

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**



# **SACYTUZUMAB GOWITEKAN (TRODELVY®) W TERAPII ZAAWANSOWANEGO, HER2-UJEMNEGO HORMONOWRAŻLIWEGO RAKA PIERSI**

Wersja 1.0



## **HTA Consulting**

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

Projekt zakończono: 16 grudnia 2024 roku

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznany.

[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:

### **Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.**

ul. Postępu 17A  
02-676 Warszawa

[REDACTED]

# Spis treści

|                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>                                                           | <b>5</b>  |
| <b>1. WSTĘP .....</b>                                                                 | <b>7</b>  |
| 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....                                           | 7         |
| 1.2. Uzasadnienie celu analizy w kontekście niezaspokojonych potrzeb medycznych ..... | 7         |
| <b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>                                                     | <b>10</b> |
| 2.1. Definicja i klasyfikacja.....                                                    | 10        |
| 2.2. Epidemiologia .....                                                              | 12        |
| 2.2.1. Dane światowe.....                                                             | 12        |
| 2.2.2. Dane polskie .....                                                             | 14        |
| 2.3. Etiologia i patogenez.....                                                       | 19        |
| 2.4. Diagnostyka i ocena stopnia zaawansowania .....                                  | 20        |
| 2.5. Przebieg i rokowanie .....                                                       | 23        |
| 2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne .....                                           | 27        |
| 2.7. Postępowanie terapeutyczne.....                                                  | 29        |
| 2.8. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe.....                                | 33        |
| <b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ.....</b>                                           | <b>36</b> |
| <b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>                     | <b>41</b> |
| 4.1. Status refundacyjny w Polsce.....                                                | 41        |
| 4.2. Rekomendacje agencji HTA .....                                                   | 44        |
| <b>5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA .....</b>                                           | <b>46</b> |
| 5.1. Program lekowy B.9.FM .....                                                      | 46        |
| 5.2. ....                                                                             |           |
| <b>6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA .....</b>                                             | <b>49</b> |
| 6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej .....                                            | 49        |
| 6.2. Ocena skuteczności dokсорubicyny i karboplatyny (pytanie 1.).....                | 50        |
| 6.2.1. Metodyka przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej.....                      | 50        |
| 6.2.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej.....                                        | 50        |
| 6.2.3. Wnioski .....                                                                  | 51        |
| 6.3. Ocena skuteczności erybuliny (pytanie 2.) .....                                  | 51        |
| 6.3.1. Metodyka przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej.....                      | 51        |
| 6.3.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej.....                                        | 52        |
| 6.3.3. Wnioski .....                                                                  | 56        |

|                                                                                                    |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>7. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>                                                  | <b>57</b> |
| 7.1. Populacja.....                                                                                | 57        |
| 7.2. Interwencja .....                                                                             | 58        |
| 7.3. Komparatory .....                                                                             | 58        |
| 7.4. Punkty końcowe .....                                                                          | 60        |
| 7.5. Metodyka badań .....                                                                          | 60        |
| <b>8. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI ORAZ KOMPparatorÓW .....</b>                                     | <b>61</b> |
| 8.1. Sacytuzumab gowitekan.....                                                                    | 61        |
| 8.2. Leczenie standardowe (chemioterapia).....                                                     | 63        |
| <b>9. BIBLIOGRAFIA .....</b>                                                                       | <b>65</b> |
| <b>10. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....</b>                                                    | <b>70</b> |
| <b>ANEKS A. KLASYFIKACJE ICD-11 I TNM .....</b>                                                    | <b>72</b> |
| A.1. Rak piersi w klasyfikacji ICD-11.....                                                         | 72        |
| A.2. Klasyfikacja TNM.....                                                                         | 72        |
| <b>ANEKS B. STRATEGIE WYSZUKIWANIA BADAŃ W RAMACH WSTĘPNEJ ANALIZY<br/>KLINICZNEJ<sup>75</sup></b> |           |
| B.1. Karboplatyna .....                                                                            | 75        |
| B.2. Dokсорubicyna.....                                                                            | 79        |

## Indeks skrótów

|               |                                                                                                                                                                                               |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ADC</b>    | Koniugat przeciwciało-lek<br>( <i>Antibody Drug Conjugate</i> )                                                                                                                               |
| <b>AOTMiT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                                                                                                            |
| <b>bd</b>     | Brak danych                                                                                                                                                                                   |
| <b>CADTH</b>  | Kanadyjska Agencja HTA<br>( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )                                                                                                     |
| <b>ChPL</b>   | Charakterystyka produktu leczniczego                                                                                                                                                          |
| <b>CTH</b>    | Chemioterapia<br>( <i>Chemotherapy</i> )                                                                                                                                                      |
| <b>ECOG</b>   | Skala sprawności chorego wg ECOG<br>( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )                                                                                                             |
| <b>EMA</b>    | Europejska Agencja Leków<br>( <i>European Agency for the Evaluation of Medicinal Products</i> )                                                                                               |
| <b>ER</b>     | Receptory estrogenowe<br>( <i>Estrogen receptor</i> )                                                                                                                                         |
| <b>ERB</b>    | Erybulina                                                                                                                                                                                     |
| <b>ESMO</b>   | Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej<br>( <i>European Society of Clinical Oncology</i> )                                                                                              |
| <b>FDA</b>    | Agencja ds. Żywności i Leków<br>( <i>Food and Drug Agency</i> )                                                                                                                               |
| <b>GEM</b>    | Gemcytabina                                                                                                                                                                                   |
| <b>HAS</b>    | Francuska Agencja HTA<br>( <i>Haute Autorité de Santé</i> )                                                                                                                                   |
| <b>HER2</b>   | Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2<br>( <i>Human Epidermal Growth Factor Type 2</i> )                                                                                    |
| <b>HR</b>     | Hazard względny<br>( <i>Hazard ratio</i> )                                                                                                                                                    |
| <b>HR+</b>    | Obecność receptorów hormonów steroidowych (hormonowrażliwy rak piersi)<br>( <i>Hormone receptor-positive</i> )                                                                                |
| <b>HTA</b>    | Ocena technologii medycznych<br>( <i>Health Technology Assessment</i> )                                                                                                                       |
| <b>ICD-10</b> | Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (wersja 10)<br>( <i>International Statistical Classification of Disease and Related Healthy Problems version 10</i> ) |
| <b>IHC</b>    | Badanie immunohistochemiczne                                                                                                                                                                  |

|              |                                                                                                                                             |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>IQWiG</b> | Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia<br>( <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ) |
| <b>ISH</b>   | Badanie metodą hybrydyzacji in situ<br>( <i>In situ hybridization</i> )                                                                     |
| <b>KAP</b>   | Kapecytabina                                                                                                                                |
| <b>KRN</b>   | Krajowy Rejestr Nowotworów                                                                                                                  |
| <b>N</b>     | Liczebność populacji                                                                                                                        |
| <b>NCCN</b>  | Amerykański panel ekspertów<br>( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )                                                             |
| <b>NFZ</b>   | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                                                                    |
| <b>NICE</b>  | Brytyjska agencja HTA<br>( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )                                                   |
| <b>ORR</b>   | Ogólna odpowiedź na leczenie<br>( <i>Overall response rate</i> )                                                                            |
| <b>OS</b>    | Przeżycie całkowite<br>( <i>Overall Survival</i> )                                                                                          |
| <b>PBAC</b>  | Australijska agencja HTA<br>( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )                                                           |
| <b>PFS</b>   | Przeżycie wolne od progresji<br>( <i>Progression-free survival</i> )                                                                        |
| <b>PgR</b>   | Receptory progesteronowe<br>( <i>Progesterone receptor</i> )                                                                                |
| <b>PTOK</b>  | Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej                                                                                                    |
| <b>RR</b>    | Ryzyko względne<br>( <i>Relative risk</i> )                                                                                                 |
| <b>SAC</b>   | Sacytuzumab gowitekan                                                                                                                       |
| <b>SD</b>    | Odchylenie standardowe<br>( <i>Standard deviation</i> )                                                                                     |
| <b>SMC</b>   | Szkocka agencja HTA<br>( <i>Scottish Medicine Consortium</i> )                                                                              |
| <b>WHO</b>   | Światowa Organizacja Zdrowia<br>( <i>World Health Organization</i> )                                                                        |
| <b>WIN</b>   | Winorelbina                                                                                                                                 |
| <b>ZUS</b>   | Zakład Ubezpieczeń Społecznych                                                                                                              |

# 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 sacytuzumabu gowitekanu (produkt leczniczy Trodely®) w terapii dorosłych pacjentów z zaawansowanym HER2-ujemnym, hormonowrażliwym rakiem piersi.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania (*practice guidelines*) w omawianym wskazaniu w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego opcji stosowanych w leczeniu raka piersi w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania sacytuzumabu gowitekanu,
5. opis aktualnej praktyki klinicznej leczenia raka piersi w Polsce,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać sacytuzumab gowitekan w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem
7. oraz definiowanie populacji docelowej, interwencji, komparatorów, ocenianych punktów końcowych i metodyki badań (PICOS) dla analiz HTA.

## 1.2. Uzasadnienie celu analizy w kontekście niezaspokojonych potrzeb medycznych

Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym i stanowi drugą po raku płuca przyczynę zgonu z powodu nowotworów w Polsce. W 2020 roku rak piersi był rozpoznany u blisko 25 tys. osób, a prawie 9 tys. pacjentów zmarło z powodu raka piersi [1, 2]. Rak piersi dotyka pacjentów w każdym wieku, także tych w wieku produkcyjnym, stanowiąc przez to duże obciążenie społeczno-ekonomiczne. W 2022 roku rak piersi stanowił pierwszy nowotwór złośliwy pod względem najwyższej liczby wydanych zaświadczeń lekarskich oraz liczby dni absencji chorobowej w Polsce [3]. Rak piersi wpływa negatywnie na jakość życia chorych, powodując uciążliwe fizyczne objawy jak zmęczenie lub ból, a także powodując szereg praktycznych i emocjonalnych wyzwań, z którymi muszą mierzyć się chorzy [4, 5].

U chorych z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym hormonowrażliwym rakiem piersi (HR+) bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-) postępowaniem terapeutycznym w pierwszej i drugiej linii leczenia jest hormonoterapia, realizowana najczęściej za pomocą inhibitorów aromatazy lub leczenie ukierunkowane molekularnie, złożone z inhibitora CDK 4/6 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem. Z kolei pacjenci z potwierdzonymi mutacjami w genach kierowani są na ścieżkę leczenia ukierunkowanego molekularnie na konkretny typ mutacji, np. leczenie alpelisybem w przypadku mutacji PIK3CA lub inhibitorami PARP w przypadku mutacji BRCA1/2. W kolejnych liniach leczenia systemowego u pacjentów, u których nie stwierdza się obecności ww. mutacji lub są po niepowodzeniu ww. leków celowanych jedyną opcją terapeutyczną refundowaną w Polsce i stosowaną w praktyce klinicznej jest jednolekowa chemioterapia, charakteryzująca się niską skutecznością, a także ze względu na towarzyszące jej stosowaniu zdarzenia niepożądane ograniczająca jakość życia pacjentów [6–14]. Istnieje zatem uzasadniona potrzeba poszerzenia dostępu do bardziej nowoczesnych i skutecznych terapii systemowych dla pacjentów z rakiem piersi po niepowodzeniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia.

Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby terapii pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- w trzeciej i kolejnych liniach leczenia systemowego jest zastosowanie zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej koniugatów przeciwciało-lek. **Sacytuzumab gowitekan (produkt leczniczy Trodelyv®) jest jedynym lekiem, który zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym jest przeznaczony do leczenia nieresekcyjnego lub przerzutowego raka piersi HR+ HER2- u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe linie leczenia systemowego w zaawansowanej chorobie** [15]. W przeciwieństwie do nierefundowanego w Polsce trastuzumabu derukstekanu, który zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym jest ograniczony wyłącznie do terapii pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją receptorów HER2 (HER2-*low*), sacytuzumab gowitekan jest lekiem możliwym do zastosowania w szerszej populacji chorych, dla których prócz chemioterapii nie ma dostępnej żadnej innej terapii systemowej (w tym także pacjentów z rakiem piersi HER2-*low*) [15, 16].

Sacytuzumab gowitekan jest lekiem posiadającym skuteczność udowodnioną w ramach randomizowanego badania klinicznego TROPiCS-02 w populacji pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- po niepowodzeniu co najmniej 2 linii chemioterapii systemowej (w tym taksonów), terapii hormonalnej oraz terapii z użyciem inhibitorów CDK 4/6. W badaniu TROPiCS-02 wykazano, że terapia sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z zastosowaniem chemioterapii standardowej w sposób istotny statystycznie wydłużyła przeżycie całkowite pacjentów (HR = 0,79 [0,65; 0,95]), a także przeżycie wolne od progresji choroby nowotworowej (HR = 0,65 [0,53; 0,81]), jak również istotnie statystycznie zwiększyła prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (21% vs 14%, RR = 1,52 [1,05; 2,21]). W badaniu TROPiCS-02 wykazano ponadto, że profil bezpieczeństwa sacytuzumabu gowitekanu jest akceptowalny, a najczęściej pojawiającymi się zdarzeniami niepożądanymi pojawiającymi się u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem były neutropenia oraz biegunka, które są zdarzeniami łatwymi do kontrolowania. Udowodniono także, że stosowanie sacytuzumabu gowitekanu w porównaniu ze standardową chemioterapią lepiej wpływa na

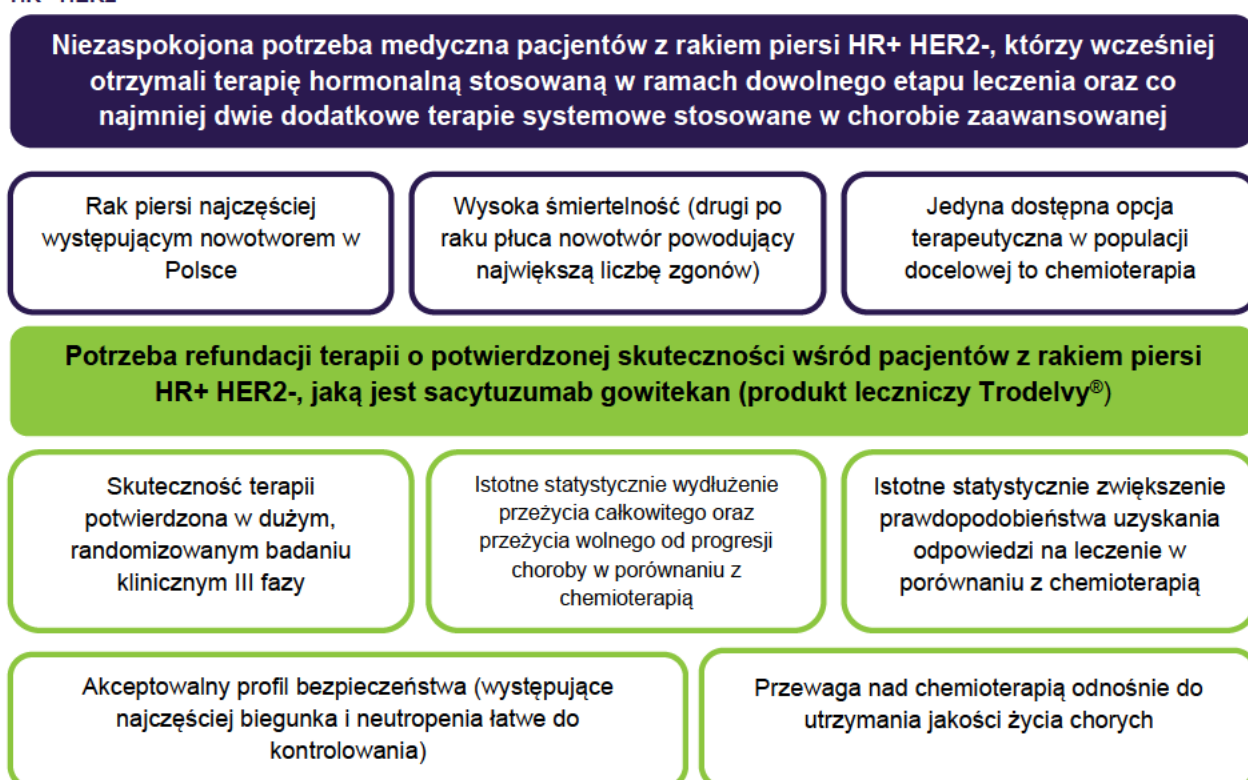


utrzymanie dobrej jakości życia chorych mierzonej przy użyciu kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L [15, 17, 18].

Finansowanie sacytuzumabu gowitekanu u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną stosowaną w ramach dowolnego etapu terapii oraz co najmniej dwie dodatkowe terapie systemowe stosowane w chorobie zaawansowanej, pozwoli na rozszerzenie możliwości terapeutycznych pacjentów o bardziej nowoczesne i skuteczniejsze metody leczenia niż dostępna aktualnie chemioterapia, tym samym poprawiając rokowanie oraz jakość życia chorych.

Rysunek 1.

Odpowiedź terapii sacytuzumabem gowitekanem na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2-



## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja i klasyfikacja

#### RAK PIERSI

Rak piersi (ang. *breast cancer*) to złośliwy nowotwór wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego [19]. Rak piersi jest przypisany w Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 (ICD-10; ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) do kodu **C50** [19].

Według opracowanej w 2018 roku przez Światową Organizację Zdrowia (WHO; ang. *World Health Organization*) i obowiązującej od 2022 roku nowej klasyfikacji tj. klasyfikacji ICD-11 rak piersi jest przypisany do kodów 2C60–2C65; 2C6Y, 2C6Z i dodatkowych podkodów dla kodu 2C61 (Tabela 31, Aneks A) [20, 21].

#### HORMONOWRAŻLIWY HER2-UJEMNY (HR+ HER2-) RAK PIERSI

**Hormonowrażliwy (HR+; ang. *hormone receptor-positive*) rak piersi bez nadekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-, ang. *Human Epidermal Growth Factor 2-negative*)** to nowotwór charakteryzujący się:

- obecnością receptorów hormonów steroidowych:
  - estrogenowego (ER) i/lub
  - progesteronowego (PgR), oraz
- negatywnym statusem receptora HER2 tj. brakiem nadekspresji HER2 [6].

#### ZNACZENIE RECEPTORÓW HORMONÓW STEROIDOWYCH I STATUS RECEPTORA HER2

Estrogen i progesteron to dwa hormony steroidowe, które pełnią ważną rolę m.in. w prawidłowym rozwoju gruczołu piersiowego. Kompleksy tworzone przez estrogen i progesteron ze swoimi receptorami (receptorem ER i receptorem PgR) doprowadzają do zapoczątkowania szlaku sygnałowego, którego efektem jest podział komórek. W przypadku procesu nowotworowego występuje nadekspresja receptorów hormonów steroidowych, co doprowadza do nadmiernego podziału komórek i powstawania guza w piersi. Hormonowrażliwy rak piersi jest więc rakiem reagującym na sygnał indukowany poprzez powstawanie kompleksu hormon – receptor hormonalny. Ingerencja w ten sygnał jest podstawą działania leków dedykowanych temu podtypowi raka (np. inhibitorów aromatazy) [21–24].

Białko kodowane przez gen HER2 jest transbłonowym receptorem o właściwości kinazy tyrozynowej. Poprzez działanie białka HER2 stymulowane są szlaki sygnalizacji komórkowej PI3K/Akt/mTOR. W prawidłowych komórkach występują 2 kopie genu HER2 – ich ekspresja doprowadza do powstawania około 50 tys. cząsteczek białka w każdej komórce. Zbyt duża liczba kopii genu HER2 (amplifikacja genu), prowadzi zazwyczaj do 10–100 krotnego zwiększenia liczby białek HER2 w komórce, co wpływa na zwiększenie nadekspresji receptora. W efekcie zwiększona liczba receptorów HER2 doprowadza do nowotworzenia i szybkiego wzrostu guza. Zgodnie z danymi literaturowymi nowotwory z nadekspresją receptora HER2 są bardziej odporne na leczenie. Z drugiej jednak strony poznanie mechanizmu powstawania raka piersi poprzez nadekspresję HER2 umożliwiło stworzenie odpowiednich leków celowanych, które znacznie poprawiły rokowanie tej grupy pacjentów. Z drugiej strony brak nadekspresji receptorów białka HER2 uniemożliwia oddziaływanie na szlaki sygnalizacyjne indukowane poprzez ten typ receptorów [25, 26].

## KLASYFIKACJA RAKA PIERSI

Najczęściej stosowaną molekularną klasyfikacją raka piersi jest ta uwzględniająca stan wyżej opisanych receptorów hormonów steroidowych (HR+/HR-) tj. brak lub obecność ekspresji receptorów ER i PgR oraz brak lub obecność nadekspresji receptora HER2. Biorąc pod uwagę klasyfikację molekularną raka piersi dzieli się na 4 podtypy:

- HR+ HER2+,
- **HR+ HER2- (stanowiący przedmiot niniejszej analizy),**
- HR- HER2+ oraz
- HR- HER2- (potrójnie ujemny rak piersi) [6, 19].

Nowotwory piersi mogą być także określane według klasyfikacji opartej na oznaczeniu genów badanych przy użyciu mikromacierzy oraz rodzaju komórek, z których się wywodzą. W ramach tej klasyfikacji wyróżnia się:

- raki luminalne (raki wywodzące się z warstwy wewnętrznej komórek przewodowych piersi),
  - luminalne A - charakteryzujące się wysoką ekspresją genów związanych z czynnością receptorów estrogenowych i zarazem z niewielką ekspresją genów związanych z proliferacją oraz genów związanych z ekspresją receptora HER2,
  - luminalne B – charakteryzujące się ekspresją genów receptorów hormonalnych (nie tak wysoką jak w przypadku typu A) oraz wysokim poziomem proliferacji komórkowej,
- raki HER2-dodatnie, nazywane także nieluminalnymi (z obecnością nadekspresji HER2),
- raki typu podstawnego „*basal-like*”, wywodzące się z komórek mioepitelialnych przewodów piersiowych, które charakteryzuje najczęściej brak obecności receptorów hormonalnych i nadekspresji HER2 [22, 23].

W publikacjach dotyczących raka piersi często prezentowane są typy raka piersi, które łączą ze sobą klasyfikacje ze względu na stan receptorów hormonów steroidowych i receptora HER2 oraz klasyfikację ze względu na cechy profilu ekspresji genów w tkance guza (Tabela 1) [6].

Tabela 1.  
Typy raka piersi ze względu na status receptorów hormonalnych i receptora HER2 [6]

| Kryterium                                | Podtyp raka piersi       |                          |         |                       |                                |
|------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|-----------------------|--------------------------------|
|                                          | Luminalny A              | Luminalny B              |         | HER2+<br>nieluminalny | Potrójnie ujemny<br>rak piersi |
|                                          |                          | HER2-                    | HER2+   |                       |                                |
| HR (estrogenowy i/lub<br>progesteronowy) | +                        | +                        | +       | -                     | -                              |
| HER2                                     | -                        | -                        | +       | +                     | -                              |
| <b>Ekspresja genu Ki67</b>               | <mediany dla<br>ośrodka* | ≥mediany dla<br>ośrodka* | Każdy** | Każdy**               | Każdy**                        |

\*Ocena przeprowadzana na podstawie odsetka jąder komórek nowotworu wybarwionych przy zastosowaniu przeciwciała Ki67. Kryterium dodatniego odczynu nie jest ostatecznie ustalone.

Kolorem zielonym oznaczono populację docelową niniejszej analizy.

\*\*Określenie podtypu HER2+ lub potrójnie ujemnego raka piersi jest niezależne od kryterium Ki67.

W ostatnich latach prócz wyżej wymienionych podtypów raka piersi, w badaniach nad lekami nowej generacji pojawia się określenie raka piersi HER2-low, oznaczające grupę chorych z niską ekspresją HER2. Grupa raka piersi HER2-low obejmuje część raków luminalnych oraz potrójnie ujemnych, stanowiąc ponad 50% wszystkich przypadków raka piersi. Dalsze badania nad lekami u tej grupy chorych być może w przyszłości wymuszą zmianę dotychczasowej klasyfikacji raka piersi w zależności od ekspresji HER2, wprowadzając pośrednią grupę o niskiej ekspresji HER2 (HER2-low) [24–26].

## 2.2. Epidemiologia

### 2.2.1. Dane światowe

#### CHOROBOWOŚĆ

Zgodnie z danymi GLOBOCAN (*Global Cancer Observatory*) **rak piersi to najczęściej diagnozowany nowotwór na świecie**. W 2022 roku 5-letnia chorobowość na raka piersi wynosiła ponad 8 mln przypadków, w tym ponad 2 mln w Europie (Tabela 2) [1]. Rak piersi w niemal 100% dotyczy populacji kobiet. Według szacunków występowanie u mężczyzn obejmuje mniej niż 1% przypadków tego nowotworu [27].

Tabela 2.  
Chorobowość związana z rakiem piersi (ICD-10 C50) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [1]

| Płeć           | Chorobowość       |                       |                   |                       |                   |                       |
|----------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|
|                | 1-rocza           |                       | 3-letnia          |                       | 5-letnia          |                       |
|                | Liczba przypadków | Proporcja na 100 tys. | Liczba przypadków | Proporcja na 100 tys. | Liczba przypadków | Proporcja na 100 tys. |
| Świat          |                   |                       |                   |                       |                   |                       |
| <b>Kobiety</b> | 1 871 979         | 47,9                  | 5 255 780         | 134,3                 | 8 178 393         | 209,0                 |

| Płeć             | Chorobowość       |                       |                   |                       |                   |                       |
|------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|
|                  | 1-rocza           |                       | 3-letnia          |                       | 5-letnia          |                       |
|                  | Liczba przypadków | Proporcja na 100 tys. | Liczba przypadków | Proporcja na 100 tys. | Liczba przypadków | Proporcja na 100 tys. |
| <b>Mężczyźni</b> | bd                | bd                    | bd                | bd                    | bd                | bd                    |
| <b>Ogółem</b>    | 1 871 979         | 47,9                  | 5 255 780         | 134,3                 | 8 178 393         | 209,0                 |
| <b>Europa</b>    |                   |                       |                   |                       |                   |                       |
| <b>Kobiety</b>   | 510 807           | 132,2                 | 1 456 469         | 377,0                 | 2 296 495         | 594,5                 |
| <b>Mężczyźni</b> | bd                | bd                    | bd                | bd                    | bd                | bd                    |
| <b>Ogółem</b>    | 510 807           | 132,2                 | 1 456 469         | 377,0                 | 2 296 495         | 594,5                 |

W raportach GLOBOCAN 2022 nie raportowano przypadków zachorowań lub zgonów wśród mężczyzn, a wartości raportowane dla kobiet odpowiadają wartościom dla obu płci ogółem.

## ZAPADALNOŚĆ

Dane epidemiologiczne zebrane w ramach bazy GLOBOCAN wskazują, że w 2022 roku odnotowano ponad 2 mln nowych przypadków raka piersi na świecie, w tym pół mln przypadków w Europie. Współczynnik standaryzowany ze względu na wiek (ASR; ang. *age-standardized ratio*) liczony na 100 tys. przypadków wskazuje, że zapadalność na raka piersi w Europie jest wyższa w stosunku do zapadalności w skali świata (75,6 vs 46,8; Tabela 3) [1].

Tabela 3.  
Zapadalność na raka piersi (ICD-10 C50) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [1]

| Płeć             | Zapadalność       |                                 |                 |
|------------------|-------------------|---------------------------------|-----------------|
|                  | Liczba przypadków | Współczynnik surowy na 100 tys. | ASR na 100 tys. |
| <b>Świat</b>     |                   |                                 |                 |
| <b>Kobiety</b>   | 2 296 840         | 58,7                            | 46,8            |
| <b>Mężczyźni</b> | bd                | bd                              | bd              |
| <b>Ogółem</b>    | 2 296 840         | 58,7                            | 46,8            |
| <b>Europa</b>    |                   |                                 |                 |
| <b>Kobiety</b>   | 557 532           | 144,3                           | 75,6            |
| <b>Mężczyźni</b> | bd                | bd                              | bd              |
| <b>Ogółem</b>    | 557 532           | 144,3                           | 75,6            |

ASR – współczynnik standaryzowany wiekiem (ang. *Age-standardized ratio*);  
W raportach GLOBOCAN 2022 nie raportowano przypadków zachorowań lub zgonów wśród mężczyzn, a wartości raportowane dla kobiet odpowiadają wartościom dla obu płci ogółem.

## UMIERALNOŚĆ

Rak piersi zajmuje czwarte miejsce na świecie (po raku płuc, raku jelita grubego i raku wątroby) i trzecie w Europie (po raku płuc i raku jelita grubego) wśród nowotworów będących najczęstszą przyczyną zgonów. W 2022 roku nowotwór ten spowodował prawie 700 tys. zgonów na świecie, w tym około 150 tys. w Europie (Tabela 4) [1].



**Tabela 4.**  
**Umieralność na raka piersi (ICD-10 C50) na świecie i w Europie podstawie danych GLOBOCAN 2022 [1]**

| Płeć             | Umieralność       |                                 |                 |
|------------------|-------------------|---------------------------------|-----------------|
|                  | Liczba przypadków | Współczynnik surowy na 100 tys. | ASR na 100 tys. |
| <b>Świat</b>     |                   |                                 |                 |
| <b>Kobiety</b>   | 666 103           | 17,0                            | 12,7            |
| <b>Mężczyźni</b> | bd                | bd                              | bd              |
| <b>Ogółem</b>    | 666 103           | 17,0                            | 12,7            |
| <b>Europa</b>    |                   |                                 |                 |
| <b>Kobiety</b>   | 144 439           | 37,4                            | 14,6            |
| <b>Mężczyźni</b> | bd                | bd                              | bd              |
| <b>Ogółem</b>    | 144 439           | 37,4                            | 14,6            |

ASR – współczynnik standaryzowany wiekiem (ang. *Age-standardized ratio*)

W raportach GLOBOCAN 2022 nie raportowano przypadków zachorowań lub zgonów wśród mężczyzn, a wartości raportowane dla kobiet odpowiadają wartościom dla obu płci ogółem.

## 2.2.2. Dane polskie

Nie odnaleziono polskich wskaźników chorobowości, zapadalności i umieralności dotyczących raka piersi HR+ HER2-. Poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne dla raka piersi ogółem (ICD-10 C50).

### CHOROBY

Dane epidemiologiczne z bazy GLOBOCAN jak i Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) wskazują, że rak piersi jest najbardziej rozpowszechnionym nowotworem u kobiet w Polsce. Według danych GLOBOCAN zajmuje pierwsze miejsce pod względem chorobowości. Raportowana w bazie GLOBOCAN 5-letnia chorobowość raka piersi w Polsce w 2022 roku wynosiła ponad 100 tys. (Tabela 5) [1]. W przypadku KRN w 2021 roku 5-letnia i 10-letnia chorobowość raka piersi w Polsce wynosiła odpowiednio blisko 85 tys. i ponad 147 tys. przypadków (Tabela 6) [28].

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) cytowanymi w opublikowanej w 2021 roku analizie weryfikacyjnej do wniosku o finansowanie leku Talzenna (talazoparyb), w 2020 roku liczba osób z rakiem piersi (rozpoznanie główne lub współistniejące) wynosiła ponad 390 tys. (Tabela 7) [29]. Dla porównania na podstawie danych NFZ zawartych w analizie weryfikacyjnej do wniosku o finansowanie leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) populacja osób z nowotworem złośliwym piersi (rozpoznanie główne lub współistniejące) w wieku  $\geq 18$  lat wynosiła w 2020 roku niemal 210 tys. (Tabela 7) [30].

**Tabela 5.**  
Chorobowość związana z rakiem piersi (ICD-10 C50) w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [1]

| Płeć      | Chorobowość       |                       |                   |                       |                   |                       |
|-----------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------|
|           | 1-letnia          |                       | 3-letnia          |                       | 5-letnia          |                       |
|           | Liczba przypadków | Proporcja na 100 tys. | Liczba przypadków | Proporcja na 100 tys. | Liczba przypadków | Proporcja na 100 tys. |
| Kobiety   | 22 122            | 113,7                 | 63 283            | 325,3                 | 100 017           | 514,1                 |
| Mężczyźni | bd                | bd                    | bd                | bd                    | bd                | bd                    |
| Ogółem    | 22 122            | 113,7                 | 63 283            | 325,3                 | 100 017           | 514,1                 |

W raportach GLOBOCAN 2022 nie raportowano przypadków zachorowań lub zgonów wśród mężczyzn, a wartości raportowane dla kobiet odpowiadają wartościom dla obu płci ogółem.

**Tabela 6.**  
Chorobowość związana z rakiem piersi (ICD-10 C50) wg danych KRN [28]

| Płeć      | Chorobowość 5-letnia (2017–2021) | Chorobowość 10-letnia (2012–2021) |
|-----------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Kobiety   | 84 280                           | 146 288                           |
| Mężczyźni | 573                              | 889                               |
| Ogółem    | 84 853                           | 147 177                           |

**Tabela 7.**  
Liczba wszystkich pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym nowotworu raka piersi (ICD-10: C50) wg danych NFZ przedstawionych w AWA Talzenna oraz liczba pacjentów w wieku  $\geq 18$  lat wg danych NFZ przedstawionych w AWA Enhertu [29, 30]

| Populacja                                 | Rok     |         |         |
|-------------------------------------------|---------|---------|---------|
|                                           | 2018    | 2019    | 2020    |
| ICD-10: C50 – wszyscy pacjenci [29]       | 368 297 | 400 316 | 392 946 |
| ICD-10: C50 – pacjenci $\geq 18$ lat [30] | 206 931 | 216 372 | 209 249 |

## ZAPADALNOŚĆ

Według danych GLOBOCAN w 2022 roku w Polsce odnotowano ponad 24 tys. zachorowań na raka piersi [6]. Z kolei dane pochodzące z KRN wskazują, że w 2021 roku na raka piersi zachorowało nieco ponad 21 tys. osób, z których niemal wszystkie przypadki dotyczyły kobiet (Tabela 8) [9].

Dane zawarte w Mapach Potrzeb Zdrowotnych (MPZ) wskazują, że zapadalność rejestrowana<sup>1</sup> na raka piersi wynosiła w 2016 roku ponad 24 tys. przypadków na rok (Tabela 9).

<sup>1</sup> Dookreślenie „zarejestrowana” w przypadku danych NFZ oznacza że nie jest to chorobowość lub zapadalność określana na podstawie badań epidemiologicznych, lecz wynikająca ze zdarzeń zarejestrowanych przez płatnika publicznego.

**Tabela 8.**  
**Zapadalność na raka piersi (ICD-10 C50) w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2022 i KRN [1, 2]**

| Płeć                 | Zapadalność       |                                 |                  |
|----------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|
|                      | Liczba przypadków | Współczynnik surowy na 100 tys. | ASR na 100 tys.* |
| <b>GLOBOCAN 2022</b> |                   |                                 |                  |
| <b>Kobiety</b>       | 24 418            | 125,5                           | 66,0             |
| <b>Mężczyźni</b>     | bd                | bd                              | bd               |
| <b>Ogółem</b>        | 24 418            | 125,5                           | 66,0             |
| <b>KRN 2021</b>      |                   |                                 |                  |
| <b>Kobiety</b>       | 21 079            | 107,40                          | 59,82            |
| <b>Mężczyźni</b>     | 167               | 0,91                            | 0,48             |
| <b>Ogółem</b>        | 21 246            | 55,93                           | 31,79            |

ASR – współczynnik standaryzowany wiekiem (ang. Age-standardized ratio)

W raportach GLOBOCAN 2022 nie raportowano przypadków zachorowań lub zgonów wśród mężczyzn, a wartości raportowane dla kobiet odpowiadają wartościom dla obu płci ogółem.

\*W przypadku danych GLOBOCAN standaryzacja względem populacji światowej, w przypadku KRN standaryzacja względem populacji europejskiej.

**Tabela 9.**  
**Zapadalność rejestrowana na raka piersi (ICD-10 C50) w Polsce – dane z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ)**

| Źródło (ref)  | Rok  | Liczba przypadków |
|---------------|------|-------------------|
| MPZ 2015 [31] | 2012 | 19 472            |
| MPZ 2019 [32] | 2016 | 24 136            |

## UMIERALNOŚĆ

Dane epidemiologiczne pochodzące z GLOBOCAN z 2022 roku wskazują, że rak piersi stanowi drugą po raku płuca, a według KRN trzecią po raku płuca i raku jelita grubego przyczynę zgonu z powodu nowotworów u kobiet [1, 2, 28]. Według KRN w 2021 roku z powodu raka piersi zmarło ponad 6 tys. osób, natomiast zgodnie z danymi GLOBOCAN za 2022 roku – prawie 9 tys. (Tabela 10) [1, 2].

Zestawienie polskich, europejskich i światowych danych epidemiologicznych dotyczących raka piersi wskazuje, że polskie wskaźniki umieralności są wyższe niż wskaźniki dotyczące populacji europejskiej i światowej (Wykres 1) [1].

**Tabela 10.**  
**Umieralność na raka piersi (ICD-10 C50) w Polsce podstawie danych GLOBOCAN 2022 i KRN [1, 2]**

| Płeć                 | Umieralność       |                                 |                 |
|----------------------|-------------------|---------------------------------|-----------------|
|                      | Liczba przypadków | Współczynnik surowy na 100 tys. | ASR na 100 tys. |
| <b>GLOBOCAN 2022</b> |                   |                                 |                 |
| <b>Kobiety</b>       | 8 723             | 44,8                            | 17,4            |
| <b>Mężczyźni</b>     | bd                | bd                              | bd              |
| <b>Ogółem</b>        | 8 723             | 45,1                            | 17,4            |



| Płeć      | Umieralność       |                                 |                 |
|-----------|-------------------|---------------------------------|-----------------|
|           | Liczba przypadków | Współczynnik surowy na 100 tys. | ASR na 100 tys. |
| KRN 2021  |                   |                                 |                 |
| Kobiety   | 6 406             | 32,64                           | 13,60           |
| Mężczyźni | 63                | 0,34                            | 0,17            |
| Ogółem    | 6 469             | 17,03                           | 7,63            |

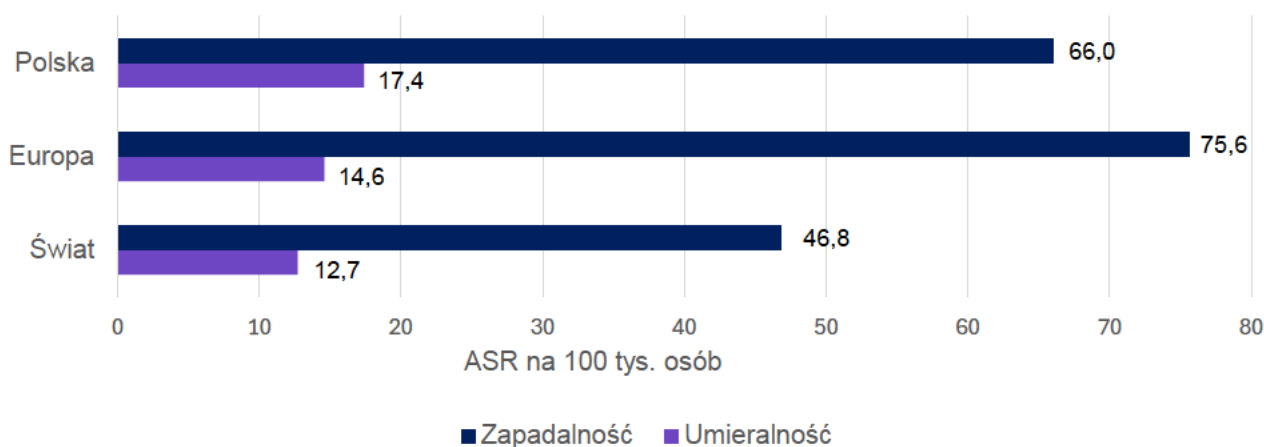
ASR – współczynnik standaryzowany wiekiem (ang. *Age-standardized ratio*)

W raportach GLOBOCAN 2022 nie raportowano przypadków zachorowań lub zgonów wśród mężczyzn, a wartości raportowane dla kobiet odpowiadają wartościom dla obu płci ogółem.

\*W przypadku danych GLOBOCAN standaryzacja względem populacji światowej, w przypadku KRN standaryzacja względem populacji europejskiej.

Wykres 1.

Współczynnik zapadalności i umieralności na raka piersi (ICD 10: C50) w Europie oraz Polsce wg GLOBOCAN 2022 [1]



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

## CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA RAKA PIERSI W STADIUM NIERESEKCYJNYM LUB PRZERZUTOWYM

Najczęściej diagnozowanym stadium raka piersi jest stadium miejscowe. Według bazy danych SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*) opracowanej przez Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne (ACS, ang. *American Cancer Society*) rak piersi w stadium miejscowym jest diagnozowany u 64% pacjentów z rakiem piersi, podczas gdy 27% chorych ma stadium regionalne choroby, a zaledwie 6% pacjentów jest diagnozowanych w stadium przerzutowym. Ogółem przyjmuje się, że rak piersi w stadium przerzutowym diagnozowany jest u 5–10% chorych [33–35].

Zgodnie z danymi pochodzącymi z publikacji Wojciechowska 2018, w której do oceny stadium zaawansowania wykorzystano dane z bazy KRN, w 2010 i 2016 roku w Polsce najczęściej rozpoznawano raka piersi w stadium miejscowym, natomiast rak piersi w stadium przerzutowym był diagnozowany u zaledwie 7–8% chorych (Tabela 11) [36].

Tabela 11.

Stadium zaawansowania raka piersi w momencie diagnozy – dane z 2010 i 2016 roku [36]

| Stadium w momencie rozpoznania | 2010 | 2016 |
|--------------------------------|------|------|
| Miejscowe                      | 58%  | 66%  |
| Regionalne                     | 34%  | 26%  |
| Uogólnione (przerzutowe)       | 8%   | 7%   |

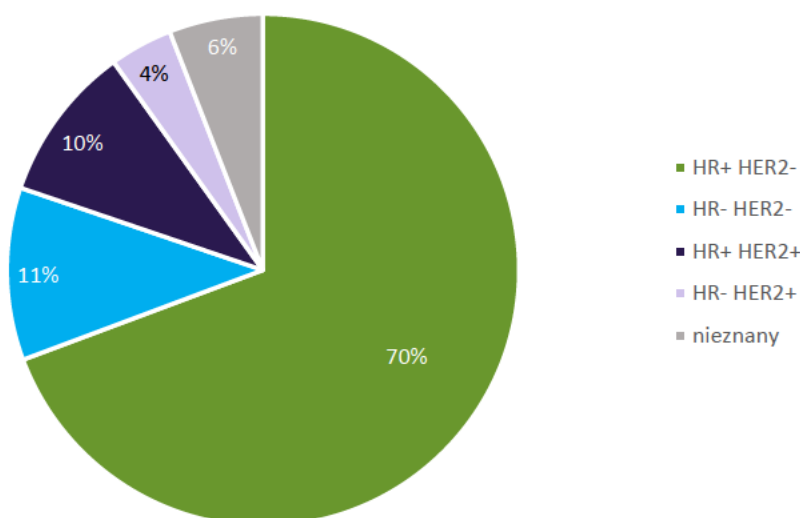
Poza pacjentami diagnozowanymi w przerzutowym stadium raka piersi, istnieje także grupa pacjentów z rakiem piersi zdiagnozowanym we wcześniejszych stadiach choroby, którzy doświadczyli progresji choroby do stadium przerzutowego mimo stosowanego leczenia. Oszacowanie liczby pacjentów doświadczających nawrotu choroby do stadium przerzutowego jest trudne, jednak przyjmuje się, że jest to około 20–30% wszystkich przypadków raka piersi [34, 37, 38].

#### CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA RAKA PIERSI O PODTYPIE HR+ HER2-

Epidemiologia raka piersi różni się w zależności od statusu ekspresji receptorów hormonów steroidowych (HR+/HR-) oraz receptora HER2 (HER2+/HER2-). Rak piersi HR+ HER2- jest najczęściej występującym podtypem klinicznym raka piersi. Zgodnie z danymi z lat 2017–2021 pochodzącymi z amerykańskiej bazy danych SEER rak piersi HR+ HER2- odpowiada za 70% wszystkich przypadków tego nowotworu złośliwego (Wykres 2) [39].

Wykres 2.

Częstość występowania poszczególnych podtypów raka piersi u kobiet w zależności od statusu receptorów HR i HER2, na podstawie amerykańskiej bazy danych SEER z lat 2017–2021 [39]



## 2.3. Etiologia i patogeneza

Bezpośrednią przyczyną raka piersi jest niekontrolowane namnażanie komórek nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Etiologia nowotworu jest złożona i uwarunkowana wieloma czynnikami, w tym hormonalnymi, genetycznymi czy związanymi wiekiem (Rysunek 2) [40, 41].

**Rysunek 2.**  
Czynniki ryzyka rozwoju raka piersi [41]

| Czynniki ryzyka rozwoju raka piersi:                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek,</li> <li>• czynniki hormonalne i reprodukcyjne,</li> <li>• czynniki genetyczne,</li> <li>• spożywanie alkoholu,</li> <li>• aktywność fizyczna i masa ciała,</li> <li>• dieta,</li> <li>• praca w nocy,</li> <li>• czynniki zakaźne</li> </ul> |

### WIEK

W przypadku raka piersi zauważa się wzrost zachorowalności po 35. roku życia. Największą grupę chorych stanowią osoby w grupie wiekowej 50–70 lat, którą w znacznej części stanowią kobiety po menopauzie (zwiększone ryzyko rozwoju raka piersi związane m.in. z czynnikami hormonalnymi) [42].

### CZYNNIKI HORMONALNE REPRODUKCYJNE

Wyniki analiz wskazują, że pierwsza miesiączka w wieku 14 lat lub późniejszym zmniejsza ryzyko i chroni przed rakiem piersi. Kolejnym czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia raka piersi jest urodzenie pierwszego dziecka przed ukończeniem 30. roku życia lub co najmniej 3 ciążę. Wśród czynników chroniących przed wystąpieniem raka piersi jest także karmienie piersią, które trwa co najmniej 12 miesięcy [41].

### CZYNNIKI GENETYCZNE

Znacznie zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi wynika z obecności mutacji genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (BRCA1/2; ang. *BR*east *C*ANcer *g*ene). Obie mutacje są odpowiedzialne za ponad 90% dziedzicznych przypadków nowotworu, co stanowi ok. 5–10% wszystkich raków piersi [43–45]. Ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego piersi u nosicielek mutacji BRCA1 zwiększa się z wiekiem – u kobiet do 50. roku życia wynosi 30%, a do 75. roku życia około 66% w porównaniu z kobietami bez mutacji BRCA. Z kolei w przypadku obecności mutacji BRCA2 ryzyko zachorowania na raka piersi mieści się w granicach 31–56% w porównaniu z pacjentkami bez

mutacji BRCA2 [46]. Należy zaznaczyć, że obecność mutacji BRCA1 stwierdzana jest zazwyczaj w przypadku raków piersi HR-, a mutacja BRCA2 w rakach piersi HR+ [44, 45].

## SPOŻYWANIE ALKOHOLU

Wyniki przeglądu systematycznego Connor 2016 wykazały, że spożywanie alkoholu zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi o 7–10% na każdą spożywaną dziennie jednostkę alkoholu [47].

Tabela 12.  
Czynniki wpływające na ryzyko zachorowania na raka piersi (opracowanie własne)

| Czynnik                                | Rak piersi (ogółem) |
|----------------------------------------|---------------------|
| Wiek powyżej 50 lat                    | ↑                   |
| Urodzenie dziecka przed 30 r.ż.        | ↓                   |
| Karmienie piersią                      | ↓                   |
| Późne wystąpienie pierwszej miesiączki | ↓                   |
| Mutacja BRCA1/2                        | ↑                   |
| Spożywanie alkoholu                    | ↑                   |

## 2.4. Diagnostyka i ocena stopnia zaawansowania

Rak piersi może przez dłuższy czas pozostawać bezobjawowy. Do rozpoznania dochodzi najczęściej poprzez zauważenie przez samego pacjenta guzka lub zmian skórnych w obrębie piersi. Metody diagnostyczne służące rozpoznaniu raka piersi można zaliczyć do kilku grup:

- diagnostyki obrazowej (w tym metod przesiewowych),
- diagnostyki molekularnej [6, 19].

### DIAGNOSTYKA PODSTAWOWA

W ramach diagnostyki podstawowej przeprowadzane są przede wszystkim badania obrazowe, jak również badania patomorfologiczne oraz laboratoryjne (Rysunek 3) [6, 19].

**Rysunek 3.****Metody stosowane w ramach diagnostyki podstawowej raka piersi [6, 19]****Diagnostyka obrazowa**

- Mammografia (MG) - jedyna i skuteczna populacyjna metoda wczesnego wykrycia raka piersi. Badanie MG wykonuje się w dwóch podstawowych projekcjach (skośnej i górną-dolnej). W Polsce rutynowemu badaniu MG (program badań przesiewowych) podlegają pacjentki w wieku 50–69 lat,
- ultrasonografia (USG) - badanie uzupełniające do MG, umożliwia rozpoznanie torbieli i włókniako-gruczołaków. Jest przydatne do badania piersi o dużej gęstości tkanki gruczołowej (u młodych kobiet), u których ocena mammograficzna jest trudna,
- rezonans magnetyczny (MRI, ang. magnetic resonance imaging) - badanie wykazujące największą czułość (ok.95%) - jego miejsce w standardowym postępowaniu diagnostycznym nie zostało ostatecznie ustalone. Wyjątkiem są przypadki kobiet z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka zachorowania na raka piersi (np. nosicielki genów BRCA1 i BRCA2) oraz kobiety z podejrzeniem raka piersi poddane w przeszłości zabiegom plastycznym dotyczącym piersi (np. po implantacji protezy). Rola MRI stopniowo ulega zwiększeniu, głównie w ocenie rozległości naciekania nowotworu, szczególnie gdy wyniki MG i USG są rozbieżne. Poza tym pod uwagę bierze się zastosowanie MRI do różnicowania wznów miejscowej i nietypowych zmian popromiennych.

**Badania patomorfologiczne**

- Badania umożliwiające dokonanie klasyfikacji histologicznej raka piersi na raki przedinwazyjne (stanowiące ok. 20%) i raki inwazyjne tj. naciekające (stanowiące ok.80%).

**Badania laboratoryjne**

- Morfologia krwi z rozmazem, podstawowe badania biochemiczne ((m.in. określające wydolność wątroby i nerek oraz stężenia wapnia i fosfatasy alkalicznej),
- 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.

**DIAGNOSTYKA MOLEKULARNA**

Po potwierdzeniu obecności komórek nowotworowych niezbędne jest przeprowadzenie diagnostyki molekularnej umożliwiającej określenie podtypu raka piersi i wdrożenia adekwatnego leczenia. Ekspresję receptorów hormonów steroidowych (ER i PgR) ocenia się immunohistochemicznie (IHC) w utrwalonym w buforowanej formalinie materiale tkankowym. Możliwa jest także ocena materiału biologicznego metodą immunopatologiczną w utrwalonych w alkoholu preparatach cytologicznych (np. w aspiratach cienkoigłowych), jednak badanie to jest mniej wiarygodne i stosuje się je tylko wówczas, kiedy nie ma możliwości uzyskania materiału tkankowego. W opisie wyniku badania należy podać odsetek i siłę wybarwienia jąder komórek nowotworowych z dodatnim odczynem. Można także przedstawić te wyniki, posługując się skalą Allreda (0–8). Ze względu na fakt, że w trakcie progresji nowotworu może dojść do zmiany stanu receptorów, zaleca się (w miarę możliwości) ich ponowną ocenę w zmianach wtórnych (wznowie lub przerzucie) [6].

Ekspresję HER2 również ocenia się metodą IHC, ale wyłącznie w materiale tkankowym (ocena histologiczna). Przy ocenie liczby kopii genu HER2 z wykorzystaniem IHC stosuje się 4-stopniową skalę opracowaną w 2018 roku przez *American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP)*. Wyniki niejednoznaczne (graniczne) są weryfikowane metodą hybrydyzacji in situ (ISH, ang. *in situ hybridization*, np. FISH, ang. *fluorescent in situ hybridization* lub CISH, ang. *chromogenic in situ hybridization*; Tabela 13) [6].



**Tabela 13.**  
**Skala oceny HER2 i interpretacja wg ASCO [6]**

| Wynik wg IHC | Interpretacja (stan receptora HER2)                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0            | Wynik ujemny                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 1+           |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 2+           | Wynik niejednoznaczny (graniczny), wymaga dalszego postępowania diagnostycznego — ocena wymaga potwierdzenia liczby kopii genu HER2 metodą hybrydyzacji in situ z tego samego materiału lub ponownej oceny IHC, lub metodą hybrydyzacji in situ z innego materiału z badanego nowotworu |
| 3+           | Wynik dodatni                                                                                                                                                                                                                                                                           |

W ostatnich latach w badaniach nad lekami nowej generacji dodatkowo zaczęto wyróżniać grupę pacjentów z rakiem piersi HER2-low. Określenie to dotyczy chorych z niską ekspresją HER2, a dokładniej z ekspresją HER2 z wynikiem 1+ lub 2+ stwierdzonym metodą IHC, przy jednoczesnym negatywnym wyniku ekspresji HER2 w badaniu metodą ISH. Obecnie w Polsce nie ma dostępnej refundowanej terapii w leczeniu pacjentów z rakiem piersi HER2-low, a tacy chorzy są leczeni tak samo jak pacjenci z rakiem piersi HER2- [24, 25].

**Rysunek 4.**  
**Klasyfikacja podtypów raka piersi ze względu na ekspresję HER2 z uwzględnieniem podtypu HER2-low wg ESMO**

| Table 1. Interpretation by the ASCO/CAP 2018 Guidelines and by the 2023 ESMO Consensus on HER2-low breast cancer regarding each pattern of HER2 staining |                                          |                                        |                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Description of staining                                                                                                                                  | Denomination by 2018 ASCO/CAP Guidelines | Conclusion by 2018 ASCO/CAP Guidelines | Conclusion by 2023 ESMO clinical practice recommendations                                    |
| - No staining                                                                                                                                            | HER2-0                                   | HER2-negative                          | <b>HER2-0</b>                                                                                |
| - Incomplete or faint staining in ≤10% of invasive tumor cells                                                                                           | HER2-0                                   | HER2-negative                          | <i>HER2-null<sup>a</sup></i><br><i>HER2-ultralow (or &gt;no staining &lt;1+)<sup>a</sup></i> |
| - Incomplete or faint staining in >10% of invasive tumor cells                                                                                           | HER2 1+                                  | HER2-negative                          | <b>HER2-low</b>                                                                              |
| - Weak to moderate complete membrane staining in >10% of invasive tumor cells (ISH-negative)                                                             | HER2 2+ nonamplified                     | HER2-negative                          | <b>HER2-low</b>                                                                              |
| - Weak to moderate complete membrane staining in >10% of invasive tumor cells (ISH-positive)                                                             | HER2 2+ amplified                        | HER2-positive                          | <b>HER2-positive</b>                                                                         |
| - Intense complete membrane staining in >10% of invasive tumor cells                                                                                     | HER2 3+                                  | HER2-positive                          | <b>HER2-positive</b>                                                                         |

ASCO, American Society of Clinical Oncology; CAP, College of American Pathologists; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; ISH, *in situ* hybridization.

Bold are the actual definitions. In italics are potential future sub-definitions within the HER2-0 category.

<sup>a</sup>The decision to establish the HER2-null and HER2-ultralow (or >no staining <1+) categories will be dependent on the results of the DB-06 trial.

W ramach procesu diagnostycznego, zwłaszcza przed podejmowaniem decyzji o leczeniu systemowym może podlegać ocenie także ekspresja genu Ki67. Wysoka ekspresja tego genu świadczy o wysokim stopniu proliferacji, a tym samym o poziomie złośliwości nowotworu. Oznaczenia ekspresji Ki67 dokonuje się metodą IHC. Rekomendacje dotyczące oceny tego parametru nadal nie są ściśle sprecyzowane, ze względu na istnienie kilku metodycznych wyzwań takich jak m.in. wyznaczenie wartości odcinającej dla rozróżnienia indeksu dużego i małego (występują rozbieżności pomiędzy poszczególnymi ośrodkami), technik oceny indeksu w przypadku heterogennego rozmieszczenia obszarów o dużej i małej proliferacji [6].

Występująca u części pacjentów z rakiem piersi mutacja BRCA1/2 jest wykrywana na podstawie badań genetycznych z zastosowaniem takich technik jak reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (PCR, ang. *real-time polymerase chain reaction*) oraz tzw. sekwencjonowania następnej

generacji (NGS; ang. *Next Generation Sequencing*). Na badanie w kierunku nosicielstwa mutacji BRCA1/2 są kierowani najczęściej pacjenci, u których w rodzinie występowały przypadki raka piersi [6, 48].

## OCENA ZAAWANSOWANIA RAKA PIERSI

Przed rozpoczęciem właściwego leczenia niezbędne jest określenie stopnia zaawansowania nowotworu. Obecnie stosowana klasyfikacja kliniczna zaawansowania raka piersi opiera się na systemie TNM, uwzględniającym łączną ocenę trzech cech rozpoznania:

- cecha T – guz pierwotny,
- cecha N – regionalne węzły chłonne,
- cecha M – regionalne/odległe umiejscowienie przerzutów (Tabela 32) [6].

Określenie cech TNM umożliwia zaklasyfikowanie pacjenta do odpowiedniego stopnia zaawansowania anatomicznego nowotworu (Tabela 33). W efekcie wyróżnia się 5 głównych stadiów zaawansowania raka piersi:

- stadium 0 (in situ),
- stadium I (A i B) nazywane również stadium miejscowym,
- stadium II (A i B) nazywane również stadium regionalnym wczesnym (przerzuty w 1–3 węzłach chłonnych),
- stadium III (A,B,C) nazywane również stadium regionalnym późnym (przerzuty w co najmniej 4 węzłach chłonnych) – stadium, które może podlegać leczeniu operacyjnemu (operacyjne/resekcyjne) lub nie podlega leczeniu operacyjnemu (nieoperacyjne/nieresekcyjne),
- stadium IV nazywane stadium uogólnionym lub rozsianym (stadium z występowaniem przerzutów odległych) [49, 50].

## 2.5. Przebieg i rokowanie

W początkowym okresie rak piersi może przebiegać bezobjawowo. Wraz z upływem czasu mogą pojawiać się objawy choroby obejmujące występowanie zmian i dolegliwości skórnych (Rysunek 5) [19].



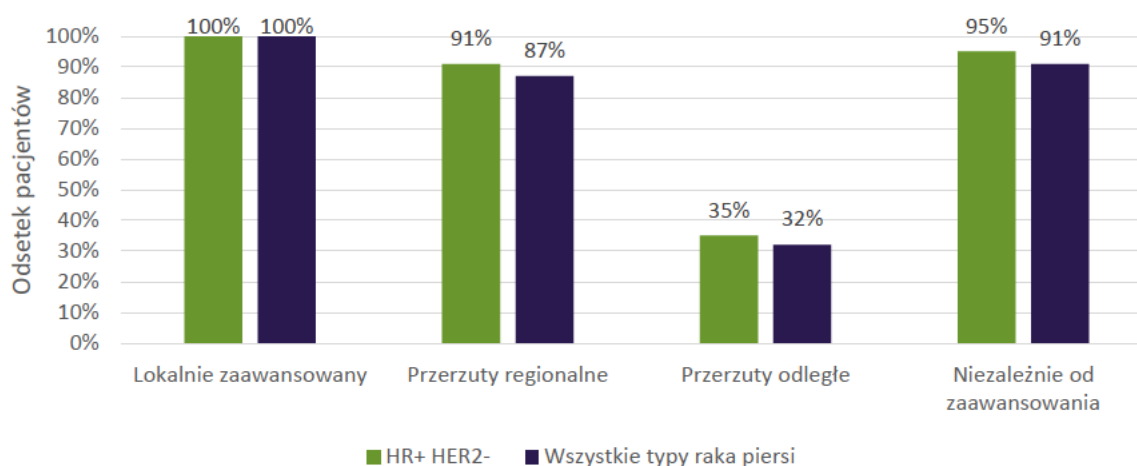
**Rysunek 5.**  
**Objawy raka piersi [19]**

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

Rokowanie u pacjentów z rakiem piersi uzależnione jest od stadium zaawansowania oraz podtypu. Najwyższe wskaźniki przeżycia uzyskują pacjenci w I stadium zaawansowania choroby, a więc z nowotworem miejscowym, natomiast najniższe 5-letnie przeżycia dotyczą pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (Wykres 3) [39].

Zgodnie z danymi publikowanymi przez amerykańską bazę danych SEER w latach 2014–2020, 5-letnie przeżycie pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- jest równe lub nieco wyższe (w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu) w porównaniu z przeżyciem pacjentów z rakiem piersi ogółem (Wykres 3) [39].

**Wykres 3.**  
**Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem piersi (niezależnie od jego podtypu) i z HR+ HER2- wg amerykańskiej bazy danych SEER z lat 2014–2020 [39]**



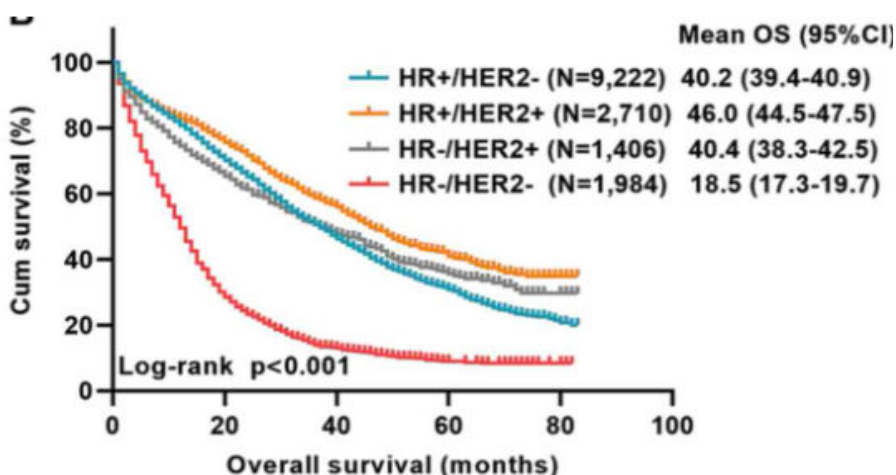
Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się stopniową poprawę przeżycia pacjentów z rakiem piersi. Zgodnie z danymi KRN, 5-letnie przeżycie pacjentów z rakiem piersi zdiagnozowanym w trzech 5-letnich okresach w Polsce (tj. w latach 2000–2005, 2005–2010 oraz 2010–2015) wynosiło odpowiednio 64%, 67% oraz 70% [2].

Pomimo, że co do zasady postacie luminalne raka piersi wiążą się z lepszym rokowaniem od nieluminalnych, w obrębie podtypu HR+ HER2- lepsze rokowanie wykazuje postać luminalna A, cechująca się dodatkowo niższym od innych podtypów ryzykiem nawrotu choroby (przerzuty występują u mniej niż 10% pacjentów). Postać luminalna B raka piersi HR+ HER2- wiąże się z agresywniejszym przebiegiem, a tym samym z wyższym ryzykiem nawrotu aniżeli w luminalnym A [51, 52].

W badaniu Yang 2020 oceniano wpływ podtypów molekularnych raka piersi na przeżycie całkowite u ponad 300 tys. pacjentek z rakiem piersi. Wśród 15 tys. pacjentek z rakiem piersi w stadium przerzutowym najkrótszą średnią przeżycia całkowitego wykazano u pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi (18,5 mies.). Pacjentki z HR+ HER2- charakteryzowały się średnią przeżycia zbliżoną do wyników uzyskanych dla raka piersi HR- HER2+ (40,2 mies. vs 40,4 mies.). Najdłuższa średnia przeżycia całkowitego dotyczyła osób z podtypem HR+ HER2+ (46,0 mies.) (Wykres 4) [53].

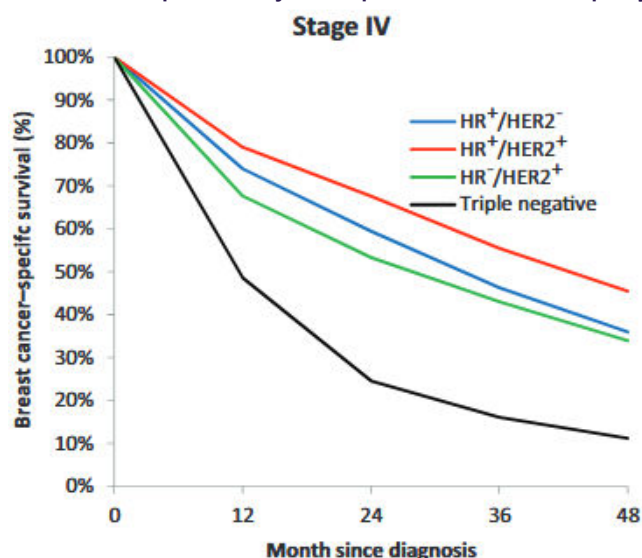
#### Wykres 4.

Przeżycie całkowite pacjentek w stadium przerzutowym raka piersi w zależności od podtypu histologicznego [53]



Źródło grafiki: Yang 2020 [53].

Podobne zależności opisano w badaniu Howlader 2018, w którym wśród pacjentek z rakiem piersi w stadium przerzutowym najdłuższą średnią przeżycia całkowitego uzyskano u pacjentek z rakiem piersi HR+ HER2+, a najkrótszą u pacjentek z potrójnie ujemnym rakiem piersi (Wykres 5) [54].

**Wykres 5.****Przeżycie całkowite pacjentek w stadium przerzutowym raka piersi w zależności od podtypu histologicznego [54]**

Źródło grafiki: Howlader 2018 [54].

Występowanie mutacji BRCA1/2 najprawdopodobniej nie ma wpływu na przebieg naturalny nowotworu złośliwego piersi. Potwierdzają to wyniki badania obserwacyjnego Pogoda 2020 przeprowadzonego w populacji 502 pacjentów z rakiem piersi leczonych chemioterapeutycznie w latach 2005–2008 w warszawskim Instytucie Onkologii im. Marii Skłodowskiej Curie. Spośród całej populacji u 124 osób występowały przypadki raka piersi lub jajnika w wywiadzie. U 30 pacjentów (24%) wykazano występowanie mutacji BRCA1/2. Przeprowadzona analiza nie wykazała istotnej różnicy między pacjentami z mutacją BRCA1/2 lub bez mutacji w zakresie przeżycia całkowitego ( $p \leq 0,649$ ), ryzyka zgonu z powodu nowotworu złośliwego piersi ( $p \leq 0,333$ ) oraz przeżycia od wykrycia przerzutów ( $p = 0,865$ ) [55]. Brak związku między mutacjami BRCA1/2 i rokowaniem pacjentów z rakiem piersi wykazano także w badaniu obserwacyjnym Ballatore 2016. W ramach badania porównywano przeżycie wolne od progresji oraz odsetki 5-letnich przeżyć pomiędzy grupą 55 kobiet z mutacją BRCA1/2 i 48 bez tej mutacji, nie wykazując znamienych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami [56].

Przerzuty w przebiegu raka piersi HR+ HER2- najczęściej dotyczą węzłów chłonnych, kości, wątroby oraz płuc, a także mózgu [57, 58]. Szczególnie niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w przebiegu raka piersi są przerzuty do mózgu. Ogólne dane literaturowe wskazują, że mediana przeżycia pacjentów z rakiem piersi i ze stwierdzonymi przerzutami do mózgu wynosi od 2 do około 25 miesięcy pomimo zastosowanego leczenia (chemioterapii, leczenia operacyjnego przerzutów oraz radioterapii). Ponadto przerzuty do mózgu wiążą się z występowaniem deficytów neurologicznych, które skutkują obniżoną jakością życia. Rokowanie chorych na raka piersi z przerzutami do mózgu uzależnione jest od kilku czynników, w tym m.in. od cech molekularnych. Najgorzej rokują pacjenci z przerzutami do mózgu, u których występuje potrójnie ujemny rak piersi – ich przeżycie wynosi od 2 do 4 miesięcy. W przypadku raka piersi HR+ oraz HR- HER2+ przeżycie wynosi od 4 do 7 miesięcy [59, 60].

## 2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Rak piersi to najczęstszy pod względem rozpowszechnienia i umieralności nowotwór złośliwy wśród kobiet, stąd też stanowi istotne obciążenie społeczno-ekonomiczne.

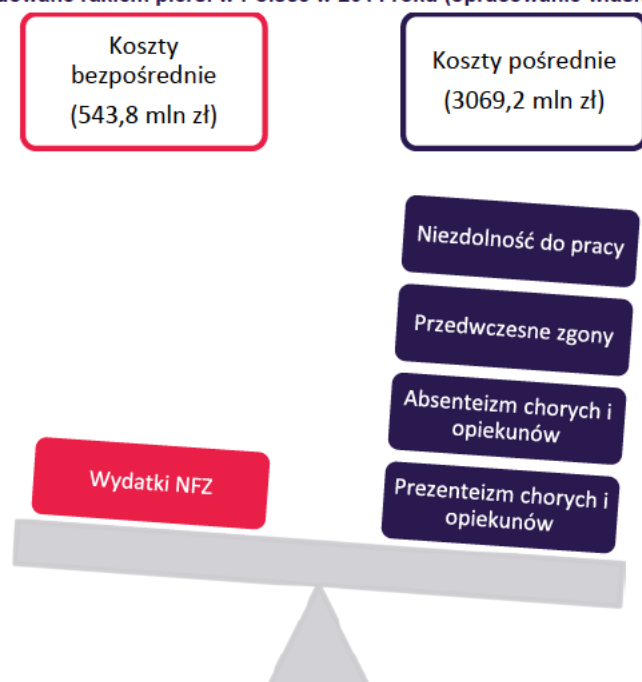
Przy ocenie społeczno-ekonomicznych skutków raka piersi należy uwzględnić wpływ jaki ma choroba na jakość życia pacjentów. Analiza wywiadów przeprowadzonych z udziałem około 40 pacjentek z przerzutowym rakiem piersi wykazała, że chore muszą mierzyć się z wieloma medycznymi, praktycznymi i emocjonalnymi wyzwaniami, które wpływają na jakość ich życia. Ponad połowa pacjentek wskazała, że najbardziej uciążliwym fizycznym objawem choroby jest zmęczenie oraz ból. Uczestniczki badania zgłaszały szereg ograniczeń funkcjonalnych związanych z bólem. Prawie połowa uczestniczek badania (44%) zgłaszała obawy dotyczące wyglądu, które najczęściej obejmowały związane z chemioterapią wypadanie włosów i zmiany w wyglądzie piersi (tj. blizny, mastektomia, nierówne piersi). Kobiety opisały wypadanie włosów jako „niszczące”, „wstydlive”, „bardziej denerwujące niż się spodziewały” [4].

W innym badaniu ankietowym uwzględniającym 115 kobiet z zaawansowanym rakiem piersi wykazano, że na obniżenie jakości życia największy wpływ ma czas od postawienia diagnozy. Czas od diagnozy silnie koreluje z postrzeganiem atrakcyjności ( $p = 0,04$ ). Na pogorszenie jakości życia wpływają również objawy choroby, w tym najbardziej ból ( $p = 0,01$ ) oraz zmęczenie ( $\beta = -0,44$ ,  $p < 0,001$ ) [5]

Z analizy dotyczącej kosztów jakie ponosi społeczeństwo polskie z powodu raka piersi wynika, że w 2014 roku koszty pośrednie związane z rakiem piersi prawie 6-krotnie przewyższały koszty bezpośrednie (wydatki na leczenie raka piersi ponoszone przez NFZ). Wśród komponentów kosztów pośrednich największy udział miały koszty wynikające z niezdolności do pracy (Rysunek 6) [61].

Rysunek 6.

Koszty społeczne spowodowane rakiem piersi w Polsce w 2014 roku (opracowanie własne na podstawie [61])



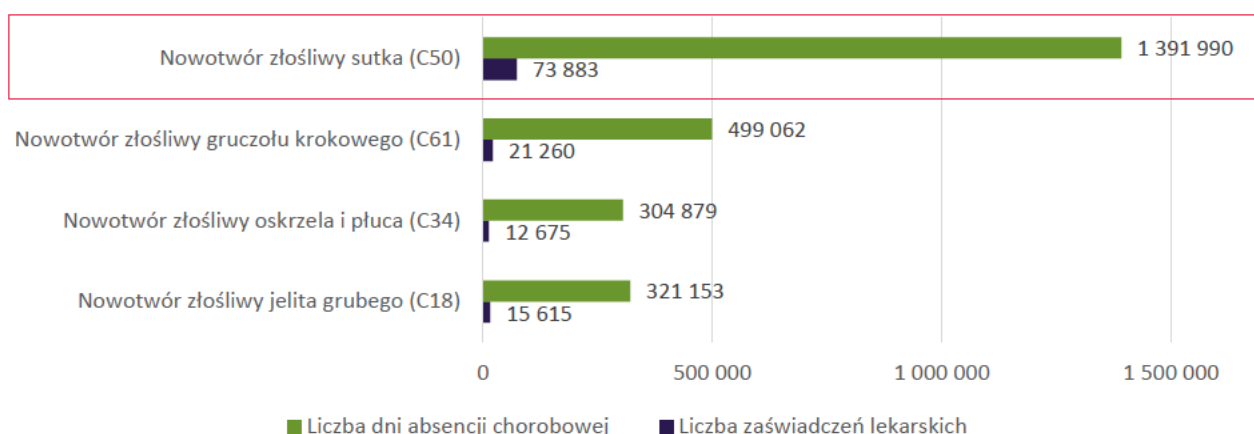
Rak piersi dotyka kobiety w niemal każdym okresie życia, w tym w wieku produkcyjnym. Według danych ZUS liczba wydawanych zwolnień lekarskich z powodu raka piersi w Polsce wzrasta z roku na rok. W 2023 roku rak piersi był powodem wydania niemal 74 tysięcy zwolnień lekarskich, co przełożyło się na blisko 1,4 mln dni nieobecności chorobowej (Tabela 14). W ten sposób nowotwór ten stanowi pierwszą przyczynę absencji zawodowej spośród najczęściej występujących nowotworów złośliwych w Polsce (Wykres 6). W 2023 roku z powodu raka piersi wydano ponad 4,1 tys. pierwszorazowych lub ponownych orzeczeń rentowych z tytułu niezdolności do pracy (Tabela 14) [3].

Tabela 14.

Świadczenia ZUS wydane w 2022, 2023 oraz w I i II kwartale 2024 roku z powodu raka piersi (ICD-10 C50) [3]

| Rodzaj świadczenia ZUS              |                                | Liczba wydanych zaświadczeń |           |                     |                      |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------|---------------------|----------------------|
|                                     |                                | 2022 rok                    | 2023 rok  | I kwartał 2024 roku | II kwartał 2024 roku |
| Absencja chorobowa                  | Liczba zaświadczeń lekarskich  | 65 577                      | 73 883    | 19 608              | 19 984               |
|                                     | Liczba dni absencji chorobowej | 1 313 504                   | 1 391 990 | 360 331             | 352 394              |
| Orzeczenie rentowe (pierwszorazowe) |                                | 1 471                       | 1 468     | bd                  | bd                   |
| Orzeczenie rentowe (ponowne)        |                                | 2 645                       | 2 666     | bd                  | bd                   |

**Wykres 6.**  
**Absencja chorobowa w 2023 roku z powodu najczęstszych nowotworów złośliwych w Polsce [3]**



## 2.7. Postępowanie terapeutyczne

Wyróżnia się kilka metod leczenia raka piersi, których zastosowanie jest uzależnione od stadium zaawansowania choroby oraz charakterystyki histologicznej nowotworu. W uproszczeniu leczenie raka piersi można podzielić na 2 rodzaje:

- leczenie operacyjne i związane z nim leczenie okołoperacyjne (uzupełniające),
- leczenie systemowe choroby zaawansowanej (Rysunek 7).

**Rysunek 7.**  
**Podstawowy podział metod leczenia raka piersi (opracowanie własne na podstawie [6])**

| Wczesne stadia - leczenie operacyjne i okołoperacyjne                                                                                                                                                                 | Choroba zaawansowana - leczenie systemowe                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zabieg chirurgiczny (oszczędzający lub mastektomia)</li> <li>• Radioterapia pooperacyjna</li> <li>• Chemioterapia okołoperacyjna (adiuwantowa lub neoadiuwantowa)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonoterapia</li> <li>• Immunoterapia</li> <li>• Leczenie celowane</li> <li>• Chemioterapia</li> </ul> |

**Leczenie radykalne operacyjne i okołoperacyjne** to leczenie stosowane we wczesnym stadium choroby (stadium I-III), którego intencją jest wyleczenie pacjenta. W ramach leczenia operacyjnego wykonuje się zabieg chirurgiczny, który może mieć charakter oszczędzający piersi lub charakter doszczętny (amputacja piersi, inaczej mastektomia). Leczeniu radykalnemu towarzyszy leczenie uzupełniające. Wyróżnia się 2 typy leczenia uzupełniającego raka piersi:

- leczenie neoadiuwantowe – leczenie stosowane przed operacją, które może opierać się na lekach hormonalnych lub na chemioterapii,



- leczenie adiuwantowe – leczenie wdrażane po zabiegu operacyjnym, które opiera się na zastosowaniu radioterapii, hormonoterapii lub chemioterapii [6].

**Leczenie systemowe** choroby to leczenie oddziałujące na cały organizm, stosowane przy bardziej zaawansowanych stadiach choroby (III nieoperacyjnym oraz przerzutowym – IV), a jego celem jest eliminacja komórek nowotworowych rozsianych po całym organizmie [6, 62]. W ramach leczenia systemowego zaawansowanego raka piersi stosuje się kilka rodzajów leczenia w zależności od charakterystyki molekularnej nowotworu, w tym:

- hormonoterapię – leczenie stosowane u pacjentów, u których komórki wykazują obecność receptorów hormonalnych (HR+ tj. ER+ i/lub PgR+); grupą leków szeroko stosowanych w leczeniu hormonowrażliwego raka piersi są niesteroidowe (anastrozol, letrozol) lub steroidowe (eksemestan) inhibitory aromatazy, jak również tamoksyfen lub fulwestrant,
- leki ukierunkowane molekularnie (celowane) – ich celem jest zablokowanie szlaków sygnalizacyjnych powodujących nowotworzenie, wśród tego typu leków stosuje się:
  - inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4/6 (CDK 4/6, ang. *cyclin-dependent kinases 4/6*), m.in. palbocyklib, rybocyklib lub abemacyklib, stosowane w hormonowrażliwym raku piersi,
  - leki działające na receptor HER2 i blokujące przekazywanie sygnału oraz zmniejszające proliferację komórek w nowotworach HER2+, tj. trastuzumab, lapatynib i pertuzumab,
  - inhibitory mechanistycznego celu dla rapamycyny odpowiedzialne za inhibicję kinazy mTOR, tj. ewerolimus, stosowane w hormonowrażliwym raku piersi,
  - inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP) stosowane u pacjentów z obecną mutacją BRCA1/2 (m.in. olaparyb lub talazoparyb),
  - inhibitory kinazy PI3K stosowane u pacjentów z obecną mutacją PIK3CA, tj. alpelisyb,
  - inhibitory kinaz białkowych tyrozynowej receptora tropomiozynowego u pacjentów z obecnością fuzji genów receptorowej kinazy tyrozynowej (NTRK, ang. *neurotrophic tyrosine receptor kinase*), np. larotrektytib, entrektytib,
  - doustne selektywne degradatory receptora estrogenowego u pacjentów z mutacją w genie ESR1, tj. elacestrant,
- immunoterapię – leczenie z użyciem przeciwciał monoklonalnych, które wiążą się z receptorem programowanej śmierci-1 (PD-1, ang. *programmed death receptor 1*), blokując tym samym oddziaływanie receptora z jego ligandami, stosowane u pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi wykazujących ekspresję PD-L1, np. pembrolizumab, atezolizumab,
- chemioterapię – leczenie stosowane we wszystkich typach nowotworu piersi, przede wszystkim w przypadku nowotworów HR- [6, 63]. Przykładowe cytostatyki obejmują m.in.:
  - taksany np. paklitaksel, docetaksel,
  - antracykliny np. doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna,
  - pochodne platyny np. karboplatyna, cisplatyna,
  - antymetabolity np. kapecytabina, gemcytabina,
  - i inne, np. winorelbina, cyklofosfamid, etopozyd, fluorouracyl, ifosfamid, metotreksat, winkrystyna, erybulina [6, 64].

- koniugaty dwóch rodzajów terapii celowanej i cytostatycznej – koniugaty przeciwciało-lek (ADC, ang. *Antibody Drug Conjugate*) stosowane w nowotworach HER2+ (trastuzumab emtanzyna) i raku piersi HR+ HER2- oraz HR- HER2- (**sacytuzumab gowitekan**, trastuzumab durekstekan).

W przypadku raka piersi HR+ HER2- dostępny jest szereg opcji terapeutycznych, w tym także terapii celowanych, w tym w szczególności hormonoterapia i inhibitory CDK4/6. Ponadto w grę wchodzi również terapie skierowane do pacjentów z konkretnymi mutacjami, jak inhibitory PARP czy PIK3CA.

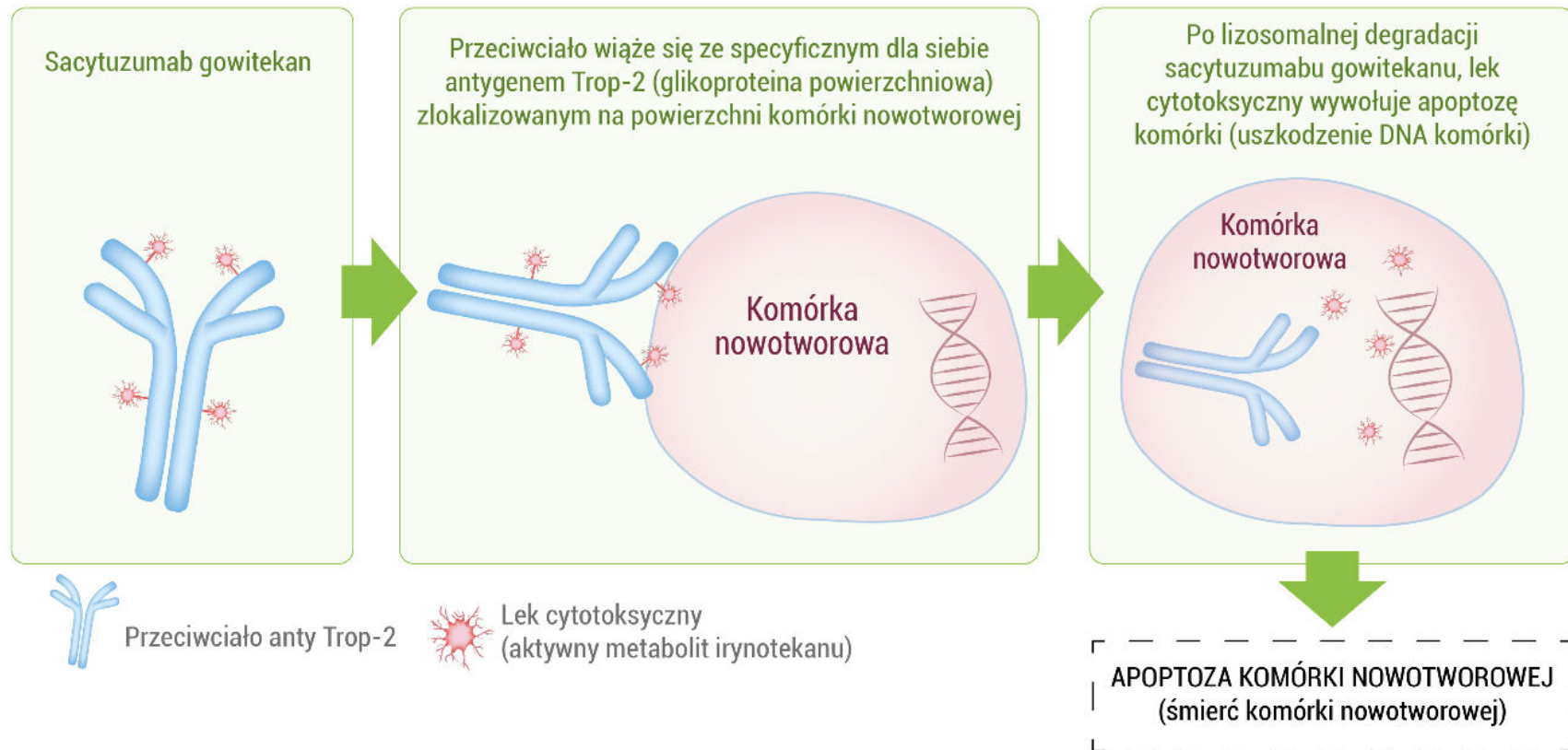
**Pierwszym lekiem z grupy ADC możliwym do zastosowania w leczeniu raka piersi HR+ HER2- jest produkt leczniczy Trodely® – sacytuzumab gowitekan (SAC)**, zarejestrowany w Europie w lipcu 2023 roku we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatni), niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemny), którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe linie leczenia systemowego w zaawansowanej chorobie [15].

W randomizowanym badaniu klinicznym TROPiCS-02 udowodniono, że terapia SAC zastosowanym u pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- po niepowodzeniu co najmniej 2 linii chemioterapii systemowej (w tym taksanów), terapii hormonalnej oraz terapii z użyciem inhibitorów CDK 4/6 charakteryzuje się bardzo dobrą skutecznością. Wykazano, że terapia SAC w porównaniu z zastosowaniem chemioterapii standardowej w sposób istotny statystycznie wydłużyła przeżycie całkowite pacjentów (HR = 0,79 [0,65; 0,96]), a także przeżycie wolne od progresji choroby nowotworowej (HR = 0,66 [0,53; 0,83]), jak również istotnie statystycznie zwiększyła prawdopodobieństwo uzyskania ogólnej odpowiedzi na leczenie (21% vs 14%, RR = 1,49 [1,03; 2,17], NNT = 15 [8; 176]). W badaniu TROPiCS-02 wykazano ponadto, że profil bezpieczeństwa SAC jest akceptowalny, a zdarzeniami niepożądanymi pojawiającymi się najczęściej u pacjentów leczonych SAC były neutropenia oraz biegunka, które są zdarzeniami łatwymi do kontrolowania. Stosowanie SAC w porównaniu ze standardową chemioterapią lepiej wpływało na utrzymanie dobrej jakości życia chorych mierzonej przy użyciu kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EQ-5D-5L [17, 18].

SAC jest koniugatem inhibitora topoizomerazy (metabolitu irynotekanu) z przeciwciałem anti-Trop1<sup>2</sup> (Rysunek 8). Działanie SAC w pierwszym etapie polega na związaniu się przeciwciała anti-Trop-1 z wcześniej zlokalizowanym specyficznym antygenem znajdującym się na powierzchni komórki nowotworowej. Następnie dochodzi do wnikięcia SAC do komórki nowotworowej i uwolnienia leku cytotoksycznego (aktywnego metabolitu irynotekanu), który działa na topoizomerazę I blokującą występowanie uszkodzeń DNA komórki. W efekcie SAC przyczynia się do wystąpienia uszkodzeń DNA i ostatecznie prowadzi do apoptozy i śmierci komórki nowotworowej [6, 15, 65, 66].

<sup>2</sup> Pierwszym lekiem z grupy koniugat przeciwciało-lek (ADC, ang. *Antibody Drug Conjugate*) zarejestrowanym w raku piersi (a dokładniej w raku piersi HER2+) był lek trastuzumab emtanzyna.

Rysunek 8.  
Mechanizm działania SAC (opracowanie własne na podstawie [15, 67])



## 2.8. Cele terapeutyczne i oceniane punkty końcowe

Terapie stosowane w leczeniu nowotworów ocenia się pod względem skuteczności, bezpieczeństwa, a także wpływu na jakość życia pacjenta. Ocena skuteczności terapii onkologicznych przeprowadzana jest z wykorzystaniem punktów końcowych, które pozwalają na analizę korzyści wynikających z zastosowania terapii.

Wśród punktów końcowych dotyczących przeżycia pacjentów ocenie podlegają:

- przeżycie całkowite (OS; *overall survival*), definiowane jako czas od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [17].

Przy ocenie postępu choroby (progresji) ocenia się:

- przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. *progression free survival*) obejmujące czas od momentu randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny [17].

Wśród punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie wyróżnia się:

- ORR – *overall response rate*, odsetek ogólnej odpowiedzi na terapię będący sumą całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie (CR + PR),
- wskaźnik korzyści klinicznej – *clinical benefit rate*,; odsetek będący sumą całkowitej oraz częściowej odpowiedzi na leczenie oraz stabilnej choroby obserwowanej przez co najmniej 6 miesięcy (CR + PR+ SDi przez  $\geq 6$  miesięcy),
- TTR (*time to response*) – czas od randomizacji do wystąpienia odpowiedzi na leczenie,
- DOR (*duration of response*) – czas trwania odpowiedzi na leczenie, mierzony od momentu uzyskania CR lub PR do czasu, gdy zostaje udokumentowany nawrót lub progresja choroby [17].

Ocena PFS i odpowiedzi na leczenie może być przeprowadzona przez badacza przeprowadzającego badanie lub niezależną, zaslepioną komisję [17].

Dokonanie obiektywnej oceny progresji oraz odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nowotworem piersi przeprowadza się z wykorzystaniem klasyfikacji RECIST w wersji 1.1., stanowiącej zbiór kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych, w tym kategorii odpowiedzi zmian mierzalnych (Tabela 15) [68].

Tabela 15.

## Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [68]

| Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych |                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CR                                     | ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm                                                |
| PR                                     | zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym                                                                   |
| SDi                                    | zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD                                                                                            |
| PD                                     | zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany |

CR – całkowita odpowiedź (ang. *complete response*), PR – częściowa odpowiedź (ang. *partial response*), SDi – stabilizacja choroby (ang. *stable disease*), PD – progresja choroby (ang. *progressive disease*);

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniane jest występowanie zdarzeń niepożądanych:

- ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse events*; SAE) – wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej lub zdarzenie występujące po zastosowaniu leku w dowolnej dawce, które powoduje zgon, zagrożenie życia, hospitalizację lub przedłużenie dotychczasowej hospitalizacji, jest przyczyną długotrwałego lub znacznego upośledzenia czynności lub inwalidztwa, prowadzi do powstania wady lub choroby wrodzonej;
- zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*; AE) – wszelkie niepożądane zdarzenie natury medycznej, występujące u pacjenta, niekoniecznie mające związek przyczynowy z zastosowanym u pacjenta leczeniem [69].

Do raportowania zdarzeń niepożądanych powszechnie wykorzystywane są kryteria CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) umożliwiające zaklasyfikowanie zdarzenia do odpowiedniej grupy (określającej stopień/poziom jego nasilenia) w skali od 1 do 5, jak również na odpowiednie jego nazwanie przy pomocy jednolitej terminologii. W badaniu dla wnioskowanej terapii w ocenianym wskazaniu (badaniu TROPiCS-02) zostały zastosowane kryteria CTCAE w wersji 5.0 [17, 70].

Choroba onkologiczna wpływa na jakość życia pacjenta. Najczęściej stosowanym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia w przypadku chorób nowotworowych jest zwalidowany kwestionariusz EORTC QLQ-C30, który składa się z 30 pytań tworzących 3 moduły: skalę funkcjonalną, skalę objawową oraz skalę ogólnej jakości życia [71]. Odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu występują w 4-stopniowej skali (1 – nigdy, 2 – czasami, 3 – często, 4 – bardzo często) oceniającej stopień nasilenia analizowanych parametrów. Uzyskane punkty są sumowane, a następnie przeliczane w celu uzyskania wartości współczynnika. Wyższy współczynnik dla skal funkcjonalnych odpowiada lepszemu poziomowi funkcjonowania, a wyższy poziom ogólnego stanu zdrowia oznacza lepszą jakość życia. Z kolei wyższy współczynnik dla pojedynczych objawów odpowiada większemu nasileniu objawu, co oznacza pogorszenie jakości życia chorego [72].

Innym kwestionariuszem służącym do oceny jakości życia chorych przewlekle jest kwestionariusz EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life – 5 Dimensions – 5 level version*), który składa się z dwóch modułów. Pierwszy prezentuje ogólny stan zdrowia w ocenie chorego za pomocą wizualnej skali analogowej VAS (ang. *visual analog scale*) z wynikiem zawartym w przedziale 0–100, gdzie 0

oznacza najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 oznacza najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. Z kolei drugi moduł ocenia takie parametry, jak: poruszanie się, samoobsługa, zdolność do wykonywania codziennych czynności, odczuwanie bólu lub dyskomfortu oraz odczuwanie niepokoju lub przygnębienia przy użyciu wskaźnika użyteczności UI (ang. *utility index*). Odpowiedzi na pytania zawarte w module 2. kwestionariusza udzielane są w 5-stopniowej skali (1 – brak problemów, 2 – niewielkie problemy lub niewielkie nasilenie, 3 – umiarkowane problemy lub umiarkowane nasilenie, 4 – poważne problemy lub znaczne nasilenie, 5 – niemożność wykonywania czynności lub bardzo duże nasilenie) [73].

Jakość życia pacjentów można również mierzyć przy użyciu kwestionariusza PRO-CTCAE (ang. *Patient-Reported Outcomes-Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Narzędzie to pozwala choremu na samodzielną ocenę nasilenia ciężkości lub częstotliwości występujących u niego zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem onkologicznym. Odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu udzielane są w 5-stopniowej skali (1 – brak nasilenia/wcale/nigdy, 2 – łagodne/trochę/rzadko, 3 – umiarkowane/częściowo/czasami, 4 – silne/znacznie/często, 5 – bardzo silne/bardzo/prawie cały czas). W badaniu TROPiCS-02 ocenę jakości życia przedstawiono jako odsetki pacjentów, u których w trakcie leczenia nastąpiło nasilenie ciężkości lub częstotliwości wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych do 3. lub 4. stopnia [74, 75].



### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

Przeprowadzono analizę wytycznych praktyki klinicznej dotyczących obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w populacji dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym HR+ HER2- rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe linie leczenia systemowego w zaawansowanej chorobie.

Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej

| Nazwa towarzystwa/organizacji                      | Analizowany obszar                                                                                                                                                                            | Rok publikacji (aktualizacji) | Ref.        |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------|
| Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)    | Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu raka piersi                                                                                                         | 2020                          | [6]         |
| European Society for Medical Oncology (ESMO)       | Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu przerzutowego raka piersi                                                                                           | 2021 (2023)                   | [7, 8]      |
| National Comprehensive Cancer Network (NCCN)       | Zalecenia dotyczące leczenia raka piersi                                                                                                                                                      | 2024                          | [9]         |
|                                                    | Polska adaptacja wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi opracowana w ramach współpracy Narodowego Instytutu Onkologii z NCCN                                     | 2023                          | [76]        |
| American Society of Clinical Oncology (ASCO)       | Zalecenia dotyczące stosowania chemioterapii oraz terapii celowanej u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HER2- leczonych uprzednio terapią hormonalną lub u pacjentów z rakiem piersi HR- | 2021 (2022, 2023, 2024)       | [10–12, 77] |
| Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) | Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu przerzutowego raka piersi                                                                                           | 2023                          | [13]        |

Nie ujęto wytycznych NICE oceniających terapie w HR+ HER2- raku piersi:

a) rybocyklib, palbocyklib oraz abemacyklib, każdy w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy, z uwagi na fakt, że są one zalecane w 1. lub 2. linii leczenia raka piersi,

b) alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem, z uwagi na fakt, że jest on zalecany wyłącznie u pacjentów z obecną mutacją PIK3CA, nie będących populacją docelową w niniejszej analizie.

Zgodnie z zaleceniami po rozpoznaniu zaawansowanego nieoperacyjnego lub przerzutowego raka piersi niezbędne jest wykonanie badań histologicznych określających status receptorów hormonalnych oraz receptorów HER2. W dalszych krokach zaleca się badanie pacjenta pod względem innych biomarkerów molekularnych w celu określenia cech nowotworu umożliwiających dobór odpowiedniego rodzaju terapii [6, 7, 13].

W pierwszej oraz drugiej linii leczenia u chorych z rakiem piersi HR+ HER2- wytyczne praktyki klinicznej rekomendują zastosowanie terapii hormonalnej (najczęściej zalecane są inhibitory

aromatazy), leków ukierunkowanych molekularnie (głównie inhibitorów CDK 4/6 w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem oraz terapii celowanych dedykowanych pacjentom z obecnością konkretnych mutacji np. PIK3CA lub BRCA1/2) [6–13].

Według najnowszych wytycznych praktyki klinicznej **w przypadku obecności konkretnych mutacji w trzeciej oraz kolejnych liniach systemowego leczenia raka piersi HR+ HER2-** zaleca się zastosowanie:

- alpelisybu z fulwestrantem przy obecnej mutacji PIK3CA,
- kapiwasertybu z fulwestrantem przy obecnej mutacji PIK3CA, AKT1 lub w genie PTEN,
- elacestrantu przy obecnej mutacji w genie ESR1,
- inhibitorów PARP przy obecnej mutacji BRCA1/2 (Tabela 17) [7–10, 77].

o ile nie zostały zastosowane na wcześniejszych liniach leczenia.

**W przypadku braku obecności mutacji determinujących wybór wyżej wymienionych terapii celowanych w trzeciej oraz kolejnych liniach systemowego leczenia raka piersi HR+ HER2-, preferowaną opcją leczenia jest zastosowanie koniugatów przeciwciała-lek (sacytuzumab gowitekan lub trastuzumab durekstekan) lub rzadziej chemioterapii (Tabela 17) [6–13].**

**Sacytuzumab gowitekan** zaleca się stosować u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy otrzymali uprzednio terapię hormonalną, terapię z użyciem inhibitorów CDK4/6 oraz co najmniej dwie linie chemioterapii. Zgodnie z algorytmem zawartym w najnowszych wytycznych ESMO 2023, sacytuzumab gowitekan może być także stosowany przez pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HER2-*low*<sup>3</sup>, po niepowodzeniu terapii z użyciem trastuzumabu derukstekanu (Rysunek 9) [7–13]. Trastuzumab durekstekan jest opcją terapeutyczną wskazywaną do stosowania u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HER2-*low*, którzy otrzymali uprzednio terapię hormonalną oraz co najmniej jedną linię chemioterapii [7–13].

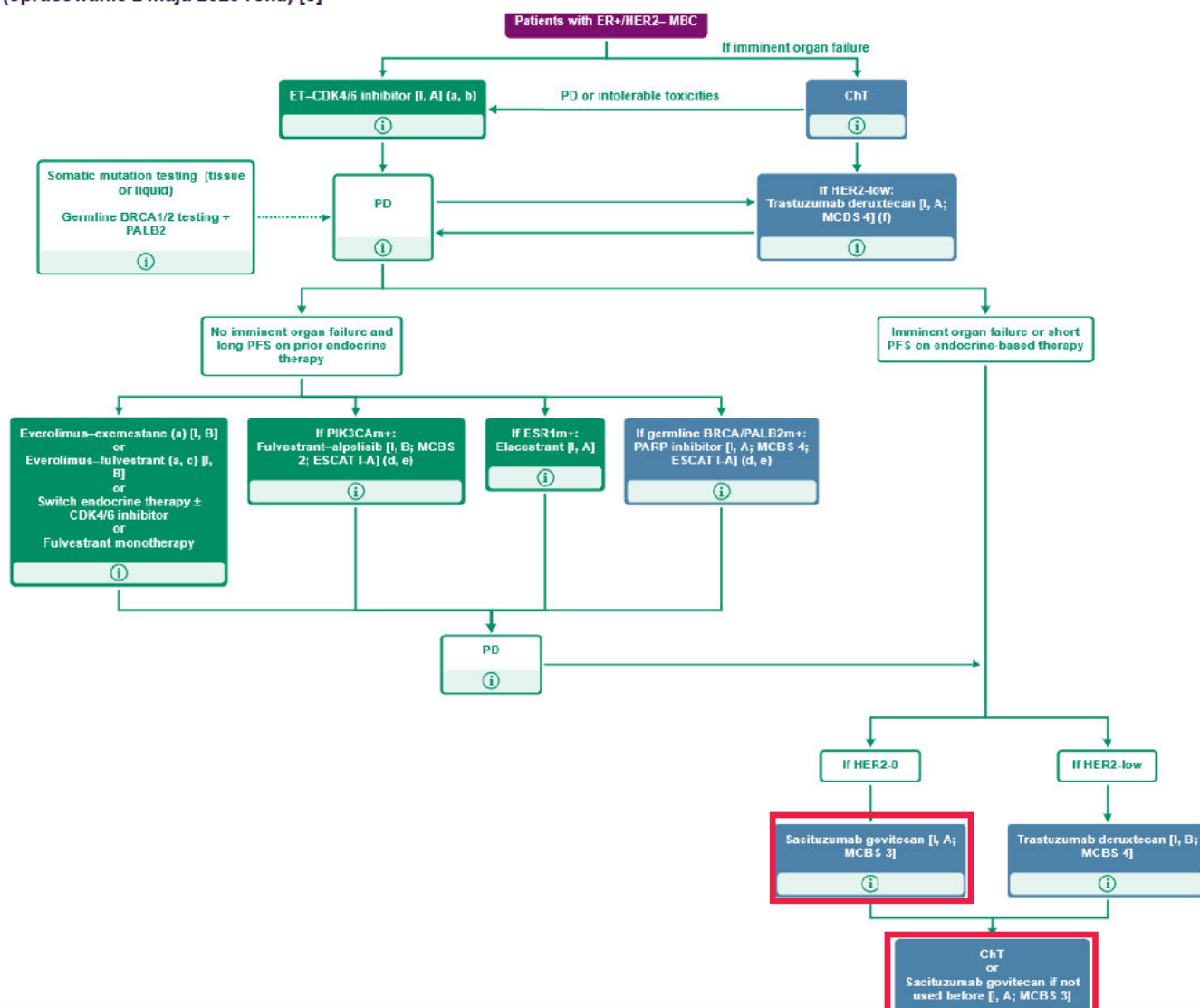
W przypadku braku możliwości zastosowania terapii celowanych, wytyczne praktyki klinicznej w trzeciej oraz kolejnych liniach systemowego leczenia raka piersi HR+ HER2- zalecają stosowanie chemioterapii. Z uwagi na potencjalnie mniejszą toksyczność, preferowane jest zastosowanie jednolekowej chemioterapii. Schematy wielolekowej chemioterapii zalecane są jedynie w przypadkach konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi na leczenie (gdy u pacjenta następuje gwałtowna progresja choroby, obecne są silne objawy choroby, występuje kryzys trzewny lub bezpośrednie zagrożenie życia; Tabela 17) [6–13]. Wytyczne ASCO nie wskazują konkretnych składowych chemioterapii, sugerując że wybór leku powinien opierać się na indywidualnej ocenie ryzyka i korzyści terapii przez lekarza prowadzącego leczenie, a także na preferencji pacjenta [10]. Z kolei pozostałe wytyczne praktyki klinicznej wskazują przede wszystkim na możliwość użycia docetakselu, doksorubicyny lub doksorubicyny liposomalnej, epirubicyny, erybuliny, kapecytabiny, paklitakselu,

<sup>3</sup> HER2-*low* tj. z niską ekspresją receptorów HER2 (wynik IHC 1+ lub 2+ oraz ISH-). Aktualnie wytyczne praktyki klinicznej w raku piersi nie podają klasyfikacji wyodrębniającej tę grupę chorych, a chorzy z rakiem piersi HER2-*low* są klasyfikowani powszechnie do podtypu HER2-.

nab-paklitakselu lub winorelbiny (Tabela 18) [6–9]. Autorzy wytycznych nie wskazują i nie wyróżniają opcji spośród chemioterapii, która może przynieść szczególne korzyści terapeutyczne pacjentom, traktując ją jako jedną grupę leków.

Rysunek 9.

Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2- wg ESMO (opracowanie z maja 2023 roku) [8]



Źródło grafiki: ESMO 2023 [8]. HER2-low – niska ekspresja receptorów HER2 (wynik IHC1+ lub 2+ oraz ISH-)

**Tabela 17.**  
Zestawienie zaleceń wytycznych praktyki klinicznej dla zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w ≥3. linii leczenia [6–13, 76, 77]

| Zalecenia                           | Zaawansowany rak piersi HR+ HER2- w ≥3. linii leczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PTOK 2020</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>jednolekowa CTH – preferowane, podobna skuteczność jak wielolekowa CTH przy mniejszej toksyczności</li> <li>wielolekowa CTH – w przypadkach konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi (gwałtowna progresja, duża objętość przerzutów)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>ESMO 2021 (2023)</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>jednolekowa CTH – preferowane</li> <li>wielolekowa CTH – w przypadkach konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi</li> <li>sacytuzumab gowitekan – po przebyciu co najmniej dwóch linii CTH</li> <li>trastuzumab durrekstekan – u pacjentów z rakiem piersi HER2-low, po przebyciu co najmniej jednej linii CTH</li> <li>kontynuacja HT</li> <li>inhibitory PARP – u pacjentów z mut. BRCA1/2</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>NCCN 2024*</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>jednolekowa CTH – preferowane</li> <li>wielolekowa CTH – w uzasadnionych przypadkach (duża objętość guza, gwałtowna progresja, kryzys trzewny)</li> <li>sacytuzumab gowitekan – po przebyciu HT, terapii z użyciem iCDK4/6 oraz co najmniej dwóch linii CTH (w tym jednej z użyciem taksanu), w tym co najmniej jedna z terapii została zastosowana w chorobie przerzutowej</li> <li>trastuzumab durrekstekan – u pacjentów z rakiem piersi HER2-low, opornych na HT</li> <li>inne terapie celowane w przypadku obecności mutacji (alpelisyb z fulwestranem u pacjentów z mut. PIK3CA, kapiwasertyb z fulwestranem u pacjentów z mut. PIK3CA, AKT1 lub w genie PTEN, elacestrant u pacjentów z mut. w genie ESR1)</li> </ul>                                                     |
| <b>ASCO 2021 (2022, 2023, 2024)</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>jednolekowa CTH – preferowane</li> <li>wielolekowa CTH – w przypadkach konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi (silne objawy lub bezpośrednie zagrożenie życia)</li> <li>sacytuzumab gowitekan – u pacjentów opornych na HT, po przebyciu co najmniej dwóch linii CTH w zaawansowanej chorobie</li> <li>trastuzumab durrekstekan – u pacjentów z rakiem piersi HER2-low, po przebyciu co najmniej jednej linii CTH w zaawansowanej chorobie oraz opornych na HT</li> <li>inhibitory PARP – u pacjentów z mut. BRCA1/2</li> <li>inne terapie celowane w przypadku obecności mutacji (alpelisyb z fulwestranem u pacjentów z mut. PIK3CA, kapiwasertyb z fulwestranem u pacjentów z mut. PIK3CA, AKT1 lub w genie PTEN, elacestrant u pacjentów z mut. w genie ESR1)</li> </ul> |
| <b>AGO 2023</b>                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>sacytuzumab gowitekan – u pacjentów opornych na HT, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii z użyciem iCDK4/6</li> <li>trastuzumab durrekstekan – u pacjentów z rakiem piersi HER2-low, opornych na HT</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

CTH – chemioterapia; HER2-low – niska ekspresja receptorów HER2 (wynik IHC1+ lub 2+ oraz ISH-); HT – hormonoterapia (leczenie endokrynne); iCDK4/6 – inhibitory CDK4/6

\* Polska adaptacja wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi opracowana w ramach współpracy Narodowego Instytutu Onkologii z NCCN [76] nie wymienia sacytuzumabu gowitekanu, trastuzumabu durrekstekanu oraz elacestrantu, wymienia natomiast dodatkowo możliwość zastosowania talazoparybu u pacjentów z mut. BRCA1/2 oraz larotrektyniu u pacjentów z obecnością fuzji genów neurotroficznego receptora kinazy tyrozynowej (NTRK).

**Tabela 18.**  
Chemioterapia zalecana do stosowania w ≥3. linii leczenia systemowego zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- [6–9, 76]

| Chemioterapia             | PTOK 2020 | ESMO 2021 (2023) <sup>a</sup> | NCCN 2024 <sup>b</sup> |
|---------------------------|-----------|-------------------------------|------------------------|
| Cisplatyna                | ✓         | ✓                             | x                      |
| Cyklofosfamid             | x         | x                             | ✓                      |
| Docetaksel                | ✓         | ✓                             | ✓                      |
| Doksorubicyna             | ✓         | ✓                             | ✓*                     |
| Doksorubicyna liposomalna | ✓         | ✓                             | ✓*                     |
| Epirubicyna               | ✓         | ✓                             | ✓                      |

| Chemioterapia   | PTOK 2020 | ESMO 2021 (2023) <sup>a</sup> | NCCN 2024 <sup>b</sup> |
|-----------------|-----------|-------------------------------|------------------------|
| Erybulina       | ✓         | ✓                             | ✓*                     |
| Gemcytabina     | ✓         | X                             | ✓*                     |
| Kapecytabina    | ✓         | ✓                             | ✓*                     |
| Karboplatyna    | ✓         | ✓                             | X                      |
| Nab-paklitaksel | ✓         | ✓                             | ✓                      |
| Paklitaksel     | ✓         | ✓                             | ✓*                     |
| Winorelbina     | ✓         | ✓                             | ✓*                     |
| Iksabepilon     | X         | X                             | ✓                      |

\* Preferowany lek.

a) Wytyczne ESMO nie precyzują wszystkich konkretnych substancji czynnych, a jedynie wymieniają, że w skład jednolekowych schematów chemioterapii wchodzi antracyklina, taksany, kapecytabina, erybulina, winorelbina, pochodne platyny i inne substancje.

b) Polska adaptacja wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi opracowana w ramach współpracy Narodowego Instytutu Onkologii z NCCN [76] nie wskazuje stosowania erybuliny, nab-paklitakselu oraz iksabepilonu (brak refundacji tych leków w Polsce).



## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 4.1. Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2024 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),
- katalogu chemioterapii (załącznik C obwieszczenia refundacyjnego [78]).

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z HR+ HER2- rakiem piersi, którzy przeszli hormonoterapię oraz co najmniej dwie linie chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej Spośród opcji terapeutycznych refundowanych w raku piersi w Polsce, ww. populacja ma aktualnie dostęp do leczenia:

- gosereliną, tamoksyfenem lub metotreksatem w ramach wykazu otwartego obwieszczenia refundacyjnego (te opcje terapeutyczne nie są jednak zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w kolejnych liniach leczenia raka piersi),
- szeregiem leków ujętych w katalogu chemioterapii (Tabela 19)
- leczeniem celowanym – talazoparybem lub olaparybem w ramach programu lekowego B.9.FM (wyłącznie pacjenci z obecną mutacją BRCA1/2) [78].

**Tabela 19.**  
Refundacja w terapii raka piersi HR+ HER2- [78]

| Linia leczenia     | Refundowane leki                                          | Dodatkowe informacje                        | Metoda finansowania   |
|--------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|
| Pierwsza lub druga | Inhibitory CDK 4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib) | x                                           | Program lekowy B.9.FM |
|                    | Alpelisyb                                                 | Wyłącznie pacjenci z obecną mutacją PIK3CA  | Program lekowy B.9.FM |
|                    | Inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol, eksemestan)   | Refundacja w I lub II rzucie hormonoterapii | Katalog A             |



| Linia leczenia                       | Refundowane leki                                                                                                                                                                                                                                                                       | Dodatkowe informacje                                                                                                                                | Metoda finansowania   |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Druga lub trzecia</b>             | Inhibitory PARP (talazoparyb, olaparyb)                                                                                                                                                                                                                                                | Wyłącznie pacjenci z obecną mutacją BRCA1/2                                                                                                         | Program lekowy B.9.FM |
| <b>Niezależnie od linii leczenia</b> | Goserelina                                                                                                                                                                                                                                                                             | Kobiety z rakiem piersi w okresie przed- i okołomenopauzalnym; lek nie wskazywany przez wytyczne praktyki klinicznej                                | Katalog A             |
|                                      | Tamoksyfen, metotreksat                                                                                                                                                                                                                                                                | Leki nie wskazywane przez wytyczne praktyki klinicznej (tamoksyfen jako lek hormonalny zalecany w pierwszej lub drugiej linii leczenia raka piersi) | Katalog A             |
|                                      | Chemioterapeutyki (cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, ifosfamid, kapecytabina, karboplatyna, metotreksat, paklitaksel, pegylovana doksorubicyna liposomalna, winkrystyna, winorelbina) | x                                                                                                                                                   | Katalog C             |

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

Program lekowy B.9.FM obejmuje leczenie chorych z rakiem piersi HR+ HER2-:

- w pierwszej lub drugiej linii leczenia: palbocyklibem, rybocyklibem, abemacyklibem (w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub fulwestrantem) oraz przy obecnej mutacji PIK3CA alpelisybem (w skojarzeniu z fulwestrantem),
- w drugiej lub trzeciej linii leczenia: przy obecnej mutacji BRCA1/2 talazoparybem lub olaparybem [78].

#### LEKI REFUNDOWANE W POLSCE W RAMACH WYKAZU OTWARTEGO (ZAŁĄCZNIK A DO OBWIESZCZENIA)

W ramach wykazu leków aktualnie refundowanych w Polsce, ujętych w katalogu otwartym we wskazaniu rak piersi (ICD-10: C50) finansowane są:

- niesteroidowe oraz steroidowe IA: anastrozol, letrozol oraz eksemestan (wskazanie refundacyjne obejmuje raka piersi w II rzucie hormonoterapii, wczesnego raka piersi w I rzucie hormonoterapii (dotyczy tylko anastrozolu i letrozolu) oraz raka piersi HR+ HER2- w I rzucie hormonoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu z możliwym wcześniejszym stosowaniem hormonoterapii uzupełniającej wczesnego raka piersi),

- analog gonadoliberyny: goserelina (wskazanie refundacyjne jest szerokie i obejmuje nowotwory złośliwe – rak piersi i rak trzonu macicy, natomiast wskazanie rejestracyjne dotyczy wyłącznie kobiet z rakiem piersi w okresie przed- i okołomenopauzalnym),
- tamoksyfen oraz metotreksat (wskazanie refundacyjne jest szerokie i obejmuje nowotwory złośliwe) [78].

## LEKI REFUNDOWANE W POLSCE W RAMACH KATALOGU CHEMIOTERAPII (ZAŁĄCZNIK C DO OBWIESZCZENIA)

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 187 września 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2024 roku w ramach katalogu chemioterapii we wskazaniu rak piersi (ICD-10: C50) w Polsce finansowany jest szereg leków zestawionych poniżej (Tabela 20) [78].

Tabela 20.  
Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak piersi (ICD-10: C50) [78, 79]

| 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  |
| Epirubicyna               | Epirubicin Accord, Epirubicin-Ebewe                                                                                            | Lz         | B  |
| Etopozyd                  | Etoposid-Ebewe                                                                                                                 | Rp         | B  |
|                           | Etopozyd Accord                                                                                                                | Lz         | B  |
| Fluorouracyl              | Fluorouracil Accord, Fluorouracil 5000 medac, Fluorouracil 1000 medac, Fluorouracil 500 medac, 5 Fluorouracil-Ebewe            | Rp         | B  |
| Fulvestrant**             | Fulvestrant Pharmascience, Fulvestrant EVER Pharma, Fulvestrant Stada, Fulvestrant SUN, Fulvestrant Accord, Fulvestrant Vipham | Rp         | B  |
| Gemcytabina               | Gemsol, Gemcitabinum Accord                                                                                                    | Lz         | B  |
| Ifosfamid                 | Holoxan                                                                                                                        | Lz         | B  |
| Kapecytabina              | Capecitabine Accord, Capecitabine Glenmark, Ecansya                                                                            | Rpz.       | B  |
| Karboplatyna              | Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer                                                                             | Lz         | B  |
|                           | Carboplatin-Ebewe                                                                                                              | Rp         | B  |
| Kwas zoledronowy***       | Osporil, Zoledronic Acid Accord, Zoledronic Acid Noridem, Zomikos                                                              | Rpz        | B  |

| Lek                                         | Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu rak piersi                              | Kat. dost. | OD |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|
| <b>Metotreksat</b>                          | Methotrexat-Ebewe (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)*                       | Lz         | B  |
|                                             | Metotreksat Accord                                                                        | Rpz        | B  |
| <b>Paklitaksel</b>                          | Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe                                                         | Rp.        | B  |
|                                             | Paclitaxelum Accord                                                                       | Lz.        | B  |
| <b>Pegylowana doksorubicyna liposomalna</b> | Caelyx pegylated liposomal, Zolsketil pegylated liposomal                                 | Rpz        | B  |
| <b>Tamoksyfen**</b>                         | Tamoxifen EGIS                                                                            | Rp.        | B  |
| <b>Winkrystyna</b>                          | Vincristine Teva                                                                          | Rp.        | B  |
| <b>Winorelbina</b>                          | 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  
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 niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania sacytuzumabu gowitekanu. W tym celu przeszukano strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą (NICE, SMC, IQWiG, CADTH, PBAC oraz HAS).

Agencje CADTH i HAS opublikowały pozytywne rekomendacje w sprawie finansowania SAC w populacji dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy otrzymali wcześniej terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe terapie systemowe w chorobie zaawansowanej. Kanadyjska agencja CADTH pozytywną rekomendację warunkuje szczegółowymi wymaganiami dotyczącymi populacji (tj. koniecznością uprzedniego leczenia co najmniej jedną terapią z użyciem taksanów, co najmniej jedną terapią hormonalną oraz co najmniej jedną terapią z użyciem inhibitorów CDK4/6, koniecznością oporności lub nawrotu choroby po 2–4 schematach CTH stosowanych w chorobie zaawansowanej, dobrym stanem sprawności pacjentów (0–1 ECOG), brakiem aktywnych przerzutów do OUN i/lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz brakiem uprzedniego leczenia inhibitorem topoizomeraazy 1.), a także warunkami ekonomicznymi (redukcja kosztów) [80, 81]. Ponadto niemiecka agencja IQWiG opublikowała rekomendację wskazującą, że terapia SAC w wyżej wymienionym wskazaniu wykazuje korzyść kliniczną (Tabela 21) [82].

Agencja PBAC opublikowała negatywną rekomendację w sprawie finansowania SAC w populacji pacjentów z nieresekcyjnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie systemowe (jedna z nich mogła mieć charakter neo/adjuwantowy). Agencja uznała, że stosowanie SAC w porównaniu z leczeniem standardowym zapewnia korzyść kliniczną, udowodnioną istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od

progresji oraz przeżycia całkowitego pacjentów, a negatywna rekomendacja została oparta o względy ekonomiczne (Tabela 21) [83].

Brytyjska agencja NICE jest w trakcie procesu oceny SAC w populacji osób z rakiem piersi HR+ HER2-, jednakże nie podano planowanej daty wydania rekomendacji (Tabela 21) [84].

**Tabela 21.**

**Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania sacytuzumabu gowitekanu w leczeniu osób z rakiem piersi HR+ HER2-**

| Agencja HTA | Rekomendacja                                                              | Wskazanie                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AOTMiT      | Brak rekomendacji                                                         | x                                                                                                                                                                                                                                                  |
| NICE        | W toku* [84]                                                              | Leczenie pacjentów z przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia                                                                                                                              |
| SMC         | Brak rekomendacji                                                         | x                                                                                                                                                                                                                                                  |
| CADTH       | Pozytywna <sup>a</sup> [80]                                               | Leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy otrzymali wcześniej terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe terapie systemowe w chorobie zaawansowanej <sup>a</sup> |
| PBAC        | Negatywna [83]                                                            | Leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie systemowe (jedna z nich mogła mieć charakter neo/adjuwantowy)                  |
| HAS         | Pozytywna [81]                                                            | Leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy otrzymali wcześniej terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe terapie systemowe w chorobie zaawansowanej                                      |
| IQWiG       | Korzyść kliniczna (ang. <i>proof of considerable added benefit</i> ) [82] | Leczenie dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-, którzy otrzymali wcześniej terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe terapie systemowe w chorobie zaawansowanej                                      |

BR – brak rekomendacji

\*Nie podano planowanej daty opublikowania rekomendacji.

a) Rekomendacja pozytywna warunkowa: pacjenci muszą być uprzednio leczeni co najmniej jedną terapią z użyciem taksanów, co najmniej jedną terapią hormonalną oraz co najmniej jedną terapią z użyciem inhibitorów CDK4/6, mieć oporność lub nawrót choroby po 2–4 schematach CTH stosowanych w chorobie zaawansowanej, być w dobrym stanie sprawności (0–1 ECOG), nie mieć aktywnych przerzutów do OUN i/lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych oraz nie mogą być uprzednio leczeni inhibitorem topoizomerazy 1., a ponadto muszą zostać spełnione określone warunki ekonomiczne (redukcja kosztów).

## 5. Aktualna praktyka kliniczna

### 5.1. Program lekowy B.9.FM

Pacjenci z rakiem piersi mają dostęp do programu lekowego B.9.FM. W 2021 roku w ramach programu leczono prawie 16 tysięcy pacjentów, w 2022 roku ponad 18,5 tysiąca, a w 2023 roku już niemal 19,5 tysiąca pacjentów z rakiem piersi. Spośród terapii celowanych ukierunkowanych na hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi w 2023 roku najczęściej stosowano rybocyklib (blisko 3 tys. osób) [85].

**Tabela 22.**  
Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.9.FM [85]

| Lek                        | Liczba osób otrzymujących dany lek |      |      |      |      |      |
|----------------------------|------------------------------------|------|------|------|------|------|
|                            | 2018                               | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
| Lapatinib                  | 710                                | 698  | 563  | 461  | 439  | 395  |
| Trastuzumab (pozażelitowo) | 1530                               | 2160 | 2678 | 2944 | 3036 | 1634 |
| Trastuzumab (podskórnie)   | 5581                               | 5344 | 5011 | 5055 | 5232 | 4919 |
| Trastuzumab emtanzyna      | 0*                                 | 0*   | 644  | 774  | 1582 | 2469 |
| Trastuzumab derukstekan    | 0*                                 | 0*   | 0*   | 0*   | 0*   | 209  |
| Pertuzumab                 | 889                                | 1413 | 2698 | 3133 | 3483 | 3706 |
| Palbocyklib                | 0*                                 | 330  | 1296 | 1392 | 1331 | 1279 |
| Rybocyklib                 | 0*                                 | 216  | 776  | 1599 | 2349 | 2948 |
| Abemacyklib                | 0*                                 | 0*   | 79   | 564  | 1071 | 1553 |
| Sacytuzumab gowitekan      | 0*                                 | 0*   | 0*   | 0*   | 43   | 315  |
| Talazoparyb                | 0*                                 | 0*   | 0*   | 0*   | 5    | 106  |
| Alpelisyb                  | 0*                                 | 0*   | 0*   | 0*   | 9    | 139  |
| Olaparyb                   | 0*                                 | 0*   | 0*   | 0*   | 0*   | 82   |
| Tukatynib                  | 0*                                 | 0*   | 0*   | 0*   | 0*   | 102  |

Kolorem niebieskim oznaczono terapie refundowane w HR+, HER2-ujemnym zaawansowanym raku piersi.

\*Brak finansowania terapii w czasie przedstawiania danych NFZ

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





## 6. Wstępna analiza kliniczna

### 6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

W toku prac nad niniejszą analizą problemu decyzyjnego zidentyfikowano jedno badanie rejestracyjne III fazy (TROPICS-02 [17]) dla sacytuzumabu gowitekanu (SAC) u chorych z uprzednio leczonym systemowo HR+ HER2- rakiem piersi, w którym w grupie kontrolnej stosowano standardowe leczenie w postaci monochemioterapii z wykorzystaniem refundowanych w Polsce winorelbiny, gemcytabiny lub kapecytabiny, a także niefinansowanej w Polsce ze środków publicznych erybuliny. Dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej wskazują, że rzeczywiste spektrum terapii jest nieco szersze i oprócz wymienianych wyżej (winorelbiny, gemcytabiny oraz kapecytabiny) obejmuje także karboplatinę, dokсорubicynę oraz taksany, natomiast ze względu na brak refundacji nie obejmuje erybuliny.

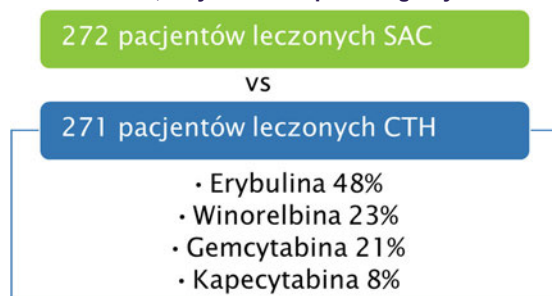
Wobec powyższego w ramach wstępnej analizy klinicznej przeprowadzono ocenę czy komparator zastosowany w badaniu TROPICS-02 pod względem skuteczności odpowiada warunkom polskim, w tym celu zdefiniowano dwa pytania badawcze.

**Pytanie 1:** Czy istnieją różnice w skuteczności pomiędzy karboplatiną lub dokсорubicyną a lekami stosowanymi w ramieniu kontrolnym badania TROPICS-02?

W powyższej ocenie nie uwzględniono taksanów, gdyż do badania TROPICS-02 włączano pacjentów po niepowodzeniu terapii z użyciem taksanów. Nie byłoby więc zasadne poszukiwanie badań randomizowanych dla taksanów i porównywanie ich wyników z wynikami uzyskanymi w grupie kontrolnej badania TROPICS-02. Wnioskowanie o skuteczności taksanów na podstawie takich porównań byłoby obciążone dużym ryzykiem błędu z uwagi na znaczną heterogeniczność populacji.

**Pytanie 2:** Czy istnieją różnice w skuteczności pomiędzy erybuliną a lekami stosowanymi u pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- w ramach standardowej CTH w warunkach polskich?

**Rysunek 10.**  
Interwencje stosowane w badaniu TROPICS-02, w tym rozkład poszczególnych leków w ramieniu kontrolnym CTH [17]



## 6.2. Ocena skuteczności doksorubicyny i karboplatyny (pytanie 1.)

### 6.2.1. Metodyka przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej

W ramach wstępnej analizy klinicznej przeprowadzono dwa odrębne przeszukania baz informacji medycznej (PubMed, EMBASE, The Cochrane Library) oraz dodatkowych źródeł informacji (m.in. stron towarzystw onkologicznych ASCO, ESMO) w celu odnalezienia badań randomizowanych bezpośrednio porównujących karboplatynę (przeszukanie pierwsze) oraz doksorubicynę (przeszukanie drugie) z lekami chemioterapeutycznymi stosowanymi w ramieniu kontrolnym badania TROPiCS-02 w populacji pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-. Szczegółowe informacje na temat użytych słów kluczowych wraz z wynikami wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks B). Poszukiwano również przeglądów systematycznych oraz wytycznych praktyki klinicznej.

### 6.2.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

W wyniku przeszukań baz informacji medycznej oraz dodatkowych źródeł informacji naukowej nie odnaleziono badań randomizowanych przeprowadzonych w populacji pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- porównujących karboplatynę lub doksorubicynę względem leków stosowanych w ramieniu kontrolnym badania TROPiCS-02. W ramach analizy dostępnych przeglądów systematycznych również nie zidentyfikowano badań randomizowanych dotyczących monoterapii karboplatyną lub doksorubicyną w populacji docelowej. Jednocześnie wyniki dostępnych przeglądów wskazują, że ogólnie liczba badań w ramach których porównywano między sobą różne chemioterapeutyki w przerzutowym HER2- raku piersi jest ograniczona, a większość z nich wskazuje na brak różnic pomiędzy lekami [87–89].

Podobne podejście prezentowane jest w wytycznych praktyki klinicznej, gdzie u pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- wskazuje się na zasadność sekwencyjnego stosowania jednolekowych schematów CTH, również nie wskazując konkretnych leków i pozostawiając decyzję o ich wyborze w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, z uwagi na potencjalnie mniejszą toksyczność, preferowane jest stosowanie jednolekowej CTH w porównaniu ze schematami wielolekowymi.

Potwierdzają to również wyniki badania z rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonego na grupie 12 tys. pacjentów z rakiem piersi, w którym wyższą skuteczność uzyskano w przypadku stosowania jednolekowej CTH w porównaniu z wielolekowymi schematami. W cytowanym badaniu podkreślono, że brak jest randomizowanych badań klinicznych oceniających poszczególne chemioterapeutyki stosowane w leczeniu przerzutowego raka piersi [6, 7, 90, 91].

### 6.2.3. Wnioski

Nie odnaleziono badań randomizowanych dotyczących skuteczności poszczególnych chemioterapeutyków u pacjentów z HR+ HER2- rakiem piersi. Jednocześnie dostępne wytyczne oraz przeglądy systematyczne nie wskazują opcji preferowanej, traktując efektywność kliniczną dostępnych chemioterapeutyków równorzędnie.

## 6.3. Ocena skuteczności erybuliny (pytanie 2.)

### 6.3.1. Metodyka przeprowadzenia wstępnej analizy klinicznej

W ramach wstępnej analizy klinicznej przeprowadzono przeszukanie bazy PubMed oraz dodatkowych źródeł informacji (m.in. stron towarzystw onkologicznych ASCO, ESMO oraz zapytania w wyszukiwarce Google) w celu odnalezienia badań randomizowanych bezpośrednio porównujących erybulinę z innymi lekami chemioterapeutycznymi w populacji uwzględniającej pacjentów z miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2-. Strategię oraz wyniki przeszukania w bazie Medline (przez PubMed) przedstawia Tabela 24.

**Tabela 24.**  
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)

| Lp.                                         | Słowa kluczowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wynik     | Aktualizacja |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------|
| #1                                          | eribulin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 984       | 1 050        |
| #2                                          | Eribulin [MeSH Terms]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 0         | 0            |
| #3                                          | #1 OR #2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 984       | 1 050        |
| #4                                          | 'breast cancer'                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 502 589   | 527 005      |
| #5                                          | 'breast cancer' [MeSH Terms]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 344 765   | 357 165      |
| #6                                          | #4 OR #5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 502 589   | 527 005      |
| #7                                          | #3 AND #6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 648       | 690          |
| #8                                          | ((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)))))) | 1 999 552 | 2 104 729    |
| #9                                          | #7 AND #8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 117       | 121          |
| #10                                         | #7 AND #8 Filters: from 2023/10/1 - 3000/12/12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | x         | 8            |
| Data przeszukania: 2 października 2023 roku |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |           |              |
| Data aktualizacji: 19 sierpnia 2024 roku    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |           |              |

### 6.3.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonych przeszukań zidentyfikowano 3 badania RCT opisane w 7 publikacjach (Tabela 25).

**Tabela 25.**  
**Badania włączone do wstępnej analizy klinicznej dla erybuliny stosowanej w leczeniu raka piersi**

| Badanie             | Publikacja    | Typ publikacji           | Ref. |
|---------------------|---------------|--------------------------|------|
| <b>EMBRACE</b>      | Cortes 2011   | Publikacja pełnotekstowa | [92] |
|                     | Twelves 2010a | Abstrakt konferencyjny   | [93] |
|                     | Twelves 2010b | Abstrakt konferencyjny   | [94] |
| <b>Kaufman 2015</b> | Kaufman 2015  | Publikacja pełnotekstowa | [95] |
|                     | Twelves 2016  | Abstrakt konferencyjny   | [96] |
|                     | Pivot 2018    | Publikacja pełnotekstowa | [97] |
| <b>Yuan 2015</b>    | Yuan 2015     | Publikacja pełnotekstowa | [98] |

Zidentyfikowane prace to otwarte randomizowane badania kliniczne III fazy przeprowadzone w populacji kobiet. W badaniu Yuan 2019 brały udział wyłącznie pacjentki z populacji chińskiej, a w pozostałych populacja mieszana z przewagą rasy kaukaskiej. W badaniu EMBRACE porównywano ERB z terapiami określonymi jako „wybór lekarza”, w ramach których stosowano bardzo szerokie spektrum terapii (obejmujące praktycznie wszystkie terapie stosowane w praktyce klinicznej w Polsce), w tym 25% pacjentów otrzymywało WIN, a niewiele mniejszy odsetek pacjentek otrzymywał GEM lub KAP. W badaniu Kauffman 2015 ERB porównywano z KAP, a w badaniu Yuan 2019 z WIN. Pacjentki z rakiem piersi HR+ stanowiły w badaniach EMBRACE i Yuan 2019 odpowiednio 64% i 62%, z kolei w badaniu Kauffman 2015 status receptorów ER+ oraz PgR+ miało odpowiednio 49% oraz 42% pacjentek. Pacjentki z rakiem piersi HER2- stanowiły w badaniach EMBRACE, Kauffman 2015 i Yuan 2019 odpowiednio 75%, 69% i 76%. W badaniu EMBRACE oraz Yuan 2019 większość pacjentek stosowała trzy lub cztery wcześniejsze linie leczenia, przy czym w badaniu Yuan 2019 kryterium włączenia było stosowanie 2–5 uprzednich linii CTH. W badaniu Kaufman 2015 większość pacjentek była po jednej lub dwóch wcześniejszych liniach CTH (Tabela 26).

Tabela 26.

Charakterystyka randomizowanego badania TROPiCS-02 oraz randomizowanych badań porównujących erybulinę z innymi lekami chemioterapeutycznymi w populacji uwzględniającej uprzednio leczonych pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2-

| Charakterystyka                  | Interwencja: SAC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Interwencja: ERB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | TROPiCS-02 [17]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | EMBRACE [92–94]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kauffman 2015 [95, 96]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Yuan 2019 [98]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Metodyka</b>                  | RCT (III faza), OL<br>stratyfikacja ze względu na liczbę wcześniejszych linii CTH (2 vs 3–4), obecność przerzutów do narządów trzewnych (tak vs nie) oraz wcześniejsze leczenie hormonalne choroby przerzutowej trwające co najmniej 6 miesięcy (tak vs nie)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | RCT (III faza), OL<br>Stratyfikacja ze względu na region geograficzny, wcześniejsze leczenie KAP i status HER2 (obecność nadekspresji/brak nadekspresji)                                                                                                                                                                                                                              | RCT (III faza), OL<br>Stratyfikacja ze względu na region geograficzny, i status HER2 (HER2+, HER2- i nieznany)                                                                                                                                                                                                                                             | RCT (III faza), OL<br>Stratyfikacja ze względu na status HER2 (HER2+, HER2- (ale z HR+), HER2- i nieznany) i liczbę wcześniejszych terapii (2–3 lub 4–5)                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Główne kryteria włączenia</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 lat,</li> <li>• Potwierdzony histologicznie rak piersi HR+ HER2-,</li> <li>• Oporność lub nawrót po co najmniej 2 i nie więcej niż 4 wcześniejszych liniach CTH systemowej (terapia adjuwantowa lub neoadjuwantowa we wczesnym stadium choroby kwalifikowana jako jeden z wymaganych uprzednich schematów jeśli rozwój nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi wystąpił w ciągu 12-miesięcznego okresu leczenia uzupełniającego),</li> <li>• Wcześniejsze stosowanie taksanów (którakolwiek z linii), co najmniej jednego leczenia hormonalnego oraz co najmniej jednego leczenia z zastosowaniem inhibitorów CDK4/6,</li> <li>• ECOG:0–1</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 lat,</li> <li>• Płeć żeńska,</li> <li>• Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie mierzalny rak piersi</li> <li>• 2–5 uprzednich linii leczenia CTH (w tym z zastosowaniem taksanów i antracyklin)</li> <li>• ≥2 linie leczenia lokalnie zaawansowanego (nawracającego) lub przerzutowego raka piersi</li> <li>• ECOG:0–2</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥18 lat,</li> <li>• Płeć żeńska,</li> <li>• Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie mierzalny rak piersi</li> <li>• Maksymalnie 3 uprzednie linie leczenia CTH</li> <li>• Maksymalnie 2 linie leczenia lokalnie zaawansowanego (nawracającego) lub przerzutowego raka piersi</li> <li>• ECOG:0–2</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18–70 lat,</li> <li>• Płeć żeńska,</li> <li>• Potwierdzony cytologicznie lub histologicznie mierzalny rak piersi</li> <li>• 2–5 uprzednich linii leczenia CTH (w tym z zastosowaniem taksanów i antracyklin)</li> <li>• ≥2 linie leczenia lokalnie zaawansowanego (nawracającego) lub przerzutowego raka piersi</li> <li>• ECOG:0–2</li> </ul> |



| Charakterystyka                                        | Interwencja: SAC                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Interwencja: ERB                                             |                         |                                                                                              |            |                                                              |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                        | TROPICS-02 [17]                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | EMBRACE [92–94]                                              |                         | Kauffman 2015 [95, 96]                                                                       |            | Yuan 2019 [98]                                               |
| Komparator dla interwencji                             | <ul style="list-style-type: none"><li>• ERB: 48%</li><li>• WIN: 23%</li><li>• GEM: 21%</li><li>• KAP: 8%</li></ul> | <div>Wybór lekarza:</div> <ul style="list-style-type: none"><li>• WIN: 25%</li><li>• GEM: 19%</li><li>• KAP: 18%</li><li>• Taksany:15%</li><li>• Antracykliny: 10%</li><li>• Inna CTH (karboplatyna 4%, cisplatyna 2%, cyklofosfamid 2%, etopozyd 2%, mitomycyna 1%),</li><li>• Terapia hormonalna: 4%</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>• KAP</li><li>• WIN</li></ul> |                                                              |                         |                                                                                              |            |                                                              |
|                                                        |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                              |                         |                                                                                              |            |                                                              |
| Liczebność                                             | 272 vs 271                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 508 vs 254                                                   |                         | 554 vs 548                                                                                   |            | 264 vs 266                                                   |
| Wiek w latach; mediana (zakres)                        | 57 (29–86) vs 55 (27–86)                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 55 (28–85) vs 56 (27–81)                                     |                         | 54 (24–80) vs 53 (26–80)                                                                     |            | 50,3 (9,8) vs 49,2 (9,6)*                                    |
| Stan sprawności wg ECOG (%)                            | 0                                                                                                                  | 43% vs 46%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 43% vs 41%                                                   |                         | 45% vs 42%                                                                                   |            | 22% vs 20%                                                   |
|                                                        | 1                                                                                                                  | 57% vs 54%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 48% vs 50%                                                   |                         | 53% vs 55%                                                                                   |            | 74% vs 77%                                                   |
|                                                        | 2                                                                                                                  | 0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 8% vs 9%                                                     |                         | 2% vs 3%                                                                                     |            | 4% vs 3%                                                     |
|                                                        | 3                                                                                                                  | 0%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 0%                                                           |                         | 0 vs 0,2%                                                                                    |            | 0%                                                           |
| Liczba pacjentów z HR+ HER2-; N (%)                    | 272 (100%) vs 271 (100%)                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | HR+: 327 (64%) vs 162 (64%)<br>HER2-: 373 (73%) vs 192 (76%) |                         | ER+: 259 (47%) vs 278 (51%)<br>PgR+: 227 (41%) vs 234 (43%)<br>HER2-: 375 (68%) vs 380 (69%) |            | HR+: 160 (61%) vs 165 (62%)<br>HER2-: 200 (76%) vs 199 (75%) |
| Liczba wcześniejszych linii leczenia; mediana (zakres) | 7 (3–17) vs 7 (3–16)                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | bd                                                           |                         | bd                                                                                           |            | bd                                                           |
| Liczba wcześniejszych linii CTH; mediana (zakres)      | 4 (1–9) vs 4 (2–7)                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 4 (1–7) vs 4 (2–7)                                           |                         | bd                                                                                           |            | bd                                                           |
| Liczba wcześniejszych linii CTH (%)                    | 1                                                                                                                  | 3% vs 1%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <1% vs 0                                                     |                         | 27% vs 28%                                                                                   |            | 0%                                                           |
|                                                        | 2                                                                                                                  | 38% vs 43%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 13% vs 12%                                                   |                         | 58% vs 58%                                                                                   |            | 9% vs 5%                                                     |
|                                                        | 3                                                                                                                  | 58% vs 56% <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 35% vs 33%                                                   | 87% vs 87% <sup>a</sup> | 15% vs 14%                                                                                   | 16% vs 15% | 41% vs 45%<br>91% vs 95%                                     |

| Charakterystyka                        | Interwencja: SAC                                                                                                                                        | Interwencja: ERB                                                                                                               |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | TROPICS-02 [17]                                                                                                                                         | EMBRACE [92–94]                                                                                                                | Kauffman 2015 [95, 96]                                                                                                              | Yuan 2019 [98]                                                                                                                                                           |
| 4                                      |                                                                                                                                                         | 33% vs 31%                                                                                                                     | <1% vs <1%                                                                                                                          | 28% vs 30%                                                                                                                                                               |
| 5                                      |                                                                                                                                                         | 17% vs 20%                                                                                                                     | 0 vs <1%                                                                                                                            | 19% vs 19%                                                                                                                                                               |
| ≥6                                     |                                                                                                                                                         | 3% vs 4%                                                                                                                       | 0                                                                                                                                   | 3% vs <1%                                                                                                                                                                |
| Rodzaj wcześniejszego leczenia CTH (%) | Najczęściej stosowane w nowotworze przerzutowym leki CTH <sup>b</sup> :<br>Kapecytabina: 81% vs 86%<br>Paklitaksel: 64% vs 54%<br>Erybulina: 35% vs 33% | Taksany: 99% vs 99%<br>Antracykliny: 99% vs 98%<br>Kapecytabina: 73% vs 74%                                                    | Podano informację o oporności na leczenie:<br>Taksany: 45% vs 47%<br>Antracykliny: 24% vs 25%<br>Taksany i antracykliny: 16% vs 19% | Podano informację o oporności na leczenie:<br>Taksany: 45% vs 55%,<br>Antracykliny: 17% vs 17%<br>Wcześniejsze stosowanie:<br>WIN: 16% vs 15%<br>Leczenie HER2: 5% vs 8% |
| Uwagi                                  | Brak                                                                                                                                                    | Brak stratyfikacji ze względu na podtyp HR+ HER2-, jedynie ze względu na status HER2 (obecność nadekspresji/brak nadekspresji) | Brak stratyfikacji ze względu na podtyp HR+ HER2-, jedynie ze względu na status HER2 (HER2+, HER2- i nieznan)                       | Stratyfikacja ze względu na podtyp HR+ HER2-<br>Badanie przeprowadzone na populacji chińskiej                                                                            |

\*Średnia (SD)

a) Odsetek pacjentów stosujących ≥3 wcześniejsze linie leczenia CTH.

b) Najczęściej stosowane leki w dowolnym momencie terapii raka piersi: palbocyklib (88% vs 84%), kapecytabina (83% vs 86%), fulwestrant (86% vs 82%), cyklofosfamid (75% vs 77%), paklitaksel (77% vs 72%), letrozol (68% vs 77%), tamoksyfen (59% vs 61%), doksorubicyna (55% vs 49%), eksemestan (52% vs 49%), ewerolimus (43% vs 42%), docetaksel (39% vs 44%), erybulina (36% vs 36%), anastrozol (32% vs 25%), epirubicyna (29% vs 35%), fluorouracyl (24% vs 28%).

W badaniach nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2-, a dostępne wyniki dotyczą populacji pacjentów z rakiem piersi niezależnie od podtypu. Wyniki wstępnej analizy klinicznej wskazują, że ERB w porównaniu z terapią standardową wybraną przez lekarza istotnie statystycznie wydłużała przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, a także zwiększała odsetek odpowiedzi ogólnych na leczenie. W porównaniu z WIN wydłużała przeżycie wolne od progresji choroby oraz zwiększała odsetek odpowiedzi ogólnych na leczenie, przy braku istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego. Z kolei w porównaniu ERB z KAP nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie OS, PFS i ORR (Tabela 27).

Tabela 27.

Porównanie efektywności klinicznej ERB względem innych terapii stosowanych w przerzutowym raku piersi niezależnie od podtypu (badania EMBRACE, Kaufman 2015 i Yuan 2019)

| Punkt końcowy           | ERB vs                                                                                             |                                                                                      |                                                                              |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                         | „Wybór lekarza”                                                                                    | KAP                                                                                  | WIN                                                                          |
|                         | EMBRACE [92–94]                                                                                    | Kauffman 2015 [95–97]                                                                | Yuan 2019 [98]                                                               |
| <b>N</b>                | 508 vs 254                                                                                         | 554 vs 548                                                                           | 264 vs 266                                                                   |
| <b>OS; HR [95% CI]</b>  | <b>0,81 [0,67; 0,96]</b>                                                                           | 0,88 [0,77; 1,00]                                                                    | 1,03 [0,80; 1,31]                                                            |
| <b>PFS; HR [95% CI]</b> | 0,87 [0,71; 1,05] <sup>a</sup><br><b>0,76 [0,64; 0,90]<sup>b</sup></b>                             | 1,08 [0,93; 1,25] <sup>a</sup><br>0,98 [0,86; 1,11] <sup>b</sup>                     | <b>0,80 [0,65; 0,98]<sup>a</sup></b><br><b>0,80 [0,65; 0,98]<sup>b</sup></b> |
| <b>ORR; RR [95% CI]</b> | <b>2,61 [1,36; 5,00]; p = 0,002<sup>c</sup></b><br><b>1,77 [1,05; 3,00]; p = 0,028<sup>d</sup></b> | 0,96 [0,69; 1,33]; p = 0,85 <sup>c</sup><br>0,81 [0,63; 1,04]; p = 0,10 <sup>d</sup> | <b>1,81 [1,31; 2,50];</b><br><b>p &lt; 0,001<sup>c</sup></b>                 |

a) Ocena niezależnej komisji.

b) Ocena badacza.

c) Wartość p raportowana przez autorów badania (ocena niezależnej komisji)

d) Wartość p raportowana przez autorów badania (ocena badacza).

### 6.3.3. Wnioski

Wyniki dostępnych badań randomizowanych wskazują, że nierefundowana w Polsce erybulina cechuje się porównywalną lub nawet lepszą skutecznością niż inne chemioterapeutyki dostępne w Polsce. Tym samym, na potrzeby raportu HTA zasadne jest założenie, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badania TROPiCS-02 odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych chemioterapią w warunkach polskich, a założenie to ma charakter konserwatywny.

Podobne wnioski uzyskali autorzy przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową (Zhao 2021), w którym erybulinę porównano z kapecytabiną, gemcytabiną, iksabepilonem, utidelonem, winorelbiną oraz terapią określaną jako „wybór lekarza” (na podstawie badania EMBRACE). W analizie tej potwierdzono, że zastosowanie ERB u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi w co najmniej 2. linii leczenia powoduje istotne statystycznie wydłużenie przeżycia całkowitego w porównaniu z „wybozem lekarza” lub GEM + WIN, a także istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z „wybozem lekarza” [99].

## 7. Definiowanie problemu decyzyjnego

**Tabela 28.**  
Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy

| Obszar                | Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Populacja</b>      | <p>Dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2–, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię hormonoterapii (samodzielnej bądź w skojarzeniu) na jakimkolwiek etapie choroby,</li> <li>otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej (jeśli czas wolny od choroby wyniósł mniej niż 12 mies. od zastosowania chemioterapii okołoperacyjnej, chemioterapia okołoperacyjna traktowana jest jako jedna linia terapii systemowej w chorobie zaawansowanej), oraz</li> <li>spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.</li> </ul> |
| <b>Interwencja</b>    | Sacytuzumab gowitekan (produkt leczniczy Trodely®) w monoterapii, stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [15].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Komparator</b>     | Terapia standardowa obejmująca chemioterapię.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Punkty końcowe</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie całkowite,</li> <li>progresja choroby,</li> <li>odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,</li> <li>bezpieczeństwo terapii,</li> <li>jakość życia pacjentów.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Metodyka</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),</li> <li>przeglądy systematyczne.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

### 7.1. Populacja

- Dorośli pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HR+ HER2–, którzy:
  - otrzymali wcześniej co najmniej jedną linię hormonoterapii (samodzielnej bądź w skojarzeniu) na jakimkolwiek etapie choroby,
  - otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej (jeśli czas wolny od choroby wyniósł mniej niż 12 mies. od zastosowania chemioterapii okołoperacyjnej, chemioterapia okołoperacyjna traktowana jest jako jedna linia terapii systemowej w chorobie zaawansowanej), oraz
  - spełniają kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego.

Populacja docelowa analiz jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Trodely. Są to chorzy, u których obecnie nie ma żadnej alternatywy leczenia poza chemioterapią cechującą się bardzo ograniczoną skutecznością (Rozdz. 1.2).

## 7.2. Interwencja

- Sacytuzumab gowitekan (produkt leczniczy Trodely®) w monoterapii, stosowany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem [15].

## 7.3. Komparatory

- Terapia standardowa obejmująca chemioterapię.

Komparatorem dla wnioskowanej interwencji powinna być przede wszystkim aktualna praktyka kliniczna, a więc opcja terapeutyczna, która w praktyce będzie zastępowana przez ocenianą interwencję.

Wytyczne praktyki klinicznej u pacjentów z lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym HR+ HER2-rakiem piersi, którzy otrzymali uprzednio terapię hormonalną oraz co najmniej dwie linie chemioterapii zalecają stosowanie SAC. Inną opcją terapeutyczną, zalecaną do stosowania u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HER2-low, którzy otrzymali uprzednio terapię hormonalną oraz co najmniej jedną linię chemioterapii jest trastuzumab durekstekan, który nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych, a zatem nie stanowi komparatora.

Inną, mniej preferowaną formą terapii pacjentów w trzeciej oraz kolejnych liniach systemowego leczenia raka piersi HR+ HER2- jest chemioterapia, w ramach której najczęściej stosowana jest monoterapia, m.in. kapecytabiną, erybuliną, winorelbiną, doksorubicyną, docetakselem czy paklitakselem (Rozdz. 3). W Polsce chemioterapia raka piersi refundowana jest w ramach katalogu chemioterapii i obejmuje szereg substancji (Rozdz. 4.1) stosowanych głównie w monoterapii. Zgodnie z wynikami przeprowadzonych ankiet najczęściej w leczeniu zaawansowanego HR+ HER2- raka piersi w Polsce stosuje się [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei wyniki dostępnych przeglądów systematycznych wskazują, że skuteczność ww. chemioterapeutyków uznaje się za zbliżoną i tak również traktowane są te terapie w wytycznych praktyki klinicznej. Wobec powyższego komparatorem w ramach analiz HTA powinna być chemioterapia standardowa złożona z ww. cytostatyków, która w praktyce klinicznej stanowi alternatywę terapeutyczną dla SAC (Rozdz. 8.2).

W ramach przeprowadzonej wstępnej analizy klinicznej zidentyfikowano jedno badanie randomizowane TROPICS-02 dla porównania SAC z 4 chemioterapeutykami stosowanymi w monoterapii – winorelbiną, gemcytabiną, kapecytabiną i erybuliną. W grupie kontrolnej nie stosowano innych dostępnych w Polsce cytostatyków, takich jak taksany, karboplatyna i doksorubicyna, natomiast u ok. 50% chorych stosowano lek nieobjęty refundacją w Polsce – erybulinę.

Niemniej w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej oraz wyniki wstępnej analizy klinicznej, na potrzeby raportu HTA zasadne jest założenie, że efekty terapeutyczne uzyskane w grupie kontrolnej badania TROPiCS-02 odpowiadają efektom uzyskiwanym u pacjentów leczonych chemioterapią w warunkach polskich, a założenie to można uznać za podejście konserwatywne gdyż:

- W świetle dostępnych dowodów naukowych brak jest podstaw do stwierdzenia różnic w efektywności klinicznej pomiędzy dostępnymi w Polsce chemioterapeutykami tj. WIN, GEN, CAP, PAK, DOC, NAB-PAK, DOX, KARB, a jednocześnie preparaty te stosowane w ramach interwencji złożonej zdefiniowanej jako „wybór lekarza” okazały się mniej skuteczne od ERB.
- Jednocześnie w innych badaniach z randomizacją wykazano, że ERB cechuje się porównywalną skutecznością do CAP (brak różnic względem PFS i OS) oraz nieco wyższą skutecznością od WIN (różnice względem PFS, brak różnic w OS).

Wobec powyższego komparator złożony zastosowany w badaniu TROPiCS-02 w ok. 50% składa się z terapii odpowiadających skutecznością standardowi postępowania w warunkach polskich, a w pozostałych 50% z erybuliny, której skuteczność jest co najmniej nie gorsza od pozostałych stosowanych chemioterapii, stąd porównanie SAC względem standardowej terapii w oparciu o badanie TROPiCS-02 ma charakter konserwatywny (terapię wnioskowaną porównano z komparatorem o potencjalnie wyższej skuteczności niż skuteczność terapii stosowanych w polskiej praktyce klinicznej).

W terapii HR+ HER2- raka piersi w Polsce prócz chemioterapii refundowane są także leki celowane/ukierunkowane molekularnie – inhibitory PARP, tj. talazoparyb lub olaparyb. Inhibitory PARP refundowane u pacjentów z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2 w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia w praktyce klinicznej nie będą zastępowane przez SAC. Według algorytmu postępowania terapeutycznego zgodnego z najnowszymi wytycznymi praktyki klinicznej (ESMO 2023) SAC jest terapią stosowaną po niepowodzeniu inhibitorów PARP we wcześniejszych liniach leczenia. U pacjentów z rakiem piersi wytyczne kliniczne (ESMO 2023, NCCN 2024, ASCO 2024) rekomendują wykonanie testów pod kątem obecności mutacji w genach BRCA 1/2 i w przypadku pozytywnego wyniku w pierwszej kolejności zalecają stosowanie inhibitorów PARP, natomiast SAC rekomendowany jest po niepowodzeniu ww. terapii. Co więcej, w dostępnych badaniach klinicznych dla talazoparybu i olaparybu (badania EMBRACA oraz OlympiAD) w terapii zaawansowanego raka piersi populację stanowili pacjenci leczeni uprzednio mniejszą liczbą terapii niż w przypadku pacjentów z badania TROPiCS-02 dla SAC. W badaniu EMBRACA (talazoparyb) pacjenci byli leczeni wcześniej maksymalnie trzema schematami chemioterapii, a w badaniu OlympiAD (olaparyb) maksymalnie dwoma schematami chemioterapii z powodu choroby przerzutowej, podczas gdy w badaniu TROPiCS-02 pacjenci stosowali co najmniej dwa uprzednie schematy chemioterapii, a zakres wcześniejszych linii leczenia wynosił od 3 do 17 linii. Świadczy to o tym, że inhibitory PARP przeznaczone są do stosowania na wcześniejszym etapie leczenia raka piersi niż SAC, w związku z czym nie stanowią dla niego komparatora [8, 100, 101].



## 7.4. Punkty końcowe

- Przeżycie całkowite,
- progresja choroby,
- odpowiedź na leczenie i czas jej trwania,
- bezpieczeństwo terapii,
- jakość życia pacjentów.

## 7.5. Metodyka badań

- Badania kliniczne z randomizacją,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej),
- przeglądy systematyczne.

## 8. Charakterystyka interwencji oraz komparatorów

### 8.1. Sacytuzumab gowitekan

#### GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne oraz koniugaty przeciwciało-lek, inne przeciwciała monoklonalne; kod ATC: L01FX17 [15].

#### MECHANIZM DZIAŁANIA

Sacytuzumab gowitekan wiąże się z komórkami nowotworowymi z ekspresją Trop-2 i jest internalizowany z późniejszym uwolnieniem SN-38 z łącznika hydrolizowanego. SN-38 wchodzi w reakcję z topoizomerazą I i zapobiega ponownemu wiązaniu się pęknięć pojedynczych nici wywołanych topoizomerazą I. Wynikające z tego uszkodzenie DNA prowadzi do apoptozy i śmierci komórek [15].

#### POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Proszek o barwie białawej do żółtawej. Jedna fiolka proszku zawiera 200 mg sacytuzumabu gowitekanu. Po rekonstytucji jeden ml roztworu zawiera 10 mg sacytuzumabu gowitekanu [15].

#### WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Trodely stosowany w monoterapii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. *metastatic triple-negative breast cancer*, mTNBC), którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie [15].

Produkt leczniczy Trodely stosowany w monoterapii, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatni), niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemny), którzy wcześniej otrzymali terapię hormonalną i co najmniej dwie dodatkowe linie leczenia systemowego w zaawansowanej chorobie [15].

## DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Produkt leczniczy Trodely może być przepisywany oraz podawany pacjentom wyłącznie przez fachowy personel medyczny mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych podawany w warunkach dostępności sprzętu do resuscytacji [15].

### Dawkowanie

Zalecana dawka sacytuzumabu gowitekanu to 10 mg/kg mc., podawana w infuzji dożylniej w 21-dniowych cyklach leczenia raz w tygodniu w dniu 1. oraz dniu 8. Leczenie powinno być prowadzone do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności [15].

### Leczenie zapobiegawcze

Przed podaniem każdej dawki sacytuzumabu gowitekanu zaleca się leczenie mające na celu zapobieganie wystąpieniu reakcji związanych z infuzją oraz nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią (ang. *chemotherapy-induced nausea and vomiting*) [15].

## PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [15].

## ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem przedstawiono poniżej (Tabela 29).

Tabela 29.

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem [15]

| Bardzo często (≥10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Często (≥1% do <10%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenia <sup>a</sup> , niedokrwistość <sup>b</sup> , limfopenia <sup>c</sup> , leukopenia <sup>d</sup> , nadwrażliwość <sup>e</sup> , zmniejszone łaknienie, hipokaliemia, hipomagnezemia, bezsenność, ból głowy, zawroty głowy, duszność <sup>f</sup> , kaszel, biegunka, wymioty, nudności, zaparcia, ból brzucha, łysienie, wyseпка, świąd, ból pleców, ból stawów, zmęczenie <sup>g</sup> | sepsa, zapalenie płuc, zazapalenie nosogardła, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, grypa, opryszczka jamy ustnej, gorączka neutropeniczna, małopłytkowość <sup>h</sup> , odwodnienie, hiperglikemia, hipofosfatemia, hipokalcemia, hiponatremia, lęk, zaburzenia smaku, niedociśnienie tętnicze, krwawienie z nosa, kaszel produktywny, wyciek z nosa, przekrwienie nosa, zespół kaszlu z górnych dróg oddechowych, neutropeniczne zapalenie okrężnicy <sup>i</sup> , zapalenie okrężnicy, zapalenie jamy ustnej, ból w nadbrzuszu, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, wzdęcie, suchość skóry, wysypka plamisto-grudkowa, hiperpigmentacja skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, skurcze mięśni, dyzuria, krwimocz, białkomocz, ból, dreszcze, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie masy ciała |

a) Termin obejmuje neutropenię oraz zmniejszoną liczbę neutrofilów.

b) Termin obejmuje niedokrwistość, zmniejszone stężenie hemoglobiny oraz zmniejszoną liczbę czerwonych krwinek.

c) Termin obejmuje limfopenię oraz zmniejszoną liczbę limfocytów.

d) Termin obejmuje leukopenię oraz zmniejszoną liczbę białych krwinek.

e) Termin obejmuje duszność, niedociśnienie tętnicze, nagłe zaczerwienienie skóry, rumień, dyskomfort w klatce piersiowej, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa, świszczący oddech, obrzęk, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna, owrzodzenie jamy ustnej, złuszczenie skóry, obrzęk języka, ucisk w gardle.

f) Termin obejmuje duszność oraz duszność wysiłkową.

g) Termin obejmuje zmęczenie oraz astenię.

h) Termin obejmuje trombocytopenię oraz zmniejszoną liczbę płytek krwi.

i) Termin obejmuje neutropeniczne zapalenie okrężnicy oraz zdarzenia zgłaszane jako zapalenie jelita grubego.

**STATUS REJESTRACYJNY**

Sacytuzumab gowitekan (produkt leczniczy Trodely®, podmiot odpowiedzialny Gilead Sciences Ireland UC) otrzymał w dniu 22 listopada 2021 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [15].

**STATUS REFUNDACYJNY**

Sacytuzumab gowitekan (produkt leczniczy Trodely®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ścieżce Funduszu Medycznego, w zakresie programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”. W programie finansuje się leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego TNBC, gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania [78].

**WYTWÓRCY I PREPARATY DOSTĘPNE W POLSCE**

Wytwórcą sacytuzumabu gowitekanu jest BSP Pharmaceuticals S.p.A. (wytwórca biologicznej substancji czynnej) i Gilead Sciences Ireland UC (wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii) [15].

## 8.2. Leczenie standardowe (chemioterapia)

Terapię standardową stanowi refundowana w Polsce (Rozdz. 4.1) i wskazywana jako stosowana aktualnie (Rozdz. 5.2) chemioterapia.

**Tabela 30.**  
**Chemioterapia standardowa stosowana w terapii HR+ HER2- raka piersi [78, 79]**

| Substancja                       | Nazwa handlowa                                                                                                                               | Zakres finansowania                                             | Kategoria dostępności | Odpłatność |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|------------|
| <b>Docetaksel</b>                | Docetaxel-Ebewe                                                                                                                              | Katalog C OBW MZ:<br>Wskazania wymienione<br>w załączniku C.19  | Rp                    | B          |
|                                  | Docetaxel Accord                                                                                                                             |                                                                 | Rpz                   |            |
| <b>Doksorubicyna</b>             | Doxorubicinum Accord,<br>Adriblastina PFS                                                                                                    | Katalog C OBW MZ:<br>Wskazania wymienione<br>w załączniku C.20  | Lz                    | B          |
|                                  | Doxorubicin-Ebewe                                                                                                                            |                                                                 | Rp                    |            |
| <b>Doksorubicyna liposomalna</b> | Myocet liposomal                                                                                                                             | Katalog C OBW MZ:<br>Wskazania wymienione<br>w załączniku C.21a | Rpz                   | B          |
| <b>Fulvestrant</b>               | Fulvestrant Pharmascience,<br>Fulvestrant EVER Pharma,<br>Fulvestrant Stada, Fulvestrant<br>SUN, Fulvestrant Accord,<br>Fulvestrant Viphaarm | Katalog C OBW MZ:<br>Wskazania wymienione<br>w załączniku C.27  | Rp                    | B          |
| <b>Gemcytabina</b>               | Gemsol, Gemcitabinum Accord                                                                                                                  | Katalog C OBW MZ:<br>Wskazania wymienione<br>w załączniku C.28  | Lz                    | B          |

| Substancja          | Nazwa handlowa                                                                            | Zakres finansowania                                           | Kategoria dostępności | Odpłatność |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------|------------|
| <b>Kapecytabina</b> | Capecitabine Accord, Capecitabine Glenmark, Ecansya                                       | Katalog C OBW MZ:<br>Wskazania wymienione w załączniku C.5.a. | Rpz.                  | B          |
| <b>Karboplatyna</b> | Carbomedac, Carboplatin Accord, Carboplatin Pfizer                                        | Katalog C OBW MZ:<br>Wskazania wymienione w załączniku C.6    | Lz                    | B          |
|                     | Carboplatin-Ebewe                                                                         |                                                               | Rp                    | B          |
| <b>Paklitaksel</b>  | Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe                                                         | Katalog C OBW MZ:<br>Wskazania wymienione w załączniku C.47   | Rp.                   | B          |
|                     | Paclitaxelum Accord                                                                       |                                                               | Lz.                   | B          |
| <b>Winorelbina</b>  | Navelbine, Navirel, Neocitec, Vinorelbine Accord, Vinorelbine Alvogen/Vinorelbine Zentiva | Katalog C OBW MZ:<br>Wskazania wymienione w załączniku C.63   | Rp.                   | B          |

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

## 9. Bibliografia

- (2022) GLOBOCAN 2022. Cancer today - statistics. Dostęp: <http://gco.iarc.fr/today/home> (9.12.2021).
- KRN.Raporty. Dostęp: [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_nowotwor](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor) (28.9.2023).
- Portal Statystyczny ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/> (31.7.2024).
- Mosher CE, Johnson C, Dickler M, Norton L, Massie MJ, DuHamel K. (2013) Living with metastatic breast cancer: a qualitative analysis of physical, psychological, and social sequelae. *Breast J* 19(3):285–292.
- McClelland SI, Holland KJ, Griggs JJ. (2015) Quality of life and metastatic breast cancer: the role of body image, disease site, and time since diagnosis. *Qual Life Res* 24(12):2939–2943.
- 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):207–260.
- Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, Azambuja E de, DeMichele A, Dent R, Fenlon D, Gligorov J, Hurvitz SA, Im S-A, Krug D, Kunz WG, Loi S, Penault-Llorca F, i in. (2021) ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer☆. *Annals of Oncology* 32(12):1475–1495.
- Curigliano G, Castelo-Branco L, Gennari A, Harbeck N, Criscitiello C, Trapani D. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.1 May 2023. Dostęp: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline> (27.9.2023).
- NCCN. (2024) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 4.2024. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) (31.7.2024).
- Moy B, Rumble RB, Come SE, Davidson NE, Leo AD, Gralow JR, Hortobagyi GN, Yee D, Smith IE, Chavez-MacGregor M, Nanda R, McArthur HL, Spring L, Reeder-Hayes KE, Ruddy KJ, i in. (2021) Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That Is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*.
- Moy B, Rumble RB, Carey LA, Panel for the C and TT for H-NMBC that is EE-P or HRE. (2022) Chemotherapy and Targeted Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That Is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*.
- Moy B, Rumble RB, Carey LA, Panel for the C and TT for E-P or HRMBCE. (2023) Chemotherapy and Targeted Therapy for Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*.
- Thill M, Kolberg-Liedtke C, Albert U-S, Banys-Paluchowski M, Bauerfeind I, Blohmer J-U, Budach W, Dall P, Ditsch N, Fallenberg EM, Fasching PA, Fehm T, Friedrich M, Gerber B, Gluz O, i in. (2023) AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2023. *Breast Care* 18(4):305–314.
- MZ. (2023) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: <https://www.gov.pl/attachment/c4b9e37f-6ebf-42df-a3de-2fd49d3dad93>.
- EMA. (2024) ChPL Trodely (sacytuzumab gowitekan). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trodely-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trodely-epar-product-information_pl.pdf) (2.8.2024).
- EMA. (2023) ChPL Enhertu (trastuzumab durekstekan). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_pl.pdf) (22.11.2023).
- Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, Trédan O, Ciruelos E, Dalenc F, Pardo PG, Jhaveri KL, Delaney R, Fu O, Lin L, Verret W, i in. (2022) Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 40(29):3365–3376.
- Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, Trédan O, Ciruelos E, Dalenc F, Gómez Pardo P, Jhaveri KL, Delaney R, Valdez T, Wang H, Motwani M, i in. (2023) Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* S0140-6736(23)01245-X.



19. Krzakowski M, Krzemieniecki K. (2021) Rak piersi w: Gajewski P., Szczeklik A., Interna Szczeklika: podręcznik chorób wewnętrznych 2021.
20. ICD-11 Coding Tool Mortality and Morbidity Statistics (MMS). Dostęp: [https://icd.who.int/ct11/icd11\\_mms/en/release](https://icd.who.int/ct11/icd11_mms/en/release) (12.1.2022).
21. International Classification of Diseases (ICD). Dostęp: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases> (18.1.2022).
22. Walaszczyk A, Gabryś D. (2018) Markery molekularne stosowane w diagnostyce raka piersi — obecna praktyka kliniczna i perspektywy rozwoju. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory* 3(5–6):306–314.
23. Kuncman W, Orzechowska M, Taran K, Kordek R. (2019) Ewaluacja ekspresji fosfatazy tyrozynowej 4a3 (protein tyrosine phosphatase 4a3, prl-3) – nieznane aspekty heterogenności pierwotnych ognisk raka piersi. *Państwo i Społeczeństwo* XiX(4):41–55.
24. Li Y, Tsang JY, Tam F, Loong T, Tse GM. (2023) Comprehensive characterization of HER2-low breast cancers: implications in prognosis and treatment. *eBioMedicine* 91:.
25. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, Marra A, Viale G, Trapani D, Cardoso F, Penault-Llorca F, Viale G, André F, Curigliano G. (2020) HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *Journal of Clinical Oncology*.
26. Shirman Y, Lubovsky S, Shai A. (2023) HER2-Low Breast Cancer: Current Landscape and Future Prospects. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 15:605–616.
27. Scomersi S, Giudici F, Cacciato G, Losurdo P, Fracon S, Cortinovis S, Ceccherini R, Zanconati F, Tonutti M, Bortul M. (2021) Comparison between male and female breast cancer survival using propensity score matching analysis. *Sci Rep* 11(1):11639.
28. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I, Olasek P, Ciuba A. (2020) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Dostęp: [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory\\_2018.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2018.pdf) (28.9.2023).
29. AOTMiT. (2021) Wniosek o objęcie refundacją leku Talzena (talazoparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. analiza weryfikacyjna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2021/144/AWA/144\\_AWA\\_OT.4231.47.2021\\_Talzena\\_21.12.23\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/144/AWA/144_AWA_OT.4231.47.2021_Talzena_21.12.23_BIP_REOPTR.pdf).
30. AOTMiT. Wniosek o objęcie refundacją leku Enhertu (trastuzumab derukstekan) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/099/AWA/2022%2012%2015%20WOT%20AWA%20Enhertu%20BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/099/AWA/2022%2012%2015%20WOT%20AWA%20Enhertu%20BIP.pdf) (28.12.2022).
31. Ministerstwo Zdrowia. (2015) Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Dostęp: [http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ\\_onkologia\\_Polska.pdf](http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/MPZ_onkologia_Polska.pdf).
32. Ministerstwo Zdrowia. (2019) Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie onkologii dla Polski. Dostęp: [http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/slowo\\_wstepne-1.pdf](http://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/slowo_wstepne-1.pdf).
33. American Cancer Society. (2020) Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Dostęp: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2019-2020.pdf> (28.9.2023).
34. Courtney D, Davey MG, Moloney BM, Barry MK, Sweeney K, McLaughlin RP, Malone CM, Lowery AJ, Kerin MJ. (2022) Breast cancer recurrence: factors impacting occurrence and survival. *Ir J Med Sci* 191(6):2501–2510.
35. Torrisi R, Jacobs F, Miggiano C, De Sanctis R, Santoro A. (2023) HR+/HER2– de novo metastatic breast cancer: a true peculiar entity? *Drugs Context* 12:2022-12–2.
36. Wojciechowska U, Czaderny K, Ciuba A. (2018) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2016 roku. Dostęp: [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory\\_2016.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2022-05/Nowotwory_2016.pdf) (29.9.2023).
37. MBCN. Metastatic breast cancer incidence. Metastatic recurrences. Dostęp: <https://mbcn.org/incidence-and-incidence-rates/> (29.9.2023).
38. Claessens AKM, Ibragimova KIE, Geurts SME, Bos MEMM, Erdkamp FLG, Tjan-Heijnen VCG. (2020) The role of chemotherapy in treatment of advanced breast cancer: an overview for clinical practice. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 153:102988.
39. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Female Breast Cancer Subtypes - Cancer Stat Facts. Dostęp: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html> (31.7.2024).
40. Hiatt RA, Engmann NJ, Balke K, Rehkopf DH. (2020) A Complex Systems Model of Breast Cancer Etiology: The Paradigm II Conceptual Model. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 29(9):1720–1730.
41. Horakova D, Bouchalova K, Cwierka K, Štěpánek L, Vlckova J, Kollarova H. (2018) Risks and protective factors for triple negative breast cancer with a focus on micronutrients and infections. *Biomedical Papers* 162:.

42. (2004) Menopause and Cancer Risk. Dostęp: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/prevention-and-healthy-living/menopause-and-cancer-risk> (20.12.2021).
43. Mahtani R, Niyazov A, Arondekar B, Lewis K, Rider A, Massey L, Lux MP. (2022) BRCA1/2 Mutation Testing in Patients with HER2-Negative Advanced Breast Cancer: Real-World Data from the United States, Europe, and Israel. *Cancers* 14(21):5399.
44. Larsen MJ, Kruse TA, Tan Q, Lænkholm AV, Bak M, Lykkesfeldt AE, Sørensen KP, Hansen TO, Ejlersten B, Gerdes AM, Thomassen M. (2013) Classifications within Molecular Subtypes Enables Identification of BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers by RNA Tumor Profiling. *PLoS ONE* 8(5):e64268.
45. De Talhouet S, Peron J, Vuilleumier A, Friedlaender A, Viassolo V, Ayme A, Bodmer A, Treilleux I, Lang N, Tille JCh, Chappuis PO, Buisson A, Giraud S, Lasset Ch, Bonadona V, i in. (2020) Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. *Scientific Reports* 10(1):7073.
46. Jasiówka M. (2017) Pacjenci z grupy dużego dziedzicznego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika, w tym nowotwory BRCA-zależne. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/155053> (12.1.2022).
47. Kabat GC, Kim M, Phipps AI, Li CI, Messina CR, Wactawski-Wende J, Kuller L, Simon MS, Yasmeen S, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE. (2011) Smoking and alcohol consumption in relation to risk of triple-negative breast cancer in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 22(5):775–783.
48. Matyjasik J, Masojć B, Kurzawski G. (2008) DNA and RNA analyses in detection of genetic predisposition to cancer. *Postępy Nauk Medycznych*.
49. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B. (2018) Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 4(4):209–256.
50. Krzemieniecki K, Krzakowski M, Komorowski A, Wysocki WM. Rak piersi W: Gajewski P. *Interna Szczeklika 2018* Kraków 2018.
51. Diana A, Carlino F, Buono G, Antoniol G, Famiglietti V, De Angelis C, Carrano S, Piccolo A, De Vita F, Ciardiello F, Daniele B, Arpino G, Orditura M. (2022) Prognostic Relevance of Progesterone Receptor Levels in Early Luminal-Like HER2 Negative Breast Cancer Subtypes: A Retrospective Analysis. *Frontiers in Oncology* 12:.
52. Yersal O, Barutca S. (2014) Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World Journal of Clinical Oncology* 5(3):412–424.
53. Yang H, Wang R, Zeng F, Zhao J, Peng S, Ma Y, Chen S, Ding S, Zhong L, Guo W, Wang W. (2020) Impact of molecular subtypes on metastatic behavior and overall survival in patients with metastatic breast cancer: A single-center study combined with a large cohort study based on the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Oncology Letters* 20(4):1–1.
54. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. (2018) Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 27(6):619–626.
55. Pogoda K, Niwińska A, Sarnowska E, Nowakowska D, Jagiełło-Gruszfeld A, Siedlecki J, Nowecki Z. (2020) Effects of BRCA Germline Mutations on Triple-Negative Breast Cancer Prognosis. *Journal of Oncology* 2020:e8545643.
56. Xie Y, Gou Q, Wang Q, Zhong X, Zheng H. (2017) The role of BRCA status on prognosis in patients with triple-negative breast cancer. *Oncotarget* 8(50):87151–87162.
57. Nagayama A. Later-Line Management of Metastatic Triple Negative Breast Cancer. Dostęp: <https://www.targetedonc.com/view/lateline-management-of-metastatic-triple-negative-breast-cancer-> (5.1.2022).
58. Olszewski W, Pogoda K. (2020) Potrójnie ujemny rak piersi — od diagnostyki do immunoterapii. *Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja* 7(3):182–187.
59. Nam B-H, Kim SY, Han H-S, Kwon Y, Lee KS, Kim TH, Ro J. (2008) Breast cancer subtypes and survival in patients with brain metastases. *Breast Cancer Res* 10(1):R20.
60. Leone JP, Leone BA. (2015) Breast cancer brain metastases: the last frontier. *Experimental Hematology & Oncology* 4(1):33.
61. Nojszewska E. (2016) Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. Dostęp: [https://documen.site/viewer/web/viewer.html?file=https%3A%2F%2Fdocumen.site%2FdownloadFile%2Focena-strat-ekonomicznych-i-kosztow-leczenia-nowotworow-piersi\\_pdf%3Fpreview%3D1#page=1&zoom=page-fit,-456,20](https://documen.site/viewer/web/viewer.html?file=https%3A%2F%2Fdocumen.site%2FdownloadFile%2Focena-strat-ekonomicznych-i-kosztow-leczenia-nowotworow-piersi_pdf%3Fpreview%3D1#page=1&zoom=page-fit,-456,20).
62. Leczenie systemowe. Dostęp: <https://www.sarcoma.pl/baza-wiedzy/abc-pacjenta-onkologicznego/wyswietl-haslo,leczenie-systemowe> (20.1.2022).
63. (2021) National Comprehensive Cancer NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 1.2022. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
64. NCCN. (2023) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 4.2023. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf) (26.9.2023).

65. Diéras V, Weaver R, Tolaney SM, Bardia A, Punie K, Brufsky A, Rugo HS, Kalinsky K, Traina T, Klein L, Loirat D, Lynce F, Daniel B, Ademuyiwa F, Hurvitz SA, i in. (2021) Abstract PD13-07: Subgroup analysis of patients with brain metastases from the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. Abstract and Poster. *Cancer Res* 81(4 Supplement):PD13-07.
66. Brenner A, Pandey R, Chiou J, Floyd J, Surapreneni P, Kaklamani V, Lathrop K, Crownover R, Tiziani S. (2021) Abstract PD13-05: Delivery and activity of SN-38 by sacituzumab govitecan in breast cancer brain metastases. San Antonio Breast Cancer Symposium® December 8 11, 2020.
67. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, Arteaga C, Cortes J, Sohn J, Marmé F, Hong Q, Delaney RJ, Hafeez A, André F, Schmid P. (2020) TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Future Oncology* 16(12):705–715.
68. Płużański A. (2014) Evaluation of response to treatment — criteria RECIST 1.1. *Nowotwory. Journal of Oncology* 64(4):331–335.
69. Oncology Clinical Trials. Safety endpoints in cancer clinical trials. Dostęp: <https://www.genentechoncology.com/clinical-trials.html>.
70. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Dostęp: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_60](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60).
71. Leppert W, Forycka M, Walden-Gałuszko K de, Majkowicz 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.
72. Słowik AJ, Jabłoński M, Michałowska-Kaczmarczyk AM. (2017) Badanie jakości życia kobiet z rakiem piersi, ze szczególnym uwzględnieniem satysfakcji seksualnej i perspektyw na przyszłość oraz obrazu ciała w zależności od zastosowanej metody leczenia operacyjnego. *Psychiatr. Pol.* 51(5):571–888.
73. Ciećko W, Bandurska E, Zarzeczna-Baran M, Siemińska A. (2017) Analiza jakości życia pacjentów w zaawansowanej fazie chorób przewlekłych. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 11(2):84–90.
74. National Cancer Institute. (2023) NCI- PRO-CTCAE® ITEMS-POLISH Item Library Version 1.0. Dostęp: [https://healthcaresdelivery.cancer.gov/pro-ctcae/instruments/pro-ctcae/pro-ctcae\\_polish.pdf](https://healthcaresdelivery.cancer.gov/pro-ctcae/instruments/pro-ctcae/pro-ctcae_polish.pdf) (6.12.2023).
75. Marmé F, Bardia A, Rugo H, Schmid P, Tolaney SM, Oliveira M, Schneeweiss A, Shi L, Verret W, Gharaibeh M, Shah A, Cortés J. (2023) Abstract P4-07-65: Effect of sacituzumab govitecan vs chemotherapy in HR+/HER2- metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the TROPiCS-02 trial. *Cancer Research* 83(5 Supplement):P4-07–65.
76. NCCN. (2023) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer. Version 4.2023. Poland Edition. Dostęp: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast-poland.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-poland.pdf) (8.1.2024).
77. Burstein HJ, DeMichele A, Fallowfield L, Somerfield MR, Henry NL, Panels for the BT and E and TT in MBCE. (2024) Endocrine and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer—Capivasertib-Fulvestrant: ASCO Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*.
78. MZ. (2024) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> (1.12.2024).
79. URPL. (2023) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 grudnia 2023 w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2023/115/akt.pdf](https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2023/115/akt.pdf) (30.3.2024).
80. CADTH. (2024) Reimbursement Review sacituzumab govitecan (Trodely) HR+, HER2-. Dostęp: <https://www.cadth.ca/sacituzumab-govitecan-0> (2.8.2024).
81. HAS. (2023) HAS evaluation. Sacituzumab govitecan for patients with unresectable or metastatic HR+/HER2- breast cancer. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20546\\_TRODELVY\\_PIC\\_EI\\_AvisDef\\_CT20546.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20546_TRODELVY_PIC_EI_AvisDef_CT20546.pdf) (2.8.2024).
82. IQWiG. (2024) [A24-07] Sacituzumab govitecan (breast cancer). Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a24-07.html> (2.8.2024).
83. PBAC. (2023) Public Summary Document – November 2023 PBAC Meeting. Sacituzumab govitecan for patients with unresectable locally advanced or metastatic HR+/HER2- breast cancer. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/files/sacituzumab-govitecan-psd-nov-2023.pdf> (2.8.2024).
84. NICE. Project information - Sacituzumab govitecan for treating hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer after 2 or more therapies. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10919> (2.8.2024).

85. HTA Consulting. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/>.

87. Bergh J, Jönsson PE, Glimelius B, Nygren P, SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. (2001) A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 40(2–3):253–281.
88. Stockler M, Wilcken NR, Gherzi D, Simes RJ. (2000) Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 26(3):151–168.
89. Puglisi F, Rea D, Kroes MA, Pronzato P. (2016) Second-line single-agent chemotherapy in human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 43:36–49.
90. Moy B, Rumble RB, Come SE, Davidson NE, Leo AD, Gralow JR, Hortobagyi GN, Yee D, Smith IE, Chavez-MacGregor M, Nanda R, McArthur HL, Spring L, Reeder-Hayes KE, Ruddy KJ, i in. (2021) Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor–Negative: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*.
91. Feinberg B, Kish J, Dokubo I, Wojtynek J, Gajra A, Lord K. (2020) Comparative Effectiveness of Palliative Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: A Real-World Evidence Analysis. *Oncologist* 25(4):319–326.
92. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet P, Manikas A, Diéras V, Delozier T, Vladimirov V, Cardoso F, Koh H, Bougnoux P, Dutcus CE, i in. (2011) Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *The Lancet* 377(9769):914–923.
93. Twelves C, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, Chollet PJ, Akerele CE, Seegobin S, Wanders J, Cortes J. (2010) A phase III study (EMBRACE) of eribulin mesylate versus treatment of physician's choice in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *JCO* 28(18\_suppl):CRA1004–CRA1004.
94. Twelves C, Akerele CE, Wanders J. (2010) Eribulin mesylate (E7389) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC): subgroup analyses from the EMBRACE study. Abstract 2750. *Ann Oncol* 21(Suppl 8):viii96.
95. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, Olivo MS, He Y, Dutcus CE, Cortes J. (2015) Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 33(6):594–601.
96. Twelves C, Awada A, Cortes J, Yelle L, Velikova G, Olivo MS, Song J, Dutcus CE, Kaufman PA. (2016) Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer (Auckl)* 10:77–84.
97. Pivot X, Im SA, Guo M, Marmé F. (2018) Subgroup analysis of patients with HER2-negative metastatic breast cancer in the second-line setting from a phase 3, open-label, randomized study of eribulin mesilate versus capecitabine. *Breast Cancer* 25(3):370–374.
98. Yuan P, Hu X, Sun T, Li W, Zhang Q, Cui S, Cheng Y, Ouyang Q, Wang X, Chen Z, Hiraiwa M, Saito K, Funasaka S, Xu B. (2019) Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 112:57–65.
99. Zhao Q, Hughes R, Neupane B, Mickle K, Su Y, Chabot I, Betts M, Kadambi A. (2021) Network meta-analysis of eribulin versus other chemotherapies used as second- or later-line treatment in locally advanced or metastatic breast cancer. *BMC Cancer* 21(1):758.
100. Litton Jennifer K., Rugo Hope S., Ettl Johannes, Hurvitz Sara A., Gonçalves Anthony, Lee Kyung-Hun, Fehrenbacher Louis, Yerushalmi Rinat, Mina Lida A., Martin Miguel, Roché Henri, Im Young-Hyuck, Quek Ruben G.W., Markova Denka, Tudor Iulia C., i in. (2018) Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine* 379(8):753–763.
101. Robson Mark, Im Seock-Ah, Senkus Elżbieta, Xu Binghe, Domchek Susan M., Masuda Norikazu, Delaloge Suzette, Li Wei, Tung Nadine, Armstrong Anne, Wu Wenting, Goessl Carsten, Runswick Sarah, Conte Pierfranco. (2017) Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine* 377(6):523–533.



## 10. Spis tabel, rysunków i wykresów

### TABELE

|            |                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1.  | Typy raka piersi ze względu na status receptorów hormonalnych i receptora HER2 [6]                                                                                                                                                                        | 12 |
| Tabela 2.  | Chorobowość związana z rakiem piersi (ICD-10 C50) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [1]                                                                                                                                            | 12 |
| Tabela 3.  | Zapadalność na raka piersi (ICD-10 C50) na świecie i w Europie na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [1]                                                                                                                                                      | 13 |
| Tabela 4.  | Umieralność na raka piersi (ICD-10 C50) na świecie i w Europie podstawie danych GLOBOCAN 2022 [1]                                                                                                                                                         | 14 |
| Tabela 5.  | Chorobowość związana z rakiem piersi (ICD-10 C50) w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2022 [1]                                                                                                                                                          | 15 |
| Tabela 6.  | Chorobowość związana z rakiem piersi (ICD-10 C50) wg danych KRN [28]                                                                                                                                                                                      | 15 |
| Tabela 7.  | Liczba wszystkich pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym nowotworu raka piersi (ICD-10: C50) wg danych NFZ przedstawionych w AWA Talzenna oraz liczba pacjentów w wieku $\geq 18$ lat wg danych NFZ przedstawionych w AWA Enhertu [29, 30] | 15 |
| Tabela 8.  | Zapadalność na raka piersi (ICD-10 C50) w Polsce na podstawie danych GLOBOCAN 2022 i KRN [1, 2]                                                                                                                                                           | 16 |
| Tabela 9.  | Zapadalność rejestrowana na raka piersi (ICD-10 C50) w Polsce – dane z Map Potrzeb Zdrowotnych (MPZ)                                                                                                                                                      | 16 |
| Tabela 10. | Umieralność na raka piersi (ICD-10 C50) w Polsce podstawie danych GLOBOCAN 2022 i KRN [1, 2]                                                                                                                                                              | 16 |
| Tabela 11. | Stadium zaawansowania raka piersi w momencie diagnozy – dane z 2010 i 2016 roku [36]                                                                                                                                                                      | 18 |
| Tabela 12. | Czynniki wpływające na ryzyko zachorowania na raka piersi (opracowanie własne)                                                                                                                                                                            | 20 |
| Tabela 13. | Skala oceny HER2 i interpretacja wg ASCO [6]                                                                                                                                                                                                              | 22 |
| Tabela 14. | Świadczenia ZUS wydane w 2022, 2023 oraz w I i II kwartale 2024 roku z powodu raka piersi (ICD-10 C50) [3]                                                                                                                                                | 28 |
| Tabela 15. | Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych, klasyfikacja RECIST wersja 1.1 [68]                                                                                                                                                                               | 34 |
| Tabela 16. | Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej                                                                                                                                                                           | 36 |
| Tabela 17. | Zestawienie zaleceń wytycznych praktyki klinicznej dla zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- w $\geq 3$ . linii leczenia [6–13, 76, 77]                                                                                                                    | 39 |
| Tabela 18. | Chemioterapia zalecana do stosowania w $\geq 3$ . linii leczenia systemowego zaawansowanego raka piersi HR+ HER2- [6–9, 76]                                                                                                                               | 39 |
| Tabela 19. | Refundacja w terapii raka piersi HR+ HER2- [78]                                                                                                                                                                                                           | 41 |
| Tabela 20. | Leki ujęte w katalogu chemioterapii we wskazaniu rak piersi (ICD-10: C50) [78, 79]                                                                                                                                                                        | 43 |
| Tabela 21. | Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania sacytuzumabu gowitekanu w leczeniu osób z rakiem piersi HR+ HER2-                                                                                                                                       | 45 |
| Tabela 22. | Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.9.FM [85]                                                                                                                                                                                         | 46 |
|            |                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
| Tabela 24. | Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed)                                                                                                                                                                                                              | 51 |
| Tabela 25. | Badania włączone do wstępnej analizy klinicznej dla erybuliny stosowanej w leczeniu raka piersi                                                                                                                                                           | 52 |
| Tabela 26. | Charakterystyka randomizowanego badania TROPiCS-02 oraz randomizowanych badań porównujących erybulinę z innymi lekami chemioterapeutycznymi w populacji uwzględniającej uprzednio leczonych pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2-                           | 53 |
| Tabela 27. | Porównanie efektywności klinicznej ERB względem innych terapii stosowanych w przerzutowym raku piersi niezależnie od podtypu (badania EMBRACE, Kaufman 2015 i Yuan 2019)                                                                                  | 56 |
| Tabela 28. | Populacja, interwencja, komparatory, wyniki oraz metodyka badań (PICOS) dla analizy                                                                                                                                                                       | 57 |

|            |                                                                                                                                            |    |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 29. | Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane występujące u pacjentów leczonych sacytuzumabem gowitekanem [15].....                         | 62 |
| Tabela 30. | Chemioterapia standardowa stosowana w terapii HR+ HER2- raka piersi [78, 79].....                                                          | 63 |
| Tabela 31. | Kody rozpoznania raka piersi wg klasyfikacji ICD-11 [20] .....                                                                             | 72 |
| Tabela 32. | Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka piersi – charakterystyka cech T, N oraz M (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [6]..... | 72 |
| Tabela 33. | Stopień anatomicznego zaawansowania raka piersi (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [6].....                                       | 73 |
| Tabela 34. | Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla karboplatyny .....                                                         | 75 |
| Tabela 35. | Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla karboplatyny.....                                                                    | 76 |
| Tabela 36. | Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla karboplatyny .....                                                                 | 77 |
| Tabela 37. | Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla doksorubicyny.....                                                         | 79 |
| Tabela 38. | Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla doksorubicyny .....                                                                  | 80 |
| Tabela 39. | Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla doksorubicyny.....                                                                 | 81 |

## RYSUNKI

|             |                                                                                                                                           |    |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Rysunek 1.  | Odpowiedź terapii sacytuzumabem gowitekanem na niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów z rakiem piersi HR+ HER2- .....                 | 9  |
| Rysunek 2.  | Czynniki ryzyka rozwoju raka piersi [41].....                                                                                             | 19 |
| Rysunek 3.  | Metody stosowane w ramach diagnostyki podstawowej raka piersi [6, 19] .....                                                               | 21 |
| Rysunek 4.  | Klasyfikacja podtypów raka piersi ze względu na ekspresję HER2 z uwzględnieniem podtypu HER2-low wg ESMO .....                            | 22 |
| Rysunek 5.  | Objawy raka piersi [19].....                                                                                                              | 24 |
| Rysunek 6.  | Koszty społeczne spowodowane rakiem piersi w Polsce w 2014 roku (opracowanie własne na podstawie [61])......                              | 28 |
| Rysunek 7.  | Podstawowy podział metod leczenia raka piersi (opracowanie własne na podstawie [6])......                                                 | 29 |
| Rysunek 8.  | Mechanizm działania SAC (opracowanie własne na podstawie [15, 67]).....                                                                   | 32 |
| Rysunek 9.  | Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi HR+ HER2- wg ESMO (opracowanie z maja 2023 roku) [8]..... | 38 |
| Rysunek 10. | Interwencje stosowane w badaniu TROPiCS-02, w tym rozkład poszczególnych leków w ramieniu kontrolnym CTH [17].....                        | 49 |

## WYKRESY

|           |                                                                                                                                                                                         |    |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Wykres 1. | Współczynnik zapadalności i umieralności na raka piersi (ICD 10: C50) w Europie oraz Polsce wg GLOBOCAN 2022 [1].....                                                                   | 17 |
| Wykres 2. | Częstość występowania poszczególnych podtypów raka piersi u kobiet w zależności od statusu receptorów HR i HER2, na podstawie amerykańskiej bazy danych SEER z lat 2017–2021 [39] ..... | 18 |
| Wykres 3. | Odsetki 5-letnich przeżyć pacjentów z rakiem piersi (niezależnie od jego podtypu) i z HR+ HER2- wg amerykańskiej bazy danych SEER z lat 2014–2020 [39].....                             | 24 |
| Wykres 4. | Przeżycie całkowite pacjentek w stadium przerzutowym raka piersi w zależności od podtypu histologicznego [53].....                                                                      | 25 |
| Wykres 5. | Przeżycie całkowite pacjentek w stadium przerzutowym raka piersi w zależności od podtypu histologicznego [54].....                                                                      | 26 |
| Wykres 6. | Absencja chorobowa w 2023 roku z powodu najczęstszych nowotworów złośliwych w Polsce [3] .....                                                                                          | 29 |



## Aneks A. Klasyfikacje ICD-11 i TNM

### A.1. Rak piersi w klasyfikacji ICD-11

Tabela 31.  
Kody rozpoznania raka piersi wg klasyfikacji ICD-11 [20]

| Kod ICD-11 | Rozpoznanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2C60       | Rak piersi, typ specjalny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 2C61       | Inwazyjny rak piersi <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2C61.0: Inwazyjny przewodowy rak piersi</li> <li>• 2C61.1: Inwazyjny zrazikowy rak piersi</li> <li>• 2C61.2: Inwazyjny pleomorficzny rak piersi</li> <li>• 2C61.3: Inwazyjny rak piersi z cechami raka przewodowego i zrazikowego</li> <li>• 2C61.4: Inwazyjny rak piersi, nieokreślony typ</li> </ul> |
| 2C62       | Rak zapalny piersi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 2C63       | Złośliwy guz liściasty piersi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 2C64       | Lity rak brodawkowaty piersi z cechami inwazji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 2C65       | Zespół dziedzicznego raka sutka i jajnika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 2C6Y       | Inne specyficzne nowotwory złośliwe piersi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 2C6Z       | Złośliwe nowotwory piersi niespecyficzne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

### A.2. Klasyfikacja TNM

Tabela 32.  
Klasyfikacja TNM stopnia zaawansowania raka piersi – charakterystyka cech T, N oraz M (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [6]

| Cecha          | Charakterystyka                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cecha T</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| TX             | Nie można ocenić guza                                                                                                                                                                                                                                                |
| T0             | Guz nieobecny                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Tis            | Rak przedinwazyjny (in situ) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tis (DCIS): rak przewodowy (ductal carcinoma in situ – DCIS),</li> <li>• Tis (Paget): rak Pageta (bez raka naciekającego lub in situ w piersi)</li> </ul>                                      |
| T1             | Rak naciekający ≤20 mm <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1mi: rak mikronaciekający ≤1 mm,</li> <li>• T1a: rak naciekający &gt;1 mm i ≤5 mm,</li> <li>• T1b: rak naciekający &gt;5 mm i ≤10 mm,</li> <li>• T1c: rak naciekający &gt;10 mm i ≤20 mm</li> </ul> |
| T2             | Rak naciekający >20 mm i ≤50 mm                                                                                                                                                                                                                                      |
| T3             | Rak naciekający >50 mm                                                                                                                                                                                                                                               |

| Cecha         |                                                                                                                                                                                                                               | Charakterystyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T4</b>     | Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej)                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>T4a: Naciekanie ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych)</li> <li>T4b: Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego</li> <li>T4c: T4a + T4b</li> <li>T4d: Rak zapalny</li> </ul>                                                                                                                                                                                  |
| Cecha N       |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>NX</b>     | Nie można ocenić węzłów                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>N0</b>     | Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>N0(i-): nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC,</li> <li>N0(i+): wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) <math>\leq 0,2</math> mm lub <math>&lt; 200</math> komórek,</li> <li>N0(mol-): Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)</li> <li>N0(mol+): Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC</li> </ul> |
| <b>N1</b>     | Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>N1mi: Mikroprzerzuty <math>&gt; 0,2</math> mm lub <math>&gt; 200</math> komórek w 1–3 węzłach chłonnych</li> <li>N1a: Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym <math>&gt; 2</math> mm)</li> <li>N1b: Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB)</li> <li>N1c: N1a + N1b</li> </ul>                                                               |
| <b>N2</b>     | Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>N2a: Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym co najmniej jednym <math>&gt; 2</math> mm)</li> <li>N2b: Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych</li> </ul>                                                                                                                                                             |
| <b>N3</b>     | Przerzuty w $\geq 10$ regionalnych węzłach chłonnych lub w węźle nadobojczykowym lub $> 3$ pachowe i piersiowe wewnętrzne                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>N3a: Przerzuty w <math>\geq 10</math> regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub w węźle podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)</li> <li>N3b: Pachowe <math>&gt; 3</math> i piersiowe wewnętrzne</li> <li>N3c: Przerzut w węźle nadobojczykowym</li> </ul>                                                                                                                                                        |
| Cecha M       |                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>M0</b>     | Brak przerzutów                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>M0(i+)</b> | Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych $\leq 0,2$ mm (lub $\leq 200$ komórek), przy braku innych objawów przerzutów |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>M1</b>     | Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

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

**Tabela 33.**  
Stopień anatomicznego zaawansowania raka piersi (według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC) [6]

| Stopień    | T   | N    | M  |
|------------|-----|------|----|
| <b>0</b>   | Tis | N0   | M0 |
| <b>IA</b>  | T1  | N0   | M0 |
| <b>IB</b>  | T0  | N1mi | M0 |
|            | T1  | N1mi | M0 |
| <b>IIA</b> | T0  | N1   | M0 |
|            | T1  | N1   | M0 |
|            | T2  | N0   | M0 |
| <b>IIB</b> | T2  | N1   | M0 |

| Stopień | T       | N       | M  |
|---------|---------|---------|----|
|         | T3      | N0      | M0 |
| IIIA    | T0      | N2      | M0 |
|         | T1      | N2      | M0 |
|         | T2      | N2      | M0 |
|         | T3      | N1      | M0 |
|         | T3      | N2      | M0 |
| IIIB    | T4      | N0      | M0 |
|         | T4      | N1      | M0 |
|         | T4      | N2      | M0 |
| IIIC    | Każde T | N3      | M0 |
| IV      | Każde T | Każde N | M1 |

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

## Aneks B. Strategie wyszukiwania badań w ramach wstępnej analizy klinicznej

### B.1. Karboplatyna

Tabela 34.  
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla karboplatyny

| Lp. | Słowa kluczowe                                 | Wynik     |
|-----|------------------------------------------------|-----------|
| #1  | carboplatin                                    | 21 416    |
| #2  | carboplatin [MeSH Terms]                       | 13 390    |
| #3  | #1 OR #2                                       | 21 416    |
| #4  | gemcitabine                                    | 22 170    |
| #5  | gemcitabine [MeSH Terms]                       | 13 160    |
| #6  | capecitabine                                   | 9 362     |
| #7  | capecitabine [MeSH Terms]                      | 5 649     |
| #8  | vinorelbine                                    | 4 560     |
| #9  | vinorelbine [MeSH Terms]                       | 2 887     |
| #10 | eribulin                                       | 1 049     |
| #11 | eribulin [MeSH Terms]                          | 0         |
| #12 | #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 34 438    |
| #13 | #3 AND #12                                     | 2 401     |
| #14 | 'breast cancer'                                | 526 748   |
| #15 | 'breast cancer' [MeSH Terms]                   | 357 009   |
| #16 | breast                                         | 653 239   |
| #17 | mammary                                        | 708 623   |
| #18 | #16 OR #17                                     | 709 872   |
| #19 | neoplasm*                                      | 3 411 057 |
| #20 | tumor*                                         | 2 483 094 |
| #21 | cancer*                                        | 3 210 455 |
| #22 | carcinoma*                                     | 1 057 801 |
| #23 | #19 OR #20 OR #21 OR #22                       | 5 363 180 |
| #24 | #18 AND #23                                    | 563 391   |
| #25 | #14 OR #15 OR #24                              | 563 396   |
| #26 | metastatic                                     | 1 401 685 |
| #27 | metasta*                                       | 740 830   |

| Lp.                                             | Słowa kluczowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wynik     |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| #28                                             | advanced                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1 560 206 |
| #29                                             | inoperable                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 15 630    |
| #30                                             | unresectable                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 26 965    |
| #31                                             | recurrent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 867 506   |
| #32                                             | #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3 811 204 |
| #33                                             | #25 AND #32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 187 852   |
| #34                                             | 'hormone receptor-positive'                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 10 509    |
| #35                                             | 'HR+'                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 380 742   |
| #36                                             | #34 OR #35                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 388 705   |
| #37                                             | #33 AND #36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 12 987    |
| #38                                             | #13 AND #37                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 24        |
| #39                                             | ((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)))))) | 2 103 537 |
| #40                                             | #38 AND #39                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 11        |
| <b>Data przeszukania: 14 sierpnia 2024 roku</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |           |

Tabela 35.  
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla karboplatyny

| Lp. | Słowa kluczowe                                 | Wynik   |
|-----|------------------------------------------------|---------|
| #1  | carboplatin AND [embase]/lim                   | 93 090  |
| #2  | 'carboplatin'/exp AND [embase]/lim             | 90 768  |
| #3  | #1 OR #2                                       | 93 090  |
| #4  | gemcitabine AND [embase]/lim                   | 78 123  |
| #5  | 'gemcitabine'/exp AND [embase]/lim             | 76 033  |
| #6  | capecitabine AND [embase]/lim                  | 42 368  |
| #7  | 'capecitabine'/exp AND [embase]/lim            | 39 654  |
| #8  | vinorelbine AND [embase]/lim                   | 21 537  |
| #9  | 'vinorelbine'/exp AND [embase]/lim             | 21 244  |
| #10 | eribulin AND [embase]/lim                      | 4 000   |
| #11 | 'eribulin'/exp AND [embase]/lim                | 3 915   |
| #12 | #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 123 320 |
| #13 | #3 AND #12                                     | 24 594  |
| #14 | 'breast cancer' AND [embase]/lim               | 622 612 |
| #15 | 'breast cancer'/exp AND [embase]/lim           | 606 484 |
| #16 | breast AND [embase]/lim                        | 892 455 |
| #17 | mammary AND [embase]/lim                       | 90 840  |

| Lp.                                      | Słowa kluczowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Wynik     |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| #18                                      | #16 OR #17                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 920 829   |
| #19                                      | neoplasm* AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 968 833   |
| #20                                      | tumor* AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3 303 562 |
| #21                                      | cancer* AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4 967 305 |
| #22                                      | carcinoma* AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1 336 088 |
| #23                                      | #19 OR #20 OR #21 OR #22                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 6 352 851 |
| #24                                      | #18 AND #23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 767 977   |
| #25                                      | #14 OR #15 OR #24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 769 278   |
| #26                                      | metastatic AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 454 434   |
| #27                                      | metasta* AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1 057 546 |
| #28                                      | advanced AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1 113 535 |
| #29                                      | inoperable AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 26 433    |
| #30                                      | unresectable AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 41 607    |
| #31                                      | recurrent AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 615 015   |
| #32                                      | #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2 558 775 |
| #33                                      | #25 AND #32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 246 232   |
| #34                                      | 'hormone receptor-positive' AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 11 920    |
| #35                                      | 'HR+' AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 581 011   |
| #36                                      | #34 OR #35                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 587 370   |
| #37                                      | #33 AND #36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 20 123    |
| #38                                      | #13 AND #37                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 269       |
| #39                                      | ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind' OR 'blind'/exp OR blind)) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind' OR 'blind'/exp OR blind)) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind' OR 'blind'/exp OR blind)) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo'/exp OR placebo OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR 'blinding'/exp OR blinding OR (controlled AND ('clinical'/exp OR 'clinical' OR 'clinical'/exp OR clinical) AND ('trial'/exp OR 'trial' OR 'trial'/exp OR trial)) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))) AND [embase]/lim | 2 694 539 |
| #40                                      | #38 AND #39                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 136       |
| Data przeszukania: 14 sierpnia 2024 roku |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |

Tabela 36.  
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla karboplatyny

| Lp. | Słowa kluczowe                                   | Wynik |
|-----|--------------------------------------------------|-------|
| #1  | carboplatin                                      | 9 064 |
| #2  | MeSH descriptor: [Carboplatin] explode all trees | 3 312 |
| #3  | #1 OR #2                                         | 9 064 |
| #4  | gemcitabine                                      | 7 421 |
| #5  | MeSH descriptor: [Gemcitabine] explode all trees | 2 593 |



| Lp.                                      | Słowa kluczowe                                        | Wynik   |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------|
| #6                                       | capecitabine                                          | 5 089   |
| #7                                       | MeSH descriptor: [Capecitabine] explode all trees     | 1 818   |
| #8                                       | vinorelbine                                           | 1 953   |
| #9                                       | MeSH descriptor: [Vinorelbine] explode all trees      | 719     |
| #10                                      | eribulin                                              | 485     |
| #11                                      | MeSH descriptor: [Eribulin] explode all trees         | 0       |
| #12                                      | #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11        | 131 192 |
| #13                                      | #3 AND #12                                            | 1 616   |
| #14                                      | 'breast cancer'                                       | 48 308  |
| #15                                      | MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees | 20 356  |
| #16                                      | breast                                                | 63 783  |
| #17                                      | mammary                                               | 1 775   |
| #18                                      | #16 OR #17                                            | 64 631  |
| #19                                      | neoplasm*                                             | 123 320 |
| #20                                      | tumor*                                                | 89 876  |
| #21                                      | cancer*                                               | 238 628 |
| #22                                      | carcinoma*                                            | 54 399  |
| #23                                      | #19 OR #20 OR #21 OR #22                              | 286 753 |
| #24                                      | #18 AND #23                                           | 50 098  |
| #25                                      | #14 OR #15 OR #24                                     | 50 098  |
| #26                                      | metastatic                                            | 36 404  |
| #27                                      | metasta*                                              | 56 587  |
| #28                                      | advanced                                              | 81 721  |
| #29                                      | inoperable                                            | 3 157   |
| #30                                      | unresectable                                          | 7 649   |
| #31                                      | recurrent                                             | 44 267  |
| #32                                      | #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31                | 158 889 |
| #33                                      | #25 AND #32                                           | 17 788  |
| #34                                      | 'hormone receptor-positive'                           | 2 766   |
| #35                                      | 'HR plus'                                             | 10 940  |
| #36                                      | #34 OR #35                                            | 13 192  |
| #37                                      | #33 AND #36                                           | 2 510   |
| #38                                      | #13 AND #37                                           | 35      |
| #39                                      | #38 in Trials                                         | 18      |
| Data przeszukania: 14 sierpnia 2024 roku |                                                       |         |

## B.2. Doksorubicyna

Tabela 37.  
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (PubMed) – przeszukanie dla doksorubicyny

| Lp. | Słowa kluczowe                                 | Wynik     |
|-----|------------------------------------------------|-----------|
| #1  | doxorubicin                                    | 88 204    |
| #2  | doxorubicin [MeSH Terms]                       | 66 584    |
| #3  | #1 OR #2                                       | 88 204    |
| #4  | gemcitabine                                    | 22 170    |
| #5  | gemcitabine [MeSH Terms]                       | 13 160    |
| #6  | capecitabine                                   | 9 362     |
| #7  | capecitabine [MeSH Terms]                      | 5 649     |
| #8  | vinorelbine                                    | 4 560     |
| #9  | vinorelbine [MeSH Terms]                       | 2 887     |
| #10 | eribulin                                       | 1 049     |
| #11 | eribulin [MeSH Terms]                          | 0         |
| #12 | #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 34 438    |
| #13 | #3 AND #12                                     | 2 425     |
| #14 | 'breast cancer'                                | 526 748   |
| #15 | 'breast cancer' [MeSH Terms]                   | 357 009   |
| #16 | breast                                         | 653 239   |
| #17 | mammary                                        | 708 623   |
| #18 | #16 OR #17                                     | 709 872   |
| #19 | neoplasm*                                      | 3 411 057 |
| #20 | tumor*                                         | 2 483 094 |
| #21 | cancer*                                        | 3 210 455 |
| #22 | carcinoma*                                     | 1 057 801 |
| #23 | #19 OR #20 OR #21 OR #22                       | 5 363 180 |
| #24 | #18 AND #23                                    | 563 391   |
| #25 | #14 OR #15 OR #24                              | 563 396   |
| #26 | metastatic                                     | 1 401 685 |
| #27 | metasta*                                       | 740 830   |
| #28 | advanced                                       | 1 560 206 |
| #29 | inoperable                                     | 15 630    |
| #30 | unresectable                                   | 26 965    |
| #31 | recurrent                                      | 867 506   |
| #32 | #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31         | 3 811 204 |
| #33 | #25 AND #32                                    | 187 852   |

| Lp.                                             | Słowa kluczowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Wynik     |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| #34                                             | 'hormone receptor-positive'                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 10 509    |
| #35                                             | 'HR+'                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 380 742   |
| #36                                             | #34 OR #35                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 388 705   |
| #37                                             | #33 AND #36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 12 987    |
| #38                                             | #13 AND #37                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 48        |
| #39                                             | ((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)))))) | 2 103 537 |
| #40                                             | #38 AND #39                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 31        |
| <b>Data przeszukania: 14 sierpnia 2024 roku</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |           |

Tabela 38.  
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase – przeszukanie dla doksorubicyny

| Lp. | Słowa kluczowe                                 | Wynik     |
|-----|------------------------------------------------|-----------|
| #1  | doxorubicin AND [embase]/lim                   | 229 404   |
| #2  | 'doxorubicin'/exp AND [embase]/lim             | 219 077   |
| #3  | #1 OR #2                                       | 229 404   |
| #4  | gemcitabine AND [embase]/lim                   | 78 123    |
| #5  | 'gemcitabine'/exp AND [embase]/lim             | 76 033    |
| #6  | capecitabine AND [embase]/lim                  | 42 368    |
| #7  | 'capecitabine'/exp AND [embase]/lim            | 39 654    |
| #8  | vinorelbine AND [embase]/lim                   | 21 537    |
| #9  | 'vinorelbine'/exp AND [embase]/lim             | 21 244    |
| #10 | eribulin AND [embase]/lim                      | 4 000     |
| #11 | 'eribulin'/exp AND [embase]/lim                | 3 915     |
| #12 | #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 | 123 320   |
| #13 | #3 AND #12                                     | 23 286    |
| #14 | 'breast cancer' AND [embase]/lim               | 622 612   |
| #15 | 'breast cancer'/exp AND [embase]/lim           | 606 484   |
| #16 | breast AND [embase]/lim                        | 892 455   |
| #17 | mammary AND [embase]/lim                       | 90 840    |
| #18 | #16 OR #17                                     | 920 829   |
| #19 | neoplasm* AND [embase]/lim                     | 968 833   |
| #20 | tumor* AND [embase]/lim                        | 3 303 562 |
| #21 | cancer* AND [embase]/lim                       | 4 967 305 |
| #22 | carcinoma* AND [embase]/lim                    | 1 336 088 |
| #23 | #19 OR #20 OR #21 OR #22                       | 6 352 851 |

| Lp.                                             | Słowa kluczowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Wynik     |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| #24                                             | #18 AND #23                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 767 977   |
| #25                                             | #14 OR #15 OR #24                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 769 278   |
| #26                                             | metastatic AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 454 434   |
| #27                                             | metasta* AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1 057 546 |
| #28                                             | advanced AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 1 113 535 |
| #29                                             | inoperable AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 26 433    |
| #30                                             | unresectable AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 41 607    |
| #31                                             | recurrent AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 615 015   |
| #32                                             | #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 2 558 775 |
| #33                                             | #25 AND #32                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 246 232   |
| #34                                             | 'hormone receptor-positive' AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 11 920    |
| #35                                             | 'HR+' AND [embase]/lim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 581 011   |
| #36                                             | #34 OR #35                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 587 370   |
| #37                                             | #33 AND #36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 20 123    |
| #38                                             | #13 AND #37                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 302       |
| #39                                             | ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single AND ('blind'/exp OR 'blind' OR 'blind'/exp OR blind)) OR (double AND ('blind'/exp OR 'blind' OR 'blind'/exp OR blind)) OR (triple AND ('blind'/exp OR 'blind' OR 'blind'/exp OR blind)) OR 'placebo'/exp OR 'placebo' OR 'placebo'/exp OR placebo OR 'placebo controlled' OR 'blinding'/exp OR 'blinding' OR 'blinding'/exp OR blinding OR (controlled AND ('clinical'/exp OR 'clinical' OR 'clinical'/exp OR clinical) AND ('trial'/exp OR 'trial' OR 'trial'/exp OR trial)) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))) AND [embase]/lim | 2 694 539 |
| #40                                             | #38 AND #39                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 138       |
| <b>Data przeszukania: 14 sierpnia 2024 roku</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |           |

**Tabela 39.**  
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla doksorubicyny

| Lp. | Słowa kluczowe                                    | Wynik  |
|-----|---------------------------------------------------|--------|
| #1  | doxorubicin                                       | 8 893  |
| #2  | MeSH descriptor: [Doxorubicin] explode all trees  | 5 885  |
| #3  | #1 OR #2                                          | 10 038 |
| #4  | gemcitabine                                       | 7 421  |
| #5  | MeSH descriptor: [Gemcitabine] explode all trees  | 2 593  |
| #6  | capecitabine                                      | 5 089  |
| #7  | MeSH descriptor: [Capecitabine] explode all trees | 1 818  |
| #8  | vinorelbine                                       | 1 953  |
| #9  | MeSH descriptor: [Vinorelbine] explode all trees  | 719    |
| #10 | eribulin                                          | 485    |
| #11 | MeSH descriptor: [Eribulin] explode all trees     | 0      |

| Lp.                                      | Słowa kluczowe                                        | Wynik   |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------|
| #12                                      | #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11        | 131 192 |
| #13                                      | #3 AND #12                                            | 832     |
| #14                                      | 'breast cancer'                                       | 48 308  |
| #15                                      | MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees | 20 356  |
| #16                                      | breast                                                | 63 783  |
| #17                                      | mammary                                               | 1 775   |
| #18                                      | #16 OR #17                                            | 64 631  |
| #19                                      | neoplasm*                                             | 123 320 |
| #20                                      | tumor*                                                | 89 876  |
| #21                                      | cancer*                                               | 238 628 |
| #22                                      | carcinoma*                                            | 54 399  |
| #23                                      | #19 OR #20 OR #21 OR #22                              | 286 753 |
| #24                                      | #18 AND #23                                           | 50 098  |
| #25                                      | #14 OR #15 OR #24                                     | 50 098  |
| #26                                      | metastatic                                            | 36 404  |
| #27                                      | metasta*                                              | 56 587  |
| #28                                      | advanced                                              | 81 721  |
| #29                                      | inoperable                                            | 3 157   |
| #30                                      | unresectable                                          | 7 649   |
| #31                                      | recurrent                                             | 44 267  |
| #32                                      | #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31                | 158 889 |
| #33                                      | #25 AND #32                                           | 17 788  |
| #34                                      | 'hormone receptor-positive'                           | 2 766   |
| #35                                      | 'HR plus'                                             | 10 940  |
| #36                                      | #34 OR #35                                            | 13 192  |
| #37                                      | #33 AND #36                                           | 2 510   |
| #38                                      | #13 AND #37                                           | 49      |
| #39                                      | #38 in Trials                                         | 26      |
| Data przeszukania: 14 sierpnia 2024 roku |                                                       |         |