w poszczególnych grupach wiekowych kobiet w Europie w 2020 (EUROCare-6) [49]

Płeć	Liczba przypadków (tys.)	Surowy wskaźnik chorobowości raka piersi na 100 tys. w poszczególnych grupach wiekowych				Liczba przypadków ogółem
		0–54	55–64	65–74	75+	
Żeńska	5,539	560	3,638	6,163	6,518	2,270

ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*). Brak danych dla płci męskiej.

ZAPADALNOŚĆ

Według bazy danych GLOBOCAN, rak piersi w 2022 roku był drugim spośród najczęściej występujących na świecie nowotworów w populacji ogólnej oraz było on najczęściej występującym nowotworem w globalnej populacji żeńskiej. W 2022 roku w Europie rak piersi był zarówno pierwszym najczęściej występującym nowotworem w populacji ogólnej, jak i w populacji żeńskiej [48].

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w 2022 roku na świecie zarejestrowano blisko 2,3 mln nowych przypadków raka piersi u kobiet (współczynnik zachorowalności 46,8 / 100 tys.; Tabela 10). W Europie odnotowano blisko 560 tys. nowych przypadków tego nowotworu, a współczynnik zachorowalności był wyższy niż na świecie [48].

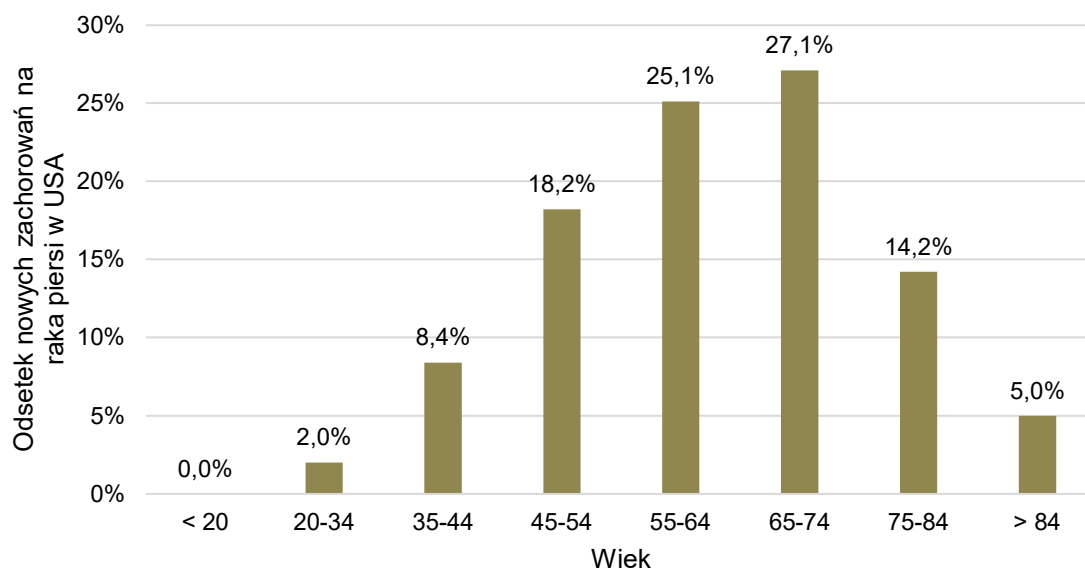
Analiza szczegółowych danych z lat 2017–2021, pochodzących z amerykańskiego rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and Results Program*) wskazuje, że rak piersi jest najczęściej diagnozowany w przedziale wiekowym 65–74 lata. Drugą z kolei grupą wiekową, w której najczęściej diagnozuje się ten nowotwór jest przedział wiekowy 55–64 lata (Wykres 1). Mediana wieku, w którym diagnozowany jest rak piersi to 63 lata [50].

Tabela 10.
Zapadalność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [48]

Region	Liczba przypadków	ASR
Europa	557 532	75,6
Świat	2 296 840	46,8

ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności (ang. *age-standardized ratio*); ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*). Brak danych dla płci męskiej.

Wykres 1.
Odsetek nowych zachorowań na raka piersi w USA w latach 2017–2021 z podziałem na grupy wiekowe (SEER) [50]



UMIERALNOŚĆ

Według bazy danych GLOBOCAN, w 2022 roku rak piersi był czwartą na świecie przyczyną zgonów z powodu nowotworu w populacji ogólnej i pierwszą przyczyną zgonów w globalnej populacji żeńskiej. W Europie w 2022 roku rak piersi był trzecią przyczyną zgonów z powodu nowotworu w populacji ogólnej i pierwszą przyczyną zgonów w populacji żeńskiej [48].

Zgodnie z danymi GLOBOCAN na świecie odnotowano w 2022 roku blisko 670 tys. zgonów z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 12,7 / 100 tys.; Tabela 11). W Europie odnotowano blisko 145 tys. zgonów spowodowanych tym nowotworem, a współczynnik umieralności był wyższy niż współczynnik na świecie [48].

Tabela 11.
Umieralność z powodu raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [48]

Region	Liczba przypadków	ASR
Europa	144 439	14,6
Świat	666 103	12,7

ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności (ang. *age-standardized ratio*); ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*). Brak danych dla płci męskiej.

2.5.2. Polska

CHOROBOWOŚĆ

Według danych z bazy GLOBOCAN w 2022 roku pięcioletnia chorobowość na raka piersi w Polsce wynosiła nieco ponad 100 tys. (Tabela 12) [48].

Tabela 12.
Rozpowszechnienie raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Polsce (GLOBOCAN 2022) [48]

Region	1-roczna chorobowość		3-letnia chorobowość		5-letnia chorobowość	
	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków na 100 tys.	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków na 100 tys.	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków na 100 tys.
Polska	22 122	113,7	63 283	325,3	100 017	514,1

ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*).

ZAPADALNOŚĆ

Opierając się na najbardziej aktualnych danych z KRN, w Polsce w 2022 roku rozpoznano blisko 22 tys. nowych przypadków raka piersi, z których przeważająca większość wystąpiła u kobiet (Tabela 13). Zachorowania na raka piersi w grupie wiekowej 30–85+ lat stanowiły niemal wszystkie zachorowania na raka piersi w 2022 roku. Choroba ta rzadko dotyka osób poniżej 30. roku życia. Szczyt zachorowań na raka piersi w 2022 roku przypadał na grupę wiekową 60–69 lat (Wykres 2) [1].

Rak piersi był najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w 2021 roku i stanowił blisko jedną czwartą spośród wszystkich zarejestrowanych nowotworów złośliwych u kobiet. Standaryzowana zachorowalność na nowotwory złośliwe piersi w Polsce w 2021 roku wynosiła 102 / 100 tys.. Zarówno w populacji młodych kobiet, jak i tych w średnim wieku oraz powyżej 65. roku życia, rak piersi był najczęstszym nowotworem. Stanowił on odpowiednio 28%, 32% oraz 19% zachorowań na nowotwory w tych grupach wiekowych (Wykres 3) [51].

Zgodnie z danymi GLOBOCAN, w 2022 roku w Polsce zarejestrowano blisko 24,5 tys. nowych przypadków raka piersi u kobiet (współczynnik zachorowalności 66,0 / 100 tys.; Tabela 14) [48].

Tabela 13.
Zapadalność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet i mężczyzn w Polsce (KRN 2022) [1]

Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
Liczba przypadków	ASE	Liczba przypadków	ASE	Liczba przypadków	ASE
21 554	103,93	169	1,06	21 723	57,38

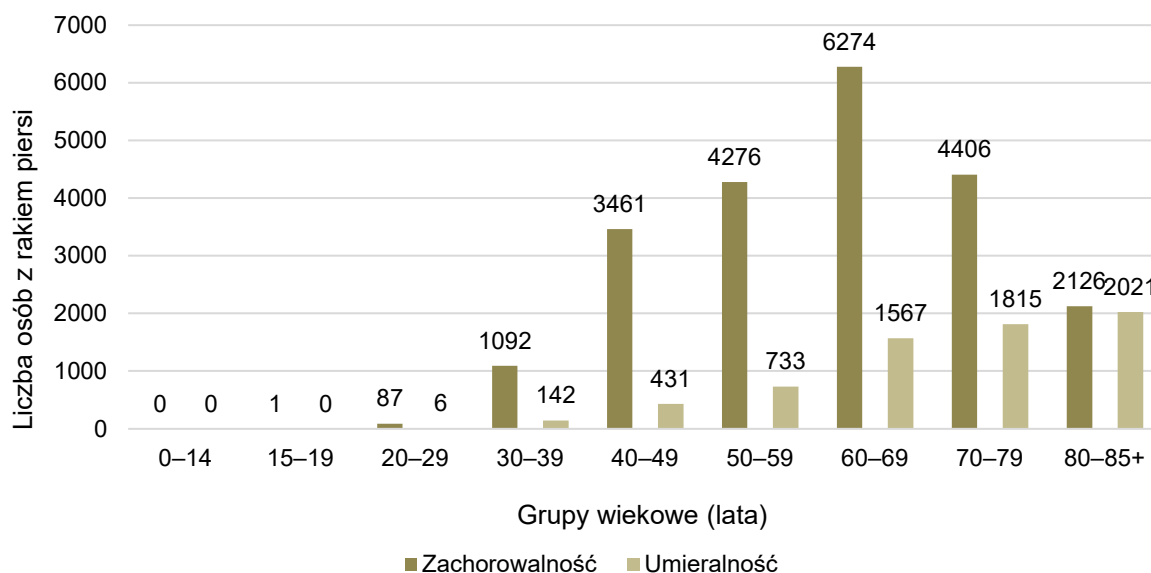
ASE – współczynnik standaryzowany na populację europejską (ang. *european standard population*); ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*).

Tabela 14.
Zapadalność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Polsce (GLOBOCAN 2022) [48]

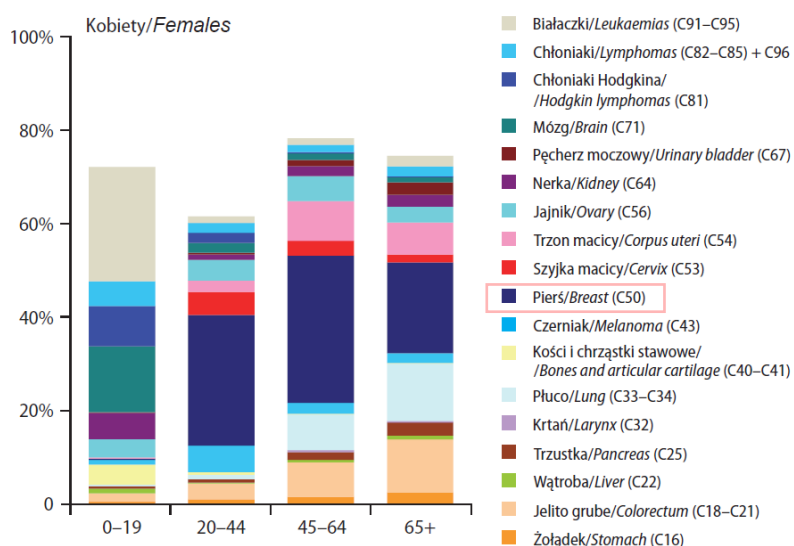
Region	Liczba przypadków	ASR
Polska	24 418	66,0

ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik zachorowalności (ang. *age-standardized ratio*); ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*).

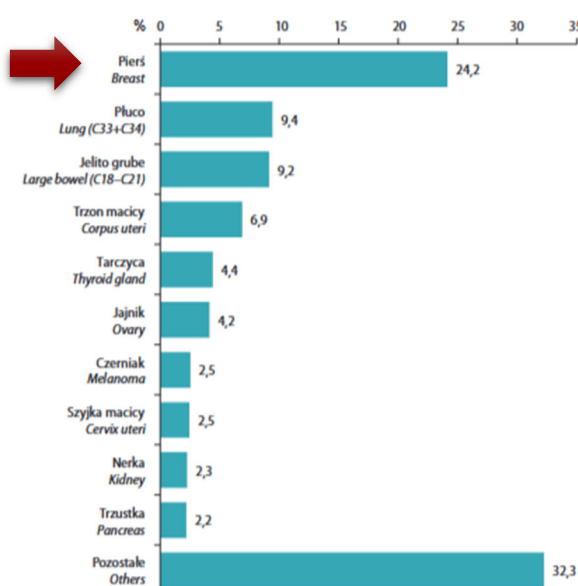
Wykres 2.
Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych (KRN 2022) [1]



Wykres 3.
Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce u kobiet według grup wiekowych (Didkowska 2023) [51]



Źródło wykresu: Didkowska 2023 [51]

Wykres 4.**Struktura zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet* w Polsce w 2021 roku (Didkowska 2023) [51]**

* U mężczyzn rak piersi występuje bardzo rzadko (w 2021 roku odnotowano 167 takich przypadków).

Źródło wykresu: Didkowska 2023 [51]

UMIERALNOŚĆ

W 2010 roku odnotowano odwrócenie malejącego trendu umieralności wśród kobiet na raka piersi (Wykres 5). W Polsce w 2021 roku rak piersi był drugim (po raku płuca) spośród nowotworów o najwyższym odsetku zgonów wśród kobiet, stanowiąc blisko 15% spośród wszystkich odnotowanych zgonów nowotworowych u kobiet w 2021 roku. Standaryzowany współczynnik umieralności z powodu raka piersi wynosił 31 / 100 tys. Rak piersi był przyczyną 27% zgonów z powodu nowotworów w populacji młodych kobiet. U kobiet w średnim wieku odpowiadał on za 18% zgonów. W najstarszej grupie wiekowej kobiet (powyżej 65. roku życia), zgony z powodu raka piersi stanowiły 14% zgonów nowotworowych [51].

Zgodnie z danymi KRN, z powodu raka piersi w 2022 roku zmarło blisko 7 tys. osób (Tabela 15). Największą liczbę zgonów z powodu tego nowotworu w 2022 roku odnotowano w Polsce w grupie wiekowej 80–85+ lat [1].

Z kolei według bazy danych GLOBOCAN, w 2022 roku w Polsce odnotowano blisko 9 tys. zgonów z powodu raka piersi (współczynnik umieralności 17,4 / 100 tys.; Tabela 16) [48].

Tabela 15.**Umieralność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet i mężczyzn w Polsce (KRN 2022) [1]**

Kobiety		Mężczyźni		Ogółem	
Liczba przypadków	ASE	Liczba przypadków	ASE	Liczba przypadków	ASE
6 611	31,21	104	0,74	6 715	18,79

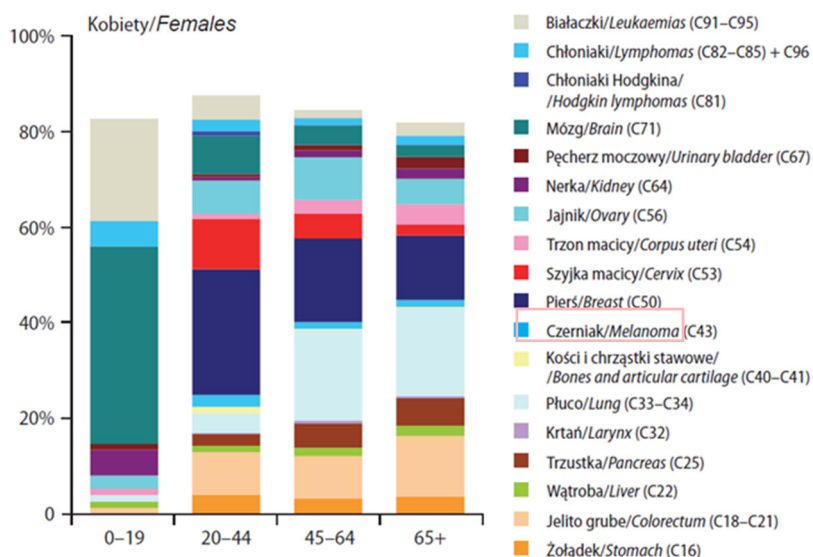
ASE – współczynnik standaryzowany na populację europejską (ang. *european standard population*); ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*).

Tabela 16.
Umieralność z powodu raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [48]

Region	Liczba przypadków	ASR
Polska	8 723	17,4

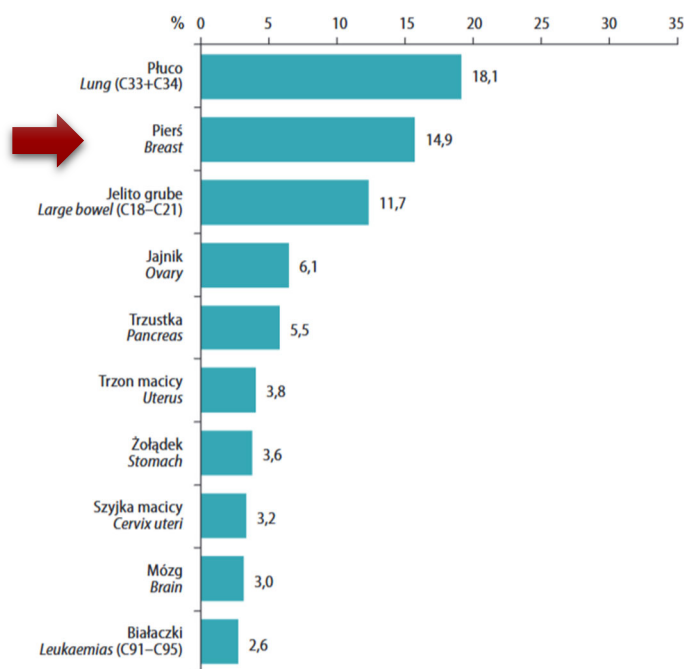
ASR – standaryzowany wiekiem współczynnik umieralności (ang. *age-standardized ratio*); ICD-10 – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*).

Wykres 5.
Trendy umieralności na najczęściej występujące w Polsce nowotwory złośliwe u kobiet w latach 1980–2021 (Didkowska 2023) [51]



ESP – europejska standardowa populacja (ang. *European Standard Population*).
 Źródło wykresu: Didkowska 2023 [51].

Wykres 6.
Struktura zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet* w Polsce w 2021 roku (Didkowska 2023) [51]



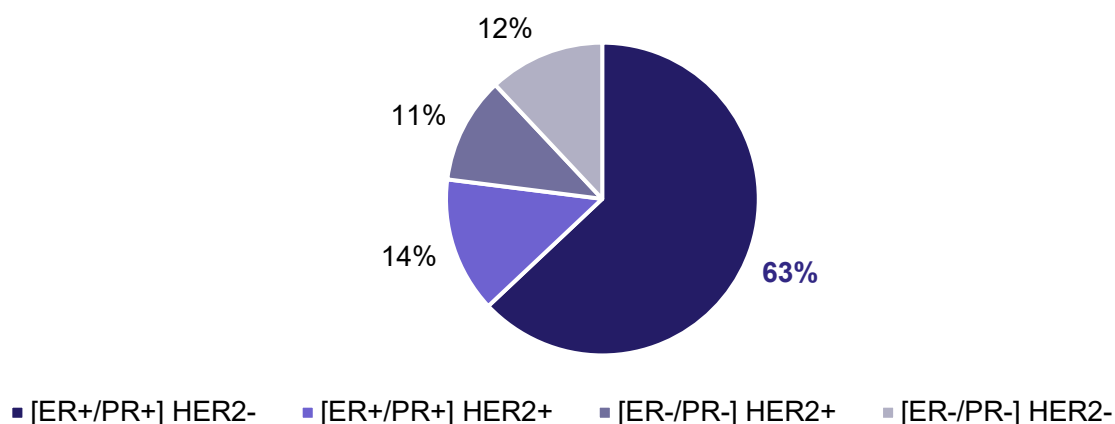
* U mężczyzn rak piersi występuje bardzo rzadko (w 2021 roku odnotowano 167 takich przypadków oraz 63 zgony).
 Źródło wykresu: Didkowska 2023 [51]

RAK HORMONOWRAŻLIWY BEZ EKSPRESJI HER2

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/lich nadekspresja) w około 60–66% przypadków raka piersi [24, 25]. 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+) oraz jednoczesnym brakiem nadekspresji HER2 stanowią około 63% pacjentów z rakiem piersi (Wykres 7) [21, 52–54].

Wykres 7.

Częstość występowania raka piersi w zależności od jego statusu molekularnego (receptory steroidowe oraz obecność nadekspresji HER2) [21]

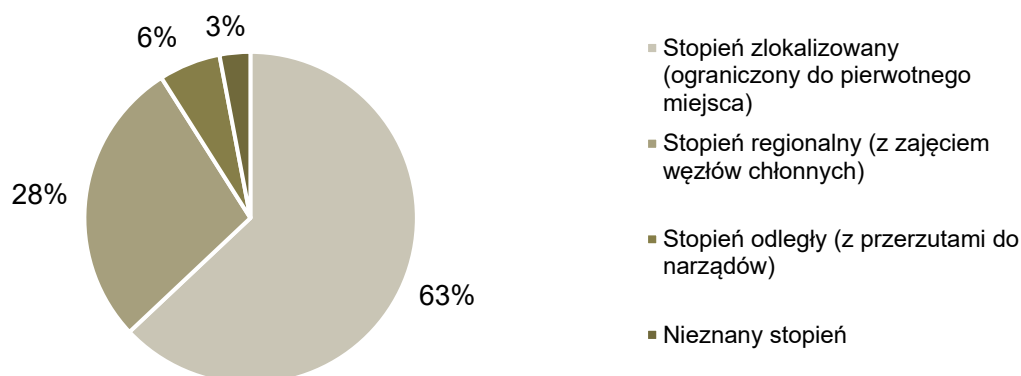


WCZESNY RAK PIERSI

Zgodnie z danymi z bazy SEER (dane z lat 2014–2020) wczesny rak piersi stanowi większość rozpoznanych nowotworów. Rak piersi zlokalizowany miejscowo diagnozowany jest u 63% pacjentów, rak piersi z przerzutami regionalnymi u 28% pacjentów, natomiast rak piersi z przerzutami odległymi u 6% chorych (Wykres 8).

Wykres 8.

Odsetki chorych z rozpoznaniem raka piersi w zależności od stopniu zaawansowania choroby (SEER 2014–2020) [50]



Zgodnie z danymi KRN opublikowanymi w pracy Więckowska 2015, odsetek pacjentów diagnozowanych w stadium II lub III raka piersi zgodnie z danymi KRN i NFZ wynosił w 2012 roku odpowiednio 44,5% i 29,1% (Tabela 17) [55].

Tabela 17.
Stadium zaawansowania w momencie diagnozy – Mapy Potrzeb Zdrowotnych na podstawie KRN i NFZ dla lat 2010-2012 [55]

Kategoria	2010	2011	2012
Dane KRN			
Liczba chorych, dla których dostępne są dane	13 596	13 948	13 177
Stadium I	707 (5,2%)	758 (5,4%)	758 (5,8%)
Stadium II	7 342 (54,0%)	7 552 (54,1%)	7 165 (54,4%)
Stadium III	4 521 (33,3%)	4 563 (32,7%)	4 299 (32,6%)
Stadium IV	1 026 (7,5%)	1 075 (7,7%)	955 (7,2%)
Dane KRN + NFZ			
Liczba chorych, dla których dostępne są dane	19 050	19 865	19 595
Stadium I	2 123 (11,1%)	2 272 (11,4%)	2 394 (12,2%)
Stadium II	8 454 (44,4%)	8 902 (44,8%)	8 721 (44,5%)
Stadium III	5 494 (28,8%)	5 739 (28,9%)	5 697 (29,1%)
Stadium IV	2 979 (15,6%)	2 952 (14,9%)	2 783 (14,2%)

LICZEBNOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

Wielkość populacji docelowej została oszacowana w ramach analizy wpływu na budżet, stanowiącej element raportu HTA [56].

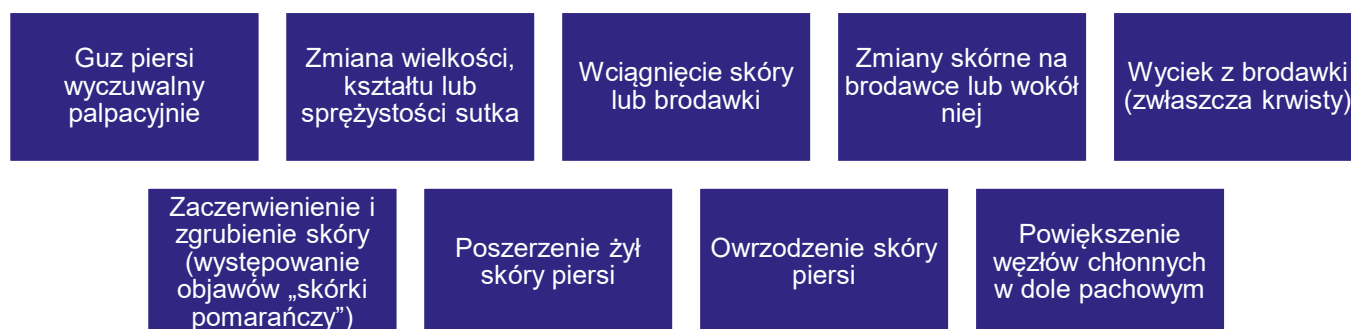
2.6.Przebieg choroby

Objawy raka piersi zależą od stadium zaawansowania choroby. Rak piersi w początkowym stadium przebiega bezobjawowo i wykrywany jest w badaniach przesiewowych. Choroba może być rozpoznana również przypadkowo, jak twarde, niebolesne, wyczuwalne dotykiem guzki w piersi, który często jest zlokalizowany w górnej bocznej części piersi – kwadrancie górnym zewnętrznym [57]. Typowe podmiotowe i przedmiotowe objawy raka piersi obejmują występowanie szeregu dolegliwości i zmian skórnych (Rysunek 3) [18].

W zależności od stadium anatomicznego zaawansowania choroby można wyodrębnić dwie grupy chorych na raka piersi. Jeśli pacjentki w momencie rozpoznania choroby mają raka w I–III stadium zaawansowania (wczesne lub miejscowe zaawansowanie choroby) są one leczone z założeniem (intencją) całkowitego wyleczenia, natomiast u chorych, którzy w momencie diagnozy mieli przerzuty do narządów odległych (IV stadium), stosuje się leczenie paliatywne. Takie leczenie ma wydłużyć czas przeżycia pacjentek i złagodzić objawy, jednak nie skutkuje wyleczeniem choroby [57].

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 [18].

Rysunek 3.
Objawy raka piersi [18]



2.7. Rokowanie

Mimo, że większość przypadków HR+/HER2- raka piersi jest diagnozowana we wczesnych stadiach zaawansowania, część chorych pozostaje w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia inwazyjnego nawrotu choroby. Wysokie ryzyko nawrotu pogarsza rokowanie chorych i wiąże się z niższą przeżywalnością pacjentów [9, 58].

RYZYKO NAWROTU CHOROBY

U blisko 50% pacjentów z HR+ rakiem piersi nawrót choroby następuje po mniej niż 5 latach od rozpoznania choroby [6, 7]. Polska ekspertka onkologiczna prof. Barbara Radecka wskazała, że **nawrót raka piersi jest częstą sytuacją kliniczną – obserwuje się go u ponad połowy chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi** i blisko u jednej trzeciej pacjentów z pośrednimi czynnikami rokowniczymi [45].

Ryzyko nawrotu raka piersi utrzymuje się u pacjentów nawet przez 20 lat od zdiagnozowania tego nowotworu [5].

Zgodnie z danymi literaturowymi, **pacjenci HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi mogą doświadczyć nawrotu choroby już w ciągu 3 lat od zdiagnozowania** (Tabela 18) [59–62]. Spośród chorych z rakiem piersi w II stadium, nawrót choroby w ciągu 3 lat wystąpi u 12% chorych, a blisko 40% pacjentów

może doświadczyć go w ciągu 20 lat. U osób z rakiem piersi w III stadium, choroba powróci w ciągu 3 lat u 21% chorych, natomiast w ciągu 20 lat dotknie ona blisko 60% chorujących osób [9, 59–62].

Nawrót choroby w ciągu 3 lat może wystąpić nawet u 11% pacjentów z rakiem piersi, u których nie doszło do zajęcia węzłów chłonnych (N0). Po 20 latach od zdiagnozowania raka piersi, będzie on obecny u blisko 30% pacjentów. U chorych ze statusem węzłowym N1 nawrót raka piersi może nastąpić u 13% chorych w ciągu 3 lat u. Po 20 latach nawrót choroby dotyka ponad 31% osób o statusie węzłowym N1. U pacjentów, u których doszło do zajęcia ponad 4 węzłów chłonnych (N2/N3), u blisko jednej czwartej chorych nawrót raka piersi pojawia się w ciągu 3 lat, natomiast do nawrotu choroby w ciągu 20 lat od momentu diagnozy dochodzi u ponad połowy pacjentów (Wykres 9) [9, 59–62].

Dane pochodzące z retrospektywnej analizy O'Shaughnessy 2023, obejmującej ponad 3,1 tys. pacjentów z HR+/HER2- rakiem piersi wskazują, że **u chorych z wczesnym rakiem piersi ryzyko nawrotu choroby jest obecne nawet pomimo rozpoczęcia hormonoterapii uzupełniającej**. U chorych w stadium II–III 10-letnie ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej wynosiło 45%. U chorych z HR+/HER2- rakiem piersi w II oraz III stadium 10-letnie ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej wynosiło odpowiednio blisko 41% oraz 63% (Tabela 19), co wskazuje, że mimo dostępnych opcji terapeutycznych u chorych z wczesnym HR+/HER2- rakiem piersi nadal istnieje znaczne ryzyko nawrotu choroby [58].

U około 1 na 6 pacjentek z wczesnym rakiem piersi HR+/HER2- przebiegającym z zajęciem węzłów chłonnych nastąpi nawrót choroby w ciągu 5 lat od rozpoczęcia terapii hormonalnej. Oszacowano, że 5-letnie prawdopodobieństwo nawrotu raka piersi lub zgonu u pacjentek z wczesnym HR+/HER2- rakiem piersi z zajęciem węzłów chłonnych wynosi 17,2% [63].

Ryzyko nawrotu choroby w postaci pojawienia się przerzutów odległych u pacjentek jest niezależne od zajęcia węzłowego na wczesnym etapie choroby. Wyniki metaanalizy Pan 2017 obejmującej 88 badań klinicznych z udziałem blisko 63 tys. kobiet z wczesnym HR+ rakiem piersi w stadium T1 lub T2 wskazują, że nawet u pacjentek, które były wolne od choroby po leczeniu przez 5 lat standardową terapią hormonalną, nawrót choroby może nastąpić w ciągu 20 lat. Ryzyko odległego nawrotu raka piersi u chorych z wczesnym rakiem piersi w stadium II wynosiło 13% przy braku zajęcia węzłów chłonnych, 20% przy zajęciu 1–3 węzłów chłonnych i 34% przy zajęciu 4–9 węzłów chłonnych. Z kolei ryzyko odległego nawrotu raka piersi u pacjentów z wczesnym rakiem piersi w III stadium wyniosło odpowiednio 19% przy braku zajęcia węzłów chłonnych, 26% przy zajęciu 1–3 węzłów chłonnych i 41% przy zajęciu 4–9 węzłów chłonnych (Wykres 10) [9].

Zgodnie z danymi z publikacji Pan 2017, u chorych w stadium zaawansowania II i III, którzy doświadczyli nawrotu choroby w trakcie trwania 5-letniej hormonoterapii, odsetek pacjentów doświadczających odległego nawrotu choroby może być jeszcze wyższy w porównaniu z odsetkiem odnotowanym w grupie wolnej od nawrotu w trakcie trwania 5-letniej hormonoterapii. Oszacowano, że 27–37% chorych z II stadium wczesnego HR+ HER2- raka piersi doświadczy w ciągu 20 lat odległego nawrotu raka piersi, natomiast u pacjentów z wczesnym HR+ HER2- rakiem piersi w III stadium, nawrót choroby może dotknąć nawet 46–57% osób (Wykres 11) [9].

W metaanalizie Pan 2017 wskazano także, że 37–47% chorych z rakiem piersi w stadium II w ciągu 20 lat od diagnozy raka piersi doświadcza jakiegokolwiek zdarzenia związanego z rakiem piersi (zdarzenie definiowane jako: odległy lub miejscowy nawrót raka piersi lub obecność nowotworu w drugiej piersi). Odsetek ten jest jeszcze wyższy u pacjentów z rakiem piersi w III stadium i mieści się w zakresie od 54% do 66% (Wykres 12) [9].

Tabela 18.

Ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej (nawrotu choroby) u chorych na wczesnego HR+/HER2- raka piersi wg stadium choroby i stopnia zajęcia węzłów chłonnych [9, 59–62]

Stadium choroby	Ryzyko w ciągu 3 lat [59–62]	Ryzyko w ciągu 20 lat [9]
Stadium II	12%	27–37%
Stadium III	21%	46–57%

Wykres 9.

Ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej (nawrotu choroby) u chorych na wczesnego HR+/HER2- raka piersi wg statusu węzłowego [9, 59–62]

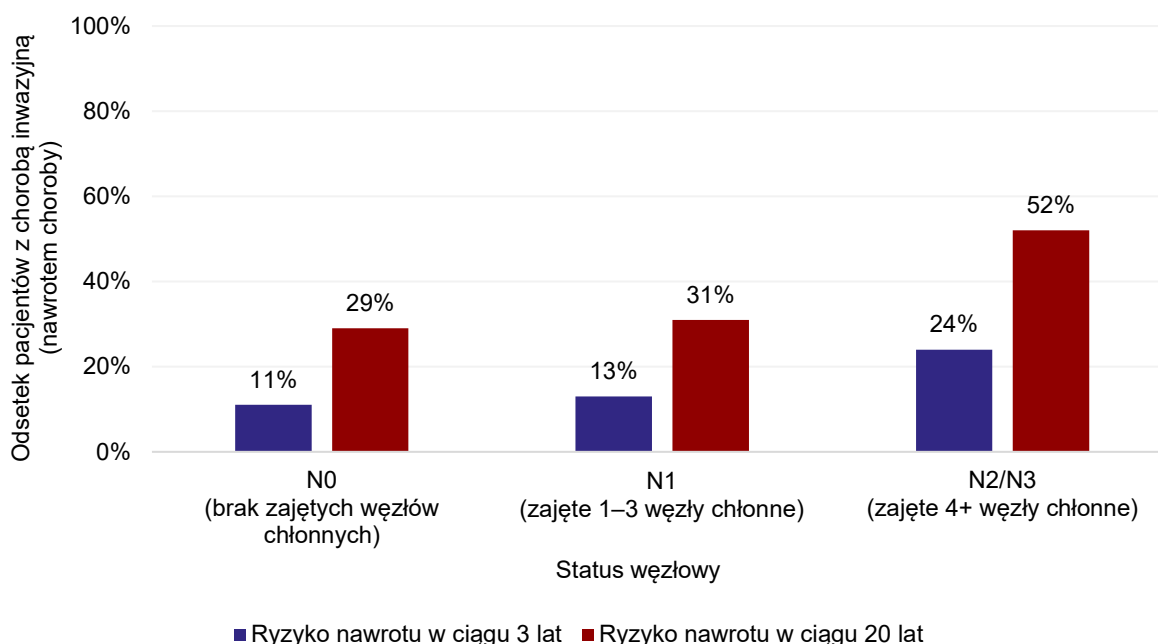


Tabela 19.

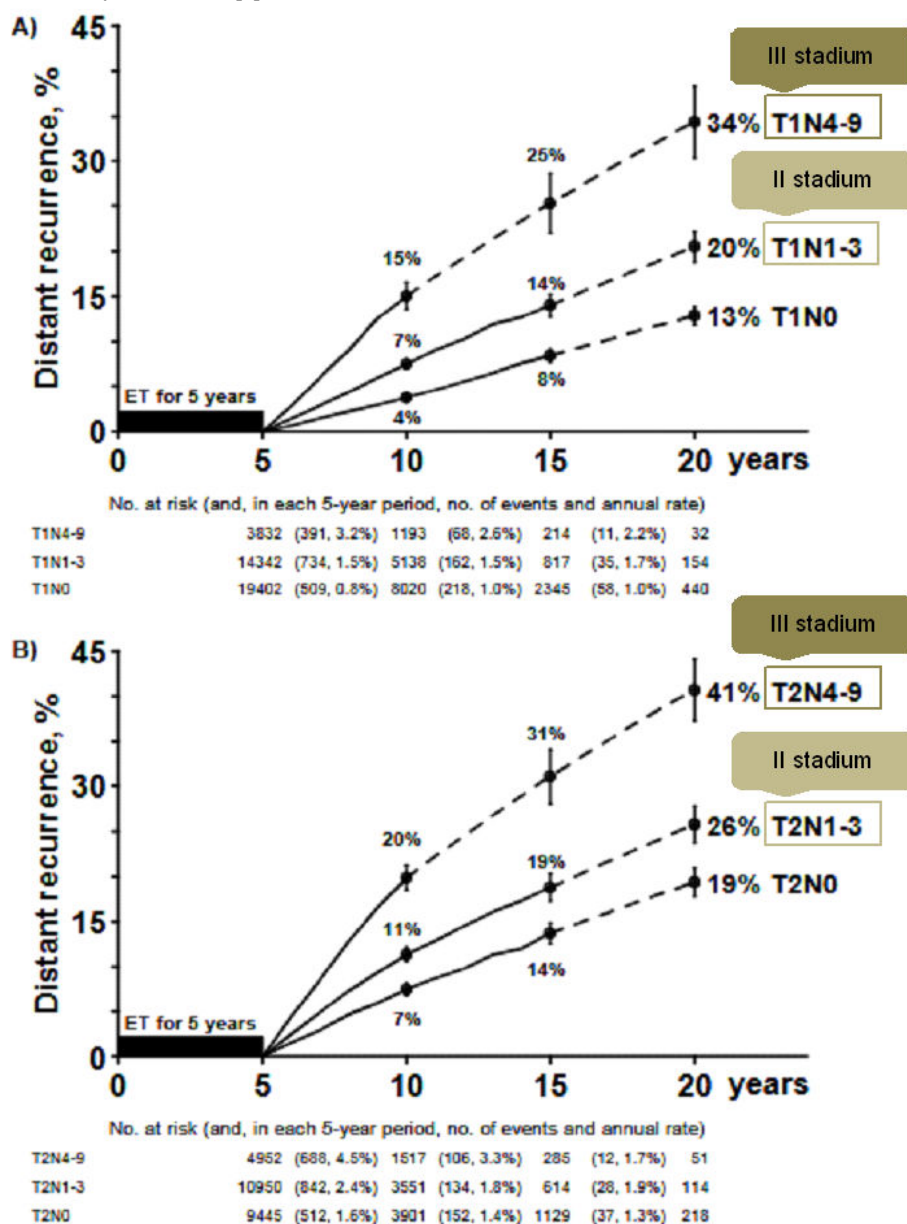
Ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej u chorych na HR+/HER2- raka piersi (O'Shaughnessy 2023) [58]

Populacja	N	Ryzyko			
		2-letnie [95% CI]	3-letnie [95% CI]	5-letnie [95% CI]	10-letnie [95% CI]
Ogólna	N = 3133	11,1 [10,1; 12,3]	16,3 [15,0; 17,7]	26,1 [24,5; 27,9]	45,0 [42,7; 47,3]
Stadium II	n = 2535	9,4 [8,3; 10,7]	13,8 [12,4; 15,2]	22,7 [21,0; 24,6]	40,5 [38,0; 43,1]
Stadium III	n = 598	18,4 [15,5; 21,8]	27,1 [23,6; 31,0]	40,4 [36,2; 44,9]	62,9 [57,9; 67,9]

Wykres 10.

Związek statusu węzłowego (N0, N1–3 lub N4–9) z ryzykiem odległego nawrotu raka piersi w latach 5–20 dla:

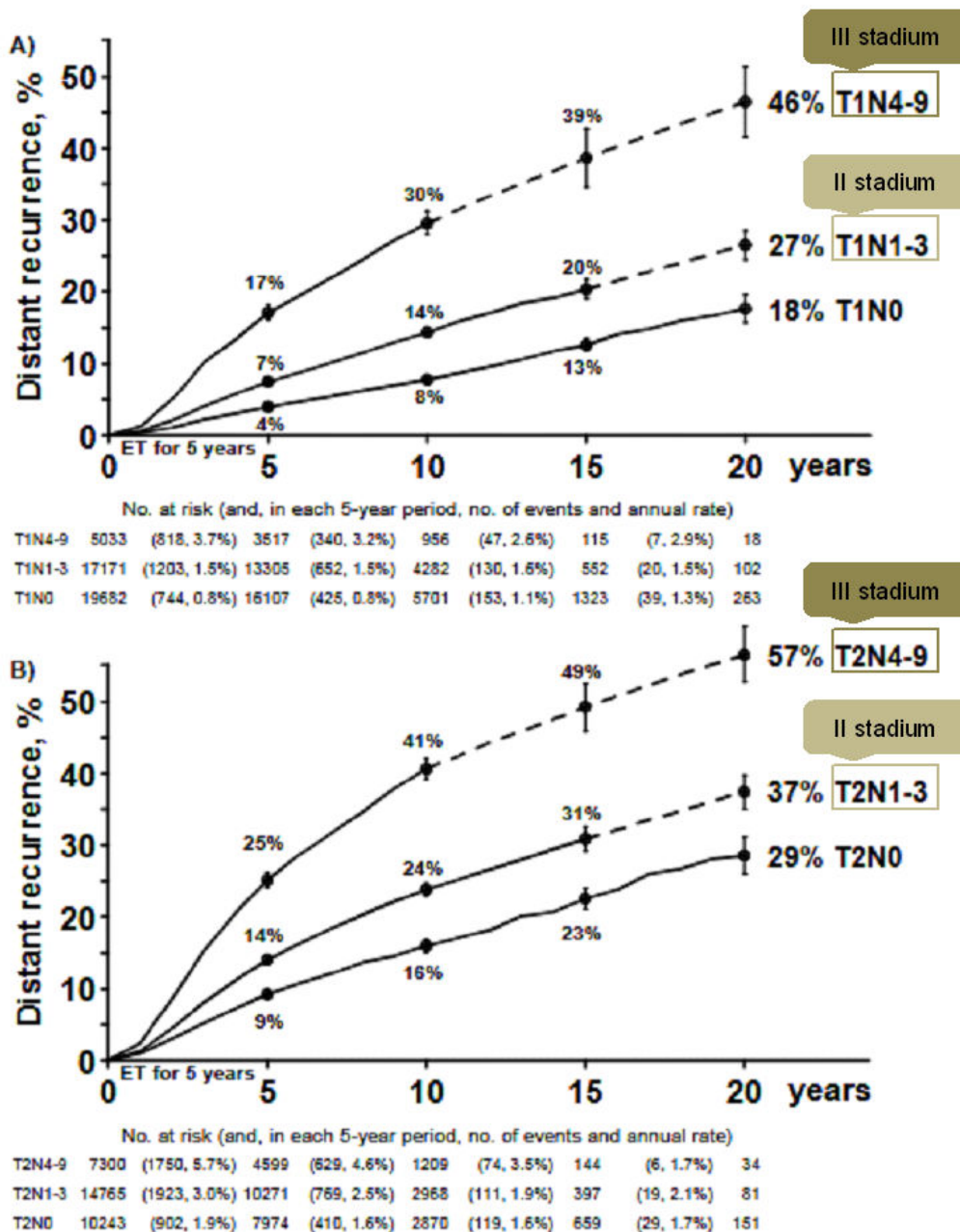
A) stadium T1 oraz B) stadium T2 [9].



Źródło wykresu: Pan 2017 [9].

Wykres 11.

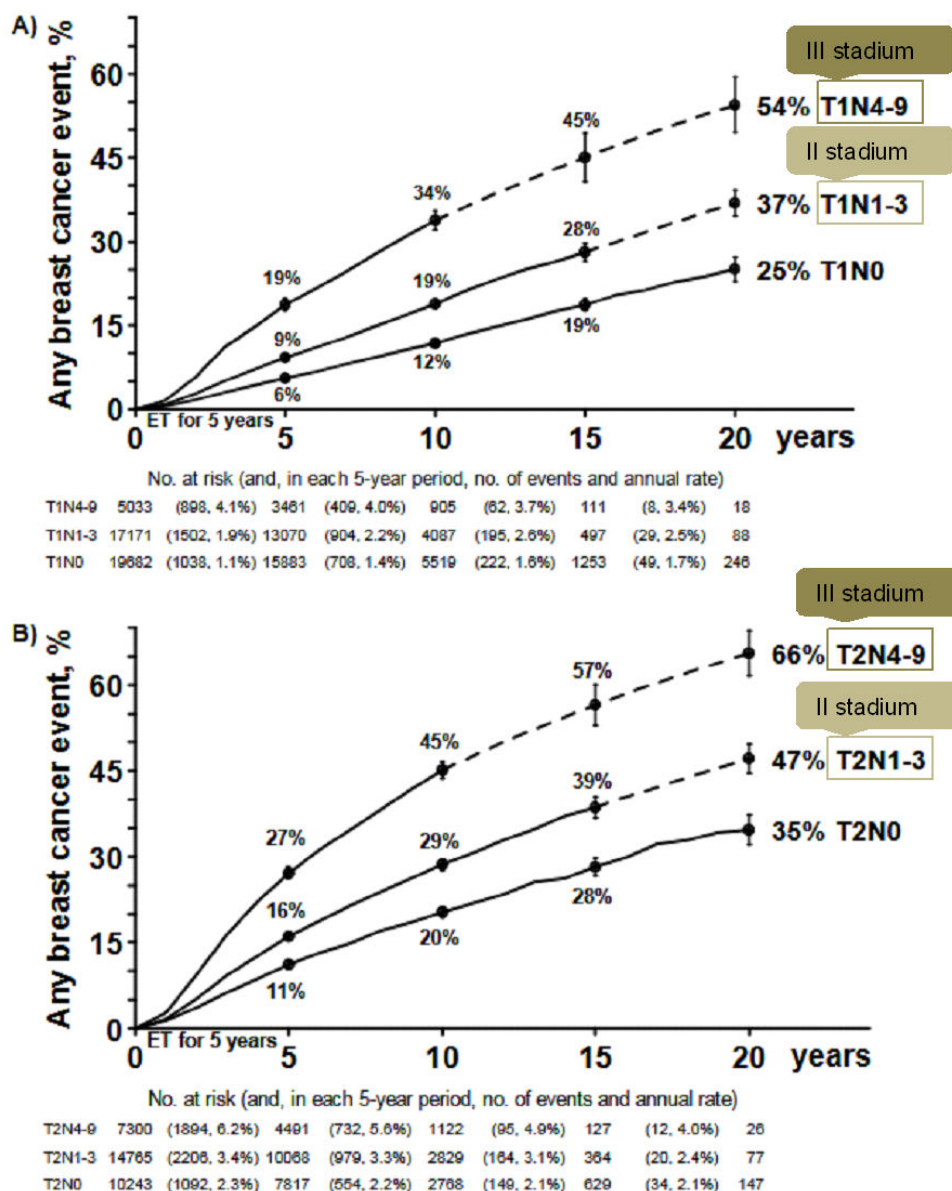
Związek statusu węzłowego (N0, N1–3 lub N4–9) z ryzykiem odległego nawrotu raka piersi w ciągu 20 lat od diagnozy dla: A) stadium T1 oraz B) stadium T2 [9].



Źródło wykresu: Pan 2017 [9].

Wykres 12.

Związek statusu węzłowego (N0, N1–3 lub N4–9) z ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia związanego z rakiem piersi (odległy lub miejscowy nawrót lub rak w drugiej piersi) w ciągu 20 lat od diagnozy dla: A) stadium T1 oraz B) stadium T2 [9].



Źródło wykresu: Pan 2017 [9].

PRZEŻYCIE W ZALEŻNOŚCI OD RYZYKA NAWROTU CHOROBY

Wśród pacjentek z miejscowo zlokalizowanym rakiem piersi 99,6% z nich przeżywa 5 lat, w przypadku pacjentek z obecnymi przerzutami do węzłów chłonnych odsetek ten spada do 87% (Wykres 13) [50].

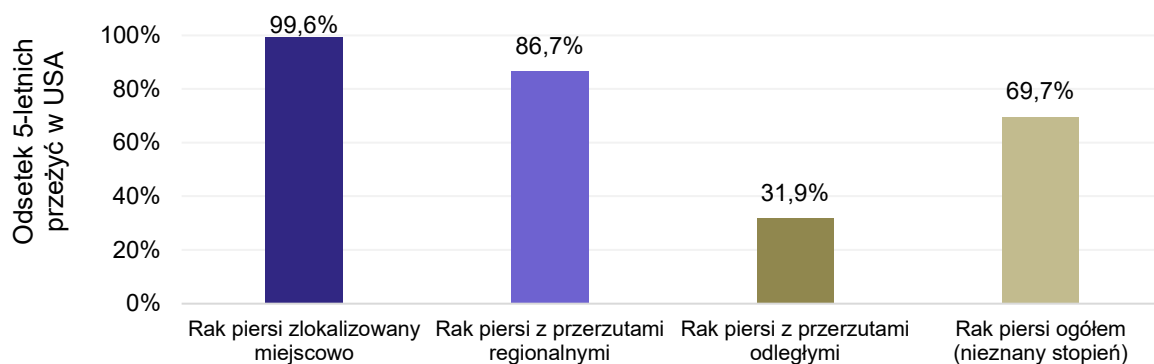
Według raportu Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD, ang. *Organisation for Economic Co-operation and Development*) i Komisji Europejskiej z 2023 roku, wskaźnik 5-letnich przeżyć w Polsce wynosił 77% u kobiet, u których zdiagnozowano raka piersi w latach 2010–2014. Wskaźnik ten był niższy niż ten odnotowany dla wszystkich państw Unii Europejskiej (83%) [64].

Przeżycie zmniejsza się wraz ze zwiększeniem ryzyka nawrotu choroby. W populacyjnym retrospektywnym badaniu kohortowym Lammers 2024 analizowano dane 87,5 tys. pacjentek z Holenderskiego Rejestru Nowotworów. U tych chorych w latach 2011–2019 zdiagnozowano HR+/HER2- raka piersi bez obecności przerzutów. Wśród pacjentek z HR+/HER2- rakiem piersi, 13% chorych znajdowało się w grupie wysokiego ryzyka (Wykres 14). Wskaźniki 5-letnich i 10-letnich przeżyć od momentu diagnozy u pacjentek z HR+/HER2- rakiem piersi różniły się w zależności od oszacowanego ryzyka i były najniższe u pacjentek w grupie wysokiego ryzyka (Wykres 15) [8].

Rak piersi u mężczyzn stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych piersi, a rokowanie u mężczyzn chorych na raka piersi jest podobne jak u kobiet [33].

Wykres 13.

Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem piersi w zależności od stadium zaawansowania wg klasyfikacji SEER (2014–2020) [50]



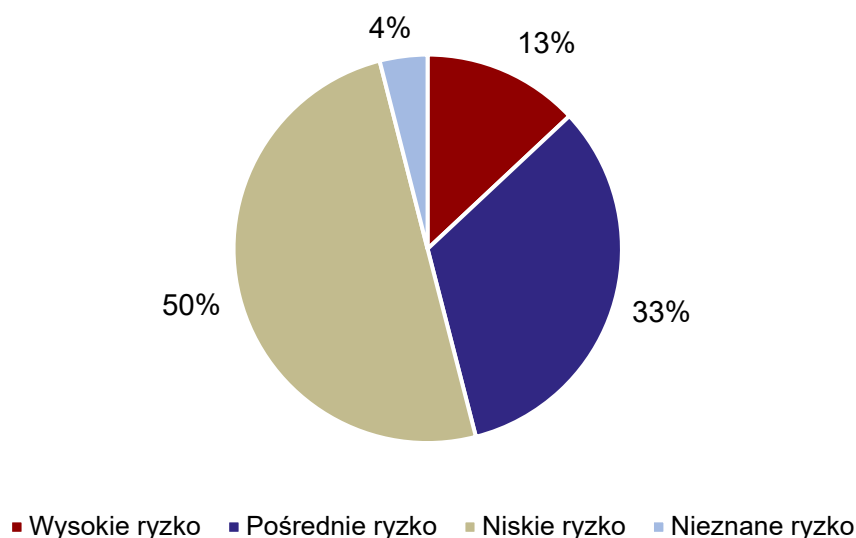
Rak piersi zlokalizowany miejscowo: brak oznak, że rak rozprzestrzenił się poza piersć.

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

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

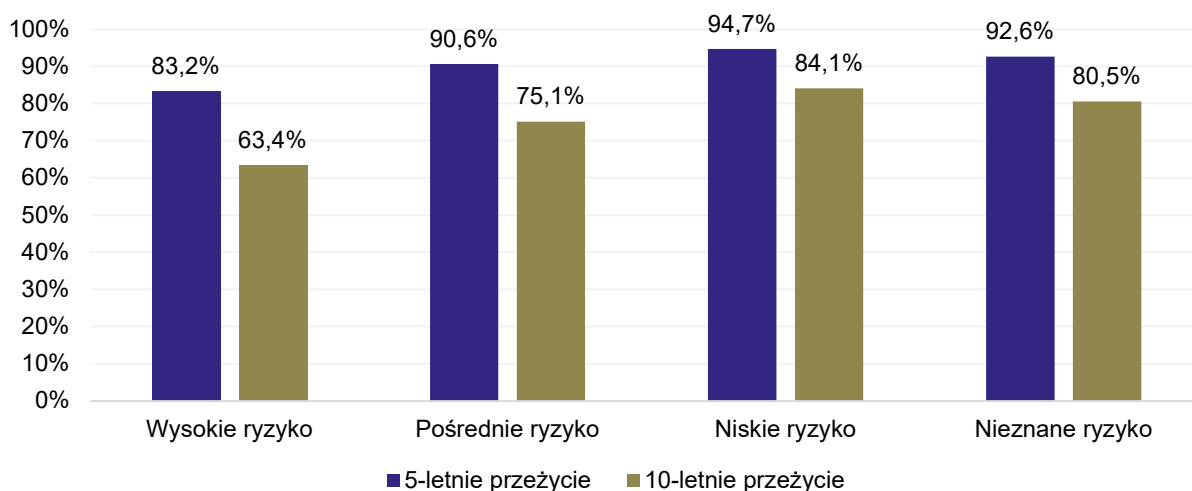
Wykres 14.

Klasyfikacja ryzyka u pacjentek z rozpoznaniem HR+/HER2- raka piersi bez przerzutów, zdiagnozowanych w Holandii (2011–2019) [8]



Wykres 15.

Odsetki 5-letnich i 10-letnich przeżyć od momentu diagnozy (2011–2019) u holenderskich pacjentek z rozpoznaniem HR+/HER2- raka piersi bez przerzutów, w zależności od grupy ryzyka [8]



2.8. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Diagnoza raka piersi stanowi znaczące obciążenie społeczno-ekonomiczne dla pacjentów, członków ich rodzin, opiekunów oraz społeczeństwa na wszystkich etapach choroby, a nawrót choroby bądź progresja do choroby przerzutowej dodatkowo je zwiększa [10, 13, 65].

WPŁYW CHOROBY NA JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTÓW

Rak piersi ze względu na wysoką liczbę diagnozowanych każdego roku przypadków stanowi nie tylko istotny problem zdrowotny, ale także ma znaczny wpływ na jakość życia chorych i ich obciążenie. Zgodnie z badaniem globalnego obciążenia chorobą z 2021 roku (GBD 2021, ang. *Global Burden of Disease Study 2021*), rak piersi odpowiadał za ponad 53% lat skorygowanych o niesprawność (DALY, ang. *Disability Adjusted Life-Years*) spowodowaną nowotworami kobiecymi (rak jajnika, rak szyjki macicy, rak macicy, rak piersi) na świecie. Obciążenie chorobowe z powodu raka piersi na wśród kobiet w wieku rozrodczym (15–49 lat) wyniosło 333,1 DALY / 100 tys. osób na świecie w 2021 roku. W Europie najwyższe obciążenie chorobowe z powodu raka piersi w 2021 roku odnotowano wśród kobiet (15–49 lat) z Europy Wschodniej (320,6 DALY / 100 tys. osób; Tabela 20). W Polsce obciążenie chorobowe z powodu raka piersi u kobiet w wieku rozrodczym również było wysokie i wynosiło 286,4 DALY / 100 tys. osób w 2021 roku [66].

Choroba niezaawansowana jaką jest wczesny rak piersi może tak samo pogarszać jakość życia chorych jak choroba zaawansowana (w stadium rozsiewu). Wyniki badania przekrojowego przeprowadzonego w Irlandii wśród 417 pacjentek z HR+/HER2- wczesnym oraz HR+/HER2 przerzutowym rakiem piersi wskazują, że nie było istotnej statystycznie różnicy w ogólnej jakości życia u pacjentek z wczesnym rakiem piersi w porównaniu z pacjentkami z przerzutowym rakiem piersi.

Ogólna jakość życia pacjentek była oceniana przy użyciu podskali hormonalnej kwestionariusza funkcjonalnej oceny terapii przeciwnowotworowej (FACT-ES, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - Endocrine Symptoms*). U pacjentek z wczesnym rakiem piersi nie było istotnej statystycznie różnicy w ogólnym stanie zdrowia, ocenianym przy użyciu kwestionariusza dotyczącego jakości życia u pacjentów z chorobą nowotworową (EORTC QLQ-C30, ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*), w porównaniu z pacjentkami z przerzutowym rakiem piersi. Pacjentki z wczesnym rakiem piersi doświadczyły statystycznie istotnego pogorszenia w domenie dotyczącej objawów endokrynologicznych i zdarzeń niepożądanych związanych z terapią hormonalną, w porównaniu z pacjentkami z przerzutowym rakiem piersi (Tabela 21) [12].

Diagnoza wczesnego raka piersi to także strach przed nawrotem choroby, a także znaczny stres dla pacjentek i zwiększone ryzyko rozwoju depresji. Wyniki badania kohortowego przeprowadzonego wśród koreańskich pacjentek wskazują, że strach przed nawrotem raka jest częstym problemem, z którym borykają się chorzy na raka piersi. Strach ten był raportowany u 153 (46%) spośród 333 pacjentek biorących udział w badaniu. Strach przed nawrotem raka piersi był statystycznie istotnie związany ze zwiększonym ryzykiem depresji u pacjentek ($p < 0,001$) oraz negatywnie wpływał na ich funkcjonowanie emocjonalne ($p < 0,001$). Wyniki badania wskazują również, że strach przed nawrotem choroby mógł pogarszać ogólną jakość życia związaną ze zdrowiem u osób, u których leczenie raka piersi przebiegło pomyślnie ($p = 0,021$) [11]. Z kolei wyniki meta-analizy, która objęła 39 badań wskazują, że po otrzymaniu diagnozy raka piersi, pacjenci często doświadczają niespecyficznego dystresu (39%), lęku (34%), stresu pourazowego (31%) i depresji (20%) [10].

Tabela 20.
Obciążenie chorobowe z powodu raka piersi u kobiet w wieku 15–49 lat w 2021 roku (dane GBD 2021) [66]

Region	DALY (liczba przypadków)	ASR / 100 tys. osób
Świat	6 659 460	333,1
Europa Centralna	100 674	299,7
Europa Wschodnia	200 253	320,6
Europa Zachodnia	329 991	288,2

ASR – standaryzowany według wieku współczynnik (ang. *age-standardized ratio*).

Tabela 21.
Jakość życia u pacjentek z wczesnym oraz przerzutowym HR+/HER2 rakiem piersi (grudzień 2020–lipiec 2022; O'Reilly 2024) [12]

Domeny/skale	Wczesny rak piersi (N = 331)		Przerzutowy rak piersi (N = 86)		Wartość p
	n	Mediana (IQR)	n	Mediana (IQR)	
FACT-ES					
Ogólna jakość życia	324	139,2 (113–156)	84	141 (120,5–156,3)	0,33
Dobrostan fizyczny	328	23 (19–26)	86	23 (19–26)	0,83
Dobrostan społeczny	329	24 (19,8–26,8)	86	23,4 (18,0–26,8)	0,87
Dobrostan funkcjonalny	330	21 (16–25)	85	19 (15–23)	<0,05
Dobrostan emocjonalny	331	18 (14–21)	86	17 (13–20)	<0,05
Objawy endokrynologiczne	328	54 (42,2–64)	84	61,4 (51,4–67)	<0,01

Domeny/skale	Wczesny rak piersi (N = 331)		Przerzutowy rak piersi (N = 86)		Wartość p
	n	Mediana (IQR)	n	Mediana (IQR)	
EORTC QLQ-C30					
Ogólny stan zdrowia	326	75,0 (58,3–83,3)	86	66,7 (50–83,3)	0,12
Skale funkcjonowania					
Funkcjonowanie fizyczne	330	86,7 (66,7–93,3)	85	73,3 (53,3–86,7)	<0,01
Funkcjonowanie w rolach (codzienne obowiązki, praca)	329	83,3 (66,7–100)	85	83,3 (50–100)	<0,05
Funkcjonowanie emocjonalne	326	75 (58,3–91,7)	86	75 (66,7–91,7)	0,27
Funkcjonowanie poznawcze	326	83,3 (50–100)	86	83,3 (66,7–100)	<0,05
Funkcjonowanie społeczne	325	100 (66,7–100)	86	83,3 (50–100)	0,07

EORTC QLQ-C30 – kwestionariusz dotyczący jakości życia u pacjentów z chorobą nowotworową (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*); FACT-ES – podskala hormonalna kwestionariusza funkcjonalnej oceny terapii przeciwnowotworowej (FACT-ES, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - Endocrine Symptoms*); IQR – rozstęp kwartylny (ang. *interquartile range*).

OBciążENIE EKONOMICZNE

Koszty bezpośrednie

W przeglądzie systematycznym Franklin 2024 analizowano koszty bezpośrednie i pośrednie towarzyszące wystąpieniu raka piersi w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Australii oraz w krajach Europy Zachodniej (Dania, Hiszpania, Holandia, Francja, Niemcy, Norwegia, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania i Włochy). Według danych literaturowych mediana rocznego kosztu leków dla pacjenta z wczesnym rakiem piersi wynosi ponad 20 tys. dolarów. Koszt leków stanowi największą część rocznych wydatków przypadających na jednego pacjenta z rakiem piersi (Tabela 22). U pacjentów z wczesnym rakiem piersi (definiowanym jako stadium I–III), opieka zdrowotna i koszty leczenia stanowiły największą część rocznych wydatków przypadających na jednego pacjenta z rakiem piersi, natomiast koszty we wszystkich kategoriach zasobów opieki zdrowotnej były niższe, niż w przypadku raka piersi w IV stadium (Wykres 16) [65].

W Polsce w latach 2016–2017 ponad 60% wydatków na programy lekowe przypadało na leczenie raka piersi. W 2022 roku wydatki na leczenie raka piersi w ramach programu lekowego stanowiły blisko 40% wydatków związanych z ośmioma programami lekowymi (Wykres 17) [13].

W Polsce w latach 2014–2019 odnotowano wzrost wartości świadczeń hospitalizacji z powodu raka piersi i wynosiła ona powyżej 100 mln zł na rok. Wyraźny spadek wartości świadczeń w 2020 roku był związany z ograniczonym dostępem pacjentów do świadczeń onkologicznych (w tym zabiegów chirurgicznych) w pierwszym roku pandemii COVID-19 (Wykres 18) [13].

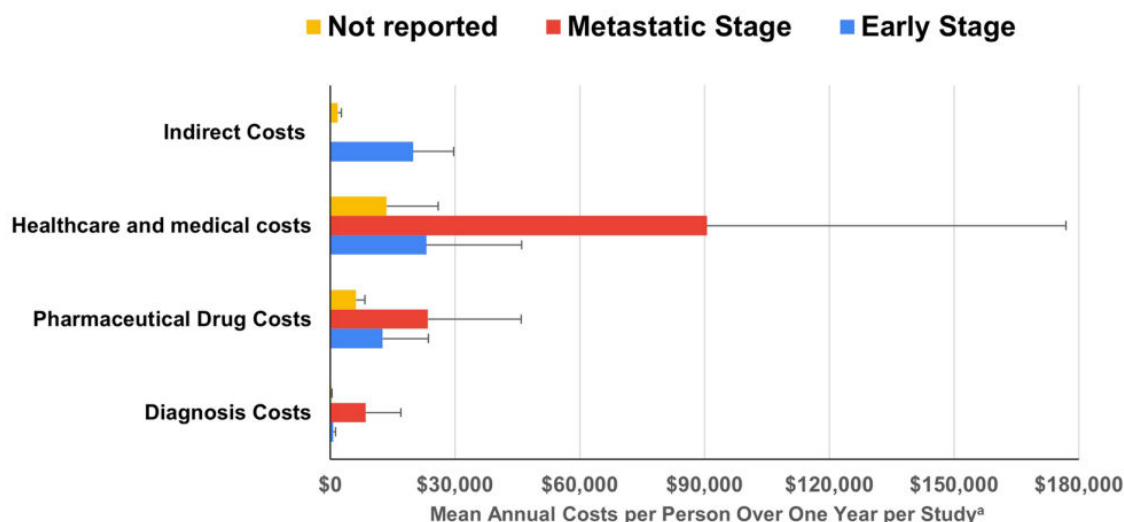
Wysokie koszty leczenia raka piersi w Polsce – w większości choroby w stadium przerzutowym – stanowią jeden z czynników, przez które należy umożliwiać skuteczne leczenie stadium niezaawansowanego i zapobieganie nawrotom i rozsiewowi choroby.

Tabela 22.
Standaryzowane koszty diagnostyki i leczenia wczesnego raka piersi (2022 rok) [65]

Stadium	Mediana kosztów na 1 pacjenta / rok			
	Koszt diagnostyki	Koszt leków	Inne koszty medyczne	Koszty pośrednie
Wczesny rak piersi	506 \$	20 027 \$	2794 \$	11 577\$

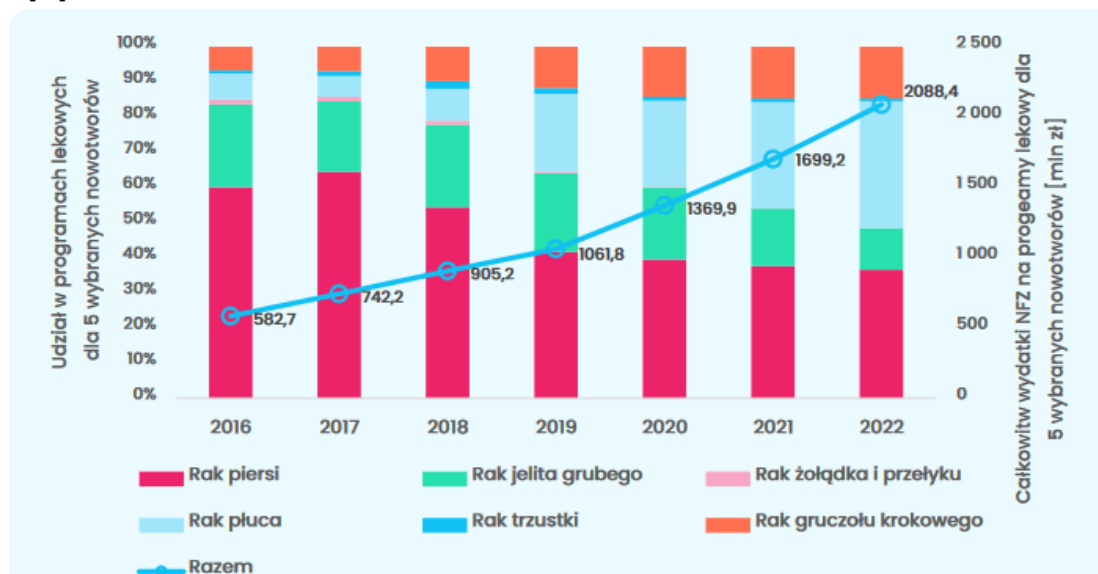
Koszty standaryzowane: dolar z 2022 roku.

Wykres 16.
Mediana i zakres raportowanych średnich rocznych kosztów na 1 pacjenta / rok z rakiem piersi według stadium nowotworu oraz kategorii zasobów opieki zdrowotnej [65]



a) Koszt jest standaryzowany (dolar z 2022 roku). Wykres opracowano na podstawie danych pochodzących z badań włączonych do przeglądu. Źródło wykresu: Franklin 2024 [65].

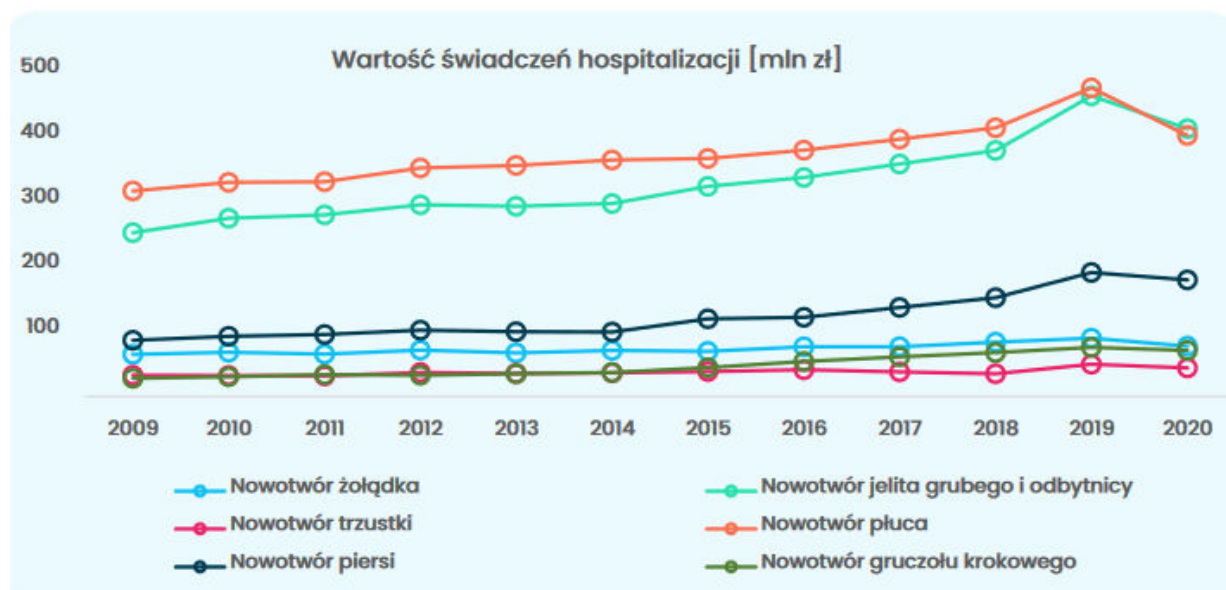
Wykres 17.
Wartość refundacji i liczba pacjentów w programach lekowych dla wybranych nowotworów w latach 2016–2022 w Polsce [13]



Źródło wykresu: Raport ALIVIA Fundacja Onkologiczna (2023) [13].

Wykres 18.

Wartość hospitalizacji z powodu wybranych nowotworów w Polsce w latach 2009–2020 [13]



Źródło wykresu: Raport ALIVIA Fundacja Onkologiczna (2023) [13].

Koszty pośrednie

Obciążenie ekonomiczne towarzyszące wystąpieniu choroby jest związane nie tylko z kosztami terapii, ale także z kosztami wynikającymi z utraconej produktywności ze względu na absencję chorobową bądź przedwczesny zgon.

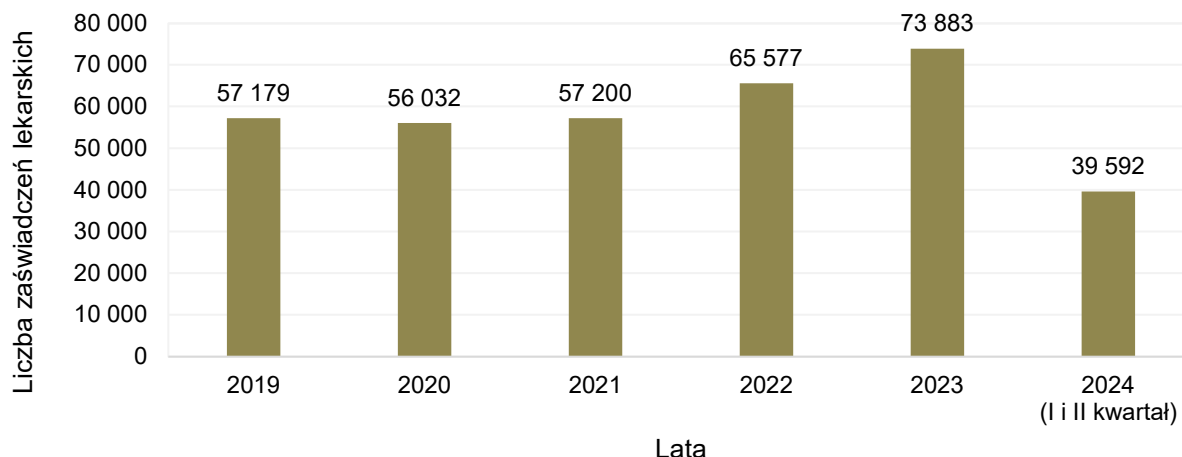
Polskie dane dotyczące utraconej produktywności u pacjentów z rakiem piersi (ICD-10: C50) pochodzą z Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS). Według danych ZUS, tylko w pierwszym i drugim kwartale 2024 roku rak piersi był powodem wydania ponad 39,5 tys. zaświadczeń lekarskich, dotyczących absencji chorobowej. Rak piersi był powodem blisko 713 tys. dni absencji chorobowej w pierwszych dwóch kwartałach 2024 roku. W 2023 roku wydano blisko 74 tys. zwolnień chorobowych z powodu raka piersi (Wykres 19).

Z tytułu czasowej niezdolności do pracy pacjentki z rakiem piersi opuściły w 2023 roku blisko 1,4 mln dni (Wykres 20), co stanowi blisko 15% spośród dni opuszczonych z powodu wszystkich chorób nowotworowych (9,4 mln) w 2023 roku.

W wyniku raka piersi chorujące tracą zdolność do pracy i według danych ZUS, rak piersi był w 2023 roku powodem wydania ponad 1,4 tys. pierwszorazowych orzeczeń rentowych oraz blisko 2,7 tys. ponownych orzeczeń rentowych (Tabela 23) [2].

Wykres 19.

Zaświadczenia lekarskie, dotyczące czasowej niezdolności do pracy z powodu raka piersi (ICD-10: C50), wydane w Polsce w latach 2019–2023 oraz pierwszym i drugim kwartale 2024 roku (dane ZUS)



Wykres 20.

Liczba dni czasowej niezdolności do pracy z powodu raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce w latach 2019–2023 oraz pierwszym i drugim kwartale 2024 roku (dane ZUS) [2]

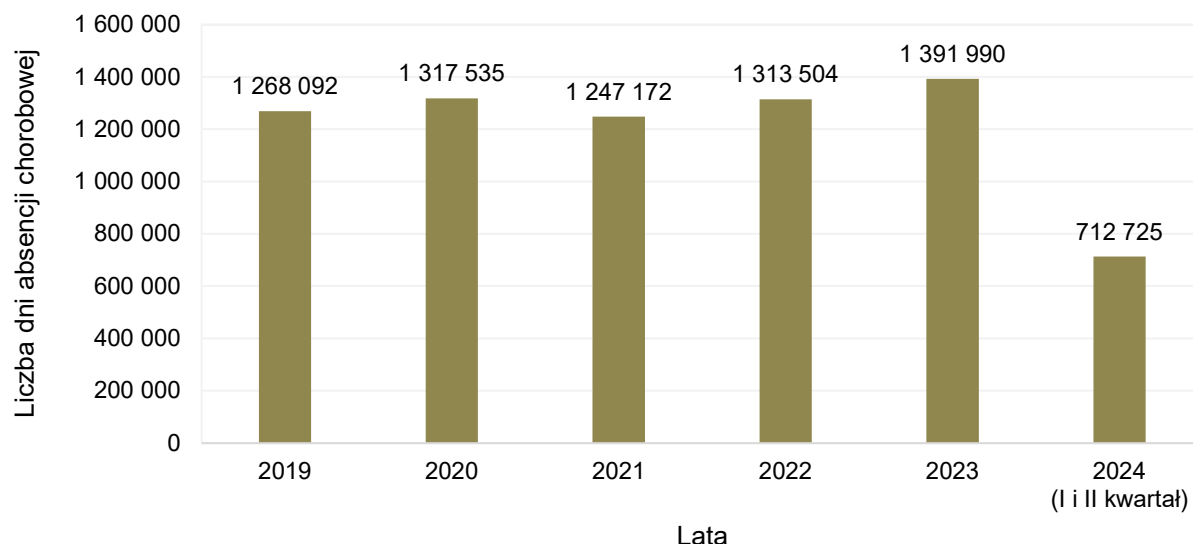


Tabela 23.

Orzeczenia rentowe ZUS wydane z powodu raka piersi (ICD-10: C50) w latach 2019–2023 (dane ZUS) [2]

Orzeczenie rentowe	Liczba wydanych orzeczeń ZUS (według lat)				
	2019	2020	2021	2022	2023
Pierwszorazowe	1369	1514	1416	1471	1468
Ponowne	2542	2975	2727	2645	2666

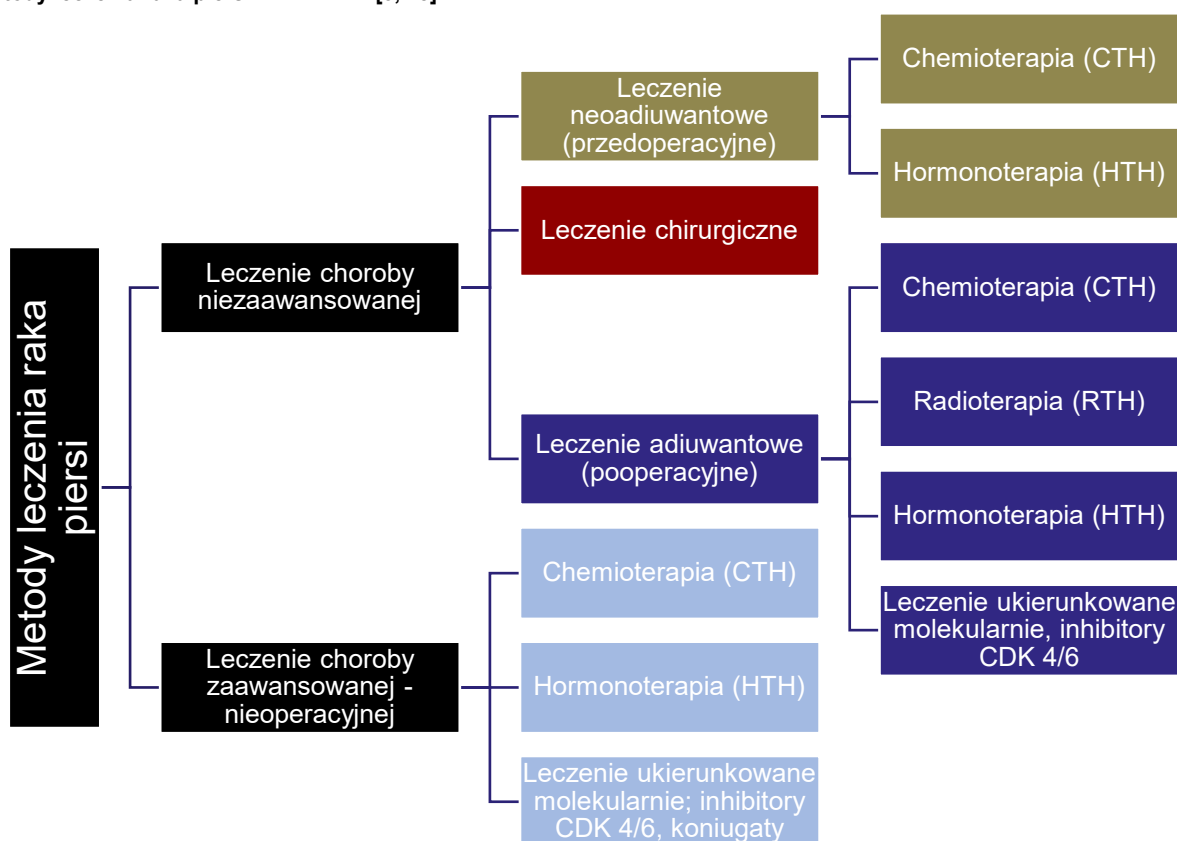
ZUS – Zakład Ubezpieczeń Społecznych.

2.9. Metody leczenia

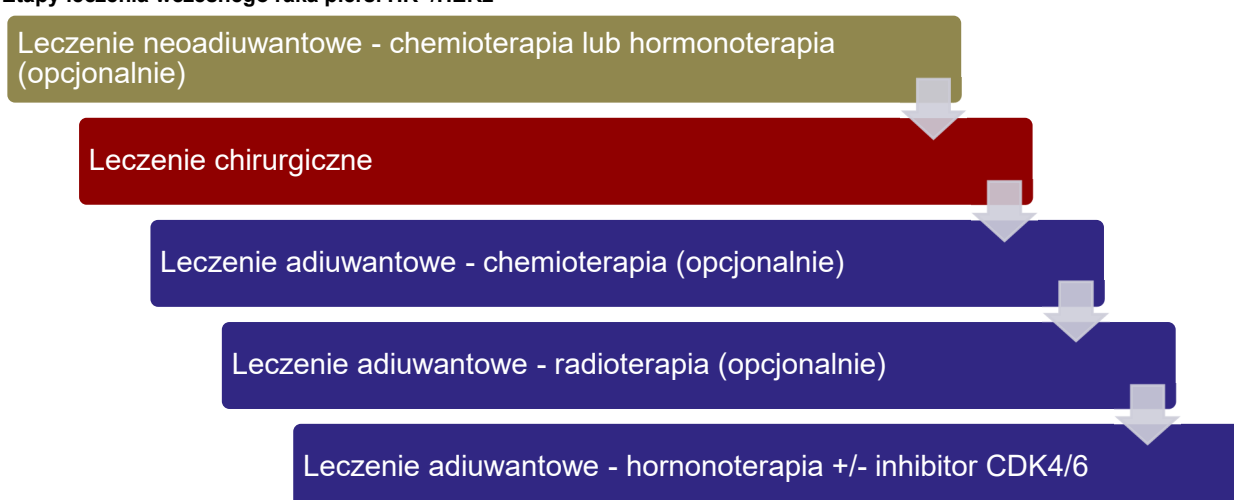
Wybór metody leczenia raka piersi jest uzależniony m.in. od jego typu histologicznego, obecności przerzutów, podtypu molekularnego, stanu sprawności, jak również wieku pacjenta oraz w przypadku kobiet od stanu menopauzalnego. Wśród metod leczenia raka piersi wyróżnić można leczenie chirurgiczne, radioterapię, a także leczenie systemowe obejmujące chemioterapię, hormonoterapię oraz leczenie ukierunkowane molekularnie (Rysunek 4) [3, 18, 67].

Postępowanie terapeutyczne we wczesnym raku piersi obejmuje kilka etapów (Rysunek 5).

Rysunek 4.
Metody leczenia raka piersi HR+/HER2- [3, 18]



Rysunek 5.
Etapy leczenia wczesnego raka piersi HR+/HER2-



Leczenie raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania polega na przeprowadzeniu operacji chirurgicznej. Do metod leczenia chirurgicznego należą zabieg oszczędzający, podczas którego usuwane są jedynie zmiany nowotworowe oraz mastektomia, czyli amputacja całej piersi pacjentki. Powszechnie w leczeniu raka piersi stosowane jest systemowe uzupełnienie leczenia chirurgicznego:

- leczenie neoadiuwantowe – przedoperacyjna chemioterapia (CTH) lub hormonoterapia (HTH),
- leczenie adiuwantowe – pooperacyjna radioterapia (RTH), CTH lub HTH [3, 4].

W HR+/HER2- raku piersi preferowaną opcją przedoperacyjnego leczenia jest HTH, a wskazania do zastosowania (neo-)adiuwantowej CTH określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych. W przypadku wątpliwości dotyczących wskazań klinicznych do wdrożenia CTH, indywidualne ryzyko nawrotu raka piersi może zostać określone przy pomocy badań sygnatury genowej takich jak Oncotype DX. W ramach przedoperacyjnej HTH najczęściej stosowane są inhibitory aromatazy, tamoksyfen lub analogi gonadoliberyny (goserelina). Radioterapia (RTH), czyli metoda leczenia z wykorzystaniem promieniowania jonizującego uszkadzającego DNA komórek nowotworowych, jest stosowana zwykle po zabiegu oszczędzającym, a rzadziej po mastektomii [3, 4]. W CTH przedoperacyjnej i pooperacyjnej u chorych na raka piersi stosuje się najczęściej schematy obejmujące leki alkilujące, antracykliny oraz taksony [3, 68].

Po zakończeniu ewentualnych RTH i CTH pooperacyjnych, w ramach hormonoterapii uzupełniającej stosuje się inhibitory aromatazy lub tamoksyfen. Pooperacyjna HTH powinna przynajmniej w części zawierać inhibitor aromatazy. **Obecnie u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu zalecanymi opcjami leczenia uzupełniającego (adiuwantowego) po leczeniu chirurgicznym i ewentualnej radio- i chemioterapii są inhibitory CDK 4/6 stosowane wraz z hormonoterapią.** [3, 4, 69].

LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE: 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. eksemetestan,
- selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM, ang. *selective estrogen receptor modulator*), tj. tamoksyfen lub toremifen,
- analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH, ang. *gonadotropin-releasing hormone*), tj. goserelina [3, 4].

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. Analogi GnRH hamują mitogenne działanie estrogenu. Ich stosowanie umożliwia rozszerzenie zakresu HTH u pacjentek przed menopauzą o IA, które są zalecane u chorych w wieku pomenopauzalnym. Ponadto, analogi GnRH mogą być stosowane jako monoterapia u chorych z przeciwskazaniem do rozpoczęcia leczenia TMX [3, 70, 71]. Lekiem stosowanym od lat w ramach 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 [3, 71].

LECZENIE UZUPEŁNIAJĄCE: 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. rybocyklib lub abemacyklib oraz
- inhibitor polimerazy poli-ADP-rybozy (PARPi) stosowany wyłącznie u pacjentów z mutacją BRCA – olaparyb [4, 43]¹.

Inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4/6

Pacjenci z wczesnym rakiem piersi mimo leczenia HTH są obciążeni ryzykiem nawrotu choroby. Pojawienie się klasy inhibitorów CDK 4/6 zmieniło paradygmat leczenia wczesnego HR+/HER2- raka piersi i w przypadku ich refundacji ma szansę poprawić rokowanie wśród tych pacjentów [9, 73].

¹ Nosiciele mutacji BRCA1/BRCA2 są najbardziej predysponowani do rozwoju raka piersi. Mutacja ta odpowiada za 5–7% raków piersi o podłożu genetycznym [72]. Olaparyb jest wskazany dla pacjentek z obecnymi mutacjami BRCA1/BRCA2 i stanowi opcję preferowaną (przed innymi – w tym inhibitorami CDK 4/6) dla tej populacji chorych. Ze względu na fakt, że olaparyb nie stanowi komparatora dla interwencji będącej przedmiotem niniejszej analizy (rybocyklib) odstąpiono od szczegółowego opisu tego leku.

Abemacyklib

Pierwszym lekiem zarejestrowanym w Unii Europejskiej we wczesnym HR+/HER2- raku piersi o wysokim ryzyku nawrotu był abemacyklib (produkt leczniczy Verzenios®, data rejestracji 1 kwietnia 2022 roku). Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu abemacyklibu w skojarzeniu z adiuwantową HTH u kobiet i mężczyzn z HR+/HER2- rakiem piersi oceniono w randomizowanym badaniu III fazy monarchE [74, 75]. W badaniu tym wysokie ryzyko nawrotu zdefiniowano na podstawie cech klinicznych i patomorfologicznych takich jak: obecność ≥ 4 węzłów chłonnych pachowych z przerzutami lub obecność 1–3 węzłów chłonnych pachowych z przerzutami, jeśli spełnione zostało co najmniej jedno z następujących kryteriów: wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm lub stopień złośliwości histologicznej G3 [74, 75]. Abemacyklib to silny i wybiórczy inhibitor CDK 4 i CDK 6 (najsilniej hamuje cyklinę D1/CDK 4). Abemacyklib uniemożliwia fosforylację białka retinoblastomy, co blokuje przejście od fazy G1 do fazy S w cyklu komórkowym, przez co prowadzi do zahamowania rozrostu guza [74, 75].

Rybocyklib

Lekiem ukierunkowanym molekularnie, który zaspokaja potrzeby medyczne chorych z wczesnym HR+/HER2- rakiem piersi o wysokim ryzyku nawrotu jest rybocyklib (produkt leczniczy Kisqali®). Lek ten został najpierw zarejestrowany w Unii Europejskiej w 2017 roku w terapii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego, przerzutowego HR+/HER2- raka piersi. Wskazanie rejestracyjne do stosowania rybocyklibu w skojarzeniu z IA w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR+), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika (HER2-) o wysokim ryzyku nawrotu zostało rozszerzone przez EMA w listopadzie 2024 roku [14].

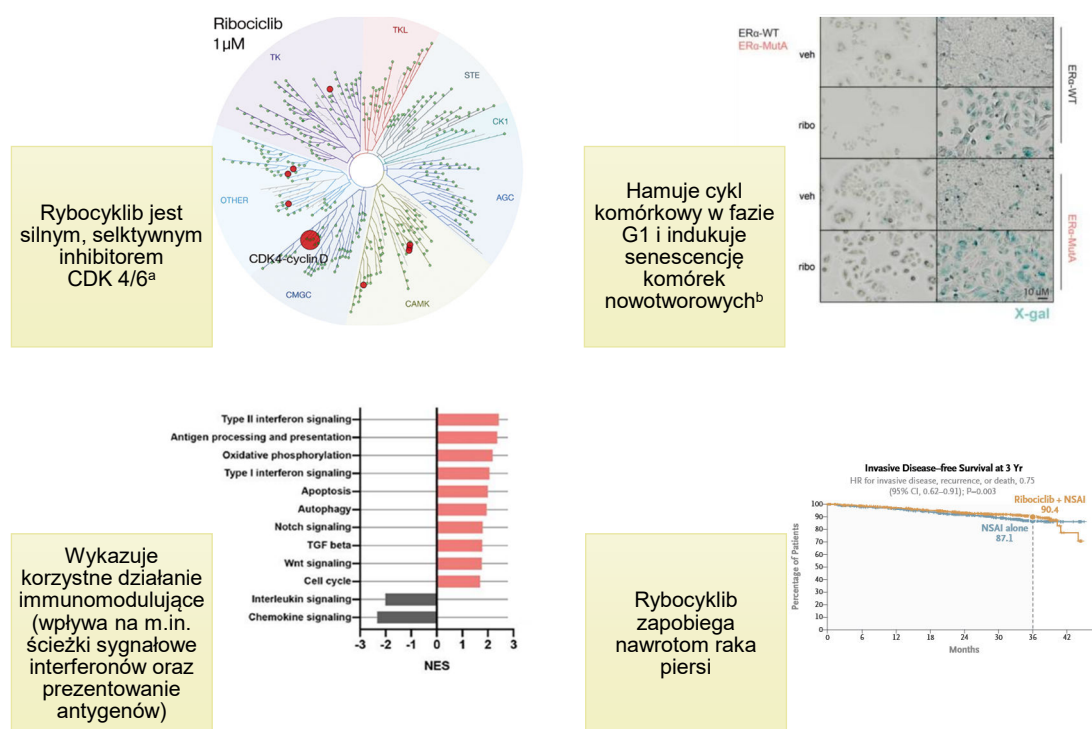
Rybocyklib należy do selektywnych inhibitorów kinaz zależnych od cyklina 4 i 6 (CDK 4/6). Mechanizm działania rybocyklibu polega na zablokowaniu kinazy CDK 4/6, co prowadzi do zmniejszenia fosforylacji białka retinoblastomy (pRb, ang. *retinoblastoma protein*). Dochodzi do zatrzymania fazy G1 cyklu komórkowego, co skutkuje zmniejszeniem proliferacji linii komórkowych raka piersi [14]. Rybocyklib jest silnym, selektywnym inhibitorem CDK 4/6, co wiąże się z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych związanych z niespecyficznym działaniem leku, w porównaniu z inhibitorami pan-CDK [76, 77]. W badaniach przedklinicznych dowiedziono, że CDK 4 odgrywa większą rolę, niż CDK 6 w ER+ raku piersi. Wykazano, że rybocyklib preferencyjnie wiąże się z CDK 4 w stosunku do CDK 6 [76, 78]. **Rybocyklib w porównaniu z innymi inhibitorami CDK 4/6 (takimi jak abemacyklib czy palbocyklib) ma zdolność do osiągnięcia najwyższego stężenia wolnego leku w organizmie, co ułatwia celowane hamowanie CDK 4, a w konsekwencji senescencję (brak możliwości podziału) i starzenie się komórek nowotworowych oraz mobilizację układu odpornościowego (Rysunek 6) [76, 77, 79, 80].**

W randomizowanym badaniu III fazy NATALEE wykazano, że terapia rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy (RBC + IA) jest skuteczniejsza od zastosowania inhibitorów aromatazy

(monoterapia IA) u kobiet i mężczyzn z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi w stadium II lub III. Leczenie skojarzone RBC + IA w porównaniu z IA w sposób istotny statystycznie wydłużyło:

- przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS) w ocenie badacza (HR = 0,72 [0,61; 0,84]),
 - przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS; HR = 0,72 [0,60; 0,85]),
 - przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS; HR = 0,72 [0,58; 0,88]) oraz
 - przeżycie wolne od nawrotu przerzutów odległych (DRFS; HR = 0,72 [0,58; 0,89]),
- zmniejszając ryzyko wystąpienia powyższych zdarzeń o około 30% [15, 16].

Rysunek 6.
Mechanizm działania i profil działania rybocyklibu [15, 76, 77, 79, 80]



a) Ogólną selektywność kinaz określa się ilościowo za pomocą KPI (ang. *kinase partition index*), w którym 1 oznacza doskonałą selektywność, natomiast 0 oznacza całkowitą nieselektywność. Rybocyklib bardziej selektywnym inhibitorem (KPI = 0,99) w porównaniu z palocyklibem (KPI = 0,96) i abemacyklibem (KPI = 0,88) [77].

b) Komórki, które ulegają starzeniu (senescencji) wybarwiają się β-galaktozydazą (X-gal) [79].

Źródła rysunków: Kim 2018 [76], Mayayo-Peralta 2021 [79], Peuker 2022 [80], Slamon 2024 [15].

Populacje chorych z wczesnym rakiem piersi HR+, HER2-, które mogą być leczone Inhibitorami kinaz zależnych od cyklin 4/6

Populacje rejestracyjne obu inhibitorów CDK 4/6 rybocyklibu i abemacyklibu pokrywają się jedynie w pewnej części. Wskazanie rejestracyjne dla rybocyklibu jest szersze niż dla abemacyklibu, obejmując m.in. szerszą grupę chorych ze stadium zaawansowania IIA czy IIIB, a także chorych ze stadium II i III z cechą N0 – co istotne, są to pacjenci, których również cechuje wysokie ryzyko nawrotu raka piersi i niekorzystne rokowanie (Rysunek 7). **Rybocyklib w porównaniu z abemacyklibem jest zatem przeznaczony dla szerszej grupy chorych narażonych na nawrót choroby i obciążonych niekorzystnym rokowaniem.**

Rysunek 7.**Porównanie definicji populacji pacjentów kwalifikowanych do badań NATALEE dla rybocyklu i monarchE dla abemacyklu [81]**

N0 not allowed in monarchE

AJCC Anatomical Staging ¹	TN (M0)	NATALEE ^{2,3}	monarchE ⁴
Stage IIA	T0N1	✓	Only if grade 3 or Ki-67 ≥20%
	T1N1	✓	Only if grade 3 or Ki-67 ≥20%
	T2N0	Only if G3 or G2 with Ki-67 ≥20% or high genomic risk ^a	✗
Stage IIB	T2N1	✓	Only if grade 3 or Ki-67 ≥20%
	T3N0	✓	✗
Stage IIIA	T0N2	✓	✓
	T1N2	✓	✓
	T2N2	✓	✓
	T3N1	✓	✓
	T3N2	✓	✓
Stage IIIB	T4N0	✓	✗
	T4N1	✓	Only if tumor size ≥5 cm or grade 3 or Ki-67 ≥20%
	T4N2	✓	✓
Stage IIIC	Any TN3	✓	✓

In monarchE, relatively few patients with stage II were allowed:
 • N1 allowed only if grade 3 or Ki-67 ≥20%

In monarchE, within stage III,
 • N0 not allowed (in IIIB)
 • N1 (whether in IIIA or IIIB) allowed only if tumor size ≥5 cm, grade 3, or Ki-67 ≥20%

Figure 4. Comparison of NATALEE and monarchE populations.

AJCC, American Joint Committee on Cancer; G, grade; M, metastasis; N, node; NA, not applicable; T, tumor.

Źródło grafiki: [81]

2.10. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

W celu oceny skuteczności terapii onkologicznych wykorzystuje się różne punkty końcowe, w tym te, które są związane z czasem (informujących o momencie wystąpienia interesującego zdarzenia m.in. progresji choroby/zgonu). W ocenie skuteczności terapii adiuwantowych, których celem jest opóźnienie lub redukcja nawrotu choroby dużą rolę odgrywają punkty końcowe związane z oceną dalszego przebiegu choroby. Wśród ocenianych punktów końcowych wykorzystywanych w ocenie skuteczności leczenia adiuwantowego znajdują się:

- iDFS (ang. *invasive disease-free survival*) – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (czas od momentu randomizacji do momentu wystąpienia pierwszego miejscowego inwazyjnego nawrotu raka piersi, regionalnego inwazyjnego nawrotu raka piersi, odległego nawrotu raka piersi, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, wystąpienia inwazyjnego raka w drugiej piersi lub wystąpienia drugiego pierwotnego, inwazyjnego raka [z wyłączeniem raka podstawnkomórkowego oraz płaskonabłonkowego skóry]),
- DDFS (ang. *distant disease-free survival*) – przeżycie wolne od przerzutów odległych (czas od randomizacji do momentu wystąpienia pierwszego odległego nawrotu, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub drugiego pierwotnego, inwazyjnego raka [z wyłączeniem raka podstawnkomórkowego oraz płaskonabłonkowego skóry]),
- RFS (ang. *recurrence-free survival*) – przeżycie wolne od nawrotu choroby (czas od randomizacji do momentu wystąpienia pierwszego miejscowego inwazyjnego nawrotu raka piersi, regionalnego inwazyjnego nawrotu raka piersi, odległego nawrotu raka piersi lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny),

- DRFS (ang. *distant relapse-free survival*) – przeżycie wolne od nawrotu odległego (czas od randomizacji do momentu wystąpienia pierwszego odległego nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny) oraz
- LRRFS (ang. *loco-regional recurrence free survival*) – przeżycie wolne od lokoregionalnego nawrotu (zastępczy punkt końcowy, definiowany jako czas od randomizacji do momentu wystąpienia pierwszego zdarzenia: miejscowego [ipsilateralnego] inwazyjnego nawrotu raka piersi, regionalnego inwazyjnego nawrotu raka piersi lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny),
- oraz OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite (czas od randomizacji do zgonu).

W badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej terapii (NATALEE) w ocenianym wskazaniu wykorzystano standaryzowane definicje punktów końcowych (STEEP, ang. *Standardized Definitions for Efficacy End Points*) opracowane dla badań dotyczących adiuwantowego leczenia raka piersi (wersja 1.0; Tabela 24) [82].

Tabela 24.
Proponowane STEEP w badaniach klinicznych dotyczących stosowania leczenia adiuwantowego w raku piersi (zmodyfikowane kryteria STEEP z Tabeli 2, pochodzącej z publikacji Hudis 2007 [82])

STEEP ^a	Punkt końcowy [66]					
	OS	iDFS	DDFS	RFS	DRFS	LRRFS
Nawrót ipsilateralny inwazyjnego raka piersi	X	✓	X	✓	X	✓
Miejscowy/regionalny nawrót inwazyjnego raka piersi	X	✓	X	✓	X	✓
Odległy nawrót ^b	X	✓	✓	✓	✓	X
Zgon z powodu raka piersi	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Zgon z powodu innego, niż rak piersi	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Zgon z nieznanego przyczyny	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Inwazyjny rak w drugiej piersi ^c	X	✓	X	X	X	X
Ipsilateralny DCIS	X	X	X	X	X	X
DCIS w drugiej piersi	X	X	X	X	X	X
Drugi pierwotnie inwazyjny rak (inny, niż rak piersi) ^d	X	✓	✓	X	X	X

DCIS – rak przewodowy (ang. *ductal carcinoma in situ*); STEEP – standaryzowane definicje punktów końcowych (ang. *Standardized Definitions for Efficacy End Points*).

✓ – spełnione kryterium dla punktu końcowego; X – nie dotyczy.

a) Rak zrazikowy *in situ* nie został uwzględniony jako zdarzenie w STEEP, ponieważ nie jest uważany za bezpośredniego prekursora raka piersi.

b) Należy również podać miejsce pierwszego przerzutu, używając odpowiedniego terminu.

c) Termin „inwazyjny rak w drugiej piersi” jest preferowany ponieważ jest mniej niejednoznaczny niż „drugi pierwotny rak piersi”. Ipsilateralny inwazyjny rak piersi jest uznawany za nawrót.

d) Drugi pierwotny rak (inny niż rak piersi) nie powinien obejmować podstawonokomórkowych lub płaskonabłonkowych raków skóry, ani nowych raków *in situ* w dowolnym miejscu.

W ramach oceny bezpieczeństwa terapii stosuje się następujące punkty końcowe:

- AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*) – pojawienie się (lub pogorszenie wcześniej istniejących) niepożądanych symptomów lub stanów medycznych,
- TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*) – wystąpienie zdarzeń niepożądanych, które rozpoczęły się lub nasiliły w okresie leczenia,
- SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*) – każde niepożądane zdarzenie, spełniające co najmniej jeden z warunków:
 - jest śmiertelne,

- zagraża życiu (zdarzenie niepożądane w opinii badacza naraża pacjenta na bezpośrednie ryzyko zgonu w momencie jego wystąpienia),
- wymaga hospitalizacji lub przedłużenia zaistniałej hospitalizacji,
- powoduje trwałą lub znaczną niepełnosprawność/niezdolność do pracy,
- stanowi wrodzoną anomalię/wadę wrodzoną lub
- jest istotne z medycznego punktu widzenia (definiowane jako zdarzenie, które zagraża pacjentowi lub może wymagać interwencji medycznej/chirurgicznej, aby zapobiec wystąpieniu któregośkolwiek z wyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych) oraz
- zgony – wystąpienie zgonu (w tym zgony zaistniałe w trakcie leczenia i po leczeniu).

Do oceny bezpieczeństwa terapii służą powszechne kryteria dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Kryteria te umożliwiają klasyfikację oraz stosowanie właściwych, ujednoliconych nazw zdarzeń niepożądanych. W badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej terapii NATALEE korzystano z wersji 4.03. kryteriów CTCAE.

Rak piersi w dużym stopniu wywiera wpływ na jakość życia pacjentów, dlatego w badaniach wykorzystywane są kwestionariusze umożliwiające ocenę jakości życia:

- EORTC QLQ-C30,
- EORTC QLQ-BR23 oraz
- EQ-5D-5L.

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 [83].

W badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej terapii w ocenianym wskazaniu wykorzystano wersję 3.0 kwestionariusza EORTC QLQ-C30.

Dla bardziej szczegółowej oceny jakości życia u pacjentek z rakiem piersi utworzony został kwestionariusz EORTC QLQ-BR23. Kwestionariusz ten składa się z 5 skal, z których każda złożona jest od kilku to kilkunastu pytań:

- skale oceniające stan funkcjonalny:
 - wizerunek ciała,
 - funkcjonowanie seksualne,
- skale oceniające zdarzenia niepożądane:
 - zdarzenia niepożądane,
 - objawy ze strony piersi,

- objawy ze strony ramienia [84].

Ponadto, kwestionariusz EORTC QLQ-BR23 zawiera 3 pojedyncze pytania dotyczące:

- zainteresowania życiem seksualnym,
- rokowania,
- obaw związanych z utratą włosów [84].

Suma możliwych do uzyskania punktów w powyższych skalach kwestionariusza EORTC QLQ-BR23 zawiera się w przedziale 0–100 pkt. Im wyższa wartość uzyskana w danej skali tym większe nasilenie badanej cechy [84]. W badaniu rejestracyjnym dla wnioskowanej terapii w ocenianym wskazaniu wykorzystano wersję 1.0 kwestionariusza EORTC QLQ-BR23.

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 z nich opisuje się stan zdrowia i jest on oceniany według 5-stopniowej skali w 5 kategoriach:

- poruszanie się,
- samoobsługa,
- zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek),
- ból / dyskomfort
- niepokój / przygnębienie [83, 85].

Druga część kwestionariusza EQ-5D-5L zawiera skalę wartościowania, na której pacjent zaznacza ogólną ocenę swojego zdrowia przy użyciu wizualnej skali analogowej (VAS, ang. *visual analog scale*) [83, 85].

Ponadto, do określenia poziomu lęku i depresji odczuwanych przez pacjenta wykorzystano również szpitalną skalę lęku i depresji (HADS, ang. *hospital anxiety and depression scale*). Kwestionariusz HADS składa się z dwóch niezależnie ocenianych podskal. W każdej z nich znajduje się 7 elementów, które są oceniane przez chorego w 4-stopniowej skali Likerta (0–3 punkty). Zakres możliwych do uzyskania punktów w podskalach dla lęku i depresji mieści się w zakresie od 0–21 punktów. Uzyskanie wyższych wyników świadczy o możliwości występowania nasilonych objawów lękowych lub depresyjnych. Rezultaty dla każdej z podskal HADS interpretuje się w następujący sposób:

- 0–7 punktów: prawidłowe wyniki,
- 8–10 punktów: graniczny poziom,
- ≥11 punktów: nieprawidłowe wyniki, wskazujące na prawdopodobieństwo występowania zaburzeń lękowych/depresyjnych [86, 87].

2.11. Ocena wpływu surogatów na punkty końcowe istotne dla pacjentów

Przeżycie całkowite (OS), które definiuje się jako czas od randomizacji pacjentki lub rozpoczęcia leczenia do jego zgonu jest podstawowym (I-rzędowym) punktem końcowym w ocenie skuteczności terapii onkologicznych. Zaletami OS jest prostota pomiaru, znamienność kliniczna oraz łatwość w interpretacji wyników. Wadą jest natomiast fakt, że na OS mają wpływ kolejno stosowane metody i linie leczenia oraz konieczność zastosowania odpowiednio długiego czasu obserwacji w celu uzyskania wiarygodnych wyników (w przypadku wskazań dotyczących wczesnego raka piersi czas obserwacji jest bardzo długi wynosząc co najmniej kilka lat). Z tego względu obecnie poszukuje się zastępczych punktów końcowych (surogatów) dla OS, wykazujących silny związek z OS, a wymagających krótszego czasu obserwacji [88].

W ramach przeprowadzonego przeglądu doniesień naukowych zidentyfikowano szereg prac, w ramach których analizowano zasadność i możliwość wnioskowania o skuteczności terapii adiuwantowych wczesnego raka piersi w oparciu o surogaty. W publikacji Hudis 2007 zaproponowano standaryzowane definicje punktów końcowych (STEEP, ang. *Standardized Definitions for Efficacy End Points*), które mogą być stosowane w badaniach dotyczących leczenia adiuwantowego raka piersi. Wśród zastępczych punktów końcowych dla OS wyróżniono m.in.

- przeżycie wolne od choroby (DFS),
- przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS),
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS),
- przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS)
- oraz przeżycie wolne od nawrotu przerzutów odległych (DRFS).

Autorzy publikacji Hudis 2007 zwrócili również uwagę na to, że DFS jest często stosowanym surogatem w ocenie skuteczności pooperacyjnego leczenia u chorych z rakiem piersi w stadiach I, II i IIIA. Podkreślono, że oczekiwanie na dojrzałe wyniki OS może spowolnić rozwój skutecznych terapii adiuwantowych w raku piersi, a DFS może być wskaźnikiem pozwalającym na wczesną ocenę poprawy przeżycia u chorych [82].

Zależność pomiędzy OS a punktami końcowymi iDFS, DFS, DDFS, RFS oraz DRFS w populacji pacjentek z wczesnym rakiem piersi była przedmiotem wielu badań i opracowań zbiorczych. Wykazano istnienie zależności (o różnej sile – w zależności od publikacji) pomiędzy analizowanymi punktami końcowymi (Tabela 25):

- Po przeanalizowaniu danych z bazy Concert AI Patient360 w ramach pracy Graff 2024 [89], wykazano istnienie statystycznie istotnie silnej korelacji iDFS z OS w ogólnej populacji chorych na wczesnego raka piersi (korelacja Pearsona: $r = 0,91$, $p < 0,001$; korelacja rang Spearmana: $\rho = 0,88$; $p < 0,001$). Wyniki te zostały również potwierdzone analizą IMI (ang. *iterative multiple*

imputation algorithm), w której uzyskano $\rho > 0,8$, świadczący o istnieniu bardzo silnej korelacji ($\rho_{\text{IMI}} = 0,83$, $p < 0,001$). Przeprowadzone zostały również analizy w podgrupach. Wykazano, że występuje silna korelacja między OS, a iDFS u pacjentów otrzymujących HTH, niezależnie od sekwencji leczenia (otrzymywanie najpierw niesteroidowych IA lub TMX) [89].

- Celem publikacji Blondeaux 2024 [90] była ocena, czy zmiany w zastępczych punktach końcowych (STEEP, wersja 2.0) mogą być wykorzystane do przewidywania zmian w OS w badaniach dotyczących adiuwantowego raka piersi. Wykazano, że korelacja z OS dla każdego z zastępczych punktów końcowych (DFS, DDFS, DRFS, RFS) była silna, ponieważ uzyskano wartości tau (τ) Kendalla powyżej 0,7. Wykazano również silną korelację 8-letniego OS z 5-letnimi wynikami dla zastępczych punktów końcowych ($R^2 \geq 0,95$).
- Do systematycznego przeglądu Untch 2024 [91] włączono 14 badań RCT. W przeprowadzonej analizie wykazano, że istnieje statystycznie istotna ($p < 0,001$) korelacja między DFS oraz OS w adiuwantowym leczeniu raka piersi.
- W publikacji Gogate 2023 [92] przeprowadzono systematyczne przeszukanie literatury oraz analizę korelacji surogatów (m.in. DFS) z OS w adiuwantowym i neoadiuwantowym leczeniu HR+/HER2- raka piersi. Korelacja między DFS oraz OS wynosiła $R = 0,83$. Odnotowano również istnienie umiarkowanej korelacji między 1-rocznymi, 2-letnimi i 3-letnimi wynikami dla DFS, a 5-letnimi wynikami OS (odpowiednio $r = 0,69$, $r = 0,75$, $r = 0,76$; $p < 0,0001$ dla wszystkich porównań).
- Metaanaliza Savina 2017 [93] obejmowała 5 randomizowanych badań (11 676 pacjentów z rakiem piersi). Wyniki analiz wsparły stosowanie iDFS jako surogatu OS u chorych z rakiem piersi. Wykazano, że iDFS był silnie skorelowany z OS w analizie na poziomie pacjentów ($r \geq 0,98$), a także w analizie na poziomie badań ($R^2 = 0,78$ dla modelu regresji liniowej ważonego wielkością próby oraz $R^2 = 0,87$ dla dwuetapowego modelu Burzykowskiego, Molenbergha oraz Buyse'a).
- Analiza danych pochodzących z rejestru SEER w pracy Robson 2024 [94] wykazała, że zastępcze punkty końcowe DFS, iDFS, DDFS są statystycznie istotnie ($p < 0,001$ dla każdego porównania) skorelowane z OS u pacjentów ≥ 66 roku życia z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi, co podkreśla potencjalną użyteczność tych punktów końcowych w badaniach obejmujących również populację starszych pacjentów [94].
- W badaniu López-Tarruella 2024 [95] przeprowadzono analizę dotyczącą wykorzystania zastępczych punktów końcowych STEEP w badaniach oceniających skuteczność stosowania adiuwantowej CTH u pacjentów z HR+/HER2- rakiem piersi o pośrednim oraz wysokim ryzyku nawrotu. Za zasadne uznano stosowanie zastępczych punktów końcowych: iDFS, DDFS, DRFS i RFS, ponieważ były one skorelowane z OS.

Ponadto, w badaniu ankietowym Beusterien 2021 wskazano, że 5-letnie iDFS było najważniejszym spośród ocenianych atrybutów dla pacjentów z wczesnym HR+/HER2- rakiem piersi ($N = 300$), a także dla onkologów ($N = 200$) (Wykres 21). Wśród najważniejszych atrybutów chorzy wskazywali 5-letnie iDFS (35,9%), redukcję ryzyka wystąpienia neutropenii (18,2%) i biegunki (15,5%). Klinicyści uznali za istotne kolejno: 5-letnie iDFS (44,8%), redukcję ryzyka pojawienia się u pacjentów neutropenii (13,6%) oraz biegunki (15,1%). Punkt końcowy iDFS był wskazywany przez chorych na wczesnego raka piersi

oraz lekarzy 2–3 razy częściej, niż redukcja ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (neutropenii i biegunki). Sugeruje to, że pacjenci są bardziej skłonni zaakceptować ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w zamian za większą skuteczność leczenia, którą oferuje im dana terapia. 5-letnie iDFS było również jednym z ważnych atrybutów dla płatników (N = 60) [96].

W wytycznych EMA dotyczących oceny klinicznej przeciwnowotworowych produktów leczniczych wskazano, że w ustalonych obszarach terapii adiuwantowej (tj. w leczeniu raka piersi i raka jelita grubego) dane dotyczące DFS i bezpieczeństwa są wystarczające, aby lek został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Wyniki dla dojrzałego OS mogą być dostarczone do EMA już po zatwierdzeniu produktu leczniczego przez Agencję [97].

Oprócz opisanych powyżej publikacji, zidentyfikowano listę zastępczych punktów końcowych, opublikowaną przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*). Surogaty te stanowiły podstawę zatwierdzenia leków przez FDA. Wskazano, że DFS został uwzględniony zarówno w tradycyjnym, jak i przyspieszonym procesie zatwierdzania leków stosowanych w terapii guzów litych – w tym w raku piersi [98]. Ponadto, FDA w ocenie dotyczącej produktu leczniczego Kisqali® wskazała, że zastosowanie zastępczych punktów końcowych wg STEEP (wersja 1.0) w badaniu NATALEE było zasadne. Amerykańska agencja wskazała również, że mimo, iż badanie NATALEE nie zostało zaprojektowane tak, aby formalnie oceniać drugorzędowe punkty końcowe, to ze względu na niską liczbę zgonów, punkty takie jak RFS oraz DDFS mają znaczenie kliniczne i wspierają wyniki iDFS [99].

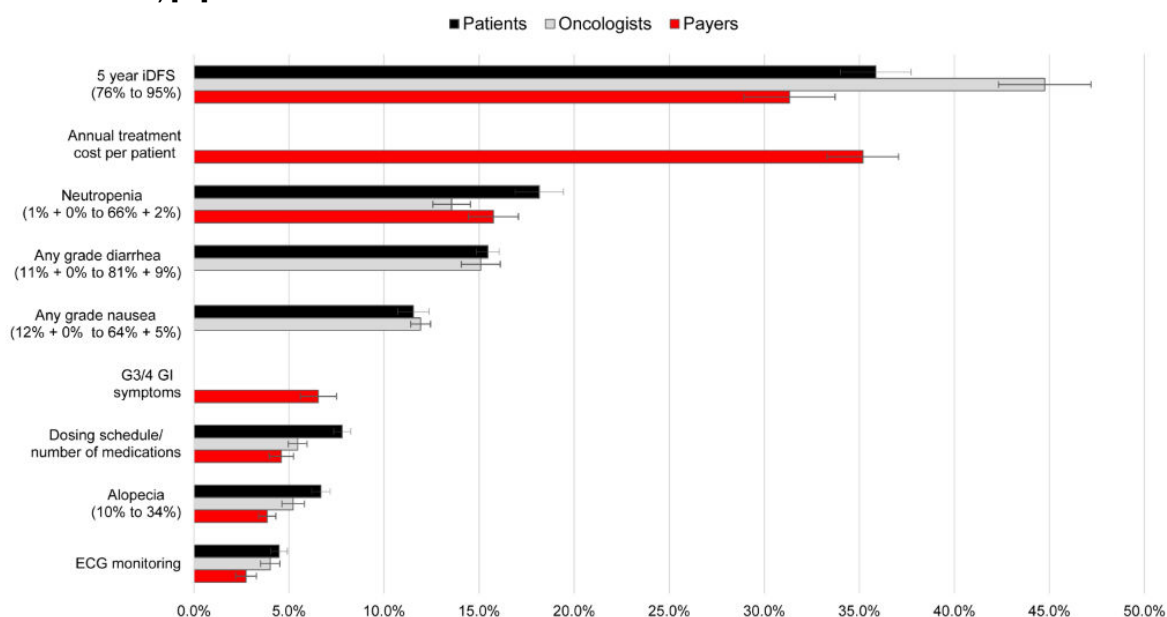
W raporcie EMA dotyczącym rejestracji Kisqali® wskazano, że zaproponowane przez Wnioskodawcę punkty końcowe zostały zatwierdzone przez Agencję. Wnioskodawcy zalecono gromadzenie danych dla iDFS (w celu zapewnienia analiz zgodnych z zasadami cenzurowania danych wg EMA) oraz dla OS. W raporcie wskazano, że podmiot odpowiedzialny konsultował z FDA zasadność wykorzystania OS jako punktu końcowego. Zaznaczono, że liczba zdarzeń dla OS będzie niska, ze względu na charakterystykę populacji (pacjentów z wczesnym rakiem piersi w II oraz III stadium) [100].

Co więcej, iDFS i DRFS zostały uznane za akceptowalne punkty końcowe przez EMA oraz agencje: CADTH, IQWiG, NICE oraz SMC w raportach dotyczących oceny innego inhibitora CDK4/6 (abemacyklibu) stosowanego w w adiuwantowej terapii HR+/HER2- wczesnego raka piersi z zajęciem węzłów chłonnych, o wysokim ryzyku nawrotu. Abemacyklib został zatwierdzony w Unii Europejskiej we wczesnym raku piersi oraz otrzymał pozytywną rekomendację i jest refundowany w Kanadzie, Niemczech oraz Wielkiej Brytanii [101–106]. Kanadyjscy eksperci kliniczni wskazali, że w przypadku terapii adiuwantowych celem jest zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby oraz poprawa przeżywalności (do oceny poprawy przeżywalności stosowany jest zarówno OS, jak i iDFS oraz DRFS) [103]. Brytyjscy eksperci kliniczni wskazali, że DFS jest powszechnie akceptowanym zastępczym punktem końcowym dla OS, a iDFS z powodzeniem był wykorzystywany jako surogat OS w wielu badaniach. W opinii NICE, iDFS jest odpowiednim punktem końcowym do podejmowania decyzji refundacyjnych [101]. Eksperci kliniczni, których opinii zasięgało SMC wskazali, że abemacyklib, oferując poprawę z zakresie iDFS, stanowi postęp terapeutyczny w omawianym wskazaniu klinicznym [102].

Podsumowując, w wyżej wymienionych publikacjach udowodniono zasadność przyjmowania takich punktów końcowych jak (i)DFS, a także DDFS, RFS i DRFS jako surogatów OS w ocenie adiuwantowej terapii w HR+/HER2- wczesnym raku piersi. Wykazano, że w badaniach klinicznych we wczesnym raku piersi iDFS jest znaczącym zastępczym punktem końcowym dla OS. Ponadto iDFS jest również istotnym punktem końcowym z perspektywy pacjentów, klinicystów i płatników.

Wykres 21.

Znaczenie atrybutów związanych z leczeniem wczesnego raka piersi dla pacjentów, onkologów oraz płatników (Beusterien 2021) [96]



Źródło wykresu: Beusterien 2021 [96]. Szacunki są zaprezentowane wraz z 95% CI.
ECG – elektrokardiogram; G – stopień; GI – układ pokarmowy.

Tabela 25.

Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad rakiem piersi

Autor i rok publikacji [ref]	Cel	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (n chorych)	Wnioski
Blondeaux 2024 [90]	Analiza dotycząca możliwości wykorzystania zastępczych punktów końcowych do przewidywania zmian w OS w badaniach RCT dotyczących adiuwantowego leczenia wczesnego raka piersi	Uwzględniono dane z 6 badań RCT (MIG1, MIG5, GIM2, GIM3, GIM4, GIM6), przeprowadzonych przez grupy badawcze GIM i MIG w latach 1992–2012. Przed przestąpieniem do analiz przeszukano Medline (do 15 listopada 2023)	OS, DFS, DDFS, DRFS, RFS	6 badań RCT (n = 12 397 [w tym n = 7 718 chorych z HR+/HER2- rakiem piersi])	Analizy wspierają stosowanie: • DFS ($R^2 = 0,95$, τ Kendalla = 0,75), • DDFS ($R^2 = 0,95$, τ Kendalla = 0,82), • DRFS ($R^2 = 0,96$, τ Kendalla = 0,84) oraz • RFS ($R^2 = 0,96$; τ Kendalla = 0,80) jako punkty końcowe w badaniach dotyczących adiuwantowego leczenia wczesnego raka piersi
Graff 2024 [89]	Analiza dotycząca możliwości wykorzystania iDFS jako zastępczego punktu końcowego dla OS u pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi w stadium II lub III, którzy otrzymywali leczenie adiuwantowe	Dane pochodzące z bazy Concert AI Patient360 (1 stycznia 1995–30 kwietnia 2021)	OS, iDFS	ND (n = 3133)	Wyniki analiz korelacji Pearsona (r), korelacji rang Spearmana (ρ) oraz estymacji korelacji IMI (ρ_{IMI}) wskazują na silną korelację między iDFS i OS oraz wspierają stosowanie iDFS jako surogatu OS w badaniach dotyczących HR+/HER2- raka piersi: 1. W populacji ogólnej chorych: • $r = 0,91$; $\rho = 0,88$; $\rho_{IMI} = 0,83$, 2. W grupie leczonej HTH:

Autor i rok publikacji [ref]	Cel	Źródła informacji (data przeszukania)	Oceniane punkty końcowe	N badań (n chorych)	Wnioski
					• pacjenci leczeni najpierw niesteroidowymi IA: $r = 0,92$; $\rho = 0,89$; $\rho_{\text{IMI}} = 0,83$; • pacjenci leczeni najpierw TMX: $r = 0,88$; $\rho = 0,87$; $\rho_{\text{IMI}} = 0,81$.
López-Tarruella 2024 [95]	Analiza zależności między iDFS, DDFS, DRFS, RFS, a OS w adiuwantowej CTH u pacjentów z HR+/HER2- rakiem piersi o pośrednim oraz wysokim ryzyku nawrotu	Uwzględniono dane z 8 badań (GEICAM oraz TRIO)	OS, iDFS, DDFS, DRFS, RFS	8 badań (n = 14 473)	Analizy wspierają stosowanie kryteriów STEEP (wersja 2.0) jako zastępczych punktów końcowych w badaniach adiuwantowej CTH, ponieważ punkty końcowe STEEP były skorelowane z OS: • iDFS ($R^2_{\text{WLS}} = 0,89$), • DDFS ($R^2_{\text{WLS}} = 0,72$), • DRFS ($R^2_{\text{WLS}} = 0,62$), • RFS ($R^2_{\text{WLS}} = 0,64$).
Robson 2024 [94]	Analiza zależności między OS, DFS, iDFS, DDFS, a OS u pacjentów ≥ 66 roku życia z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi w stadium I–III	Dane z rejestru SEER (2010–2019)	OS, DFS, iDFS, DDFS	ND (n = 28 655 [w tym n = 25 899 chorych z HR+/HER2- rakiem piersi])	Wykazano, że DFS, iDFS i DDFS są statystycznie istotnie ($p < 0,001$) skorelowane z OS u starszych pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi: • DFS ($r = 0,51$), • iDFS ($r = 0,58$), • DDFS ($r = 0,60$).
Untch 2024 [91]	Analiza zależności między DFS, a OS w adiuwantowym leczeniu wczesnego HR+/HER2- raka piersi	Embase, PubMed, Medline, materiały konferencyjne (ASCO, AACR, ESMO, St. Gallen International Breast Cancer Conference, SABCS, ISPOR) (do stycznia 2023)	OS, DFS	14 badań RCT (n = 31 668)	Analizy wspierają DFS jako wiarygodny zastępczy punkt końcowy dla OS w badaniach dotyczących wczesnego HR+/HER2- raka piersi: • Scenariusz bazowy: $R^2 = 0,84$; $p < 0,001$; • Po wykluczeniu CTH jako interwencji: $R^2 = 0,86$; $p < 0,001$.
Gogate 2023 [92]	Analiza zależności między DFS, a OS w adiuwantowym oraz neoadiuwantowym leczeniu wczesnego HR+/HER2- raka piersi	Embase, Medline, Cochrane, materiały konferencyjne (ASCO, ESMO, Miami Breast Cancer Congress, SABCS, European Breast Cancer Congress) rejestry (Clinicaltrials.gov, europejski rejestr badań klinicznych), bibliografie przeglądów systematycznych (od 1 stycznia 2000 do 5 stycznia 2021)	OS, DFS	135 badań (bd)	DFS był skorelowany z OS ($r = 0,91$; 95%CI: [0,83; 0,96], $p < 0,0001$; $R^2 = 0,83$). Analizy sugerują, że DFS może być uznany za surogat OS w badaniach dotyczących HR+/HER2-raka piersi
Savina 2017 [93]	Analiza zależności między DFS, a OS w adiuwantowym leczeniu raka piersi	bd	OS, iDFS	5 badań RCT (n = 11 676)	Analiza wspiera iDFS jako wiarygodny zastępczy punkt końcowy dla OS w badaniach dotyczących adiuwantowego leczenia raka piersi ($R^2_{\text{WLR}} = 0,78$; $R^2_{\text{2SM}} = 0,87$)

AACR – ang. American Association for Cancer Research; ASCO – ang. American Society of Clinical Oncology; DDFS – przeżycie wolne od choroby odległej (ang. distant disease-free survival); DFS – przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival); DRFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby odległej (ang. distant relapse-free survival); ESMO – ang. European Society for Medical Oncology; GIM – wł. Gruppo Italiano Mammella; Society of Clinical Oncology; DDFS – przeżycie wolne od choroby odległej (ang. distant disease-free survival); iDFS – przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. invasive disease-free survival); IMI – ang. iterative multiple imputation algorithm; ISPOR – ang. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; MIG – wł. Mammella Intergruppo; OS – przeżycie całkowite (ang. overall survival); RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. recurrence-free survival); R2 – współczynnik korelacji; R^2_{WLR} – współczynnik korelacji: model regresji liniowej ważony wielkością próby; R^2_{WLS} – estymowany współczynnik korelacji: model regresji najmniejszych kwadratów ważony wielkością próby; R^2_{2SM} – współczynnik korelacji: dwuetapowy model zaproponowany przez Burzykowskiego, Molenbergha i Buyse’a; SABCS – ang. San Antonio Breast Cancer Symposium; SEER – ang. Surveillance, Epidemiology, and Results Program; STEEP – standaryzowane definicje punktów końcowych (ang. Standardized Definitions for Efficacy End Points).

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia pacjentek i pacjentów z wczesnym rakiem piersi zidentyfikowano łącznie 30 dokumentów wydanych przez 12 organizacji (Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie i NCCN, PTOK, AGO, AHS, AWFM, ASCO, DGHO, ESMO, ESMO-ESO, NICE, NCCN i *St. Gallen International Consensus*) zawierających wytyczne praktyki klinicznej w terapii wczesnego raka piersi HR+ HER2- (Tabela 26).

Tabela 26.
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla raka piersi [3, 43, 70, 101, 107–131]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie			
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie + National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia dotyczące leczenia raka piersi	2024	[114]
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)	Zalecenia dotyczące leczenia raka piersi	2020	[3]
Wytyczne zagraniczne			
Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi	2024	[70]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego we wczesnym raku piersi	2022	[115]
Alberta Health Services (AHS)	Zalecenia dotyczące systemowego leczenia wczesnego raka piersi	2021a	[116]
	Zalecenia dotyczące opieki po leczeniu wczesnego stadium raka piersi	2021b	[117]
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów CDK 4/6 we wczesnym stadium raka piersi	2024	[125]
	Zalecenia dotyczące stosowania abemacyklibu w z terapią hormonalną w leczeniu wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka	2022	[127]
	Zalecenia dotyczące stosowania inhibitorów PARP w pacjentek z HER2- wczesnym rakiem piersi i mutacjami BRCA2	2021	[126]
	Zalecenia dotyczące leczenia raka piersi u mężczyzn	2020a	[69]
	Zalecenia dotyczące wyboru optymalnej terapii adiuwantowej we wczesnym stadium raka piersi	2020b	[111]
Association of the Scientific Medical Societies in Germany/ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWFM)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi	2021	[118]
German Society for Haematology and Medical Oncology/Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi u kobiet	2018	[121]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi u mężczyzn	2016	[122]
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego we wczesnym raku piersi	2024	[119]
European Society for Medical Oncology (ESMO) + European School of Oncology (ESO)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi u młodych kobiet	2022	[120]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego we wczesnym i lokalnie zaawansowanym raku piersi	2024a	[128]
	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego we wczesnym raku piersi	2024b	[112]
	Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku historii raka piersi w wywiadzie rodzinnym	2023a	[113]
	Ocena skuteczności olaparybu w leczeniu wczesnego BRCA2+ HER2- raka piersi	2023b	[129]
	Ocena skuteczności abemacyklibu w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi HR+/HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu choroby	2022	[101]
	Ocena skuteczności systemu do radioterapii w leczeniu adiuwantowym wczesnego raka piersi	2018	[130]
	Zalecenia dotyczące postępowania w raku piersi	2016	[131]
	Ocena skuteczności palbocyklibu w leczeniu wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka po chemioterapii neoadiuwantowej		[107]
	Ocena skuteczności pembrolizumabu w skojarzeniu z neoadiuwantową chemioterapią i adiuwantową HTH w leczeniu ER+/HER2- wczesnego raka piersi		[110]
	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne we wczesnym i miejscowo zaawansowanym raku piersi dotyczące chemioterapii neoadiuwantowej i supresji czynności jajników	Prace w toku	[108]
	Zalecenia dotyczące zapobieganiu oraz postępowaniu w przypadku obrzęków limfatycznych u osób z wczesnym, miejscowo zaawansowanym i zaawansowanym rakiem piersi		[109]
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w raku piersi (v6)	2024	[43]
St. Gallen International Consensus Guidelines	Zalecenia dotyczące leczenia raka piersi	2023	[124]
	Zalecenia dotyczące leczenia wczesnego raka piersi	2021	[123]

Dobór okołoperacyjnego leczenia u pacjenta zależy od obecnego u niego podtypu raka piersi. Zalecenia NICE 2024 i NICE 2016 podkreślają rolę oceny statusu HR i obecności nadekspresji HER2 w podejmowaniu decyzji klinicznych. Aby terapia była dobrana w sposób optymalny, należy również oceniać status nowych guzów obecnych u chorego (w miejscu guza pierwotnego oraz guzów przerzutowych) [128, 131]. Czas trwania terapii, wybór leków, ich sekwencja oraz skojarzenie z agonistami gonadoliberyny (LHRH, ang. *luteinising hormone-releasing hormone*) zależą głównie od statusu menopauzalnego, tolerancji leków oraz ryzyka nawrotu choroby u pacjentki [115]. Wytyczne AHS 2021b dotyczące opieki po leczeniu wczesnego stadium raka piersi, zwracają także uwagę na to, aby podczas wizyt sprawdzać, czy pacjentki stosują się do zaleceń lekarskich związanych z terapią oraz edukować je w zakresie otrzymywanego leczenia [117].

W leczeniu adiuwantowym (pooperacyjnym) stosuje się hormonoterapię i ewentualnie chemioterapię i/lub radioterapię. Ze względu na miejsce wnioskowanej interwencji w ścieżce terapeutycznej tj. stosowanie rybocyklibu dodanego do hormonoterapii adiuwantowej, poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące postępowania dla tego etapu leczenia stosowanego po zabiegu chirurgicznym, chemioterapii i radioterapii.

Do niedawna standardowym leczeniem z uzupełniającym w raku piersi o fenotypie HR+/HER2- była hormonoterapia (HTH) [3, 115]. W ramach HTH u kobiet z wczesnym rakiem piersi stosuje się inhibitory aromatazy (IA) niesteroidowe (anastrozol i letrozol) oraz steroidowy eksemestan lub tamoksyfen [3, 43, 70, 114–116, 119, 121, 128].

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej uwzględniają w swoich zaleceniach stosowanie leczenia celowanego, w tym olaparybu preferowanego u pacjentek z obecną mutacją BRCA1/BRCA2 oraz inhibitorów CDK 4/6 abemacyklibu i rybocyklibu stosowanych wraz z hormonoterapią, preferowanych dla pacjentek z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. W tym miejscu warto wskazać, że w ramach terapii adiuwantowej abemacyklib został zarejestrowany przez EMA już 3 lata temu (w połowie 2022 roku), natomiast rybocyklib uzyskał rejestrację EMA niedawno, w listopadzie 2024 roku. Późniejsza rejestracja rybocyklibu ma prawdopodobnie wpływ na jego rzadszą obecność w wytycznych praktyki klinicznej.

Wytyczne ASCO 2024 zalecają stosowanie rybocyklibu przez 3 lata wraz z HTH u pacjentek w II lub III stadium wczesnego raka piersi o wysokim ryzyku nawrotu choroby zgodnie z kryteriami włączenia do badania NATALEE. Z kolei 2-letnia terapia abemacyklibem może być oferowana pacjentkom z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi o wysokim ryzyku nawrotu, które spełniają kryteria włączenia do badania monarchE [125]. W przypadku pacjentek spełniających kryteria zarówno dla rybocyklibu i abemacyklibu, ze względu na dostępność danych dla dłuższego okresu obserwacji dla abemacyklibu, ASCO 2024 zaleca w tej grupie chorych stosowanie rybocyklibu u pacjentek, u których występują przeciwwskazania do stosowania abemacyklibu lub które nie tolerują tego leku [125].

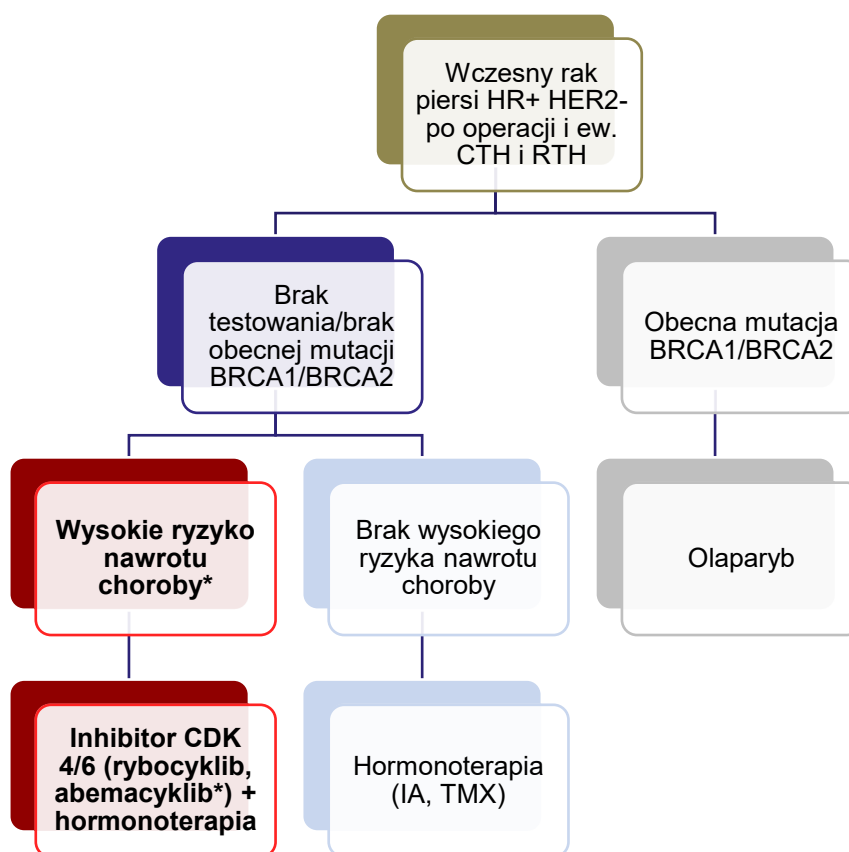
Wytyczne NCCN 2024 zalecają rozważenie stosowania 3-letniej terapii rybocyklibem lub 2-letniej terapii abemacyklibem dodanych do hormonoterapii wśród chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby definiowanym jako:

- dla rybocyklibu – zajęcie węzłów chłonnych lub brak zajęcia węzłów chłonnych, ale wielkość guza wynosząca co najmniej 5 cm, lub guz ma wielkość 2–5 cm i cechuje go stopień złośliwości G3 lub G2 i wysokie ryzyko genomowe lub wysoki wskaźnik KI-67 (co najmniej 20%),
- dla abemacyklibu – zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych lub 1–3 węzłów chłonnych i co najmniej jedna cecha: stopień złośliwości guza G3 lub wielkość guza ≥ 5 cm.

Wytyczne ESMO 2024, AGO 2024 i NICE 2022 zalecają stosowanie abemacyklibu w połączeniu z HTH u pacjentów o wysokim ryzyku nawrotu choroby (definiowanym tak jak opisano powyżej dla zaleceń NCCN 2024 [43, 101, 125]).

Rekomendacje ESMO 2024 i AWFM 2021 wskazują, że postępowanie dotyczące stosowania terapii u mężczyzn z rakiem piersi powinno być takie samo, jak u kobiet [118, 119]. Tamoksyfen jest rekomendowany u mężczyzn w leczeniu uzupełniającym raka piersi przez większość opracowań [3, 43, 69, 116, 118, 122]. Lek ten powinien być stosowany przez chorych przez 5–10 lat [3, 43, 69, 118]. Z kolei inhibitory aromatazy mogą być stosowane u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia tamoksyfenem lub w przypadku nawrotu choroby po leczeniu tamoksyfenem, jednak stosuje się je zawsze w połączeniu z analogami GnRH lub z orchidektomią [3, 43, 69].

Rysunek 8.
Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej obejmujących terapię [opracowanie własne]



CTH – chemioterapia, RTH – radioterapia, IA – inhibitor aromatazy (letrozol, anastrozol), TMX – tamoksyfen

* Ryzyko definiowane zgodnie z badaniami klinicznymi NATALEE dla rybocyklibu i monarchE dla abemacyklibu.

Tabela 27.

Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące adiuwantowej hormonoterapii i terapii celowanej u chorych z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi [3, 43, 70, 114–116, 118, 119, 121, 123, 125–128]

Wytyczne	HTH +/- CDK 4/6
Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej- Curie + NCCN 2024 [114]	Przed menopauzą: • TMX (leczenie 5 lat) ± supresja lub ablacja jajników + dalsze leczenie TMX (5–10 lat) lub IA (jeśli u pacjentki pojawiła się menopauza; 5 lat) • IA (leczenie 5 lat) ± supresja lub ablacja jajników + dalsze leczenie IA (3–5 lat) Po menopauzie: • TMX (leczenie 2–3 lat) + IA (aż do 5 lat) • TMX (4,5–6 lat) + IA (5 lat) lub TMX (kolejne 5 lat) • IA (leczenie 5 lat) + IA (kolejne 3–5 lat) • IA (leczenie 2–3 lat) + TMX (ukończenie łącznie 5-letniej HTH)
	Przed menopauzą: • TMX (leczenie 5–10 lat) • IA + równoczesna supresja jajników • TMX + IA (u pacjentek, u których w trakcie leczenia doszło do potwierdzonej biochemicznie menopauzy) • Analogi GnRH + IA (jeśli zła tolerancja TMX) • Analogi GnRH (jeśli zła tolerancja TMX i IA) • Analog GnRH w skojarzeniu z TMX / eksemestanem (pacjentka <35 lat, brak menopauzy po uzupełniającej CTH) Po menopauzie: • TMX lub TMX + IA lub IA
PTOK 2020 [3]	Przed menopauzą: • TMX (leczenie 5 lat – niskie ryzyko nawrotu choroby) • Supresja jajników (2–5 lat) + TMX (5 lat) • Supresja jajników + IA (5 lat) • Monoterapia analogami GnRH (przeciwskazania do stosowania TMX) Po menopauzie: • TMX (leczenie 5 lat – niskie ryzyko nawrotu choroby) • IA (leczenie 5 lat) • 5-letnia HTH: TMX (2–3 lat) + IA (2–3 lata) lub IA (2–3 lata) i TMX (2–3 lata) • HTH + abemacyklib (przez 2 lata)
	Przed menopauzą: • TMX (leczenie 5 lat; opcjonalnie przedłużenie leczenia do 10 lat) • Supresja jajników (w grupie z przeciwskazaniem do stosowania TMX z niskim ryzykiem nawrotu choroby) • Supresja jajników (2–5 lata) + TMX (5 lat; opcjonalnie możliwość przedłużenia leczenia TMX o +5 lat) lub IA (5 lat) • TMX (leczenie 5 lat) + letrozol (jeśli u pacjentki po 5 latach leczenia wystąpiła menopauza; 2,5-5 lat) Po menopauzie: • 5-letnia HTH: TMX (2–3 lata) + IA (2–3 lata) • Standardowa HTH + abemacyklib (przez 2 lata) lub olaparyb (przez 1 rok)
AGO 2024 [70]	Przed menopauzą: • TMX (leczenie 5 lat; opcjonalnie przedłużenie leczenia do 10 lat) • Supresja jajników (w grupie z przeciwskazaniem do stosowania TMX z niskim ryzykiem nawrotu choroby) • Supresja jajników (2–5 lata) + TMX (5 lat; opcjonalnie możliwość przedłużenia leczenia TMX o +5 lat) lub IA (5 lat) • TMX (leczenie 5 lat) + letrozol (jeśli u pacjentki po 5 latach leczenia wystąpiła menopauza; 2,5-5 lat) Po menopauzie: • 5-letnia HTH: TMX (2–3 lata) + IA (2–3 lata) • Standardowa HTH + abemacyklib (przez 2 lata) lub olaparyb (przez 1 rok)
	Przed menopauzą: • Niskie ryzyko: TMX (leczenie 5–10 lat) • Wysokie ryzyko: supresja jajników + TMX / IA (5 lat) lub TMX (10 lat) Po menopauzie: • Niskie ryzyko: IA (5 lat) lub TMX (2–3 lata) + IA (2–3 lata) lub TMX (10 lat) • Wysokie ryzyko: IA (5 lat) lub TMX (2–3 lata) + IA (5 lat) lub TMX (5 lat) + IA (5 lat) lub TMX (10 lat) • Jeśli konieczne, należy rozważyć: IA (10 lat) lub TMX (2–3 lata) + IA (7–8 lat)
AGO 2022 [115]	Przed menopauzą: • Niskie ryzyko: TMX (leczenie 5–10 lat) • Wysokie ryzyko: supresja jajników + TMX / IA (5 lat) lub TMX (10 lat) Po menopauzie: • Niskie ryzyko: IA (5 lat) lub TMX (2–3 lata) + IA (2–3 lata) lub TMX (10 lat) • Wysokie ryzyko: IA (5 lat) lub TMX (2–3 lata) + IA (5 lat) lub TMX (5 lat) + IA (5 lat) lub TMX (10 lat) • Jeśli konieczne, należy rozważyć: IA (10 lat) lub TMX (2–3 lata) + IA (7–8 lat)
	Przed menopauzą: • Niskie ryzyko: TMX (leczenie 5–10 lat) • Wysokie ryzyko: supresja jajników + TMX / IA (5 lat) lub TMX (10 lat) Po menopauzie: • Niskie ryzyko: IA (5 lat) lub TMX (2–3 lata) + IA (2–3 lata) lub TMX (10 lat) • Wysokie ryzyko: IA (5 lat) lub TMX (2–3 lata) + IA (5 lat) lub TMX (5 lat) + IA (5 lat) lub TMX (10 lat) • Jeśli konieczne, należy rozważyć: IA (10 lat) lub TMX (2–3 lata) + IA (7–8 lat)
AHS 2021a [116]	Przed menopauzą: • Niskie ryzyko: TMX (leczenie 5–10 lat) • Wysokie ryzyko: supresja jajników + TMX / IA (5 lat) lub TMX (10 lat) Po menopauzie: • Niskie ryzyko: IA (5 lat) lub TMX (2–3 lata) + IA (2–3 lata) lub TMX (10 lat) • Wysokie ryzyko: IA (5 lat) lub TMX (2–3 lata) + IA (5 lat) lub TMX (5 lat) + IA (5 lat) lub TMX (10 lat) • Jeśli konieczne, należy rozważyć: IA (10 lat) lub TMX (2–3 lata) + IA (7–8 lat)
ASCO 2021–2024 [125–127]	Przed menopauzą: • Wczesny rak piersi o wysokim ryzyku nawrotu: HTH + rybocyklib / abemacyklib
AWFM 2021 [118]	Przed menopauzą: • TMX (5 lat) + rozszerzenie o kolejne 5 lat, jeśli obecne ryzyko nawrotu • Supresja lub usunięcie jajników
	Po menopauzie: • TMX (5 lat) + rozszerzenie o kolejne 5 lat, jeśli obecne ryzyko nawrotu • Supresja lub usunięcie jajników

Wytyczne	HTH +/- CDK 4/6
	• Supresja jajników (analogi GnRH) lub usunięcie jajników + TMX / IA • Inhibitor CDK 4/6 + supresja jajników + IA/fulwestrant (w zależności od poprzedniej terapii)^a Po menopauzie: • HTH powinna zawierać IA • Inhibitor CDK 4/6 + IA/fulwestrant
DGHO 2018 [121]	Przed menopauzą: • Stadium I/II: TMX (leczenie 5 lat) lub TMX (leczenie 5 lat) + supresja jajników (5 lat) • Stadium II/III: TMX (leczenie 5 lat) + supresja jajników (5 lat) lub eksemestan (5 lat) + supresja jajników (5 lat) Po menopauzie: • IA (2–5 lat) + TMX (2–5 lat) lub TMX (2–5 lat) + IA (2–5 lat) • IA (5 lat) lub TMX (5–10 lat)
ESMO 2024 [119]	Przed menopauzą: • Luminalny rak A (stadium II–III) lub B (stadium I–II): TMX / IA + supresja jajników Po menopauzie: • TMX + IA lub IA lub IA + TMX lub TMX Stadium III lub stadium II o wysokim ryzyku : • HTH + abemacyklib (przez 2 lata) Stadium III lub stadium II o wysokim ryzyku + testowanie w kierunku BRCA1/2: • HTH + olaparyb (przez 1 rok)^b
NICE 2024a [128]	Przed menopauzą: • TMX ± supresja jajników Po menopauzie: • IA • TMX (jeśli niskie ryzyko nawrotu choroby) • Rozszerzona HTH: TMX lub IA (5 lat)
NICE 2023b [129]	Pacjenci o wysokim ryzyku nawrotu choroby z obecną mutacją BRCA1/2: • HTH + olaparyb
NICE 2022 [101]	Pacjenci o wysokim ryzyku nawrotu choroby • HTH + abemacyklib
NCCN 2024 [43]	Przed menopauzą: • TMX (leczenie 5 lat) ± supresja lub ablacja jajników + dalsze leczenie TMX (5–10 lat) lub IA (IA stosowane jeśli u pacjentki pojawiła się menopauza; 5 lat) • IA (leczenie 5 lat) ± supresja lub ablacja jajników + dalsze leczenie IA (3–5 lat) • HTH + abemacyklib / rybocyklib u kwalifikujących się pacjentów Po menopauzie: • TMX (leczenie 2–3 lat) + IA (aż do 5 lat) • TMX (4,5–6 lat) + IA (5 lat) lub TMX (kolejne 5 lat) • IA (leczenie 5 lat) + IA (kolejne 3–5 lat) • IA (leczenie 2–3 lat) + TMX (ukończenie łącznie 5-letniej HTH) • HTH + abemacyklib / rybocyklib u kwalifikujących się pacjentów
St.Gallen 2021 [123]	• Stadium II: przedłużona terapia (do 10 lat; szczególnie po zakończonym 5-letnim leczeniu TMX), IA / TMX + supresja jajników • Stadium III: przedłużona terapia (do 10 lat HTH), IA / TMX + supresja jajników

CPT – karboplatyna; CTX – cyklofosfamid; DOX – doksorubicyna; DXL – docetaksel; EPI – epirubicyna; FU – fluorouracyl; G-CSF – czynnik wzrostu kolonii granulocytów; Gy – grey (jednostka dawki promieniowania); MTX – metotreksat; PXL – paklitaksel.

a) Szczególnie zalecany.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2025 roku w Polsce pacjenci z rakiem piersi mają dostęp do leczenia w ramach:

- programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”,
- wykazu otwartego (załącznik A obwieszczenia refundacyjnego) oraz
- katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego) [132].

PROGRAM LEKOWY B.9.FM. „LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10: C50)”

Program lekowy B.9.FM. obejmuje leczenie:

- wczesnego raka piersi (HER2-ujemnego, HER2-dodatniego i potrójnie ujemnego raka piersi) oraz
- przerzutowego raka piersi: (HER2-ujemnego, HER2-dodatniego i potrójnie ujemnego raka piersi) [132].

Obecnie żadna z terapii zalecanych dla pacjentów z wczesnym HR+ HER2- rakiem piersi z wysokim ryzykiem nawrotu nie jest refundowana w Polsce (abemacyklib², rybocyklib). Natomiast pacjenci z wczesnym HER2-ujemnym rakiem piersi wysokiego ryzyka z germinálnymi mutacjami BRCA1/BRCA2 mają możliwość refundacji leczenia pooperacyjnego (adiuwantowego) olaparybem (Tabela 28) [132].

Tabela 28.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD 10: C50)”, dotyczące leczenia wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych [132]

Lp	Kryteria kwalifikacji wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi ^a
1.	Wiek 18 lat i powyżej
2.	Potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi bez przerzutów odległych (tj. cecha M0 w klasyfikacji TNM)
3.	Udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik -/- w badaniu metodą hybrydyzacji <i>in situ</i>)
4.	Obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinálnej)
5.	Zakończone miejscowe leczenie chirurgiczne piersi lub węzłów pachowych (chorzy po zabiegach chirurgicznych muszą ukończyć radioterapię adiuwantową o ile jest wskazana)

² Abemacyklib jest obecnie w trakcie drugiego procesu refundacyjnego i drugiej oceny w AOTMIT [133, 134].

Lp	Kryteria kwalifikacji wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi ^a
	Ukończenie chemioterapii adiuwantowej lub neoadiuwantowej; <u>Rak piersi z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych:</u>
6.	- w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu lub hormonoterapii przedoperacyjnej - obecność choroby przerzutowej w węzłach chłonnych - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadiuwantową – nieuzyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR)
7.	Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami ChPL
8.	Brak przeciwwskazań do stosowania olaparybu
9.	Nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia
10.	Sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG
11.	Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią
12.	W przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem

a) Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie. Do programu lekowego w zakresie leczenia, wczesnego HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

KATALOG APTECZNY/OTWARTY

Pacjenci z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi mają w Polsce możliwość refundacji leczenia w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia). W katalogu otwartym we wskazaniu rak piersi (ICD-10: C50) finansowane są leki wskazywane w wytycznych praktyki klinicznej (Rozdz. 3) w ramach adiuwantowej HTH:

- niesteroidowe IA: anastrozol, letrozol,
- antyestrogen: tamoksyfen (Tabela 29) [132].

Natomiast eksemestan nie jest refundowany w populacji docelowej analiz – jest finansowany dla wskazania: „Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii” zatem w populacji chorych w stadium zaawansowanym raka piersi.

Tabela 29.
Leki ujęte w kat. otwartym (załącznik A) w leczeniu raka piersi [132, 135]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	OD.	Wysokość dopłaty pacjenta	Kat. dost.
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	Bezpłatny do limitu	0,00 zł	Rp
	Anastrozole Eugia				0,00 zł	
	Anastrozol Teva				0,00 zł/6,58 zł ^a	
	Arimidex				8,07 zł	
	Atrozol				2,96 zł	
	Egistrozol				7,15 zł	
Eksemestan	Glandex	Nowotwory złośliwe, rak piersi w II rzucie hormonoterapii	Hormonozależny i HER2-ujemny rak piersi w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego	Bezpłatny do limitu	19,83 zł	Rp

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	OD	Wysokość dopłaty pacjenta	Kat. dost.
	Symex		nowotworu (możliwe wcześniejsze stosowanie hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi) w przypadkach innych niż w ChPL		19,70 zł	
Goserelina^b	Reseligo	Nowotwory złośliwe – rak piersi i rak trzonu macicy; nowotwory złośliwe – rak prostaty	Obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu	Ryczałt	3,20 zł	Rp
	Xanderla ^c				4,80 zł	
	Zoladex				58,09 zł	
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	Bezpłatny do limitu	0,00 zł	Rp
	Clarzole				0,00 zł	
	Etruzil				0,00 zł/4,24 zł ^a	
	Lametta				0,00 zł	
	Letrozole Aurovitas/ Letrozole Eugia				0,00 zł	
	Letrozole Bluefish				0,00 zł	
Tamoksyfen	Tamoxifen-Egis ^d	Nowotwory złośliwe	X	Bezpłatny do limitu	0,00 zł	Rp
	Tamoxifen Sandoz ^e					

OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza.

a) Różne kwoty dopłaty dla preparatów różniących się kodem EAN.

b) Wskazanie rejestracyjne dotyczy wyłącznie kobiet w okresie przed- oraz okołomenopauzalnym, u których właściwe jest leczenie hormonalne [136–138].

c) Xanderla jest również objęta refundacją do 3 cykli we wskazaniu: zahamowanie czynności przysadki u pacjentek w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników.

d) Wskazanie rejestracyjne Tamoxifen-Egis dotyczy leczenia raka piersi [139].

e) Wskazanie rejestracyjne Tamoxifen Sandoz dotyczy leczenia uzupełniającego po pierwotnej terapii raka piersi i leczenia zaawansowanego raka piersi z przerzutami [140].

KATALOG CHEMIOTERAPII

Zgodnie z rekomendacjami postępowania terapeutycznego, CTH wdraża się jedynie u określonych pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi i poprzedza ona pooperacyjną HTH (a więc też poprzedza leczenie wnioskowaną interwencją) [43, 123]. Wykaz leków aktualnie refundowanych w Polsce we wskazaniu rak piersi (ICD-10: C50) zaprezentowano poniżej (Tabela 30) [132].

Tabela 30.

Leki ujęte w kat. chemioterapii we wskazaniu ICD-10: C50 [132, 135]*

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 liposomal	Rpz	B
Doksorubicyna liposomalna pegylowana	Caelyx pegylated liposomal, Zolsketil pegylated liposomal	Rpz	B
Epirubicyna	Epirubicin Accord, Epirubicin-Ebewe	Lz	B
Etopozyd	Etoposid-Ebewe	Rp	B
	Etopozyd Accord	Lz	B
Fluorouracyl	5-Fluorouracil - Ebewe, Fluorouracil Accord, Fluorouracil medac	Rp	B
Fulvestrant**	Fulvestrant EVER Pharma, Fulvestrant Stada, Fulvestrant SUN, Fulvestrant Accord, Fulvestrant Vipharm	Rp	B
Gemcytabina	Gemsol, Gemcitabinum Accord	Lz	B
Ifosfamid	Holoxan	Lz	B
Kapecytabina	Capecitabine Accord, Capecitabine Glenmark, Ecansya	Rpz.	B
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin Accord	Lz	B
	Carboplatin-Ebewe	Rp	B
Kwas zoledronowy***	Osporil, Zoledronic Acid Accord, Zoledronic Acid Noridem, Zomikos	Rpz	B
Lapatynib****	Brastib, Tyverb	Rpz	B
Metotreksat	Methotrexat-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)*	Lz	B
	Metotreksat Accord	Rpz	B
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe	Rp.	B
	Paclitaxelum Accord	Lz.	B
Tamoksyfen**	Tamoxifen EGIS	Rp.	B
Trastuzumab****	Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Trazimera, Zercepac	Rpz	B
Winkrystyna	Vincristine Teva	Rp.	B
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva	Rp.	B

*Informację o postaci farmaceutycznej podano tylko w przypadku różnic w kategorii dostępności; **Wskazanie w hormonowrażliwym raku piersi (HR+); ***Uzupełniające leczenie pooperacyjne chorych na raka piersi po menopauzie. ****Stosowany w skojarzeniu u chorych na przerzutowego / miejscowo zaawansowanego raka piersi z nadekspresją HER2.

B – bezpłatnie dla pacjenta; Lz – lecnictwo zamknięte; OD – odpłatność; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

4.2.Rekomendacje agencji HTA

W celu analizy stanowisk wybranych agencji HTA, dotyczących finansowania terapii rybocyklibem w skojarzeniu z IA u pacjentów z II i III stadium wczesnego HR+/HER2- raka piersi, przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą, tj. w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Kanadzie (CADTH), Niemczech (IQWiG), Francji (HAS) i w Australii (PBAC). Żadna z ww. agencji nie wydała jeszcze rekomendacji finansowej dla omawianej interwencji, przy czym agencja brytyjska oraz australijska są obecnie w toku przeprowadzania ocen (Tabela 31).

Tabela 31.

Rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania w terapii rybocyklibem w skojarzeniu z IA u pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi w stadium II i III [141, 142]

Agencja HTA	Rekomendacja	Wskazanie
NICE	Ocena w toku	Adiuwantowe leczenie HR+/HER2- wczesnego raka piersi rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy [142]
CADTH	BR	x
IQWiG	BR	x
HAS	BR	x
AOTMiT	BR	x
SMC	BR	x
PBAC	Ocena w toku	Leczenie HR+/HER2- raka piersi [141]

BR – brak rekomendacji.

5. Aktualna praktyka kliniczna

DANE PEX

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

[REDACTED]

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

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

[illegible]

[illegible]

[REDACTED]				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1
[REDACTED]				

6. Wstępna analiza kliniczna

W toku prac nad niniejszą analizą problemu decyzyjnego zidentyfikowano jedno badanie rejestracyjne III fazy (NATALEE) dla rybocyklibu dodanego do inhibitora aromatazy stosowanego w ramach leczenia adiuwantowego u chorych z wczesnym HR+ HER2- rakiem piersi, w którym w grupie kontrolnej stosowano hormonoterapię obejmującą inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol). Wytyczne praktyki klinicznej, status refundacyjny w Polsce oraz dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej wskazują, że spektrum hormonoterapii stosowanych w populacji docelowej jest nieco szersze i obok ww. leków obejmuje też tamoksyfen.

W związku z powyższym celem wstępnej analizy klinicznej była ocena, czy komparator ujęty w ramieniu kontrolnym badania NATALEE odpowiada pod względem skuteczności warunkom polskim. Poszukiwano odpowiedzi na pytanie czy istnieją różnice w skuteczności pomiędzy inhibitorami aromatazy i tamoksyfenem stosowanymi w hormonoterapii wczesnego HR+ HER2- raka piersi.

zidentyfikowano badania pierwotne, w ramach których oceniano skuteczność inhibitorów aromatazy i tamoksyfenu we wczesnym raku piersi (Tabela 38). Analizę uzupełniono o przegląd opracowań wtórnych, w ramach których również oceniano skuteczność inhibitorów aromatazy i tamoksyfenu we wczesnym raku piersi (Aneks A, Tabela 39).

Przeprowadzona analiza doniesień pierwotnych oraz wtórnych wskazuje, że tamoksyfen jest opcją co najwyżej porównywalną z inhibitorami aromatazy, lecz nie lepszą niż inhibitory aromatazy. Wyniki dotyczące oceny skuteczności hormonoterapii w odniesieniu do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od choroby w zależności od badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy tamoksyfenem i inhibitorami aromatazy lub na istotne statystycznie skrócenie przeżycia całkowitego chorych oraz istotne statystycznie krótsze przeżycie wolne od choroby wśród leczonych tamoksyfenem w porównaniu z inhibitorami aromatazy.

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki odnalezionych opracowań odnośnie do skuteczności hormonoterapii adiuwantowej stosowanej we wczesnym raku piersi (Tabela 38, Tabela 39).

PRZEŻYCIE CAŁKOWITE (OS)

Wyniki dwóch badań RCT (BIG 1-98 i SOFT) wskazują, że stosowanie IA w porównaniu z TMX u chorych z rakiem piersi jest związane z wydłużeniem przeżycia pacjentów (Tabela 38). W badaniu SOFT dla okresu obserwacji wynoszącego 12 lat odnotowano, że odsetek chorych pozostających przy życiu jest wyższy w grupie leczonej eksemestanem, wraz z supresją jajników, w porównaniu z stosowaniem TMX (odpowiednio 90,9% vs 87,7%), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie [146]. W badaniu BIG 1-98 stosowanie LTR wiązało się z istotną statystycznie 60-procentową redukcją ryzyka zgonu, w porównaniu z leczeniem TMX (HR = 0,40 [0,23; 0,69]) [147].

Celem retrospektywnego badania Dackus 2021 [148] było ocenienie, czy kobiety w wieku okołomenopauzalnym odnoszą większe korzyści z leczenia IA w porównaniu z TMX. Zebrano oraz porównano dane dla pacjentek otrzymujących TMX przez większość czasu trwania HTH (IA <25% czasu trwania leczenia), leczonych podobnie długo IA i TMX (IA stosowane przez 25–75% czasu trwania HTH) oraz chorych leczonych głównie IA (chore otrzymywały IA przez >75% czasu trwania terapii). Wykazano, że zwiększenie udziału IA w HTH wiąże się z statystycznie istotną redukcją ryzyka zgonu w porównaniu z terapią opartą głównie na TMX – u chorych, którzy podobnie długo byli leczeni IA i TMX, odnotowano 72-procentową redukcję ryzyka zgonu w porównaniu z terapią opartą głównie na TMX, natomiast w grupie pacjentów, którzy przez większość czasu otrzymywali IA ryzyko zgonu było zredukowane o 52% w porównaniu z leczeniem opartym głównie na TMX (Tabela 38).

Skuteczność stosowania u kobiet przed menopauzą IA wraz z supresją jajników z terapią w porównaniu z TMX została oceniona w przeglądzie systematycznym z metaanalizą Meng 2020 [149]. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic (HR = 1,22 [0,75; 1,99]) w przeżyciu całkowitym dla porównania leczenia obejmującego IA w porównaniu z TMX (Tabela 39).

Analiza pól powierzchni pod krzywą (SUCRA, ang. *surface under the cumulative ranking curve*) dla interwencji stosowanych jako wczesna, 5-letnia HTH u kobiet po menopauzie (ANS, LTR, eksemestan, zmiana leczenia z TMX na eksemestan, zmiana leczenia z TMX na ANS oraz TMX) została przeprowadzona w publikacji Liao 2022 [150]. Zaprezentowane wyniki analizy SUCRA sugerują, że najlepszym schematem HTH dla kobiet z wczesnym rakiem piersi po menopauzie jest stosowanie TMX ze zmianą leczenia na ANS. Jako kolejne w rankingu SUCRA uplasowała się terapia eksemestanem, TMX ze zmianą leczenia na eksemestan, LTR, ANS oraz monoterapia TMX (Tabela 39). Statystycznie istotną redukcję ryzyka zgonu w metaanalizie sieciowej odnotowano jedynie dla porównania zmiany terapii z TMX na ANS w porównaniu z monoterapią TMX (HR = 0,91 [0,86; 0,97]).

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową Yu 2018 [151] przeprowadzono analizę SUCRA. Jej wyniki wskazują, że leczenie eksemestanem oraz LTR skuteczniej obniża ryzyko zgonu w porównaniu z 10-letnią terapią TMX (odpowiednio 0,756 i 0,677 w porównaniu z 0,669) (Tabela 39).

PRZEŻYCIE WOLNE OD CHOROBY (DFS)

Wyniki trzech badań RCT (SOFT, BIG 1-98 i HOBEO) wykazały, że stosowanie IA w porównaniu z TMX jest związane z statystycznie istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od choroby u pacjentów z wczesnym rakiem piersi (Tabela 38). W badaniu SOFT dla 12-letniego i 8-letniego okresu obserwacji odnotowano odpowiednio 38-procentową i 35-procentową redukcję ryzyka wystąpienia choroby u pacjentów leczonych eksemestanem w skojarzeniu z supresją jajników w porównaniu z terapią TMX [146, 152]. W obu okresach obserwacji badania BIG 1-98 przeżycie wolne od choroby było statystycznie istotnie dłuższe w grupie leczonej LTR w porównaniu z TMX (HR = 0,48 [0,31; 0,74] dla 8,1-letniego okresu obserwacji i HR = 0,72 [0,59; 0,87] dla 51 mies. okresu obserwacji) [147, 153]. U pacjentów, którzy w badaniu HOBEO otrzymywali LTR w skojarzeniu z kwasem zoledronowym dla okresu obserwacji wynoszącego 8,6 lat odnotowano 59-procentową redukcję ryzyka wystąpienia choroby w

porównaniu terapią TMX [154]. Statystycznie istotne wydłużenie przeżycia wolnego od choroby było również odnotowane dla okresu obserwacji wynoszącego 64 mies. [155].

W badaniu TEAM porównywano wpływ stosowania eksemestanu ze stosowaniem eksemestanu, poprzedzonym otrzymywaniem TMX na długość przeżycia wolnego od choroby [156]. W badaniu N-SAS BC 03 oceniano jaki wpływ na długość przeżycia wolnego od choroby ma zmiana stosowania TMX na ANS w porównaniu z terapią TMX [157]. W obu badaniach RCT nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu wolnym od choroby w grupie badanej i kontrolnej (Tabela 38).

Przeżycie wolne od choroby było również punktem końcowym ocenianym w przeglądzie systematycznym z metaanalizą Meng 2020 [149], w którym nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($HR = 0,87 [0,66; 1,14]$) w przeżyciu wolnym od choroby u pacjentek przed menopauzą, które stosowały IA w skojarzeniu z supresją jajników w porównaniu z leczeniem TMX (Tabela 39).

W metaanalizie sieciowej Liao 2022 [150] wszystkie analizowane 5-letnie terapie (ANS, LTR, eksemestan, zmiana leczenia z TMX na eksemestan, zmiana leczenia z TMX na ANS) w porównaniu z leczeniem TMX statystycznie istotnie przedłużały przeżycie wolne od choroby. W porównaniu z pozostałymi analizowanymi terapiami, 5-letnie leczenie TMX uplasowało się najniżej w rankingu SUCRA.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową Yu 2018 [151] wyniki analizy SUCRA wskazują, że LTR skuteczniej redukuje ryzyko wystąpienia choroby w porównaniu z 10-letnią terapią TMX, natomiast podobną skuteczność w leczeniu wczesnego raka piersi mają ANS i 10-letnia terapia TMX (Tabela 39).

RYZIKO WYSTĄPIENIA NAWROTU LUB ODLEGŁEGO NAWROTU

W publikacji EBCTCG 2022 przeprowadzono metaanalizę 4 badań RCT, które obejmowały populację kobiet w wieku przedmenopauzalnym z ER+ operacyjnym rakiem piersi, aby porównać korzyści wynikające ze stosowania IA wraz z supresją czynności jajników z leczeniem TMX [158]. Wykazano, że stosowanie IA oraz supresji jajników w porównaniu z TMX wiąże się ze statystycznie istotną 21-procentową redukcją ryzyka nawrotu choroby (Tabela 39). Największą korzyść wynikającą ze stosowania IA w skojarzeniu z supresją jajników w porównaniu z TMX odnotowano w latach 0–4 leczenia ($RR = 0,68 [0,55; 0,85]$), a 5-letnie bezwzględne ryzyko nawrotu choroby u chorych leczonych IA z supresją jajników było o 3,2% [1,8; 4,5] niższe w porównaniu z ryzykiem u chorych leczonych TMX (6,9% vs 10,1%). W obu grupach pacjentów redukcja ryzyka nawrotu choroby w latach 5–9 leczenia była zbliżona ($RR = 0,98 [0,73; 1,33]$) (Tabela 39). Wskazano, że 10-letnie bezwzględne ryzyko nawrotu choroby było zbliżone w obu grupach, a odsetki pacjentów, którzy doświadczyli nawrotu wynosiły odpowiednio 14,7% w grupie która była poddana supresji jajników i otrzymywała IA i 17,5% w ramieniu z TMX.

W metaanalizie 9 badań EBCTCG 2015 [159] wykazano, że ryzyko wystąpienia nawrotu w ciągu 1–4 lat od operacji jest statystycznie istotnie niższe (20–36-procentowa redukcja ryzyka) u chorych otrzymujących 5-letnią terapię IA w porównaniu z 5-letnim leczeniem TMX. Nie odnotowano jednak statystycznie istotnych różnic w redukcji ryzyka wystąpienia nawrotu dla dłuższego okresu obserwacji. Bezwzględne 10-letnie ryzyko nawrotu choroby u chorych leczonych IA było o 3,6% [1,7; 5,4] niższe w porównaniu z ryzykiem u chorych leczonych TMX (19,1% vs 22,7%). W ciągu roku od operacji stosowanie IA wiązało się z statystycznie istotną 26-procentową redukcją ryzyka nawrotu choroby w porównaniu ze schematem leczenia uwzględniającym 2–3-letnią terapię TMX w skojarzeniu z IA (aż do ukończenia 5-letniej HTH), natomiast obie interwencje były podobnie skuteczne u pacjentów, którzy przeszli operację przed 2–4 latami. W publikacji EBCTCG 2015 wykazano również, że otrzymywanie interwencji złożonej z 2–3-letniej terapii TMX, po której następowało leczenie IA (aż do ukończenia 5-letniej HTH) wiązało się ze statystycznie istotną (44-procentową) redukcją ryzyka nawrotu choroby w ciągu 2–4 lat od operacji, w porównaniu z 5-letnim leczeniem HTH. 10-letnie bezwzględne ryzyko nawrotu choroby u chorych leczonych TMX w skojarzeniu z IA było o 2,0% [0,2; 3,8] niższe w porównaniu z ryzykiem u chorych leczonych TMX przez 5 lat (17,0% vs 19,0%) (Tabela 39).

WYSTĄPIENIE CHOROBY LUB ZGON

Przegląd systematyczny z metaanalizą Janni 2023 [160] wykazał, że stosowanie IA ($\pm$ supresja jajników) w porównaniu z TMX ($\pm$ supresja jajników) u pacjentek z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi jest związane z 29-procentową redukcją ryzyka nawrotu choroby lub zgonu (HR = 0,71 [0,64; 0,80]). Przyjmowanie niesteroidowych IA w porównaniu z TMX ($\pm$ supresja jajników) u chorych wiązało się z 27-procentową redukcją ryzyka wystąpienia choroby lub zgonu (HR = 0,73 [0,64; 0,83]). Terapia IA ($\pm$ supresja jajników) w porównaniu z TMX ($\pm$ supresja jajników) wiązała się ze statystycznie istotną redukcją ryzyka wystąpienia choroby lub zgonu, niezależnie od statusu menopauzalnego (Tabela 39).

UMIERALNOŚĆ Z POWODU RAKA PIERSI LUB Z JAKIEGOKOLWIEK POWODU

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dotyczących umieralności z powodu raka piersi, zgonu bez nawrotu raka piersi oraz umieralności z jakiegokolwiek powodu dla porównania terapii IA z leczeniem TMX w badaniu EBCTCG 2022 [158]. Jak wskazano w publikacji EBCTCG 2015 [159], umieralność z powodu raka piersi lub z jakiegokolwiek powodu była statystycznie istotnie niższa u chorych otrzymujących 5-letnią terapię IA w porównaniu z 5-letnią terapią TMX oraz u pacjentów otrzymujących 2–3 letnią terapię TMX wraz z IA (aż do ukończenia 5 letniej HTH) w porównaniu z 5-letnią terapią TMX. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dotyczących umieralności z powodu raka piersi lub z jakiegokolwiek powodu u pacjentów leczonych IA przez 5 lat w porównaniu z chorymi otrzymującymi 2–3-letnią terapię TMX + IA (aż do ukończenia 5-letniej HTH) (Tabela 39).

Tabela 38.

Badania pierwotne porównujące skuteczność IA z TMX w terapii wczesnego raka piersi dla punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od choroby (DFS)

Nazwa badania (typ badania)	Populacja	Interwencja	Okres obserwacji	Wyniki	Interwencja vs TMX	Ref.
		n		%*	HR [95% CI]	
Przeżycie całkowite (OS)						
SOFT (RCT)	Kobiety w wieku przedmenopauzalnym z HR+/HER2- rakiem piersi otrzymujące adiuwantowe leczenie	Eksemetestan + supresja jajników (n = 858)	12 lat	90,9%	0,77 [0,57; 1,04]	[146]
		TMX + supresja jajników (n = 868)		88,8%	0,86 [0,65; 1,14]	
		TMX (n = 860)		87,7%	ND	
		Eksemetestan + supresja jajników (n = 858)	8 lat	93,4%	bd	[152]
		TMX + supresja jajników (n = 868)		93,4%	bd	
		TMX (n = 860)		92,2%	bd	
	Kobiety w wieku przedmenopauzalnym z HR+ rakiem piersi otrzymujące adiuwantowe leczenie	Eksemetestan + supresja jajników (n = 1014)	67 mies.	92,1%	0,85 [0,62; 1,15]	[161]
		TMX + supresja jajników (n = 1015)		93,3%	0,67 [0,48; 0,92]	
		TMX (n = 1018)		91,5%	ND	
		Eksemetestan + supresja jajników (n = 1014)	67 mies.	95,3% ^a	0,97 [0,68; 1,40]	[161]
		TMX + supresja jajników (n = 1015)		96,7% ^a	0,74 [0,51; 1,09]	
		TMX (n = 1018)		95,1% ^a	ND	
BIG 1-98 (RCT)	Kobiety w wieku pomenopauzalnym z wczesnym, hormonowrażliwym, naciekającym zrazikowym rakiem piersi	LTR (n = 152)	8,1 lat	89% ^b	0,40 [0,23; 0,69]	[147]
		TMX (n = 172)		74% ^b	ND	
Dackus 2021 (retrospektywne)	Kobiety w wieku okołomenopauzalnym z inwazyjnym ER+ rakiem piersi w stadium I–III	TMX + IA (IA 25–75%) (n = 951) ^c	7,6 lat	97,6% ^f	0,28 [0,18; 0,45]	[148]
		TMX + IA (IA >75%) (n = 314) ^d		97,3% ^f	0,48 [0,30; 0,79]	
		TMX + IA (IA <25%) (n = 528) ^e		94,6% ^f	ND	
Przeżycie wolne od choroby (DFS)						
SOFT (RCT)	Kobiety w wieku przedmenopauzalnym z HR+/HER2- rakiem piersi otrzymujące adiuwantowe leczenie	Eksemetestan + supresja jajników (n = 858)	12 lat	81,4%	0,62 [0,51; 0,77]	[146]
		TMX + supresja jajników (n = 868)		75,4%	0,86 [0,71; 1,04]	
		TMX (n = 860)		72,9%	ND	
	Kobiety w wieku przedmenopauzalnym z HR+ rakiem piersi otrzymujące adiuwantowe leczenie	Eksemetestan + supresja jajników (n = 1014)	8 lat	85,9%	0,65 [0,53; 0,81]	[152]
		TMX + supresja jajników (n = 1015)		83,2%	0,76 [0,62; 0,93]	
		TMX (n = 1018)		78,9%	ND	

Nazwa badania (typ badania)	Populacja	Interwencja	Okres obserwacji	Wyniki	Interwencja vs TMX	Ref.
		n		%*	HR [95% CI]	
BIG 1-98 (RCT)	Kobiety w wieku pomenopauzalnym z wczesnym, hormonowrażliwym, naciekającym zrazikowym rakiem piersi	LTR (n = 152)	8,1 lat	82%	0,48 [0,31; 0,74]	[147]
		TMX (n = 172)		66%	ND	
	Kobiety w wieku pomenopauzalnym z wczesnym, hormonowrażliwym rakiem piersi	LTR (n = 1648)	51 mies.	90%	0,72 [0,59; 0,87]	[153]
		TMX (n = 1646)		86%	ND	
HOBEO (RCT)	Kobiety w wieku przedmenopauzalnym z HR+ wczesnym rakiem piersi	LTR + kwas zoledronowy (n = 306)	8,6 lat	90%	0,41 [0,27; 0,61] ^a	[154]
		TMX (n = 295)		78%	ND	
		LTR + kwas zoledronowy (n = 355)	64 mies.	95,8%	0,37 [0,22; 0,62]	[155]
		TMX (n = 354)		84,4%	ND	
TEAM (RCT)	Kobiety w wieku pomenopauzalnym z HR+ wczesnym rakiem piersi	Eksemestan (n = 1937)	8,9 lat	bd	0,94 [0,84; 1,05]	[156]
		Zmiana leczenia (TMX→eksemestan) (n = 1888)			ND	
N-SAS BC03 (RCT)	Kobiety w wieku pomenopauzalnym z HR+ rakiem piersi	Zmiana leczenia (TMX→ANS) (n = 165)	42 mies.	bd	0,78 [0,38; 1,64]	[157]
		TMX (n = 164)			ND	

*Wartości raportowane przez autorów publikacji.

a) 5-letnie OS.

b) 8-letnie OS.

c) Pacjenci otrzymujący TMX i IA przez podobną długość czasu (czas trwania leczenia IA 25–75%).

d) Pacjenci leczeni głównie IA (czas trwania leczenia IA >75%).

e) Pacjenci leczeni głównie TMX (czas trwania leczenia IA <25%).

f) 5-letnie OS z dostosowaniem.

g) HR raportowany dla pacjentów z HR+/HER2- rakiem piersi: TMX (n = 295); LTR + kwas zoledronowy (n = 306).

Tabela 39.

Metaanalizy i przeglądy systematyczne z metaanalizą porównujące skuteczność IA z TMX w terapii wczesnego raka piersi

Nazwa badania	Typ badania, cel i metodyka	Włączone badania	Wyniki dla porównania IA vs TMX*
Janni 2023 [160]	- Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą - Cel badania: porównanie skuteczności stosowania IA (± supresja jajników) z TMX (± supresja jajników) u pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi - Oceniana populacja: kobiety w wieku przedmenopauzalnym oraz pomenopauzalnym z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi - Oceniana interwencja: IA ± supresja jajników vs TMX ± supresja jajników - Punkty końcowe: przeżycie wolne od choroby (DFS)	5 badań: • BIG 1-98, • HOBEO, • Li 2019, • N-SAS BC 03, • SOFT.	Ryzyko wystąpienia choroby lub zgonu (estymowane HR): • IA ± supresja jajników vs TMX ± supresja jajników: HR = 0,71 [0,64; 0,80] • Niesteroidowe IA ± supresja jajników vs TMX ± supresja jajników: HR = 0,73 [0,64; 0,83] • IA ± supresja jajników vs TMX ± supresja jajników u kobiet w wieku przedmenopauzalnym: HR = 0,66 [0,54; 0,79]

Nazwa badania	Typ badania, cel i metodyka	Włączone badania	Wyniki dla porównania IA vs TMX*
	Rodzaj włączonych badań: RCT		IA ± supresja jajników vs TMX ± supresja jajników u kobiet w wieku pomenopauzalnym: HR = 0,75 [0,65; 0,87]
EBCTCG 2022 [158]	- Typ badania: metaanaliza - Cel badania: określenie czy stosowanie IA wraz z supresją czynności jajników u kobiet w wieku przedmenopauzalnym przynosi korzyści. - Oceniana populacja: kobiety w wieku przedmenopauzalnym z ER+, PR+ operacyjnym rakiem piersi (ograniczenie do pacjentek z ER+ oraz negatywnym statusem węzłowym) - Oceniana interwencja: IA + supresja jajników vs TMX - Punkty końcowe: nawrót raka piersi (odległy, lokoregionalny, kontralateralny), umieralność z powodu raka piersi, zgon bez nawrotu raka piersi, umieralność z jakiegokolwiek powodu, bezpieczeństwo (występowanie wtórnego nowotworu oraz złamań kości) - Rodzaj włączonych badań: RCT	4 badania: - ABCSG 12, - SOFT, - TEXT, - HOBOE.	IA + supresja jajników vs TMX - Ryzyko wystąpienia nawrotu: RR = 0,79 [0,69; 0,90]; p = 0,0005 - Ryzyko wystąpienia odległego nawrotu: RR = 0,83 [0,71; 0,97]; p = 0,018 - Umieralność z powodu raka piersi: RR = 1,01 [0,82; 1,24]; p = 0,94 - Zgon bez nawrotu raka piersi: RR = 1,30 [0,75; 2,25]; p = 0,34 - Umieralność z jakiegokolwiek powodu: RR = 1,04 [0,86; 1,27]; p = 0,68
			Przeżycie całkowite (OS) – metaanaliza sieciowa: - zmiana leczenia (TMX→ANS) vs TMX: HR = 0,91 [0,86; 0,97] 5-letnia terapia eksemestaniem vs TMX: HR = 0,94 [0,86; 1,04] 5-letnia terapia ANS vs TMX: HR = 0,97 [0,93; 1,02] 5-letnia terapia LTR vs TMX: HR = 0,95 [0,90; 1,01] - zmiana leczenia TMX→eksemestan TMX: HR = 0,94 [0,85; 1,05]
Liao 2022 [150]	- Typ badania: metaanaliza - Cel badania: porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania różnych schematów 5-letniego leczenia we wstępnej HTH we wczesnym raku piersi - Oceniana populacja: kobiety w wieku pomenopauzalnym z HR+ wczesnym rakiem piersi - Oceniana interwencja: ANS, LTR, eksemestan, zmiana leczenia z TMX na eksemestan, zmiana leczenia z TMX na ANS, TMX - Punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od choroby (DFS) - Rodzaj włączonych badań: RCT	11 badań: - GIM3-FATA, - FACE, - TEAM, - N-SAS BC 03, - ITA, - MA27, - ABCSG-8, - ATAC, - BIG 1-98, - IES, - ARNO 95.	Przeżycie wolne od choroby (DFS) – metaanaliza sieciowa: 5-letnia terapia eksemestaniem vs TMX: HR = 0,91 [0,87; 0,96] 5-letnia terapia ANS vs TMX: HR = 0,94 [0,90; 0,97] 5-letnia terapia LTR vs TMX: HR = 0,93 [0,89; 0,97] - zmiana leczenia TMX→eksemestan vs TMX: HR = 0,91 [0,87; 0,96] - zmiana leczenia TMX→ANS vs TMX: HR = 0,92 [0,87; 0,98] Przeżycie całkowite (OS) – ranking SUCRA ^b : - zmiana leczenia TMX→ANS (5-letnia terapia): SUCRA 82,2; średnia rangi: 1,9 5-letnia terapia eksemestaniem: SUCRA 60,8; średnia rangi: 3 - zmiana leczenia TMX→eksemestan (5-letnia terapia): SUCRA 59,6; średnia rangi: 3 5-letnia terapia LTR: SUCRA 55,7 ; średnia rangi: 3,2 5-letnia terapia ANS: SUCRA 33,5 ; średnia rangi: 4,3 5-letnia terapia TMX: SUCRA 8,2; średnia rangi: 5,6 Przeżycie wolne od choroby (DFS) – ranking SUCRA ^b : - zmiana leczenia TMX→eksemestan (5-letnia terapia): SUCRA 72,7; średnia rangi: 2,4 5-letnia terapia eksemestaniem: SUCRA 72,5 ; średnia rangi: 2,4

Nazwa badania	Typ badania, cel i metodyka	Włączone badania	Wyniki dla porównania IA vs TMX*
			3. zmiana leczenia TMX→ANS (5-letnia terapia): SUCRA 59; średnia rangi: 3,1 4. 5-letnia terapia LTR: SUCRA 52,8; średnia rangi: 3,4 5. 5-letnia terapia ANS: SUCRA 43; średnia rangi: 3,8 6. 5-letnia terapia TMX: SUCRA 0,1 ; średnia rangi: 6
Meng 2020 [149]	• Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą • Cel badania: porównanie skuteczności IA wraz z supresją jajników z terapią TMX u kobiet przed menopauzą • Oceniana populacja: kobiety w wieku przedmenopauzalnym z wczesnym rakiem piersi • Oceniana interwencja: IA + supresja jajników vs TMX • Punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od choroby (DFS) • Rodzaj włączonych badań: RCT	4 badania: • SOFT, • TEXT, • ABCSG-12, • HOBEO-2.	• Przeżycie całkowite (OS): HR = 1,22 [0,75; 1,99]; p = 0,43 • Przeżycie wolne od choroby (DFS): HR = 0,87 [0,66; 1,14]; p = 0,30
Yu 2018 [151]	• Typ badania: przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową • Cel badania: porównanie skuteczności stosowania IA z 10-letnią terapią TMX • Oceniana populacja: kobiety w wieku pomenopauzalnym z wczesnym ER+ rakiem piersi • Oceniana interwencja: IA (ANS, LTR, eksemestan) vs TMX; toremifen vs TMX^a • Punkty końcowe: przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od choroby (DFS) • Rodzaj włączonych badań: RCT	14 badań: • ATAC, • ATLAS • aTTom, • BIG 1-98, • CRC, • ECOG, • FACE, • IBCSG, • IES, • NAFTA, • NCIC CTG MA.27, • SBCCG, • TEAM, • Thierry Delozier 2000.	Przeżycie całkowite (OS) – ranking SUCRA ^b : 1. Eksemestan: SUCRA 0,756 2. LTR: SUCRA 0,677 3. 10-letnia terapia TMX: SUCRA 0,669 4. Toremifen: SUCRA 0,469 5. ANS: SUCRA 0,441 6. 5-letnia terapia TMX: SUCRA 0,206 7. <5-letnia terapia TMX: SUCRA 0,022 Przeżycie wolne od choroby (DFS) – ranking SUCRA ^b : 1. LTR: SUCRA 0,743 2. 10-letnia terapia TMX: SUCRA 0,657 3. Eksemestan: SUCRA 0,622 4. ANS: SUCRA 0,577 5. Toremifen: SUCRA 0,382 6. 5-letnia terapia TMX: SUCRA 0,186 7. <5-letnia terapia TMX: SUCRA 0,004
EBCTCG 2015 [159]	• Typ badania: metaanaliza • Cel badania: porównanie skuteczności stosowania IA z TMX oraz różnych scenariuszy 5-letniej HTH • Oceniana populacja: kobiety w wieku pomenopauzalnym z wczesnym ER+ rakiem piersi • Oceniana interwencja: IA vs TMX • Punkty końcowe: nawrót raka piersi (odległy, lokoregionalny, kontralateralny), umieralność z powodu raka piersi, zgon bez nawrotu raka piersi, umieralność z jakiegokolwiek powodu, bezpieczeństwo (występowanie wtórnego nowotworu oraz złamań kości)	9 badań: • ABCSG 8, • ARNO 95, • ATAC, • BIG 1-98, • Boccardo 2005, • Coombes 2004, • Dubsy 2012, • NCIC CTG MA.2, • TEAM.	Ryzyko wystąpienia nawrotu: • 5-letnia terapia IA vs 5-letnia terapia TMX: 0–1 lat po operacji: RR = 0,64 [0,52; 0,78] 2–4 lat po operacji: RR = 0,80 [0,68; 0,93] 5–9 lat po operacji: RR = 0,92 [0,79; 1,06] 10+ lat po operacji: RR = 0,72 [0,39; 1,30] • 5-letnia terapia IA vs 2–3-letnia terapia TMX + IA (aż do ukończenia 5-letniej HTH): 0–1 lat po operacji: RR = 0,74 [0,62; 0,89] 2–4 lat po operacji: RR = 0,99 [0,85; 1,15] 5+ lat po operacji: RR = 0,96 [0,76; 1,22]

Nazwa badania	Typ badania, cel i metodyka	Włączone badania	Wyniki dla porównania IA vs TMX*
	Rodzaj włączonych badań: RCT		2–3-letnia terapia TMX + IA (aż do ukończenia 5-letniej HTH) vs 5-letnia terapia TMX: 2–4 lat po operacji: RR = 0,56 [0,46; 0,67] 5–9 lat po operacji: RR = 0,97 [0,86; 1,11] 10+ lat po operacji: RR = 0,92 [0,68; 1,25] - Ryzyko wystąpienia odległego nawrotu: 5-letnia terapia IA vs 5-letnia terapia TMX: RR = 0,86 [0,77; 0,96] 5-letnia terapia IA vs 2–3-letnia terapia TMX + IA (aż do ukończenia 5-letniej HTH): RR = 0,88 [0,78; 0,99] 2–3-letnia terapia TMX + IA (aż do ukończenia 5-letniej HTH) vs 5-letnia terapia TMX: RR = 0,86 [0,77; 0,97] - Umieralność z powodu raka piersi: 5-letnia terapia IA vs 5-letnia terapia TMX: RR = 0,85 [0,75; 0,96] 5-letnia terapia IA vs 2–3-letnia terapia TMX + IA (aż do ukończenia 5-letniej HTH): RR = 0,89 [0,78; 1,03] 2–3-letnia terapia TMX + IA (aż do ukończenia 5-letniej HTH) vs 5-letnia terapia TMX: RR = 0,84 [0,72; 0,96] - Umieralność z jakiegokolwiek powodu: 5-letnia terapia IA vs 5-letnia terapia TMX: RR = 0,89 [0,81; 0,97] 5-letnia terapia IA vs 2–3-letnia terapia TMX + IA (aż do ukończenia 5-letniej HTH): RR = 0,96 [0,86; 1,07] 2–3-letnia terapia TMX + IA (aż do ukończenia 5-letniej HTH) vs 5-letnia terapia TMX: RR = 0,82 [0,73; 0,91]

EBCTCG – ang. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*; SUCRA – pole powierzchni pod krzywą dla danej interwencji (ang. *surface under the cumulative ranking curve*).

* Wartości raportowane przez autorów publikacji.

a) Wskazano na brak dostępnych bezpośrednich porównań „head to head” dla porównania skuteczności 5-letniego stosowania toremifenu z 10-letnią terapią TMX.

b) Pole powierzchni pod krzywą (SUCRA) wyraża pozycję interwencji w rankingu – im wyższa wartość SUCRA (0–1/0–100%), tym wyższe jest prawdopodobieństwo tego, że stosowana interwencja jest bardziej skuteczna.

7. Definiowanie problemu decyzyjnego

7.1. Populacja

Definicja populacji docelowej zgodnie z proponowanym programem lekowym:

Dorośli pacjenci z wczesnym rakiem piersi po przebytym leczeniu o założeniu radykalnym, obecną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych (HR+) i brakiem nadmiernej ekspresji receptora HER2 (HER2-) oraz wysokim ryzykiem nawrotu tj.

- stopień zaawansowania IIB – III zaawansowania anatomicznego,
- stopień zaawansowania IIA zaawansowania anatomicznego, w którym:
 - występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, lub
 - nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się:
 - stopień złośliwości histologicznej G3, albo
 - stopień złośliwości histologicznej G2 oraz występowanie któregośkolwiek z następujących kryteriów:
 - Ki-67 $\geq$ 20% i/lub
 - wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej.

Populacja docelowa jest spójna z populacją zarejestrowaną przez EMA oraz ujętą w badaniu randomizowanym NATALEE stanowiącym podstawę procesu rejestracyjnego dla rybocyklibu [14].

Populacja docelowa stanowi grupę chorych o wysokim ryzyku nawrotu i niekorzystnym rokowaniu, dla których istnieje wysoka niezaspokojona potrzeba medyczna (Rozdz. 1.2).

7.2. Interwencja

- Rybocyklib + inhibitor aromatazy tj. letrozol lub anastrozol.

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego Kisqali, u kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym lub u mężczyzn inhibitor aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (LHRH, ang. *luteinising hormone-releasing hormone*). U pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium produkt leczniczy Kisqali należy przyjmować do ukończenia 3 lat leczenia bądź do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych [14].

7.3. Komparatory

Komparator dla interwencji stanowi hormonoterapia adiuwantowa obejmująca:

- inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol),
- tamoksyfen.

Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być aktualna technologia stosowana w populacji docelowej w Polsce, która w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej prawdopodobnie będzie przez nią zastępowana.

Jak wskazują najnowsze wytyczne praktyki klinicznej dla chorych z HR+ HER2- wczesnym rakiem piersi o wysokim ryzyku nawrotu po przebytym leczeniu radykalnym powinno się stosować inhibitor CDK 4/6 (rybocyklib, abemacyklib) w skojarzeniu z hormonoterapią. Rybocyklib stanowi wnioskowaną interwencję, natomiast abemacyklib nie jest obecnie refundowany w omawianej populacji w Polsce, stąd nie stanowi komparatora w raporcie HTA.

W przypadku braku możliwości leczenia inhibitorem CDK 4/6 standardowym postępowaniem terapeutycznym jest hormonoterapia. Zalecenia praktyki klinicznej wskazują w takiej sytuacji na inhibitory aromatazy (niesteroidowe letrozol i anastrozol oraz steroidowy eksemestan), a także na tamoksyfen. Spośród hormonoterapii refundowane w omawianym wskazaniu są letrozol, anastrozol i tamoksyfen, i to te terapie stanowią praktykę kliniczną w Polsce zarówno wg badania PEX jak i COGNOSCO, stając się komparatorami dla wnioskowanej interwencji.

Natomiast eksemestan nie jest terapią refundowaną w populacji docelowej, jest finansowany dla innego wskazania obejmującego chorych w stadium zaawansowanym raka piersi leczonych II rzutem hormonoterapii i nie stanowi komparatora dla rybocyklibu.

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej uwzględniają w swoich zaleceniach stosowanie olaparybu jako opcji pierwszego wyboru u wąskiej (ok. 5%) grupy pacjentów z obecną mutacją BRCA1/BRCA2. Ponieważ olaparyb będzie opcją wybieraną jako podstawowa dla chorych z ww. mutacjami – w tym przed inhibitorem CDK 4/6 – nie stanowi on komparatora dla rybocyklibu. Powyższe potwierdziły opinie ekspertów klinicznych zawarte w Analizie Weryfikacyjnej dla abemacyklibu opublikowanej w styczniu 2025 roku, a także sama ocena Analityków AOTMiT opisana w tej samej AWA, którzy uznali, że olaparyb nie stanowi komparatora dla innego inhibitora CDK 4/6 – abemacyklibu.

Zatem komparatorem dla rybocyklibu stosowanego z inhibitorem aromatazy jest hormonoterapia obejmująca letrozol, anastrozol oraz tamoksyfen (Tabela 40).

Tabela 40.
Potencjalne komparatory dla RBC + IA w terapii HR+ HER2- wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu

Terapia		Czy komparator dla interwencji?	Uzasadnienie
Abemacyklib + hormonoterapia		NIE	• Brak refundacji w Polsce w populacji docelowej
Inhibitory aromatazy (IA)	Letrozol, anastrozol (niestteroidowe IA)	TAK	• Zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej • Refundowany w Polsce • Często stosowany wśród chorych z HR+ HER2- wczesnym rakiem piersi
	Eksemestan (steroidowy IA)	NIE	• Brak refundacji w Polsce w populacji docelowej*
Tamoksyfen		TAK	• Zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej • Refundowany w Polsce • Stosowany wśród chorych z HR+ HER2- wczesnym rakiem piersi
Olaparyb (inhibitor PARP)		NIE	• Preferowany – przed innymi terapiami, w tym przed inhibitorami CDK 4/6 – dla wąskiej grupy chorych z obecnymi mutacjami BRCA1/BRCA2 • W procesie oceny HTA przez AOTMiT dla leku Verzenio uznano, że lek nie stanowi komparatora dla inhibitora CDK 4/6

* Refundacja dla choroby zaawansowanej: „Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii”

Metodyka porównania z komparatorami w raporcie HTA

W ramach badania klinicznego NATALEE porównano rybocyklib dodany do inhibitora aromatazy względem samego inhibitora aromatazy. Natomiast w raporcie HTA komparatorem dla interwencji, obok inhibitorów aromatazy jest też tamoksyfen, który nie był stosowany w grupie kontrolnej w badaniu NATALEE. Wytyczne praktyki klinicznej zalecają do stosowania w ramach HTH zarówno inhibitory aromatazy jak i tamoksyfen, nie wskazując jednoznacznie opcji skuteczniejszej. Z kolei przeprowadzona analiza doniesień pierwotnych oraz wtórnych wskazała, że tamoksyfen jest opcją co najwyżej porównywalną z inhibitorami aromatazy, ale nie lepszą od tej grupy leków. Wyniki dotyczące oceny skuteczności hormonoterapii w odniesieniu do przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od choroby w zależności od badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy tamoksyfenem i inhibitorami aromatazy bądź na istotne statystycznie skrócenie przeżycia całkowitego chorych oraz istotne statystycznie krótsze przeżycie wolne od choroby wśród leczonych tamoksyfenem w porównaniu z inhibitorami aromatazy (Rozdz. 6).

Zatem na potrzeby raportu HTA zasadne jest założenie, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badania NATALEE odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych hormonoterapią w warunkach polskich. Założenie to można uznać za podejście konserwatywne, gdyż terapię wnioskowaną porównano w badaniu klinicznym z komparatorem (letrozol, anastrozol) o potencjalnie wyższej skuteczności niż skuteczność hormonoterapii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej (letrozol, anastrozol i tamoksyfen).

7.4. Punkty końcowe

- Przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (iDFS ang. *invasive disease-free survival*),
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DDFS, ang. *distant disease-free survival*),
- przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. *recurrence-free survival*)
- przeżycie wolne od nawrotu odległego (DRFS, ang. *distant relapse-free survival*)
- przeżycie całkowite pacjentów (OS, ang. *overall survival*),
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

Szczegółowy opis punktów końcowych zawarto w Rozdz. 2.10, natomiast analizę obejmującą surogaty dla przeżycia całkowitego omówiono w Rozdz. 2.11. Ww. punkty końcowe umożliwiają kompleksową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz wpływu leczenia na jakość życia pacjentów.

7.5. Metodyka

- Randomizowane badania kliniczne (RCT),
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

8. Charakterystyka interwencji oraz komparatorów

8.1. Rybocyklib

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy proteinowej, kod ATC: L01EF02 [14].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Rybocyklib jest selektywnym inhibitorem kinaz zależnych od cyklin (CDK, ang. *cyclin-dependent kinase*) 4 i 6, powodując, że wartość ich 50% zahamowania (IC_{50}) wynosi odpowiednio 0,01 (4,3 ng/ml) i 0,039 μ M (16,9 ng/ml) w badaniach biochemicznych. Wymienione kinazy są aktywowane po związaniu z D-cyklinami i odgrywają kluczową rolę w szlakach sygnałowych prowadzących do progresji cyklu komórkowego i proliferacji komórek. Kompleks cyklina D-CDK4/6 reguluje postęp cyklu komórkowego poprzez fosforylację białka retinoblastomy (pRb, ang. *retinoblastoma protein*) [14].

W warunkach *in vitro* rybocyklib zmniejszał fosforylację białka pRb skutkując zatrzymaniem fazy G1 cyklu komórkowego, zmniejszoną proliferacją i fenotypem starzenia się w modelach pochodzących od raka piersi. W warunkach *in vivo* monoterapia rybocyklibem prowadziła do regresji guza, co korelowało z zahamowaniem fosforylacji białka pRb [14].

Badania *in vivo* wykorzystujące model heteroprzeszczepu raka piersi z receptorami estrogenowymi pochodzącego od pacjentów, z leczeniem skojarzonym rybocyklibem i lekami antyestrogenowymi (tj. letrozolem) prowadziły do większego zahamowania wzrostu guza z podtrzymaniem regresji guza i opóźnieniem jego ponownego wzrostu po zaprzestaniu podawania leków w porównaniu ze stosowaniem każdej z tych substancji osobno. Po podaniu pacjentom rybocyklib może mieć także działanie immunomodulujące, zmniejszając liczbę limfocytów T regulatorowych i względne stężenia limfocytów T CD3+. Ponadto, w warunkach *in vivo* przeciwnowotworowe działanie rybocyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem było oceniane u myszy z niedoborem odporności, które otrzymały heteroprzeszczep ludzkiego raka piersi ZR751 ER+ i leczenie skojarzone z fulwestrantem spowodowało całkowite zahamowanie wzrostu guza [14].

W przypadku badań panelu linii komórkowych raka piersi o znanym statusie receptorów estrogenowych, rybocyklib okazał się bardziej skuteczny w liniach komórek raka piersi z receptorami estrogenowymi niż w liniach bez receptorów estrogenowych. W przedklinicznych modelach testowanych dotychczas, nienaruszone białko pRb było wymagane do aktywności rybocyklibu [14].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane. Jasnoszarawo-fioletowe, bez rowka dzielącego, okrągłe, tabletki z obłymi, ściętymi krawędziami (przybliżona średnica: 11,1 mm), z wytłoczonym napisem „RIC” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie tabletki. Każda tabletki powlekana zawiera bursztynian rybocyklibu, odpowiadający 200 mg rybocyklibu. Każda tabletki powlekana zawiera 0,344 mg lecytyny sojowej [14].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Rak piersi we wczesnym stadium:

Produkt Kisqali w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest wskazany do stosowania w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wczesnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR, ang. *hormone receptor positive*), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2, ang. *human epidermal growth factor receptor 2*), o wysokim ryzyku nawrotu.

U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym lub u mężczyzn inhibitor aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistami gonadoliberyny (LHRH, ang. *luteinising hormone-releasing hormone*).

Zaawansowany lub uogólniony, przerzutowy rak piersi:

Produkt Kisqali jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego przerzutowego raka piersi z obecnością HR, bez nadekspresji HER2 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne [14].

U kobiet w okresie przed- lub okołomenopauzalnym leczenie hormonalne należy stosować w skojarzeniu z agonistami LHRH [14].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie produktem Kisqali powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w stosowaniu leków przeciwnowotworowych [14].

Lek Kisqali należy przyjmować raz na dobę, codziennie o tej samej porze, najlepiej rano. Lek można przyjmować z pokarmem lub bez [14].

Informacje dotyczące modyfikacji dawkowania oraz dawkowanie w szczególnych populacjach pacjentów dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego [14].

Rak piersi we wczesnym stadium:

Zalecana dawka wynosi 400 mg (dwie tabletki powlekane po 200 mg) rybocyklibu raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, czyli pełen cykl leczenia trwa 28 dni.

U pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium produkt leczniczy Kisqali należy przyjmować do ukończenia 3 lat leczenia bądź do nawrotu choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych [14].

Gdy produkt leczniczy Kisqali jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (IA, ang. *aromatase inhibitor*), IA należy przyjmować doustnie raz na dobę, nieprzerwanie przez cały 28-dniowy cykl. Więcej informacji o IA, patrz jego Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) [14].

U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym lub u mężczyzn inhibitor aromatazy należy stosować w skojarzeniu z agonistą LHRH [14].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na orzeszki ziemne, soję lub którąkolwiek substancję pomocniczą [14].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych rybocyklibem w ramach badania klinicznego III fazy przedstawiono poniżej (Tabela 41) [14].

Tabela 41.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych rybocyklibem badaniu klinicznym III fazy [14]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
Pacjenci z rakiem piersi we wczesnym stadium przyjmujący dawkę początkową 400 mg rybocyklibu	
zakażenia ^a , neutropenia, leukopenia, ból głowy, kaszel, nudności, biegunka, zaparcie, ból brzucha ^b , łysienie, uczucie zmęczenia, osłabienie, gorączka, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby ^f	niedokrwistość, małopłytkowość, limfopenia, hipokalcemia, hipokaliemia, zmniejszone łaknienie, zawroty głowy, duszność, śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc, wymioty, zapalenie jamy ustnej ^c , hepatotoksyczność ^d , wysypka ^e , świąd, obrzęk obwodowy, ból jamy ustnej i gardła, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym
Pacjenci z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi przyjmujący dawkę początkową 600 mg rybocyklibu	
zakażenia ^a , neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, limfopenia, zmniejszone łaknienie, ból głowy, zawroty głowy, duszność, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, zaparcie, ból brzucha ^b , zapalenie jamy ustnej, niestrawność, łysienie, wysypka ^e , świąd, ból pleców, uczucie zmęczenia, obrzęk obwodowy, gorączka, osłabienie, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby ^f	małopłytkowość, gorączka neutropeniczna, hipokalcemia, hipokaliemia, hipofosfatemia, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, nasilone łzawienie, suchość oka, omdlenie, śródmiąższowa choroba płuc (ILD)/zapalenie płuc, zaburzenia smaku, hepatotoksyczność ^d , suchość skóry, rumień, bielactwo nabyte, ból jamy ustnej i gardła, suchość jamy ustnej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym

AIAT – aminotransferaza alaninowa; AspAT – aminotransferaza asparaginianowa.

a) Zakażenia: zakażenia układu moczowego, zakażenia układu oddechowego, zapalenie żołądka i jelit (tylko u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi), posocznica (<1% tylko u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi).

b) Ból brzucha: ból brzucha, ból w górnej części brzucha.

c) Zapalenie jamy ustnej w przypadku raka piersi we wczesnym stadium obejmuje: zapalenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

d) Hepatotoksyczność: cytoliza wątrobową, uszkodzenie komórek wątroby (tylko u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi), polekowe uszkodzenie wątroby (<1% u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium i u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi), hepatotoksyczność, niewydolność wątroby (tylko u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi), autoimmunologiczne zapalenie wątroby (jeden przypadek u pacjentów z rakiem piersi we wczesnym stadium i jeden przypadek u pacjentów z zaawansowanym lub uogólnionym, przerzutowym rakiem piersi).

e) Wysypka: wysypka, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka ze świądem.

f) Nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby: zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

STATUS REJESTRACYJNY

Rybocyklib (produkt leczniczy Kisqali®, podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited.) otrzymał w dniu 22 sierpnia 2017 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. Produkt leczniczy Kisqali® najpierw został zatwierdzony w leczeniu kobiet chorych na miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego, przerzutowego raka piersi z obecnością HR, bez nadekspresji HER2 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem jako leczenie hormonalne pierwszego rzutu lub u kobiet, które wcześniej otrzymały leczenie hormonalne. W dniu 25 listopada 2024 roku wskazanie do stosowania Kisqali® zostało rozszerzone o stosowanie rybocyklibu w leczeniu uzupełniającym pacjentów z wczesnym rakiem piersi z receptorów hormonalnych (HR, ang. *hormone receptor positive*), bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2, ang. *human epidermal growth factor receptor 2*), o wysokim ryzyku nawrotu [14, 162].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 roku, rybocyklib (produkt leczniczy Kisqali®) jest dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” dla wskazania obejmującego miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego, przerzutowego raka piersi [132].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Preparat rybocyklibu dostępny w Polsce: Kisqali®, którego wytwórcą jest Novartis Pharma GmbH (podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited) [135].

8.2. Letrozol

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leczenie endokrynologiczne. Antagoniści hormonów i leki powiązane: inhibitor aromatazy, kod ATC: L02BG04 [163–167].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Zahamowanie stymulacji wzrostu guza przez estrogeny jest warunkiem wstępnym odpowiedzi na leczenie w przypadku, gdy rozrost tkanki nowotworowej zależy od obecności estrogenów i jest stosowane leczenie endokrynologiczne. U kobiet po menopauzie estrogeny powstają głównie w wyniku działania enzymu aromatazy, który przekształca androgeny nadnerczowe - przede wszystkim

androstendion i testosteron - w estron i estradiol. W związku z tym można zatrzymać biosyntezę estrogenów w tkankach obwodowych i w samej tkance nowotworowej poprzez wybiórcze zahamowanie aromatazy [163–167].

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje on aromatazę poprzez kompetencyjne wiązanie się z kompleksem aromataza-cytochrom P450. Prowadzi to zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których występuje aromataza [163–167].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane: białe, żółte lub zielone; okrągłe, dwuwypukłe, obustronnie wypukłe, soczewkowate. Każda tabletkę powlekana zawiera 40 mg, 58,4 mg, 59,85 mg lub 61,5 mg laktozy [163–167].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Letrozol jest wskazany do stosowania w:

- leczeniu uzupełniającym u kobiet po menopauzie z inwazyjnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania, z obecnością receptorów hormonalnych,
- przedłużonym leczeniu uzupełniającym hormononozależnego inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat,
- leczeniu pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym, hormonozależnym rakiem piersi
- leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie naturalnej lub wywołanej sztucznie, leczonych wcześniej antyestrogenami, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby [163–167],
- leczeniu neoadiuwantowym u kobiet po menopauzie z HER2-ujemnym rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, które nie kwalifikują się do chemioterapii i u których nie ma wskazań do natychmiastowej operacji [164–167].

Nie wykazano skuteczności u pacjentek z rakiem piersi bez receptorów dla hormonów [163–167].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Zalecana dawka letrozolu u dorosłych wynosi 2,5 mg raz na dobę. Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentek w podeszłym wieku [163–167].

PRZECIWWSKAZANIA

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- kobiety przed menopauzą,
- ciąża,

- karmienie piersią [163–167],
- ciężka niewydolność wątroby (w skali Child-Pugh stopnia 3) [163].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych letrozolem przedstawiono poniżej (Tabela 42) [163–167].

Tabela 42.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych letrozolem w ramach badań klinicznych [163–170]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
hipercholesterolemia, uderzenia gorąca, zwiększona potliwość, bóle stawów, zmęczenie (w tym astenia ^a , osłabienie, złe samopoczucie)	brak łaknienia (jadłowstręt) ^b , zwiększenie łaknienia ^b , depresja, bóle głowy, zawroty głowy, kołatanie serca ^c , nadciśnienie, nudności, niestrawność ^c , zaparcia, ból brzucha, biegunka, wymioty, łysienie, wysypka (w tym wysypka rumieniowa, wysypka plamisto-grudkowa, łuszczycopodobna, pęcherzykowa), suchość skóry, zwiększona potliwość ^d , ból mięśni, bóle kości ^c , osteoporoza, złamania kości, zapalenie stawów, krwawienia z dróg rodnych, uczucie zmęczenia (w tym astenia, złe samopoczucie) ^d , obrzęk obwodowy, ból w klatce piersiowej, zwiększenie masy ciała, hipercholesterolemia ^d

a) Raportowane w ChPL produktów leczniczych Clarzole [164], Lametta [166], Lortanda [168] i Letrozolum Genthon [169].

b) W ChPL produktów leczniczych Clarzole [164] i Letrozole Eugia (Letrozole Aurovitas) [170] wskazano, że zmniejszony apetyt i wzmożony apetyt występowały niezbyt często.

c) Zdarzenie niepożądane po zastosowaniu produktu leczniczego opisywane jedynie w przypadku leczenia chorych z nowotworem z przerzutami (produkty lecznicze: Clarzole [164], Etruzil [165], Lametta [166], Letrozole Bluefish [167], Lortanda [168] i Letrozolum Genthon [169]).

d) Raportowane w ChPL produktu leczniczego Aromek [163].

STATUS REJESTRACYJNY

Produkty lecznicze Aromek (podmiot odpowiedzialny Celon Pharma S.A.) oraz Lametta (podmiot odpowiedzialny Viphaarm S.A.) otrzymały w dniu 29 kwietnia 2004 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, ważne na terenie Unii Europejskiej [163, 166]. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Lametta zostało ostatnio przedłużone 9 lipca 2013 roku [164].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 roku, letrozol (produkty lecznicze: Aromek, Clarzole, Etruzil, Lametta, Letrozole Aurovitas/Letrozole Eugia, Letrozole Bluefish) jest refundowany w ramach katalogu otwartego (załącznik A) [132].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Poniżej przedstawiono dostępne w Polsce preparaty letrozolu (Tabela 43).

Tabela 43.
Preparaty letrozolu dostępne w Polsce [135]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca/Importer
Aromek	Celon Pharma S.A.	Celon Pharma Sp. z o.o.
Clarzole	Actavis Group PTC ehf	S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
Etruzil	Egis Pharmaceuticals PLC	Rottendorf Pharma GmbH.; Synthon B.V.; Synthon Hispania S.L
Lametta	Viphar S.A.	Viphar S.A.
Letrozole Aurovitas	Eugia Pharma (Malta) Ltd.	APL Swift Services (Malta) Ltd.; Arrow Generiques SAS; Generis Farmaceutica, S.A.
Letrozole Bluefish	Bluefish Pharmaceuticals AB	Bluefish Pharmaceuticals AB; Genepharm S.A.
Letrozolum Genthon	Genthon BV	Industria Quimica y Farmaceutica VIR S.A.; Rottendorf Pharma GmbH; Synthon B.V.; Synthon Hispania S.L.
Lortanda	Krka, d.d., Novo mesto	Krka, d.d., Novo mesto; TAD Pharma GmbH

8.3. Anastrozol

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory enzymów, inhibitory aromatazy, kod ATC: L02B G03 [171–176].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Anastrozol jest silnie działającym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest głównie wytwarzany w tkankach obwodowych na drodze przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron ulega następnie przekształceniu do estradiolu. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi zmniejszenie stężenia estradiolu we krwi jest korzystne [171–176].

Stosując bardzo czułe testy stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie anastrozolu w dawce 1 mg na dobę powoduje zmniejszenie wytwarzania estradiolu o ponad 80% [171–176].

Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej. Anastrozol podawany w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu zarówno bez, jak i po stymulacji wydzielania przez ACTH. Dlatego w czasie leczenia anastrozolem nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów [171–176].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane: żółte, białe lub białawe, okrągłe, dwuwypukłe, obustronnie wypukłe. Każda tabletka zawiera 1 mg anastrozolu [171–176].

Substancje pomocnicze: każda tabletkę zawiera laktozę (87 mg, 90 mg, 91 mg lub 93 mg laktozy) [171–176].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Anastrozol jest wskazany w:

- leczeniu zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu [171–176],
- leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu,
- leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu, po 2 do 3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem [171–174, 176].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Jedna tabletkę powlekana (1 mg) przyjmowana doustnie raz na dobę [171–176].

U pacjentek po menopauzie z wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu, zaleca się hormonalne leczenie uzupełniające przez 5 lat [171–174, 176].

Informacje dotyczące modyfikacji dawkowania oraz dawkowanie w szczególnych populacjach pacjentów dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego [171–176].

PRZECIWWSKAZANIA

Anastrozol jest przeciwwskazany u:

- pacjentek w okresie ciąży i karmienia piersią,
- pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [171–176].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych anastrozolem przedstawiono poniżej (Tabela 44).

Tabela 44.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych anastrozolem w ramach badań klinicznych [171–177]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
depresja, ból głowy, uderzenia gorąca, nudności, wysypka, ból/szttywność stawów, zapalenie stawów, osteoporoza, osłabienie	anoreksja, brak łaknienia ^a , hipercholesterolemia, senność, zespół cieśni nadgarstka ^b , zaburzenia czucia (w tym parestezje, utrata smaku i zaburzenia smaku), biegunka, wymioty, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) w surowicy, ścieńczenie i

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
	przerzedzenie włosów (łysienie), reakcje alergiczne, ból kości, ból mięśni, suchość pochwy, krwawienie z pochwy ^c

a) Brak łaknienia raportowany w ChPL produktów leczniczych Arimidex [171] oraz Atrozol [176].

b) Przypadki zespołu cieśni nadgarstka zgłaszane były w większej liczbie u pacjentek stosujących anastrozol w trakcie badań klinicznych niż u tych zażywających tamoksifen. Jednak większość tych przypadków jest zgłaszana u pacjentek posiadających predyspozycje do tego schorzenia.

c) Krwawienia z pochwy obserwowano często, zwykle u pacjentek z zaawansowanym rakiem piersi, podczas pierwszych kilku tygodni po zmianie terapii z hormonalnej na terapię anastrozolem. Jeśli krwawienie się przedłuża należy rozważyć zmianę leczenia.

STATUS REJESTRACYJNY

Anastrozol (produkt leczniczy Arimidex, podmiot odpowiedzialny Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals) otrzymał w dniu 6 marca 1998 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Rzeczypospolitej Polski. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Arimidex zostało ostatnio przedłużone 31 lipca 2015 roku [171].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 roku, anastrozol (produkty lecznicze: Anastrozol Bluefish, Anastrozole Eugia, Anastrozol Teva, Arimidex, Atrozol i Egistrozol) jest refundowany w ramach katalogu otwartego (załącznik A) [132].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Poniżej przedstawiono dostępne w Polsce preparaty anastrozolu (Tabela 45).

Tabela 45.
Preparaty anastrozolu dostępne w Polsce [135]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca/Importer
Anastrozol Bluefish	Bluefish Pharmaceuticals AB	Bluefish Pharmaceuticals AB
Anastrozol Teva	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	GALIEN LPS; Ivax Pharmaceuticals, s.r.o.; Merckle GmbH; Pharmachemie B.V.; Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company; Teva UK Ltd.
Anastrozole Aurovitas	Eugia Pharma (Malta) Ltd.	APL Swift Services (Malta) Ltd.; Arrow Generiques; Generis Farmaceutica, S.A.
Apo-Nastrol	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.	Doppel Farmaceutici S.r.l.; Genepharm S.A.
Arimidex	Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals	AstraZeneca AB; AstraZeneca GmbH; AstraZeneca UK Ltd.; Haupt Pharma Muenster GmbH
Atrozol	Vipharm S.A.	Vipharm S.A.
Egistrozol	Egis Pharmaceuticals PLC	Egis Pharmaceuticals PLC; Synthon B.V. ; Synthon Hispania S.L.

8.4. Tamoksyfen

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, antyestrogeny (Kod ATC: L 02 BA 01) [139, 140, 178].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Tamoksyfen jest niesteroidową pochodną trifenyloetyleny, wykazującą szerokie spektrum działań farmakologicznych, działając w różnych tkankach jako agonista estrogenów lub antagonistę estrogenów [139]. Tamoksyfen hamuje konkurencyjnie wiązanie estrogenów z receptorami hormonalnymi w cytoplazmie, w wyniku czego ogranicza podziały komórkowe w tkankach zależnych od estrogenów. W przerzutowym raku piersi pełna lub częściowa remisja, zwłaszcza w przerzutach do tkanek miękkich i kości, występuje w około 50-60% przypadków, jeśli w tkance nowotworowej znajdują się receptory estrogenowe, i tylko w około 10% przypadków, gdy brak tych receptorów. U kobiet z guzami z dodatnimi receptorami estrogenowymi lub guzami z nieznanym statusem receptorów, które otrzymały leczenie uzupełniające tamoksyfenem, stwierdzono znacznie mniej nawrotów i zwiększony odsetek 10-letniego przeżycia; 5-letnie leczenie dawało znacznie lepszy skutek niż leczenie przez 1 rok lub 2 lata. To korzystne działanie prawdopodobnie nie zależy od wieku pacjentki, jej statusu menopauzalnego ani od dawki tamoksyfenu czy dodatkowej chemioterapii [140].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka [139, 140, 178]

Jedna tabletka powlekana zawiera 30,4 mg tamoksyfenu cytrynianu, co odpowiada 20 mg tamoksyfenu [139, 140]. Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 1 tabletka zawiera 144,4 mg laktozy jednowodnej i laktozy [140] lub 1 tabletka zawiera mniej niż 23 mg sodu i 216,4 mg laktozy jednowodnej [139].

Jedna tabletka zawiera 10 mg tamoksyfenu (*Tamoxifenum*). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 69,9 mg laktozy jednowodnej. Jedna tabletka zawiera 20 mg tamoksyfenu (*Tamoxifenum*). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 139,2 mg laktozy jednowodnej [178].

Białe lub szarawo-białe, okrągłe, płaskie tabletki ze ściętymi krawędziami, bezwonne lub prawie bezwonne z napisem „ZT20” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie. Powierzchnia do przełamywania jest biała lub szarawo-biała [139].

Białe, gładkie, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z rowkiem podziału po jednej stronie [140].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

- Leczenie raka piersi [139, 178],
- Leczenie uzupełniające po pierwotnej terapii raka piersi,
- Leczenie zaawansowanego raka piersi z przerzutami [140].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Zwykle stosowana dawka dobową tamoksyfenu wynosi 20–40 mg. Dawka 20 mg jest zazwyczaj wystarczająca [139, 140, 178].

Czas leczenia ustalany jest indywidualnie i zależy od ciężkości i przebiegu choroby [178].

PRZECIWWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na tamoksyfen lub którąkolwiek substancję pomocniczą,
- Ciąża [139, 140, 178],
- Ciężka małopłytkowość, leukopenia lub hiperkalcemia [140, 178].

Produktu leczniczego nie wolno stosować u dzieci [140, 178].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych w ramach badań klinicznych tamoksyfenem przedstawiono poniżej (Tabela 46).

Tabela 46.
Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych tamoksyfenem w ramach badań klinicznych [139, 140, 178]

Bardzo często (≥10%)	Często (≥1% do <10%)
zatrzymanie płynów, nudności, wysypka skórna (w tym rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa Johnsona lub pęcherzyca), upławy, nieregularne cykle miesiączkowe aż do całkowitego zahamowania miesiączkowania u pacjentek przed menopauzą, krwawienie z dróg rodnych, uderzenia gorąca, (częściowo w wyniku przeciwestrogenowego działania tamoksyfenu), zmęczenie	przemijająca niedokrwistość, leukopenia (czasami z niedokrwistością i/lub małopłytkowością), małopłytkowość, hiperkalcemia u pacjentek z przerzutami do kości, zwłaszcza na początku leczenia, zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy, oszłomienie, ból głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje i zaburzenia smaku), zaburzenia widzenia, tylko częściowo odwracalne, spowodowane zaćmą, zmętnieniem rogówki i (lub) retinopatią (ryzyko zaćmy zwiększa się wraz z długością leczenia tamoksyfenem), incydenty niedokrwienia mózgu, kurcze nóg, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych i zator tętnicy płucnej, zwłaszcza w terapii skojarzonej z chemioterapeutykami, wymioty, zaparcia, biegunka, zmiany aktywności enzymów wątrobowych, stłuszczenie wątroby, łysienie, reakcje nadwrażliwości, w tym rzadko obrzęk naczynioruchowy, ból mięśni, świąd sromu, mięśniaki macicy, proliferacyjne zmiany endometrium (neoplazja, hiperplazja, i polipy endometrium, rzadko endometrioza ^{a)})

a) Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, ryzyko raka endometrium wzrasta 2–4-krotnie wraz z wydłużeniem czasu leczenia tamoksyfenem w porównaniu z kobietami nieleczonymi tamoksyfenem.

STATUS REJESTRACYJNY

Tamoksyfen (produkt leczniczy Tamoxifen Sandoz, podmiot odpowiedzialny Sandoz GmbH) otrzymał w dniu 8 sierpnia 1994 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski, które zostało ostatnio przedłużone 6 maja 2014 roku [140].

STATUS REFUNDACYJNY

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 roku, produkty lecznicze Tamoxifen Sandoz i Tamoxifen-Egis są refundowane w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia). Produkt leczniczy Tamoxifen-Egis jest refundowany również w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) [132].

WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE

Poniżej przedstawiono dostępne w Polsce preparaty tamoksyfenu (Tabela 47).

Tabela 47.
Preparaty tamoksyfenu dostępne w Polsce [135]

Preparat	Podmiot odpowiedzialny	Wytwórca/Importer
Tamoxifen-Ebewe 10	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG
Tamoxifen-Ebewe 20		Lek Pharmaceuticals d.d.
		Salutas Pharma GmbH
Tamoxifen-Egis	Egis Pharmaceuticals PLC	Egis Pharmaceuticals PLC
Tamoxifen Sandoz	Sandoz GmbH	Salutas Pharma GmbH

Spis tabel, rysunków i wykresów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Podtypy molekularne raka piersi z uwzględnieniem ich statusu immunohistochemicznego, rokowania i częstości występowania [3, 18, 21].....	10
Tabela 2.	Badania stosowane w diagnostyce raka piersi [3, 18].....	16
Tabela 3.	Komercyjnie dostępne testy sygnatury genowej w raku piersi [43].....	18
Tabela 4.	Skala ECOG/WHO oceniająca stan sprawności pacjenta [46].....	18
Tabela 5.	Klasyfikacja anatomiczna TNM stopnia zaawansowania raka piersi – charakterystyka cech T, N oraz M (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [3].....	19
Tabela 6.	Stopień anatomicznego zaawansowania raka piersi (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [3].....	20
Tabela 7.	Ocena stopnia złośliwości histologicznej raka piersi według klasyfikacji <i>Nottingham Histologic Grade</i> [3].....	21
Tabela 8.	Rozpowszechnienie raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [48].....	22
Tabela 9.	Liczba przypadków raka piersi i surowy wskaźnik chorobowości raka piersi na 100 tys. w poszczególnych grupach wiekowych kobiet w Europie w 2020 (EUROCORE-6) [49].....	22
Tabela 10.	Zapadalność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [48].....	23
Tabela 11.	Umieralność z powodu raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [48].....	23
Tabela 12.	Rozpowszechnienie raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Polsce (GLOBOCAN 2022) [48].....	24
Tabela 13.	Zapadalność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet i mężczyzn w Polsce (KRN 2022) [1].....	24
Tabela 14.	Zapadalność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Polsce (GLOBOCAN 2022) [48].....	25
Tabela 15.	Umieralność na raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet i mężczyzn w Polsce (KRN 2022) [1].....	26
Tabela 16.	Umieralność z powodu raka piersi (ICD-10: C50) u kobiet w Europie i na świecie (GLOBOCAN 2022) [48].....	27
Tabela 17.	Stadium zaawansowania w momencie diagnozy – Mapy Potrzeb Zdrowotnych na podstawie KRN i NFZ dla lat 2010-2012 [55].....	29
Tabela 18.	Ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej (nawrotu choroby) u chorych na wczesnego HR+/HER2- raka piersi wg stadium choroby i stopnia zajęcia węzłów chłonnych [9, 59–62].....	32
Tabela 19.	Ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej u chorych na HR+/HER2- raka piersi (O'Shaughnessy 2023) [58].....	32
Tabela 20.	Obciążenie chorobowe z powodu raka piersi u kobiet w wieku 15–49 lat w 2021 roku (dane GBD 2021) [66].....	38
Tabela 21.	Jakość życia u pacjentek z wczesnym oraz przerzutowym HR+/HER2 rakiem piersi (grudzień 2020–lipiec 2022; O'Reilly 2024) [12].....	38
Tabela 22.	Standaryzowane koszty diagnostyki i leczenia wczesnego raka piersi (2022 rok) [65].....	40
Tabela 23.	Orzeczenia rentowe ZUS wydane z powodu raka piersi (ICD-10: C50) w latach 2019–2023 (dane ZUS) [2].....	42
Tabela 24.	Proponowane STEEP w badaniach klinicznych dotyczących stosowania leczenia adiuwantowego w raku piersi (zmodyfikowane kryteria STEEP z Tabeli 2, pochodzącej z publikacji Hudis 2007 [82]).....	49
Tabela 25.	Charakterystyka opracowań oceniających zastępcze punkty końcowe (surogaty) w badaniach nad rakiem piersi.....	55
Tabela 26.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla raka piersi [3, 43, 70, 101, 107–131].....	57
Tabela 27.	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące adiuwantowej hormonoterapii i terapii celowanej u chorych z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi [3, 43, 70, 114–116, 118, 119, 121, 123, 125–128].....	61
Tabela 28.	Kryteria kwalifikacji do programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD 10: C50)”, dotyczące leczenia wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych [132].....	63

Tabela 29.	Leki ujęte w kat. otwartym (załącznik A) w leczeniu raka piersi [132, 135].....	64
Tabela 30.	Leki ujęte w kat. chemioterapii we wskazaniu ICD-10: C50 [132, 135]*.....	65
Tabela 31.	Rekomendacje agencji HTA dotyczące finansowania w terapii rybocyklibem w skojarzeniu z IA u pacjentów z HR+/HER2- wczesnym rakiem piersi w stadium II i III [141, 142].....	67
		
Tabela 38.	Badania pierwotne porównujące skuteczność IA z TMX w terapii wczesnego raka piersi dla punktów końcowych: przeżycie całkowite (OS) oraz przeżycie wolne od choroby (DFS)	76
Tabela 39.	Metaanalizy i przeglądy systematyczne z metaanalizą porównującą skuteczność IA z TMX w terapii wczesnego raka piersi	77
Tabela 40.	Potencjalne komparatory dla RBC + IA w terapii HR+ HER2- wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu.....	83
Tabela 41.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych rybocyklibem badaniu klinicznym III fazy [14].....	87
Tabela 42.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych letrozolem w ramach badań klinicznych [163–170].....	90
Tabela 43.	Preparaty letrozolu dostępne w Polsce [135]	91
Tabela 44.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych anastrozolem w ramach badań klinicznych [171–177].....	92
Tabela 45.	Preparaty anastrozolu dostępne w Polsce [135]	93
Tabela 46.	Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych tamoksyfemem w ramach badań klinicznych [139, 140, 178]	95
Tabela 47.	Preparaty tamoksyfenu dostępne w Polsce [135].....	96
Tabela 48.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed).....	109
Tabela 49.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE	109
Tabela 50.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane	109

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Wybrane czynniki ryzyka wystąpienia raka piersi [3, 18, 33–37].....	13
Rysunek 2.	Stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi.....	19
Rysunek 3.	Objawy raka piersi [18].....	30
Rysunek 4.	Metody leczenia raka piersi HR+/HER2- [3, 18]	43
Rysunek 5.	Etapy leczenia wczesnego raka piersi HR+/HER2-.....	44
Rysunek 6.	Mechanizm działania i profil działania rybocyklibu [15, 76, 77, 79, 80].....	47
Rysunek 7.	Porównanie definicji populacji pacjentów kwalifikowanych do badań NATALEE dla rybocyklibu i monarchE dla abemacyklibu [81].....	48
Rysunek 8.	Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej obejmujących terapię [opracowanie własne].....	60

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Odsetek nowych zachorowań na raka piersi w USA w latach 2017–2021 z podziałem na grupy wiekowe (SEER) [50]	23
Wykres 2.	Liczba zachorowań i zgonów z powodu raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce w poszczególnych grupach wiekowych (KRN 2022) [1].....	25
Wykres 3.	Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce u kobiet według grup wiekowych (Didkowska 2023) [51].....	25
Wykres 4.	Struktura zarejestrowanych zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet* w Polsce w 2021 roku (Didkowska 2023) [51].....	26
Wykres 5.	Trendy umieralności na najczęściej występujące w Polsce nowotwory złośliwe u kobiet w latach 1980–2021 (Didkowska 2023) [51]	27
Wykres 6.	Struktura zgonów na nowotwory złośliwe u kobiet* w Polsce w 2021 roku (Didkowska 2023) [51]	27
Wykres 7.	Częstość występowania raka piersi w zależności od jego statusu molekularnego (receptory steroidowe oraz obecność nadekspresji HER2) [21].....	28
Wykres 8.	Odsetki chorych z rozpoznaniem raka piersi w zależności od stopnia zaawansowania choroby (SEER 2014–2020) [50]	28
Wykres 9.	Ryzyko wystąpienia choroby inwazyjnej (nawrotu choroby) u chorych na wczesnego HR+/HER2- raka piersi wg statusu węzłowego [9, 59–62]	32
Wykres 10.	Związek statusu węzłowego (N0, N1–3 lub N4–9) z ryzykiem odległego nawrotu raka piersi w latach 5–20 dla: A) stadium T1 oraz B) stadium T2 [9].....	33
Wykres 11.	Związek statusu węzłowego (N0, N1–3 lub N4–9) z ryzykiem odległego nawrotu raka piersi w ciągu 20 lat od diagnozy dla: A) stadium T1 oraz B) stadium T2 [9].....	34
Wykres 12.	Związek statusu węzłowego (N0, N1–3 lub N4–9) z ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia związanego z rakiem piersi (odległy lub miejscowy nawrót lub rak w drugiej piersi) w ciągu 20 lat od diagnozy dla: A) stadium T1 oraz B) stadium T2 [9].....	35
Wykres 13.	Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem piersi w zależności od stadium zaawansowania wg klasyfikacji SEER (2014–2020) [50]	36
Wykres 14.	Klasyfikacja ryzyka u pacjentek z rozpoznaniem HR+/HER2- raka piersi bez przerzutów, zdiagnozowanych w Holandii (2011–2019) [8].....	36
Wykres 15.	Odsetki 5-letnich i 10-letnich przeżyć od momentu diagnozy (2011–2019) u holenderskich pacjentek z rozpoznaniem HR+/HER2- raka piersi bez przerzutów, w zależności od grupy ryzyka [8].....	37
Wykres 16.	Mediana i zakres raportowanych średnich rocznych kosztów na 1 pacjenta / rok z rakiem piersi według stadium nowotworu oraz kategorii zasobów opieki zdrowotnej [65]	40
Wykres 17.	Wartość refundacji i liczba pacjentów w programach lekowych dla wybranych nowotworów w latach 2016–2022 w Polsce [13].....	40
Wykres 18.	Wartość hospitalizacji z powodu wybranych nowotworów w Polsce w latach 2009–2020 [13]	41
Wykres 19.	Zaświadczenia lekarskie, dotyczące czasowej niezdolności do pracy z powodu raka piersi (ICD-10: C50), wydane w Polsce w latach 2019–2023 oraz pierwszym i drugim kwartale 2024 roku (dane ZUS).....	42
Wykres 20.	Liczba dni czasowej niezdolności do pracy z powodu raka piersi (ICD-10: C50) w Polsce w latach 2019–2023 oraz pierwszym i drugim kwartale 2024 roku (dane ZUS) [2].....	42
Wykres 21.	Znaczenie atrybutów związanych z leczeniem wczesnego raka piersi dla pacjentów, onkologów oraz płatników (Beusterien 2021) [96].....	55

Bibliografia

1. Krajowy Rejestr Nowotworów. (2022) Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty. Rak piersi (C50). Dostęp: <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (15.1.2024).
2. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. Portal Statystyczny. Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (29.8.2024).
3. Jassem EJ, Krzakowski M, Jassem AJ, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A, Olszewski W, Senkus-Konefka E, Tchórzewska-Korba H, Wysocki P. (2020) Breast cancer. *Oncology in Clinical Practice* 16(5):297–352.
4. 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> (21.8.2024).
5. Pedersen RN, Esen BÖ, Mellemkjær L, Christiansen P, Ejlersen B, Lash TL, Nørgaard M, Cronin-Fenton D. (2022) The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 114(3):391–399.
6. Foldi J, O'Meara T, Marczyk M, Sanft T, Silber A, Pusztai L. (2019) Defining Risk of Late Recurrence in Early-Stage Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Clinical Versus Molecular Tools. *J Clin Oncol* 37(16):1365–1369.
7. Gomis RR, Gawrzak S. (2017) Tumor cell dormancy. *Molecular Oncology* 11(1):62.
8. Lammers SWM, Meegdes M, Vriens IJH, Voogd AC, de Munck L, van Nijnatten TJA, Keymeulen KBMI, Tjan-Heijnen VCG, Geurts SME. (2024) Treatment and survival of patients diagnosed with high-risk HR+/HER2-breast cancer in the Netherlands: a population-based retrospective cohort study. *ESMO Open* 9(5):103008.
9. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, Peto R, Pritchard KI, Bergh J, Dowsett M, Hayes DF, EBCTCG. (2017) 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med* 377(19):1836–1846.
10. Fortin J, Leblanc M, Elgbeili G, Cordova MJ, Marin M-F, Brunet A. (2021) The mental health impacts of receiving a breast cancer diagnosis: A meta-analysis. *Br J Cancer* 125(11):1582–1592.
11. Tran TXM, Jung S-Y, Lee E-G, Cho H, Kim NY, Shim S, Kim HY, Kang D, Cho J, Lee E, Chang YJ, Cho H. (2022) Fear of Cancer Recurrence and Its Negative Impact on Health-Related Quality of Life in Long-term Breast Cancer Survivors. *Cancer Res Treat* 54(4):1065–1073.
12. O'Reilly D, Farooq AR, Nevins Selvadurai P, Sheehan L, Molan K, Krishnanivas B, Mullen V, McMahon D, Hadi D, Ahmed A, Jennings M, Carroll H, Chew S, Macanovic B, O'Hanlon Brown C, i in. (2024) Quality of life in women with early-stage and metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer receiving endocrine therapy. *Oncologist* 29(1):146.
13. Alivia oncoindex. (2023) Dostęp pacjentów onkologicznych do terapii lekowych na tle zmian systemowych w Polsce. Raport wrzesień 2023. Dostęp: https://alivia.org.pl/wp-content/uploads/sites/10/2023/09/ALIVIA_oncoindex_raport_2023.pdf (2.9.2024).
14. EMA. (2024) Kisqali (Ribociclib). Summary of product characteristics. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kisqali-epar-product-information_en.pdf (2.12.2024).
15. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukiłka-Budny B, Stroyakovskiy D, Yardley DA, Huang CS, Fasching PA, Crown J, Bardia A, Chia C, Im SA, Ruiz-Borrego M, Loi S, i in. (2024) Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer. doi 10.1056/NEJMoa2305488. *The New England journal of medicine* 390(12):.
16. Fasching PA, Stroyakovskiy D, Yardley D, Huang C-S, Crown JP, Bardia A, Chia S, Im S-A, Martin Jimenez M, Xu B, Loi S, Barrios CHE, Untch M, Moroosse R, Visco F, i in. (2024) LBA13 Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (Pts) with HR+/HER2L early breast cancer (EBC): 4-year outcomes from the NATALEE trial. *Annals of Oncology* 35:S1207.
17. Fasching PA, Slamon D, Nowecki Z, Kukiłka-Budny BD, Stroyakovskiy D, Yardley D, Huang C, Chan A, Chia S, Martin M, Rugo HS, Loi S, Hurvitz SA, Untch M, Afenjar K, i in. (2023) VP3-2023: Health-related quality of life (HRQoL) in the phase III NATALEE study of adjuvant ribociclib (RIB) plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) vs NSAI alone in patients (pts) with HR+/HER2- early breast cancer (EBC). *Annals of Oncology* 34(10):951–953.
18. Krzakowski M, Krzemieniecki K. *Rak piersi w: Gajewski P., Szczeklik A., Interna Szczeklika: podręcznik chorób wewnętrznych 2019*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
19. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. (2024) ICD-10-CM Codes C50: Malignant neoplasm of breast. Dostęp: <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C50-C50/C50-> (12.8.2024).
20. World Health Organization. (2024) ICD-11 Codes: 2C60 Carcinoma of breast, specialised type. Dostęp: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#457240160> (12.8.2024).

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. Piasecka D, Składanowski AC, Romańska HM, Sądej R, Kordek R. (2015) Aspekty regulacji aktywności receptora progesteronu (PR) - znaczenie w progresji raka gruczołu piersiowego. *Postępy Biochemii* 61(2):198–206.
23. 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.
24. Bae SY, Kim S, Lee JH, Lee H, 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* 15:1–9.
25. Shen T, Brandwein-Gensler M, Hameed O, Siegal GP, Wei S. (2015) Characterization of estrogen receptor–negative/progesterone receptor–positive breast cancer. *Human Pathology* 46(11):1776–1784.
26. Kruczek A, Rozmus-Pięton M, Marchinska-Osika U. Ocena statusu HER2 w raku piersi. *Journal of Laboratory Diagnostics* 45(4):315–323.
27. Olszewski WP. (2005) HER2 status in breast carcinoma – practical information for physicians. *Nowa Medycyna*.
28. Zajdel Z, Filipow J, Żeleznicka M, Grydź F, Sarosiek T. (2024) Wieloletnie przeżycie pacjentek z zaawansowanym HER2-dodatnim rakiem piersi – opisy przypadków. *Review of Medical Practice* XXX(2):69–76.
29. Liang Q, Ma D, Gao R-F, Yu K-D. (2020) Effect of Ki-67 Expression Levels and Histological Grade on Breast Cancer Early Relapse in Patients with Different Immunohistochemical-based Subtypes. *Sci Rep* 10:7648.
30. Esbah O, Oksuzoglu B. (2017) Prognostic & predictive factors for planning adjuvant chemotherapy of early-stage breast cancer. *Indian J Med Res* 146(5):563–571.
31. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn H-J. (2009) Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Ann Oncol* 20(8):1319–1329.
32. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, Denkert C, Ellis MJ, Fineberg S, Flowers M, Kreipe HH, Laenkholm A-V, Pan H, Penault-Llorca FM, Polley M-Y, i in. (2020) Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 113(7):808–819.
33. Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021) Nowotwór piersi u mężczyzn. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-piersi-u-mezczyzn-czym-jest> (28.8.2024).
34. 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. *Clin Breast Cancer* 10 Suppl 3:S59-65.
35. American Cancer Society. (2019) Menopause and Cancer Risk. Dostęp: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/prevention-and-healthy-living/menopause-and-cancer-risk> (22.8.2024).
36. 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.
37. Grodecka-Gazdecka S. (2011) Związki otyłości z rakiem piersi. *Wybrane Problemy Kliniczne* 2(4):231–238.
38. Oborska-Kumaszyńska D, Wisniewska-Kubka S. (2010) Analogowe i cyfrowe systemy obrazowania w mammografii – jakość obrazu i zdolność detekcji. *Acta Bio-Optica et Informatica Medica* 1, 16:56–64.
39. 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.
40. HER2-low – co wiemy o nowym podejściu do raka piersi.
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* 2020:3759179.
42. Chen TW-W, Bedard PL. (2014) Spersonalizowane leczenie chorych na raka piersi z przerzutami. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 10(1):52–62.
43. National Comprehensive Cancer Network. (2024) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 6.2024. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (27.1.2025).
44. American Cancer Society. (2022) Breast Cancer Gene Expression Tests. Dostęp: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-gene-expression.html>.
45. Medexpress. (2024) Testy wielogenowe jako metoda racjonalizacji chemioterapii u pacjentek z wczesnym rakiem piersi. Wywiad z profesor Barbarą Radecką, kierownik Kliniki Onkologii z Odcinkiem Dziennym,

- Opolskie Centrum Onkologii, Uniwersytet Opolski. Dostęp: <https://www.medexpress.pl/leki-technologie-medyczne/testy-wielogenowe-jako-metoda-racjonalizacji-chemioterapii-u-pacjentek-z-wczesnym-rakiem-piersi/> (2.1.2025).
 46. Medycyna Praktyczna. (2014) Leczenie systemowe. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/84482> (21.8.2024).
 47. Medscape. (2021) Breast Cancer Staging: TNM Classification for Breast Cancer. Dostęp: <https://emedicine.medscape.com/article/2007112-overview> (21.8.2024).
 48. Global Cancer Observatory. (2022) GLOBOCAN 2022. Breast cancer. Dostęp: <https://gco.iarc.who.int/today/> (19.8.2024).
 49. De Angelis R, Demuru E, Baili P, Troussard X, Katalinic A, Chirlaque Lopez MD, Innos K, Santaquilani M, Blum M, Ventura L, Paapsi K, Galasso R, Guevara M, Randi G, Bettio M, i in. (2024) Complete cancer prevalence in Europe in 2020 by disease duration and country (EUROCARE-6): a population-based study. *Lancet Oncol* 25(3):293–307.
 50. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. (2021) Cancer of the Breast (Female) - Cancer Stat Facts. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html> (19.8.2024).
 51. Didkowska JoannaA, Wojciechowska U, Barańska K, Miklewska M, Michałek I, Olasek P. (2023) Krajowy Rejestr Nowotworów. Narodowy Instytut Onkologii. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku. Publikacja opracowana ze środków finansowych Ministra Zdrowia Narodowej Strategii Onkologicznej, zadanie „Wspomaganie systemu rejestracji nowotworów”. Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-02/biuletyn_2021.pdf (28.8.2024).
 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. (2015) Proces leczenia w Polsce – analizy i modele Mapy potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób onkologicznych Tom I: Onkologia. Redakcja naukowa Barbara Więckowska. Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/05/onkologiapl20150210.pdf>.
-
57. Krajowy Rejestr Nowotworów. (2021) Nowotwór piersi u kobiet. Dostęp: <http://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-piersi-u-kobiet-stadia-zaawansowania> (30.8.2024).
 58. O'Shaughnessy J, Yardley D, Hart L, Razavi P, Graff SL, Wogen J, McDermott C, Dionne P-A, Haftchenary S, Pathak P, Tolaney S. (2023) Abstract P3-03-12: Risk of recurrence with adjuvant endocrine therapy in real world patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor-negative early breast cancer: a US database analysis. *Cancer Research* 83(5_Supplement):P3-03–12.
 59. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerria M, Miller KD, Zdenkowski N, Winer EP, Pfeiler G, Goetz M, Ruiz-Borrego M, Anderson D, Nowecki Z, Loibl S, i in. (2021) Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 22(2):212–222.
 60. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, Huang C-S, Huober J, Jaliffe GG, Cicin I, Tolaney SM, Goetz MP, Rugo HS, Senkus E, Testa L, i in. (2023) Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 24(1):77–90.
 61. Bardia A, Hortobagyi GN, Lipatov O, McAndrew NP, Lacko A, Sohn J, Hart L, Crown JP, S-A I, Harbeck N, O'Shaughnessy J, Xu B, Barrios CH, Moroosse R, Gonzalez V, i in. (2023) LBA23 Invasive disease-free survival (iDFS) across key subgroups from the phase III NATALEE study of ribociclib (RIB) + a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HRD/HER2- early breast cancer (EBC). *Annals of Oncology* 34:S1261–S1262.
 62. Hortobagyi G, Stroyakovsky D, Yardley D, Huang C-S, Fasching PA, Crown J, Bardia A, Chia S, Im S-A, Martín M, Loi S, Xu B, Hurvitz S, Barrios C, Untch M, i in. (2024) Abstract GS03-03: Ribociclib (RIB) + nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) as adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- early breast cancer: final invasive disease-free survival (iDFS) analysis from the NATALEE trial. *Cancer Research* 84(9_Supplement):GS03-03.
 63. Salvo EM, Ramirez AO, Cueto J, Law EH, Situ A, Cameron C, Samjoo IA. (2021) Risk of recurrence among patients with HR-positive, HER2-negative, early breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 57:5–17.
 64. OECD, EC. *Krajowe profile dotyczące nowotworów: Polska 2023*. Paris 2023.

65. Franklin M, Pollard D, Sah J, Rayner A, Sun Y, Dube F, Sutton A, Qin L. (2024) Direct and Indirect Costs of Breast Cancer and Associated Implications: A Systematic Review. *Adv Ther* 41(7):2700–2722.
66. Sun P, Yu C, Yin L, Chen Y, Sun Z, Zhang T, Shuai P, Zeng K, Yao X, Chen J, Liu Y, Wan Z. (2024) Global, regional, and national burden of female cancers in women of child-bearing age, 1990–2021: analysis of data from the global burden of disease study 2021. *EClinicalMedicine* 74:102713.
67. Senkus-Konefka E. (2000) Hormonal treatment of cancer; Current status and perspectives. *Nowa Medycyna* 10:.
68. Loibl S, Treue D, Budczies J, Weber K, Stenzinger A, Schmitt WD, Weichert W, Jank P, Furlanetto J, Klauschen F, Karn T, Pfarr N, von Minckwitz G, 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.
69. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, Plichta JK, Ricker C, Roshal A, Ruddy KJ, Safer JD, Van Poznak C, Yung RL, Giordano SH. (2020) Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 38(16):1849–1863.
70. Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. (2024) Leitlinien & Empfehlungen. Leitlinien & Stellungnahmen. AGO. Empfehlungen gynäkologische Onkologie Kommission Mamma. Dostęp: <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma> (5.9.2024).
71. Krzakowski M. (2002) Hormonotherapy of breast cancer. *Nowa Medycyna* 6:.
72. Kowalik A, Chudecka-Głaz A, Kufel-Grabowska J, Skoneczna I, Kubiowski T. (2024) Diagnostics and treatment of BRCA-associated cancers with olaparib — expert position statement. *Oncology in Clinical Practice* 20(4):229–244.
73. Lopez-Tarruella S, Echavarria I, Jerez Y, Herrero B, Gamez S, Martin M. (2022) How we treat HR-positive, HER2-negative early breast cancer. *Future Oncol* 18(8):1003–1022.
74. European Commission. (2022) Commission implementing decision of 1.4.2022 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2018)6405(final) for “Verzenios - abemaciclib”, a medicinal product for human use. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155426/dec_155426_en.pdf.
75. EMA. (2024) Verzenios (Abemaciclib). Summary of product characteristics. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_en.pdf (2.12.2024).
76. Kim S, Tiedt R, Loo A, Horn T, Delach S, Kovats S, Haas K, Engstler BS, Cao A, Pinzon-Ortiz M, Mulford I, Acker MG, Chopra R, Brain C, di Tomaso E, i in. (2018) The potent and selective cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitor ribociclib (LEE011) is a versatile combination partner in preclinical cancer models. *Oncotarget* 9(81):35226–35240.
77. Chen P, Lee NV, Hu W, Xu M, Ferre RA, Lam H, Bergqvist S, Solowiej J, Diehl W, He Y-A, Yu X, Nagata A, VanArsdale T, Murray BW. (2016) Spectrum and Degree of CDK Drug Interactions Predicts Clinical Performance. *Mol Cancer Ther* 15(10):2273–2281.
78. Finn RS, Crown J, Lang I, Boer K, Bondarenko I, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk YV, Thummala A, Voytko NL, Fowst C, Huang X, i in. Overall survival results from the randomized phase II study of palbociclib (P) in combination with letrozole (L) vs letrozole alone for frontline treatment of ER+/HER2–advanced breast cancer (PALOMA-1; TRIO-18). 2017; *Journal of Clinical Oncology*, 35:1001–1001.
79. Mayayo-Peralta I, Faggion B, Hoekman L, Morris B, Lieftink C, Goldsbrough I, Buluwela L, Siefert JC, Post H, Altelaar M, Beijersbergen R, Ali S, Zwart W, Prekovic S. (2021) Ribociclib Induces Broad Chemotherapy Resistance and EGFR Dependency in ESR1 Wildtype and Mutant Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 13(24):6314.
80. Peuker CA, Yaghobramzi S, Grunert C, Keilholz L, Gjerga E, Hennig S, Schaper S, Na I-K, Keller U, Brucker S, Decker T, Fasching P, Fehm T, Janni W, Kümmel S, i in. (2022) Treatment with ribociclib shows favourable immunomodulatory effects in patients with hormone receptor-positive breast cancer-findings from the RIBECCA trial. *Eur J Cancer* 162:45–55.
81. Slamon DJ, Fasching PA, Hurvitz S, Chia S, Crown J, Martín M, Barrios CH, Bardia A, Im S-A, Yardley DA, Untch M, Huang C-S, Stroyakovskiy D, Xu B, Moroosse RL, i in. (2023) Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy versus endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2– early breast cancer. *Ther Adv Med Oncol* 15:17588359231178125.
82. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman J-AW, Sparano JA, Hunsberger S, Enos RA, Gelber RD, Zujewski JA. (2007) Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 25(15):2127–2132.
83. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkiewicz 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.
84. Zawisza K, Tobiasz-Adamczyk B, Nowak W, Kulig J, Jedrys J. (2010) [Validity and reliability of the quality of life questionnaire (EORTC QLQ C30) and its breast cancer module (EORTC QLQ BR23)]. *Ginek Pol* 81(4):262–267.

85. EuroQol Research Foundation. (2024) EQ-5D-5L. Dostęp: <https://euroqol.org/information-and-support/euroqol-instruments/eq-5d-5l/> (4.11.2024).
86. Zigmond AS, Snaith RP. (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67(6):361–370.
87. De Walden-Gałuszko K. Praktyczna ocena efektywności opieki paliatywnej — wybrane techniki badawcze. M Majkowicz. *Ocena jakości opieki paliatywnej w teorii i praktyce*. Gdańsk.
88. Zhao F. (2016) Surrogate End Points and Their Validation in Oncology Clinical Trials. *JCO* 34(13):1436–1437.
89. Graff S, Tolaney S, Hart L, Razavi P, Janni W, Schwartzberg L, Danyliv A, Payan JCM, Ferrusi I, Adhikary RR, O'Shaughnessy J. (2024) Abstract PO1-17-07: Invasive disease-free survival as a surrogate for overall survival in patients with hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: a real-world analysis. *Cancer Research* 84(9_Supplement):PO1-17-07.
90. Blondeaux E, Xie W, Carmisciano L, Mura S, Sanna V, Laurentiis MD, Caputo R, Turletti A, Durando A, Placido SD, Angelis CD, Bisagni G, Gasparini E, Rimanti A, Puglisi F, i in. (2024) Intermediate clinical endpoints in early-stage breast cancer: an analysis of individual patient data from the Gruppo Italiano Mammella and Mammella Intergruppo trials. *eClinicalMedicine* 70:.
91. Untch M, Pérol D, Mayer EL, Cortes J, Nusch A, Cameron D, Barrios C, Delea T, Danyliv A, Mishra N, Gupta R, Pathak P, Fasching PA. (2024) Disease-free survival as a surrogate for overall survival in HR+/HER2- early breast cancer: A correlation analysis. *European Journal of Cancer* 202:113977.
92. Gogate A, Ranjan S, Kumar A, Bhandari H, Papademetriou E, Kim I, Potluri R. (2023) Correlation between pathologic complete response, event-free survival/disease-free survival and overall survival in neoadjuvant and/or adjuvant HR+/HER2-breast cancer. *Front. Oncol.* 13:.
93. Savina M, Jacot W, Mathoulin-Pélissier S, Laghzali Y, Bellera C, Gourgou S. (2017) Surrogate endpoints for overall survival in randomized controlled trials evaluating adjuvant treatment for breast cancer: A meta-analysis. *Annals of Oncology* 28:v48.
94. Robson ME, Earla JR, Kponee-Shovein K, Song Y, Mahendran M, Hua Q, Hilts A, Hirshfield KM, Mejia JA, Kurian AW. (2024) 153P Correlation between disease free survival (DFS) endpoints and overall survival (OS) in elderly patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) early breast cancer (eBC). *ESMO Open* 9(4):.
95. López-Tarruella S, Pollan M, Urriticoechea A, Carrasco E, Spera G, Martín M, Bermejo B, Chap L, Ruiz - Borrego M, Crown J, García-Sáenz JA, Chan A, Guerrero A, Bee V, Calvo L, i in. (2024) Abstract PO1-03-03: STEEP criteria v2.0 validation: A multi-trial analysis using GEICAM and TRIO adjuvant trials to evaluate surrogate endpoints for overall survival. *Cancer Research* 84(9_Supplement):PO1-03-03.
96. Beusterien K, Maculaitis MC, Hallissey B, Gaschler MM, Smith ML, Law EH. (2021) Patient, Oncologist, and Payer Preferences for Adjuvant Endocrine Therapy and CDK4/6 Inhibitor Regimens in Early-Stage Breast Cancer: A Discrete Choice Experiment. *Patient Prefer Adherence* 15:611–623.
97. EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2023) EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf (4.12.2024).
98. FDA. (2022) Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure> (3.12.2024).
99. FDA. (2024) Summary Review. NDA/BLA Multi-Disciplinary Review and Evaluation. NDA 209092/S-018 (ribociclib) and NDA 209935/S-027 (ribociclib + letrozole copack). Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/209092s018,209935s027MultidisciplineR.pdf (6.12.2024).
100. EMA, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2024) Assessment report. Kisqali (Ribociclib). Procedure No. EMEA/H/C/004213/II/0045. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kisqali-h-c-004213-ii-0045-epar-assessment-report-variation_en.pdf (2.12.2024).
101. National Institute for Health and Care Excellence. (2022) Abemaciclib with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence. Guidance. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta810> (6.9.2024).
102. Scottish Medicines Consortium. (2022) Abemaciclib (Verzenio) in combination with endocrine therapy for the adjuvant treatment of adult patients with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence. In pre- or perimenopausal women, aromatase inhibitor endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist. SMC2494. Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abemaciclib-verzenio-full-smc2494/> (4.12.2024).
103. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2024) Reimbursement recommendation and reason. Abemaciclib (Verzenio). Indication: In combination with endocrine therapy for the adjuvant treatment of adult patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, node-positive,

- early breast cancer at high risk of disease recurrence based on clinicopathological features. Dostęp: <https://www.cda-amc.ca/abemaciclib-0> (4.12.2024).
104. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2022) Abemaciclib (Mammakarzinom) [A22-51] – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Adjuvante Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem hohen Rezidivrisiko. Dostęp: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-51.html> (4.12.2024).
105. Gemeinsamer Bundesausschuss. (2022) Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Abemaciclib (new therapeutic indication: breast cancer, HR+, HER2-, early at high risk of recurrence, adjuvant treatment, combination with endocrine therapy). Dostęp: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-8899/2022-10-20_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-811_TrG_EN.pdf (4.12.2024).
106. EMA. (2022) EMA/191270/2022. Verzenios (abemaciclib). An overview of Verzenios and why it is authorised in the EU. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/verzenios-epar-medicine-overview_en.pdf (5.12.2024).
107. National Institute for Health and Care Excellence. Palbociclib for treating high-risk early breast cancer after neoadjuvant chemotherapy [ID3846]. Guidance. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10723> (5.9.2024).
108. National Institute for Health and Care Excellence. (2025) Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management - Neoadjuvant chemotherapy and ovarian function suppression (update). Guidance. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10419> (5.9.2024).
109. National Institute for Health and Care Excellence. Lymphoedema: prevention and management in people with early, locally advanced, and advanced breast cancer (update). Guidance. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10415> (5.9.2024).
110. National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab with neoadjuvant chemotherapy and adjuvant endocrine therapy for treating ER-positive, HER2-negative early breast cancer [ID3993]. Guidance. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10896> (5.9.2024).
111. Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M, Comander AH, Dayao Z, Eisen A, Freedman RA, Gopalakrishnan R, Graff SL, Hassett MJ, King TA, Lyman GH, Maupin GR, Nunes R, Perkins CL, i in. (2021) Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 39(6):685–693.
112. National Institute for Health and Care Excellence. (2024) Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. Guidance. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg58> (6.9.2024).
113. National Institute for Health and Care Excellence. (2013) Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer. Guidance. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164> (6.9.2024).
114. National Comprehensive Cancer Network. (2023) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Poland Edition. Breast Cancer. Version 4.2024. Dostęp: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-poland.pdf (4.9.2024).
115. Ditsch N, Wöcke A, Untch M, Jackisch C, Albert U-S, Banys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer J-U, Budach W, Dall P, Fallenbergh EM, Fasching PA, Fehm TN, Friedrich M, Gerber B, i in. (2022) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2022. *Breast Care* 17(4):403–420.
116. Alberta Health Services. (2021) Systemic Therapy for Early Breast Cancer - Quick Reference Guide. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-systemic-therapy-early-breast.pdf> (5.9.2024).
117. Alberta Health Services. (2021) Follow-Up Care for Early-Stage Breast Cancer. Dostęp: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-br013-early-stage-follow-up.pdf> (5.9.2024).
118. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. (2021) Leitlinienprogramm Onkologie: Mammakarzinom. Dostęp: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom> (6.9.2024).
119. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, Cardoso MJ, Carey LA, Dawood S, Del Mastro L, Denkert C, Fallenbergh EM, Francis PA, Gamal-Eldin H, Gelmon K, i in. (2024) Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 35(2):159–182.
120. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, Harbeck N, Aguilar Lopez B, Barrios CH, Bergh J, Biganzoli L, Boers-Doets CB, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, i in. (2018) 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann. Oncol.* 29(8):1634–1657.
121. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. (2018) Mammakarzinom der Frau. Connector, Dostęp: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-der-frau> (5.9.2024).

122. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. (2016) Mammakarzinom des Mannes. Connector, Dostęp: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes> (4.9.2024).
123. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, Senn HJ, Winer EP, Gnant M, Panelists of the St Gallen Consensus Conference. (2021) Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol* 32(10):1216–1235.
124. Balic M, Thomssen C, Gnant M, Harbeck N. (2023) St. Gallen/Vienna 2023: Optimization of Treatment for Patients with Primary Breast Cancer - A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)* 18(3):213–222.
125. Freedman RA, Caswell-Jin JL, Hassett M, Somerfield MR, Giordano SH, Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer Guideline Expert Panel. (2024) Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer-Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 42(18):2233–2235.
126. Tung NM, Zakalik D, Somerfield MR, Hereditary Breast Cancer Guideline Expert Panel. (2021) Adjuvant PARP Inhibitors in Patients With High-Risk Early-Stage HER2-Negative Breast Cancer and Germline BRCA Mutations: ASCO Hereditary Breast Cancer Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 39(26):2959–2961.
127. Giordano SH, Freedman RA, Somerfield MR, Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Expert Panel. (2022) Abemaciclib With Endocrine Therapy in the Treatment of High-Risk Early Breast Cancer: ASCO Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol* 40(3):307–309.
128. National Institute for Health and Care Excellence. (2018) Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. Guidance. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101> (6.9.2024).
129. National Institute for Health and Care Excellence. (2023) Olaparib for adjuvant treatment of BRCA mutation-positive HER2-negative high-risk early breast cancer after chemotherapy. Guidance. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta886> (6.9.2024).
130. National Institute for Health and Care Excellence. (2018) Intrabeam radiotherapy system for adjuvant treatment of early breast cancer. Guidance. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta501> (6.9.2024).
131. National Institute for Health and Care Excellence. (2011) Breast cancer. Quality standards. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs12> (5.9.2024).
132. Ministerstwo Zdrowia. (2024) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/a7384714-28a1-4781-81da-85221c5902c1> (2.1.2024).
133. 191/2024 ZLC. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8738-191-2024-zlc> (17.1.2025).
134. 102/2022 ZLC. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7856-102-2022-zlc> (17.1.2025).
135. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2024) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 20 grudnia 2024 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. DZ. URZ. Min. Zdr. 2024.141. Dostęp: https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2024/141/akt.pdf (2.1.2025).
136. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Zoladex (Goserelina). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/61_Zoladex_3_6mg_implant.pdf.
137. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Reseligo (Goserelina). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/64_Reseligo_3_6mg_implant_amp_strzyk.pdf.
138. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Xanderla (Goserelina). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/74_Xanderla_3_6.pdf.
139. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Tamoxifen-EGIS (Tamoksyfen). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/61_TamoxifenEGIS_tabl_20mg.pdf.
140. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Tamoxifen Sandoz (Tamoksyfen). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/61_Tamoxifen_Sandoz_tabl_powl_20mg.pdf.
141. Australian Government Department of Health and Aged Care. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). (2024) Medicine Status Website. Ribociclib. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au:443/medicinestatus/document/1258.html> (2.12.2024).
142. National Institute for Health and Care Excellence. (2024) Ribociclib with an aromatase inhibitor for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative early breast cancer [ID6153]. Guidance. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11090> (2.12.2024).

146. Francis PA, Fleming GF, Láng I, Ciruelos EM, Bonnefoi HR, Bellet M, Bernardo A, Climent MA, Martino S, Bermejo B, Burstein HJ, Davidson NE, Geyer CE, Walley BA, Ingle JN, i in. (2023) Adjuvant Endocrine Therapy in Premenopausal Breast Cancer: 12-Year Results From SOFT. *J Clin Oncol* 41(7):1370–1375.
147. Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, Gusterson B, Viale G, Winer EP, Thürlimann B, Gelber RD, Colleoni M, Ejlertsen B, Debled M, Price KN, Regan MM, Coates AS, Goldhirsch A. (2015) Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG 1-98 Trial. *J Clin Oncol* 33(25):2772–2779.
148. Dackus GMHE, Jóźwiak K, Sonke GS, van der Wall E, van Diest PJ, Siesling S, Hauptmann M, Linn SC. (2021) Adjuvant Aromatase Inhibitors or Tamoxifen Following Chemotherapy for Perimenopausal Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst* 113(11):1506–1514.
149. Meng J, Wang X, Guan Y, Zhang D. (2020) Aromatase inhibitors plus ovarian function suppression versus tamoxifen plus ovarian function suppression for premenopausal women with early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 9(4):2294–2302.
150. Liao H, Pei W, Zhong J, Shao B, Liu X, Liu Y, Zhang J, Rugo HS, Li H. (2022) Efficacy and Safety of Initial 5 Years of Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 13:886954.
151. Yu Z, Guo X, Jiang Y, Teng L, Luo J, Wang P, Liang Y, Zhang H. (2018) Adjuvant endocrine monotherapy for postmenopausal early breast cancer patients with hormone-receptor positive: a systemic review and network meta-analysis. *Breast Cancer* 25(1):8–16.
152. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, Walley BA, Colleoni M, Láng I, Gómez HL, Tondini C, Ciruelos E, Burstein HJ, Bonnefoi HR, Bellet M, Martino S, Geyer CE, Goetz MP, i in. (2018) Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med* 379(2):122–137.
153. Rasmussen BB, Regan MM, Lykkesfeldt AE, Dell'Orto P, Del Curto B, Henriksen KL, Mastropasqua MG, Price KN, Méry E, Lacroix-Triki M, Braye S, Altermatt HJ, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, i in. (2008) Adjuvant letrozole versus tamoxifen according to centrally-assessed ERBB2 status for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: supplementary results from the BIG 1-98 randomised trial. *Lancet Oncol* 9(1):23–28.
154. Gravina A, De Laurentiis M, De Placido S, Orditura M, Orlando L, Riccardi F, Ribecco AS, Putzu C, Del Mastro L, Rossi E, Di Rella F, Iodice G, Nuzzo F, Pacilio C, Forestieri V, i in. (2022) The HOBEO multicenter randomized phase 3 trial in premenopausal patients (pts) with hormonereceptor positive early breast cancer (EBC) comparing triptorelin plus either tamoxifen (T) or letrozole (L) or zoledronic acid + letrozole (ZL): 8yr efficacy analysis. *Tumori* 2–3.
155. Perrone F, De Laurentiis M, De Placido S, Orditura M, Cinieri S, Riccardi F, Ribecco AS, Putzu C, Del Mastro L, Rossi E, Tinessa V, Mosconi AM, Nuzzo F, Di Rella F, Gravina A, i in. (2019) Adjuvant zoledronic acid and letrozole plus ovarian function suppression in premenopausal breast cancer: HOBEO phase 3 randomised trial. *Eur J Cancer* 118:178–186.
156. Derks MGM, Blok EJ, Seynaeve C, Nortier JWR, Kranenburg EM-K, Liefers G-J, Putter H, Kroep JR, Rea D, Hasenburg A, Markopoulos C, Paridaens R, Smeets JBE, Dirix LY, van de Velde CJH. (2017) Adjuvant tamoxifen and exemestane in women with postmenopausal early breast cancer (TEAM): 10-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18(9):1211–1220.
157. Aihara T, Yokota I, Hozumi Y, Aogi K, Iwata H, Tamura M, Fukuuchi A, Makino H, Kim R, Andoh M, Tsugawa K, Ohno S, Yamaguchi T, Ohashi Y, Watanabe T, i in. (2014) Anastrozole versus tamoxifen as adjuvant therapy for Japanese postmenopausal patients with hormone-responsive breast cancer: efficacy results of long-term follow-up data from the N-SAS BC 03 trial. *Breast Cancer Res Treat* 148(2):337–343.
158. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2022) Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *Lancet Oncol* 23(3):382–392.
159. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2015) Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 386(10001):1341–1352.
160. Janni W, Untch M, Harbeck N, Gilgorov J, Jacot W, Chia SK, Boileau J-F, Haftchenary S, Gupta R, Mishra N, Pathak P, Curigliano G. (2023) Abstract P1-02-01: Comparing the efficacy of aromatase inhibitors vs tamoxifen in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative early breast cancer: a systematic review and trial-level meta-analysis. *Cancer Research* 83(5_Supplement):P1-02-01.
161. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, Bonnefoi HR, Climent MA, Da Prada GA, Burstein HJ, Martino S, Davidson NE, Geyer CE, Walley BA, Coleman R, i in. (2015) Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 372(5):436–446.

162. European Commission. (2024) Commission implementing decision of 25.11.2024 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2017)5885(final) for "Kisqali - ribociclib", a medicinal product for human use. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20241125164562/dec_164562_en.pdf (2.12.2024).
163. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Aromek (Letrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/61_Aromek_2_5mg_tabl_powl.pdf (22.8.2024).
164. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2020) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Clarzole (Letrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/62_Clarzole_2_5mg_tabl.pdf (22.8.2024).
165. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2021) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Etruzil (Letrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/66_Etruzil_2_5mg_tabl_powl.pdf (22.8.2024).
166. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Lametta (Letrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/61_Lametta_2_5mg_tabl_powl.pdf (22.8.2024).
167. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2019) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Letrozole Bluefish (Letrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/63_LetrozoleBluefish_2_5mg_tabl.pdf (22.8.2024).
168. Rejestry e-Zdrowie. (2019) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Lortanda (Letrozol). Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/29259/characteristic> (22.8.2024).
169. Rejestry e-Zdrowie. (2017) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Letrozolum Genthon (Letrozol). Dostęp: <https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/25236/characteristic> (22.8.2024).
170. Rejestry e-Zdrowie. (2022) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Letrozole Eugia/Letrozole Aurovitas. (Letrozol). Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/42081/characteristic> (22.8.2024).
171. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Arimidex (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/60_Arimidex_1mg_tabl_powl.pdf (23.8.2024).
172. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2021) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Egistrozol (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/60_Arimidex_1mg_tabl_powl.pdf (23.8.2024).
173. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2022) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Anastrozole Eugia (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/63_Anastrozol_Bluefish_1mg_tabl.pdf (23.8.2024).
174. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2021) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Anastrozol Teva (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/63_Anastrozol_Teva_1mg_tabl.pdf (23.8.2024).
175. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. (2021) Charakterystyka Produktu Leczniczego. Anastrozol Bluefish (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/63_Anastrozol_Bluefish_1mg_tabl.pdf (23.8.2024).
176. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Atrozol (Anastrozol). Dostęp: https://leki.urpl.gov.pl/files/61_Atrozol_1mg_tabl_powl.pdf (23.8.2024).
177. Rejestry e-Zdrowie. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Apo-Nastrol (Anastrozol). Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/23228/characteristic> (23.8.2024).
178. ChPL. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Tamoxifen Ebewe (Tamoksyfen). Dostęp: http://chpl.com.pl/data_files/2013-02-08_tamoxifen-ebewe_chpl_17.01.pdf (24.10.2024).

Aneks A. Przegląd opracowań wtórnych

W ramach przeszukania baz informacji medycznej poszukiwano przeglądów systematycznych oraz metaanaliz, których celem była ocena i porównanie skuteczności terapii z wykorzystaniem inhibitora aromatazy z terapią tamoksyfenem stosowanych adiuwantowo we wczesnym raku piersi. Odnalezione prace wtórne wraz z ich wynikami zestawiono i omówiono w Rozdz. 6 (Tabela 39).

Tabela 48.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	breast AND cancer	544 575
#2	early OR adjuvant OR adjuvant	2 330 908
#3	tamoxifen	33 800
#4	letrozole OR anastrozole OR aromatase inhibitor	16 732
#5	'systematic review' OR metaanalysis OR 'meta-analysis'	524 886
#6	#1 AND #2	94 537
#7	#3 AND #4	4 355
#8	#5 AND #6 AND #7	154
Data przeszukania: 9 grudnia 2024 roku		

Tabela 49.
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	breast AND cancer	743 892
#2	early OR adjuvant OR adjuvant	2 753 849
#3	tamoxifen	78 294
#4	letrozole OR anastrozole OR 'aromatase inhibitor'	35 920
#5	'systematic review' OR metaanalysis OR 'meta-analysis'	708 785
#6	#1 AND #2	149 446
#7	#3 AND #4	15 388
#8	#5 AND #6 AND #7	604
Data przeszukania: 9 grudnia 2024 roku		

Tabela 50.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	breast AND cancer	49 762
#2	early OR adjuvant OR adjuvant	205 431
#3	tamoxifen	5 634
#4	letrozole OR anastrozole OR "aromatase inhibitor"	4 861
#5	"systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis"	34 775
#6	#1 AND #2	17 933
#7	#3 AND #4	1 316
#8	#5 AND #6 AND #7	51
Data przeszukania: 9 grudnia 2024 roku		