





***Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym
w leczeniu chorych na wczesnego, miejscowo
zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi
z nadmierną ekspresją receptora HER2***

***– analiza problemu decyzyjnego
(uzupełniona)***



Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Plk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Analizę wykonano na zlecenie firmy *Roche Polska Sp. z o.o.*

Kraków 2014

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	5
INDEKS SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	8
1. CEL ANALIZY.....	13
2. METODYKA.....	13
3. PROBLEM ZDROWOTNY – RAK PIERSI HER2 „DODATNI”	14
3.1. Populacja docelowa.....	14
3.2. Definicja i klasyfikacja [25].....	14
3.3. Epidemiologia.....	18
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka [25]	20
3.5. Patomechanizm [25]	21
3.6. Objawy [25]	22
3.7. Rozpoznanie [25]	23
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze [25]	24
3.9. Leczenie	25
3.9.1. Wytyczne zagraniczne dotyczące leczenia raka piersi HER2 "dodatniego"	28
3.9.2. Rekomendacje zagraniczne.....	56
3.9.3. Wytyczne i rekomendacje polskie	71
3.9.4. Leczenie raka piersi HER2 "dodatniego" według zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji – podsumowanie	78
3.9.5. Program lekowy leczenia raka piersi	79
4. INTERWENCJA – TRASTUZUMAB W PODANIU PODSKÓRNYM [25]..	80
4.1. Działanie leku.....	80
4.2. Zarejestrowane wskazanie.....	80
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	81
4.4. Działania niepożądane.....	82
5. WYBÓR I CHARAKTERYSTYKA POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW (TECHNOLOGII OPCJONALNYCH)	82
5.1. Trastuzumab i.v. [25].....	85
5.1.1. Działanie leku	85
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie	86
5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania	87
5.1.4. Działania niepożądane	88
6. ANALIZA SYSTEMU REFUNDACJI	89

6.1. Sposób finansowania zdefiniowanego komparatora – trastuzumabu i.v.	89
6.2. Sposób finansowania trastuzumabu s.c.....	89
7. PROPONOWANE KIERUNKI ANALITYCZNE I ZAKRES ANALIZ	91
7.1. Analiza kliniczna.....	91
7.1.1. Wyniki analizy klinicznej.....	95
7.2. Analiza ekonomiczna	97
7.2.1. Wyniki analizy ekonomicznej.....	99
7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	102
7.3.1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia.....	104
8. ZAŁĄCZNIKI [25].....	105
8.1. Wyniki badania ankietowego	105
8.2. Program lekowy leczenia raka piersi (ICD-10 C 50).....	111
9. SPIS TABEL.....	114
10. SPIS WYKRESÓW	115
11. PIŚMIENNICTWO	116

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy - Instytut Arcana Sp. z o.o.

Opracowanie zastępuje (stanowiąc wersję uzupełnioną) pierwotnie przedstawiony dokument:

Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 13 listopada 2013 r.

Autorzy pierwotnego opracowania, MAHTA Sp. z o.o.:

Data zakończenia analizy (uzupełnionej): 9 kwietnia 2014 r.

Dane kontaktowe:
Instytut Arcana Sp z o.o.
ul. Płk S. Dąbka 8/510
30-732 Kraków

INDEKS SKRÓTÓW

ADCC	ang. <i>antibody dependent cellular cytotoxicity</i> – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATC	ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> – Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna Leków
AUC	ang. <i>area under the curve</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicine Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BCT	ang. <i>breast conserving treatment</i> – operacja oszczędzająca piersi
BRCA	ang. <i>breast cancer</i> – rak piersi
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
CEF	schemat chemioterapii z zastosowaniem cyklofosfamidu, epirubicyny, fluorouracylu
CISH	ang. <i>chromogenic in situ hybridization</i> – chromogeniczna hybrydyzacja <i>in situ</i>
CMF	schemat chemioterapii z zastosowaniem cyklofosfamidu, metotreksatu, 5-fluorouracylu
DCIS	ang. <i>ductal carcinoma in situ</i> – rak przewodowy <i>in situ</i>
DM-1	ang. <i>mertansine</i> – inhibitor tubuliny, pochodna majtazyny
DOC	docetaksel
EBC	ang. <i>early breast cancer</i> – wczesny rak piersi
EBT	ang. <i>external beam radiotherapy</i> – radioterapia wiązką zewnętrzną
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Medyczna
EORTC	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> – Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka
ER	ang. <i>estrogen receptor</i> – receptor estrogenowy
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEC	schemat chemioterapii z zastosowaniem: fluorouracylu, epirubicyny i cyklofosfamidu
FISH	ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
HAS	fr. <i>Haute Autorité de santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych
HER2	ang. <i>human epidermal receptor 2</i> – ludzki czynnik naskórkowy wzrostu typu 2
ICD	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
IHC	ang. <i>immunohistochemistry</i> – metoda immunohistochemiczna
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> – Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
KCE	ang. <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i> – belgijskie centrum wiedzy dot. opieki zdrowotnej
Ki67	Antygen Ki67- marker komórkowej proliferacji
LCIS	ang. <i>lobular carcinoma in situ</i> – rak zrazikowy <i>in situ</i>
LHRH	ang. <i>luteinizing hormone</i> – <i>releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
MBC	ang. <i>metastatic breast cancer</i> – przerzutowy rak piersi
MMG	Mammografia
MUGA	ang. <i>multiple gated acquisition scan</i> – angiografia izotopowa wielobramkowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów

NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> – amerykański Narodowy Instytut Onkologii
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NG	ang. <i>nuclear grade</i> – stopień jądrowy
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjski system służby zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
PgR	ang. <i>progesterone receptor</i> – receptor progesteronowy
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PUO	Polska Unia Onkologii
rHuPH20	rekombinowana ludzka hialuronidaza
SEOM	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> – hiszpańskie towarzystwo onkologiczne
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – Szkocka Międzyzespolowa Sieć Wytycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – szkocka agencja oceny technologii medycznych
TAC	Schemat chemioterapii z zastosowaniem taksanu (docetaksel/paklitaksel), adriamycyny (doksorubicyny), cyklofosfamidu
T-DM1	ang. <i>trastuzumab emtansine</i> – trastuzumab emtanzyny
TNM	ang. <i>tumour-node-metastases</i> – klasyfikacja TNM określająca zaawansowanie guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów w odległych narządach
TRAS	trastuzumab
UICC	franc. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> – Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów
VEGF	ang. <i>vascular endothelial cell growth factor</i> – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
VNPI	ang. <i>The Van Nuys Prognostic Index</i> - Indeks Van Nuys, za pomocą którego określa się czynniki ryzyka nawrotu nowotworu i na podstawie, którego określa się zakres zabiegu chirurgicznego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

CEL I METODYKA

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin® w podaniu podskórnym (dalej określanym jako Herceptin® s.c. lub trastuzumab s.c.) stosowanego w leczeniu raka piersi HER2 "dodatniego" wczesnego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami.

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

z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Herceptin® s.c.

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

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

WYNIKI I WNIOSKI

Definicja problemu decyzyjnego

Populację docelową stanowią chorzy na raka piersi HER2 "dodatniego" we wczesnym stadium, w stadium miejscowego zaawansowania [redacted] lub z przerzutami.

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

W analizie klinicznej, w ramach której zostanie wykonany przegląd systematyczny, zostanie porównana skuteczność i bezpieczeństwo trastuzumabu s.c. z komparatorem (trastuzumab i.v.). Możliwość wykonania porównania ocenianej interwencji i komparatorów będzie uzależniona od odnalezionych dowodów naukowych. Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona na podstawie badania *HannaH* (publikacja *Ismael 2012*) dotyczącego bezpośredniego porównania schematu trastuzumab s.c. względem trastuzumabu i.v. u chorych na raka piersi HER2 "dodatniego".

Analiza ekonomiczna zostanie sporządzona w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego.

Analiza kliniczna

Trastuzumab s.c. vs trastuzumab i.v.

[REDACTED]

Na podstawie badania *HannaH* można wnioskować o [REDACTED]. Różnica wyników dla całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie

[REDACTED]

Analiza ekonomiczna przeprowadzona zostanie z perspektywy poszerzonej tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z *Ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy (chorego) oraz z perspektywy płatnika publicznego.

[REDACTED]

(ocenianej w guzie piersi na podstawie badania patomorfologicznego po operacji pomiędzy 8. a 9. cyklem terapii) w populacji PP (*per protocol*) wyniosła [REDACTED]. Podobne wyniki uzyskano dla pełnej całkowitej patologicznej odpowiedzi na leczenie (ocenianej w guzie piersi i pachowych węzłach chłonnych na podstawie badania patomorfologicznego po operacji pomiędzy 8. a 9. cyklem terapii). [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

WNIOSKI KOŃCOWE

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. CEL ANALIZY

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na raka piersi HER2 "dodatniego" wczesnego, miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami [25].

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/a [25]:

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

2. METODYKA

W celu pełnego przedstawienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono czułe wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia raka piersi. Wykorzystując wyszukiwarki internetowe, bazy informacji medycznej, podręczniki oraz strony internetowe organizacji i towarzystw zajmujących się omawianym problemem, odnaleziono szczegółowe opracowania, charakterystyki produktów leczniczych, dane epidemiologiczne i zasady postępowania [25].

Ponadto dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministra Zdrowia, Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz przeanalizowano zasady refundacji leków stosowanych w leczeniu raka piersi. W celu oszacowania populacji docelowej wykonano również badanie ankietowe wśród ekspertów z dziedziny onkologii [25].

3. PROBLEM ZDROWOTNY – RAK PIERSI HER2 „DODATNI”

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla trastuzumabu w podaniu podskórnym (Herceptin® s.c.) stanowią chorzy na raka piersi HER2 "dodatniego" wczesnego i miejscowo zaawansowanego¹ lub z przerzutami.

W obu wskazaniach przed rozpoczęciem terapii trastuzumabem s.c. należy potwierdzić nadmierną ekspresję białka HER2. Musi być ona stwierdzona, za pomocą odpowiednio zwalidowanych testów, określających nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2 [18].

3.2. Definicja i klasyfikacja [25]

Rak piersi jest nowotworem złośliwym, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego [45]. Poniższa tabela przedstawia uproszczoną klasyfikację histopatologiczną raków piersi według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*).

Tabela 1.
Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raka piersi (wg Światowej Organizacji Zdrowia) [43]

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

Rak zrazikowy stanowi ok. 10% naciekających raków piersi i jest drugim najczęściej występującym rodzajem raka piersi [43]. Raki przewodowe bez specjalnych cech histopatologicznych stanowią ok. 70-80% naciekających raków piersi [43].

U części pacjentek dochodzi do uogólnienia procesu chorobowego i wystąpienia przerzutów odległych, czyli do rozwoju przerzutowego (rozsianego) raka piersi. Rozsiany rak piersi może być pierwszą manifestacją choroby (uogólnienie pierwotne) lub może zostać stwierdzony po pewnym czasie od zakończenia leczenia pierwotnego [43].

¹ W ChPL wnioskowanego produktu leczniczego wskazania podzielono na 2 grupy: leczenie raka z przerzutami i raka we wczesnym stadium; raka miejscowo zaawansowany został zaliczony w ChPL do stadium wczesnego (w niniejszym opracowaniu te stadia wymieniane są jako odrębne, stąd możliwe różnice w terminologii pomiędzy uprzednio przedłożoną analizą a uzupełnioną, chodzi jednak o tę samą populację pacjentów bez przerzutów odległych)

Przerzuty najczęściej występują w tkankach miękkich, kościach, płucach, wątrobie oraz mózgu [22].

Guzy piersi HER2 "dodatnie" to te, w których dochodzi do amplifikacji genu HER2 i/lub nadekspresji białka receptorowego HER2 na powierzchni błony komórkowej (10 do 100 razy). Kompleksy błonowe z udziałem HER2 "dodatniego" mają wysoki potencjał przewodzenia sygnałów, co częściowo tłumaczy ważną rolę HER2 w kształtowaniu fenotypu onkogenego [42]. Wykazano, że nadekspresja HER2 ma miejsce w różnych nowotworach pochodzenia nabłonkowego i zasadniczo wiąże się ze złym rokowaniem. Pierwszym nowotworem, w którym stwierdzono taką zależność pomiędzy nadekspresją HER2 a niekorzystnym rokowaniem, był rak piersi [59].

Ujednolicenie oceny zaawansowania raka umożliwia wybór odpowiedniego leczenia, porównanie wartości różnych metod leczenia i określenia rokowania [35]. Do pierwotnej oceny zaawansowania stosuje się klasyfikację TNM, której pierwsze litery pochodzą od ang. *tumour* – guz, ang. *node* – węzeł chłonny oraz ang. *metastases* – przerzut. Opiera się więc ona na ocenie guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzutów w odległych narządach. U chorych leczonych pierwotnie z radykalnym założeniem obowiązuje ocena zaawansowania na podstawie wyniku histologicznego badania materiału usuniętego chirurgicznie z zastosowaniem klasyfikacji patomorfologicznej (pTNM).

Dzięki tej klasyfikacji można wybrać optymalną metodę leczenia uzupełniającego [35]. W klasyfikacji tej uwzględniane są mikroskopowe cechy nowotworu.

Obydwie klasyfikacje przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 2.
Klasyfikacja TNM raka piersi z 2003 r. [35]

T	Guz pierwotny
Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny
Tis (DCIS)	Rak przewodowy przedinwazyjny
Tis (LCIS)	Rak zrazikowy przedinwazyjny
Tis (Paget)	Choroba Pageta w obrębie brodawki bez cech guza*
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 2 cm
T1mic	Mikroinwazja o największym wymiarze ≤ 0,1 cm
T1a	Guz o największym wymiarze > 0,1 cm, ale nie > 0,5 cm
T1b	Guz o największym wymiarze > 0,5 cm, ale nie > 1 cm
T1c	Guz o największym wymiarze > 1 cm, ale nie > 2 cm
T2	Guz o największym wymiarze > 2 cm, ale nie > 5 cm
T3	Guz o największym wymiarze > 5 cm
T4	Guz niezależnie od wymiaru z bezpośrednim zajęciem: a) klatki piersiowej b) skóry – tylko jak opisano niżej
T4a	Zajęcie ściany klatki piersiowej (zajęcie mięśnia piersiowego nie jest traktowane jako T4)
T4b	Obrzęk (włącznie z objawem „skórki pomarańczy”) lub owrzodzenie skóry piersi, guzki satelitarnie skóry ograniczone do samej piersi

T4c	Współistnienie cech T4a i T4b
T4d	Rak zapalny
N	Regionalne węzły chłonne
Nx	Węzły chłonne nie mogą być ocenione (np. stan po ich resekcji)
N0	Regionalne węzły chłonne bez przerzutów
N1	Przerzuty w ruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza piersi
N2	Przerzuty wyłącznie w nieruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza piersi lub w klinicznie jawnych* węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, przy nieobecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych pachy
N2a	Przerzuty w nieruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza (węzły w pakietach lub nieruchome w stosunku do innych struktur anatomicznych)
N2b	Przerzuty wyłącznie w klinicznie jawnych* węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza, przy nieobecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych pachy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych podobojczykowych po stronie guza lub w klinicznie jawnych** węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza, przy obecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych pachy po stronie guza lub przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza, z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych piersiowych wewnętrznych lub pachowych
N3a	Przerzuty w węzłach chłonnych podobojczykowych i węzłach chłonnych pachy po stronie guza
N3b	Przerzuty w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych i węzłach chłonnych pachy po stronie guza
N3c	Przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza
M	Przerzuty odległe
Mx	Odległe przerzuty nie mogą być ocenione
M0	Nie stwierdza się odległych przerzutów
M1	Stwierdza się odległe przerzuty
*uwaga – choroba Pageta z towarzyszącym guzem jest klasyfikowana według wielkości guza; **zmiany klinicznie jawne oznaczają zmiany wykryte metodami diagnostyki obrazowej; (z wyłączeniem limfoscintygrafii) lub za pomocą badania klinicznego	

Tabela 3.
Klasyfikacja pTNM raka piersi według VII edycji klasyfikacji (UICC, franc. *Union Internationale Contre le Cancer* – Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów) [43]

pT	
TX	Nie ma możliwości oceny guza
T0	Brak obecności guza
Tis	Rak <i>in situ</i>
	Tis (DCIS) Rak przewodowy <i>in situ</i>
	Tis (LCIS) Rak zrazikowy <i>in situ</i>
	Tis (Paget) Rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi)
T1	Rak naciekający ≤20 mm
	T1mi Rak naciekający ≤1 mm
	T1a Rak naciekający >1 mm i ≤5 mm
	T1b Rak naciekający >5 mm i ≤10 mm
	T1c Rak naciekający >10 mm i ≤20 mm
T2	Rak naciekający >20 mm i ≤50 mm
T3	Rak naciekający >50 mm

T4		Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne) (nie naciek skóry właściwej)
	T4a	Naciek ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych)
	T4b	Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
	T4c	T4a+T4b
	T4d	Rak zapalny
pN		
NX		Nie ma możliwości oceny węzłów
N0		Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
	N0 (i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również immunopatologicznie)
	N0 (i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) $\leq 0,2$ mm lub ≤ 200 komórek
	N0 (mol-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)
	N0 (mol+)	Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i immunopatologicznym
N1		Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych
	N1mi	Mikroprzerzuty $> 0,2$ mm lub > 200 komórek w 1-3 węzłów chłonnych
	N1a	Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych (w tym co najmniej w jednym > 2 mm)
	N1b	Przerzuty (w tym mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych (w tym co najmniej w jednym > 2 mm)
	N1c	N1a+N1b
N2		Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych
	N2a	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych (w tym co najmniej w jednym > 2 mm)
	N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
N3		Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub węzle nadobojczykowym lub $>$ pachowe i piersiowe wewnętrzne
	N3a	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)
	N3b	Pachowe > 3 i piersiowe wewnętrzne
	N3c	Przerzut w węzle nadobojczykowym
pM		
M0		Bez przerzutów
M0(i+)		Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub w innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych $\leq 0,2$ mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów
M1		Obecne przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

Na podstawie oceny immunohistologicznej można wyróżnić fenotypy raka piersi przedstawione w poniższej tabeli. W celu rozróżnienia poszczególnych fenotypów raka piersi, należy określić ekspresję receptorów ER i PgR, HER2 oraz indeks markera komórkowej proliferacji Ki-67 [43].

Tabela 4.
Podtypy raka piersi na podstawie oceny immunohistologicznej [43]

Podtyp raka piersi	Definicja kliniczno-patologiczna	Uwagi
Luminalny A	ER*/PgR**(+) HER2 "ujemny" Ki-67 <14%	
Luminalny B	Luminalny B, HER2 "ujemny" ER/PgR(+) HER2 "ujemny" Ki-67 >14%	W przypadku braku możliwości oznaczenia Ki-67 można się kierować stopniem zróżnicowania histologicznego.
	Luminalny B, HER2 "dodatni" ER/PgR(+) HER2 "dodatni" Ki67 – każde	
HER2 "dodatni" nie "luminalny"	ER/PgR(-) HER2 "dodatni"	
Basal-like	"Potrójnie ujemny" (przewodowy) ER/PgR(-) HER2 "ujemny"	Okolo 80% raków „potrójnie ujemnych” pokrywa się z <i>basal-like</i> , ale mieszają się tu także typy o niskim ryzyku nawrotu (rak rdzeniasty, gruczołowo-torbielowaty).

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

3.3. Epidemiologia

W Polsce rak piersi (C-50 wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10) to najczęściej występujący nowotwór złośliwy oraz najczęstsza przyczyna zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet [43]. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 r. na raka piersi zachorowało 15 784 kobiet. Standaryzowany współczynnik zachorowalności dla raka piersi w 2010 r. wyniósł 49,6:100 000 kobiet [41]. U mężczyzn choroba występuje bardzo rzadko (w 2010 r. zanotowano jedynie 107 przypadków nowych zachorowań) [41, 25].

Zachorowalność na raka piersi u kobiet rośnie wraz z wiekiem. Największy wzrost liczby zachorowań obserwuje się od 50 r.ż. Według danych zawartych w raporcie z 2010 roku najczęściej zdiagnozowanych przypadków występowało wśród chorych kobiet w wieku od 50-64 r.ż. W tej grupie wiekowej odnotowano ok. 7 568 nowych zachorowań, co stanowi ponad 48% całkowitej liczby nowych przypadków raka piersi wśród kobiet, która wynosiła 15 784 nowych przypadków [41, 25]. W populacji mężczyzn liczba zachorowań również rośnie w raz z wiekiem. Szczyt zachorowań obserwuje się w przedziale 55-79 r.ż. Liczba chorych w tej grupie wiekowej stanowiła ok. 63% całkowitej liczby odnotowanych przypadków zachorowań [41, 25].

W Polsce obserwowano rosnącą umieralność na raka piersi od początku lat 60. ubiegłego wieku. W okresie 2007-2010 liczba zgonów spowodowanych powyższym zaczęła minimalnie spadać [43, 25]. W 2010 roku w populacji kobiet odnotowano 5 226 zgony z powodu tego nowotworu (wskaźnik struktury 12,81%). Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w tym samym roku 13,7:100 000 [41, 25]. Natomiast w populacji mężczyzn w 2010 roku odnotowano 59 zgonów z powodowanych rakiem piersi. Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w tymże roku 0,2:100 000 [41, 25].

Wykres 1.

Liczba zachorowań i liczba zgonów na raka piersi w latach 1999-2010, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [41]

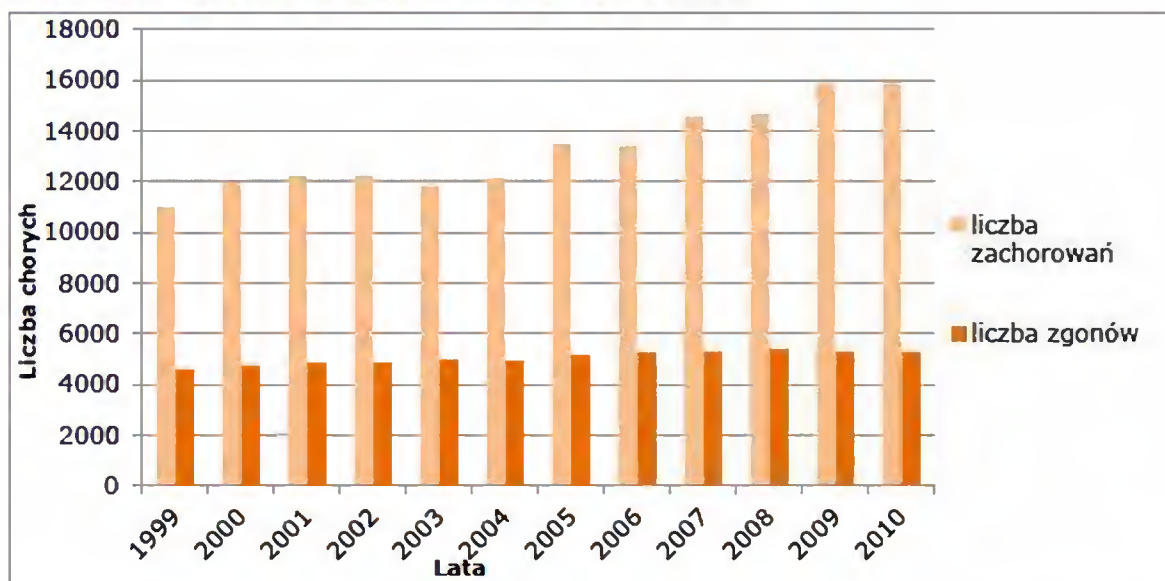
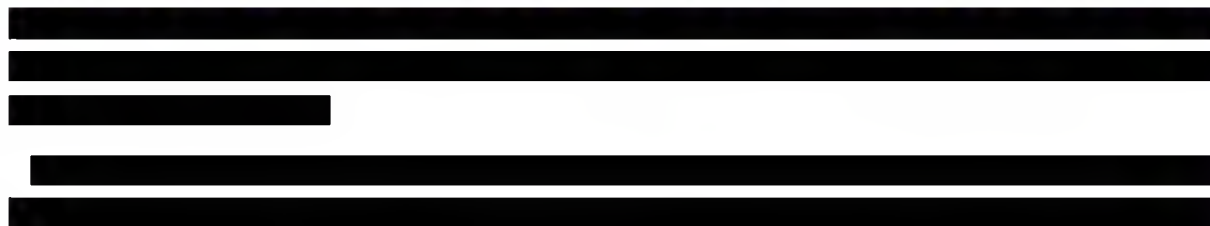


Tabela 5.

Zachorowalność i umieralność na raka piersi w populacji kobiet w ciągu 2010 roku w Polsce, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [41]

Czynnik	Liczba przypadków
Zachorowalność	
Kobiety	15 784
Mężczyźni	107
Całkowita	15 891
Umieralność	
Kobiety	5226
Mężczyźni	59
Całkowita	5285

Zgodnie z danymi z 2008 r. w Polsce żyło ok. 55 000 kobiet z rozpoznaniem raka piersi [40].



Precyzyjne oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka [25]

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

- 1) wiek – wzrost zachorowalności powyżej 35 r.ż., szczyt w wieku 50-70 lat;
- 2) czynniki genetyczne:
 - a. występowanie raka piersi w rodzinie, w szczególności u krewnych I stopnia;
 - b. rak piersi uwarunkowany genetycznie – może współwystępować inny nowotwór (rak jajnika, trzonu macicy, gruczołu krokowego, jelita grubego); za przyczynę uważa się mutacje genów BRCA1, BRCA2 (u nosicieli tych mutacji ryzyko zachorowalności w ciągu całego życia sięga 50-85%);
- 3) czynniki hormonalne:
 - a. endogenne – wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza (powyżej 55 r.ż.); brak potomstwa lub późne macierzyństwo (powyżej 30 r.ż.);
 - b. egzogenne – doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny; hormonalna terapia zastępcza;
- 4) otyłość, w szczególności u kobiet po menopauzie;
- 5) choroby proliferacyjne gruczołu piersiowego;
- 6) wcześniejszy rak jednej piersi;
- 7) dieta (w niektórych badaniach prospektywnych wykazano, że ryzyko zachorowania na raka piersi jest wyższe u kobiet spożywających więcej tłuszczów zwierzęcych oraz pijących alkohol) [45];
- 8) zróżnicowanie geograficzne (różnica w częstości występowania raka piersi pomiędzy mieszkankami Dalekiego Wschodu i krajów zachodnich jest niemal 5-krotna, zaobserwowano wyrównanie się ryzyka zachorowania na raka piersi pomiędzy imigrantkami z Japonii, a rodowymi mieszkankami Stanów Zjednoczonych) [35];
- 9) ekspozycja na promieniowanie jonizujące (obecnie stosowane w celach leczniczych, czy też przy zastosowaniu mammografii wśród młodych kobiet) [35, 42].

² W badaniu *Bilous 2012* uczestniczyło 51 207 chorych na raka piersi we wczesnym stadium i 2 195 chorych na raka przerzutowego.

3.5. Patomechanizm [25]

Poznanie patomechanizmów raka piersi i rozwój biologii molekularnej przyczyniły się do lepszego zrozumienia przebiegu raka piersi i rozwoju nowych metod leczenia.

Ekspresja receptorów ER/PgR oraz HER2 poza znaczeniem prognostycznym, odgrywa również rolę predykcyjną w zakresie przewidywania odpowiedzi na zastosowaną metodę leczenia. Dzięki oznaczeniu ekspresji receptorów steroidowych i HER2 możliwe jest określenie, jakie opcje terapeutyczne należy zastosować oraz jakiej odpowiedzi można się spodziewać.

Dane na temat nasilenia ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych w komórkach raka w zależności od źródła są zróżnicowane. Dane te różnią się w zależności od zaawansowania badanych raków piersi, wieku chorych, stanu menopauzalnego oraz od zastosowanych metod badawczych.

Tabela 6.
Podział raka piersi ze względu na ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych [55]

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

Ekspresja receptora estrogenowego w raku piersi zależy od jego rodzaju oraz jest częściej wykrywana w przypadku kobiet starszych niż młodszych, szczególnie po menopauzie. Natomiast występowanie ekspresji receptora progesteronowego jest najwyższe w przypadku kobiet ok. 45 r.ż., następnie obserwuje się jego spadek w okresie okołomenopauzalnym, a po menopauzie ponownie rośnie w wyniku produkcji estrogenów przez tkankę tłuszczową [55].

Ocena ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych ma bardzo duże znaczenie zarówno w określeniu rokowania jak i zastosowania odpowiednich metod leczenia [43]. Im większa jest zawartość receptorów tym większe jest prawdopodobieństwo pozytywnej odpowiedzi na hormonoterapię. Hormonozależny rak piersi (ang. *endocrine responsive breast cancer*) to nowotwór wykazujący ekspresję receptora estrogenowego (ang. *ER-positive*) i/lub receptora progesteronowego (ang. *PR-positive*). Za nowotwory piersi wykazujące ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych według EORTC (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka) uznaje się te, w których stężenie poszczególnych białek receptorowych przekracza 10 fmol/mg białka. Na tej podstawie wyróżnia się 4 immunofenotypy raka piersi w zależności od ekspresji receptorów (podział został przedstawiony w powyższej tabeli) [55].

Działanie estrogenów na komórki docelowe jest rezultatem związania kompleksu steroid-receptor z DNA jądrowym, co stymuluje ekspresję genów oraz wywołuje przemianę protoonkogenów w onkogeny. W hormonozależnym raku piersi estrogen hamuje apoptozę, pobudza proliferację komórek nowotworowych, zwiększa ich ruchliwość i stymuluje angiogenezę [54].

Niestety pomimo wykazanej obecności białek receptorowych nawet 50% chorych na raka piersi ER-dodatniego nie odpowiada na leczenie antyestrogenami. Może być to spowodowane m.in. mutacjami genu ER (ang. *estrogen receptor* – receptor estrogenowy) (jest on wtedy nieczynny genetycznie) oraz zaburzeniami stężenia izoform receptora progesteronowego [55].

Zaburzenia ekspresji HER występują najczęściej w nowotworach pochodzenia nabłonkowego, do którego należy rak piersi. W błonach komórkowych obecne są 4 receptorowe białka o charakterze kinaz tyrozynowych: HER1 (EGFR), HER2 (białko p185), HER3 i HER4. Występowanie nadmiernej ekspresji białka HER2 wiąże się ze złym rokowaniem, gdyż ten typ nowotworu ma znacznie większą zdolność do przerzutów, przez co krótszy jest czas przeżycia chorych. Nadekspresja receptora HER2 predysponuje do nasilonej neoangiogenezy, na drodze pośredniego pobudzenia syntezy VEGF (ang. *vascular endothelial cell growth factor* - czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego) który to powoduje zwiększenie przepuszczalności mikronaczyń i bezpośrednio pobudza wzrost komórek endotelialnych i angiogenezę [73].

3.6. Objawy [25]

Najczęstszy objaw raka piersi to bezbolesny guz bądź zgrubienie w obrębie gruczołu piersiowego. Może wystąpić także wiele objawów makroskopowych, tj.: zaburzenie symetrii, deformacja piersi lub różnorodne zmiany na skórze, ból, wyciek z brodawki, złuszczenie się okolicy brodawki. Wiele z objawów pojawia się dopiero w przypadku większego zaawansowania choroby [37].

Do typowych objawów przedmiotowych i podmiotowych należą:

- 1) guz piersi wyczuwalny palpacyjnie;
- 2) zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka;
- 3) wciągnięcie skóry lub brodawki;
- 4) zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- 5) wyciek (w szczególności krwisty) z brodawki;
- 6) zaczerwienienie i zgrubienie skóry (tzw. objaw „skórki pomarańczy”);
- 7) poszerzenie żył skóry sutka;
- 8) owrzodzenie skóry sutka;
- 9) powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym [45].

3.7. Rozpoznanie [25]

Podejrzanie nowotworu wysuwane jest na podstawie stwierdzenia guzka w piersi bądź zmiany skórnej, które często zgłaszane jest przez chorą lub też obrazu nieprawidłowej zmiany w mammografii [45].

Potwierdzenia rozpoznania dokonuje się na podstawie badania cytologicznego lub histologicznego materiału pobranego metodą biopsji. Pozostałe badania pomocnicze (laboratoryjne i obrazowe) służą określeniu stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej przed rozpoczęciem leczenia. Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM [45].

Do badań pomocniczych zalicza się:

- 1) mammografię (MMG);
- 2) rentgenografię klatki piersiowej;
- 3) badanie ultrasonograficzne lub komputerową tomografię jamy brzusznej i miednicy mniejszej;
- 4) scyntyografię kości [43].

Dla dalszego postępowania konieczna jest dokumentacja histopatologiczna z oceną ekspresji receptorów:

- ER i PgR;
- HER2 [35].

Umożliwia ona zastosowanie odpowiedniej metody leczenia, ukierunkowanej na konkretny typ biologiczny nowotworu [43].

Stosowane metody diagnostyczne do oznaczania stanu receptorów zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Opis metod diagnostycznych używanych w ocenie patomorfologii raka piersi [43]

Diagnoza	Stosowana metoda diagnostyki	Ocena wyników
Ekspresja ER i PgR	<ul style="list-style-type: none"> • Metoda immunohistochemiczna (IHC) w materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie • Metoda IHC z preparatów cytologicznych (np. aspiraty cienkoigłowe) utrwalonych w alkoholu (mniej wiarygodne). 	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena na podstawie wskaźnika Allreda (do oceny półilościowej) 6 stopniowa skala oceny ekspresji odsetka komórek dodatnich oraz 4-stopniowa skala intensywności tego odczytu. Aktualnie w kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn $\geq 1\%$ komórek raka uznaje się za dodatni
Stan HER2:		
Ekspresja HER2	<ul style="list-style-type: none"> • Metoda IHC w materiale tkankowym (biopsja gruboigłowa, wycinek tkankowy) a nie cytologicznym 	<ul style="list-style-type: none"> • Stosuje się tu 4-stopniową skalę (0-3+), gdzie wynik 3+ oznacza wynik dodatni czyli obecność nadekspresji, wynik 2+: wynik niejednoznaczny i wymaga oceny liczby kopii genu, a wynik 0 i 1+ jako wynik ujemny
Amplifikacja kopii genu HER2	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (FISH) 	<ul style="list-style-type: none"> • Stosunek liczby kopii genu HER2 do liczby kopii chromosomu 17 wynosząca

Diagnoza	Stosowana metoda diagnostyki	Ocena wyników
		powyżej 2,2 wskazuje na obecność amplifikacji ³ • Około 15-20% raków piersi HER2 "dodatniego" wg IHC wykazuje amplifikację kopii genu HER2 w badaniu FISH.

Ocena immunohistochemiczna pozwala na rozróżnienie poszczególnych fenotypów nowotworu piersi (ekspresję receptorów ER i PgR, stopień ekspresji i/lub amplifikacji onkogenu HER2 oraz indeks markera komórkowej proliferacji Ki-67). Stopień ekspresji HER2 powinien być określany wyłącznie w materiale tkankowym (biopsja gruboigłowa, wycinek tkankowy), a nie cytologicznym, ponieważ do oceny niezbędne jest prawidłowe zachowanie błon komórkowych. Oceny dokonuje się półilościową metodą immunohistochemiczną (IHC), która pomimo faktu, iż jest wystandaryzowana to wiąże się z pewnym stopniem subiektywności. Dlatego powinno się ją przeprowadzać w pracowniach patomorfologicznych wykonujących dużą liczbę badań, gdzie personel jest wyszkolony i doświadczony. Metoda immunohistochemiczna pozwala klasyfikować próbki od 0, 1+, 2+ i 3+, z czego 3+ uważa się za wynik dodatni, a 2+ za wątpliwy [43].

Drugą metodą jest hybrydyzacja *in situ* (ISH), najczęściej fluorescencyjna (FISH), która pozwala na ilościową, bardziej obiektywną ocenę amplifikacji genu, wyrażoną, jako stosunek liczby kopii genu HER2 do liczby kopii chromosomu 17 w komórce nowotworowej. Wartość wskaźnika powyżej 2,2 oznacza amplifikację². Około 15–20% raków piersi określonych, jako HER2 2+ metodą IHC wykazuje amplifikację genu HER2 w FISH i wynik oceniany jest jako pozytywny, potwierdzający HER2 „dodatniego” raka piersi [43].

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

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze [25]

Rokowanie chorych na raka piersi zależy od wielu czynników, wśród których wymienić należy np. typ biologiczny nowotworu oraz jego stopień zaawansowania.

Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania wynoszą:

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

Średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce 74% [45].

Wzrost wiedzy na temat raka piersi oraz nowe możliwości terapeutyczne mają znaczący wpływ na poprawę przeżycia. Na podstawie badania populacyjnego prowadzonego w Stanach

³ Kryteria zmienione w obecnie obowiązujących wytycznych *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists* (2013) [80]

Zjednoczonych, w którym retrospektywnie oceniano 15 438 pacjentek z rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology and End Results*) można wnioskować, iż mediana przeżycia wzrosła z 16 miesięcy przy rozpoznaniu w latach 1988–1993 do 20 miesięcy, gdy bierzemy pod uwagę rozpoznania w latach 1999–2003 [19].

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

- wielkość guza;
- typ histologiczny;
- stopień złośliwości raka G;
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy;
- stopień ekspresji receptorów steroidowych: ER i PgR;
- naciekanie okółoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan receptora HER2;
- ocenę stopnia proliferacji na podstawie wskaźnika Ki67 (markera proliferacji komórkowej).

Większość doniesień łączy amplifikację i/lub nadekspresję HER2 ze złym rokowaniem w przypadkach nowotworów z przerzutami do węzłów chłonnych i bez nich [74]. Na podstawie metaanalizy 47 badań (15 248 pacjentek) można wnioskować, iż w przypadku 60% badań (obejmujących 67% populacji) nadekspresja HER2 była niezależnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, natomiast w odniesieniu do dalszych 28% badań (obejmujących 25% populacji) wykazano znaczenie prognostyczne HER2 "dodatniego" z użyciem analizy jednoczynnikowej. Tylko 13% badań (obejmujących 8% populacji) nie potwierdziło związku przyczynowo skutkowego pomiędzy rokowaniem a dodatnim stanem HER2 [59]. Rokowanie pogarsza się wraz ze wzrostem liczby kopii genu HER2 [42].

Określenie nadmiernej ekspresji białka HER2 należy do rutynowych elementów badania patomorfologicznego w przypadku naciekającego raka piersi oraz, w miarę możliwości, w przypadkach nawrotu nowotworu. Ma znaczenie predykcyjne dla terapii anty-HER2 [35].

Istotnym czynnikiem predykcyjnym jest stan ER i PgR. Chore na raka piersi bez ekspresji receptorów steroidowych nie są podatne na leczenie hormonalne. Ekspresja tych receptorów ma wpływ na mniejszą wrażliwość na chemioterapię i lepsze rokowanie [35].

3.9. Leczenie

Główne metody leczenia raka piersi to leczenie operacyjne, radioterapia i leczenie systemowe. Wybór metody i sekwencja zależą od klinicznego zaawansowania pierwotnego oraz czynników patomorfologicznych i biologicznych nowotworu [25].

W przypadku choroby uogólnionej należy brać pod uwagę czynniki kliniczne takie jak: dynamika i zasięg nowotworu, lokalizacja przerzutów, objawy, przebyte leczenie [25].

Metody leczenia raka piersi:

- I. Metody operacyjne [45, 25]:
- mastektomia – metoda polegająca na amputacji piersi wraz z węzłami chłonnymi pachy, bez naruszania mięśnia piersiowego (jeżeli nowotwór nie nacieka do powięzi mięśnia piersiowego większego), lub z usunięciem całego mięśnia piersiowego (jeżeli guz jest bardzo duży lub nacieka do powięzi mięśnia piersiowego). Mastektomię wykonuje się u chorych w I i II stopniu zaawansowania choroby, a u chorych z III stopniem zaawansowania po wcześniejszej radioterapii indukcyjnej;
 - operacja oszczędzająca (BCT, ang. *breast conserving treatment*) polegająca na wycięciu guza w granicy zdrowych tkanek, jak również węzłów chłonnych pachy (jeżeli w biopsji węzła wartowniczego⁴ wykazano obecność przerzutów). BCT jest uzupełniana zawsze radioterapią oraz chemioterapią lub hormonoterapią w zależności od wskazań. Wykonuje się ją u chorych w 0, I, II stadium choroby, jeżeli największy wymiar guza nie przekracza 3 cm;
 - biopsja węzła wartowniczego, badanie wykonywane u kobiet, u których w badaniu klinicznym stwierdza się wolne od przerzutów (z wyjątkiem obecności pojedynczych komórek raka lub mikroprzerzutów) pachowe węzły chłonne (cecha N0), w przypadku stwierdzenia przerzutów w węzle wartowniczym należy wykonać limfadenektomię pachową (usunięcie pachowych węzłów chłonnych), brak przerzutów pozwala na uniknięcie niniejszego zabiegu;
- II. Radioterapia – najczęściej stosowana po operacji tzw. uzupełniająca/adjuwantowa [45, 25];
- III. Leczenie systemowe [25]:
- uzupełniające leczenie systemowe – stosuje się u większości chorych po radykalnym leczeniu operacyjnym w celu zniszczenia mikroprzerzutów, niewykrywalnych klinicznie [45]:
 - chemioterapia – stosowana głównie w przypadku raków „potrójnie ujemnych” oraz innych typów biologicznych w zależności od czynników rokowniczych, w terapii skojarzonej z trastuzumabem w przypadku guzów HER2 “dodatnich” i w większości podtypu luminalnego B HER2 “ujemnego” Zazwyczaj chemioterapia jest przeprowadzana w 4-6 cyklach co 21 dni. Rozpoczyna się ją nie później niż po 8 tygodniach od operacji. Najczęściej stosowanymi lekami są dokсорubicyna i taksoidy; leczenie trastuzumabem prowadzi się w skojarzeniu z chemioterapią taksoidami lub po zakończeniu chemioterapii na bazie antracyklin a następnie w monoterapii tak aby całość leczenia trwała 1 rok. Zastosowanie trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym chorych na HER2 “dodatniego” raka piersi znacząco poprawiło rokowanie w tej grupie chorych powodując 50% względne obniżenie ryzyka nawrotu oraz 30-procentowe względne zmniejszenie ryzyka zgonu;

⁴ Biopsja węzła wartowniczego jest to procedura diagnostyczna pozwalająca wiarygodnie ocenić stan pachowych węzłów chłonnych

- hormonoterapia uzupełniająca – stosowana u chorych z obecnością ekspresji receptorów estrogenowych i/lub progestagenowych. Może być stosowana jako terapia samodzielna, w przypadku gdy występuje małe prawdopodobieństwo nawrotu, lub też po uprzednio zastosowanej chemioterapii w przypadkach gdy ryzyko nawrotu lub rozsiewu jest średnie lub duże. U kobiet przed menopauzą stosuje się tu: leuprorelinę i goserelinę (analogi LHRH) w terapii skojarzonej z tamoksyfenem, niekiedy operacyjne usunięcie jajników bądź też ich napromieniowanie w skojarzeniu z tamoksyfenem albo monoterapię tamoksyfenem. U kobiet po menopauzie: inhibitory aromatazy (w monoterapii lub sekwencyjnie z tamoksyfenem) lub monoterapię tamoksyfenem;
- neoadjuwantowe (indukcyjne) leczenie systemowe – stosowane w przypadkach dużych operacyjnych raków piersi, szczególnie jeżeli planowanym zabiegiem operacyjnym jest amputacja; wykazano, że przedoperacyjna chemio- lub hormonoterapia zwiększa możliwość zastosowania leczenia oszczędzającego; zasady wyboru pomiędzy chemio- a hormonoterapią u kobiet po menopauzie są analogiczne do stosowanych w leczeniu adjuwantowym, a przed menopauzą na ogół zaleca się chemioterapię [36];
- chemioterapia - zwykle stosuje się 6-8 cykli chemioterapii w schematach takich samych jak w leczeniu uzupełniającym; nie jest wskazane dzielenie chemioterapii na okres przed i po operacji (w przypadku wyboru leczenia neoadjuwantowego całe leczenie prowadzone jest w okresie przedoperacyjnym i – niezależnie od stopnia uzyskanej odpowiedzi – jeśli chora ukończyła leczenie indukcyjne nie ma wskazań do stosowania chemioterapii pooperacyjnej); u chorych na raka HER2 „dodatniego” zalecane jest kojarzenie przedoperacyjnej chemioterapii z trastuzumabem (co w Polsce jest obecnie utrudnione z uwagi na brak refundacji trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym) [36];
- hormonoterapia – stosowana u pacjentek po menopauzie, z silnie dodatnimi receptorami hormonalnymi i niskim stopniem proliferacji noworoworu; zwykle indukcyjną hormonoterapię stosuje się do uzyskania maksymalnej odpowiedzi oraz kontynuuje w okresie pooperacyjnym, a przy braku odpowiedzi wskazane jest zastosowanie chemioterapii [36];
- neoadjuwantowe (indukcyjne) leczenie systemowe u chorych na raka piersi w stadium miejscowego zaawansowania (chore pierwotnie operacyjne: T3N0-1M0, pierwotnie nieoperacyjne: T4N0-1M0, w tym rak zapalny lub każde TN2M0) [36]:
- chemioterapia – stosowana jako pierwszy etap leczenia u większości chorych na raka miejscowo zaawansowanego, pierwotnie operacyjnego (T3N0-1M0) i pierwotnie nieoperacyjnym w stopniu IIIA i IIIB, przez 4-6 mies.; zastosowanie mają schematy stosowane w chemioterapii pooperacyjnej, przy czym zaleca się stosowanie schematów wielolekowych z udziałem antracyklin i taksoidów, a za nieuzasadnione uważa się obecnie stosowanie pochodnych platyny; pełny cykl chemioterapii podawany jest przed leczeniem operacyjnym (bez przekładania części leczenia na

czas po operacji); strategia leczenia chorych na raka HER2 „dodatniego” obejmuje skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem, co zwiększa odsetek odpowiedzi i wydłuża czas bez nawrotu choroby – obecnie jednak takie leczenie nie jest w Polsce refundowane [36];

- hormonoterapia – opcja do wyboru u chorych po menopauzie, z wolnym przebiegiem nowotworu z silną ekspresją ER i PgR, zamiast chemioterapii (typ raka *luminal A*). Leczenie powinno trwać 6 mies. lub być prowadzone do czasu uzyskania maksymalnej odpowiedzi; w przypadku braku odpowiedzi w kolejnej linii należy rozważyć wskazane zastosowanie chemioterapii [36];
- leczenie systemowe chorych na raka piersi w stadium uogólnionym – stosowane u chorych z przerzutami odległymi, w celu uzyskania remisji ognisk przerzutowych lub też łagodzenia objawów zaawansowanego nowotworu oraz spowolnienia tempa przebiegu nowotworu. Najczęściej stosuje się tu: antarcykliny, docetaksel, paklitaksel, winorelbina czy kapecytabinę. W przypadku raka HER2 „dodatniego” stosuje się trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią, zwykle z taksoidami. Takie leczenie pozwala nie tylko wydłużyć czas do progresji nowotworu ale i całkowity czas przeżycia chorych. W szczególnych sytuacjach klinicznych, u chorych z obecnością ekspresji receptorów estrogenowych i przeciwwskazaniem dla chemioterapii – inhibitor aromatazy w skojarzeniu z terapią antyHER2. . Jeżeli występuje oporność na trastuzumab, zaleca się zastosowanie lapatynibu (wewnątrzkomórkowego inhibitora kinazy tyrozynowej receptorów HER1 i HER2) w skojarzeniu z cytostatykiem kapecytabiną. Warunkiem jest niepowodzenie leczenia z użyciem antracyklin, taksoidów i trastuzumabu.
- W kolejnych liniach leczenia, u chorych, które odnosiły korzyść z dotychczasowej terapii, stosuje się cytostatyki aktywne w raku piersi takie jak: winorelbina, gemcytabina, sole platyny, antracyklina liposomalna.
- Można stosować także hormonoterapię, w przypadku raka ze stwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych i progesteronowych, m.in. przy wolnym przebiegu nowotworu, lokalizacji pozamająszkowej lub bezobjawowym ich zajęciu, obecności przeciwwskazań do chemioterapii. Stosuje się tu: tamoksyfen, fulwestrant, inhibitory aromatazy niesteroidowe i steroidowe, a u kobiet przed menopauzą ablację jajników metodą chirurgiczną, napromienianiem bądź farmakologiczną [45, 25].

3.9.1. Wytyczne zagraniczne dotyczące leczenia raka piersi HER2 „dodatniego”

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 19 wytycznych opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące standardy postępowania w leczeniu raka piersi, w tym 10 zawierających opis leczenia raka piersi w stadium wczesnym lub miejscowego zaawansowania i 9 zawierających opis leczenia zaawansowanego raka piersi.

Wytyczne dotyczące leczenia wczesnego i miejscowo zaawansowanego raka piersi:

- Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, Amerykańska Organizacja Zrzeszająca Onkologów) z 2013 roku dotyczące leczenia chorych na raka piersi [47];
- Wytyczne *Alberta Health Services* (AHS, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta) z 2013 roku dotyczące leczenia chorych na wczesne stadium raka piersi HER2 "dodatniego" [5];
- Wytyczne *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE) z 2013 roku (3. wydanie) dotyczące leczenie raka piersi [10];
- Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z 2013 roku dotyczące leczenia chorych na wczesne stadium raka piersi HER2 "dodatniego" [22];
- Wytyczne *The 13th St Gallen International Breast Cancer Conference* (St Gallen, 13-tej międzynarodowej konferencji dotyczącej raka piersi) z roku 2013 dotyczące leczenia chorych na wczesne stadium raka piersi HER2 "dodatniego" [39];
- Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, Szkockie Wytyczne Międzyuczelniane) z 2013 roku dotyczące leczenia pierwotnego raka piersi [62];⁵
- Wytyczne *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM, hiszpańskie towarzystwo onkologiczne) z roku 2010 dotyczące leczenia wczesnego raka piersi [21];
- Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2009 roku dotyczące metod leczenia chorych na wczesne stadium raka piersi HER2 "dodatniego" [49];
- Wytyczne *World Health Organization* (WHO, Światowa organizacja zdrowia) z 2006 roku dotyczące metod leczenia chorych na raka piersi [79];
- Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, Szkockie Wytyczne Międzyuczelniane) z 2005 roku dotyczące leczenia kobiet chorych na raka piersi [62];

Wytyczne dotyczące leczenia przerzutowego raka piersi [25]:

- Wytyczne *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE) z 2013 roku (2. wydanie) dotycząca leczenie raka piersi [10];
- Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, Amerykańska Organizacja Zrzeszająca Onkologów) z roku 2013 dotyczące leczenia raka piersi [47];
- Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2012 dotyczące diagnostyki i leczenia uogólnionego raka piersi lub ze wznową miejscową [24];
- Wytyczne *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM, hiszpańskie towarzystwo onkologiczne) z roku 2010 dotyczące leczenia przerzutowego raka piersi [9];

- Wytyczne *Alberta Health Service* (AHS, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta) z 2009 roku dotyczące stosowania taksanów w leczeniu uogólnionego raka piersi [6];
- Wytyczne *Central European Cooperative Oncology Group (CECOG)* z 2009 roku dotyczące leczenia farmakologicznego przerzutowego raka piersi [16];
- Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii)* z roku 2009 dotyczące diagnostyki i leczenia zaawansowanego raka piersi, w tym również przerzutowego raka piersi [48];
- Wytyczne *World Health Organization (WHO, Światowa organizacja zdrowia)* z 2006 roku dotyczące metod leczenia chorych na raka piersi [79];
- Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, Szkockie Wytyczne Międzyuczelniane)* z roku 2005 dotyczące leczenia kobiet chorych na raka piersi [62].

W odnalezionych wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c. Jest to spowodowane brakiem rejestracji podskórnej postaci leku w czasie opracowywania wytycznych [25].

LECZENIE WCZESNEGO I MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO RAKA PIERSI HER2 "dodatniego"

Jak podaje większość z odnalezionych wytycznych (NCCN 2013, ESMO 2013, NICE 2009, WHO 2006, SIGN 2005) po przeprowadzonym standardowym leczeniu, złożonym z:

- neoadjuwantowej chemioterapii, jeżeli była stosowana;
- operacyjnym usunięciu guza;
- adjuwantowej chemioterapii, połączonej z hormonoterapią (w przypadku guzów hormonozależnych), oraz radioterapii, jeżeli istnieją wskazania do jej zastosowania,

w przypadku stwierdzenia HER2 "dodatniego" guza stosuje się tzw. terapię anti-HER2 [25].

Leczenie adjuwantowe

Według poszczególnych wytycznych stosuje się następujące schematy leczenia adjuwantowego [25]:

- dla guza hormonododatniego HER2 "dodatniego":
 - chemioterapia w skojarzeniu z trastuzumabem i.v., jednocześnie z monoterapią trastuzumabem po zakończeniu chemioterapii. Czas trwania leczenia trastuzumabem 1 rok (NCCN 2013 AHS 2013, St Gallen 2013); a następnie hormonoterapia (tamoksyfen lub inhibitor aromatazy) po zakończeniu chemioterapii – do 5 lat po zabiegu;
- dla guza hormonoujemnego HER2 "dodatniego":
 - chemioterapia w połączeniu z trastuzumabem i.v. (NCCN 2013, AHS 2013, ESMO 2013, St Gallen 2013, NICE 2009); monoterapią trastuzumabem po zakończeniu chemioterapii (czas trwania leczenia trastuzumabem 1 rok);

- w szczególnych sytuacjach: monoterapia trastuzumabem i.v. (St Gallen 2013, jedynie, gdy przeciwwskazania do zastosowania chemioterapii, SIGN 2005).

Według wytycznych NCCN z roku 2013 trastuzumab i.v. najczęściej stosuje się w politerapii z taksanami (paklitaksel, docetaksel) po leczeniu antracyklinami (schematy sekwencyjne chemioterapii) czy też w skojarzeniu z docetakselem i karboplatyną. Jak podają powyższe wytyczne trastuzumab można stosować również w monoterapii po zakończeniu chemioterapii, zwykle na bazie antracyklin. Wytyczne NCCN z roku 2013 zalecają stosowanie trastuzumabu i.v. w schemacie tygodniowym lub 3-tygodniowym przez jeden rok. Wyjątkowo może być stosowany tylko przez 9-tygodni w przypadku politerapii z docetakselem, po której następuje leczenie CEF (cyklofosfamid/epirubicyna/fluorouracyl)⁶. W powyższych wytycznych zaleca się również kontrolę funkcji serca w czasie leczenia trastuzumabem [25].

Natomiast wytyczne AHS z roku 2013 jako chemioterapię stosowaną razem z trastuzumabem i.v. zalecają stosowanie schematów bez antracyklin: docetaksel, karboplatyna z trastuzumabem i.v. w 6 cyklach, lub docetaksel, cyklofosfamid z trastuzumabem w 4 cyklach albo schematy z antracyklinami: 4 cykle terapii doksorubicyna, cyklofosfamid, po których następuje terapia trastuzumabem, lub też 5 cykli FEC (fluorouracyl, epirubicyna i cyklofosfamid), po których następuje terapia trastuzumabem lub FEC w połączeniu z trastuzumabem i docetakselem [25].

Zgodnie z wytycznymi KCE 2013 u kobiet chorych na raka HER2 "dodatniego" z wykrytymi przerzutami do węzłów chłonnych lub z ryzykiem pojawienia się przerzutów do węzłów chłonnych, należy stosować trastuzumab przez 1 rok. Ponadto wskazane jest monitorowanie funkcji serca co 3 miesiące [25].

Według wytycznych ESMO z roku 2013 zalecanym schematem leczenia raka piersi HER2 "dodatniego" nie luminalnego (z wyjątkiem guzów takich jak T1aN0) jest chemioterapia i trastuzumab, natomiast w leczeniu raka piersi typu luminalnego B HER2 "dodatniego" stosuje się chemioterapię, hormonoterapię oraz trastuzumab. W przypadkach przeciwwskazań lub braku zgody chorego do stosowania chemioterapii można zastosować hormonoterapię i trastuzumab. Trastuzumab w leczeniu rutynowym można natomiast podawać w skojarzeniu z chemioterapią bez antracyklin oraz z hormonoterapią [25].

Stosowanie trastuzumabu i.v. w monoterapii zostało natomiast dopuszczone według wytycznych, ustalonych na konferencji St. Gallen w 2013 roku. Jest ono stosowane w przypadku gdy zastosowanie chemioterapii jest niemożliwe. Dodatkowo wytyczne te zalecały stosowanie terapii trastuzumabem przez okres 1 roku (nie dłużej) razem z chemioterapią [25].

Wytyczne SEOM z 2010 roku wskazują, iż w przypadku chorych z nadekspresją receptora HER2 lub amplifikacją genu HER2, powinno zostać zawsze rozważone zastosowanie systemowego leczenia adjuwantowego opartego o trastuzumab, gdyż wyniki z randomizowanych badań klinicznych potwierdzają skuteczność adjuwantowej jednorocznej terapii lekiem w tej grupie chorych [25].

⁶ 9-tygodniowe leczenie trastuzumabem jest jednak niezgodne z ChPL, a w Polsce nie stosowane i nie finansowane

Zgodnie z wytycznymi NICE z 2009 roku leczenie adjuwantowe trastuzumabem jest standardem postępowania po operacyjnym usunięciu guza oraz chemioterapii i radioterapii. Terapia trastuzumabem powinna składać się z 3-tygodniowych cykli przez jeden rok lub do nawrotu choroby [25].

Wytyczne NICE z roku 2009 nie zalecają stosowania trastuzumabu i.v. łącznie z antracyklinami, podaje się go dopiero po zakończeniu leczenia antracyklinami. Wytyczne NICE z roku 2009 nie zalecają również stosowania trastuzumabu i.v. u chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego (m.in. LVEF \leq 55%, słabo kontrolowane nadciśnienie) [25].

Wytyczne WHO z roku 2006 podają cały schemat leczenia wczesnego raka piersi począwszy od operacyjnego usunięcia guza, poprzez adjuwantową chemioterapię do radioterapii i hormonoterapii. Jednakże w przypadku leczenia wczesnego raka piersi nie określają one schematów leczenia dla HER2 "dodatniego" raka piersi. Schemat leczenia dla HER2 "dodatniego" raka piersi został przedstawiony dla stadium przerzutowego i został on opisany w tabeli (Tabela 10) [25].

Według wytycznych SIGN z roku 2005 terapię trastuzumabem i.v. zaleca się tylko dla chorych z guzem HER2 "dodatnim" [25].

Szczegółowy opis wytycznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 8.

Opis wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia chorych we wczesnym/miejscowo zaawansowanym stadium raka piersi – leczenie adjuwantowe [47, 5, 10, 22, 39, 21, 49, 79, 62]

Opis terapii		Poz. rek.
NCCN 2013 [47]		
<ul style="list-style-type: none"> Rak piersi hormonododatni z nadekspresją HER2: <ul style="list-style-type: none"> średnica guza ≤0,5 cm lub obecność mikroognisk chorobowych: leczenie hormonalne do rozważenia (leczenie tamoksyfenem i/lub Inhibitorami aromatazy) (pNO), oraz do rozważenia dołączenia do terapii hormonalnej adjuwantowej chemioterapii razem z trastuzumabem; średnica guza 0,6-1,0 cm: adjuwantowa terapia hormonalna plus do rozważenia dołączenie chemioterapii razem z trastuzumabem; średnica guza >1cm: adjuwantowa terapia hormonalna plus chemioterapia razem z trastuzumabem. Rak piersi hormononujemny HER2 „dodatni”: <ul style="list-style-type: none"> średnica guza ≤0,5 cm lub obecność mikroognisk chorobowych: bez leczenia adjuwantowego (pNO), do rozważenia adjuwantowa chemioterapia razem z trastuzumabem (pN1); średnica guza 0,6-1,0 cm: do rozważenia chemioterapia razem z trastuzumabem; średnica guza >1 cm: adjuwantowa chemioterapia łącznie z trastuzumabem. Adjuwantowa terapia zalecana w powyższych schematach leczenia w połączeniu z trastuzumabem to m.in.: <ul style="list-style-type: none"> Leczenie antracyklinami (głównie dokсорubicyną i cyklofosfamidem), po których podaje się tak samo (paklitaksel) razem z trastuzumabem - w różnych schematach leczenia; TCH - docetaksel razem z karboplatyną i trastuzumabem; Docetaksel + trastuzumab, po którym podaje się FEC (fluorouracyl/epinubicynę/cyklofosfamid); Dokсорubicyna + cyklofosfamid, po których podaje się docetaksel i trastuzumab Trastuzumab może być też podawany w początkowym schemacie leczenia razem z paklitakselem jako część adjuwantowej chemioterapii, po której zastosowano leczenie samym paklitakselem; Może być też podawany po zakończeniu chemioterapii. Czas leczenia trastuzumabem: przez jeden rok, wyjątek: przez 9 tygodni, kiedy stosowany jest w terapii złożonej razem z docetakselem, po których następnie stosowano CEF(cyklofosfamid/epinubicynę/fluorouracyl). W czasie leczenia zaleca się monitorowanie funkcji serca. Jest on podawany w schemacie tygodniowym lub 3-tygodniowym. 	<p>Kategoria 2A⁷</p> <p>Kategoria 1⁸</p> <p>Kategoria 2A</p> <p>Kategoria 1</p> <p>Kategoria 1</p> <p>Kategoria 2A</p> <p>Kategoria 2A</p>	
AHS 2013 [5]		
<ul style="list-style-type: none"> W zależności od średnicy guza typu HER2 bez przerzutów do węzłów oraz jego hormonowrażliwości stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> Średnica guza ≤0,5 cm, ER(-): nie stosuje się adjuwantowego leczenia trastuzumabem w połączeniu z chemioterapią; Średnica guza ≤0,5 cm, ER(+): należy rozważyć adjuwantową hormonoterapię; Średnica guza >0,5 - 1 cm, ER(-): należy rozważyć zastosowanie adjuwantowego leczenia trastuzumabem w połączeniu z chemioterapią; Średnica guza >0,5- 1 cm, ER(+): należy rozważyć adjuwantową hormonoterapię z/bez adjuwantowej chemioterapii w połączeniu z leczeniem trastuzumabem; Średnica guza >1 cm, ER(-): należy rozważyć adjuwantową chemioterapię w połączeniu z leczeniem trastuzumabem Średnica guza >1 cm, ER(+): należy rozważyć adjuwantową chemioterapię w połączeniu z leczeniem trastuzumabem i adjuwantową hormonoterapią. W powyższych punktach jako adjuwantową chemioterapię stosuje się następujące schematy leczenia: 	<p>b.d.</p>	

⁷ W oparciu o dane niższej jakości. Istnieje jednolity konsensus NCCN, że zastosowanie interwencji jest właściwe

⁸ W oparciu o dane wysokiej jakości. Istnieje jednolity konsensus NCCN, że zastosowanie interwencji jest właściwe

Opis terapii		Poz. rek.
KCE 2013 [10]		
<ul style="list-style-type: none"> Chemioterapie nie zawierającą antracyklin: docetaksel + karboplatyna + trastuzumab w 6 cyklach leczenia lub też docetaksel + cyklofosfamid + trastuzumab w 4 cyklach leczenia. Schematy niezawierające antracyklin zalecane są w przypadku ryzyka wystąpienia chorób serca; Chemioterapie opartą na antracyklinach: 4 cykle terapii dokсорubicyna + cyklofosfamid, po których następuje terapia trastuzumabem, lub też 6 cykli FEC (fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid) po których następuje terapia trastuzumabem lub FEC w połączeniu z docetaksel i trastuzumabem (FEC-DH) 		
<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab stosuje się przez okres 1 roku, czyli 17 cykli 		
<ul style="list-style-type: none"> Chore z DCIS duży guz i/lub wyczuwalny palpacyjnie i/lub o bardziej zaawansowanym stopniu, u których planowany jest potencjalny zabieg oszczędzający piersi, powinny mieć możliwość wyboru, czy chcą mieć przeprowadzony zabieg oszczędzający czy mastektomię. W przypadku wieloogniskowych zmian w piersi nie zaleca się zabiegu oszczędzającego z zastosowaniem odpowiedniego marginesu wyłączenia guza; W przypadku zastosowania zabiegu oszczędzającego zaleca się zastosowanie minimum 2 mm marginesu wycięcia; Usunięcie węzłów pachowych nie jest rekomendowane w przypadku DCIS. Radioterapia powinna być stosowana po operacji oszczędzającej chorych z DCIS, chyba że ryzyko nawrotów jest ocenione jako bardzo niskie przez interdyscyplinarny zespół specjalistów. Terapia hormonalna jest zalecana u chorych z guzem DCIS hormonowrażliwym (ER+). Leczenie wczesnego inwazyjnego raka piersi: <ul style="list-style-type: none"> w przypadku jednoogniskowego nowotworu piersi, gdy guz nie kwalifikuje się do operacji oszczędzającej, ze względu na swoją wielkość, można rozważyć neoadjuwantową terapię systemową; operacja oszczędzająca w połączeniu z radioterapią daje takie same rokowania co zmodyfikowana mastektomia u kobiet z I lub II stadium raka piersi. Leczenie adjuwantowe systemowe: <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia powinna być zastosowana przed radioterapią, jeżeli obie są wskazane; zaleca się rozpocząć uzupełniającą chemioterapię lub radioterapię w ciągu 8 tygodni od zakończenia zabiegu. Radioterapia: <ul style="list-style-type: none"> jest wskazana po operacji oszczędzającej; radioterapia klatki piersiowej po mastektomii jest zalecana tylko w przypadku wysokiego ryzyka wznowy miejscowej (zajęte 4 lub więcej węzłów pachowych, zajęte wycięte marginesy patologiczne); radioterapia powinna być zalecana chorym po mastektomii, u których stwierdzono 1-3 zajętych węzłów chłonnych; u wszystkich chorych zastosowanie radioterapii węzłów chłonnych powinno być omówione przez interdyscyplinarny zespół specjalistów Wybór metody adjuwantowego leczenia systemowego inwazyjnego raka piersi powinien być uzależniony od: hormonowrażliwości guza, ryzyka nawrotu, wieku, przebycia lub też nie menopauzy przez chorą, chorób współistniejących. Terapia oparta na antracyklinach z taksanami lub bez nich jest zalecana chorym na raka piersi w stadium od I do III. Leczenie oparte na antracyklinach i taksanach jest zalecane u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych. 	1B ⁹	1C ¹⁰ 1C 1A ¹¹ 1A
		1A 1C
		1A
		1A 1A
		2A ¹²

⁹ Silna rekomendacja, umiarkowane dowody jakości, dane z RCT z istotnymi ograniczeniami (niezgodne wyniki, niedociągnięcia metodologiczne, pośrednie lub nieprecyzyjne) lub z badań obserwacyjnych, o wyjątkowo mocnych dowodach.

¹⁰ Silna rekomendacja, niska jakość dowodów, dane z badań obserwacyjnych i studiów przypadku.

¹¹ Silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów, dane z RCT bez ważnych ograniczeń lub badania obserwacyjne o bardzo mocnych dowodach.

¹² Słaba rekomendacja, wysoka jakość dowodów, dane z RCT bez istotnych ograniczeń lub badania obserwacyjne o bardzo mocnych dowodach

Opis terapii		Poz., rek.
<ul style="list-style-type: none"> W przypadku chorych na HER2 "dodatniego" raka piersi, otrzymujących trastuzumab, zaleca się leczenie sekwencyjne z antracyklinami i taksanami (zmniejszenie kardiotoksyczności). Hormonoterapia: <ul style="list-style-type: none"> u chorych przed menopauzą ER(+)/PR(+) zaleca się zastosowanie adjuwantowej terapii tamoksyfenem przez 5 lat w monoterapii lub politerapii z analogami LHRH. W przypadku, gdy istnieją przeciwwskazania do przyjmowania tamoksyfenu (u kobiet w stadium I, II) zaleca się stosowanie jedynie analogów LHRH; chore po menopauzie ER(+)/PR(+), powinny otrzymywać adjuwantowe leczenie hormonalne (tamoksyfen - przez 5 lat, anastrozol lub letrozol - przez 5 lat lub tamoksyfen - przez 2-3 lata, a następnie inhibitory aromatazy - przez kolejne lata, tak aby hormonoterapia trwała łącznie 5 lat; lub inhibitory aromatazy - przez 2 lata, a następnie tamoksyfen - przez w sumie 5 lat homonoterapii); u kobiet po menopauzie, u których istnieje duże ryzyko przerzutów do węzłów chłonnych lub węzły chłonne są zajęte przez komórki nowotworowe, po ukończeniu 5-letniego leczenia tamoksyfenem powinno się rozważyć rozszerzone leczenie inhibitorem aromatazy (do 5 lat). Roczne leczenie trastuzumabem jest wskazane u kobiet chorych na raka piersi HER2 "dodatnim", z wykrytymi przerzutami do węzłów chłonnych lub z ryzykiem pojawienia się przerzutów do węzłów chłonnych (wielkość guza >1cm), które przeszły chemioterapię. Muszą one mieć co najmniej 55% frakcję wyrzutową lewej komory oraz nie wykazywać istotnych sercowo-naczyniowych czynników ryzyka; W czasie leczenia trastuzumabem oraz w czasie okresu obserwacji po leczeniu czynność serca powinna być monitorowana co 3 miesiące. U chorych z wczesnym, nieprzerzutowym rakiem piersi nie zaleca się stosowania bisfosfonianów jako leczenia adjuwantowego 	<p>1A</p> <p>1A</p> <p>silna rek.</p> <p>silna rek.¹³</p>	
ESMO 2013 [22]		
Systemowe leczenie adjuwantowe:		
<ul style="list-style-type: none"> Leczenie raka piersi typu luminalnego B HER2 "dodatni" składa się z: chemioterapii, hormonoterapii oraz trastuzumabu. W przypadkach przeciwwskazań lub braku zgody chorego do stosowania chemioterapii można zastosować hormonoterapię i trastuzumab. Leczenie raka piersi HER2 "dodatniego" nie luminalnego (z wyjątkiem guzów takich jak T1aNO) składa się z chemioterapii + trastuzumabu. Rutynowo trastuzumab można podawać w skojarzeniu z antracykliną oraz z hormonoterapią. 	<p>I, A¹⁴</p> <p>V, A¹⁵</p> <p>I, A</p> <p>I, A</p>	
Chemioterapia:		
<ul style="list-style-type: none"> Najczęściej stosowane schematy zawierają antracykliny i/lub taksany; u niektórych chorych można zastosować CMF (cyklofosamid / metotreksat / fluorouracyl); 4 cykle AC (doksorubicyna, cyklofosamid) równe jest sześciu cyklom CMF, natomiast 6 cykli trzema antracyklinami jest uznane za lepszy schemat. Podawana jest zwykle w 4-8 cyklach (przez 12-24 tygodni); rekomenduje się sekwencyjne zamiast skojarzonego podawania antracyklin oraz taksanów. Terapia sklerowana na guzy wykazujące nadekspresję białka HER2: stosowanie trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią obniża o połowę możliwość nawrotu choroby w porównaniu ze stosowaniem chemioterapii w monoterapii. Z powodu kardiotoksyczności trastuzumab nie powinien być stosowany z antracyklinami. 	<p>I, A</p> <p>I, A</p> <p>I, B¹⁶</p>	

¹³ Silna rekomendacja - pożądane efekty interwencji wyraźnie przeważają działania niepożądane (interwencję należy stosować), lub niepożądane skutki interwencji wyraźnie przeważają pożądane efekty (interwencji nie należy stosować)

¹⁴ I - Na podstawie danych z przynajmniej jednego dużego RCT o dobrej metodologii (niskie ryzyko stronniczości) lub metaanaliz z poprawnie przeprowadzonych RCT bez heterogeniczności; A - silne dowody efektywności klinicznej o znaczącej korzyści klinicznej, silnie rekomendowane

¹⁵ V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów

A - silne dowody efektywności klinicznej o znaczącej korzyści klinicznej, silnie rekomendowane

¹⁶ I - Na podstawie danych z przynajmniej jednego dużego RCT o dobrej metodologii (niskie ryzyko stronniczości) lub metaanaliz z poprawnie przeprowadzonych RCT bez heterogeniczności; B - Silne lub umiarkowane dowody efektywności klinicznej o klinicznie ograniczonej korzyści, generalnie rekomendowane

Opis terapii		Poz. rek.
<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab w skojarzeniu z taksanami jest bezpieczny oraz bardziej efektywny niż przy leczeniu sekwencyjnym. • Trastuzumab można stosować w z radioterapią oraz hormonoterapią. 		I, A b/d
<p>Hormonoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormonoterapia zalecana jest u wszystkich chorych na hormonozależnego raka piersi ER(+), niezależnie od chemioterapii i/lub terapii celowanej. • Leczenie chorych przed menopauzą: tamoksyfen 20 mg/dzień przez 5-10 lat.; u kobiet, które w ciągu pierwszych 5 lat przejdą menopauzę zaleca się letrozole lub inhibitory aromatazy. • Leczenie chorych po menopauzie: inhibitory aromatazy (steroidowe oraz niesteroidowe) lub tamoksyfen. Inhibitory aromatazy mogą zostać zastosowane: od razu (niesteroidowe oraz eksemeestan), po 2-3 latach stosowania tamoksyfenu (niesteroidowe oraz eksemeestan) lub jako leczenie dodatkowe po 5 latach stosowania tamoksyfenu (letrozol oraz anastrazol). 		I, A I, A
St. Gallen 2013 [39]		
<ul style="list-style-type: none"> • Adjuwantowa chemioterapia oparta na antracyklinach i taksanach; • Roczne leczenie trastuzumabem z równoczesnym rozpoczęciem stosowania chemioterapii (preferowane stosowanie łącznie z takanami, nie antracyklinami); • Monoterapia trastuzumabem (z hormonoterapią jeśli jest wskazana) powinna być stosowana w przypadku występowania przeciwwskazań do chemioterapii; • W przypadku podtypu luminalnego B HER2 "dodatniego" stosuje się terapię złożoną, składającą się z chemioterapii, trastuzumabu oraz hormonoterapii; • Terapia neoadjuwantowa powinna obejmować chemioterapię z trastuzumabem (bez innych leków anty-HER2); • Czas trwania terapii trastuzumabem powinien wynosić 1 rok. 		b/d
SEOM 2010 [21]		
<p>Systemowe leczenie adjuwantowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamoksyfen (adjuwantowa terapia hormonalna) stosowana jest u kobiet przed menopauzą z hormonozależnym rakiem piersi; • Należy rozważyć stosowanie inhibitorów aromatazy w przypadku chorych na raka piersi ER(+) po menopauzie (w formie terapii początkowej lub po leczeniu tamoksyfenem przez 2-5 lat) – brak wytycznych dot. sposobu wyboru konkretnego inhibitora aromatazy oraz czasu jego stosowania; • Leczenie chorych bez zajętych węzłów chłonnych – rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Rak hormonozależny HER2 "dodatni": hormonoterapia lub schemat: chemioterapia (antracykliny i/lub taksany) + hormonoterapia + trastuzumab; ◦ Rak hormonozależny HER2 "ujemny": hormonoterapia lub schemat: chemioterapia (antracykliny i/lub taksany) + hormonoterapia; ◦ Rak hormonozależny HER2 "dodatni": chemioterapia (antracykliny i/lub taksany) + trastuzumab; ◦ Rak hormonozależny HER2 "ujemny": chemioterapia (antracykliny i/lub taksany); • Leczenie chorych z zajętych węzłami chłonnymi – rekomendowane schematy: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Rak hormonozależny HER2 "dodatni": chemioterapia (antracykliny i/lub taksany) + hormonoterapia + trastuzumab; ◦ Rak hormonozależny HER2 "ujemny": hormonoterapia (jeśli istnieje przeciwwskazanie do chemioterapii) lub chemioterapia + hormonoterapia; ◦ Rak hormonozależny HER2 "dodatni": chemioterapia (antracykliny i/lub taksany) + trastuzumab ◦ Rak hormonozależny HER2 "ujemny": chemioterapia (antracykliny i/lub taksany) + trastuzumab • Przykładowe schematy stosowane w chemioterapii adjuwantowej (podobne schematy stosowane w chemioterapii neoadjuwantowej): <ul style="list-style-type: none"> ◦ fluorouracyl + doksorubicyna/epirubicyna + cyklofosfamid; ◦ docetaksel + doksorubicyna + cyklofosfamid; ◦ fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid przez 4 cykle, następnie 8-tygodniowy cykl paklitakselu; 		b/d

Opis terapii	Poz., rek.
<ul style="list-style-type: none"> o dokсорubicyna lub epirubicyna, następnie cyklofosfamid + metotreksat + fluorouracyl; o cyklofosfamid + dokсорubicyna, następnie paklitaksel lub docetaksel; o dokсорubicyna, paklitaksel, cyklofosfamid (każdy w monoterapii przez 4 cykle, podawany co 2 tyg. + filigrastym; o docetaksel + cyklofosfamid. <p>Podsumowanie leczenia adjuwantowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozważenie zastosowania chemioterapii u chorych z guzem > 1 cm lub zajęciem węzłów chłonnych; • Hormonoterapia – rak ER(+) i/lub PR(+); • Trastuzumab – rak HER2 "dodatni" przez 1 rok. <p>Następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia w przypadku BCT; • Rozważenie zastosowania radioterapii ściany klatki piersiowej u chorych po mastektomii, na podstawie oceny ryzyka. <p>Podsumowanie leczenia systemowego (wykrywalne w badaniu palpacyjnym guzy ≥ 2 cm):</p> <p>Leczenie systemowe w zależności od fenotypu raka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia (antracyklina + taksan) +/- trastuzumab przez 6-8 cykli; <p>Następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • operacja (BCT lub mastektomia). <p>Następnie:</p> <p>Leczenie adjuwantowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hormonoterapia – rak ER(+) i/lub PR(+); • trastuzumab – rak HER2 "dodatni" przez 1 rok; • radioterapia. 	
NICE 2009 [49]	
<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie adjuwantowe trastuzumabem jest standardem postępowania, w sytuacjach, gdy jest to możliwe, po operacyjnym usunięciu guza oraz chemioterapii i radioterapii. Terapia trastuzumabem powinna składać się z 3-tygodniowych cykli przez jeden rok, lub do nawrotu choroby; • Trastuzumab stosuje się po operacyjnym usunięciu guza i chemioterapii, może on być stosowany razem z chemioterapią opartą na taksanach, jednak jeżeli stosuje się leczenie antracyklinami to trastuzumab można podać dopiero po zakończeniu cyklu chemioterapii; • Trastuzumab nie może być stosowany w terapii adjuwantowej w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> o Frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF) $\leq 55\%$; o Zastoinowej niewydolności serca; o Wysokiego ryzyka niekontrolowanej arytmii; o Duszniczej bolesnej wymagającej leczenia farmakologicznego; o Klinicznie istotnej wady zastawkowej; o Potwierdzenia przebytego zawału na EKG; o Słabo kontrolowanego nadciśnienia. 	b/d
WHO 2006 [79]	
<ul style="list-style-type: none"> • Operacyjne usunięcie guza. Typ operacji jest uzależniony od rodzaju guza - jego histopatologii, obecności receptorów, wielkości guza. • Adjuwantowe leczenie systemowe- dopasowane jest w zależności od obecności przerzutów w węzłach chłonnych, wieku chorej (menopauza) oraz hormonowrażliwości guza. Najczęściej stosuje się tu tamoksyfen w monoterapii lub w połączeniu z chemioterapią (wśród chorych po okresie menopauzy odpowiedzialnych na hormonoterapię); chemioterapie w połączeniu z tamoksyfenem lub ablacją jajników w połączeniu z tamoksyfenem (wśród chorych w okresie przed menopauzą odpowiedzialnych na hormonoterapię); chemioterapią (wśród chorych odpornych na hormonoterapię); 	b/d

Opis terapii	Poz. rek.
<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendowanymi schematami chemioterapii jest: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 6 cykli FAC (fluorouracyl+adriamycyna+cyklofosfamid) ◦ 6 cykli FEC (fluorouracyl+epirubicyna+cyklofosfamid) ◦ 6 cykli TAC (docetaksel/paklitaxel + adriamycyna + cyklofosfamid) ◦ 4 cykle antracyklin a następnie paklitaxel (dla chorych z więcej niż 4 węzłami zajętych przez komórki nowotworowe ER(++)) • Rekomenduje się również stosowanie radioterapii, jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Przeprowadzono operację oszczędzającą; ◦ Wykryto komórki nowotworowe w więcej niż 4 węzłach; ◦ Średnica guza ≥ 5 cm. 	
SIGN 2005 [62]	
<ul style="list-style-type: none"> • W pierwszej kolejności, każdy chory we wczesnym stadium raka piersi powinien mieć przeprowadzoną operację oszczędzającą, bądź zmodyfikowaną radykalną mastektomię; 	A ¹⁷
<ul style="list-style-type: none"> • Wśród chorych z guzem ER pozytywnym, którzy otrzymują chemioterapię należy rozważyć zastosowanie dodatkowej hormonoterapii; 	C ¹⁸
<ul style="list-style-type: none"> • Adjuwantowa terapia antracyklinami po operacyjnym usunięciu guza; epirubicyna powinna być brana pod uwagę w pierwszej kolejności, ponieważ powoduje mniej zdarzeń kardiologicznych; 	A ¹⁹
<ul style="list-style-type: none"> • Trastuzumab zaleca się stosować tylko u chorych z nadekspresją HER2 	C ²⁰
<ul style="list-style-type: none"> • Kobiety o nieznanej hormonowrażliwości guza powinny być leczone terapią hormonalną; 	A
<ul style="list-style-type: none"> • Wśród kobiet w okresie postmenopauzalnym terapią wyboru powinien być tamoksyfen, w innym wypadku należy podać inhibitory aromatazy. 	

¹⁷ Na podstawie: metaanalizy RCTs lub dowodów naukowych składających się z RCTs, ocenionych jako 1+++ (wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny RCTs, RCT o bardzo niskim ryzyku błędu) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej o spójnych wynikach lub dowodów naukowych składających się z RCTs ocenionych jako 1+ (dobrze wykonana metaanaliza, przegląd systematyczny RCTs, RCT o niskim ryzyku błędu) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej o spójnych wynikach

¹⁸ Na podstawie: prawidłowo zaprojektowanych badań kohortowych lub opisów przypadku z kontrolą, ocenionych na 2+ (z bardzo niskim ryzykiem popełnienia błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że występuje związek przyczynowo-skutkowy) bezpośrednio odnoszących się do populacji i oraz wykazujących spójność wyników lub ekstrapolowanych dowodów z badań, ocenionych jako 2++ (przebiegów systematycznych wysokiej jakości badań kohortowych lub opisu przypadków z kontrolą, o bardzo niskim ryzyku błędu i wysokim prawdopodobieństwie wystąpienia związku przyczynowo-skutkowego)

¹⁹ Na podstawie: metaanalizy RCTs lub dowodów naukowych składających się z RCTs, ocenionych jako 1+++ (wysokiej jakości metaanaliza, przegląd systematyczny RCTs, RCT o bardzo niskim ryzyku błędu) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej o spójnych wynikach lub dowodów naukowych składających się z RCTs ocenionych jako 1+ (dobrze wykonana metaanaliza, przegląd systematyczny RCTs, RCT o niskim ryzyku błędu) bezpośrednio odnoszących się do populacji docelowej o spójnych wynikach

²⁰ Na podstawie: prawidłowo zaprojektowanych badań kohortowych lub opisów przypadku z kontrolą, ocenionych na 2+ (z bardzo niskim ryzykiem popełnienia błędu oraz umiarkowanym prawdopodobieństwem, że występuje związek przyczynowo-skutkowy) bezpośrednio odnoszących się do populacji i oraz wykazujących spójność wyników lub ekstrapolowanych dowodów z badań, ocenionych jako 2++ (przebiegów systematycznych wysokiej jakości badań kohortowych lub opisu przypadków z kontrolą, o bardzo niskim ryzyku błędu i wysokim prawdopodobieństwie wystąpienia związku przyczynowo-skutkowego).

Leczenie neoadjuwantowe

W większości analizowanych wytycznych międzynarodowych i zagranicznych towarzystw naukowych (ESMO 2013, St. Gallen 2013, SIGN 2013, NCCN 2013, SEOM 2010) zarekomendowano dodanie trastuzumabu do przedoperacyjnej chemioterapii, u chorych na HER2 „dodatniego” raka piersi kwalifikujących się do przedoperacyjnego leczenia systemowego, lub odnotowano wykazane korzyści z takiej terapii (NICE 2009). Prowadzenie systemowego leczenia przedoperacyjnego zalecano u pacjentek z dużymi guzami operacyjnymi (chcących poddać się operacji oszczędzającej pierś) oraz z rozpoznaniem raka w stadium miejscowo zaawansowanym, w tym – zapalnego. W chemioterapii indukcyjnej zasadniczo zalecano schematy oparte na taksanach i antracyklinach (przy czym niektóre towarzystwa naukowe nie zalecają jednoczesnego stosowania trastuzumabu z antracyklinami). Terapia trastuzumabem powinna być kontynuowana po leczeniu operacyjnym, do ukończenia roku leczenia.

Według wytycznych ESMO z 2013 roku u chorych na raka miejscowo zaawansowanego lub z dużym guzem „operacyjnym” przedoperacyjne leczenie systemowe może umożliwić leczenie operacyjne lub zmniejszyć rozległość operacji. U chorych na raka HER2 „dodatniego” w leczeniu neoadjuwantowym należy zastosować trastuzumab, który w ramach indukcyjnej chemioterapii powinien być podawany razem z taksanem.

Według wytycznych St. Gallen z 2013 roku, leczenie neoadjuwantowe chorych na raka HER2 „dodatniego” powinno obejmować terapię anti-HER2; większość ekspertów w panelu opowiedziała się za rekomendacją stosowania chemioterapii z trastuzumabem (bez dodatkowego zastosowania innego leku anti-HER2).

W wytycznych SIGN 2013 u wszystkich chorych na raka piersi, otrzymujących leczenie neoadjuwantowe zalecono rozważenie zastosowania kombinacji chemioterapii opartych o taksany i antracykliny, natomiast chore na raka piersi HER2 „dodatnim”, otrzymujące chemioterapię neoadjuwantową, powinny otrzymywać trastuzumab - albo jako leczenie adjuwantowe albo w połączeniu z chemioterapią neoadjuwantową nie opartą o antracykliny.

W wytycznych NCCN 2013 stosowanie systemowego leczenia przedoperacyjnego jest zalecane u pacjentek z dużymi guzami operacyjnymi, w stadium zaawansowania klinicznego IIA i IIB oraz T3N1M0, o ile pacjentka chce poddać się operacji oszczędzającej pierś i spełnia wszystkie inne kryteria kwalifikacji do operacji oszczędzającej (poza rozmiarem guza) oraz u chorych na raka piersi w stadium miejscowego zaawansowania, w tym – zapalnego. W neoadjuwantowym leczeniu chorych na raka operacyjnego mogą być stosowane takie same schematy chemioterapii, jakie zalecane są w leczeniu adjuwantowym, a w terapii chorych na raka miejscowo zaawansowanego standardem jest przedoperacyjna chemioterapia oparta na taksanach (w przypadku raka zapalnego – na antracyklinach). W każdej z opisanych grup chorych zaleca się dodanie do przedoperacyjnej chemioterapii trastuzumabu, w przypadku dodatniego stanu HER2; u chorych na raka miejscowo zaawansowanego zaleca się prowadzenie terapii trastuzumabem przez rok.

KCE (2013) rekomenduje rozważenie zastosowania terapii neoadjuwantowej w leczeniu wczesnego inwazyjnego raka piersi w celu umożliwienia przeprowadzenia operacji oszczędzającej

piers u pacjentek z dużym, jednoogniskowym, operacyjnym guzem (w cytowanym dokumencie nie rozpatrywano zasadności stosowania trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym).

Zgodnie z algorytmem systemowego leczenia przedoperacyjnego rekomendowanego przez SEOM (2010), neoadjuwantowa chemioterapia powinna obejmować 6-8 cykli leczenia z udziałem antracyklin i taksanów, a w przypadku chorych na raka HER2 „dodatniego” również trastuzumab. Leczenie trastuzumabem powinno być kontynuowane po leczeniu operacyjnym, do ukończenia roku terapii.

Zgodnie z wytycznymi NICE 2009 przedoperacyjne leczenie systemowe może być proponowane pacjentkom z rozpoznaniem wczesnego, inwazyjnego raka piersi, w przypadku których rozważane jest przeprowadzenie operacji oszczędzającej piersi (jeżeli wyjściowo nie ma wskazań do operacji oszczędzającej) oraz powinno poprzedzać leczenie operacyjne u chorych na raka miejscowo zaawansowanego lub zapalnego. Nie sformułowano odrębnej rekomendacji w zakresie leczenia neoadjuwantowego chorych na raka HER2 „dodatniego”, niemniej odnotowano wykazanie poprawy przeżycia wolnego od choroby w wyniku dodania trastuzumabu do 24-tygodniowej chemioterapii neoadjuwantowej w jednym zidentyfikowanym badaniu z randomizacją.

Szczegółowy opis wytycznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 9.

Opis wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia chorych we wczesnym/miejscowo zaawansowanym stadium raka piersi – leczenie neoadjuwantowe [23, 39, 61, 47, 10, 21, 49]

Opis terapii	Poziom rekomendacji
ESMO 2013 [23]	
<ul style="list-style-type: none"> • U chorych na raka miejscowo zaawansowanego lub dużego raka „operacyjnego” przedoperacyjne leczenie systemowe, może umożliwić leczenie operacyjne lub zmniejszyć rozległość operacji. • W przypadkach raka operacyjnego moment rozpoczęcia leczenia systemowego (przed versus po leczeniu operacyjnym) nie ma wpływu na długoterminowe przeżycie. • Wszystkie metody leczenia adjuwantowego (chemioterapii, terapia celowana oraz terapia estrogenowa), mogą również być stosowane w leczeniu przedoperacyjnym. • Zaleca się ukończenie przedoperacyjnej chemioterapii bez dzielenia jej na przed oraz pooperacyjną, niezależnie od wielkości odpowiedzi na leczenie. Zwiększy to możliwość osiągnięcia pCR, stanowiącej udokumentowany czynnik rokowniczy. • U chorych na raka HER2 „dodatniego” w leczeniu neoadjuwantowym należy zastosować trastuzumab. W ramach schematu chemioterapii trastuzumab powinien być podawany razem z taksoidem. • W leczeniu neoadjuwantowym mogą być stosowane te same schematy chemioterapii, co w adjuwantowym, niemniej nie istnieją walidowane markery predykcyjne, umożliwiające indywidualne dopasowanie chemioterapii. Z tego względu rekomenduje się sekwencyjne stosowanie schematów opartych na antracyklinach i taksoidach. 	<p>I, A²¹</p> <p>II, C²²</p> <p>b/d</p> <p>V, B²³</p> <p>b/d</p> <p>I, B²⁴</p>
St. Gallen 2013 [39]	
<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie neoadjuwantowe chorych na raka HER2 „dodatniego” powinno obejmować terapię anty-HER2; większość ekspertów w panelu opowiedziała się za rekomendacją stosowania chemioterapii z trastuzumabem (bez dodatkowego zastosowania innego leku a anty-HER2) • Hormonoterapia w formie terapii neoadjuwantowej jest zalecana dla pacjentek po menopauzie z rozpoznaniem raka luminalnego B (rak HER2 „dodatni”) oraz niską aktywnością proliferacyjną. 	Opinia panelu ekspertów

²¹ I Na podstawie danych z przynajmniej jednego dużego RCT o dobrej metodologii (niskie ryzyko stronniczości) lub metaanaliz z poprawnie przeprowadzonych RCT bez heterogeniczności; A – silne dowody efektywności klinicznej o znaczącej korzyści klinicznej, terapia silnie rekomendowana

²² II Na podstawie małych RCTs lub dużych RCTs o gorszej metodologii (prawdopodobna tendencyjność) lub metaanaliz wspomnianych badań lub innych, przy wykazanej heterogeniczności; C – Nie wystarczające dowody skuteczności klinicznej lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem (zdarzeń niepożądanych, dodatkowych kosztów itp.), terapia opcjonalna

²³ V Na podstawie badań bez grup kontrolnych, opisu przypadków i opinii ekspertów; B – Silne lub umiarkowane dowody efektywności klinicznej o klinicznie ograniczonej korzyści, terapia zasadniczo rekomendowana

²⁴ I Na podstawie danych z przynajmniej jednego dużego RCT o dobrej metodologii (niskie ryzyko stronniczości) lub metaanaliz z poprawnie przeprowadzonych RCT bez heterogeniczności; B – Silne lub umiarkowane dowody efektywności klinicznej o klinicznie ograniczonej korzyści, terapia zasadniczo rekomendowana

SIGN 2013 [61]

Zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej należy rozważyć w przypadku wszystkich chorych na raka piersi:

- nieoperacyjnym (miejscowo zaawansowanym lub zapalnym) ale ograniczonym do piersi / lokoregionalnych węzłów chłonnych
- u których mastektomia jest jedyną opcją leczenia chirurgicznego a leczenie neoadjuwantowe mogłoby umożliwić przeprowadzenie operacji oszczędzającej piersi

Rekomendacja oparta na dowodach klasy 1^{25,26}

W wszystkich pacjentach leczonych neoadjuwantowo należy rozważyć zastosowanie kombinacji chemioterapii opartych o taksamy i antracykliny.

Rekomendacja oparta na dowodach klasy 1²⁵, 1²⁶ | 2²⁶

Chore na HER2 „dodatniego” rakiem piersi, otrzymujące chemioterapię neoadjuwantową, powinny otrzymywać trastuzumab jako leczenie adjuwantowe albo w połączeniu z chemioterapią neoadjuwantową nie opartą o antracykliny.

Rekomendacja oparta na dowodach klasy 1²⁷ | 1²⁷

U pacjentek leczonych antracyklinami I / lub trastuzumabem należy monitorować czynność serca.

Trastuzumab należy stosować ostrożnie u pacjentek z istotnymi klinicznie, współistniejącymi chorobami serca, po rozważeniu stosunku możliwych korzyści do ryzyka.

Rekomendacja oparta na dowodach klasy 1²⁸

U kobiet po menopauzie, chorych na raka ER-pozytywnego, leczonych neoadjuwantową hormonoterapią, zalecane jest stosowanie inhibitora aromatazy.

NCCN 2013 [47]

U pacjentek z dużymi guzami operacyjnymi, stadium zaawansowania klinicznego IIA i IIB oraz T3N1M0:

- zalecane jest rozważenie przeprowadzenia chemioterapii przedoperacyjnej, o ile pacjentka chce poddać się operacji oszczędzającej piersi i spełnia wszystkie inne kryteria kwalifikacji do operacji oszczędzającej (poza rozmiarem guza);

- schematy chemioterapii stosowane w leczeniu uzupełniającym mogą być rozważane również w leczeniu przedoperacyjnym;

- wyniki badań potwierdziły, że u chorych na raka HER2 „dodatniego” istotne jest dodanie trastuzumabu do chemioterapii neoadjuwantowej; Chore na operacyjnego raka piersi w stadium miejscowego zaawansowania (stadium zaawansowania klinicznego IIIA : T3N1M0), jeśli nie otrzymały chemioterapii neoadjuwantowej, powinny być leczone adjuwantowo, podobnie jak chore na raka w stadium II.

Pacjentki z nieoperacyjnym rakiem w stadium miejscowego zaawansowania (stadium zaawansowania klinicznego IIA, z wyjątkiem T3N1M0; IIB lub IIC):

- standardem jest przedoperacyjna chemioterapia oparta na taksanach,

- w przypadku chorych na raka HER2 „dodatniego” chemioterapia indukcyjna powinna obejmować podawanie trastuzumabu w okresie przedoperacyjnym,

- chemioterapia może zostać zakończona w okresie pooperacyjnym, jeżeli pełen kurs chemioterapii nie został ukończony przed operacją, u chorych na raka hormonowrażliwego – z następującą hormonoterapią;

* Kategoria 1²⁹

²⁵ 1²⁵: Wysokiej jakości metaanaliza, przeglądy systematyczne badań typu RCT lub badanie typu RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznych.

²⁶ 1²⁶: Wysokiej jakości metaanaliza, przeglądy systematyczne badań typu RCT lub badanie typu RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznych;

1²⁷: Poprawnie przeprowadzone metaanaliza, przeglądy systematyczne lub RCT obciążone niskim ryzykiem błędów systematycznych; 2: Badania kliniczno-kontrolne lub kohortowe obciążone wysokim ryzykiem wpływu zmiennych zakłócających, przy istotnym ryzyku, że badana zależność nie jest przyczynowo-skutkowa.

²⁷ 1²⁷: Wysokiej jakości metaanaliza, przeglądy systematyczne badań typu RCT lub badanie typu RCT obciążone bardzo niskim ryzykiem błędów systematycznych;

1²⁸: Poprawnie przeprowadzone metaanaliza, przeglądy systematyczne lub RCT obciążone niskim ryzykiem błędów systematycznych.

²⁹ 1²⁹: Poprawnie przeprowadzone metaanaliza, przeglądy systematyczne lub RCT obciążone niskim ryzykiem błędów systematycznych.

W oparciu o dane wysokiej jakości. Istnieje jednolity konsensus NCCN, że zastosowanie interwencji jest właściwe

<ul style="list-style-type: none"> • u chorych na raka HER2 „dodatniego” terapia powinna obejmować roczne leczenie trastuzumabem*, w przypadku wskazań terapia trastuzumabem może być prowadzona jednocześnie z radioterapią; Chore na raka zapalne (T4DN0-N3M0): • leczenie powinno obejmować wiele modalności, w tym przedoperacyjną chemioterapię, • rekomendowane jest zastosowanie schematów chemioterapii opartych na antracyklinach, z lub bez udziału taksanów, w leczeniu początkowym, • rekomendowane jest ukończenie chemioterapii w okresie przedoperacyjnym (jeżeli zaplanowane leczenie nie zostanie ukończone przed operacją, może być ukończone po operacji), • u chorych na raka HER2 „dodatniego” terapia powinna obejmować leczenie trastuzumabem; przy braku dowodów naukowych w zakresie optymalnego czasu trwania terapii, rekomendowane jest prowadzenie leczenia trastuzumabem do 1 roku. 	
<p>Chemioterapia neoadjuwantowa/adjuwantowa - schematy leczenia bez trastuzumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schematy preferowane: <ul style="list-style-type: none"> ➢ 'Gęsta' dawka (dose-dense) AC (doksorubicyna/cyklofosfamid) a następnie paklitaksel co 2 tygodnie <ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Doksorubicyna 60 mg/m² dożylnie, dzień 1 ✓ Cyklofosfamid 600 mg/m² dożylnie, dzień 1 Co 14 dni przez 4 cykle. A następnie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Paklitaksel 175 mg/m² przez 3 h dożylnie, dzień 1 Co 14 dni przez 4 cykle. Wszystkie cykle z udziałem filgrastymu. ➢ 'Gęsta' dawka (dose-dense) AC a następnie paklitaksel cotygodniowo <ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Doksorubicyna 60 mg/m² dożylnie, dzień 1 ✓ Cyklofosfamid 600 mg/m² dożylnie, dzień 1 Co 14 dni przez 4 cykle. A następnie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Paklitaksel 80 mg/m² przez 1h dożylnie tygodniowo przez 12 tygodni. ➢ TC (docetaksel i cyklofosfamid) <ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Docetaksel 75 mg/m² dożylnie, dzień 1 ✓ Cyklofosfamid 600 mg/m² dożylnie, dzień 1 Co 21 dni przez 4 cykle. Wszystkie cykle z udziałem filgrastymu. • Pozostałe schematy: <ul style="list-style-type: none"> ➢ AC (doksorubicyna/cyklofosfamid) ➢ FAC/CAF (fluorouracyl/doksorubicyna/cyklofosfamid) ➢ FEC/CEF (cyklofosfamid/epirubicyna/fluorouracyl) ➢ CMF (cyklofosfamid/metotreksat/fluorouracyl) ➢ AC a następnie docetaksel co 3 tygodnie ➢ EC (epirubicyna/cyklofosfamid) 	<p>Kategoria 1³⁰</p>

³⁰ W oparciu o dane wysokiej jakości. Istnieje jednolity konsensus NCCN, że zastosowanie interwencji jest właściwe

<ul style="list-style-type: none"> ➢ FEC/CEF a następnie T (fluorouracyl/epirubicyna/cyklofosfamid a następnie docetaksel lub fluorouracyl/epirubicyna/cyklofosfamid a następnie cotygodniowo paklitaksel) ➢ FAC a następnie T (fluorouracyl/dokсорubicyna/cyklofosfamid a następnie cotygodniowo paklitaksel) ➢ TAC (docetaksel/dokсорubicyna/cyklofosfamid) 	
<p>Chemioterapia neoadjuwantowa /adjuwantowa - schematy leczenia z trastuzumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schematy preferowane: <ul style="list-style-type: none"> ➢ AC a następnie T + (jednocześnie) trastuzumab (dokсорubicyna/cyklofosfamid a następnie paklitaksel + trastuzumab) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dawkowanie I: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dokсорubicyna 60 mg/m² dożylnie, dzień 1 ✓ Cyklofosfamid 600 mg/m² dożylnie, dzień 1 Co 21 dni przez 4 cykle. A następnie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Paklitaksel 80 mg/m² przez 1h, dożylnie, tygodniowo przez 12 tygodni ✓ Oraz ✓ Trastuzumab 4 mg/kg dożylnie z pierwszą dawką paklitakselu a następnie: ✓ Trastuzumab 2 mg/kg dożylnie, tygodniowo aby ukończyć rok leczenia. Altematywnie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Trastuzumab 6 mg/kg dożylnie co 3 tygodnie, następnie paklitaksel, aby ukończyć rok leczenia • Dawkowanie II 'gęsta dawka': <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dokсорubicyna 60 mg/m² dożylnie, dzień 1 ✓ Cyklofosfamid 600 mg/m² dożylnie, dzień 1 Co 14 dni przez 4 cykle. A następnie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Paklitaksel 175 mg/m² przez 3 h, dożylnie, dzień 1 Co 14 dni przez 4 cykle. Wszystkie cykle są wspierane filgrastimem. Oraz: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Trastuzumab 4mg/kg dożylnie z pierwszą dawką paklitakselu a następnie: ✓ Trastuzumab 2mg/kg dożylnie, tygodniowo aby ukończyć rok leczenia. Altematywnie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Trastuzumab 6mg/kg dożylnie co 3 tygodnie, następnie paklitaksel, aby ukończyć rok leczenia ➢ TCH (docetaksel/karboplatyna/trastuzumab) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dawkowanie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Docetaksel 75mg/m² ,dożylnie, dzień 1 ✓ Karboplatyna AUC 6 dożylnie, dzień 1 Co 21 dni przez 6 cykli. Oraz: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Trastuzumab 4mg/kg dożylnie tydzień1 A następnie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Trastuzumab 2mg/kg dożylnie przez 17 tygodni A następnie: 	<p style="text-align: center;">Kategoria 1³¹</p>

³¹ W oparciu o dane wysokiej jakości. Istnieje jednolity konsensus NCCN, że zastosowanie interwencji jest właściwe

<ul style="list-style-type: none"> ✓ Trastuzumab 6mg/kg dożylnie co 3 tygodnie aby ukończyć rok leczenia trastuzumabem. • Pozostałe schematy: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Docetaksel + trastuzumab a następnie FEC (fluorouracyl/epirubicyna/cyklofosfamid) ➢ AC a następnie docetaksel + trastuzumab • Wyłącznie w leczeniu neoadjuwantowym: <ul style="list-style-type: none"> ➢ T + trastuzumab, następnie FEC + trastuzumab (paklitaksel+trastuzumab, następnie cyklofosfamid/epirubicyna/fluorouracyl + trastuzumab) • Wyniki badań retrospektywnych wskazują, że u chorych na raka piersi HER2 „dodatniego” schematy chemioterapii oparte na antracyklinach mogą być skuteczniejsze od pozostałych. • Trastuzumab, ze względu na ryzyko kardiotoksyczności, nie powinien być podawany jednocześnie z antracyklinami, z wyjątkiem stosowania ze schematem przedoperacyjnej chemioterapii z paklitakseliem, następnie CEF. 	
KCE 2013 [10]	
<p>U wszystkich pacjentek z guzem operacyjnym, jednoogniskowym, nie kwalifikujących się do operacji oszczędzającej piersi ze względu na zbyt duży rozmiar guza, można rozważyć zastosowanie neoadjuwantowej terapii systemowej.</p>	1A ³²
SEOM 2010 [21]	
<ul style="list-style-type: none"> • Rekomendowane schematy chemioterapii przedoperacyjnej: <ul style="list-style-type: none"> ➢ AC-D: doksorubicyna+cyklofosfamidx4 a następnie docetakselx4 ➢ AT-CMF: doksorubicyna+paklitakselx4 a następnie CMF-x4 ➢ wT-FAC: tygodniowo paklitakselx12 a następnie FAC-x4 • W hormonoterapii u pacjentek po menopauzie zaleca się inhibitory aromatazy • U chorych na raka HER2 „dodatniego” rekomenduje się dodanie trastuzumabu do chemioterapii • W algorytmie leczenia przedoperacyjnego raka piersi zaleca się leczenie systemowe na podstawie fenotypu: antracykliny + chemioterapia oparta na taksanach ± trastuzumab x 6-8 cykli, po czym należy przeprowadzić kliniczną i radiologiczną ocenę odpowiedzi; leczenie trastuzumabem powinno być kontynuowane po leczeniu operacyjnym, do ukończenia roku terapii. 	b/d
NICE 2009 [49]	
<ul style="list-style-type: none"> • Przedoperacyjne leczenie systemowe może być proponowane chorym na wczesnego, inwazyjnego raka piersi, w przypadku których rozważane jest przeprowadzenie operacji oszczędzającej piersi, jeżeli wyświadczenie nie jest to wskazane. Należy przedyskutować z chora zwiększenie ryzyka wznowy miejscowej w przypadku wyboru zabiegu oszczędzającego z radioterapią zamiast mastektomii po leczeniu systemowym. 	<p>Na podst. systematycznego przeglądu Cochrane Collaboration wysokiej jakości RCTs</p>
<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku chorych na raka miejscowo zaawansowanego lub zapalnego rekomenduje się przeprowadzenie mastektomii (w wyjątkowych przypadkach – operacji oszczędzającej piersi) i następnie radioterapii, u chorych, u których uprzednio przeprowadzono chemioterapię. 	<p>Na podst. RCTs, badań retrospektywnych i konsensusie ekspertów</p>

³² Silna rekomendacja, oparta na dowodach naukowych z wysokiego poziomu w hierarchii wiarygodności

LECZENIE PRZERZUTOWERGO RAKA PIERSI HER2 "dodatniego" [25]

Ze względu na występujący w wytycznych zagranicznych podział w zależności od typu raka piersi w poniższym opisie leczenia skupiono się przede wszystkim na wytycznych odnoszących się do populacji docelowej (chorzy na przerzutowego raka piersi HER2 "dodatniego"). Szczegółowe zestawienie zaleceń zawartych w poszczególnych dokumentach przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 10).

Zgodnie z wytycznymi KCE 2013 w przypadku przerzutowego raka piersi HER2 "dodatniego" zaleca się stosowanie trastuzumabu w monoterapii bądź trastuzumabu oraz chemioterapii niezawierającej antracyklin. Innym proponowanym schematem jest trastuzumab z hormonoterapią (o ile nie występują przeciwwskazania związane z układem sercowo-naczyniowym).

Zgodnie z wytycznymi NCCN z roku 2013, jeżeli razem z dodatnim stanem HER2 stwierdzono hormonowrażliwość guza, zalecane jest zróżnicowanie leczenia w zależności od tego, czy chora jest w wieku przed menopauzą czy po.

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

Według powyższych wytycznych w I linii leczenia nawrotowego lub uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego" preferowanym schematem leczenia jest politerapia: pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i.v. oraz docetakselem bądź też paklitakselem. Pozostałe rekomendowane schematy zgodnie z wytycznymi NCCN z 2013 roku to trastuzumab i.v. w skojarzeniu z paklitakselem i/lub karboplatiną oraz trastuzumab w skojarzeniu z paklitakselem, docetakselem, winorelbina lub kapecytabina.

Według wytycznych ESMO z roku 2012 w raku piersi HER2 "dodatnim" zalecane jest stosowanie terapii anty-HER2, która składać się może z trastuzumabu i.v. w monoterapii lub w skojarzeniu z: lapatynibem, chemioterapią bądź hormonoterapią. Organizacja wskazuje również na radioterapię w przypadku uciążliwych przerzutów do kości bądź przerzutów do mózgu.

Kolejnym schematem w leczeniu raka piersi HER2 "dodatniego" zalecanym przez tą organizację jest T-DM1 (nowy schemat składający się z trastuzumabu emtanzyny³³), zarejestrowany przez EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Medyczna) do stosowania w leczeniu dorosłych chorych na HER2-dodatniego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, poddanych wcześniej terapii trastuzumabem i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie.

³³ Trastuzumab emtanzyny (ang. *trastuzumab emtansine*, T-DM1) – jest to przeciwciało monoklonalne, które składa się z trastuzumabu, do którego linkerem dołączony jest, działający silnie cytotoksycznie, inhibitor tubuliny (DM-1) o podobnym mechanizmie działania co alkaloidy vinca. Po połączeniu T-DM1 z receptorem HER2, następuje uwolnienie DM-1 do wnętrza komórki nowotworowej, co prowadzi do jej śmierci [76]. Wykazano, że T-DM1 znacząco opóźnia postęp choroby i przedłuża życie u pacjentów z zaawansowanym i przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję HER2 oraz u pacjentów wcześniej leczonych trastuzumabem i taksanem (Dokument EPAR dostępny na stronie EMA: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002389/human_med_001712.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Dostęp w dniu 26.02.2014]).

W wytycznych SEOM 2010a w I i II linii leczenia przerzutowego raka piersi HER2 "dodatniego" rekomendowane jest leczenie trastuzumabem oraz chemioterapią. Jeśli po ukończeniu leczenia adjuwantowego trastuzumabem nastąpi progresja, zaleca się kontynuację stosowania trastuzumabu wraz z chemioterapią bądź leczenie lapatynibem z kapecytabiną.

Zgodnie z wytycznymi AHS z roku 2009, u chorych nieleczonych wcześniej antracyklinami lub u tych, u których leczenie to nie przyniosło zamierzonego efektu, zaleca się stosowanie trastuzumabu i.v. w skojarzeniu z taksanem (docetaksel lub paklitakcel). Powyższe zalecenie uzupełniono o informację, że karboplatyna w tym schemacie nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego ani na poprawę wskaźnika odpowiedzi na leczenie. Organizacja ta wskazuje również schemat zawierający trastuzumab oraz antracykliny. Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych schemat ten wydłuża czas przeżycia całkowitego, ale częstość występowania niewydolności serca jest niedopuszczalna.

CECOG 2009 w I linii leczenia przerzutowego raka piersi HER2 "dodatniego" zaleca stosowanie trastuzumabu wraz z chemioterapią (niezawierającą antracyklin) niezależnie od wieku lub wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej. Ponadto możliwe jest stosowanie trastuzumabu w monoterapii u chorych z powolnym rozwojem choroby lub u chorych, u których stan ogólny nie pozwala na stosowanie chemioterapii.

W wytycznych NICE 2009, w przypadku uogólnionego raka piersi zaleca się stosowanie schematu gemcytabiny i paklitakselu, rozważana jest również możliwość zastosowania u chorych także docetakselu w monoterapii lub docetakselu w skojarzeniu z kapecytabiną. W przypadku chorych z nadekspresją HER2, którzy nie byli wcześniej leczeni trastuzumabem należy rozpocząć taką terapię. Korzyści z zastosowania trastuzumabu wśród chorych stosujących ten lek wcześniej muszą jeszcze zostać potwierdzone przez badania kliniczne.

Wytyczne WHO z 2006 roku zalecają natomiast leczenie trastuzumabem i.v. w schemacie z paklitakselem i docetakselem lub winorelbina. Wytyczne te dopuszczają również zastosowanie politerapii: trastuzumab i.v. z doksorubicyną i cyklofosfamidem. Jednakże wskazują one także na zwiększone prawdopodobieństwo kardiotoksyczności przy zastosowaniu takiego schematu leczenia. Wytyczne te podają również politerapię: trastuzumab i.v. z paklitakselem lub docetakselem lub winorelbina.

Wytyczne SIGN z 2005 roku zalecają stosowanie trastuzumabu i.v. łącznie z paklitakselem lub adriamycyną w połączeniu z cyklofosfamidem. Zgodnie z nadmienionymi wytycznymi dołączenie trastuzumabu i.v. do taksanów wydłuża czas do progresji choroby, poprawia wskaźniki odpowiedzi na leczenie i wskaźniki rocznego przeżycia chorych. Natomiast stosowanie trastuzumabu w politerapii z adriamycyną i cyklofosfamidem zwiększa ryzyko występowania zaburzeń funkcji serca. Organizacja SIGN (2005) zaleca również w I linii leczenia uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego" stosowanie trastuzumabu. Zgodnie z tymi wytycznymi, współczynnik odpowiedzi w przypadku leczenia trastuzumabem jest porównywalny, jak w przypadku leczenia tamoksyfenem, letrozolem, doksorubicyną oraz doksorubicyną w skojarzeniu z winorelbina.

Szczegółowy opis wytycznych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Opis wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia chorych na przerzutowego stadium raka piersi (w tym HER2 "dodatniego") [10, 47, 24, 9, 6, 16, 48, 79, 62]

Wskazanie	Opis terapii	Poz. rek.
	KCE 2013 [10]	
Przerzutowy rak piersi	<p>Hormonoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chore przed menopauzą (rak hormonozależny lub nieznanym status ER i PR): zahamowanie czynności jajników + tamoksyfenu (I linia leczenia); • chore po menopauzie (rak hormonozależny lub nieznanym status ER i PR): inhibitory aromatazy III generacji (anastrozol, letrozol, eksemestan) lub tamoksyfenu (I linia leczenia); • chore po menopauzie (rak hormonozależny lub nieznanym status ER i PR): inhibitory aromatazy III generacji lub fulwestrant (II linia leczenia), wybór terapii powinien być uzależniony od otrzymanej wcześniej hormonoterapii adiuwantowej; • chore po menopauzie, rak ER(+)/lub PR(+), nawrót po leczeniu tamoksyfenu lub progresja w czasie leczenia tamoksyfenu: należy zastosować fulwestrant – jako alternatywa do leczenia inhibitorami aromatazy III generacji (kategoria IB). <p>Chemioterapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • polichemioterapia lub chemioterapia sekwencyjna (1 lek) po uwzględnieniu prognozy, stanu sprawności, potrzeby kontroli objawów, profilu toksyczności (opinia eksperta) • antracykliny i/lub taksony w zależności od stosowanej chemioterapii adiuwantowej oraz czasu wolnego od remisji choroby (I linia leczenia); • chorzy oporni na leczenie antracyklinami lub po niepowodzeniu leczenia antracyklinami, chorzy nieleczeni taksanami, skierowani na dalszą chemioterapię: terapia oparta na taksanach (w monoterapii lub w skojarzeniu z gemcytabiną lub kapecytabiną) po uwzględnieniu jakości życia, toksyczności, rodzaju choroby, łatwości podania. <p>U kobiet z przerzutowym rakiem piersi dodatkowe zastosowanie bewacyzumabu w czasie chemioterapii (w ramach I lub II linii leczenia) nie jest zalecane.</p>	Kategoria IA (o ile nie określono inaczej)
Przerzutowy rak piersi "dodatni"	<ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab +/- chemioterapia niezawierająca antracyklin lub hormonoterapia (o ile nie występują przeciwwskazania związane z układem sercowo-naczyniowym) 	Slaba rekomendacja ^{3,4} Kategoria IA
Przerzutowy rak piersi – leczenie przerzutów do kości	<ul style="list-style-type: none"> • bisfosfoniany + leczenie systemowe; • radioterapia (bolesne lub zagrażające życiu przerzuty) 	Kategoria IA
Przerzuty raka piersi – leczenie przerzutów do mózgu	<p>W przypadku nie wielkiej liczby przerzutów do mózgu, które mogą być resekcyjne, należy przeprowadzić leczenie radiochirurgiczne bądź samo leczenie chirurgiczne, po którym zastosować należy radioterapię. Radioterapia całego mózgu zalecana jest wśród chorych, u którym niemożliwe jest przeprowadzenie leczenia radiochirurgicznego, leczenia chirurgicznego uzupełnionego radioterapią.</p>	2C

^{3,4} Slaba rekomendacja - pożądane efekty interwencji prawdopodobnie przeważają niepożądane skutki (interwencję prawdopodobnie należy zastosować), lub niepożądane skutki interwencji prawdopodobnie przeważają pożądanych efektów (interwencji prawdopodobnie nie należy zastosować)

Wskazanie	Opis terapii NCCN 2013 [47]	Poz. rek.
<p>Nawrotowy lub uogólniony rak piersi HER2 "dodatni"</p>	<p>Schematy preferowane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab + trastuzumab + docetaksel (cykl co 21 dni): <ul style="list-style-type: none"> ◦ pertuzumab (dożylnie) 840 mg 1 dnia, następnie 420 mg; ◦ trastuzumab (dożylnie) 8 mg/kg, następnie 6 mg/kg; ◦ docetaksel (dożylnie) 75-100 mg/m² 1 dnia; • trastuzumab + trastuzumab + paklitaksel: <ul style="list-style-type: none"> ◦ pertuzumab (dożylnie) 840 mg 1 dnia, następnie 420 mg, (cykl co 21 dni); ◦ trastuzumab (dożylnie) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni); ◦ paklitaksel (dożylnie) 80 mg/ m² 1 dnia (co tydzień). 	<p>Kategoria 1</p>
	<p>Pozostałe rekomendowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna (cykl co 21 dni): <ul style="list-style-type: none"> ◦ trastuzumab (dożylnie) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni); ◦ paklitaksel (dożylnie) 175 mg/ m² 1 dnia; ◦ karboplatyna (AUC^{**} = 6) 1 dnia. • trastuzumab + paklitaksel ± karboplatyna (cykl co tydzień): <ul style="list-style-type: none"> ◦ trastuzumab (dożylnie) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni); ◦ paklitaksel (dożylnie) 80 mg/ m² 1, 8 i 15 dnia; ◦ karboplatyna (AUC^{**} = 2) 1, 8 i 15 dnia; 	<p>Kategoria 2A</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab + paklitaksel: <ul style="list-style-type: none"> ◦ trastuzumab (dożylnie) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni); ◦ paklitaksel (dożylnie) 175 mg/ m² 1 dnia (co 21 dni) lub 80-90 mg/ m² 1 dnia (co tydzień); 	<p>Kategoria 2A</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab + docetaksel: <ul style="list-style-type: none"> ◦ trastuzumab (dożylnie) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni); ◦ docetaksel 80-100 mg/m² 1 dnia (co 21 dni) lub 35 mg/m² 1 dnia (co tydzień); 	<p>Kategoria 2A</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab + winorelbina: <ul style="list-style-type: none"> ◦ trastuzumab (dożylnie) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg, (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni); ◦ winorelbina 25 mg/m² 1 dnia (co tydzień); 	<p>Kategoria 2A</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • trastuzumab + kapecytabina: <ul style="list-style-type: none"> ◦ trastuzumab (dożylnie) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 21 dni); ◦ kapecytabina (doustnie) 1000-1250 mg/m² dwa razy dziennie 1-14 dnia (co 21 dni). 	<p>Kategoria 2A</p>

Wskazanie	Opis terapii	Poz. rek.
Rak piersi HER2 "dodatni" nawrotowy, uogólniony lub IV stopnia	<p>Nie stosowano wcześniej hormonoterapii przez 1 rok:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chore przed menopauzą – abłacja lub zahamowanie czynności jajników + hormonoterapia lub selektywne modulatory receptora estrogenowego; • chore po menopauzie – inhibitory aromatazy lub selektywne modulatory receptora estrogenowego lub zmniejszenie liczby receptorów estrogenowych; • chore z przerzutami w obrębie jamy brzusznej – chemioterapia; 	Kategoria 2A
ESMO 2012 [24]		
Nieoperacyjny rak piersi ze wznową miejscową	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie systemowe mające na celu zmniejszenie rozmiaru guza i doprowadzenie do stanu, w którym możliwe jest przeprowadzenie zabiegu (preferowane względem radioterapii ściany klatki piersiowej). • Radykalna radioterapia ścian klatki piersiowej i okolicznych węzłów chłonnych (jeśli możliwe; u chorych wcześniej nie leczonych za pomocą radioterapii). 	III, B b/d
	<ul style="list-style-type: none"> • hormonoterapia; • chemioterapia; • leki hamujące resorpcję kości (bisfosfoniany, denozumab); • trastuzumab, lapatynib. 	I, A
Uogólniony rak piersi	<p>Schematy w chemioterapii:</p> <p>Zawierające antracykliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dokсорubicyna lub epirubicyna w monoterapii (co tydzień lub co 3 tygodnie); • dokсорubicyna + cyklofosfamid lub epirubicyna + cyklofosfamid; • dokсорubicyna liposomalna ± cyklofosfamid; • fluorouracyl + dokсорubicyna + cyklofosfamid lub fluorouracyl + epirubicyna + cyklofosfamid. <p>Zawierające taksany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • paklitaksel w monoterapii (co tydzień); • docetaksel w monoterapii (co tydzień lub co 3 tygodnie); • nab-paklitaksel; • antracykliny (dokсорubicyna lub epirubicyna) + taksany (paklitaksel lub docetaksel); • docetaksel + kapecytabina; • paklitaksel + gemcytabina; • paklitaksel + winorelbina; • paklitaksel + karboplatyna. <p>Nowe leki cytotoksyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eribulina; • ixabepilone (niezatwierdzony przez EMA). <p>Niezawierające antracyklin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid + metotreksat + fluorouracyl; • schematy zawierające platynę (np. displatyna + 5-fluorouracyl; karboplatyna + gemcytabina); • kapecytabina + winorelbina; • winorelbina ± gemcytabina; 	b/d

Wskazanie	Opis terapii	Poz. rek.
Uogólniony rak piersi (I linia)	<ul style="list-style-type: none"> cyklofosfamid p.o. ± metotreksat (chemioterapia metronomiczna). Bewacyzumab nie zawsze wpływa na istotne kliniczne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz nie wydłuża czasu przeżycia całkowitego (FDA wycofała rekomendację, w Europie zalecany jest jedynie w I linii leczenia w połączeniu z paklitaksellem i kapecytabiną). 	b/d
Rak piersi HER2 "dodatni"	<ul style="list-style-type: none"> Terapia anty-HER2 (np. trastuzumab, lapatinib) w połączeniu z chemioterapią, hormonoterapią lub stosowany w monoterapii u chorych, które nie mają przeciwwskazań do tego rodzaju terapii; Radioterapia (w przypadku bolesnych przerzutów do kości lub niosących ze sobą ryzyko złamania lub powikłań neurologicznych; w przypadku przerzutów do mózgu). 	IA
Rak piersi HER2 "dodatni" (I linia leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> Pertuzumab + trastuzumab + chemioterapia wpływa na poprawę wskaźnika odpowiedzi na leczenie, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. T-DM1 (wykazuje wyższą skuteczność w odniesieniu do czasu wolnego od progresji choroby niż schemat docetaksel + trastuzumab w I linii). 	b/d
SEOM 2010a [9]		
Przerzutowy rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> Homonoterapia (leczenie pierwszego wyboru w przypadku hormonalnie zależnego przerzutowego raka piersi; choroba trzewna o agresywnym przebiegu – chemioterapia. Przykładowe leczenie hormonalne: <ul style="list-style-type: none"> chore przed menopauzą (oporność na leczenie tamoksyfenem); <i>agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę + inhibitor aromatazy lub chemioterapia (I linia); chemioterapia (II linia)</i> chore przed menopauzą (brak oporności na leczenie tamoksyfenem); <i>agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę + tamoksyfen (I linia), agonista hormonu uwalniającego gonadotropinę + inhibitor aromatazy (II linia);</i> chore po menopauzie (brak oporności na leczenie inhibitorami aromatazy): <i>inhibitor aromatazy (I linia); tamoksyfen lub fulwestrant lub inhibitor aromatazy (niska skuteczność);</i> chore po menopauzie (oporność leczenia inhibitorami aromatazy): <i>tamoksyfen lub fulwestrant lub inhibitor aromatazy (I linia); tamoksyfen lub fulwestrant lub inhibitor aromatazy (niska skuteczność);</i> Przerzutowy rak piersi HER2 "dodatni" I linia: <ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab + chemioterapia np.: <ul style="list-style-type: none"> paclitaxel (raz na tydzień); docetaksel; winorelbina; karboplatyna; kapecytabina. Przerzutowy rak piersi HER2 "dodatni" II linia: <ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab + chemioterapia np.: <ul style="list-style-type: none"> paclitaxel (co tydzień); docetaksel; winorelbina; karboplatyna; kapecytabina. 	b/d

Wskazanie	Opis terapii	Poz. rek.
	<p>Progresja po leczeniu adjuwantowym z trastuzumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> kontynuacja leczenia trastuzumabem + chemioterapia (przykładowe schematy); wykazano, że kontynuacja leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną przynosi więcej korzyści niż stosowanie kapecytabiny w monoterapii; lapatynib; wykazano, że leczenie lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną przynosi więcej korzyści niż stosowanie kapecytabiny w monoterapii. <p>Przerzutowy rak piersi HER2 "ujemny", ER(-), PR(-):</p> <ul style="list-style-type: none"> chore nieleczone chemioterapią, brak oporności na leczenie antracyklinami: antracykliny, następnie taksany lub taksan + bewacyzumab (opcjonalnie); oporność na antracykliny: taksan + opcjonalnie kapecytabina lub gemcytabina; taksan + bewacyzumab; oporność na antracykliny i taksamy: winorelbina, kapecytabina lub sole platyny. <p>Przerzuty do kości dające objawy:</p> <ul style="list-style-type: none"> kwas zoledronowy (co miesiąc). 	
<p>Uogólniony rak piersi, HER2 "dodatni", chore nieleczone antracyklinami, albo leczenie antracyklinami nieskuteczne</p>	<p style="text-align: center;">AHS 2009 [6]</p> <ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab w schemacie 1 tygodniowym, w połączeniu z taksanem co 3 tygodnie (docetaksel 100mg/m² lub paklitaksel 175 mg/m² - wydłuża czas przeżycia całkowitego i poprawia wskaźnik odpowiedzi na leczenie): <ul style="list-style-type: none"> nie wykazano, aby dodanie do politerapii (trastuzumab + taksanu) karboplatyny miało korzystny wpływ na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego oraz poprawę wskaźnika odpowiedzi na leczenie. Trastuzumab w połączeniu z antracyklinami (wydłuża czas przeżycia całkowitego, ale częstość występowania niewydolności serca jest nie do zaakceptowania). 	<p style="text-align: center;">b/d</p>
<p>Przerzutowy rak piersi</p>	<p style="text-align: center;">CECOG 2009 [16]</p> <p>Hormonoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie hormonalne powinno być stosowane jako pierwsza opcja leczenia przerzutowego raka piersi, wykazującego hormonowrażliwość. Nie zaleca się stosowania leczenia hormonalnego, jeżeli wznowa choroby nastąpiła w ciągu leczenia hormonalnego lub w ciągu 12 miesięcy po jego zakończeniu; <p>Hormonoterapia, chore po menopauzie, rak PR(+)/ER(+):</p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitory aromatazy III generacji lub tamoksyfen (I linia leczenia); inhibitory aromatazy III generacji lub fulwestrant po niepowodzeniu leczenia tamoksyfenem (II linia); steroidowe inhibitory aromatazy III generacji, tamoksyfen, toremifen, fulwestrant, progestyny, estrogemy lub androgeny po niepowodzeniu leczenia niesteroidowymi inhibitorami aromatazy; <p>Hormonoterapia, chore przed menopauzą, rak hormonozależny:</p> <ul style="list-style-type: none"> tamoksyfen i/lub zahamowanie czynności jajników hormon lutenizujący + hormon uwalniający + zwiększający skuteczność tamoksyfen <p>Chemioterapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia jest podstawą leczenia przerzutowego raka piersi. Powinna być ona stosowana u chorych na nowotwory niehormonowrażliwe lub u których guz jest odporny na to leczenie hormonalne. Efekty leczenia powinny być oceniane co 2 – 3 cykle. Chemioterapie można zastosować jako: 	<p style="text-align: center;">b/d</p>

Wskazanie	Opis terapii	Poz. rek.
	<ul style="list-style-type: none"> o I linię leczenia; o po wcześniejszym leczeniu antracyklinami; o po wcześniejszym leczeniu antracyklinami i taksanami; <p>Chemioterapia I linia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie sekwencyjne pojedynczym cytotoksycznym produktem leczniczym, o udokumentowanej skuteczności jest alternatywą dla standardowego wielolekowego schematu chemioterapii, z wyjątkiem chorych z szybko postępującą chorobą trzewną; • Nie ustalono optymalnej chemioterapii stosowanej w I linii leczenia przerzutowego raka piersi. Najczęściej stosowane są schematy oparte na antracyklinach. W przypadku chorych otrzymujących antracykliny w leczeniu adjuwantowym lub neoadjuwantowym, zaleca się ponowne leczenie antracyklinami (przy uwzględnieniu ich kumulacji w organizmie chorego) lub zastosowanie leczenia taksanami. W przypadku wczesnych nawrotów po adjuwantowym leczeniu antracyklinami i taksanami, może być zastosowane inne leczenie; <p>Chemioterapia po leczeniu antracyklinami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosuje się leczenie oparte na taksanach w monoterapii i w politerapii. Monoterapię taksanami (docetaksel w 3 tyg. cyklach, paklitaksel w 1 tyg. cyklach lub nab-paklitaksel w 1 tyg. cyklach). <p>Chemioterapia po leczeniu antracyklinami i taksanami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemcytabina, kapecytabina, winorelbina, dokсорubicyna liposomalna, iksabepilon stosowane w monoterapii bądź w skojarzeniu z innymi produktami cytotoksycznymi. <p>Rak piersi HER2 "dodatni", I linia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niezależnie od wieku czy wcześniejszej chemioterapii adjuwantowej: trastuzumabu w połączeniu z chemioterapią (niezawierającą antracyklin). Leczenie trastuzumabem w monoterapii jest stosowane u chorych z powolnym rozwojem choroby lub u chorych, u których ich stan ogólny nie pozwala na zastosowanie chemioterapii. W przypadku guza ER(+), HER2 "dodatniego" stosuje się równoległe hormonoterapię i leczenie anty-HER. Lapatinib jest stosowany u chorych na raka HER2 "dodatniego", u których stwierdzono przerzuty do OUN lub też nastąpiła progresja choroby po leczeniu trastuzumabem. Lapatinib stosuje się w monoterapii lub w skojarzeniu z kapecytabiną. • W leczeniu antyangiogennym zaleca się stosowanie bewacyzumabu w I linii leczenia w połączeniu z taksanami. 	
NICE 2009 [48]		
Uogólniony rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> • Gemcytabina + paklitaksel w zakresie zarejestrowanych wskazań, jeśli rozważana jest możliwość zastosowania u chorych także docetakselu w monoterapii lub docetakselu + kapecytabiny. 	b/d
Rak piersi HER2 "dodatni"	<ul style="list-style-type: none"> • Zalecane jest zastosowanie trastuzumabu. W przypadku pozaczaskowej progresji choroby podczas leczenia należy zaprzęść terapię trastuzumabem. • Korzyści z zastosowania trastuzumabu wśród chorych stosujących ten lek wcześniej muszą jeszcze zostać potwierdzone przez badania kliniczne. 	b/d
Chore na raka piersi ER (+)	<ul style="list-style-type: none"> • Chore po menopauzie niepoddawane wcześniejszemu leczeniu hormonalnemu lub leczone wcześniejszym tamoksyfemem - inhibitory aromatazy; • Chore przed menopauzą i w wieku okołomenopauzalnym nieleczone wcześniejszym tamoksyfemem - tamoksyfem i zahamowanie czynności jajników (I linia leczenia). • Chore przed menopauzą i w wieku okołomenopauzalnym leczone wcześniejszym tamoksyfemem z progresją choroby - 	b/d

Wskazanie	Opis terapii	Poz. rek.
Przerzuty do kości w raku piersi	<ul style="list-style-type: none"> supresja jajników; Chorzy mężczyźni – tamoksifen jako I linia terapii. Bisfosfoniany; EBT³⁵ w pojedynczej dawce 8Gy; Ocena chirurga dotycząca ryzyka złamania kości długich i ewentualnej operacji profilaktycznej. 	b/d
Przerzuty do mózgu w raku piersi	<ul style="list-style-type: none"> U chorych z pojedynczym lub kilkoma przerzutami nadającymi się do operacji - operacja, a następnie radioterapia całej głowy U chorych, u których operacja nie jest możliwa – radioterapia całej głowy chyba, że mają złe rokowanie) U chorych, którzy przeszli operację i/lub radioterapię – rehabilitacja U chorych, u których aktywna terapia przerzutów do mózgu nie jest możliwa, należy rozważyć specjalistyczną terapię paliatywną. 	b/d
WHO 2006 [79]		
Nawrotowy lub uogólniony rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> W I linii leczenia stosuje się chemioterapię, opartą głównie na antracyklinach ale także na: <ul style="list-style-type: none"> taksany; cyklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracyl. II linia leczenia: <ul style="list-style-type: none"> taksany, jeżeli w I linii leczenia stosowane były antracykliny; antracykliny- jeżeli w I linii leczenia stosowano taksany; Inne substancje aktywne: kapecytabina, 5-fluorouracyl (i.v.), winorelbina i mitoksantron. U chorych na raka piersi HER2 "dodatniego": <ul style="list-style-type: none"> trastuzumab + paklitaxel + docetaksel lub winorelbina. możliwe zastosowanie również schematu trastuzumab + doksorubicyna + cyklofosfamid, jednak udowodnione jest, że stosowanie tego schematu jest związane ze znacznym wzrostem kardiotoksyczności. 	b/d
Miejscowo zaawansowany, inwazyjny rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> W zależności od pierwotnie stosowanej metody leczenia stosuje się: <ul style="list-style-type: none"> resekcję lokalnej wznowy choroby - u chorych leczonych mastektomią, w połączeniu z radioterapią mastektomię w przypadku kobiet, które przeszły operację oszczędzającą Chemioterapia (doksorubicyna/epirubicyna) (dawka uzależniona od odpowiedzi na leczenie) 	b/d
Rak piersi ER-ujemny, Pgr-ujemny lub objawowy rak z przerzutami w obrębie jamy brzusznej lub rak oporny na leczenie hormonalne	<ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia w schematach jak w przypadku nawrotowego lub uogólnionego raka piersi. 	b/d
Uogólniony lub nawrotowy rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> Homonoterapia o możliwie najmniejszej toksyczności (preferowana zamiast leczenia cytotoksycznego, o ile to możliwe); Chore z przerzutami do kości – kwas zoledronowy lub pamidronian (jeśli oczekiwany czas przeżycia wynosi 3 miesiące lub więcej i zachowane są prawidłowe funkcje nerek); 	b/d

³⁵ ang. external beam radiotherapy – radioterapia wiązką zewnętrzną

Wskazanie	Opis terapii	Poz. rek.
	<ul style="list-style-type: none"> Bisfosfoniany w połączeniu z chemioterapią/hormonoterapią; Terapia antyestrogenna (zalecana chorym, którzy nie stosowali jej wcześniej, o ile nie istnieją przeciwwskazania do leczenia tamoksyfemem) - I linia leczenia. 	
Uogólniony rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> I linia leczenia w przypadku guza hormonowrażliwego, niewymagającego natychmiastowego leczenia: <ul style="list-style-type: none"> Hormonoterapia: <ul style="list-style-type: none"> leczenie antyestrogenne lub/i abłacja jajników (kastracja chemiczna, chirurgiczna, czy radiologiczna) u kobiet przed menopauzą; lub leczenie antyestrogenne u kobiet po menopauzie (\pm inhibitory aromatazy); chemioterapia. I linia leczenia w przypadku zagrażającego żydu guza niewykazującego hormonowrażliwości: <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia Chore z nadekspresją HER2: <ul style="list-style-type: none"> trastuzumab + paklitaksel/winorelbina. 	b/d
SIGN 2005 [62]		
Uogólniony rak piersi HER2 "dodatni" (I linia leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> trastuzumab współczynnik odpowiedzi w przypadku leczenia trastuzumabem jest porównywalny do leczenia tamoksyfemem, letrozolem, doksorubicyną oraz doksorubicyną razem z winorelbina. 	1+ ³⁶ , 2+ ³⁷ , C ³⁸
Uogólniony rak piersi HER2 "dodatni"	<ul style="list-style-type: none"> trastuzumab + taksany (paklitaksel lub adriamycyna + cyklofosfamid) Dodanie trastuzumabu do chemioterapii opartej na taksanach wydłuża czas do progresji choroby, poprawia wskaźniki odpowiedzi na leczenie i wskaźniki rocznego przeżycia chorych w porównaniu z samą chemioterapią. Stosowanie trastuzumabu w schemacie z adriamycyną i cyklofosfamidem jest związane z wysoką częstością występowania zaburzeń serca. 	1+, 2+, A
Uogólniony rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> Należy rozważyć leczenie kapecytabiną lub winorelbina; bisfosfoniany w połączeniu z leczeniem systemowym u chorych z przerzutami do kości. 	1+, 3 ³⁹ , A

³⁶Prawidłowo przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne RCTs lub RCTs z niskim ryzykiem błędu

³⁷Prawidłowo przeprowadzone badania porównawcze przypadków lub badania kohortowe z niskim ryzykiem pomyłki lub błędu i umiarkowanym prawdopodobieństwem zależności przyczynowej

³⁸Liczne dowody, na które składają się badania oceniane na poziomie 2+, bezpośrednio odnoszące się do populacji docelowej i wykazujące spójność wyników; lub dowody ekstrapolowane z badań ocenianych na poziomie 2++

³⁹Badania nieanalityczne, np. studia przypadków, serie przypadków

3.9.2. Rekomendacje zagraniczne

Ze względu na niewielką liczbę rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do populacji docelowej, zastosowano szerokie kryteria wyszukiwania. Włączano w związku z tym zalecenia, które spełniały minimum jedno kryterium zaliczające je do populacji docelowej (rak piersi wczesny lub z przerzutami lub rak piersi HER2 "dodatni") [25].

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 1 rekomendację dotyczącą trastuzumabu w postaci do podawania podskórnego.⁴⁰ Ponadto zidentyfikowano 9 rekomendacji opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące poszczególne leki stosowane w leczeniu wczesnego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi oraz 14 rekomendacji dotyczących produktów leczniczych stosowanych w leczeniu przerzutowego raka piersi.

Rekomendacje dotyczące trastuzumabu w podaniu podskórnym:

- Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, przygotowana na potrzeby *NHS Boards and Area Drug and Therapeutic Committees (ADTCs)*, do użytku w ramach *NHS Scotland*, dotycząca stosowania trastuzumabu w postaci do wstrzykiwań (podanie podskórne) u chorych na raka piersi HER2 „dodatniego” – wczesnego i uogólnionego [67];
- Informacja na stronie *www NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii)*, z marca 2013 roku [50].⁴¹

Rekomendacje dotyczące leczenia wczesnego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi [25]:

- Rekomendacja *Haute Autorité de Santé (HAS)* z roku 2013 dotycząca wpisania trastuzumabu na listę leków stosowanych w leczeniu zamkniętym raka miejscowo zaawansowanego (w tym zapalnego) lub guza >2 cm średnicy w leczeniu skojarzonym z neoadjuwantową chemioterapią, po której następuje terapia adjuwantowa trastuzumabem [30];
- Rekomendacja *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, walijska agencja oceny technologii medycznych)* z 2012 roku dotycząca stosowania trastuzumabu w leczeniu wczesnego raka piersi [8];
- Rekomendacja *All Wales Medicine Strategy Group (AWMSG, walijska agencja oceny technologii medycznych)* z roku 2012 dotycząca trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową, następnie terapia adjuwantowa w leczeniu wczesnego raka piersi HER2 "dodatniego" miejscowo zaawansowanego (w tym zapalnego) lub guzów >2 cm średnicy HER [7];

⁴⁰ Rekomendacja nie była dostępna podczas opracowywania pierwotnie złożonej analizy (data publikacji: 13.01.2014) – została odnaleziona i opisana w ramach uzupełnienia informacji [redacted]

⁴¹ Cytowana informacja nie stanowi rekomendacji; została wzięta pod uwagę ze względu na niewielką liczbę zidentyfikowanych rekomendacji dla ocenianej interwencji oraz rangę instytucji, która ją opublikowała.

- Rekomendacja *Cancer Care Ontario* (CCO, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z 2011 roku dotycząca adjuwantowej terapii trastuzumabem chorych na wczesne stadium raka piersi HER2 "dodatniego" [14];
- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2009 roku dotycząca adjuwantowej terapii trastuzumabem chorych na wczesne stadium raka piersi HER2 "dodatniego" [49];
- Rekomendacja IQWiG (niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) z 2008 roku dotycząca trastuzumabu w leczeniu raka piersi HER2 "dodatniego" [33];
- Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS), z roku 2006 dotycząca wpisania trastuzumabu na listę leków stosowanych w lecznictwie zamkniętym do adjuwantowego leczenia trastuzumabem raka piersi z nadekspresją HER2, po przeprowadzonym operacyjnym usunięciu guza oraz chemioterapii (neoadjuwantowej i adjuwantowej) jak również radioterapii jeżeli możliwa była do stosowania [29];
- Rekomendacja *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, Australijska Agencja HTA, która tworzy rekomendacje dotycząca poszczególnych terapii dla Australijskiego Ministerstwa Zdrowia) z 2006 roku dotyczące leczenia trastuzumabem chorych na wczesne stadium raka piersi HER2 "dodatniego" [75];
- Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC, część *Healthcare Improvement Scotland* (HIS), które wydaje opinie i rekomendację na temat nowo zarejestrowanych leków) z 2006 roku dotycząca adjuwantowej terapii trastuzumabem chorych na wczesne stadium raka piersi HER2 "dodatniego" [69].

Rekomendacje dotyczące leczenia przerzutowego raka piersi [25]:

Rekomendacje dotyczące trastuzumabu:

- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z roku 2012 dotycząca trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w I linii leczenia uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego" [48];
- Rekomendacja *South Central Priorities Committees (SCPC) z National Health Service (NHS)* z roku 2011 dotycząca trastuzumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego" u chorych, które wcześniej przyjmowały trastuzumab w leczeniu raka piersi HER2 (+) [72];
- Rekomendacja *Cancer Care Ontario* (CCO, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z roku 2011 dotycząca trastuzumabu w skojarzeniu z paklitaksem lub z docetaksem w leczeniu chorych na raka piersi z przerzutami HER2 "dodatniego" [15];
- Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS) z roku 2008 dotycząca trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego", po menopauzie, nieleczonych wcześniej trastuzumabem [28];

- Rekomendacja IQWiG (niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) z 2008 roku dotycząca trastuzumabu w leczeniu raka piersi HER2 "dodatniego" [33];
- Rekomendacja *Scottish Medical Consortium* (SMC) z roku 2007 dotycząca trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu uogólnionego raka piersi [68];
- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z roku 2002 dotycząca leczenia trastuzumabem przerzutowego raka piersi [51].

Rekomendacje dotyczące lapatynibu:

- Rekomendacja *Cancer Care Ontario* (CCO, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z roku 2012 dotycząca lapatynibu w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego" oraz które nie mają przeciwwskazań do stosowania hormonoterapii [13];
- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z roku 2012 dotycząca lapatynibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego" w I linii [52];
- Rekomendacja *Scottish Medical Consortium* (SMC) z roku 2012 dotycząca lapatynibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu uogólnionego raka piersi z nadekspresją HER2 (ErbB2) i z obecnością receptorów hormonalnych w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy u kobiet po menopauzie, u których nie jest wskazana chemioterapia (chorzy w badaniu nie byli wcześniej leczeni trastuzumabem ani inhibitorami aromatazy) [66];
- Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS, francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2010 dotycząca lapatynibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego", z przeciwwskazaniami do chemioterapii, nieleczonych wcześniej trastuzumabem ani inhibitorem aromatazy [31];

Rekomendacje dotyczące bewacyzumabu:

- Rekomendacja *Scottish Medical Consortium* (SMC) z roku 2012 dotycząca bewacyzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną w I linii leczenia chorych z uogólnionym rakiem piersi, u których niewskazane jest leczenie taksanami lub antracyklinami [64];
- Rekomendacja *Scottish Medical Consortium* (SMC) z roku 2007 dotycząca bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem w I linii leczenia chorych na uogólnionego raka piersi [63];

Rekomendacje dotyczące kapecytabiny w schemacie z docetakselem:

- Rekomendacja *Scottish Medical Consortium* (SMC) z roku 2003 dotycząca kapecytabiny w leczeniu uogólnionego raka piersi jako monoterapii u chorych leczonych wcześniej antracyklinami i taksanem, oraz w skojarzeniu z docetakselem u chorych nieleczonych wcześniej antracyklinami [65].

Leczenie raka piersi HER2 „dodatniego” trastuzumabem w postaci do podawania podskórnego

W związku z nieodległą datą rejestracji produktu leczniczego Herceptin do wstrzykiwania podskórnego, odnaleziono tylko jedną opublikowaną rekomendację zagranicznej agencji HTA dotyczącą stosowania tego produktu u chorych na raka piersi (SMC 2013); dla poszerzenia zakresu danych opisano również informację o tym produkcie publikowaną na stronach internetowych NICE (2013).

Szkocka agencja SMC (2013) zaaprobowwała stosowanie trastuzumabu w postaci do podawania podskórnego we wszystkich wskazaniach stanowiących przedmiot rozpatrywanej submisji, tj. w leczeniu dorosłych chorych na raka HER2 „dodatniego” uogólnionego oraz we wczesnym stadium zaawansowania. U pacjentek z wczesnym rakiem piersi trastuzumab w postaci do podawania podskórnego może być stosowany: po leczeniu operacyjnym i chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) i radioterapii (jeżeli była stosowana); po chemioterapii adjuwantowej z udziałem dokсорubicyny i cyklofosfamidu, w skojarzeniu z paklitaksellem lub docetaksellem; w skojarzeniu z adjuwantową chemioterapią z udziałem docetakselu i karboplatyny; oraz w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową, po której następuje adjuwantowa terapia trastuzumabem – u chorych na raka w stadium miejscowego zaawansowania (w tym zapalnego) lub guzami o średnicy >2 cm. Leczenie chorych na raka uogólnionego powinno być kontynuowane do wystąpienia progresji choroby, a na raka wczesnego – do roku lub wystąpienia wznowy, w zależności od tego, co nastąpi jako pierwsze. Podobnie jak w przypadku trastuzumabu do podawania dożylnego, wykluczono możliwość podawania ocenianego leku w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu pacjentek z hormonowrażliwym rakiem uogólnionym po menopauzie, które nie były wcześniej leczone trastuzumabem. Pozytywną rekomendację uzasadniono wykazaną nie mniejszą efektywnością kliniczną trastuzumabu s.c. względem trastuzumabu i.v., wykazano również oszczędności dla płatnika wynikające z wprowadzenia leku w postaci s.c.

Ponadto na stronie NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) w marcu 2013 roku umieszczono informację o dowodach naukowych i korzyściach ze stosowania ocenianej technologii medycznej w leczeniu raka piersi HER2 „dodatniego” we wczesnym stadium i z przerzutami [50]. Stwierdzono, że trastuzumab podawany podskórnym jest nie mniej skuteczny niż podawany dożylnie i może stanowić alternatywę dla tego podania. Ponadto, nie zauważono znaczących różnic w profilu bezpieczeństwa ocenianych interwencji. Zastosowanie TRAS podskórnym może przyczynić się do powstania oszczędności dla szpitala, które wynikają z krótszego czasu podania leku i możliwości stosowania leczenia w domu.

Szczegółowy opis zagranicznych rekomendacji dotyczących stosowania trastuzumabu s.c. u chorych na raka piersi HER2 „dodatniego” przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących trastuzumabu s.c. w leczeniu chorych na raka piersi, wczesnego, miejscowo zaawansowanego i uogólnionego [67, 50]

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Terapia	Kierunek rekomendacji	Rekomendacja
SMC 2013	Trastuzumab s.c.	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> • Produkt leczniczy Herceptin, trastuzumab 600 mg/ 5 ml, roztwór do wstrzykiwania, został zaakceptowany do stosowania z ograniczeniami w ramach <i>NHS Scotland</i> • Rozpatrywane wskazania: leczenie dorosłych chorych na raka piersi HER2 „dodatniego”, uogólnionego i wczesnego: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Leczenie dorosłych chorych na HER2 „dodatniego”, uogólnionego raka piersi: <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii w leczeniu tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Upřednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracyklinę i taksan, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia, • w skojarzeniu z paklitaksellem w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracyklina jest niewskazana, • w skojarzeniu z docetaksellem w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami, • w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem; ◦ Leczenie dorosłych chorych na HER2 „dodatniego” raka piersi we wczesnym stadium: <ul style="list-style-type: none"> • po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana), • po chemioterapii adiuwantowej z dokсорubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitaksellem lub docetaksellem, • w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny, • w skojarzeniu z chemioterapią neoadiuwantową i następnie w terapii adiuwantowej opartej o trastuzumab, w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza o średnicy > 2 cm. • Trastuzumab może być stosowany wyłącznie u chorych na uogólnionego lub wczesnego raka piersi, u których guzy wykazują nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2, udokumentowaną wynikiem dokładnej, walidowanej metody diagnostycznej. • Ograniczenie SMC: trastuzumab s.c. powinien być stosowany zgodnie z wcześniejszą opinią SMC dotyczącą trastuzumabu i.v. – wykluczając możliwość podawania ocenianego leku w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu pacjentek z hormonowrażliwym rakiem uogólnionym po menopauzie, które nie były wcześniej leczone trastuzumabem. • W otwartym badaniu z randomizacją III fazy, przeprowadzonym w populacji pacjentek z wczesnym rakiem piersi HER2 „dodatnim” trastuzumab s.c. był nie mniej skuteczny od trastuzumabu i.v. w zakresie farmakokinetycznych i klinicznych (skuteczność) pierwszorzędowych punktów końcowych: steżenia trastuzumabu w surowicy krwi przed kolejną dawką w cyklu 8. (Trough), przed operacją, oraz całkowitej odpowiedzi patologicznej. • W analizie ekonomicznej (analiza minimalizacji kosztów względem trastuzumabu i.v.) wykazano oszczędności - stosowanie trastuzumabu s.c. było tańsze od stosowania trastuzumabu i.v. w raku wczesnym i w raku uogólnionym. • W analizie wpływu na budżet wykazano oszczędności dla płatnika cen leków, wynikające z zastąpienia trastuzumabu

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Terapia	Kierunek rekomendacji	Rekomendacja
NICE 2013	Trastuzumab s.c.	n/d ⁴²	<p>i.v. trastuzumabem s.c.</p> <ul style="list-style-type: none"> W otwartym badaniu z randomizacją, w którym przebadano 596 kobiet z rozpoznaniem HER2 „dodatniego” raka piersi bez przerzutów odległych, leczonych przez 24 tygodnie trastuzumabem s.c. lub i.v. w okresie przedoperacyjnym, wykazano, że trastuzumab s.c. jest nie mniej efektywny (non inferior) pod względem prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej oraz stężenia trastuzumabu w surowicy krwi przed kolejną dawką w cyklu 8. przed operacją; co najmniej 1 zdarzenie niepożądane o ciężkim nasileniu lub większym wystąpiło u zbliżonego odsetka pacjentek; Większa liczba zdarzeń 3. i 4. stopnia w grupie s.c. była z większym prawdopodobieństwem klasyfikowana jako ciężkie, głównie ze względu na większe prawdopodobieństwo hospitalizowania kobiet, u których zdarzenie wystąpiło w trakcie leczenia postacią s.c. Podskórne podanie trastuzumabu jest szybsze i mniej inwazyjne niż dożylne i może odbywać się w domu lub lokalnej przychodni, w związku z czym może być preferowane przez chorych i prowadzić do oszczędności po stronie szpitali. W podejmowaniu decyzji o stosowaniu postaci s.c. zamiast i.v. prawdopodobne korzyści powinny zostać wyważone względem możliwego ryzyka, braku danych na temat wyników zorientowanych na pacjenta we wczesnym raku piersi i braku badań III fazy w raku uogólnionym.

⁴² Cytowana informacja nie stanowi rekomendacji; została wzięta pod uwagę ze względu na niewielką liczbę zidentyfikowanych rekomendacji dla ocenianej interwencji oraz rangę Instytucji, która ją opublikowała.

Leczenie wczesnego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi HER2 "dodatniego"

Wszystkie odnalezione zagraniczne rekomendacje, zalecają stosowanie trastuzumabu podawanego dożylnie w leczeniu wczesnego i miejscowo zaawansowanego stadium HER2 "dodatniego" raka piersi. Nie odnaleziono negatywnych rekomendacji dla tego leku we wskazaniu: leczenie wczesnego lub miejscowo zaawansowanego stadium raka piersi HER2 "dodatniego" [25].

W opinii z 2013 roku agencja HAS zarekomendowała poszerzenie wskazań, w których trastuzumab i.v. jest finansowany ze środków publicznych we Francji. Zarekomendowano finansowanie trastuzumabu w leczeniu chorych na HER2 „dodatniego” wczesnego raka piersi, w skojarzeniu z przedoperacyjną chemioterapią, a następnie jako leczenie adjuwantowe – u chorych na raka w stadium miejscowego zaawansowania (w tym zapalnego) lub z guzem o średnicy >2 cm. Wcześniejsza (2006) rekomendacja HAS zezwalała na rozszerzenie wskazań do finansowania trastuzumabu i.v. na leczenie adjuwantowe raka piersi HER2 „dodatniego”, po leczeniu operacyjnym i chemioterapii (neo- lub adjuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli była stosowana).

Najnowsze rekomendacje AWMSG z roku 2012 zalecają stosowanie trastuzumabu i.v. w politerapii z taksanami (docetaksel lub paklitaksel) po uprzedniej chemioterapii adjuwantowej antracyklinami (doksorubicyną) i cyklofosfamidem. Stosowanie trastuzumabu i.v. jako elementu chemioterapii adjuwantowej zaleca się tu w skojarzeniu z docetakselem i karboplatyną. Leczenie trastuzumabem i.v. uzyskało również pozytywną rekomendację AWMSG z 2012 roku w skojarzeniu z neoadjuwantową i adjuwantową chemioterapią wczesnego raka piersi HER2 "dodatniego" - miejscowo zaawansowanego (w tym zapalnego) lub z guzem o średnicy >2 cm [25].

Podobne stanowisko przedstawiają rekomendacje CCO z roku 2011. Zalecają one stosowanie trastuzumabu i.v. u wszystkich chorych na wczesnego raka piersi HER2 "dodatniego" (guz o średnicy >1 cm), którzy otrzymują lub otrzymali chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową. Ponadto zalecają one, aby leczenie trastuzumabem było prowadzone przez 1 rok.

Zbliżony schemat leczenia przedstawiają rekomendacje NICE z roku 2009. Dodatkowo poszerzają one zalecenie dotyczące stosowania trastuzumabu i.v. o rekomendowany schemat dawkowania – cykle 3-tygodniowe. NICE zwraca uwagę na konieczność dokładnej diagnostyki funkcji serca przed rozpoczęciem leczenia trastuzumabem i.v. (przede wszystkim LVEF) [25].

Terapię trastuzumabem w leczeniu adjuwantowym zaleca również organizacja IQWiG (niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) w rekomendacji z 2008 roku [25].

Podobna rekomendacja została wydana przez PBAC 3 lata wcześniej, w 2006 roku, (leczenie trastuzumabem i.v. nie jest zalecane u chorych podatnych na uszkodzenia serca) [25].

Poza tym według NICE z 2009 roku w trakcie leczenia rekomendowana jest kontrola LVEF co 3 miesiące. Rekomendacja PBAC z roku 2006 podkreśla również konieczność potwierdzenia dodatniego stanu HER2 przed rozpoczęciem terapii [25].

NHS Scotland w 2006 roku także wydała pozytywną rekomendację dla trastuzumabu i.v. stosowanego w leczeniu wczesnego stadium raka piersi HER2 "dodatniego" po wcześniejszym

leczeniu operacyjnym, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii, jeśli była stosowana.

Szczegółowy opis znalezionych zagranicznych rekomendacji dotyczących trastuzumabu i.v. stosowanego w leczeniu wczesnego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi HER2 "dodatniego" został przedstawiony w poniższej tabeli.

Tabela 12.

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia chorych we wczesnym lub miejscowo zaawansowanym stadium raka piersi [7, 8, 14, 29, 33, 25, 52, 69, 75]

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Terapia	Kierunek rekomendacji	Rekomendacja
HAS 2013 [30]	Trastuzumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie trastuzumabem jest rekomendowane w leczeniu chorych na wczesne stadium raka piersi HER2 "dodatniego": w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią, po której następuje terapia adjuwantowa trastuzumabem w leczeniu raka miejscowo zaawansowanego (w tym zapalnego) lub guza > 2 cm średnicy. Leczenie jest zalecane do finansowania terapii chorych w zarejestrowanym wskazaniu w lecznictwie szpitalnym.
AWMSG 2012 [8]	Trastuzumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie trastuzumabem jest rekomendowane do leczenia chorych na wczesne stadium raka piersi HER2 "dodatniego": <ul style="list-style-type: none"> W politerapii z paklitakseliem lub docetakselem po ówczesnie zastosowanej adjuwantowej chemioterapii z dokсорubicyną i cyklofosfamidem W skojarzeniu z adjuwantem chemioterapii obejmującej docetaksel i karboplatynę
AWMSG 2012 [7]	Trastuzumab + chemioterapia neoadjuwantowa, następnie terapia adjuwantowa	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową, następnie terapia adjuwantowa w leczeniu wczesnego raka piersi HER2 "dodatniego" miejscowo zaawansowanego (w tym zapalnego) lub guzów > 2 cm średnicy HER; do przepisania jedynie przez specjalistów w ramach NHS Wales w powyższym wskazaniu.
CCO 2011 [14]	Trastuzumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie trastuzumabem powinno być stosowane u wszystkich chorych na raka piersi we wczesnym stadium o średnicy guza > 1 cm, którzy otrzymują lub otrzymywali chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową Zaleca się stosowanie trastuzumabu po zakończonej chemoterapii Leczenie trastuzumabem powinno trwać 1 rok

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Terapia	Kierunek rekomendacji	Rekomendacja
NICE 2009 [52]	Trastuzumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie trastuzumabem jest rekomendowane dla chorych na wczesne stadium raka piersi HER2 "dodatniego", po przeprowadzonym operacyjnym usunięciu guza, oraz chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii, jeżeli była stosowana. Zalecane jest stosowanie terapii trastuzumabem w cyklach 3-tygodniowych przez 1 rok lub do nawrotu choroby. Przed rozpoczęciem terapii zaleca się wcześniejszą ocenę funkcji układu sercowo-naczyniowego, szczególnie: <ul style="list-style-type: none"> wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory serca (przeciwwskazaniem do stosowania trastuzumabu jest LVEF \leq 55%) udokumentowana niewydolność serca wysokie ryzyko niekontrolowanej arytmii dusznicza bolesna, wymagająca leczenia farmakologicznego obecność klinicznie istotnej wady zastawkowej obecność dowodów na przeszły zawal serca na EKG niedostatecznie kontrolowane lekami nadciśnienie Kontrola funkcji serca (LVEF) powinna być kontrolowana co 3 miesiące w ciągu całego leczenia trastuzumabem
IQWiG 2008 [33]	Trastuzumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab rekomendowany w terapii adjuwantowej w pierwotnym inwazyjnym raku piersi HER2 "dodatnim"
HAS 2006 [29]	Trastuzumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie trastuzumabem zalecane jest do finansowania terapii chorych w zarejestrowanym wskazaniu w lecznictwie szpitalnym.
PBAC 2006 [75]	Trastuzumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie trastuzumabem będzie finansowane w terapii wczesnego stadium raka piersi HER2 "dodatniego", po przebytych operacyjnym usunięciu guza piersi; Terapia trastuzumabem powinna rozpocząć się równocześnie z adjuwantową chemioterapią i trwać maksymalnie przez 1 rok; Przed rozpoczęciem leczenia trastuzumabem, należy potwierdzić nadekspresję lub amplifikację HER2 komórek rak piersi; Nie powinno się stosować leczenia trastuzumabem u chorych podatnych na uszkodzenia serca.
NHS Scotland 2006 [69]	Trastuzumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie trastuzumabem jest rekomendowane dla chorych na wczesne stadium raka piersi HER2 "dodatniego", po wcześniejszym operacyjnym usunięciu guza, chemioterapii (neoadjuwantowej i adjuwantowej) oraz radioterapii, jeżeli była zastosowana.

Leczenie przerzutowego raka piersi [25]

Rekomendacje zagraniczne, dotyczące leczenia przerzutowego raka piersi, dotyczą stosowania kilku produktów leczniczych. Dlatego też w tabeli przedstawiono rekomendacje w podziale na leki stosowane w przerzutowym raku piersi.

Rekomendacje dotyczące trastuzumabu i.v.

Rekomendacje wskazują na konieczność prowadzenia powyższego leczenia przez specjalistów w ramach *NHS Wales*. Również pozytywną rekomendację trastuzumab i.v. uzyskał od HAS w 2008 roku w politerapii z inhibitorami aromatazy we wskazaniu leczenia uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego" po menopauzie, nieleczonego wcześniej tym lekiem.

W oparciu o zalecenia IQWiG (niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) z 2008 roku rekomenduje się stosowanie trastuzumabu w terapii odległych przerzutów.

Leczenie trastuzumabem i.v. otrzymało pozytywną rekomendację NICE w 2002 roku. Trastuzumab stosowany dożylnie jest zalecany w I linii leczenia przerzutowego raka piersi HER2 "dodatniego" w politerapii z paklitaksem u chorych, którzy nie mogą otrzymywać antracyklin oraz nie otrzymywali jeszcze chemioterapii do leczenia przerzutów. NICE rekomenduje również stosowanie trastuzumabu w monoterapii w III linii leczenia, jeżeli chory był leczony wcześniej minimum 2 schematami chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów.

NICE w rekomendacji z 2012 roku oraz SMC z 2007 roku nie zalecają stosowania trastuzumabu i.v. w politerapii z inhibitorami aromatazy w leczeniu uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego".

Wydanie negatywnej rekomendacji przez NICE w 2012 roku dla terapii z zastosowaniem trastuzumabu i.v. w politerapii z inhibitorami aromatazy w I linii leczenia raka piersi z przerzutami było spowodowane brakiem dostatecznych dowodów klinicznych oraz nieefektywnością kosztową analizowanej terapii.

SCPC (2011) nie zaleca stosowania trastuzumabu i.v. w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego" u chorych, które wcześniej były leczone trastuzumabem, lub u chorych, u których podczas lub w krótkim czasie po zakończeniu leczenia trastuzumabem i.v. nastąpiła progresja choroby.

Należy podkreślić, że negatywne rekomendacje SCPC z 2011 roku oraz SMC z 2007 roku są rekomendacjami o niskim priorytecie ze względu na niewystarczające informacje dotyczące dowodów klinicznych i opłacalności.

Rekomendacje dotyczące lapatynibu

Lapatynib otrzymał dwie negatywne oraz dwie pozytywne rekomendacje. Pozytywna rekomendacja wydana przez CCO w 2012 roku [14] dotyczy leczenia w skojarzeniu z letrozolem u kobiet po menopauzie chorych na raka piersi HER2 "dodatniego", bez przeciwwskazań do leczenia hormonalnego. Druga pozytywna rekomendacja (HAS z roku 2010 [31]) dotyczy lapatynibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy. Jest on rekomendowany w leczeniu kobiet chorych na uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego" po menopauzie, u których istnieją przeciwwskazania

do chemioterapii. Chore te nie mogły wcześniej stosować leczenia trastuzumabem ani inhibitorem aromatazy.

Negatywne rekomendacje wydane przez NICE w roku 2012 [52] oraz SMC w roku 2012 [66] dotyczą lapatynibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy. Pierwsza z nich dotyczy I linii leczenia kobiet po menopauzie z rozpoznaniem uogólnionym rakiem piersi HER2 "dodatnim". Negatywną rekomendację uzasadniono brakiem istotnego wpływu na przeżycie całkowite. Z kolei rekomendacja SMC z 2012 roku [66] dotyczy leczenia chorych na uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego" oraz z obecnością receptorów hormonalnych u kobiet po menopauzie z przeciwwskazaniami do chemioterapii, nieleczonych wcześniej trastuzumabem ani inhibitorami aromatazy. Powodem wydania negatywnej rekomendacji był brak złożenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Rekomendacje dotyczące bewacyzumabu

Obie rekomendacje (SMC z 2012 roku i SMC z 2007 roku) odnalezione dla bewacyzumabu są negatywne. Pierwsza z nich dotyczy bewacyzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną w I linii leczenia chorych z uogólnionym rakiem piersi z przeciwwskazaniami do leczenia taksanami lub antracyklinami. Uzasadnieniem wydania negatywnej rekomendacji była nieistotna klinicznie poprawa w przeżyciu całkowitym oraz niewystarczająco przekonująca analiza ekonomiczna. Z kolei druga rekomendacja dotyczy bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem. Powodem wydania negatywnej rekomendacji był brak złożenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.

Rekomendacje dotyczące kapecytabiny w schemacie z docetakselem

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

Szczegółowy opis odnalezionych rekomendacji zagranicznych dotyczących produktów leczniczych, stosowanych w leczeniu przerzutowego raka piersi został przedstawiony w poniższej tabeli.

Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego, miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi / z nadmierną ekspresją receptora HER2 - analiza problemu decyzyjnego

Tabela 13.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji, dotyczących leczenia przerzutowego raka piersi, w tym HER2 "dodatniego" [7, 13, 28, 33, 31, 52, 51, 66, 68, 63 64, 65, 72]

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Terapia	Kierunek rekomendacji	Rekomendacja
NICE 2012 [52]	Trastuzumab (dożylnie) 4 mg/kg 1 dnia, następnie 2 mg/kg (co tydzień) lub 8 mg/kg 1 dnia, następnie 6 mg/kg (co 3 tygodnie) + inhibitory aromatazy	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy nie jest rekomendowany u kobiet po menopauzie w I linii leczenia uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego". Trastuzumab w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy korzystnie wpływa istotnie statystycznie na medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, brak dowodów jego na wpływ na przeżycie całkowite. Schemat nieefektywny kosztowo- stwierdzono, że wskaźnik ICER (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> - inkrementalny współczynnik efektywności kosztów) dla trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy wynosił co najmniej 51 000 funtów za dodatkowy rok życia skorygowany jakością (QALY, ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
SCPC (NHS) 2011 [72]	Trastuzumab	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Ponowne rozpoczęcie stosowania trastuzumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego" u chorych, które wcześniej przyjmowały trastuzumab w leczeniu raka piersi HER2 "dodatniego" – rekomendacja o niskim priorytecie ze względu na niewystarczające dowody kliniczne i dotyczące opłacalności; Kontynuacja leczenia trastuzumabem miejscowo zaawansowanego lub/ uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego", u chorych, u których nastąpiła progresja choroby w czasie leczenia trastuzumabem lub w krótkim okresie po ukończeniu leczenia – rekomendacja o niskim priorytecie ze względu na niewystarczające dowody kliniczne i dotyczące opłacalności; <p>Na podstawie dwóch randomizowanych badań z grupą kontrolną stwierdzono, że trastuzumab w leczeniu chorych z zaawansowanym lub/ i przerzutowym rakiem piersi HER2 "dodatniego", u których wystąpiła progresja choroby wkrótce po leczeniu trastuzumabem, może przynieść niewielką korzyść w postaci 2,6 miesięcy do progresji choroby, bez istotnego statystycznie przeżycia całkowitego. Brak dowodów, że stosowanie trastuzumabu jest opłacalne w ramach NHS.</p> <ul style="list-style-type: none"> Rekomendacja nie odnosi się do chorych z zaawansowanym rakiem piersi, nieleczonych wcześniej trastuzumabem.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Terapia	Kierunek rekomendacji	Rekomendacja
CCO 2011 [15]	Trastuzumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> W leczeniu HER2 "dodatniego" raka z przerzutami trastuzumab jest rekomendowany: w terapii skojarzonej z paklitakselem (175mg/m²) - 6 cykli 3 razy tygodniowo lub z docetakselem (100mg/m²) - 6 cykli 3 razy tygodniowo, jako I linia leczenia. Bez względu na schemat leczenia trastuzumab powinien być stosowany w dawce nasycającej 4mg/kg, a następnie w dawce podtrzymującej 2mg/kg tygodniowo do momentu progresji choroby lub zbyt wysokiej toksyczności. Uznaje się, że trastuzumab w leczeniu skojarzonym będzie najbardziej efektywny u kobiet z najwyższym poziomem nadekspresji receptora HER2, zgodnie z wynikiem badania immunohistochemicznego (IHC) (wynik 3+) lub amplifikacji genu HER2 (HER2/CEP17 ≥2) w badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH) Podczas leczenia trastuzumabem chore powinny być monitorowane w kierunku objawów zastoinowej niewydolności serca. Z powodu kardiotoksyczności, trastuzumab nie jest rekomendowany w skojarzeniu z doxorubicyną. Z powodu braku dowodów brak pewnych rekomendacji odnośnie stosowania trastuzumabu w innych schematach oraz w monoterapii.
HAS 2008 [28]	Trastuzumab + inhibitory aromatazy	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy jest rekomendowany w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego", po menopauzie, nieleczonych wcześniej trastuzumabem.
IQWiG 2008 [33]	Trastuzumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab rekomendowany w terapii raka piersi HER2 "dodatniego" z odległymi przerzutami
SMC 2007 [68]	Trastuzumab + inhibitory aromatazy	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Trastuzumab w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy nie jest rekomendowany w leczeniu uogólnionego raka piersi ze względu na brak złożenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.
NICE 2002 [51]	Trastuzumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> trastuzumab w skojarzeniu z paklitakselem jest rekomendowany w leczeniu zaawansowanego raka piersi, wykazującego nadekspresję receptora HER2 (3+), u chorych, którzy nie otrzymywali chemioterapii, w celu leczenia przerzutowego raka piersi, oraz u których leczenie antracyklinami jest niemożliwe (ze względu na przeciwwskazania); trastuzumab w monoterapii jest rekomendowany w leczeniu chorych na zaawansowanego raka piersi HER2 "dodatniego", u których przerzutowy rak piersi był leczony przynajmniej 2 schematami chemioterapii. Wcześniejszy schemat chemioterapii musiał być oparty na antracyklinach i taksanach (jeżeli mogły być one zastosowane). Powinna być też stosowana hormonoterapia - jeżeli guz był hormonozależny; nadmietna ekspresja białka HER2 powinna być potwierdzona za pomocą odpowiednio zwalidowanych testów.
Lapatynib			
CCO 2012 [13]	Lapatynib + letrozol	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Lapatynib w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego" oraz które nie mają przeciwwskazań do stosowania hormonoterapii.

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Terapia	Kierunek rekomendacji	Rekomendacja
NICE 2012 [52]	Lapatinib (doustnie) 1500 mg dziennie (6 tabletek) + inhibitory aromatazy	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Lapatinib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy nie jest rekomendowany u kobiet po menopauzie w I linii leczenia uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego". Lapatinib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy korzystnie wpływa na czas przeżycia wolnego od progresji choroby, ale ma niewielki bądź wątpliwy wpływ na przeżycie całkowite.
SMC 2012a [66]	Lapatinib + inhibitory aromatazy	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Lapatinib w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy nie jest rekomendowany w leczeniu uogólnionego raka piersi z nadekspresją HER2 (ErbB2) i z obecnością receptorów hormonalnych w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy u kobiet po menopauzie, u których nie jest wskazana chemioterapia (chore w badaniu nie były wcześniej leczone trastuzumabem ani inhibitorami aromatazy). Lapatinib nie jest rekomendowany ze względu na brak złożenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.
HAS 2010 [31]*	Lapatinib + inhibitor aromatazy	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Lapatinib w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy jest rekomendowany w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na uogólnionego raka piersi HER2 "dodatniego", z przeciwwskazaniami do chemioterapii, nieleczonych wcześniej trastuzumabem ani inhibitorem aromatazy.
Bewacyzumab			
SMC 2012 [64]	Bewacyzumab (dożylnie) 10 mg/kg (co 2 tygodnie) lub 15 mg/kg (co 3 tygodnie) + kapecytabina (doustnie) 1000 mg/m ² 2 razy dziennie przez 2 tygodnie 3-tygodniowego cyklu)	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> W wielośrodkowym, randomizowanym badaniu fazy III, podójlnie zaślepionym, z kontrolą placebo, u chorych z miejscowo nawrotowym lub przerzutowym rakiem piersi, leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną skutkowało w dłuższym czasie przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana 2,9 miesiąca) w porównaniu z grupą leczoną kapecytabiną w monoterapii. Jednak nie odnotowano istotnej klinicznej poprawy w przeżyciu całkowitym. Podmiot ubiegający się o pozwolenie do obrotu nie przedstawił wystarczająco przekonującej analizy ekonomicznej. Podobnie uzasadnienie zależności między kosztami leczenia a korzyściami zdrowotnymi nie było wystarczające, aby uzyskać pozytywną rekomendację SMC.
SMC 2007 [63]	Bewacyzumab + paklitaksel	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitaksellem nie jest rekomendowany w I linii leczenia chorych na uogólnionego raka piersi ze względu na brak złożenia odpowiedniej dokumentacji przez podmiot odpowiedzialny.
Kapecytabina w schemacie z docetakselem			
SMC 2003 [65]	Kapecytabina ± docetaksel	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Kapecytabina rekomendowana jest do ograniczonego użytku w ramach NHS Scotland. Kapecytabina rekomendowana jest przez szkockich onkologów w leczeniu zaawansowanego/uogólnionego raka piersi, zarówno jako monoterapia u chorych leczonych wcześniej antracyklinami i taksanem, jak i w skojarzeniu z docetakselem u chorych nieleczonych wcześniej antracyklinami.

3.9.3. Wytyczne i rekomendacje polskie

Przeprowadzono przeszukiwanie baz medycznych, stron internetowych oraz innych źródeł. W jego wyniku zidentyfikowano dokument Polskiej Unii Onkologii z 2011 roku (PUO) [41]⁴³, opisujący aktualne standardy postępowania terapeutycznego u chorych na raka piersi w Polsce. Odnaleziono również 3 rekomendacje - stanowiska Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, dotyczące produktów leczniczych stosowanych w leczeniu chorych we wczesnym lub miejscowo zaawansowanym stadium raka piersi oraz na raka piersi z przerzutami, wykazującego nadekspresję lub amplifikację HER2. Nie odnaleziono innych rekomendacji we wskazanej populacji wydanych przez polskie organizacje zrzeszające klinicyстів z dziedziny onkologii [25].

LECZENIE WCZESNEGO I MIEJSCOWO ZAAWANSOWANEGO RAKA PIERSI HER2 "dodatniego"

Podobnie jak wytyczne zagraniczne, wytyczne PUO rekomendują schemat leczenia wczesnego stadium raka piersi HER2 "dodatniego" oparty na operacyjnym usunięciu guza, oraz adjuwantowej chemioterapii i radioterapii, jeżeli istnieją wskazania do jej zastosowania. Pierwszym etapem leczenia jest zawsze operacyjne usunięcie guza (rodzaj przeprowadzanego zabiegu zależy od pierwotnego klinicznego zaawansowania raka). Wytyczne PUO z 2011 roku sugerują zastosowanie radioterapii, jako nieodłącznego etapu leczenia dla wszystkich chorych poddanych zabiegowi oszczędzającemu. U chorych po mastektomii stosowanie pooperacyjnej radioterapii jest uzasadnione, jeżeli zdiagnozowano [25]:

- przerzuty w czterech lub więcej węzłach pachowych;
- dodatnie marginesy chirurgiczne (<1 mm);
- guz powyżej 5 cm, naciekanie mikroskopowe ściany klatki piersiowej.

Leczenie adjuwantowe

Kolejnym etapem leczenia według polskich wytycznych jest uzupełniające leczenie systemowe. Według wytycznych PUO z roku 2011 należy je rozpocząć maksymalnie w ciągu 3 miesięcy po zabiegu chirurgicznym, choć rekomenduje się tu okres 2-4 tygodni. Rodzaj leczenia systemowego jest dobierany na podstawie patomorfologicznych czynników rokowniczych, w tym oznaczeń immunohistochemicznych (badanie ER/PgR-zależności, HER2, oraz Ki-67), określających surogaty immunohistochemiczne typów molekularnych. W praktyce klinicznej najczęściej stosuje się wielolekowe schematy chemioterapii oparte na antracyklinach. W przypadku chorych z wyższym ryzykiem nawrotu dodaje się taksoidy. Wytyczne PUO z 2011 roku w przypadku chorych z nadekspresją/amplifikacją HER2 w leczeniu adjuwantowym zalecają dodanie trastuzumabu podawanego dożylnie przez okres 1 roku lub do momentu wystąpienia progresji choroby (o ile progresja wystąpi wcześniej niż zakończone zostanie pełne, roczne leczenie uzupełniające)

⁴³ W okresie opracowywania [redacted] były już dostępne wytyczne PUO z 2013 roku, [redacted]

w 2 schematach dawkowania: trzytygodniowym lub tygodniowym⁴⁴ (opis w rozdziale 5.1.3). Trastuzumab i.v. zalecany jest tylko po wcześniejszym potwierdzeniu, odpowiednimi badaniami, stanu HER2 "dodatniego" guza, jak i diagnostyce funkcji serca (ze względu na jego kardiotoxycyżność) [41, 25].

Leczenie neoadjuwantowe

Również w zakresie leczenia systemowego w okresie przedoperacyjnym polskie wytyczne⁴⁵ są zgodne z wytycznymi zagranicznymi i międzynarodowymi. U pacjentek z dużymi guzami operacyjnymi (rozważana możliwość przeprowadzenia operacji oszczędzającej pierś po leczeniu neoadjuwantowym) zaleca się przeprowadzenie 6-8 cykli chemioterapii. W chemioterapii neoadjuwantowej zastosowanie mają te same schematy, co w systemowym leczeniu adjuwantowym. U chorych na raka piersi w stadium miejscowego zaawansowania zaleca się stosowanie schematów wielolekowych z udziałem antracyklin i taksoidów, przez 4-6 miesięcy, a za nieuzasadnione uważa się stosowanie w tym wskazaniu pochodnych platyny. U chorych na raka HER2 „dodatniego”, kwalifikujących się do systemowego leczenia neoadjuwantowego, opisany algorytm postępowania przewiduje kojarzenie przedoperacyjnej chemioterapii (lub wyjątkowo hormonoterapii) z trastuzumabem i kontynuację leczenia trastuzumabem (tak, że całość aktywnego leczenia trastuzumabem trwa 12 miesięcy). Jednocześnie w cytowanych zaleceniach podkreślano problem braku refundacji leczenia trastuzumabu w leczeniu neoadjuwantowym w Polsce [36].

LECZENIE PRZERZUTOWEGO RAKA PIERSI [25]

Wytyczne dotyczące I linii leczenia uogólnionego raka piersi (IV stopień) HER2 "dodatniego"

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

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

Pozostałe schematy stosowane w powyższym wskazaniu to m.in. trastuzumab w monoterapii, trastuzumab w skojarzeniu z docetakselem bądź paklitakselem. Zalecane jest także leczenie trastuzumabem w skojarzeniu z hormonoterapią. Ponadto zaleca się lapatynib w schemacie z inhibitorami aromatazy (jest on jednak niewskazany u chorych z upośledzoną frakcją wyrzutową

⁴⁴ W leczeniu uzupełniającym zalecany jest schemat 3-tygodniowy; tygodniowy raczej jako alternatywny w leczeniu raka przerzutowego

⁴⁵ W okresie opracowywania [redacted] były już dostępne wytyczne PUO z 2013 roku [redacted]

lewej komory, z zaburzeniami wchłaniania oraz u chorych, którzy przyjmują leki wywołujące ujemną interakcję z lapatynibem). Polska Unia Onkologii nie zaleca stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z antracyklinami oraz u osób z ciężkimi schorzeniami sercowo-naczyniowymi oraz ciężką dusznością spoczynkową związaną np. z zaawansowanym nowotworem.

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

W tym wskazaniu, w przypadku obecności receptorów ER w komórkach raka oraz klinicznie powolnego przebiegu choroby bez masywnego zajęcia narządów miąższowych lub ich zajęcie bezobjawowe, Polska Unia Onkologii zaleca hormonoterapię: u chorych przed menopauzą leczenie tamoksyfenem a także kastrację, natomiast u chorych po menopauzie leczenie tamoksyfenem lub niesteroidowymi inhibitorami aromatazy, a w kolejnych liniach leczenia: inhibitory aromatazy – niesteroidowy i steroidowy (II linia leczenia) oraz steroidowy inhibitor aromatazy (III linii leczenia), następnie fulwestrant. Zgodnie z wytycznymi PUO z roku 2011 bewacuzymab nie ma wskazań do stosowania w praktyce klinicznej. Dodatkowo stosuje się też leczenie odpowiednie do miejsca przerzutu, np.: bisfosfoniany w przypadku przerzutów do kości.

W przypadku schematów chemioterapii w I linii leczenia najczęściej wymieniane są schematy oparte na doksorubicynie stosowanej wraz z taksoidami lub cyklofosfamidem z lub bez fluorouracylu. W II linii leczenia stosuje się chemioterapię z zastosowaniem m.i.n.: winorelbiny, fluorouracylu, docetakselu, paklitakselu i kapecytabiny. Leki te stosuje się w wielu schematach leczenia w monoterapii oraz politerapii w połączeniu także z innymi lekami, np. politerapia paklitakselu i gemcytabiną. Należy jednak podkreślić, że nie ma optymalnego schematu chemioterapii. Decyzja o wyborze monoterapii lub chemioterapii wielolekowej powinna zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej.

W powyższym wskazaniu zalecana jest również paliatywna radioterapia.

Podsumowanie wytycznych Polskiej Unii Onkologii znajduje się w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Podsumowanie polskich wytycznych dotyczących leczenia raka piersi na podstawie zaleceń Polskiej Unii Onkologii [43, 36]

Opis terapii	Poz. rek.
<p>Leczenie wczesnego i miejscowo zaawansowanego raka piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Operacyjne usunięcie guza, po czym zaleca się stosowanie radioterapii, a następnie w zależności od typu nowotworu: <ul style="list-style-type: none"> ◦ HER2 "dodatni", ER(+), średnica guza ≤1cm, N0: hormonoterapia z/lub bez chemioterapii- w zależności od czynników ryzyka i preferencji chorych) ◦ HER2 "dodatni", ER(+) średnica guza >1 cm lub N+: stosuje się chemioterapię, trastuzumab i hormonoterpię ◦ HER2 "dodatni", ER(-), ≤1cm, N0: stosuje się chemioterapię, chyba, że są bardzo wczesne zmiany można rozważyć nie zastosowanie chemioterapii ◦ HER2 "dodatni", ER(-), >1 cm lub N+: chemioterapia i trastuzumab <p>Leczenie adiuwantowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku chemioterapii najczęściej stosuje się wielolekowe schematy chemioterapii oparte na antracyklinach. W przypadku chorych z wyższym ryzykiem nawrotu dodaje się taksoidy. • Zaleca się stosowanie trastuzumabu w 2 schematach dawkowania w terapii trwającej przez 1 rok: <ul style="list-style-type: none"> ◦ 3 tygodniowy (dawka nasycająca 8 mg/kg, a następnie dawki podtrzymujące 6 mg/kg) ◦ 1 tygodniowy (dawka nasycająca 4 mg/kg, a następnie dawki podtrzymujące 2 mg/kg) • W przypadku leczenia antracyklinami trastuzumab można stosować tylko po zakończeniu chemioterapii. • Stosuje się natomiast terapię skojarzoną w postaci połączenia trastuzumabu z taksanami, np. paklitaksel, docetaksel. • Przed rozpoczęciem leczenia trastuzumabem powinno się przeprowadzić dokładną diagnostykę funkcji serca (szczególnie ocena frakcji wyrzutowej serca, niewydolności serca, nadciśnienia) <p>Leczenie neoadjuwantowe⁴⁶:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentki z dużymi guzami „operacyjnymi”: <ul style="list-style-type: none"> ◦ neoadjuwantowe (indukcyjne) leczenie systemowe stosowane jest w przypadkach dużych operacyjnych raków piersi, szczególnie jeżeli planowanym zabiegiem operacyjnym jest amputacja; ◦ wykazano, że przedoperacyjna chemo- lub hormonoterapia zwiększa możliwość zastosowania leczenia oszczędzającego; ◦ zasady wyboru pomiędzy chemo- a hormonoterapią u kobiet po menopauzie są analogiczne do stosowanych w leczeniu adjuwantowym, a przed menopauzą na ogół zaleca się chemioterapię; ◦ chemioterapia: zwykle stosuje się 6-8 cykli chemioterapii w schematach takich samych jak w leczeniu uzupełniającym; nie jest wskazane dzielenie chemioterapii na okres przed i po operacji (w przypadku wyboru leczenia neoadjuwantowego całe leczenie prowadzone jest w okresie przedoperacyjnym i – niezależnie od stopnia uzyskanej odpowiedzi – jeśli chora ukończyła leczenie indukcyjne nie ma wskazań do stosowania chemioterapii pooperacyjnej); ◦ u chorych na raka HER2 „dodatniego” zalecane jest kożerzenie przedoperacyjnej chemioterapii z trastuzumabem (co w Polsce jest obecnie utrudnione z uwagi na brak refundacji trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym); ◦ hormonoterapia: jest stosowana u pacjentek po menopauzie, z silnie dodatnimi receptorami hormonalnymi i niskim stopniem proliferacji nowotworu; zwykle indukcyjną hormonoterapię stosuje się do uzyskania maksymalnej odpowiedzi oraz kontynuuje w okresie pooperacyjnym, a przy braku odpowiedzi wskazane jest zastosowanie chemioterapii; • Chore na raka w stadium miejscowego zaawansowania (chore pierwotnie operacyjne: T3N0-1M0, pierwotnie nieoperacyjne: T4N0-1M0, w tym rak zapalny lub każde TN2M0): 	b/d

⁴⁶ W okresie opracowywania

były już dostępne wytyczne PUO z 2013 roku,

Opis terapii		Poz. rek.
<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia: jest stosowana jako pierwszy etap leczenia u większości chorych na raka miejscowo zaawansowanego, pierwotnie operacyjnego (T3N0-1M0) i pierwotnie nieoperacyjnego w stopniu IIIA i IIIB, przez 4-6 mies.; zastosowanie mają schematy stosowane w chemioterapii pooperacyjnej, przy czym zaleca się stosowanie schematów wielolekowych z udziałem antracyklin i taksoidów, a za nieuzasadnione uważa się obecnie stosowanie pochodnych platyny; pełny cykl chemioterapii podawany jest przed leczeniem operacyjnym (bez dzielenia); strategia leczenia chorych na raka HER2 „dodatniego” obejmuje skojarzenie chemioterapii z trastuzumabem, co zwiększa odsetek odpowiedzi i wydłuża czas bez nawrotu choroby – obecnie jednak takie leczenie nie jest w Polsce refundowane; hormonoterapia: stanowi opcję do wyboru u chorych po menopauzie, z silną ekspresją ER i PgR, zamiast chemioterapii; leczenie powinno trwać 6 mies. lub być prowadzone do czasu uzyskania maksymalnej odpowiedzi; w przypadku braku odpowiedzi wskazane jest zastosowanie uzupełniającej chemioterapii; u chorych na raka HER2 „dodatniego” wskazane jest dodanie trastuzumabu przez 12 miesięcy. 	<p style="text-align: center;">Leczenie uogólnionego raka piersi</p> <ul style="list-style-type: none"> chore na raka ER+ bez masywnego/objawowego zajęcia narządów mięszzowych – hormonoterapia ± trastuzumab lub lapatynib chore na raka ER+ z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięszzowych – chemioterapia + trastuzumab/lapatynib*** chore na raka ER- bez masywnego/objawowego zajęcia narządów mięszzowych – chemioterapia + trastuzumab/lapatynib*** lub trastuzumab w monoterapii chore na raka ER- z masywnym/objawowym zajęciem narządów mięszzowych – chemioterapia + trastuzumab/lapatynib <p>Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> trastuzumab trastuzumab + chemioterapia (paklitaksel, docetaksel, winorelbina, cisplatylna, karboplatyna, kapecytabina) trastuzumab + hormonoterapia trastuzumab + antracykliny niewskazany u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz ciężką dusznością spoczynkową związana z zaawansowanym nowotworem (obecnie w takie połączenie nie jest w Polsce stosowane⁴⁷) chore leczone wcześniej antracyklinami, taksanami i trastuzumabem, u których doszło do progresji choroby (również chore otrzymujące trastuzumab w ramach leczenia uzupełniającego) – lapatynib + kapecytabina lapatynib + inhibitory aromatazy może być stosowany w I linii lapatynib niewskazany u chorych z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory, z zaburzeniami wchłaniania oraz przyjmującymi leki wywołującymi ujemną interakcję z lapatynibem <p>***skojarzenie lapatynibu z chemioterapią dotyczy chorych, które wcześniej otrzymały trastuzumab w leczeniu uzupełniającym</p>	<p>b/d</p>
<p>Uogólniony rak piersi (stopień IV) HER2 „dodatni”</p>	<p>Hormonoterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> chore przed menopauzą – tamoksyfem + kastracja/analog GnRH chore po menopauzie – tamoksyfem + niesteroidowe inhibitory aromatazy, a w II linii leczenia - inhibitory aromatazy (niesteroidowe - anastrozol lub letrozol/ lub steroidowe - eksemetan), w III linii leczenia - steroidowy inhibitor aromatazy: eksemetan, fulwestran, octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu zastosowanie hormonoterapii w II i III linii leczenia jest tylko uzasadnione w momencie, gdy uzyskano objektywną odpowiedź lub długotrwałą stabilizację pod wpływem I linii leczenia <p>Chemioterapia:</p>	<p>b/d</p>

⁴⁷ wg informacji osobistej od eksperta klinicznego

Opis terapii	Poz. rek.
<ul style="list-style-type: none">• bewacyzumab – brak wskazań do stosowania w praktyce klinicznej• chore z przerzutami do kości – bisfosfoniary• denozumab + preparaty wapnia + witamina D• paliatywna radioterapia (leczenie miejscowe)• chemioterapia w II linii leczenia jest zasadna w momencie, gdy pod wpływem chemioterapii w I linii leczenia uzyskano korzyść kliniczną, chemioterapia w kolejnych liniach leczenia jest uzasadniona jedynie u chorych, u których wcześniejsze leczenie dało długotrwałą odpowiedź lub stabilizację choroby (bez silnych działań niepożądanych)• w przypadku schematów chemioterapii w I linii leczenia najczęściej wymieniane są schematy oparte na dokсорubicynie z zastosowaniem m.i.n.: winorelbiny, fluorouracylu, docetakselu, paklitakselu i kapecytabiny. Lekki te stosuje się w wielu schematach leczenia w monoterapii oraz politerapii w połączeniu także z innymi lekami, np. politerapia paklitaksem i gemcytabiną. Należy jednak podkreślić, że nie ma optymalnego schematu chemioterapii. Decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej chemioterapii powinna zależeć od indywidualnej sytuacji klinicznej.	

Rekomendacje i stanowiska Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych [25]

Rada Konsultacyjna AOTM wydała 3 rekomendacje dotyczące produktów leczniczych stosowanych w leczeniu chorych na wczesne/miejscowo zaawansowane stadium raka piersi oraz na raka piersi z przerzutami, wykazującego nadekspresję lub amplifikację HER2.

Pierwsza odnaleziona, pozytywna rekomendacja Rady Konsultacyjnej (*Uchwała nr 44/12/2008 z dnia 10 września 2008 r.*) dotyczy finansowania ze środków publicznych trastuzumabu i.v. w leczeniu wczesnego raka piersi przez okres 1 roku, do momentu ponownego rozważenia wniosku przed upływem tego okresu. Rekomendacja ta dotyczyła 52-tygodniowej terapii trastuzumabem finansowanym w ramach programu lekowego. Jednocześnie powyższa rekomendacja nie zaleca refundowania 9 tygodniowej terapii trastuzumabem i.v. z racji na brak wystarczających dowodów na porównywalną skuteczność 9 tygodniowej terapii względem 52 tygodniowej [3].

Drugą odnalezioną rekomendacją Rady Konsultacyjnej jest *Uchwała nr 12/04/2008 z dnia 1 kwietnia 2008 r. w sprawie rekomendacji dotyczącej finansowania trastuzumabu (Herceptin®) w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka sutka*. Jest to rekomendacja negatywna i dotyczyła stosowania trastuzumabu i.v. w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi HER2 "dodatniego". Rada rekomenduje w niej nieumieszczenie trastuzumabu i.v. na wykazach leków refundowanych, z racji na możliwe zwiększenie się ryzyka „niekontrolowanego wzrostu wydatków publicznych, ze względu na prawdopodobieństwo preskrypcji poza wskazaniami, uznanymi za zasadne przy finansowaniu ze środków publicznych oraz bardzo ograniczone możliwości kontroli *post hoc* zasadności preskrypcji” [4]. Natomiast Rada Konsultacyjna wskazała możliwość na finansowanie leczenia trastuzumabem i.v. w ramach programu terapeutycznego (obecnie lekowego). W chwili obecnej lek ten finansowany jest w ramach *Programu lekowego leczenia raka piersi*.

Trzecią odnalezioną rekomendacją Rady Konsultacyjnej jest *Stanowisko nr 31/09/2009 z dnia 27 kwietnia 2009 r. w sprawie finansowania lapatynibu (Tyverb®) w terapii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem*. Jest to rekomendacja pozytywna. Rada „rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych przez okres 2 lat lapatynibu (Tyverb®) w terapii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania” [2]. Lapatynib jest stosowany w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami HER2 "dodatniego", także chorych leczonych wcześniej antracyklinami, taksanami oraz po leczeniu raka piersi z przerzutami trastuzumabem. Rekomendacja zwraca jednak uwagę na warunkowe dopuszczenie do obrotu lapatynibu przez EMA – oczekiwano wówczas na dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania tego produktu leczniczego [2].

Szczegóły rekomendacji Rady Konsultacyjnej AOTM zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 15.

Opis rekomendacji polskich dotyczących leczenia chorych na wczesne/niejscowo zaawansowane stadium raka piersi oraz na raka piersi z przerzutami, wykazującego nadekspresję lub amplifikację HER2 [2, 3, 4]

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Terapia	Kierunek rekomendacji	Rekomendacja
AOTM 2009 [2]	Lapatinib	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Rekomendowane jest tymczasowe finansowanie ze środków publicznych przez okres 2 lat lapatinibu (Tyverb®) w terapii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania
AOTM 2008 [3]	Trastuzumab	Pozytywna	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie trastuzumabem jako leczenie uzupełniające, pooperacyjne, po zastosowanej chemioterapii lub radioterapii, w schemacie 52-tygodniowym jest rekomendowane ze środków publicznych przez okres 1 roku Nie rekomendowano finansowania leczenia w schemacie 9-tygodniowym ze względu na zbyt mało wiarygodne dowody naukowe na równoważną skuteczność pomimo stwierdzonego znacznego ograniczenia kosztów leczenia na jednego chorego.
AOTM 2008 [4]	Trastuzumab	Negatywna	<ul style="list-style-type: none"> Rekomenduje nieumieszczenie trastuzumabu i.v. (Herceptin®) w leczeniu wczesnego raka piersi HER2 "dodatniego" w wykazach leków refundowanych, z powodu zagrożenia niekontrolowanego wzrostu wydatków publicznych ze względu na: ryzyko preskrypcji poza wskazaniami, oraz bardzo ograniczone możliwości kontroli post hoc zasadności preskrypcji; Dodatkowo zaleca się rozważenie finansowania ze środków publicznych trastuzumabu w ramach programu terapeutycznego (obecnie lekowego).

3.9.4. Leczenie raka piersi HER2 "dodatniego" według zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji – podsumowanie

[Redacted content]

[Redacted text block]

3.9.5. Program lekowy leczenia raka piersi

Obecnie zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.* w Polsce obowiązuje *Program lekowy leczenia raka piersi* [53]. W ramach tego programu lekowego finansowane jest ze środków publicznych leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem oraz leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną. Chorzy kwalifikowani do powyższego programu lekowego muszą mieć przede wszystkim potwierdzoną nadekspresję receptora HER2 lub amplifikację genu HER2 w komórkach raka.

Pozostałe kryteria kwalifikacji i wyłączenia z Programu lekowego leczenia raka piersi oraz szczegółowy opis leczenia i badań wykonywanych w trakcie trwania tego programu znajduje się w załączniku 8.

4. INTERWENCJA – TRASTUZUMAB W PODANIU PODSKÓRNYM [25]

Produkt leczniczy Herceptin® s.c. został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 27 sierpnia 2013 roku. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited®. Lek dostępny jest w postaci roztworu do wstrzykiwań, w dawce 600 mg/5 ml [18].

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC, ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) trastuzumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; cytostatyki; pozostałe leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne; kod ATC: L 01 X C 03 [18].

4.1. Działanie leku

Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się wybiórczo z antygenem - receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2). Poprzez związanie się z subdomeną IV, związaną z błoną w regionie zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2, hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega aktywacji HER2. Powoduje to zahamowanie proliferacji komórek guza.

Dodatkowo trastuzumab jest mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC, ang. *antibody dependent cellular cytotoxicity*), co skutkuje zniszczeniem komórek guza [18].

Jedną z substancji pomocniczych, dodanych do trastuzumabu s.c. jest rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), która odwracalnie rozkłada hialuronian, tworzący połączenia międzykomórkowe w tkance podskórnej. Umożliwia to rozłożenie objętości wstrzykiwanego leku na większym obszarze, co powoduje, że szybkie (5 min) podanie podskórne dużej objętości (5 ml) produktu leczniczego Herceptin® s.c. jest bezbolesne [58].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

Produkt Herceptin® jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi z przerzutami:

- w monoterapii w leczeniu tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Upřednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracyklinę i taksan, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem

badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia;

- w skojarzeniu z paklitakselem w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracyklina jest niewskazana;
- w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami;
- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem;

Produkt Herceptin® jest także wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2 dodatnim rakiem piersi we wczesnym stadium:

- po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana);
- po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem;
- w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny;
- w skojarzeniu z chemioterapią neoadiuwantową i następnie w terapii adiuwantowej opartej o lek Herceptin® w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza o średnicy >2 cm.

Produkt Herceptin® powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których za pomocą odpowiednio zwalidowanych testów w komórkach guza stwierdzono albo nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2 [18].

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

Przed rozpoczęciem leczenia obowiązkowe jest oznaczenie receptorów HER2. Stosowanie leku Herceptin® powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej [18].

Bardzo ważne jest, aby każdorazowo sprawdzać etykiety produktu w celu upewnienia się, że pacjentowi podawana jest właściwa postać leku (do podawania dożylnego lub o stałej dawce do podawania podskórnego), zgodna z zaleceniami. Produkt Herceptin® o stałej dawce do podawania podskórnego nie jest przeznaczony do podawania dożylnego i powinien być stosowany wyłącznie w formie wstrzyknięcia podskórnego [18].

W chwili obecnej dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących zamiany postaci leku na inną [18].

Zalecaną stałą dawką leku Herceptin® do podawania podskórnego jest 600 mg/5 ml niezależnie od masy ciała pacjenta. Nie ma konieczności podawania dawki nasycającej. Dawkę należy podawać podskórnym przez 2–5 minut co 3 tygodnie [18].

Dawkę 600 mg należy podawać wyłącznie w postaci wstrzyknięcia podskórnego trwającego 2–5 minut. Zastrzyk należy podawać zamiennie w lewe i prawe udo. Kolejne zastrzyki należy podawać w miejscu oddalonym od miejsca podawania poprzedniego o przynajmniej 2,5 cm. Nie należy podawać zastrzyku w miejscu, w którym skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, bolesna lub stwardniała. Jeżeli podczas terapii produktem Herceptin® stosowane są inne leki podawane podskórnym, należy wstrzykiwać je w innym miejscu. Pacjentów należy obserwować, przez co najmniej sześć godzin po pierwszym wstrzyknięciu leku oraz przez dwie godziny po kolejnych wstrzyknięciach pod kątem objawów reakcji związanych z podaniem leku [18].

4.4. Działania niepożądane

Działania niepożądane trastuzumabu s.c. zostały opisane w Rozdziale: *Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych w Analizie klinicznej* [26].

5. WYBÓR I CHARAKTERYSTYKA POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (TECHNOLOGII OPCJONALNYCH)

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] zaleca, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką. Taki sposób postępowania ma na celu wskazanie technologii medycznej, która może zostać zastąpiona przez ocenianą interwencję. [REDACTED]

Natomiast, zgodnie z treścią *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [59] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c *tiret pierwszy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu [25].

Wczesne i miejscowo zaawansowane stadium raka piersi

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przerzutowy rak piersi

[Redacted text block]

48 [Redacted text block]

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

[REDACTED]

5.1. Trastuzumab i.v. [25]

Charakterystyka trastuzumabu i.v. została opracowana w oparciu o *Charakterystykę Produktu Leczniczego Herceptin®* [17].

Produkt leczniczy Herceptin® został dopuszczony do obrotu na terenie Rzeczypospolitej Polskiej dnia 28.08.2000 roku. Dnia 28.08.2010 roku podmiot odpowiedzialny uzyskał przedłużenie pozwolenia. Podmiotem odpowiedzialnym jest firma Roche Registration Limited. Herceptin® dostępny jest w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji w dawce 21 mg/ml trastuzumabu.

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) trastuzumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; cytostatyki; pozostałe leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne; kod ATC: L 01 X C 03 [46].

5.1.1. Działanie leku

Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się wybiórczo z antygenem- receptorem ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2). Poprzez związanie się z subdomeną IV, związaną z błoną w regionie zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2, hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega aktywacji HER2. Powoduje to zahamowanie proliferacji komórek guza.

Dodatkowo trastuzumab jest mediatorem cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC), co skutkuje zniszczeniem komórek guza [17].

5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

Trastuzumab i.v. jest zarejestrowany do leczenia wczesnego i zaawansowanego stadium raka piersi.

Rak piersi z przerzutami

Herceptin® jest wskazany w leczeniu pacjentów z HER2 "dodatnim" rakiem piersi z przerzutami:

- „w monoterapii do leczenia tych pacjentów, którzy otrzymali dotychczas, co najmniej dwa schematy chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami. Uprzednio stosowane schematy chemioterapii muszą zawierać przynajmniej antracykliny i taksany, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których nie powiodła się hormonoterapia, o ile nie było przeciwwskazań do tego typu leczenia;
- w skojarzeniu z paklitakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami i dla których antracyklina jest niewskazana;
- w skojarzeniu z docetakselem do leczenia tych pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas chemioterapii z powodu choroby nowotworowej z przerzutami;
- w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy do leczenia pacjentek po menopauzie, z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem” [17].

Wczesne stadium raka piersi

Produkt Herceptin® jest wskazany do leczenia pacjentów z HER2 "dodatnim" rakiem piersi:

- „po operacji, chemioterapii (neoadjuwantowej lub adjuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana);
- po chemioterapii adjuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem;
- w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny;
- w skojarzeniu z neoadjuwantową chemioterapią i następnie w terapii adjuwantowej opartej o Herceptin® w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza >2 cm średnicy” [17].

„Herceptin® powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z przerzutowym lub wczesnym rakiem piersi, u których stwierdzono, za pomocą odpowiednio walidowanych testów, w komórkach guza, albo nadekspresję receptora HER2 albo amplifikację genu HER2” [17].

Rak żołądka z przerzutami

„Herceptin® w skojarzeniu z kapecytabiną lub 5-fluorouracylem i cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej.

Herceptin® powinien być stosowany wyłącznie u chorych na raka żołądka z przerzutami, u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję HER2, określaną jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami SISH lub FISH lub przez wynik IHC3+. W diagnostyce guza powinny być zastosowane odpowiednie i zwalidowane metody oceny” [17].

5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

Zanim leczenie trastuzumabem zostanie rozpoczęte, konieczne jest oznaczenie receptorów HER2. Leczenie produktem Herceptin® powinno być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w stosowaniu chemioterapii cytotoksycznej [17].

Dawkowanie trastuzumabu zależy od wskazania do leczenia. W przypadku leczenia raka piersi z przerzutami stosuje się schemat trzytygodniowy i tygodniowy.

„Schemat trzytygodniowy

Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca powtarzana w trzytygodniowych odstępach to 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej.

Schemat tygodniowy

Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg masy ciała. Zalecana cotygodniowa dawka podtrzymująca produktu wynosi 2 mg/kg masy ciała, rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej” [17].

Tabela 16.
Charakterystyka trzytygodniowego i tygodniowego schematu podania dożylnego trastuzumabu na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin®* [17]

Rodzaj dawki	Schemat 3 tygodniowy	Schemat 1 tygodniowy
Dawka nasycająca	8 mg/kg masy ciała	4 mg/kg masy ciała
Dawka podtrzymująca	6 mg/kg masy ciała	2 mg/kg masy ciała

„Stosowanie w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem

W badaniach fundamentalnych (H0648g, M77001) paklitaksel lub docetaksel podawano następnego dnia od podania pierwszej dawki produktu Herceptin® i natychmiast po kolejnych dawkach produktu Herceptin®, jeżeli poprzednio podana dawka produktu Herceptin® była dobrze tolerowana.

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy

W badaniu podstawowym (BO16216), produkt Herceptin® i anastrozol podawano od pierwszego dnia. Nie zastosowano ograniczeń odstępów czasowych podawania produktu Herceptin® i anastrozolu [17].

W przypadku leczenia wczesnego raka piersi stosuje się schemat trzytygodniowy i tygodniowy.

Schemat trzytygodniowy

Zalecana początkowa dawka nasycająca produktu Herceptin® wynosi 8 mg/kg masy ciała. Zalecana dawka podtrzymująca produktu Herceptin® powtarzana w trzytygodniowych odstępach wynosi 6 mg/kg masy ciała, zaczynając trzy tygodnie po dawce nasycającej.

Schemat tygodniowy

Początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg masy ciała, a następnie 2 mg/kg masy ciała co tydzień) w skojarzeniu z paklitakselem po chemioterapii z użyciem doksorubicyny i cyklofosfamidu.

Sposób podawania

„Dawka nasycająca produktu Herceptin® powinna być podawana w 90-minutowym wlewie dożylnym. Nie podawać we wstrzyknięciu lub bolusie. Wlew dożylny produktu Herceptin® powinien być prowadzony przez wykwalifikowany personel przygotowany do leczenia anafilaksji i mający zapewniony dostęp do zestawu ratującego życie. Pacjenci powinni być obserwowani przez co najmniej sześć godzin, od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez 2 godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów, pod kątem wystąpienia objawów takich jak: gorączka, dreszcze lub innych objawów związanych z wlewem dożylnym. Przerwanie lub spowolnienie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlew może być wznowiony po zmniejszeniu nasilenia objawów” [17].

Jeżeli początkowa dawka nasycająca była dobrze tolerowana, dawki kolejne mogą być podawane w 30-minutowym wlewie.

Chorzy na raka piersi z przerzutami powinni być leczeni produktem Herceptin® do progresji choroby. Natomiast pacjenci z wczesnym rakiem piersi powinni być leczeni przez rok lub do momentu nawrotu choroby, w zależności, co nastąpi pierwsze [17].

5.1.4. Działania niepożądane

Działania niepożądane dla trastuzumabu i.v. zostały opisane w rozdziale: *Rozdział: Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych w Analizie klinicznej* [26].

6. ANALIZA SYSTEMU REFUNDACJI

6.1. Sposób finansowania zdefiniowanego komparatora – trastuzumabu i.v.

Trastuzumab znajduje się w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r., (część B – Leki dostępne w ramach programu lekowego) regulowanym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r. [53]. Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia (załącznik B.9. Leczenie raka piersi) [53] stwierdzono, że produkt Herceptin® w podaniu dożylnym jest refundowany w adjuwantowym leczeniu wczesnego stadium raka piersi HER2 "dodatniego" oraz w leczeniu przerzutowego raka piersi HER2 "dodatniego" [25].⁴⁹

W poniższej tabeli przedstawiono produkt leczniczy, zawierający trastuzumab i.v., który finansowany jest ze środków publicznych w ramach Programu lekowego leczenia raka piersi (Załącznik B.9.) wraz z informacją o grupie limitowej, urzędowej cenie zbytu, cenie detalicznej, wartości limitu finansowania i poziomie odpłatności [25].

Tabela 17.
Ceny refundowanego preparatu trastuzumabu i.v. (Herceptin®) na podstawie programu lekowego leczenia raka piersi [53]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wartość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Trastuzumab	Herceptin®, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiolka a 15ml	1082,0, Trastuzumab	2700,00	Nie dotyczy	2862,00*	bezpłatne

Wartość limitu aktualna do końca 2013 r., przy marży hurtowej w wysokości 6%; od 1 stycznia 2014 r., w związku ze zmianą wysokości marży hurtowej na 5%, wartość limitu finansowania wynosi 2 835,00 PLN

6.2. Sposób finansowania trastuzumabu s.c.

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono

⁴⁹ Informacja jest aktualna również dla Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. (informacja dodana w ramach uzupełnienia, po złożeniu wniosku)

[Redacted text block]

⁵⁰ Informacja jest aktualna również dla *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.*

7. PROPONOWANE KIERUNKI ANALITYCZNE I ZAKRES ANALIZ

7.1. Analiza kliniczna

Pierwotna analiza kliniczna [25]

Dalszym etapem prac nad raportem będzie przeprowadzenie przeglądu systematycznego mającego na celu odnalezienie badań porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo trastuzumabu s.c. ze zdefiniowanym komparatorem, tj.: trastuzumabem i.v.

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. [59] oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0 [32]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

Etap I (opracowania wtórne):

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chore na raka piersi HER2 " dodatniego" we wczesnym stadium⁵¹ (kwalifikujące się do leczenia adjuwantowego) lub z przerzutami;
- **interwencja:** trastuzumab w podaniu podskórnym w monoterapii lub w schemacie z chemioterapią, w dawce skoncentrowanej 600 mg / 5 ml;
- **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [59])). Dodatkowym kryterium był język publikacji – włączono przeglądy w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. badanie przeprowadzone na zdrowych mężczyznach, chorzy na raka piersi bez potwierdzonej nadekspresji lub amplifikacji genu HER2 lub z brakiem tych stanów;
- **interwencja:** interwencja inna niż wyżej wymieniona, np.: trastuzumab w podaniu dożylnym w różnych dawkach, jak również trastuzumab w podaniu podskórnym, ale w dawce określonej na podstawie masy ciała a nie w postaci skoncentrowanej dawki 600 mg / 5 ml;

⁵¹ W ChPL wnioskowanego produktu leczniczego wskazania podzielono na 2 grupy: leczenie raka z przerzutami i raka we wczesnym stadium; raka miejscowo zaawansowany został zaliczony w ChPL do stadium wczesnego (w niniejszym opracowaniu te stadia wymieniane są jako odrębne, stąd możliwe różnice w terminologii pomiędzy uprzednio przedłożoną analizą a uzupełnioną, chodzi jednak o tę samą populację pacjentów bez przerzutów odległych)

- **metodyka:** badania pierwotne, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków (ang. *case-series*), opracowania poglądowe, publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Etap II (badania pierwotne):

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chore na raka piersi HER2 "dodatniego" we wczesnym stadium⁵² (kwalifikujące się do leczenia adjuwantowego) lub z przerzutami;
- **interwencja:** trastuzumab w podaniu podskórnym w monoterapii lub w schemacie z chemioterapią, w dawce skoncentrowanej 600 mg/ 5 ml;
- **komparatory:**
 - trastuzumab w podaniu dożylnym musi być podawany w jednym z dwóch schematów dawkowania: 1-tygodniowym (dawka nasycająca 4 mg/kg m.c., dawka podtrzymująca 2 mg/kg) lub 3 tygodniowym (dawka nasycająca 8 mg/kg m.c., dawka podtrzymująca 6 mg/kg);
 - trastuzumab podawany dożylnie w monoterapii (w przypadku porównania z trastuzumabem podawanym podskórnym w monoterapii);
 - trastuzumab podawany dożylnie w schemacie z chemioterapią (w przypadku porównania z trastuzumabem podawanym podskórnym w schemacie z chemioterapią)⁵³;
 - brak komparatora w przypadku badań jednoramiennych.
- **punkty końcowe:** nie zastosowano żadnego ograniczenia;
- **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji⁵⁴), abstrakty konferencyjne, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opublikowane w postaci pełnego tekstu.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. badanie przeprowadzone na zdrowych mężczyznach, chore na raka piersi bez potwierdzonej nadekspresji lub amplifikacji genu HER2 lub z brakiem tych stanów;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona, np. trastuzumab w postaci wlewu dożylnego w różnych dawkach, jak również trastuzumab w podaniu podskórnym, ale w dawce określonej na podstawie masy ciała a nie w postaci skoncentrowanej dawki 600 mg/ 5 ml;

⁵² W ChPL wnioskowanego produktu leczniczego wskazania podzielono na 2 grupy: leczenie raka z przerzutami i raka we wczesnym stadium; raka miejscowo zaawansowany został zaliczony w ChPL do stadium wczesnego (w niniejszym opracowaniu te stadia wymieniane są jako odrębne, stąd możliwe różnice w terminologii pomiędzy uprzednio przedłożoną analizą a uzupełnioną, chodzi jednak o tę samą populację pacjentów bez przerzutów odległych)

⁵³ Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej muszą być jednakowe schematy chemioterapii

⁵⁴ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

- **komparator:** inny niż wyżej wymieniony lub nie dotyczy w przypadku badań jednoramiennych dla ocenianej technologii medycznej;
- **punkty końcowe:** nie dotyczy, gdyż nie zastosowano żadnego ograniczenia;
- **metodyka:** opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Analiza kliniczna zostanie najprawdopodobniej przeprowadzona na podstawie wyników badania randomizowanego *HannaH* (publikacja *Ismael 2012*) [34], w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii TRAS s.c. względem terapii TRAS i.v. w leczeniu raka piersi HER2 "dodatniego", a także na podstawie badania *PrefHer* [56], oceniającego preferencje chorych i satysfakcję personelu medycznego z podania podskórnego bądź dożylnego TRAS.

Uzupełnienie analizy klinicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy (chore) na raka piersi HER2 "dodatniego" [REDACTED]
- **interwencja:** trastuzumab w podaniu podskórnym, stosowany w skojarzeniu (równocześnie lub sekwencyjnie) z chemioterapią, w dawce skoncentrowanej 600 mg/ 5 ml, [REDACTED]
- **komparatory:**
 - Komparator główny: trastuzumab w podaniu dożylnym, stosowany w skojarzeniu (równocześnie lub sekwencyjnie) w schemacie z chemioterapią (taką samą jak w ramieniu ocenianej interwencji), w jednym z dwóch schematów dawkowania - 1-tygodniowym (dawka nasycająca 4 mg/kg m.c., dawka podtrzymująca 2 mg/kg) lub 3 tygodniowym (dawka nasycająca 8 mg/kg m.c., dawka podtrzymująca 6 mg/kg), [REDACTED]
 - Komparator dodatkowy: sama chemioterapia [REDACTED] (bez trastuzumabu), taka sama jak w ramieniu ocenianej interwencji [REDACTED]

- **punkty końcowe:**

- przeżycie całkowite (OS),
- przeżycie wolne od choroby (EFS/DFS),
- przeżycie bez progresji (PFS),
- całkowita odpowiedź patologiczna (cPR),
- pełna całkowita odpowiedź patologiczna (total pCR),
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR),
- całkowita odpowiedź na leczenie (CR),
- brak progresji choroby (co najmniej choroba stabilna),
- progresja choroby (PD),
- zdarzenia niepożądane (wszystkie raportowane).

- **typ badania:** pierwotne badanie kliniczne z randomizacją (RCT).

- **inne:** badania opublikowane, w języku angielskim, polskim, francuskim lub niemieckim.

Kryteria wykluczenia:

- **populacja:** rak piersi uogólniony (przerzuty do narządów odległych), rak piersi HER2 „ujemny”;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- **metodyka:** inna niż randomizacja metoda alokacji do grup ocenianej interwencji i komparatora;

- **inne:** dostępne jedynie abstrakty/ postery konferencyjne.

[Redacted text block]

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** jak w wyszukiwaniu pierwotnym;

[REDACTED]

- **punkty końcowe:** jak w wyszukiwaniu pierwotnym;
- **typ badania:** jak w wyszukiwaniu pierwotnym;
- **inne:** jak w wyszukiwaniu pierwotnym;

Kryteria wykluczenia:

- **populacja:** jak w wyszukiwaniu pierwotnym;

[REDACTED]

- **metodyka:** jak w wyszukiwaniu pierwotnym;
- **inne:** jak w wyszukiwaniu pierwotnym.

Uzupełniający przegląd badań wtórnych

Pierwotne kryteria włączenia do przeglądu badań wtórnych były następujące:

- **populacja:** jak w przeglądzie badań pierwotnych;
- **interwencja:** jak w przeglądzie badań pierwotnych;
- **komparatory:** jak w przeglądzie badań pierwotnych;
- **punkty końcowe:** wszystkie raportowane;
- **typ badania:** przegląd systematyczny;
- **inne:** badania opublikowane w okresie 2010-12.2013, w języku angielskim lub polskim.

W związku z nieodnalezieniem opracowań wtórnych spełniających powyższe kryteria w analizie przedstawiono przegląd badań [REDACTED]

[REDACTED]

7.1.1. Wyniki analizy klinicznej

[REDACTED]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2. Analiza ekonomiczna

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

7.2.1. Wyniki analizy ekonomicznej

[Redacted text block]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3.1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block containing multiple paragraphs and tables of data, all obscured by black bars.]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>Leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem:</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologiczne rozpoznanie raka piersi; • nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu FISH lub CISH); • nowotwór pierwotnie operacyjny (wyjściowy stopień zaawansowania IC- T1c N0, II - T0-2 N0-1 lub IIIA - T3 N1); • zaawansowanie umożliwiające leczenie chirurgiczne po zastosowaniu wstępnej chemioterapii i uzyskaniu możliwości chirurgicznego leczenia o założeniu doświadczonego w stopniu IIIA (T0-3 N2); • leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na: <ul style="list-style-type: none"> o amputacji piersi oraz wyłączeniu pachowych węzłów chłonnych, o wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające); • czynnik ryzyka nawrotu raka wykazane na podstawie histologicznego badania materiału pooperacyjnego obejmujące: <ul style="list-style-type: none"> o obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych dołu pachowego (cecha pN+) lub pachonych dołu pachowego powyżej 1,0 cm w przypadku nieobecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha pN0); • wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (ang. <i>multiple gated acquisition scan</i> - angiografia izotopowa wielobramkowa) (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory 	<p>Leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem</p> <p>Początkowa dawka nasycająca wynosi 8 mg/kg m.c., a następnie 6 mg/kg po 3 tyg, po czym 6 mg/kg powtarzane w 3 tyg. odstępach, podawane we wlewie przez około 90 min.</p> <p>Jeżeli podanie leku z jakichś powodów spóźniło się o 7 dni lub mniej, należy podać jak najszybciej zwykłą dawkę leku (6 mg/kg) (nie czekając do następnego planowanego cyklu), a następnie należy podawać dawki podtrzymujące 6 mg/kg co 3 tyg, zgodnie z uprzednim planem leczenia. Jeżeli podanie leku opóźniło się o więcej niż 7 dni, wtedy należy ponownie podać dawkę nasycającą (8 mg/kg przez około 90 min), a następnie podawać kolejne podtrzymujące dawki leku (6 mg/kg) co 3 tyg od tego momentu.</p> <p>Świadczeniobiorców z wczesnym rakiem piersi należy leczyć przez 1 rok lub do momentu nawrotu choroby. Lek podaje się w 90-min wlewie dożylnym.</p> <p>Świadczeniobiorcy powinni być obserwowani przez co najmniej 6 godzin, od rozpoczęcia pierwszego wlewu i przez 2 godziny od rozpoczęcia kolejnych wlewów, pod kątem wystąpienia objawów takich jak: gorączka, dreszcze lub innych objawów związanych z wlewem dożylnym. Przerwanie wlewu może pomóc w kontrolowaniu tych objawów. Wlewu może być wznowiony po zmniejszeniu nasilenia objawów. Jeżeli pierwsza dawka nasycająca była dobrze tolerowana, dawki kolejne mogą być podawane w 30-minutowym wlewie. Leczenie trastuzumabem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p>	<p>Leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem</p> <p><u>Wykaz badań przy kwalifikacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie immunohistochemiczne lub FISH lub CISH (ocena nadekspresji receptora HER2, obecność receptorów ER i PGR), • morfologia krwi z rozmazem, • poziom kreatyniny, • poziom ALAT, • stężenie bilirubiny, • USG jamy brzusznej, • RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), • scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej), • EKG, badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca), • konsultacja kardiologiczna. <p><u>Monitorowanie leczenia</u></p> <p>Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi z rozmazem, • poziom kreatyniny, • poziom ALAT, • poziom AspAT, • stężenie bilirubiny, • EKG. <p>Badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca) przeprowadzane w 9, 18, 27, 36 i 45 tygodniu oraz następnie w przypadku kontynuacji leczenia co trzy podania trastuzumabu.</p>

<ul style="list-style-type: none"> serca wynoszącą przynajmniej 50%; wykluczenie ciąży. <p>Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> histologiczne rozpoznanie raka piersi z przerzutami (1V stopień) - (dla trastuzumabu i lapatynibu z kapecytabiną); udokumentowane niepowodzenie chemioterapii z użyciem antracyklin lub z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin (dla trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z lekiem o działaniu cytotoksycznym); udokumentowane niepowodzenie leczenia z użyciem przynajmniej 2 schematów chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów (dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii); udokumentowana progresja po uprzednim leczeniu trastuzumabem jest kryterium włączenia do leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną; udokumentowana nadekspresja receptora HER2 (wynik /3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu FISH lub CISH); stan sprawności 0-2 wg WHO; prawidłowe wskaźniki czynności nerek; prawidłowe wskaźniki czynności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem aktywności transaminaz to znaczy do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych); prawidłowe wskaźniki czynności szpiku; wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem; wykluczenie ciąży. <p>Nieuzasadnione jest włączenie do leczenia trastuzumabem w ramach leczenia przerzutowego raka</p>	<p>Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem</p> <p>Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg m.c. Następnie podaje się cotygodniową dawkę leku 2 mg/kg m.c., rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej. Alternatywnie zalecany jest poniższy schemat dawek nasycającej i podtrzymującej w monoterapii i leczeniu skojarzonym z paklitakselem, docetakselem lub inhibitorem aromatazy: Początkowa dawka nasycająca 8 mg/kg m.c., a następnie 6 mg/kg po 3 tyg, po czym 6 mg/kg powtarzane w 3 tyg odstępach, podawane we wiewle przez około 90 min. Leczenie trastuzumabem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań istotnym znaczeniem klinicznym.</p> <p>Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>Zalecana dawka dobowo lapatynibu wynosi 1.250 mg (5 tabletek jednorazowo w ciągu doby - dawki dobowej nie należy dzielić). Leczenie lapatynibem należy prowadzić codziennie do wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Kapecytabinę w skojarzeniu z lapatynibem należy stosować w dobowej dawce 2.000mg/m² powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1- 14 w cyklach 21- dniowych.</p>	<p>Paliatywne leczenie raka piersi Wykaz badań przy kwalifikacji</p> <ul style="list-style-type: none"> badanie immunohistochemiczne lub FISH (ocena nadekspresji receptora HER2, obecność receptorów ER i PGR), morfologia krwi z rozmazem, poziom kreatyniny, poziom AIAT, poziom AspAT, stężenie bilirubiny, USG jamy brzusznej, RTG - klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej), EKG, badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca); konsultacja radiologiczna <p>Monitorowanie leczenia</p> <p>Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie</p> <ul style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem, poziom kreatyniny, poziom AIAT, poziom AspAT, stężenie bilirubiny. <p>Badania przeprowadzane co trzy podania trastuzumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> USG jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca), scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej), EKG.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu adjuwantowym raka piersi.

Włączenie z programu:

Leczenie adjuwantowe raka piersi:

- rozpoznanie przewodowego raka przedinwazyjnego,
 - zaawansowanie w stopniach I A oraz IIIB, IIIC i IV,
 - progresja choroby w trakcie stosowania leku,
 - niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA, ang. New York Heart Association – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne),
 - niestabilność hemodynamiczna w przebiegu choroby wieńcowej lub zastawkowej wady serca oraz nadciśnienia tętniczego i innych sytuacji klinicznych (np. wieleletnia lub niekontrolowana cukrzyca),
 - frakcja wyrzutu lewej komory serca poniżej 50 % wykazana w badaniu ECHO lub MUGA,
 - niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi,
 - współistnienie innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy i podstawonokomórkowego raka skóry,
 - okres ciąży i karmienia piersią,
 - przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mleczne lub substancje pomocnicze.
- 2) Leczenie przerzutowego raka piersi:
- wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek podawany w programie,
 - toksyczność według WHO powyżej 3, zwłaszcza wystąpienie objawów za hamowania czynności szpiku, objawów niewydolności krążenia,
 - stan sprawności 3 - 4 według WHO,
 - progresja choroby w trakcie stosowania leku:
 - o wystąpienie nowych zmian nowotworowych lub
 - o stwierdzenie progresji istniejących zmian - zwiększenie o przynajmniej 20% najmniejszego wymiaru istniejącej zmiany pojedynczej lub sumy największych wymiarów w przypadku mnogich zmian,
 - niewydolność krążenia i niewydolność wieńcowa oraz niekontrolowane nadciśnienie tętnicze,
 - ciąża.

Źródło: Program lekowy leczenia raka piersi

9. SPIS TABEL

Tabela 1. Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raka piersi (wg Światowej Organizacji Zdrowia) [43]	14
Tabela 2. Klasyfikacja TNM raka piersi z 2003 r. [35]	15
Tabela 3. Klasyfikacja pTNM raka piersi według VII edycji klasyfikacji (UICC, franc. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> – Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów) [43]	16
Tabela 4. Podtypy raka piersi na podstawie oceny immunohistologicznej [43]	18
Tabela 5. Zachorowalność i umieralność na raka piersi w populacji kobiet w ciągu 2010 roku w Polsce, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [41]	19
Tabela 6. Podział raka piersi ze względu na ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych [55]	21
Tabela 7. Opis metod diagnostycznych używanych w ocenie patomorfologii raka piersi [43]	23
Tabela 8. Opis wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia chorych we wczesnym/miejscowo zaawansowanym stadium raka piersi – leczenie adjuwantowe [47, 5, 10, 22, 39, 21, 49, 79, 62]	33
Tabela 9. Opis wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia chorych we wczesnym/miejscowo zaawansowanym stadium raka piersi – leczenie neoadjuwantowe [23, 39, 61, 47, 10, 21, 49]	41
Tabela 10. Opis wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia chorych na przerzutowego stadium raka piersi (w tym HER2 "dodatniego") [10, 47, 24, 9, 6, 16, 48, 79, 62]	48
Tabela 11. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących trastuzumabu s.c. w leczeniu chorych na raka piersi, wczesnego, miejscowo zaawansowanego i uogólnionego [67, 50]	60
Tabela 12. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia chorych we wczesnym lub miejscowo zaawansowanym stadium raka piersi [7, 8, 14, 29, 33, 25, 52, 69, 75]	64
Tabela 13. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji, dotyczących leczenia przerzutowego raka piersi, w tym HER2 "dodatniego" [7, 13, 28, 33, 31, 52, 51, 66, 68, 63 64, 65, 72]	68
Tabela 14. Podsumowanie polskich wytycznych dotyczących leczenia raka piersi na podstawie zaleceń Polskiej Unii Onkologii [43, 36]	74
Tabela 15. Opis rekomendacji polskich dotyczących leczenia chorych na wczesne/miejscowo zaawansowane stadium raka piersi oraz na raka piersi z przerzutami, wykazującego nadekspresję lub amplifikację HER2 [2, 3, 4]	78
Tabela 16. Charakterystyka trzytygodniowego i tygodniowego schematu podania dożylnego trastuzumabu na podstawie <i>Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin®</i> [17]	87
Tabela 17. Ceny refundowanego preparatu trastuzumabu i.v. (Herceptin®) na podstawie programu lekowego leczenia raka piersi [53]	89
.....	100
.....	100
.....	101

.....	104
.....	104

10. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Liczba zachorowań i liczba zgonów na raka piersi w latach 1999-2010, na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [41].....	19
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

11. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA), 2009.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Stanowisko nr 31/09/2009 z dnia 27 kwietnia 2009 r. w sprawie finansowania lapatynibu (Tyverb®) w terapii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Uchwała nr 44/12/2008 z dnia 10 września 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych trastuzumabu (Herceptin®) w leczeniu wczesnego raka sutka.
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 12/04/2008 z dnia 1 kwietnia 2008 roku w sprawie rekomendacji dotyczącej finansowania trastuzumabu (Herceptin®) w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka sutka.
5. Alberta Health Services: *Adjuvant Systemic Therapy for Node Negative and Lymph Node Positive Breast Cancer*, marzec 2013, <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-quick-reference-adj-treatment.pdf> (data dostępu: 08.08.2013).
6. Alberta Health Services: *Clinical Practice Guideline: Optimal Use Of Taxanes In Metastatic Breast Cancer*, grudzień 2009, <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-br001-opt-use-taxanes.pdf> (data dostępu: 08.08.2013).
7. All Wales Medicine Strategy Group, *Final Appraisal Recommendation. Advice No: 2812 - Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg powder for concentrate for solution for infusion*, 2012.
8. All Wales Medicine Strategy Group: *Final Appraisal Recommendation, nr 0312: Trastuzumab (Herceptin®)*, styczeń 2012, [http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Trastuzumab%20\(Herceptin\)%20FAR.pdf](http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Trastuzumab%20(Herceptin)%20FAR.pdf) (data dostępu: 08.08.2013).
9. Álvarez López I., de la Haba Rodríguez J., Ruiz Simón A., et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic breast cancer, *Clin Transl Oncol*, 2010a, 12: 719-723.
10. Belgian Health Care Knowledge Centre, *Oncology: update of the national guidelines on breast cancer, KCE reports 143C*, 2010.
11. Bilous M., Morey A. L., Armes J. E., i in., *Assessing HER2 amplification in breast cancer: findings from the Australian In Situ Hybridization Program*, *Breast Cancer Res Treat* (2012) 134:617-624.
12. Branković-Magić M., Nikolić-Vukosavljević D., Neoeković-Konstantinović Z., i in., *Estrogen and progesterone receptor content in bilateral breast cancer*. *Pathol Res Pract* 1995; 191: 16-24.
13. Cancer Care Ontario: *Lapatinib*, 2012. https://www.cancercare.on.ca/CCO_DrugFormulary/Pages/DfPdfContent.aspx?itemId=94017, (data dostępu: 08.08.2013).
14. Cancer Care Ontario: *The Role of Trastuzumab in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Women with HER2/neu-overexpressing Breast Cancer, EBS 1-45 wersja 2*, 15 września 2011, <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=13890> (data dostępu: 08.08.2013).
15. Cancer Care Ontario: *The Role of Trastuzumab in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Women with HER2/neu-overexpressing Metastatic Breast Cancer, 1-44 wersja 3*, 15 września 2011, <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=13872> (data dostępu: 22.08.2013).
16. Central European Cooperative Oncology Group (CECOG): *Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer*; *Annals of Oncology* 20: 1771-1785, 2009.

17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin® podawanego dożylnie,
18. Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin® w podaniu podskórnym- wstępna ChPL- materiał udostępniony przez Zamawiającego (Data otrzymania: 09.07.2013).
19. Dawood S., Broglio K., Gonzalez-Angulo A.M., i in., *Trends in Survival Over the Past Two Decades Among White and Black Patients With Newly Diagnosed Stage IV Breast Cancer*. Clin Oncol. 2008; (26):4891–4898.
20. De Cock E., Tao S., Urspruch A. i in., *Potential time savings with trastuzumab subcutaneous (SC) injection versus trastuzumab intravenous (IV) infusion: Results from interviews conducted as part of a time-and-motion study (T&M) across 17 sites*, (Tao) United BioSource Corporation, Dorval, QC, Canada.
21. Del Barco Berron S., Gil E., Trias des Bes IT., et al. *SEOM clinical guidelines for the treatment of early breast cancer*, Clin Transl Oncol, 2010, 12: 711-718.
22. eChirurgia.pl. http://www.echirurgia.pl/sutek/wznowy_przerzuty_raka_sutka.htm (data dostępu: 08.08.2013): *Wznowy i przerzuty raka sutka (piersi)*.
23. European Society for Medical Oncology, *Clinical Practice Guidelines: Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology: 1-17, 2013 (doi:10.1093/annonc/mdt284).
24. European Society for Medical Oncology, *Clinical Practice Guidelines: Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*; Annals of Oncology 23 (7): vii11–vii19, 2012.
25. ██████████ Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2. Analiza problemu decyzyjnego. Wersja 1.0. MAHTA Sp. z o.o. Warszawa, 13 listopada 2013 r.
26. ██████████ Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2; Analiza kliniczna; Warszawa, październik 2013 r.
27. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490.
28. Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION - HERCEPTIN 150 mg, soluble powder for dilution for infusion purposes, 19 marca 2008.
29. Haute Autorité de Santé: TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION- HERCEPTIN 150 mg, soluble powder for dilution for infusion purposes, 4 października 2006, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/herceptin_ei_ct_3054.pdf (data dostępu: 08.08.2013).
30. Haute Autorité de Santé: TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION- HERCEPTIN 150 mg, powder for concentrate for solution for infusion, 9 stycznia 2013, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/herceptin_ct_12365.pdf (data dostępu: 22.08.2013).
31. Haute Autorité de Santé: TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION- TYVERB 250, film-coated tablet, 3 listopada 2010, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/tyverb_ct_5358.pdf (data dostępu: 08.08.2013).
32. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org.

33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Systematic guideline search and appraisal, as well as extraction of new and relevant recommendations, for the DMP "Breast cancer"*, https://www.iqwig.de/download/V06-05_Executive_Summary_Systematic_guideline_search_a_appraisal_as_well_as_extraction_of_new_and_relevant_recommendations_for_the_DMP_Breast_cancer.pdf (data dostępu: 14.08.2013).
34. Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S. I in., *Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): A phase 3, open-label, multicentre, randomised trial*, *The Lancet Oncology* 2012, 13 (9): 869-878.
35. Jassem J. [red.], Krzakowski M., *Rak piersi*. Praktyczny przewodnik dla lekarzy, Via Medica, Gdańsk 2009.
36. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, Duchnowska R, Jeziorski A, Olszewski W, Senkus-Konefka E, Tchórzewska H.: *Rak piersi*. W: Krzakowski M, Warzocha K [red.].: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r., Tom I; Via Medica, Gdańsk 2013
37. Jaśkiewicz J., Pieńkowski T.: *Rak piersi - rozpoznawanie, leczenie, profilaktyka*, Przewodnik Lekarski 2000, 6: 47-53.
38. *Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii*; załącznik nr 1 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa NFZ z 7 sierpnia 2013 r.
39. Konferencja St Gallen: *Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013*; *Annals of Oncology* 24: 2206–2223, 2013.
40. Komafel J. [red.], *Rak piersi*, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, 2011.
41. Krajowy Rejestr Nowotworów, [//epid.coi.waw.pl/km/](http://epid.coi.waw.pl/km/), (data dostępu: 14.08.2013).
42. Krasieńska L, Jassem J. Znaczenie rokownicze i predykcyjne HER2 w raku piersi. *Współczesna onkologia*. 2002; 6(5): 279–287).
43. Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. i in., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011 r.* Tom I. Gdańsk 2011.
44. Krzakowski M. [red.], *Rak piersi*, www.puo.pl/pdf/rak_piersi.pdf (data ściągnięcia 30.11.2012).
45. Krzemieniecki K., *Rak piersi*, red. Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2012, 2157- 2161.
46. Lista leków wg kodu ATC, www.leki-informacje.pl/lek/kod-atc, (Data dostępu: 14.08.2013).
47. National Comprehensive Cancer Network: *Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines)®: Breast Cancer*, wersja 3.2013, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. (data dostępu: 14.08.2013).
48. National Institutes for Health and Clinical Excellence: *Clinical Guideline 81. Advanced breast cancer Diagnosis and treatment This guideline updates and replaces NICE technology appraisal guidance 62 (capecitabine), 54 (vinorelbine) and 30 (taxanes)*; styczeń 2009, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG81NICEGuideline.pdf> (data dostępu: 14.08.2013).
49. National Institutes for Health and Clinical Excellence: *Early and locally advanced breast cancer Diagnosis and treatment. This guideline updates and replaces NICE technology appraisal guidance 109 (docetaxel), 108 (paclitaxel) and 107 (trastuzumab)*, luty 2009, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/43413/43413.pdf> (data dostępu: 14.08.2013).

50. National Institutes for Health and Clinical Excellence: *ESNM13: Early and metastatic HER2-positive breast cancer: subcutaneous trastuzumab*, marzec 2013, <http://publications.nice.org.uk/esnm13-early-and-metastatic-her2-positive-breast-cancer-subcutaneous-trastuzumab-esnm13/overview> (data dostępu: 12.09.2013)
51. National Institutes for Health and Clinical Excellence: *Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer*, *Technology Appraisal Guidance - No.34*, NHS marzec 2002.
52. National Institutes for Health and Clinical Excellence: *Lapatinib or trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone-receptor-positive breast cancer that overexpresses HER2*, *NICE technology appraisal guidance 257*, NHS czerwiec 2012, <http://guidance.nice.org.uk/TA257> (data dostępu: 14.08.2013).
53. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.*
54. Niwińska A., Litwiniuk M., *Hormonoterapia uzupełniająca raka piersi*. Współczesna onkologia. 2007; 11(2):82–88).
55. Piekarski J., *Receptory estrogenowe i progesteronowe w raku piersi – współczesny stan wiedzy*, *Współczesna Onkologia 2005*, 9(9).
56. Pivot X., Glogorov J., Muller V., i in., *Patient Preference For Subcutaneous Versus Intravenous Adjuvant Trastuzumab: Results Of The Prefher Study*, The 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference, 13–16 March 2013, St. Gallen, Switzerland. Publikacja uzyskana od Zamawiającego.
57. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 14.08.2013).
58. Roche, Media Release; *Roche's Herceptin given by subcutaneous injection offers greater convenience to patients and reduces overall healthcare costs compared to standard IV infusion*; Basel, 23 marca 2012.
59. Ross J.S., Fletcher J.A., *The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy*, *Stem Cells*. 1998; (16):413–428).
60. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, (data dostępu 08.08.2013).
61. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: *Treatment of primary breast cancer. A national clinical guideline*, Healthcare Improvement Scotland, wrzesień 2013, <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN134.pdf>, (data dostępu 28.01.2014).
62. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: *Management of breast cancer in women. A national clinical guideline*, NHS Scotland, grudzień 2005, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign84.pdf>, (data dostępu 08.08.2013).
63. Scottish Medicine Consortium, *Bevacizumab (Avastin®). Statement of advice No. 387/07*, NHS Scotland 2007.
64. Scottish Medicine Consortium, *Bevacizumab, 25mg/mL, concentrate for solution for infusion (Avastin®), No. (778/12)*, NHS Scotland 2012.

65. Scottish Medicine Consortium, *Capecitabine (Xeloda®) (No. 34/03) Summary of Recommendation*, NHS 2003.
66. Scottish Medicine Consortium: *Statement of Advice: lapatinib (Tyverb®) 250 mg film-coated tablets (No: 768/12)*, NHS, 12 stycznia 2012, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lapatinib_Tyverb_Non_Submission_FINAL_Jan_2012_for_website.pdf, (data dostępu 08.08.2013).
67. Scottish Medicine Consortium: *trastuzumab, 600 mg/5 mL solution for injection (Herceptin®)*, SMC No. 928/13, NHS Scotland, 06 December 2013, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/trastuzumab_Herceptin_FINAL_December_2013_for_website.pdf (data dostępu 29.01.2014).
68. Scottish Medicine Consortium: *Trastuzumab (Herceptin) (No. 386/07)*, NHS, 8 czerwca 2007, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/transtuzumab_Herceptin_Non_Submission_FINAL_June_2007_for_website.pdf, (data dostępu 08.08.2013).
69. Scottish Medicine Consortium: *Trastuzumab 150mg vial (Herceptin®) Nr (278/06)*, NHS, 9 czerwca 2006, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/trastuzumab_150mg_vial_Herceptin_FINAL_for_website.pdf, (data dostępu 08.08.2013).
70. Shah S.S., Ketterling R.P., Goetz M.P., i in., *Impact of American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations on HER2 interpretation in breast cancer*, Human pathology. 2010; 41(1):103–106.
71. Siedlecki A., *Biologia molekularna nowotworów*, red. Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2012, 2107–2112.
72. South Central Priorities Committees (NHS): *Policy Recommendation 114: Trastuzumab for advanced breast cancer*, NHS wrzesień 2011, <http://www.sph.nhs.uk/ebc/sph-files/ship-policies/ship-policy-114-trastuzumab-for-advanced-breast-cancer>, (data dostępu 08.08.2013).
73. Szacikowska E., Kozłowski W., *Rola receptorów HER i heregulin w powstawaniu przerzutów raka piersi*, Współczesna Onkologia 2002, 6(5).
74. Ślubowski T., Ślubowska M., *Biomarkery w raku piersi. Część I: receptory, czynniki wzrostu, geny i onkogeny*, Współczesna onkologia. 2007; 11(4):167–174).
75. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): *FACT SHEET: PBAC recommendation to list Herceptin on the PBS*, Australian Government, Department of Health and Ageing, 2006, [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B3DD491D0D831A7ACA2571D30002BF91/\\$File/dept003.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B3DD491D0D831A7ACA2571D30002BF91/$File/dept003.pdf), (data dostępu 08.08.2013).
76. Verma S. i in., *„Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer”*, The New England journal of medicine 2012; Nov 8; 367(19): 1783–91.
77. WHO, wyznaczenie DDD, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
78. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Schwartz J.N., i in., *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer*, Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007; 25(1):118–145.
79. World Health Organization: *Guidelines for management of breast cancer*, 2006, <http://applications.emro.who.int/dsaf/dsa697.pdf> (data dostępu 08.08.2013).

-
80. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013 Nov 1;31(31):3997-4013