



**LYNPARZA® (OLAPARYB, TABLETKI POWLEKANE)
W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z HER2-UJEMNYM
RAKIEM PIERSI, U KTÓRYCH WYSTĘPUJĄ MUTACJE
*BRCA1/2***

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, listopad 2022

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	AstraZeneca Pharma Poland ul. Postępu 14 02-676 Warszawa		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	4
STRESZCZENIE.....	8
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD).....	19
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	20
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO.....	23
2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I PROFILAKTYKA RAKA PIERSI.....	38
2.3. EPIDEMIOLOGIA RAKA PIERSI.....	46
2.4. OBJAWY I POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE W RAKU PIERSI.....	52
2.5. ROKOWANIE W RAKU PIERSI.....	59
2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA RAKA PIERSI ORAZ OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA.....	62
2.7. METODY LECZENIA RAKA PIERSI.....	68
2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. practice guidelines).....	88
2.9. LECZENIE RAKA PIERSI W POLSCE – PRZEGLĄD OPCJI REFUNDOWANYCH.....	109
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA.....	114
3.1. WSKAZANIA DO STOSOWANIA.....	114
3.2. MECHANIZM DZIAŁANIA.....	116
3.3. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA OLAPARYBU U CHORYCH Z RAKIEM PIERSI.....	118
3.4. DOSTĘP DO LECZENIA OLAPARYBEM W KONTEKŚCIE NIEZASPOKOJONYCH POTRZEB MEDYCZNYCH... ..	126
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	128
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE).....	141
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI.....	142
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIELE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI.....	142
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIELE REKOMENDACJI FINANSOWYCH ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	149
7. BIBLIOGRAFIA.....	155
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW.....	162
9. ANEKS.....	164
9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH.....	164
9.2. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”.....	178

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ABC	ang. <i>Advanced Breast Cancer</i> ; Zaawansowany rak piersi
ACMG	ang. <i>American College of Medical Genetics and Genomics</i> ; Amerykańskie Kolegium Genetyki Medycznej i Genomiki
AGO	ger. <i>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie</i> ; Grupa Robocza ds. Ginekologii Onkologicznej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AJCC	American Joint Committee on Cancer
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARDS	ang. <i>Acute respiratory distress syndrome</i> ; Zespół ostrej niewydolności oddechowej
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BCT	ang. <i>Breast conserving therapy</i> ; Leczenie z oszczędzeniem piersi
BRCA	ang. <i>Breast cancer susceptibility protein gene</i> ; Gen podatności na raka piersi
BRCP	ang. <i>Breast Cancer Resistance Protein</i> ; Białka oporności raka piersi
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CA125	ang. <i>Carcinoma antigen 125</i> ; Marker raka jajnika
CDK	ang. <i>Cyclin-dependent kinase</i> ; Kinaza zależna od cyklin
CESM	ang. <i>Contrast enhanced spectra mammography</i> ; Mammografia spektralna ze wzmocnieniem kontrastowym
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence interval</i> ; Przedział ufności
CR	ang. <i>Complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CTH	Chemioterapia
DBT	ang. <i>Digital breast tomosynthesis</i> ; Tomosynteza
DCIS	ang. <i>Ductal carcinoma in situ</i> ; Rak przewodowy <i>in situ</i>
DDFS	ang. <i>Distant disease-free survival</i> ; Przeżycie wolne od odległej choroby
DFS	ang. <i>Disease-free survival</i> ; Przeżycie wolne od choroby
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EGFR	ang. <i>Epidermal growth factor receptor</i> ; Receptor naskórkowego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EORTC	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> ; Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka
ER	Receptor estrogenowy
ER+	Rak piersi ER-dodatni, tj. wykazujący ekspresję receptorów estrogenowych

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
ER-	Rak piersi ER-ujemny, tj. nie wykazujący ekspresji receptorów estrogenowych
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Medycyny Onkologicznej
ESO	ang. <i>European School of Oncology</i> ; Europejska Szkoła Onkologii
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FISH	ang. <i>Fluorescent in situ hybridization</i> ; Fluorescencyjna hybrydyzacja in situ
G-Ba	niem. <i>Der Gemeinsamer Bundesausschuss</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
GR	ang. <i>Grades of recommendation</i> ; Stopnie rekomendacji w skali Oxford
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HER2	ang. <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i> ; Receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
HER2+	Rak piersi HER2-dodatni, tj. wykazujący ekspresję receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu 2
HER2-	Rak piersi HER2-ujemny, tj. nie wykazujący ekspresji receptorów dla naskórkowego czynnika wzrostu 2
HRR	ang. <i>Homologous recombination repair</i> ; Naprawa podwójnych pęknięć DNA metodą rekombinacji homologicznej
HR	ang. <i>Hazard ratio</i> ; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
HT	Hormonoterapia
HUS	ang. <i>Hemolytic uremic syndrome</i> ; Zespół hemolityczno-mocznicowy
GnRH	ang. <i>Gonadotropin-releasing hormone</i> ; Hormon uwalniający gonadotropinę
IBC	ang. <i>Inflammatory breast cancer</i> ; Zapalny rak piersi
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10
IHC	Badanie immunohistochemiczne
ICI	ang. <i>Immune checkpoint inhibitors</i> ; Inhibitory immunologicznych punktów kontroli
Interwencja wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
ISH	Hybrydyzacja <i>in situ</i>
i.v.	łac. <i>intra venae intravenosus</i> ; Dożylnie
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LCIS	ang. <i>Lobular carcinoma in situ</i> ; Rak zrazikowy <i>in situ</i>
LHRH	ang. <i>Luteinizing-hormone-releasing hormone</i> ; Luliberyna - hormon uwalniający lutropinę czyli hormon luteinizujący
LN+	Pozytywne (zajęte) węzły chłonne
LN-	Negatywne (niezajęte) węzły chłonne
LoE	ang. <i>Oxford Levels of Evidence</i> ; Poziom dowodów w skali Oxford
MD	ang. <i>Mean difference</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Średnia różnica
MMG/MG	Mammografia
MR	ang. <i>Magnetic resonance imaging</i> ; Rezonans magnetyczny
mTOR	ang. <i>Mammalian target of rapamycin</i> ; Tzw. ssaczy cel rapamycyny; kinaza serynowo-treoninowa
Mutacje somatyczne BRCA (sBRCA)	Mutacje genu <i>BRCA</i> występujące w części komórek ciała, nabyte w ciągu życia, zwykle nie stwierdza się tych mutacji w komórkach rozrodczych organizmu
Mutacje germinalne BRCA (dziedziczne; gBRCA)	Mutacje genu <i>BRCA</i> obecne we wszystkich komórkach ciała, w tym w komórkach rozrodczych, są przekazywane z pokolenia na pokolenie
MZ	Minister Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną (wydająca wytyczne praktyki klinicznej)
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGS	ang. <i>Next Generation Sequencing</i> ; Sekwencjonowanie nowej generacji
NHS	ang. <i>National Health System</i> ; Narodowa Służba Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NOS	Rak nieokreślony
NST	Rak bez specjalnego podtypu
ORR	ang. <i>Objective response rate</i> ; Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie
OS	ang. <i>Overall survival</i> ; Czas przeżycia całkowitego
PARP	Polimeraza poli(ADP-rybozy)
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PCR	ang. <i>Polymerase chain reaction</i> ; Reakcja łańcuchowa polimerazy
pCR	ang. <i>Pathological complete response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie w badaniu patologicznym
PD-L1	ang. <i>Programmed death ligand 1</i> ; Ligand receptora programowanej śmierci 1
PET	ang. <i>Positron emission tomography</i> ; Pozytonowa tomografia emisyjna
PFS	ang. <i>Progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od progresji choroby
PFS2	ang. <i>Second progression-free survival</i> ; Czas przeżycia wolny od drugiej progresji choroby
PgR	Receptor progesteronowy
PgR+	Rak piersi PR-dodatni, tj. wykazujący ekspresję receptorów progesteronowych
PgR-	Rak piersi PR-ujemny, tj. nie wykazujący ekspresji receptorów progesteronowych
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
p.o.	łac. <i>per os</i> ; Doustnie

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
pNR	ang. <i>Pathological no response</i> ; Brak odpowiedzi na leczenie w badaniu patologicznym
pPR	ang. <i>Pathological partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie w badaniu patologicznym
PR	ang. <i>Partial response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PTGO	Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
RCT	Randomizowane badanie kliniczne
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> Kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach
RK	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
RLFP	ang. <i>Restriction fragments length polymorphism</i> ; Polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych
RP	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
RPLS	ang. <i>Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome</i> ; Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii
RT	Radioterapia
RTG	Badanie rentgenowskie
SERD	ang. <i>Selective estrogen receptor degraders/downregulators</i> ; Selektywny deregulator receptora estrogenowego
SERM	ang. <i>Selective estrogen receptor modulators</i> ; Selektywne modulatory receptora estrogenowego
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć Wytucznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
TFI	ang. <i>Therapy-free interval</i> ; Przerwa bez terapii
TK	Tomograf komputerowy
TLS	ang. <i>Tumour lysis syndrome</i> ; Zespół rozpadu guza
TNBC	ang. <i>Triple negative breast cancer</i> ; Trójujemny rak piersi (potrójnie receptorowo ujemny rak piersi)
UPRLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> ; Skala wizualno-analogowa do oceny natężenia bólu
VEGF	ang. <i>Vascular endothelial growth factor</i> ; Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
VUS	ang. <i>Variant of unknown clinical significance</i> ; Wariant o niejasnym znaczeniu klinicznym
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do produktu leczniczego Lynparza® (zawierającego olaparyb w dawce 150 mg lub 100 mg, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami germinacyjnymi *BRCA1/2*, u których występuje HER-2 ujemny:

- wczesny rak piersi, wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową lub
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi u chorych, którzy wcześniej otrzymali terapię z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® w ramach zmodyfikowanego Programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) [100].

PODSUMOWANIE SCHEMATU PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

(P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny:

- wczesny rak piersi, wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową lub
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi u chorych, którzy wcześniej otrzymali terapię z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii);

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podawanie olaparybu w postaci tabletek powlekanych (100 mg, 150 mg) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z hormonoterapią (terapią endokrynną), zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce produktu leczniczego Lynparza® [5] i w proponowanym programie lekowym [100];

(C) komparator (refundowana interwencja alternatywna), którym będzie:

- obserwacja (tj. placebo/brak aktywnego leczenia) w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2*;
- talazoparyb, w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2*;

(O) wyniki zdrowotne (punkty końcowe istotne klinicznie):

- z zakresu skuteczności klinicznej:
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS);
 - czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej [w przypadku raka wczesnego] (ang. *invasive disease free survival*; IDFS);
 - czas przeżycia bez choroby odległej [w przypadku raka wczesnego] (ang. *distant disease free survival*; DDFS);
 - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*; ORR);
 - odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1;
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie;
 - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby (PFS2);
 - czas do pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej;

- czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS);
- jakość życia warunkowana stanem zdrowia czy ocena nasilenia zmęczenia;
- z zakresu profilu bezpieczeństwa, ryzyko wystąpienia:
 - zdarzeń/działań niepożądanych ogółem;
 - poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych;
 - ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń/działań niepożądanych;
 - zdarzeń/działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia;
 - trwałego przerwania leczenia/rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych;
 - zmiany sposobu dawkowania leków z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych;
 - zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Opis problemu zdrowotnego

Rak gruczołu sutkowego (ICD-10: C50), potocznie zwany rakiem piersi, to nowotwór złośliwy, który tworzy się z nabłonka przewodów mlekowych lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo, dając przerzuty do węzłów chłonnych i odległych narządów (płuc, wątroby, kości a nawet mózgu), za pośrednictwem naczyń chłonnych lub krwionośnych [15], [18].

Rak piersi jest heterogenną grupą nowotworów różniących się obrazem morfologicznym, charakterystyką molekularną, stopniem ekspresji określonych receptorów, przebiegiem klinicznym, rokowaniem oraz podatnością na określone metody leczenia [10], [18].

Raka piersi można sklasyfikować ze względu na:

- lokalizację ogniska pierwotnego;
- typ histologiczny według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*; WHO);
- inwazyjność, w zależności od ograniczenia zmiany nowotworowej w obrębie komórek nabłonkowych lub naciekania podścieliska i dalszego rozprzestrzeniania się:
 - raki przedinwazyjne (nienaciekające, *in situ*), ograniczające się do swojego pierwotnego ogniska w nabłonku przewodów mlekowych lub nabłonku zrazików w piersi;
 - raki inwazyjne (naciekające), które występują najczęściej i naciekają na inne tkanki w piersi, poza swoim pierwotnym ogniskiem, w związku z czym występuje większe ryzyko zajęcia węzłów chłonnych i pojawienia się przerzutów, a rokowanie jest gorsze niż w przypadku raka *in situ* [18].

Klasyfikacji raka piersi dokonuje się na podstawie badania klinicznego i obrazowego (klasyfikacja kliniczna) oraz badania mikroskopowego (klasyfikacja patologiczna), które jest bezwzględny warunkiem rozpoczęcia terapii. Niemniej, klasyczna klasyfikacja morfologiczna nie oddaje w pełni charakteru nowotworu w odniesieniu do możliwego przebiegu choroby (rokowania) oraz odpowiedzi na określone leczenie [18].

Rozwój biologii molekularnej i wprowadzenie nowoczesnych technik badawczych umożliwił wyróżnienie szeregu molekularnych podtypów raka piersi. Klasyfikacja raka piersi na podstawie cech molekularnych w większym stopniu niż dotychczas stosowany podział histologiczny, umożliwiła wdrożenie skutecznego, indywidualnego leczenia chorych [10].

Niektóre z guzów piersi pojawiają się i rozwijają pod wpływem hormonów płciowych, naturalnie występujących w organizmie – estrogeny i progesteron. Te nowotwory mają na swojej powierzchni dużą liczbę receptorów estrogenowych i progesteronowych (ER i PgR), do których przyłączają się hormony, w celu stymulowania wzrostu guza. Innymi czynnikami molekularnymi, które mają wpływ na pojawienie się guza są receptory HER2. Nowotwory posiadające nadekspresję HER2 określane są mianem

nowotworów HER2-dodatnich i wykazują dużo szybszy wzrost i rozprzestrzenianie się poza obszar piersi niż nowotwory określane mianem HER2-ujemnych [49].

Profil ekspresji genów, który odzwierciedla jakie zestawy genów są aktywne w guzie, może posłużyć do sklasyfikowania pacjentów na chorych „wysokiego” lub „niskiego ryzyka”. Zgodnie z tą klasyfikacją oraz na podstawie cech molekularnych wyróżnić można następujące podtypy raka piersi:

- podtyp luminalny A, z obecnością receptorów estrogenowych;
- podtyp luminalny B, rak z rzadszym występowaniem receptorów hormonalnych. Wśród niego wyodrębnić można podtyp HER2-ujemny lub HER2-dodatni;
- podtyp z nadekspresją genu HER2 (nieluminalny), większość z wieloma kopiami genu HER2;
- podtyp podstawny (ang. *basal-like*), większość bez receptorów hormonalnych i ekspresji HER2 – potrójnie ujemny [6], [10], [18], [49].

Biorąc pod uwagę stopień ekspresji receptorów estrogenowych (ER), progesteronowych (PgR) oraz nadekspresję białka receptorowego HER2/amplifikację genu *HER2*, raka piersi w szerokim ujęciu można podzielić na:

- raka potrójnie ujemnego, zwanego TNBC lub HER2-/ER-/PgR-, cechującego się brakiem receptorów HER2, estrogenowych i progesteronowych;
- raka HER2+/ER+/PgR+, cechującego się brakiem receptorów HER2, ale z ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych;
- raka HER2- z obecnością receptorów hormonalnych ER+/PgR+ lub bez ich obecności ER-/PgR- [18].

Raki o fenotypie potrójnie receptowo ujemnym oraz raki typu *basal-like* (w większości przypadków niewykazujące ekspresji ER, PgR ani HER2 ale cechujące się ekspresją genów wykrywanych na ogół w komórkach podstawnych lub mioepitelialnych w prawidłowym gruczole) są najczęściej źle zróżnicowanymi inwazyjnymi rakami przewodowymi nieokreślonego typu, osiągają zwykle większe rozmiary niż inne rodzaje i stanowią jedno z najgorzej rokujących typów nowotworu piersi [11]. Zarówno raki potrójnie receptowo ujemne, jak i raki typu *basal-like* częściej niż inne nowotwory piersi tworzą przerzuty do narządów trzewnych, zwłaszcza płuc i mózgu, natomiast rzadko występują przerzuty do kości. Obydwa typy raka piersi cechuje słaba korelacja między wielkością guza pierwotnego a prawdopodobieństwem przeżycia [11].

Raka piersi można klasyfikować także ze względu na zaawansowanie choroby:

- wczesny rak piersi – określany, gdy guz nie rozprzestrzenił się poza obszar piersi i węzłów chłonnych pachowych (najczęściej znany jako rak piersi stopnia 0, I lub II);
- miejscowo zaawansowany rak piersi – określany, gdy guz rozprzestrzenił się już do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych (znany jako rak piersi stopnia III);
- uogólniony, przerzutowy rak piersi – określany, gdy guz rozprzestrzenił się do innych części ciała, najczęściej do kości, wątroby i płuc (znany jako rak piersi stopnia IV);
- zaawansowany rak piersi – termin służący do określenia zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi jak i przerzutowego raka piersi [49];
- rak piersi wysokiego ryzyka – termin określający zwiększone ryzyko nawrotu choroby spowodowany obecnością choroby resztkowej lub zajęciem węzłów chłonnych, po miejscowym leczeniu i chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej [83].

Rak piersi charakteryzuje się dziedziczną predyspozycją do zachorowania, a zespół najwyższej predyspozycji genetycznej najczęściej wiąże się z występowaniem mutacji w supresorowych genach o wysokiej penetracji *BRCA1* i/lub *BRCA2*. Około 5,0-10,0% nowotworów piersi ma charakter dziedziczny, pozostałe nowotwory powstają w wyniku samorzutnych mutacji w ciągu całego życia [6], [40]. Większość nowotworów rozwijających się u osób będących nosicielami germinialnej mutacji genu *BRCA1*, zwłaszcza jeżeli do rozpoznania doszło przed ukończeniem 50 lat, wykazuje fenotyp raka potrójnie receptowo ujemnego lub

typu *basal-like* [10], [12]. Brak receptorów estrogenowych czy progesteronowych w guzie stwierdza się w 80,0% przypadków raka piersi uwarunkowanego mutacją w *BRCA1*, a brak nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu *HER2* - w 90,0% [40]. Raki piersi, w których obserwuje się mutacje w genie *BRCA1* i raki potrójnie receptorowo ujemne cechuje większe zaawansowanie kliniczne w chwili rozpoznania, niski stopień zróżnicowania histologicznego (stopień złośliwości histologicznej G3 według klasyfikacji Blooma-Richardsona), agresywny przebieg kliniczny, szybki wzrost guza pierwotnego, wczesny nawrót choroby po leczeniu i szybkie pojawienie się przerzutów odległych [10], [12].

Geny *BRCA1* i *BRCA2* należą do genów supresorowych, których produkty białkowe pełnią istotną funkcję w mechanizmie naprawy materiału genetycznego i zapewniają stabilność genetyczną komórki. Funkcją białka BRCA1 jest udział w naprawie podwójnych pęknięć DNA w procesie rekombinacji homologicznej i w regulacji transkrypcji. Brak lub niska ekspresja białka BRCA1 powoduje włączenie innych mechanizmów naprawy DNA niż rekombinacja homologiczna, tj. przez niehomologiczne łączenie końców. Prowadzi to do niestabilności genetycznej, ponieważ tylko mechanizm rekombinacji homologicznej zapewnia całkowite, dokładne odtwarzanie informacji genetycznej zawartej w uszkodzonym fragmencie DNA. Mutacje patogenne w obrębie tych genów powodują utratę tej funkcji i w konsekwencji zwiększają podatność na zachorowania na nowotwory złośliwe, w tym głównie na raka piersi i raka jajnika, a także raka jajowodu oraz raka otrzewnej [12], [40].

Pacjenci będący nosicielami germinalnych mutacji w genach *BRCA* zapadają na chorobę w młodszym wieku, doświadczają odległych i wielonarządowych przerzutów częściej i szybciej niż osoby niebędące nosicielami mutacji w genach *BRCA* i mają gorsze przeżycie wolne od nawrotów choroby. Większość nowotworów rozwijających się u chorych z mutacją genu *BRCA1* wykazuje fenotyp raka potrójnie receptorowo ujemnego lub typu bazalnego, który cechuje się szczególnie niekorzystnym rokowaniem [10], [12].

Rak piersi wysokiego ryzyka

W przypadku wczesnego raka piersi, tj. najczęściej rozpoznawanego w 0, I i II stadium zaawansowania klinicznego, bez przerzutów, wyróżnić można podgrupę pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby. O ile w przypadku pacjentów z wczesnym rakiem piersi potrójnie receptorowo ujemnym (HER2-ujemny, HR-ujemny) wszyscy kwalifikowani są do grupy wysokiego ryzyka z uwagi na agresywność i oporność na leczenie tego typu raka, o tyle w populacji z HER2-ujemnym, ale HR-dodatnim rakiem piersi istnieją rozbieżności i niejasności co do zdefiniowania grupy wysokiego ryzyka. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Lynparza® [5] nie przedstawiono definicji wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka.

Grupę wysokiego ryzyka określa się na podstawie wielu biomarkerów prognostycznych i predykcyjnych, do których należy obecność bądź brak ekspresji receptorów hormonalnych, rozmiar guza pierwotnego, stopień zaawansowania nowotworu, obecność inwazji naczyń limfatycznych, wskaźnik znakowania Ki-67 (LI), obecność resztkowej masy nowotworu czy liczba lokalnych węzłów chłonnych z przerzutami lub obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych [142]. Jednym z najważniejszych wskaźników prognostycznych jest obecność lub brak zajęcia węzłów chłonnych pachowych. Zakłada się, że u wielu pacjentów we wczesnym stadium choroby już w momencie rozpoznania obecne są mikroprzerzuty odległe, znacznie pogarszające stan pacjentów i możliwość wyleczenia przez narażenie na ryzyko późniejszego rozwoju choroby przerzutowej [142]. Zajęcie węzłów chłonnych wiąże się z gorszym rokowaniem zarówno w perspektywie krótko- jak i długoterminowej pacjentów z rakiem piersi HR+/HER2-ujemnym. Rokowanie dla pacjentów pogarsza się stopniowo wraz ze wzrostem liczby zajętych węzłów [143]. Garutti i wsp. 2022 uznali, że w grupie wysokiego ryzyka powinni znaleźć się pacjenci ze stanem węzła N2/N3, czyli z zajęciami ≥ 4 węzłami chłonnymi [143]. Z kolei wytyczne ASCO dotyczące optymalnej chemioterapii adjuwantowej i celowanej w leczeniu wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka abemacyklidem z terapią hormonalną, na podstawie badania Harbecka i wsp. 2021 [154], [155] określają grupę wysokiego ryzyka jako pacjentów z zajęciami co najmniej węzłami chłonnymi pachowymi lub zajęciami od 1 do 3 węzłami z obecnością jednej lub więcej z następujących cech: stopień histologiczny o dużym ryzyku, wielkość guza ≥ 5 cm lub wskaźnik Ki-67 $\geq 20\%$ [153]. Dodatkowo do grupy ryzyka mogą być w praktyce klinicznej kwalifikowani pacjenci z obecnością choroby resztkowej po zabiegu chirurgicznym, co jest powszechnie uznawanym czynnikiem ryzyka [113], [115].

Epidemiologia raka piersi

Szacunkowe dane Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wskazują, że rocznie na całym świecie raka piersi rozpoznaje się u ponad 1,7 mln kobiet, a około 685 000 umiera z tego powodu [18]. W 2020 roku na całym świecie zdiagnozowano 2 261 419 nowych przypadków [118]. Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (stanowi 22,9% wszystkich zachorowań) a u mężczyzn stanowi 1,0% wszystkich nowotworów [17]. Liczba zachorowań w 2019 roku wynosiła 19 620 w przypadku kobiet i 149 u mężczyzn, a liczba zgonów osiągnęła 6 951 w przypadku kobiet i 83 w przypadku mężczyzn [9].

Zarówno w Polsce, jak i w krajach europejskich, szczegółowe dane dotyczące zachorowalności oraz umieralności na zaawansowanego raka piersi nie są dostępne. Można jednak założyć, iż praktycznie wszystkie zgony na raka piersi dotyczą zaawansowanego stadium. Szacuje się, że u około 5,0-6,0% chorych rak piersi ma rozsiały charakter już w momencie rozpoznania. Częściej jednak zaawansowany rak piersi występuje na skutek nawrotu choroby, który występuje u około 30,0-40,0% pacjentów, którzy pierwotnie byli leczeni we wczesnych stadiach. Mediana czasu przeżycia całkowitego u chorych z przerzutowym rakiem piersi jest niska i wynosi 2-3 lata, a przeżycia 5-letnie obserwuje się u około 25,0% chorych. Z kolei, częstość występowania raków potrójnie ujemnych waha się od 12,0% do 19,0% ogółu złośliwych nowotworów nabłonkowych piersi, a mediana czasu przeżycia całkowitego chorych z przerzutowym, potrójnie ujemnym rakiem piersi wynosi około 1 roku [8], [20].

Dane szacunkowe wskazują, że 70,0% chorych na raka piersi ma hormonozależnego HER2-ujemnego raka piersi [18]. Wśród raków piersi leczonych operacyjnie typ potrójnie ujemny stanowi jedynie około 9,0% [8]. Z drugiej strony, 80,0-90,0% rozpoznawanych raków piersi w grupie pacjentów z wrodzoną mutacją w genie *BRCA1* ma postać raka potrójnie receptorowo ujemnego [10], [12].

Rokowanie

Stopień zaawansowania choroby jest istotnym, niezależnym czynnikiem determinującym rokowanie i szanse przeżycia chorych na raka piersi. Rak piersi wykryty i leczony we wczesnych stadiach zaawansowania może być całkowicie uleczalny, natomiast w przypadku chorych z nowotworem zaawansowanym, poza nielicznymi wyjątkami, brak jest możliwości skutecznego wyleczenia i występuje wysoki odsetek zgonów, mimo że u części chorych udaje się przedłużyć przeżycie całkowite i poprawić jakość życia [15]. **Obecność mutacji *BRCA* wiąże się z krótszym przeżyciem pacjenów z rakiem piersi, w porównaniu do chorych bez takich mutacji;** efekt jest szczególnie widoczny w przypadku mutacji *BRCA1*. Chociaż pozytywny status receptora estrogenowego wiąże się z lepszym przeżyciem całkowitym w tej grupie chorych, to gorzej rokujący fenotyp potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi (TNBC) jest najczęściej obserwowanym podtypem molekularnym u pacjentów z mutacją *BRCA1* [108]. **Ponadto nosiciele germinalnych mutacji w genach *BRCA* doświadczają odległych i wielonarządowych przerzutów częściej i szybciej niż osoby bez mutacji *BRCA*.** Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) jest powszechne u pacjentów z mutacjami germinalnymi *BRCA1/BRCA2* z przerzutowym rakiem piersi. Nosiciele mutacji *BRCA2* mają znacznie wyższą częstość przerzutów do OUN niż osoby niebędące nosicielami. Dodatkowo dla mutacji *BRCA1* charakterystyczne są częste przerzuty trzewne, a dla mutacji *BRCA2* przerzuty do kości oraz wątroby [10], [12], [107].

Metody leczenia raka piersi

Istnieje wiele opcji terapeutycznych możliwych do zastosowania w leczeniu raka piersi, a dzięki ciągłemu poznawaniu wpływu czynników dziedzicznych, cech nowotworu i jego mutacji genowych na przebieg choroby, są one uzupełniane o nowe, innowacyjne technologie.

Podjęcie leczenia miejscowego lub systemowego wymaga oceny klinicznego i patomorfologicznego stopnia zaawansowania nowotworu, jego typu histologicznego, stopnia złośliwości oraz występowania receptorów ER, PgR i Ki67 oraz stanu HER2. Pod uwagę bierze się także ocenę zaawansowania zmian w obrębie guza pierwotnego i węzłów chłonnych, obecność przerzutów w narządach odległych oraz ich lokalizację i rozległość, dolegliwości bólowe, uporczywe objawy, stan zagrażający życiu, rodzaj wcześniejszego leczenia, wiek chorego, stan menopauzalny w przypadku kobiet i stan współistniejących i przebytych chorób [6], [18].

Metody leczenia raka piersi możemy podzielić w zależności od:

- sposobu oddziaływania na organizm:
 - leczenie miejscowe, mające na celu usunięcie pierwotnego guza bez oddziaływania na cały organizm. W leczeniu miejscowym wyróżnić można chirurgię i radioterapię;
 - leczenie systemowe, mające na celu oddziaływanie ogólne na wszystkie komórki organizmu. Wyróżniamy w tej grupie chemioterapię, hormonoterapię i terapię celowaną;
- momentu, w którym leczenie systemowe jest zastosowane:
 - leczenie przedoperacyjne, zwane neoadjuwantowym;
 - leczenie pooperacyjne, zwane adjuwantowym;
- celu zastosowanej terapii;
 - leczenie radykalne, mające na celu wyleczenie chorego;
 - leczenie paliatywne, mające na celu wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia chorego;
 - leczenie objawowe, mające na celu złagodzenie objawów choroby [9].

U chorych z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych/progesteronowych stosuje się hormonoterapię, a w przypadku jej nieskuteczności lub dużej dynamiki choroby i nasilonych objawów – chemioterapię. Hormonoterapia wiąże się ze stosowaniem selektywnych modulatorów receptora estrogenowego, które blokują receptory estrogenowe na powierzchni komórek piersi (tamoksifen), selektywnych deregulatorów receptora estrogenowego, które redukują liczbę receptorów estrogenowych (fulwestrant), analogów gonadoliberyny czy inhibitorów aromatazy (anastrozol, letrozol, eksemestan). Chemioterapia pozostaje jedyną opcją terapeutyczną u chorych z rakiem piersi potrójnie receptorowo ujemnym, przy czym w stadium rozsianym preferowana jest terapia jednym lekiem cytotoksycznym. Chemioterapię wielolekową należy rozważyć jedynie w przypadku szybkiej progresji, obecności przerzutów zagrażających życiu, w sytuacji konieczności osiągnięcia szybkiej kontroli nad chorobą [6], [7], [18]. Cytostatykami o potwierdzonej skuteczności w postaci najwyższych współczynników obiektywnych odpowiedzi są antracykliny (doksorubicyna, liposomalna doksorubicyna) i taksany (paklitaksel, docetaksel). W leczeniu stosuje się także terapię celowaną, mającą na celu zablokowanie szlaków sygnałowych, powodujących wzrost nowotworu. Do tej grupy terapeutyków należą leki anti-HER2 (trastuzumab, trastuzumab emtansyny, lapatynib, pertuzumab, neratynib), inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4/6 (palbocyklib, rybocyklib i abemacyklib), inhibitory mechanicznego celu dla rapamycyny (ewerolimus), inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (bewacyzumab) oraz **inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP) utrudniające komórkom nowotworowym naprawianie uszkodzonego DNA, co może spowodować ich śmierć, takie jak olaparyb i talazoparyb.**

W leczeniu raka piersi w Polsce dotychczas refundowana jest chemioterapia i hormonoterapia. Dostępny jest także program lekowy dla pacjentów z rakiem piersi: B.9.FM: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”, który przewiduje finansowanie terapii HER2-ujemnego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych inhibitorami CDK4/6 (palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib, alpelisyb) w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub z fulwestrantem. Ponadto, program lekowy przewiduje refundację dwóch opcji terapeutycznych celowanych raka przerzutowego potrójnie ujemnego (HER2-/ER-/PgR-, TNBC): talazoparybu i sacytuzumabu gowitekanu. Program obejmuje także leczenie wczesnego, HER2-dodanego raka piersi, jednak to wskazanie nie obejmuje wnioskowanej populacji.

Opcje terapeutyczne w leczeniu przerzutowego stadium nowotworu niewykazującego nadekspresji białka receptorowego HER2/amplifikacji genu *HER2*, jak i ekspresji receptorów hormonalnych (ER/PgR/HER2-ujemny) lub nowotworu ER/PgR-dodatniego ale opornego na hormonoterapię są bardzo ograniczone, a zaawansowany rak piersi z germinálną mutacją w *BRCA* relatywnie często diagnozowany jest u kobiet w wieku przedmenopauzalnym, a więc aktywnych zawodowo, jak i spełniających się w rodzicielstwie, stąd też istotne jest zapewnienie chorym dostępu do nowoczesnych i skutecznych terapii, umożliwiających utrzymanie jak najdłuższego przeżycia o dobrej jakości.

W ostatnich latach, w podgrupie chorych na HER2-ujemnego raka piersi, będących nosicielami germlinalnej mutacji *BRCA1/2* wykazano obiecujące wyniki leczenia z zastosowaniem terapii ukierunkowanej molekularnie za pomocą olaparybu należącego do grupy inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP).

Inhibitory PARP stanowią pierwszy przykład leków ukierunkowanych wykazujących skuteczność w przypadku utraty genu supresorowego. Ponieważ komórki z mutacją *BRCA* straciły możliwość naprawy pęknięć DNA z wykorzystaniem rekombinacji homologicznej, blokowanie mechanizmu naprawy poprzez mechanizm alternatywny (tj. wycinanie par zasad, w którym główną rolę odgrywa polimeraza poli-ADP-rybozy 1) za pomocą inhibitora PARP1 skutkuje utratą możliwości naprawy DNA, niestabilnością genomu i śmiercią komórek. Zahamowanie PARP w obecności dezaktywującej mutacji *BRCA* prowadzi do tzw. sztucznie wywołanej letalności.

Intwercja wnioskowana

Olaparyb, będący interwencją wnioskowaną, jest silnym inhibitorem ludzkich polimeraz poli-ADP-rybozy (PARP-1, PARP-2 i PARP-3). W styczniu 2018 roku, amerykańska agencja *Food and Drug Administration* (FDA) zarejestrowała olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) do stosowania u chorych z przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi, będących nosicielami germlinalnej mutacji w genach *BRCA1/2*. W kwietniu 2019 roku produkt leczniczy Lynparza® został zarejestrowany przez agencję *European Medicines Agency* (EMA) do stosowania w ww. wskazaniu na terenie Unii Europejskiej a w czerwcu 2022 roku w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacją w genach *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny, wczesny rak piersi wysokiego ryzyka [5], [19]. Olaparyb stosowany we wnioskowanym wskazaniu tj. leczeniu raka piersi nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce [4].

Obiecujące rezultaty oraz korzyści kliniczne w wyniku stosowania olaparybu były już obserwowane w badaniach I fazy przeprowadzonych u chorych z nowotworami litymi, opornymi na wcześniejsze standardowe leczenie. Podstawą rejestracji leku w analizowanym wskazaniu były natomiast wyniki międzynarodowego badania RCT III fazy o akronimie OlympiAD potwierdzające wysoką skuteczność kliniczną preparatu, jak i akceptowalny profil bezpieczeństwa oraz dobrą tolerancję leczenia [20], [21], [22] oraz badanie RCT III fazy o akronimie OlympiA, oceniające skuteczność leczenia olaparybem w porównaniu do leczenia placebo [83], [90].

Efektywność olaparybu w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi

W ramach randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego OlympiA oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w porównaniu z placebo, jako leczenia uzupełniającego u pacjentów z pierwotnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, HER2-ujemnym, z dziedzicznymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2*, którzy zakończyli leczenie miejscowe oraz chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową, zawierającą antracykliny, taksany, ich kombinację lub pochodne platyny [83], [90].

Wyniki badania OlympiA wskazują, że stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/dwa razy na dobę w porównaniu z placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie i klinicznie dłuższym 4-letnim przeżyciem wolnym od choroby inwazyjnej (HR=0,63; 95% CI: 0,50 - 0,78; p<0,001). Odsetek pacjentów żyjących i wolnych od choroby inwazyjnej po 4 latach leczenia wyniósł 82,7% w grupie olaparybu i 75,4% w grupie placebo (poprawa o 7,3%; 95% CI: 3,0% - 11,5%) [90];
- istotnie statystycznie i klinicznie dłuższym 4-letnim przeżyciem wolnym od choroby odległej (HR=0,61; 95% CI: 0,48 - 0,77; p<0,001). Przeżycie wolne od choroby odległej po 4 latach wyniosło 86,5% w grupie olaparybu i 79,1% w grupie placebo (różnica o 7,4 punktów procentowych; 95% CI: 3,6% - 11,3%) [90];
- istotnie statystycznie i klinicznie dłuższym 4-letnim przeżyciem całkowitym i mniejszym ryzykiem zgonu (HR=0,68; 98,5% CI: 0,47 - 0,97; p=0,009). Przeżycie całkowite po 4 latach wyniosło 89,8% w grupie olaparybu i 86,4% w grupie placebo (różnica o 3,4%; 95% CI: -0,1% - 6,8%) [90]. **Olaparyb jest pierwszym lekiem celowanym, który istotnie wydłuża przeżycie całkowite w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi.**

W odniesieniu do jakości życia (QoL), mierzonej za pomocą parametru ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHQ) z kwestionariusza EORTC QLQ-C30, wykazano brak istotnej klinicznie różnicy między grupami w ciągu 12. miesiący leczenia i nieznaczną poprawę w obu grupach między 12. a 24. miesiącem leczenia, co przy dłuższej ekspozycji pacjentów na olaparyb wskazuje, że obciążenie aktywnym leczeniem nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia chorych.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że wczesne przerwanie leczenia, w tym przerwanie z powodu nawrotu choroby wystąpiło u 236 pacjentów (25,9%) w grupie olaparybu i 187 (20,7%) w grupie placebo. Zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 stopnia, które wystąpiły u więcej niż 1,0% pacjentów w grupie stosującej olaparyb była niedokrwistość (8,7%), zmniejszona liczba neutrofilii (4,8%), zmniejszona liczba białych krwinek (3,0%), zmęczenie (1,8%) i limfopenia (1,2%). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 79 chorych (8,7%), którzy otrzymywali olaparyb i 76 pacjentów (8,4%), którzy otrzymywali placebo. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu to zatrzymanie akcji serca u 1 pacjenta stosującego olaparyb oraz ostra białaczka szpikowa i rak jajnika u 1 pacjenta stosującego placebo [83].

Efektywność olaparybu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi

Do badania OlympiAD kwalifikowano chorych z przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi, wykazującym lub nie ekspresję receptorów hormonalnych (ER+/PgR+ lub ER-/PgR-) z patogenną lub prawdopodobnie patogenną germinálną mutacją w genach *BRCA*, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż 2 schematy chemioterapii w leczeniu stadium przerzutowego oraz otrzymywali leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe lub leczenie w stadium przerzutowym (nie więcej niż 2 schematy chemioterapii dla stadium przerzutowego) oparte na antracyklinach (jeśli nie było przeciwwskazane) i taksanach. Pacjenci z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów hormonalnych otrzymywali wcześniej co najmniej 1 schemat hormonoterapii (w ramach leczenia adjuwantowego lub leczenia stadium przerzutowego), w czasie kiedy wystąpiła progresja choroby, chyba że hormonoterapia nie była dla nich odpowiednim leczeniem [20], [21], [22].

Wyniki badania OlympiAD wskazują, że stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/dwa razy na dobę w porównaniu z jednolekową chemioterapią (erybuliną, kapecytabiną lub winorelbina) wiązało się z:

- istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem mediany czasu przeżycia bez wystąpienia progresji lub zgonu o 2,8 miesiąca (7,0 vs 4,2 miesiąca) oraz redukcją ryzyka progresji lub zgonu wynoszącą 42,0% (HR=0,58; 95% CI: 0,43 - 0,80; $p < 0,001$) [20];
- istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem mediany czasu przeżycia od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu o 3,9 miesiąca (13,2 vs 9,3 miesiąca) oraz redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 43,0% w ocenie badacza (HR=0,57; 95% CI: 0,40 - 0,83; $p = 0,003$) [20];
- istotnie statystycznie i klinicznie większą szansą osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie zmian mierzalnych w przypadku pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu do terapii standardowej w ocenie niezależnej komisji (57,6% vs 22,2%). Całkowitą odpowiedź zaobserwowano u 9,0% pacjentów leczonych za pomocą olaparybu i u 1,5% pacjentów z grupy standardowej terapii [22];
- wydłużeniem mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie do 6,9 miesiąca (zakres: 2,8 – 10,1) w ramieniu olaparybu i 4,5 miesiąca (zakres: 2,7 – 8,5) w ramieniu terapii standardowej [22];
- istotną statystycznie i klinicznie poprawą ogólnego stanu zdrowia/jakości życia we wszystkich punktach czasowych, ocenianego za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, z wynikiem $3,9 \pm 1,2$ pkt w grupie leczonej olaparybem i $-3,6 \pm 2,2$ pkt w grupie terapii standardowej, z odpowiednią szacunkową różnicą MD=7,5 punktu (95% CI: 2,48 - 12,44; $p = 0,0035$) [21];
- mediana czasu do klinicznie znaczącego zmniejszenia wyniku QLQ-C30 nie została osiągnięta w grupie badanej, ale wynosiła 15,3 miesiąca w grupie kontrolnej (HR=0,44; 95% CI, zakres: 0,25 - 0,77; $p = 0,004$). Ogólne wyniki uległy pogorszeniu u mniejszej liczby pacjentów w ramieniu olaparybu w porównaniu z terapią standardową po 6 miesiącach leczenia (18,5% vs 38,8%) i 12 miesiącach leczenia (36,0% vs 46,5%) [21].

W zakresie przeżycia całkowitego (dojrzałość danych 64%), mediana w grupie badanej wyniosła 19,3 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 17,1 miesiąca. Obserwowana różnica między grupami nie była istotna statystycznie (HR=0,90; 95% CI, zakres: 0,66 - 1,23; p=0,513). Odsetek żyjących pacjentów w 6. miesiącu od rozpoczęcia badania wynosił 93,1% oraz 85,8%, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej; w 12. miesiącu: 72,7% vs 69,2%, a w 18. miesiącu od rozpoczęcia leczenia: 54,1% vs 48,0%. Istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego nie odnotowano także ani w subpopulacji chorych z trójjemnym rakiem piersi (mediana przeżycia całkowitego wyniosła 17,4 miesiące w grupie badanej i 14,9 miesiące w grupie kontrolnej) (HR=0,93; 95% CI: 0,62 – 1,43), ani w podgrupie pacjentów z mutacją *BRCA1* (HR= 0,83; 95% CI: 0,57 - 1,25), przy czym widoczny był trend na korzyść olaparybu [22]. Niemniej jednak badanie OlympiAD nie było ukierunkowane na wykazanie różnic w przeżyciu całkowitym a ponadto na ten parametr mogą mieć wpływ kolejne terapie, stosowane po zakończeniu badania.

Olaparyb był ogólnie dobrze tolerowany a pojawiające się zdarzenia niepożądane, głównie o 1. lub 2. stopniu nasilenia, były zgodne ze znanymi skutkami ubocznymi leczenia olaparybem, bez nadmiernych ciężkich zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu i rzadko prowadziły do trwałego odstawienia leczenia. Częstość zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia była niższa w grupie leczonej olaparybem niż w grupie terapii standardowej (odpowiednio 38,0% i 49,5%). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 4 i 5 wyniosła odpowiednio 3,4% i 0% w grupie olaparybu oraz odpowiednio 12,1% i 1,1% w grupie terapii standardowej. Najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi ≥ 3 stopnia były: anemia w ramieniu olaparybu (16,1%) i neutropenia w odniesieniu do grupy pacjentów leczonych z zastosowaniem terapii standardowej (26,4%) [22].

Mimo, że badanie OlympiAD nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic między podgrupami pacjentów, przeprowadzona analiza wskazała na istotne korzyści wynikające ze stosowania olaparybu u chorych z potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi, którzy stanowili blisko 50,0% ogólnej populacji ocenianej w badaniu. Obserwacje te są szczególnie istotne w kontekście ograniczonych możliwości terapeutycznych w tej grupie chorych po wcześniejszym leczeniu antracyklinami i taksanami.

Olaparyb w kontekście niezaspokojonych potrzeb pacjentów z rakiem piersi

Ze względu na brak zarejestrowanych metod leczenia, u pacjentów z mutacjami w genach *BRCA*, HER2-ujemnym, wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka i przerzutowym bądź zaawansowanym rakiem piersi, istnieje silna niezaspokojona potrzeba wdrażania leczenia opóźniającego nawrót i wydłużającego czas przeżycia całkowitego pacjentów, przy jednocześnie dobrym profilu bezpieczeństwa, pozwalającym na zachowanie dobrej jakości życia związanej ze zdrowiem. **Ma to szczególnie znaczenie, ponieważ pacjenci wykazujący mutacje w genach *BRCA* zapadają na raka piersi w młodszym wieku niż pacjenci, którzy nie są nosicielami mutacji. To wiąże się ze znacznym upośledzeniem pełnienia wielu ról społecznych i zawodowych oraz wysokim obciążeniem społecznym i ekonomicznym chorobą. Ponadto istotne jest wdrażenie skutecznej terapii już od pierwszych linii leczenia. Wczesny rak piersi wysokiego ryzyka jest chorobą bardziej agresywną a terapia z intencją wyleczenia choroby nowotworowej możliwa jest jedynie do momentu pojawienia się przerzutów odległych, dlatego istotna jest poprawa dostępu do terapii dla tych pacjentów, u których jest szansa na leczenie radykalne.**

Pojawienie się terapii celowanych, takich jak inhibitory polimerazy poli-ADP rybozy (PARP), pokazało ich potencjał do zaspokojenia znacznego zapotrzebowania klinicznego na zindywidualizowane, celowane terapie, które zapewniają klinicznie istotną poprawę u pacjentów z mutacjami *BRCA1/2* już we wczesnym stadium leczenia raka piersi.

Istotną kwestią jest ponadto doustna postać olaparybu, co zapewnia wygodę stosowania, a także większy komfort psychiczny chorych i poczucie kontroli choroby, ale także niweluje ryzyko powikłań związanych z podaniem dożylnym. W takiej sytuacji, zastosowanie olaparybu może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych z analizowanej populacji. Terapia olaparybem nie tylko istotnie wydłuża czas przeżycia do progresji lub zgonu, ale także zapewnia utrzymanie dobrej jakości życia, co przy dobrej tolerancji leczenia, niskiej, niekumulującej się toksyczności i wygodnej formie podawania leku pozwala na uzyskanie satysfakcjonujących korzyści klinicznych, ale także może przełożyć się na obniżenie kosztów pośrednich, wynikających np. z tytułu niezdolności do pracy czy świadczeń pielęgnacyjnych.

Olaparyb w świetle wytycznych praktyki klinicznej

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi diagnostyki osobom z obciążającym wywiadem rodzinnym lub innymi czynnikami wskazującymi na możliwość genetycznego podłoża nowotworu zaleca się wykonanie diagnostyki pod kątem germinalnych mutacji *BRCA1/2* jak najwcześniej. W przypadku niewykrycia nosicielstwa mutacji u chorych szczególnie obciążonych, w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych Ministerstwa Zdrowia można wykonać badanie genetyczne w kierunku mutacji *BRCA1/2* z zastosowaniem sekwencjonowania następnej generacji (ang. *Next Generation Sequencing*; NGS) (PTOK 2022 [6]).

Część wytycznych klinicznych skupiała się na leczeniu wczesnego raka piersi. Według PTOK 2020 [6], *Canadian Cancer Society* 2020 [32] oraz NICE 2021 [26] we wczesnym raku piersi leczeniem oferowanym najczęściej jest hormonoterapia a wskazania do zastosowania dodatkowo chemioterapii określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu choroby oraz preferencji chorych. Wytyczne ASCO z 2017 [29], [30], 2020 [76] i 2021 [77] roku potwierdzają, że w populacji HER2-ujemnego raka piersi wysokiego ryzyka standardem leczenia są schematy zawierające antracykliny i taksany. Wytyczne *National Cancer Institute* z 2022 roku [31] jako jedyne zalecają stosowanie inhibitorów PARP w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi w ramach terapii pooperacyjnej.

W wytycznych ESMO oceniono leczenie olaparybem w terapii adjuwantowej po zakończeniu leczenia miejscowego i chemioterapii neoadiuwantowej lub adjuwantowej pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2*, przyznając „ocenę A”, co świadczy o znacznej wartości klinicznej. Określono, że wczesny rak piersi wysokiego ryzyka jest chorobą agresywną a terapia z intencją wyleczenia choroby nowotworowej możliwa jest jedynie do momentu pojawienia się przerzutów odległych, z dobrze tolerowalnym profilem bezpieczeństwa i nie pogarszającą jakości życia pacjentów, dlatego istotne jest udostępnienie terapii u chorych, u których jest szansa na leczenie radykalne [113], [158]. W wytycznych St. Gallen prawie wszyscy paneliści (>93,0%) zdecydowanie potwierdzili zasadność zastosowania olaparybu w przypadku chorych z rakiem piersi w stadium II lub III, HER2-ujemnym spełniającym kryteria kwalifikacji do badania OlympiA. Większość panelistów (64,0%) opowiedziało się za terapią olaparybem u wszystkich takich pacjentów, niezależnie od statusu receptora estrogenowego lub wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na platynie [124].

W leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego preferowaną formą leczenia pierwszego rzutu jest podawanie jednolekowej chemioterapii, składającej się z antracyklin, taksanów, kapecytabiny, gemcytabiny, winorelbiny i erybuliny (PTOK 2020 [6]; ESMO 2021 [73]; ESO-ESMO 2020 [125]; ASCO 2017 [29], [30], 2020 [76], 2021 [77]; AGO 2021 [127]; NCCN 2021 [14]; *National Cancer Institute* 2022 [31]) lub cyklofosfamidu i metotreksatu (PTOK 2020 [6]). U chorych z obecnością dziedzicznej mutacji w genach *BRCA1/2* terapia inhibitorami PARP (olaparybem lub talazoparybem) jest uważana za preferowaną zamiast chemioterapii (ESO-ESMO 2020 [125]; ASCO 2017 [29], [30], 2020 [76], 2021 [77]; NCCN 2022 [14]). Co więcej, europejskie wytyczne rekomendują stosowanie inhibitorów PARP w populacji szerszej niż wnioskowana, włączając obecność mutacji somatycznych (ESMO 2019 [73], 2021 [74]). Europejskie wytyczne (ESMO 2021 [74]) jako jedyne wskazały na brak konieczności stosowania terapii antracyklinami/taksanami przed przystąpieniem do leczenia za pomocą inhibitorów PARP, natomiast wytyczne kanadyjskie (*Canadian Cancer Society* 2022 [32]) oraz wytyczne *National Cancer Institute* z 2022 roku [32] wskazują, że to pacjenci, którzy już wcześniej otrzymywali chemioterapię powinni przystąpić do terapii inhibitorami PARP.

Podsumowując, wytyczne *National Cancer Institute* z 2022 roku oraz *St. Gallen* z 2021 roku [124] jako jedyne zalecają stosowanie inhibitorów PARP w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi w ramach terapii pooperacyjnej a w przypadku zaawansowanego/przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi u chorych z mutacją w genach *BRCA1/2* stosowanie olaparybu jest rekomendowane przez: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [6]; *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie* (AGO) [127]; *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [73], [74]; ESO-ESMO [13], [125]; *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [29], [30], [76], [77]; *Canadian Cancer Society* [32]; *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [14] oraz *National Cancer Institute* 2019 [31].

Wybór komparatorów dla olaparybu we wnioskowanych wskazaniach

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, u chorych uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową i neoadjuwantową lub miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi u chorych, którzy wcześniej otrzymali terapię z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozlanej (chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii), brano pod uwagę przede wszystkim finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, a w dalszej kolejności: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu.

Po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, opcji refundowanych i stosowanych we wnioskowanych wskazaniach, na odpowiednie komparatory do porównania efektów klinicznych olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®):

- **w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2* wybrano obserwację (tj. placebo/brak zastosowania aktywnej terapii);**
- **w leczeniu pacjentów z miejscowo rozszanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2* wybrano talazoparyb.**

Rekomendacje finansowe dla olaparybu w Polsce i na świecie

Interwencja wnioskowana tj. produkt leczniczy Lynparza® (olaparyb 150 mg, 100 mg, tabletki powlekane) był przedmiotem oceny agencji AOTMiT jedynie we wskazaniu trójujemny rak piersi z mutacją *BRCA1* (ICD-10: C50) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), i zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AMTOIT uznali za zasadne finansowanie olaparybu w ramach RDTL.

Do chwili obecnej (listopad 2022), dwie agencje oceny technologii medycznych wydały rekomendację w zakresie finansowania olaparybu ze środków publicznych w leczeniu raka piersi: G-Ba i HAS. Niemiecka agencja G-Ba zatwierdziła preparat leczniczy Lynparza® w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami germinacyjnymi *BRCA1/2*, a HER2-ujemnym, zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi (16 stycznia 2020 r.). Warunkiem jest wcześniejsza terapia antracyklinami i taksanami w pierwszej linii leczenia, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do zastosowania takiego leczenia [40].

Agencja HAS wydała pozytywną opinię, dotyczącą wcześniejszego dostępu do produktu leczniczego Lynparza® w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, HER2-ujemnym i z mutacją zarodkową genów *BRCA1/2*, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową (31 marca 2022 r.; na uwagę zasługuje fakt, że rekomendacja została wydana jeszcze przed oficjalną rejestracją olaparybu w tym wskazaniu na terenie Unii Europejskiej) [39] a także u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z mutacjami germinacyjnymi *BRCA1/2* (grudzień 2019) [106].

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do produktu leczniczego Lynparza® (zawierającego olaparyb w dawce 150 mg lub 100 mg, tabletki powlekane) stosowanego, w leczeniu dorosłych pacjentów, u których występuje HER-2 ujemny rak piersi, z germinalnymi, patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami w genach *BRCA1* lub *BRCA2*:

- wczesny rak piersi, wysokiego ryzyka, u chorych uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową;
- lub
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, u chorych którzy wcześniej otrzymali terapię z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Lynparza® w ramach zmodyfikowanego Programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50) [100].

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Lynparza®, tabletki powlekane) z punktu widzenia farmakologicznego (mechanizm i efekty działania leku),
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej, przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA (ang. Health Technology Assessment) dotyczących stosowania produktu leczniczego Lynparza® w analizowanym wskazaniu.
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

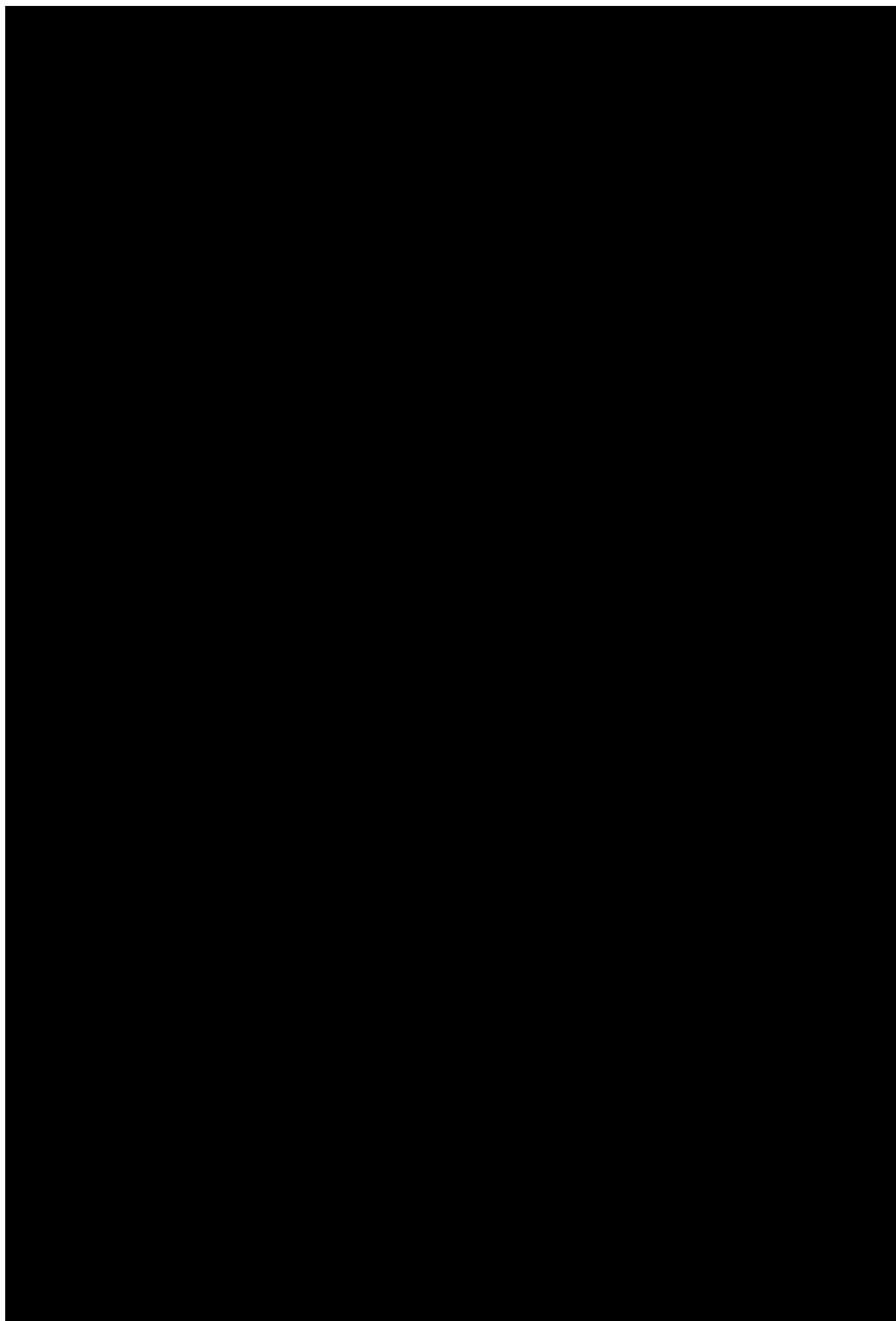
Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (produkt leczniczy Lynparza® zawierający olaparyb, tabletki powlekane) stanowią dorośli pacjenci z germinalnymi, patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami w genach *BRCA1* lub *BRCA2*, u których występuje HER2-ujemny:

- wczesny rak piersi, wysokiego ryzyka, u chorych uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową
- lub
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, u chorych którzy wcześniej otrzymali terapię z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozianej, chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii.

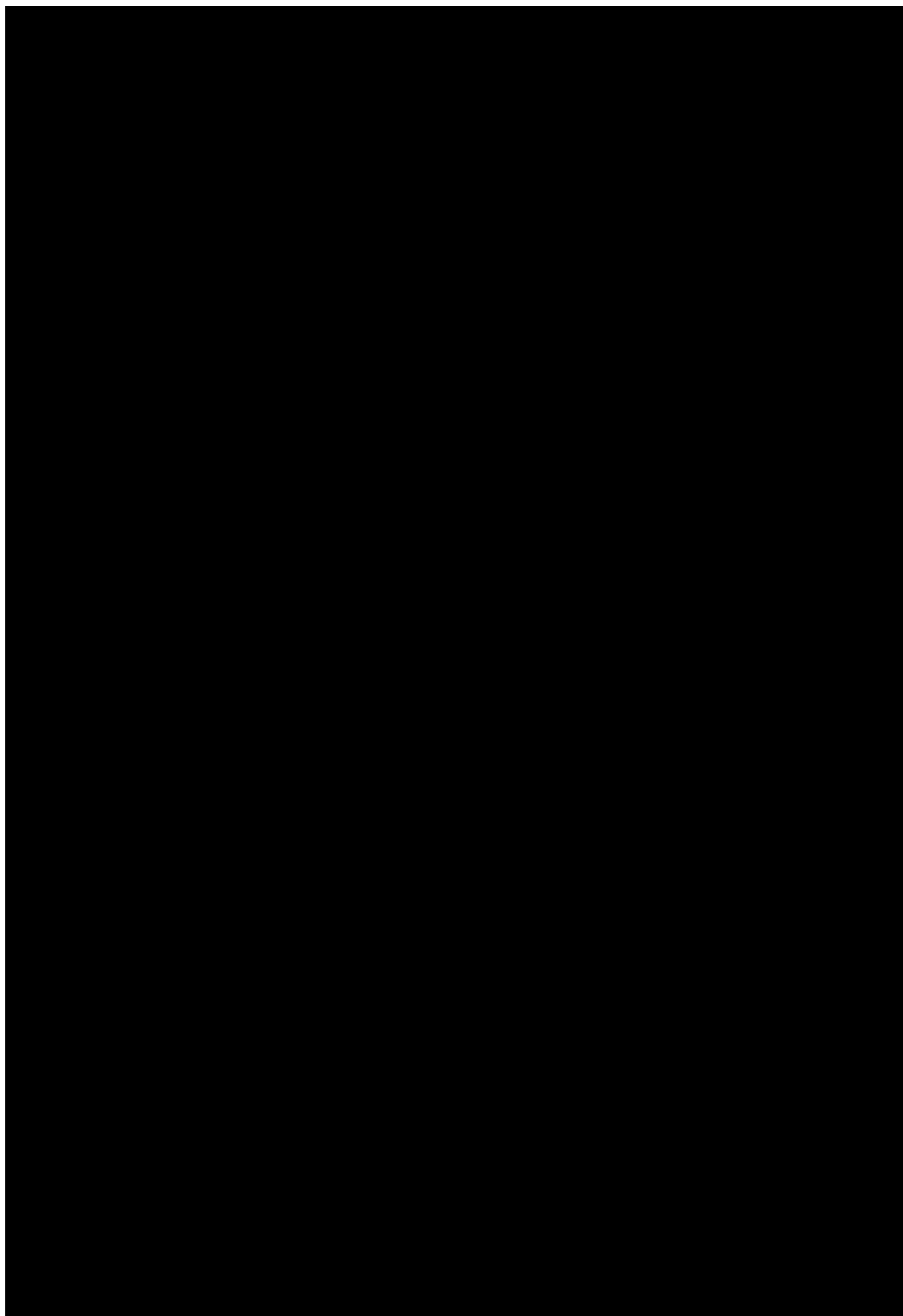
Szczegółowe omówienie kryteriów kwalifikacji i wykluczenia z leczenia olaparybem (Lynparza®, tabletki powlekane) w ramach proponowanego przez Wnioskodawcę zmodyfikowanego Programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” zostało przedstawione w tabeli poniżej.

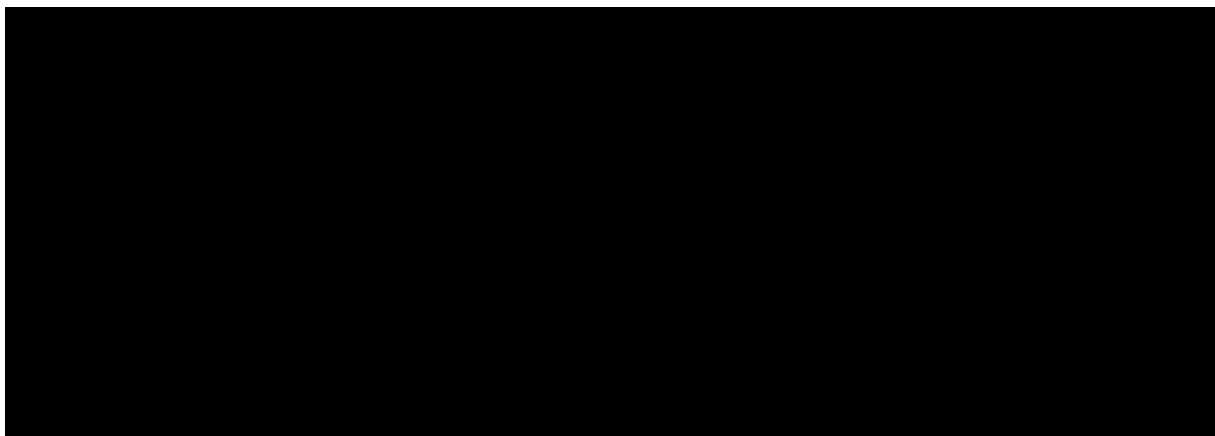
Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia olaparybem w ramach zmodyfikowanego Programu Lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” [100].

Kryteria włączenia



Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza problemu decyzyjnego (APD).





ChPL – charakterystyka produktu leczniczego; klasyfikacja ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) – skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową; RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) – kryteria odpowiedzi na leczenie w litych guzach.

Rozpatrywana w niniejszej analizie populacja odnosi się do dorosłych pacjentów z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi, którzy wcześniej otrzymywali leczenie neoadjuwantowe lub z powodu choroby rozsianej (chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii) oraz pacjentów z wczesnym rakiem piersi, wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową. W obu tych wskazaniach produkt leczniczy Lynparza® został zarejestrowany do stosowania.

Olaparyb jest również zarejestrowany w leczeniu podtrzymującym raka jajnika, raka jajowodu, pierwotnego raka otrzewnej, gruczolakoraka trzustki oraz przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnością mutacji *BRCA1/2* [5] – wskazania te nie stanowią przedmiotu analizy.

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO

Rak gruczołu sutkowego potocznie zwany rakiem piersi, to nowotwór złośliwy, który wywodzi się z nabłonka przewodów mlekowych lub zrazików gruczołu sutkowego. Rak piersi rozwija się miejscowo, dając przerzuty do węzłów chłonnych i odległych narządów (płuc, wątroby, kości a nawet mózgu), za pośrednictwem naczyń chłonnych lub krwionośnych [15], [18].

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) klasyfikuje nowotwory złośliwe sutka pod kodem ICD-10: C.50 [99].

Tabela 2. Klasyfikacja raka piersi wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [99].

Kod ICD-10	Opis
C50	Nowotwór złośliwy piersi
C50.0	Sutek i otoczka
C50.1	Centralna część piersi
C50.2	Górna wewnętrzna ćwiartka piersi
C50.3	Dolna wewnętrzna ćwiartka piersi
C50.4	Górna zewnętrzna ćwiartka piersi
C50.5	Dolna zewnętrzna ćwiartka piersi
C50.6	Pachowy ogon piersi
C50.8	Nakładająca się zmiana piersi
C50.9	Piersi, nieokreślone

2.1.1. KLASYFIKACJA RAKA PIERSI

Rak piersi jest heterogenną grupą nowotworów różniących się obrazem morfologicznym, charakterystyką molekularną, stopniem ekspresji określonych receptorów, przebiegiem klinicznym, rokowaniem oraz podatnością na określone metody leczenia [10], [18].

Raka piersi można sklasyfikować ze względu na:

- lokalizację ogniska pierwotnego (brodawka, przewody lub zraziki gruczołu sutkowego);
- typ histologiczny według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*; WHO);
- inwazyjność, w zależności od ograniczenia zmiany nowotworowej w obrębie komórek nabłonkowych lub naciekania podścieliska i dalszego rozprzestrzeniania się:
 - rak przedinwazyjny (nienaciekający, *in situ*), ograniczający się do swojego pierwotnego ogniska w nabłonku przewodów mlekowych lub nabłonku zrazików w piersi;
 - rak inwazyjny (naciekający), które występuje częściej i nacieka na inne tkanki w piersi, poza swoim pierwotnym ogniskiem, w związku z czym występuje większe ryzyko zajęcia węzłów chłonnych i pojawienia się przerzutów, a rokowanie jest zwykle gorsze niż w przypadku raka *in situ* [18].

Tabela 3. Uproszczona klasyfikacja nowotworów piersi według WHO [6].

Kategoria	Jednostka chorobowa
Łagodne nabłonkowe proliferacje i prekursorzy	Zwykła hiperplazja przewodowa Zmiany walcowatokomórkowe, włącznie z płaską atypią nabłonkową Atypowa hiperplazja przewodowa
Gruczolistość i łagodne zmiany stwardniające	Gruczolistość stwardniająca Gruczolistość apokrynowa Gruczolistość mikrogruczołowa Blizna promienista/złożona zmiana stwardniająca
Gruczolaki	Gruczolak cewkowy NOS Gruczolak przewodowy NOS Gruczolak mleczny
Guzy nabłonkowo-mięśniowo-nabłonkowe	Gruczolak wielopostaciowy <i>Adenomyoepithelioma</i> NOS

Kategoria	Jednostka chorobowa
	<i>Adenomyoepithelioma</i> z rakiem Rak nabłonkowo-mięśniowonabłonkowy
Nowotwory brodawkowe	Brodawczak wewnątrzprzewodowy Rak przewodowy <i>in situ</i> , brodawkowy Otorebkowany rak brodawkowy Otorebkowany rak brodawkowy z naciekaniem Lity rak brodawkowy <i>in situ</i> Lity rak brodawkowy z naciekaniem Wewnątrzprzewodowy rak gruczołowy brodawkowy z naciekaniem
Naciekająca neoplazja zrazikowa	Atypowa hiperplazja zrazikowa Rak zrazikowy <i>in situ</i> NOS: - klasyczny rak zrazikowy <i>in situ</i> (Typ A i Typ B), - <i>Florid lobular carcinoma in situ</i> , - rak zrazikowy <i>in situ</i> , pleomorficzny
Rak przewodowy <i>in situ</i> (DCIS)	Rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS - DCIS z niskim stopniem jądrowym, - DCIS ze średnim stopniem jądrowym, - DCIS z wysokim stopniem jądrowym
Naciekający rak piersi	Rak naciekający przewodu NOS Rak onkocytny Rak bogatotłuszczowy Rak bogatoglikogenowy Rak łojowy Rak zrazikowy NOS Rak cewkowy Rak sitowy NOS Gruzołakorak śluzowy Torbielakogruzołakorak śluzowy NOS Rak mikrobrodawkowy naciekający piersi Gruzołakorak apokrynowy Rak metaplastyczny NOS
Nowotwory gładkie i typu gruczołu ślinowego	<i>Acinar cell carcinoma</i> <i>Adenoid cystic carcinoma</i> Klasyczny <i>adenoid cystic carcinoma</i> Lito-bazalny <i>adenoid cystic carcinoma</i> <i>Adenoid cystic carcinoma</i> z transformacją <i>high-grade</i> Rak wydzielniczy Rak mukoepidermalny Gruzołakorak polimorficzny (złośliwy <i>tumor mixtus</i>) Rak wysokokomórkowy z odwróconą polaryzacją
Nowotwory neuroendokryne	Nowotwór neuroendokryny NOS Nowotwór neuroendokryny, stopień I lub II Rak neuroendokryny NOS Tak neuroendokryny, drobnokomórkowy lub wielkokomórkowy
Nowotwory włóknistonabłonkowe i błędniaki (<i>hamartoma</i>)	Błędniak (<i>hamartoma</i>) Gruzołakowłókniak NOS <i>Periductal stromal tumor</i> Guz liściasty NOS - łagodny, - graniczny, - złośliwy
Nowotwory brodawki piersiowej	<i>Syringoma</i> NOS Gruzołak brodawki piersiowej Choroba Pageta
Nowotwory mezenchymalne piersi	Nowotwory naczyńniowe Nowotwory fibroblastyczne i miofibroblastyczne Nowotwory osłonek nerwów obwodowych Nowotwory mięśni gładkich Nowotwory komórek tłuszczowych Inne nowotwory mezenchymalne i stany nowotworopodobne
Nowotwory hematolimfoidalne piersi	MALT <i>lymphoma</i> <i>Follicular lymphoma</i> NOS <i>Diffuse large B-cell lymphoma</i> NOS <i>Burkitt lymphoma</i> NOS/ <i>Acute leukemia, Burkitt type</i> <i>Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i>
Nowotwory piersi u mężczyzn	<i>Gynecomastia</i>

Kategoria	Jednostka chorobowa
	<i>Florid gynecomastia</i> <i>Fibrus gynecomastia</i> Rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS Rak przewodowy <i>in situ</i> Rak zrazikowy <i>in situ</i> Choroba Pageta brodawki piersiowej Naciekający rak przewodowy NOS

NOS – nieokreślony inaczej (ang. *no otherwise specified*); MALT – tkanka limfoidalna związana z błoną śluzową.

Poniżej krótko scharakteryzowano wybrane, najczęstsze typy morfologiczne raka piersi.

1. Przewodowy rak przedinwazyjny (ang. *Ductal carcinoma in situ*, DCIS)

Rak przedinwazyjny przewodowy piersi, inaczej rak wewnątrzprzewodowy (ang. *Ductal carcinoma in situ*, DCIS) to rozrost nowotworowy komórek nabłonka gruczołu piersiowego bez oznak naciekania podścieliska. Ze względu na ograniczenie do lokalizacji wewnątrz przewodów, gdzie nie ma naczyń krwionośnych i chłonnych, nowotwór ten nie ma zdolności naciekania i tworzenia przerzutów [18].

2. Zrazikowy rak przedinwazyjny (ang. *Carcinoma lobulare in situ*, LCIS)

Rak zrazikowy piersi *in situ*, inaczej rak wewnątrzrazikowy (ang. *Carcinoma lobulare in situ*, LCIS) nie nacieka na tkanki znajdujące się poza błoną podstawną nabłonka. Ma jednolity obraz komórek, wykrywa się go przypadkowo w czasie badań diagnostycznych innych rozrostów [18].

3. Naciekający rak przewodowy

Wśród raków naciekających, przekraczających błonę podstawną nabłonka, najczęściej występuje (70,0-80,0%) rak naciekający przewodów NOS (ang. *No otherwise specified*), dawniej określany jako rak naciekający bez specjalnego typu (ang. *No special type; NST*) a wcześniej jako rak przewodowy [6]. Naciekający rak przewodowy piersi wiąże się z ryzykiem wystąpienia przerzutów – głównie do kości, płuc i opłucnej, wątroby, mózgu, skóry i tkanek miękkich. W raku przewodowym naciekającym określa się stopień złośliwości histologicznej [18].

4. Naciekający rak zrazikowy

Naciekający rak zrazikowy piersi jest drugim co do częstości występowania typem mikroskopowym i stanowi 10,0-20,0% wszystkich przypadków raka piersi. Do innych mikroskopowych podtypów naciekającego raka piersi, stanowiących około 5,0% przypadków należą: rak cewkowy (tubularny), rak rdzeniasty, rak śluzowy, rak płaskonabłonkowy [18]. Podtypy te wykazują się dużo lepszym rokowaniem niż pozostałe naciekające postaci raka [6].

5. Rak zapalny (ang. *Inflammatory breast cancer*, IBC)

Zapalny rak piersi (ang. *Inflammatory breast cancer*, IBC) jest bardzo agresywną postacią raka, najczęściej o niepomyślnym rokowaniu. Obejmuje około 1,0% przypadków i występuje u kobiet statystycznie o 10 lat młodszych niż w większości przypadków inwazyjnego przewodowego raka piersi. Nazwa choroby jest związana z obrazem klinicznym (a nie z nieistniejącą w rzeczywistości etiologią zapalną); skóra piersi jest pogrubiała, zaczerwieniona, a obrzęk jest zauważalny i wyczuwalny. Chorobie towarzyszy bolesność piersi, gorączka oraz podwyższona liczba białych krwinek [7], [18].

Klasyfikacji raka piersi dokonuje się na podstawie badania klinicznego i obrazowego (klasyfikacja kliniczna) oraz badania mikroskopowego (klasyfikacja patologiczna), które jest bezwzględnym warunkiem rozpoczęcia terapii. Niemniej, klasyczna klasyfikacja morfologiczna nie oddaje w pełni charakteru nowotworu w odniesieniu do możliwego przebiegu choroby (rokowania) oraz odpowiedzi na określone leczenie [18].

Rozwój biologii molekularnej i wprowadzenie nowoczesnych technik badawczych (m.in. techniki mikromacierzy cDNA oraz analiz immunohistochemicznych) umożliwił wyróżnienie szeregu molekularnych podtypów raka piersi. Molekularna klasyfikacja raka piersi, w większym stopniu niż dotychczas stosowany podział histologiczny, umożliwiła wdrożenie skutecznego, indywidualnego leczenia chorych [10]. Najnowsze dane raportują, że 5,0-10,0% pacjentów choruje na raka piersi uwarunkowanego genetycznie dziedzicznymi mutacjami [49].

Niektóre z guzów piersi pojawiają się i rozwijają pod wpływem hormonów płciowych, naturalnie występujących w organizmie – estrogenów i progesteronu. Te nowotwory mają na swojej powierzchni dużą liczbę receptorów estrogenowych i progesteronowych (ER i PgR), do których przyłączają się hormony, w celu stymulowania wzrostu guza. Nowotwory wykazujące ekspresję receptorów ER nazywane są nowotworami ER-dodatnimi. Innymi czynnikami molekularnymi, które mają wpływ na pojawienie się guza są receptory HER2. Badania podają, że nawet 20,0% nowotworów piersi posiada nieprawidłowy poziom HER2: nowotwory posiadające nadekspresję HER2 określane są mianem nowotworów HER2-dodatnich i wykazują dużo szybszy wzrost i rozprzestrzenianie się poza obszar piersi niż nowotwory określane mianem HER2-ujemnych [49].

Profil ekspresji genów, który odzwierciedla jakie zestawy genów są aktywne w guzie, może posłużyć do sklasyfikowania pacjentów na chorych „wysokiego” lub „niskiego ryzyka”. Zgodnie z tą klasyfikacją oraz na podstawie obecności biomarkerów wyodrębnić można 5 molekularnych podtypów raka piersi:

- podtyp luminalny A, z obecnością receptorów estrogenowych;
- podtyp luminalny B, rak z rzadszym występowaniem receptorów hormonalnych. Wśród niego wyodrębnić można podtyp HER2-ujemny lub HER2-dodatni;

- podtyp z nadekspresją genu HER2 (nieluminalny), większość z wieloma kopiami genu HER2;
- podtyp podstawny (ang. *basal-like*), większość bez receptorów hormonalnych i ekspresji HER2 – potrójnie ujemny [6], [10], [18], [49].

Tabela 4. Klasyfikacja molekularnych podtypów raka piersi, zmodyfikowana [6], [10], [18], [49].

Podtyp	Definicja zastępcza	Cechy
Luminalny A (25%)	Luminalny A	- ER i/lub PgR-dodatni - HER2-ujemny - niski poziom Ki67 - charakterystyka molekularna niskiego ryzyka (jeśli dostępna) Obserwowany u młodszych pacjentów i uważany za raka o dobrym rokowaniu i powolnym przebiegu.
Luminalny B (50,5%)	Luminalny B (HER2-ujemny)	- ER i/lub PgR-dodatni - HER2-ujemny - wysoki poziom Ki67 - charakterystyka molekularna wysokiego ryzyka (jeśli dostępna) Nowotwór mniej zróżnicowany i bardziej agresywny niż podtyp luminalny A.
	Luminalny B (HER2-dodatni)	- ER i/lub PgR-dodatni - HER2-dodatni - dowolny poziom Ki67 Nowotwór mniej zróżnicowany i bardziej agresywny niż podtyp luminalny A.
Z nadekspresją HER2 (7%)	HER2-dodatni (nieluminalny)	- HER2-dodatni - ER i PgR-ujemny Nowotwór posiadający wysoki stopień złośliwości, silną zdolność do proliferacji i przerzutów a do czasu wprowadzenia leczenia celowanego uważany za źle rokujący.
Bazalny (ang. <i>basal like</i>)	Potrójnie ujemny (przewodowy)	- HER2-ujemny - ER- i PgR-ujemny Nowotwór cechujący się ekspresją genów wykrywanych w komórkach podstawnych lub mioepitelialnych w prawidłowy gruczole.

ER – receptor estrogenowy; HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu; Ki67 – marker proliferacji komórkowej; PgR – receptor progesteronowy.

Spośród raków piersi zdefiniowanych na podstawie niskiej lub wysokiej immunohistochemicznej ekspresji białek receptorowych, a także dodatkowego badania statusu genu *HER2* za pomocą hybrydyzacji *in situ* (ang. *In situ hybridization*; ISH), wyróżnia się:

- raka potrójnie ujemnego, zwanego TNBC lub HER2-/ER-/PgR-, cechującego się brakiem receptorów HER2, estrogenowych i progesteronowych, stanowiącego około 10,0% raków piersi;
- raka HER2+/ER+/PgR+, cechującego się brakiem receptorów HER2, ale ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych, stanowiącego około 10,0-15,0% raków piersi;
- raka HER2- z obecnością receptorów hormonalnych ER+/PgR+ lub bez ich obecności ER-/PgR-, stanowiącego około 68,0% raków piersi [18].

Co ważne, rak piersi pozbawiony ekspresji receptorów ER, PgR i HER2, określane mianem potrójnie receptorowo ujemnego, nie jest tożsamy z rakiem bazalnym (ang. *basal-like*) [10], [12], [15].

Raki o fenotypie potrójnie receptowo ujemnym oraz raki typu bazalnego są najczęściej źle zróżnicowanymi inwazyjnymi rakami przewodowymi nieokreślonego typu, osiągają zwykle większe rozmiary niż inne rodzaje raka piersi i stanowią około 15,0% wszystkich inwazyjnych nowotworów piersi. Ponieważ wiele raków spełnia kryteria definicji zarówno raka potrójnie receptorowo ujemnego, jak i raka typu bazalnego, a większość raków typu bazalnego to jednocześnie raki potrójnie receptorowo ujemne, obywa podtypy uznano za ten sam typ nowotworu. Niemniej, wyniki badań opartych na analizie ekspresji genów w mikromacierzy i metodach immunohistochemicznych wykazały, że 18,0-40,0% raków typu bazalnego nie wykazuje cech genotypowych raka potrójnie receptorowo ujemnego, a w 20,0% raków typu bazalnego stwierdzono ekspresję ER lub nadmierną ekspresję HER2. W związku z czym potwierdzono, że na poziomie genetycznym raki potrójnie ujemne i raki typu bazalnego są wyraźnie heterogenne [11].

Raki piersi z właściwym fenotypem bazalnym mogą częściej niż raki z ekspresją receptorów estrogenowych tworzyć wznowy miejscowe. Ponadto, zarówno raki potrójnie receptorowo ujemne, jak i raki typu bazalnego częściej niż inne nowotwory piersi przerzutują do narządów trzewnych, zwłaszcza płuc i mózgu, natomiast rzadko występują przerzuty do kości. Obydwa typy raka piersi cechuje niezwykle słaba korelacja między wielkością guza pierwotnego a prawdopodobieństwem przeżycia [11]. Typ potrójnie receptorowo ujemny jest najgorzej rokującym rakiem piersi.

Raka piersi można klasyfikować także ze względu na zaawansowanie choroby:

- **wczesny rak piersi** – określany, gdy guz nie rozprzestrzenił się poza obszar piersi i węzłów chłonnych pachowych (najczęściej znany jako rak piersi stopnia 0, I lub II). Szacuje się, że u około 30,0% kobiet, u których pierwotnie zdiagnozowano raka piersi we wczesnym stadium, ostatecznie rozwija się nawracająca choroba zaawansowana lub przerzutowa [101];
- **miejscowo zaawansowany rak piersi** – określany, gdy guz rozprzestrzenił się już do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych (znany jako rak piersi stopnia III);
- **uogólniony, przerzutowy, rozsiany rak piersi** – określany, gdy guz rozprzestrzenił się do innych części ciała, najczęściej do kości, wątroby i płuc (znany jako rak piersi stopnia IV). Guzy rozwijające się w odległych miejscach po migracji guza pierwotnego nazywane są przerzutami a typ ten nowotworu najczęściej jest nieuleczalny i charakteryzuje się szybką progresją i niekorzystnym rokowaniem;
- **zaawansowany rak piersi** – termin służący do określenia zarówno miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego raka piersi jak i przerzutowego raka piersi [49];
- **rak piersi wysokiego ryzyka** – termin określający zwiększone ryzyko nawrotu choroby spowodowany obecnością choroby resztkowej lub zajęciem węzłów chłonnych, po miejscowym leczeniu i chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej [83].

Stopień zaawansowania raka piersi, w celu oceny rozmiaru i stopnia rozprzestrzeniania się guza, oceniany jest na podstawie klasyfikacji klinicznej TNM opracowanej przez *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) oraz *International Union Against Cancer* (IUAC) (Tabela 5). Pierwszy sposób oceny, określany jako anatomiczny, zalecany jest w krajach, w których nie ma możliwości oceny receptora estrogenowego (ER), progesteronowego (PgR) i receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2) (Tabela 6). W krajach rozwiniętych, gdzie ocena czynników predykcyjnych jest dostępna, zalecane jest stosowanie prognostycznego stopnia zaawansowania klinicznego, w skład którego wchodzi dodatkowo ocena stopnia złośliwości, stan receptorów i ewentualnie profil molekularny Oncotype DX.

Analiza trzech cech choroby nowotworowej: wielkości guza pierwotnego – T (ang. *Tumor*), stan regionalnych węzłów chłonnych – N (ang. *Lymph nodes*) i brak lub obecność przerzutów odległych/wisceralnych – M (ang. *Metastasis*) pozwala na wyodrębnienie 5 stopni zaawansowania raka piersi: 0, I, II, III i IV [7], [18]. Cardoso i wsp. 2019 [50] stworzyli schemat grupowania poszczególnych stopni zaawansowania raka piersi (Tabela 7).

Tabela 5. Klasyfikacja TNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (2017) [6].

Klasyfikacja TNM	
T (ang. <i>Tumor</i>) – guz pierwotny nowotworu	
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Guz pierwotny nieobecny
Tis - Tis (DCIS) - Tis (LCID) - Tis (Paget)	Rak przedinwazyjny (<i>in situ</i>) - Rak przewodowy <i>in situ</i> - Rak zrazikowy <i>in situ</i> - Choroba Pageta brodawki sutkowej nie związana z rakiem inwazyjnym lub/i z rakiem <i>in situ</i> (DCIS lub/i LCIS) w głębiej leżącej tkance gruczołowej
T1 - T1mi - T1a - T1b - T1c	Rak naciekający ≤ 20 mm - Rak mikronaciekający ≤ 1 mm - Rak naciekający > 1 mm i ≤ 5 mm - Rak naciekający > 5 mm i ≤ 10 mm - Rak naciekający > 10 mm i ≤ 20 mm
T2	Rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm
T3	Rak naciekający > 50 mm
T4 - T4a - T4b - T4c - T4d	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej) - Naciekanie ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych) - Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego - T4a+T4b jednocześnie - Rak zapalny
N (ang. <i>Lymph nodes</i>) – stan regionalnych węzłów chłonnych	
NX	Nie można ocenić węzłów chłonnych
N0 - N0(i-) - N0(i+) - N0(mol-) - N0(mol+)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych - Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC - Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) ≤ 0,2 mm lub < 200 komórek - Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE lub molekularnym - Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC

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

IHC – badanie immunohistochemiczne; HE – badanie histologiczne.

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

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

T – guz pierwotny nowotworu (ang. *Tumor*); N – stan regionalnych węzłów chłonnych (ang. *Lymph nodes*); M – przerzuty odległe (ang. *Metastases*).

Tabela 7. Schemat pogrupowania poszczególnych stopni zaawansowania raka piersi [50].

Poszczególne stopnie zaawansowania raka piersi	
Stopień 0. Przedinwazyjny nowotwór ograniczony do piersi (TisN0M0)	
Stopień I. Guz jest mały i ograniczony do tkanki piersi lub obecne są przerzuty raka w węzłach chłonnych w pobliżu piersi	
IA	- guz jest nie większy niż 20 mm i jest ograniczony do piersi (T1N0M0)
IB	- brak dowodów na obecność pierwotnego guza (T0) lub średnica guza nie przekracza 20 mm (T1), ale mikropzerzuty (nie większe niż 2 mm) są obecne po tej samej stronie w obrębie I/II piętra węzłów chłonnych pachowych; - węzły chłonne są ruchome (N1mi); - brak odległych przerzutów (M0)
Stopień II. Guz znajduje się w piersi lub w pobliskich węzłach chłonnych lub w piersi i węzłach chłonnych	
IIA	- nie ma dowodów na obecność pierwotnego guza (T0) lub guz jest nie większy niż 20 mm średnicy (T1); występują przerzuty do węzłów chłonnych pachowych po tej samej stronie, węzły chłonne są ruchome (N1), brak odległych przerzutów (M0); - guz jest większy niż 20 mm ale nie większy niż 50 mm średnicy (T2) i jest ograniczony do piersi (N0), brak odległych przerzutów (M0)
IIB	- guz jest większy niż 20 mm ale nie większy niż 50 mm średnicy (T2); występują przerzuty do węzłów chłonnych pachowych po tej samej stronie i węzły chłonne są ruchome (N1); nie występują przerzuty odległe (M0); - guz ma średnicę większą niż 50 mm (T3) i jest ograniczony do piersi (N0); nie występują przerzuty odległe (M0)
Stopień III. Guz rozprzestrzenił się z piersi do sąsiadujących węzłów chłonnych, do skóry piersi lub do ściany klatki piersiowej	
IIIA	- nie ma dowodów na obecność pierwotnego guza (T0) lub guz jest nie większy niż 20 mm średnicy (T1) lub guz jest większy niż 20 mm, ale nie większy niż 50 mm średnicy (T2) lub guz jest większy niż 50 mm średnicy (T3); występują przerzuty do węzłów chłonnych pachowych po tej samej stronie w obrębie I/II piętra, węzły chłonne są nieruchome lub w pakietach (N2); brak odległych przerzutów (M0); - guz ma średnicę większą niż 50 mm (T3); przerzuty występują w obrębie I/II piętra węzłów chłonnych pachowych i węzły chłonne są ruchome (N1); brak odległych przerzutów (M0)
IIIB	- guz (o dowolnym rozmiarze) naciekający na ścianę klatki piersiowej i/lub skórę (T4); węzły chłonne nie są zajęte (N0) lub obecne są przerzuty do węzłów chłonnych pachowych po tej samej stronie; węzły chłonne są ruchome (N1) lub węzły chłonne są nieruchome lub w pakietach (N2); brak przerzutów odległych (M0)
IIIC	- guz dowolnego stadium (dowolne T); przerzuty są obecne w węzłach chłonnych pachowych w obrębie III piętra po tej samej stronie, w węzłach piersiowych wewnętrznych z wyczuwalnym przerzutem do węzłów chłonnych pachowych w obrębie I/II piętra lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych po tej samej stronie (N2 lub N3); nie występują przerzuty odległe (M0)
Stopień IV. Nowotwór rozprzestrzenił się do innych narządów ciała (dowolne T, dowolne N i M1)	

T – guz pierwotny nowotworu (ang. *Tumor*); N – stan regionalnych węzłów chłonnych (ang. *Lymph nodes*); M – przerzuty odległe (ang. *Metastases*).

W związku z tym, że poszczególne podtypy nowotworu piersi różnią się wieloma cechami biologicznymi, dodatkowo ocenia się stopień ich złośliwości histologicznej (ang. *Grade; G*), przy czym nie dotyczy to raka mikroinwazyjnego. Obecnie, według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia i *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, stopień złośliwości histologicznej określa się wyłącznie na podstawie

klasyfikacji *Nottingham Histologic Grade*, opracowanej przez Blooma-Richardsona-Scraffa, w modyfikacji Elsona i Ellisa.

Tabela 8. Ocena stopnia złośliwości histologicznej raka piersi według Nottingham Histologic Grade [6].

	Wynik
Formowanie cewek i gruczołów	
> 75%	1
10-75%	2
< 10%	3
Polimorfizm jądrowy (stopień atypii jąder)	
Małe, regularne, jednorodne	1
Umiarkowanie powiększone i niejednorodne	2
Wyraźnie pleomorficzne	3
Liczba figur podziału komórek raka (indeks mitotyczny)	
Zależy od wielkości pola widzenia mikroskopu	1-3
Ostateczna ocena stopnia złośliwości obejmująca zsumowanie powyższych wyników	
Stopień 1 (ang. Grade 1)	3-5
Stopień 2 (ang. Grade 2)	6-7
Stopień 3 (ang. Grade 3)	8-9

Rak piersi wysokiego ryzyka

W przypadku wczesnego raka piersi, tj. w stadium 0, I lub II, bez przerzutów, wyróżnić można podgrupę pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby (tj. pacjenci wysokiego ryzyka). O ile w przypadku pacjentów z rakiem potrójnie receptorowo ujemnym (HER2-ujemny, HR-ujemny) wszyscy pacjenci kwalifikowani są do grupy wysokiego ryzyka z uwagi na agresywność i oporność na leczenie tego typu raka, o tyle w populacji z HER2-ujemnym, ale HR-dodatnim rakiem piersi istnieją rozbieżności i niejasności co do określenia grupy wysokiego ryzyka. W Charakterystyce Produktu Leczniczego Lynparza® [5] nie przedstawiono definicji wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka, natomiast w badaniu o akronimie OlympiA oceniającym skuteczność olaparybu w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi, grupę wysokiego ryzyka definiowano jako:

- u pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię neoadjuwantową: występowanie resztkowego inwazyjnego raka w piersi i/lub w usuniętych węzłach chłonnych (niecałkowita odpowiedź histopatologiczna) w momencie przeprowadzania operacji chirurgicznej u pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi lub rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych; konieczność uzyskania wyniku ≥ 3 w skali CPS&EG, ustalonego w oparciu o ocenę stopnia klinicznego zaawansowania choroby przed leczeniem i ocenę histopatologicznego zaawansowania choroby po leczeniu oraz obecność receptorów estrogenowych i stopień złośliwości histologicznej u pacjentów z obecnością receptorów hormonalnych;
- u pacjentów, którzy otrzymywali chemioterapię adjuwantową: występowanie choroby z zajęciem węzłów lub bez zajęcia węzłów, a guz pierwotny musiał mieć ≥ 2 cm u pacjentów z potrójnie

ujemnym rakiem piersi lub zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych potwierdzone badaniem histopatologicznym u pacjentów HER2-ujemnych, HR-dodatnich [5].

Grupę wysokiego ryzyka określa się na podstawie wielu biomarkerów prognostycznych i predykcyjnych, do których należy obecność bądź brak receptorów hormonalnych, rozmiar guza pierwotnego, stopień zaawansowania nowotworu, obecność inwazji naczyń limfatycznych, wskaźnik znakowania Ki-67 (LI), obecność resztkowej masy nowotworu, liczba regionalnych węzłów chłonnych z przerzutami lub obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachowych [142]. Garutti i wsp. 2022 podjęli się określenia definicji wczesnego HER2-ujemnego, HR-dodatniego raka piersi wysokiego ryzyka [143]. Przedstawione zostały cechy uznane przez panelistów za wysoce istotne dla nawrotu raka piersi HR+/HER2-ujemnego, usuniętego chirurgicznie, takie jak: stopień histologiczny raka piersi, uwzględniający powstawanie kanalików, pleomorfizm jądrowy i aktywność mitotyczną, zidentyfikowany jako istotny czynnik prognostyczny u pacjentów z rozpoznaniem raka HR+/HER2-ujemnego w kilku randomizowanych badaniach i dużych seriach przypadków [144], [145], [146], zarówno w krótkiej [147] lub długoterminowej obserwacji [148]. Ponadto zaobserwowano, że istnieje związek pomiędzy niektórymi typami histologicznymi raka piersi a rokowaniem. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia z 2019 r. [149] wśród raków piersi HR+, inwazyjny rak kanalikowy charakteryzuje się dobrym rokowaniem [150].

Jednak jednym z najważniejszych wskaźników prognostycznych dla chorych na raka piersi we wczesnym stadium jest obecność lub brak zajęcia węzłów chłonnych pachowych. Zakłada się, że u wielu pacjentów we wczesnym stadium choroby już w momencie rozpoznania obecne są mikroprzerzuty odległe, znacznie pogarszające stan pacjenta i możliwość wyleczenia ze względu na narażenie na ryzyko późniejszego rozwoju choroby przerzutowej [142]. Zajęcie węzłów chłonnych wiąże się z gorszym rokowaniem zarówno w perspektywie krótko- jak i długoterminowej obserwacji pacjentów z rakiem piersi HR+/HER2-ujemnym. Rokowanie dla pacjentów pogarsza się stopniowo wraz ze wzrostem liczby zajętych węzłów [143]. W badaniu BIG 1-98, w którym wzięło udział 7707 pacjentów, zajęcie węzłów chłonnych było istotnie związane z ryzykiem nawrotu choroby w pierwszych latach po rozpoznaniu [147]; wskaźnik 5-letniego przeżycia pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych wynosił 82,8% w porównaniu z 73,0% dla 1–3 zajętych węzłów, 45,7% dla 4–12 zajętych węzłów i 28,4% dla ≥ 13 zajętych węzłów [155]. Co istotne, w metaanalizie przeprowadzonej przez Pan i wsp. w 2017 roku wśród pacjentów z chorobą T1 (rak naciekający ≤ 20 mm) ryzyko wznowy odległej wynosiło 13,0%, jeśli nie obserwowano zajęcia węzłów chłonnych (pT1N0), 20,0% jeśli zidentyfikowano od jednego do trzech zajętych węzłów chłonnych (pT1pN1a) i 34,0% dla pacjentów z zajęciami więcej niż czterema węzłami (pT1pN2a). Wśród pacjentów z chorobą T2 (rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm) ryzyko wznowy odległej wynosiło 19,0% przy pT2pN0, 26,0% przy pT2pN1a i 41,0% przy pT2pN2a [148]. Nawet wśród pacjentów, którzy osiągnęły całkowitą odpowiedź patologiczną po leczeniu neoadiuwantowym, obecność

zajęcia węzłów chłonnych w początkowej fazie klinicznej pozostawała istotnym czynnikiem ryzyka nawrotu [151]. Garutti i wsp. 2022 uznali, że do grupy wysokiego ryzyka powinni być zaliczani pacjenci ze stanem węzłów chłonnych N2/N3, czyli z zajęzłymi ≥ 4 węzłami chłonnymi [143]. Z kolei wytyczne ASCO dotyczące optymalnej chemioterapii adjuwantowej i celowanej w leczeniu wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka abemacyklidem w skojarzeniu z terapią hormonalną, na podstawie badania Harbeck i wsp. 2021 [153], [154], określają grupę wysokiego ryzyka jako pacjentów z co najmniej czterema zajęzłymi węzłami chłonnymi pachowymi lub zajęzłym od 1 do 3 węzłami chłonnymi z obecnością jednej lub więcej z następujących cech: stopień histologiczny o wysokim ryzyku, wielkość guza ≥ 5 cm lub wskaźnik Ki-67 $\geq 20,0\%$ [152]. Dodatkowo do grupy ryzyka w praktyce klinicznej kwalifikuje się także pacjentów z obecnością choroby resztkowej po zabiegu chirurgicznym [113], [115].

W praktyce klinicznej do identyfikacji pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu można zastosować różne metody, prawdopodobnie w oparciu o lokalną praktykę i doświadczenie kliniczne. Jednym ze zwalidowanych wskaźników jest CPS&EG, który ma na celu określenie ryzyka nawrotu u pacjentów z HR-dodatnim/HER2-ujemnym rakiem, po chemioterapii neoadiuwantowej i zabiegu chirurgicznym czy pacjentów z rakiem potrójnie-receptorowo ujemnym. Wskaźnik ten uwzględnia następujące składowe: status receptorów estrogenowych i stopień zaawansowania guza ze stadium klinicznym przed leczeniem i stadium patologicznym po leczeniu [116], [121].

Tabela 9. Punktacja ryzyka w raku piersi wg wskaźnika CPS&EG [116].

Stopień zaawansowania		Punkty
Stadium kliniczne wg AJCC	I	0
	IIA	0
	IIB	1
	IIIA	1
	IIIB	2
	IIIC	2
Stadium patologiczne wg AJCC	0	0
	I	0
	IIA	1
	IIB	1
	IIIB	1
	IIIC	2
Status receptorów	Bez ekspresji receptorów estrogenowych	1
Stopień „jądrowy” (nuclear grade)	3	1

Możliwy wynik do uzyskania w skali CPS&EG oblicza się sumując punkty w każdej z 4 kategorii; wynik końcowy mieści się w zakresie od 0 do 6 punktów; wyższy wynik świadczy o większym ryzyku nawrotu choroby [116]. W Polsce wskaźnik ten jest rzadko stosowany.

2.1.2. RAK PIERSI A MUTACJE W GENACH *BRCA*

Rak piersi o podłożu uwarunkowanym genetycznie dotyczy około 5,0-10,0% chorych pacjentów. W tej grupie wyróżniamy najwyższą, wysoką i umiarkowaną predyspozycję do zachorowania na raka, w zależności od stopnia penetracji zmutowanego genu [6], [11]. W praktyce klinicznej zespół o najwyższej predyspozycji wiąże się z obecnością dziedzicznej mutacji supresorowych genów o wysokiej penetracji: *BRCA1* i *BRCA2*. Okazuje się, że nosicielstwo tych mutacji osiąga 3,0-5,0% w całkowitej populacji chorych a ich obecność związana jest z ponad 10-krotnie większym ryzykiem zachorowania (o 45,0-65,0%) [6].

Geny *BRCA1* i *BRCA2* należą do genów supresorowych, których produkty białkowe pełnią istotną funkcję w mechanizmie naprawy materiału genetycznego i zapewniają stabilność genetyczną komórki. Funkcją białka BRCA1 jest udział w naprawie podwójnych pęknięć DNA w procesie rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous recombination*; HRR) i w regulacji transkrypcji. Brak lub niska ekspresja białka BRCA1 powoduje włączenie innych niż rekombinacja homologiczna mechanizmów naprawy DNA, tj. przez niehomologiczne łączenie końców. Prowadzi to do niestabilności genetycznej, ponieważ tylko mechanizm rekombinacji homologicznej zapewnia całkowite, dokładne odtwarzanie informacji genetycznej zawartej w uszkodzonym fragmencie DNA.

Osoby będące nosicielami germinalnych mutacji w genach *BRCA* zapadają na chorobę w młodszym wieku, doświadczają odległych i wielonarządowych przerzutów częściej i szybciej niż osoby niebędące nosicielami mutacji w genach *BRCA* i mają gorsze przeżycie wolne od nawrotów choroby. Większość nowotworów rozwijających się u osób z mutacją genu *BRCA1* wykazuje fenotyp raka potrójnie receptorowo ujemnego lub typu bazalnego, co potwierdzono za pomocą badań immunohistochemicznych i analiz ekspresji genów przeprowadzonych z użyciem mikromacierzy [10], [12].

Brak receptorów estrogenowych czy progesteronowych w guzie stwierdza się w 80,0% przypadków raka piersi uwarunkowanego mutacją w *BRCA1*, a brak nadekspresji receptora HER2 lub amplifikacji genu *ErbB2* (kodującego receptor HER2) - w 90,0% [40]. Raki piersi, w których obserwuje się mutacje w genie *BRCA1* i raki potrójnie receptorowo ujemne cechuje większe zaawansowanie kliniczne choroby w chwili rozpoznania, niski stopień zróżnicowania histologicznego (stopień złośliwości histologicznej G3

według klasyfikacji Blooma-Richardsona), agresywny przebieg kliniczny, szybki wzrost guza pierwotnego, wczesny nawrót choroby po leczeniu, jak i szybkie pojawienie się przerzutów odległych [10], [12].

Wpływ obecności mutacji germinalnej *BRCA* (*gBRCA*) na raka piersi:

- pacjenci z potwierdzoną obecnością germinalnej mutacji *BRCA* chorują w młodszym wieku (średnio 40-46 lat w momencie diagnozy, w porównaniu do średnio 65 lat, dla chorych, którzy nie są nosicielami germinalnej mutacji *BRCA*);
- obecność mutacji *gBRCA* zwiększa ryzyko nawrotu choroby;
- obecność mutacji *gBRCA* pogarsza przeżycie wolne od nawrotu choroby i przeżycie wolne od przerzutów odległych;
- mutacja *gBRCA* zwiększa ryzyko rozwoju przerzutów wielonarządowych i przerzutów do mózgu a przerzuty pojawiają się szybciej;
- mutacja *gBRCA* zwiększa ryzyko rozwoju raka piersi w tej samej piersi lub w piersi przeciwnej i raka jajnika: o 40,0% dla nosicieli mutacji *gBRCA1* i 18,0% dla nosicieli *gBRCA2*.

W miarę starzenia się nosicieli mutacji *BRCA1* częściej rozwijają się u nich raki z ekspresją receptorów estrogenowych (ER). Nie wiadomo jednak, czy tendencja ta odzwierciedla występowanie raków niedziedzicznych u starszych nosicieli mutacji, czy zmianę roli *BRCA1* w komórkach piersi w miarę starzenia się pacjentów [11]. W przypadku mutacji genu *BRCA2*, receptory hormonalne stwierdza się w około 65,0% przypadków raka piersi (podobnie jak w populacji ogólnej), a brak nadekspresji receptora HER2 w ponad 90,0% przypadków (podobnie jak w mutacji genu *BRCA1*) [40].

Kluczowe cechy raków potrójnie receptorowo ujemnych, typu bazalnego (ang. *basal-like*) i raków związanych z mutacją *BRCA1* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Główne cechy raków piersi: potrójnie receptorowo ujemnego, typu bazalnego (ang. *basal-like*) i związanego z mutacjami w *BRCA1* w porównaniu z innymi podtypami raka piersi* [11].

Cechy charakterystyczna	Podtyp raka piersi			
	Potrójnie receptorowo ujemny	Bazalny (ang. <i>basal-like</i>)	Związany z <i>BRCA1</i>	Inne podtypy
Cechy morfologiczne				
Typ histologiczny	Najczęściej występuje rak przewodowy nieokreślonego typu; występują także specjalne typy raka piersi	Najczęściej występuje rak przewodowy nieokreślonego typu; występują także specjalne typy raka piersi	Najczęściej występuje rak przewodowy nieokreślonego typu	Różne

Cechy charakterystyczna	Podtyp raka piersi			
	Potrójnie receptorowo ujemny	Bazalny (ang. <i>basal-like</i>)	Związany z <i>BRCA1</i>	Inne podtypy
Stopień zróżnicowania histologicznego	Najczęściej 3, czasem 2	Najczęściej 3	Najczęściej 3	Różne
Rdzeniasty lub nietypowy rdzeniasty	Czasem	Czasem	W jednej ósmej przypadków	Bardzo rzadko
Cechy metaplastyczne	Czasem	Czasem	Opisano rzadkie przypadki	Bardzo rzadko
Ekspresja potwierdzona w badaniach immunohistochemicznych				
Receptor estrogenowy	Ujemne (z definicji)	Na ogół ujemne	Na ogół ujemne	Na ogół dodatnie
Receptor progesteronowy	Ujemne (z definicji)	Prawie zawsze ujemne	Na ogół ujemne	Na ogół dodatnie
HER2	Ujemne (z definicji)	Na ogół ujemne	Na ogół ujemne	Na ogół ujemne
EGFR	Często dodatnie	Na ogół dodatnie	Na ogół dodatnie	Na ogół ujemne
CK5 lub CK17	Często dodatnie	Prawie zawsze dodatnie	Na ogół dodatnie	Na ogół ujemne
Cyklina E	Na ogół dodatnie	Na ogół dodatnie	Na ogół dodatnie	Na ogół ujemne
Rokowanie				
Rokowanie w pierwszych 5 latach od rozpoznania	Pośrednie	Ogólnie złe	Ogólnie złe	Ogólnie dobre
Odległy nawrót 10 lat od rozpoznania	Rzadko	Bardzo rzadko	Rzadko, ale duże ryzyko kolejnych raków pierwotnych	Bardzo zmienne

CK – cytokeratyna; EGFR – receptor naskórkowego czynnika wzrostu; HER2 – receptor typu 2 ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu; PARP – polimeraza poli(ADP-rybozy); TP53 – gen kodujący białko nowotworowe p53.

Obecność mutacji *BRCA* zwiększa również ryzyko zachorowania na raka przewodu pokarmowego - żołądka, jelita grubego, trzustki oraz raka jajnika, jajowodu czy otrzewnej u kobiet w porównaniu z kobietami w tym samym wieku w populacji ogólnej, a także raka prostaty u mężczyzn [109], [110].

2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I PROFILAKTYKA RAKA PIERSI

2.2.1. CZYNNIKI RYZYKA

Etiologia zachorowania na raka piersi jest złożona i nie do końca poznana, niemniej udało się zidentyfikować wiele czynników, które zwiększają ryzyko jego wystąpienia.

Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju raka piersi jest starszy wiek, a następnie: nosicielstwo mutacji niektórych genów, przede wszystkim *BRCA1* i *BRCA2*, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku, pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku,

późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, długotrwała antykoncepcja hormonalna, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, nadwaga i otyłość, a także ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego [6].

Tabela 11. Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi [9], [18].

Czynnik ryzyka	Opis
Płeć	<ul style="list-style-type: none"> rak piersi najczęściej występuje u kobiet; na sto nowych zachorowań na raka piersi jedno występuje u mężczyzny
Wiek	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko zachorowania na raka piersi u obu płci wzrasta wraz z wiekiem; wśród kobiet przed 45. rokiem życia występuje on rzadko, a większość zachorowań tj. około 80,0% dotyczy kobiet po 50. roku życia
Czynniki genetyczne	<ul style="list-style-type: none"> prawdopodobieństwo zachorowania na raka piersi wśród kobiet wzrasta wraz z liczbą krewnych 1. stopnia (matka, siostra, córka) chorych na ten nowotwór, zwłaszcza w młodym wieku; najpewniejszym kryterium dziedzicznego raka piersi jest stwierdzenie mutacji genów supresorowych <i>BRCA1/BRCA2</i> (zespół wysokiej skłonności do dziedzicznego raka piersi); u kobiet z mutacją genów <i>BRCA</i> życiowe ryzyko wystąpienia raka piersi wynosi 80,0%, a raka jajnika 30,0%. W rodzinach z dziedzicznym rakiem piersi występują również inne nowotwory (np. rak jajnika, jelita grubego, trzonu macicy, prostaty, trzustki); innymi genami, których mutacja może zwiększać ryzyko zachorowania na raka piersi, są geny: <i>ATP, BRIP1, TP3, CHEK i PTEN</i>
Czynniki reproduktywne/hormonalne	<ul style="list-style-type: none"> wczesna pierwsza miesiączka lub menopauza występująca po 55. roku życia (czyli czynniki wydłużające narażenie powstającej tkanki gruczołowej piersi na estrogeny i progesteron) zwiększają ryzyko zachorowania. Im dłuższy czas narażenia, tym większe ryzyko zachorowania; brak ciąży lub późny wiek pierwszej donoszonej ciąży zwiększa ryzyko zachorowania (urodzenie pierwszego dziecka ma wpływ na ostateczne ukształtowanie się nabłonka gruczołu mlekowego, co zmniejsza ryzyko raka piersi). Kobiety, które nie rodziły lub przeżyły pierwszą donoszoną ciążę po 30. r.ż. mają dwa razy większe ryzyko zachorowania, niż te, które przeżyły ją przed 20. r.ż. Największy wzrost ryzyka dotyczy kobiet z pierwszą donoszoną ciążą po 35. r.ż. (w tej grupie ryzyko jest nawet wyższe niż u nieródek). Rola karmienia piersią jest wciąż dyskusyjna. Niektórzy autorzy uważają, że ma ono wpływ chroniący przed zachorowaniem na raka piersi; stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych z estrogenami i/lub hormonalnej terapii zastępczej opartej na estrogenach i gestagenach zwiększa ryzyko zachorowania na raka piersi
Styl życia	<ul style="list-style-type: none"> wpływ stylu życia na ryzyko zachorowania na raka piersi jest trudny do jednoznacznego określenia; wyniki badań wskazują na związek między nadmiernym spożywaniem tłuszczu oraz nadwagą a wzrostem ryzyka zachorowania na raka piersi (nadmiar tkanki tłuszczowej zaburza równowagę hormonalną, sprzyjając w ten sposób rozwojowi raka piersi); spożycie alkoholu również zwiększa ryzyko raka piersi i nie zależy od rodzaju alkoholu; nie wykazano wpływu palenia papierosów na ryzyko raka piersi
Gęstość tkanki gruczołowej	<ul style="list-style-type: none"> kobiety z tzw. gęstą tkanką gruczołową mają większe ryzyko zachorowania na raka piersi
Zmiany łagodne	<ul style="list-style-type: none"> niektóre zmiany łagodne występujące w piersiach, przebiegające z obecnością rozrostu atypowego, np. atypowy rozrost przewodowy i atypowy rozrost zrakikowy, powodują wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi
Inne nowotwory w przeszłości	<ul style="list-style-type: none"> rak piersi w przeszłości ponad trzykrotnie zwiększa ryzyko zachorowania na raka drugiej piersi; rak jajnika i rak trzonu macicy w wywiadzie zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi
Promieniowanie jonizujące	<ul style="list-style-type: none"> promieniowanie jonizujące może powodować wzrost ryzyka zachorowania na raka piersi, np. w przypadku radioterapii na obszar klatki piersiowej u kobiet przed 30. rokiem życia

Rak piersi charakteryzuje się dziedziczną predyspozycją do zachorowania, a zespół najwyższej predyspozycji genetycznej najczęściej wiąże się z występowaniem mutacji w supresorowych genach o wysokiej penetracji *BRCA1* i/lub *BRCA2* [6], [40].

Obecnie stosowana klasyfikacja, zalecana przez Amerykańskie Kolegium Genetyki Medycznej i Genomiki (ang. *American College of Medical Genetics and Genomics*; ACMG), wyróżnia 5 klas patogenności wariantów mutacji:

- klasa 1 – wariant niepatogenny;
- klasa 2 – wariant prawdopodobnie niepatogenny;
- klasa 3 – wariant o niejasnym znaczeniu klinicznym (ang. *Variant of unknown clinical significance*; VUS);
- klasa 4 – wariant prawdopodobnie patogenny;
- klasa 5 – wariant patogenny [138].

Za mutacje, czyli zmiany o istotnym znaczeniu klinicznym, uznaje się warianty klasy 4. i 5. [111]. Mutacje patogenne w obrębie genów powodują utratę ich funkcji i w konsekwencji zwiększają podatność na zachorowania na nowotwory złośliwe, w tym głównie na raka piersi i raka jajnika, a także raka jajowodu oraz raka otrzewnej. Mimo że nosicielstwo mutacji jest niezależne od płci, kobiety są bardziej zagrożone zachorowaniem [12], [40].

Genetyczna podatność na raka piersi lub raka jajnika może być związana z mutacjami w innych genach, z których część jest związana ze znanymi zespołami raka dziedzicznego, takimi jak *p53* (Zespół Li Fraumeni), *PTEN* (Zespół Cowden), *CDH1*, *STK11*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*. Wysoka predyspozycja towarzyszy sytuacji, w której w badaniach nie udaje się wykryć dziedzicznych mutacji, ale występuje częsta zapadalność na raka w rodzinie [6], [51]. Powiązanie ryzyka raka z innymi genami, takimi jak *PALB2*, *CHEK2*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D* i *BRIP1* jest nadal w fazie badań lub walidacji klinicznej [75]. Model wielogenowej podatności na genetycznie uwarunkowanego raka piersi zakłada, że współistnienie kilku genów o mniejszym znaczeniu w powstawaniu raka i wpływ określonych czynników środowiskowych może zwiększać ryzyko zachorowania [6].

W ogólnej, nioselekcjonowanej populacji, ryzyko nosicielstwa mutacji w genach *BRCA* szacuje się na 0,2–0,3%, a szacunkowa liczba nosicieli, jak i nosicieli w polskiej populacji, określona została na około 100 000, co stanowi 0,51% aktualnej populacji Polski. Wystarczy jedna kopia zmutowanego genu *BRCA* otrzymanego od ojca lub od matki, z prawdopodobieństwem 50% jej odziedziczenia, aby pojawiło się podwyższone ryzyko zachorowania na nowotwory *BRCA*-zależne.

Ryzyko rozwoju raka piersi u nosicieli mutacji *BRCA1* zwiększa się z wiekiem. O ile w tej grupie skumulowane ryzyko zachorowania do 30. roku życia oszacowano na mniej niż 2,0%, to już w przedziale do 50 lat wynosi 30,0%, a do 75. roku życia około 66,0%. Zmiany obustronne występują w prawie 30,0% przypadków, a zachorowania obserwowane są w młodym wieku; średni wiek zachorowania na raka piersi przypada odpowiednio na około 45. rok życia, a przykładowo, średnia wieku zachorowania

dla jednej z mutacji w genie *BRCA1* (mutacji w egzonie 13.) wynosi 41 lat. U nosicieli mutacji *BRCA2* ryzyko zachorowania na raka piersi mieści się w granicach 31,0–56,0%, a szczyt zachorowań przypada około 52. roku życia, czyli 7–10 lat później niż u nosicieli mutacji *BRCA1* [6], [15], [40].

Do najważniejszych cech kliniczno-rodowodowych związanych ze zwiększonym prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2* należą:

- potwierdzona obecność mutacji *BRCA* w rodzinie;
- zachorowanie na raka piersi przed 40. rokiem życia;
- mnogie zachorowania na raka piersi i/lub jajnika w rodzinie;
- przypadki zachorowań na inne nowotwory u tej samej osoby, zwłaszcza jeśli jednym z nich jest rak jajnika;
- obustronny rak piersi;
- rak piersi potrójnie receptorowo ujemny u kobiet przed menopauzą;
- rak rdzeniasty lub nietypowy rdzeniasty;
- pochodzenie aszkenazyjskie [6].

W ocenie indywidualnego ryzyka zachorowania na raka piersi oraz prawdopodobieństwa nosicielstwa mutacji wykorzystuje się różne programy komputerowe. W większości państw progami w kwalifikacji do wykonania badań w kierunku mutacji w genach *BRCA1/2* jest prawdopodobieństwo ich wystąpienia na poziomie 10% (w Wielkiej Brytanii 20%) [6].

Zdefiniowane na podstawie kryteriów kliniczno-rodowodowych oraz wyników badań molekularnych pochodzących z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka, zachorowania na raka piersi stanowią około 0,5–1,0% ogólnej populacji kobiet w Polsce [6], [51].

Tabela 12. Grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi/jajnika [6].

Grupa najwyższego ryzyka			
Ponad 10-krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z ogólną populacją*		Potwierdzona mutacja <i>BRCA1/2</i>	
		Obciążający wywiad rodzinny: ≥ 3 zachorowania u krewnych I lub II stopnia (łącznie z probantką)	
		Krewne I stopnia, u których doszło do metachronicznych lub synchronicznych zachorowań na raka piersi i jajnika	
Ryzyko zachorowania (%)			
Kobiety [^]		Wiek	
		do 40 r.ż.	do 80 r.ż.
Rak piersi	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	21,0% 17,0%	56,0–84,0% 45,0–85,0%
Rak jajnika/jajowodu	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	5,0% 2,0%	36,0–62,0% 10,0–27,0%
Mężczyźni [#]		Wiek	

Grupa najwyższego ryzyka			
		do 40 r.ż.	do 80 r.ż.
Rak piersi	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	brak danych brak danych	1,2% 7,0%
Grupa wysokiego ryzyka			
4–10-krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z ogólną populacją*		Bez potwierdzenia mutacji <i>BRCA1</i>	
		Obciążający wywiad rodzinny: 2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50. rż.	

* Jeden z wymienionych warunków. ^ Wzrost ryzyka zachorowania raka trzonu i szyjki macicy, otrzewnej, jelita grubego, trzustki, żołądka, czerniaka oka oraz choroby rozrostowe układu krwiotwórczego i limfatycznego. # Wzrost ryzyka zachorowania na raka gruczołu krokowego, jelita grubego, trzustki, żołądka, czerniaka oka oraz choroby rozrostowe układu krwiotwórczego i limfatycznego.

2.2.2. PROFILAKTYKA RAKA PIERSI

Ponieważ rak piersi przez długi okres rozwija się bezobjawowo i bezboleśnie, wiedza o czynnikach ryzyka zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania jest szczególnie istotna, a kwalifikacja chorych do określonych grup ryzyka umożliwia podjęcie wzmożonych działań profilaktycznych. Jednocześnie należy podkreślić, że klasyfikacja pacjentów do grupy wysokiego ryzyka rozwoju raka piersi nie oznacza automatycznie pewności zachorowania, a brak czynników ryzyka zachorowania nie daje gwarancji niewystąpienia tej choroby [15].

Możliwości profilaktyki pierwotnej, obejmującej działania, które mają na celu zapobieganie zachorowaniu na raka piersi, są ograniczone. Profilaktyka pierwotna opiera się przede wszystkim na podnoszeniu świadomości w zakresie udowodnionych naukowo czynników ryzyka zachorowania na raka piersi. Do modyfikowalnych czynników należą: odpowiednie nawyki żywieniowe, unikanie nadwagi i otyłości, utrzymanie właściwej masy ciała, regularna aktywność fizyczna, ograniczanie spożycia alkoholu, unikanie palenia tytoniu a w przypadku kobiet ograniczanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej lub nawet wczesne macierzyństwo i karmienie piersią [6], [15].

W przypadku wykrywania raka piersi jedyną skuteczną populacyjną metodą są badania zaliczane do profilaktyki wtórnej, mające na celu jak najwcześniejsze wykrycie nowotworu poprzez wykonywanie odpowiednich badań przesiewowych jeszcze w okresie bezobjawowym (fazie przedinwazyjnej) [6]. Do badań takich należy przede wszystkim mammografia i badanie fizykalne. Mammograficzne badania przesiewowe mogą zredukować ryzyko zgonu z powodu raka piersi o 20,0-30,0% [9]. Taki efekt jest możliwy do osiągnięcia przy masowym, powtarzalnym charakterze badań przesiewowych prowadzonych w odpowiedniej wiekowo grupie populacyjnej [9]. W Europie zalecane jest wykonywanie badań mammograficznych w celach profilaktycznych u kobiet w wieku 50-69 lat, co 2-3 lata. U młodszych kobiet nie zaleca się wykonywania przesiewowych badań mammograficznych, ze względu na budowę ich gruczołu piersiowego (dużo tkanki gruczołowej) i związaną z nią obniżoną czułość mammografii. Do

oceny wyników badań mammograficznych, ultrasonograficznych i badania z użyciem rezonansu magnetycznego stosuje się system oceny *Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS)*, opracowany przez Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (ang. *American College of Radiology; ACR*).

Tabela 13. Kategorie końcowych wniosków według systemu BIRADS (dotyczy badań mammograficznych, ultrasonograficznych i z użyciem rezonansu magnetycznego) [6].

Kategoria	Opis	Uwagi
0	Ocena niekompletna	Konieczne dodatkowe badania obrazowe
1	Prawidłowy obraz piersi	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa – 0%
2	Zmiana łagodna	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa – 0%
3	Zmiana prawdopodobnie łagodna	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa, nie przekracza 2,0%. Standardowe postępowanie obejmuje obserwację i badanie kontrolne. BIRADS 3 w MMG i USG jest obecnie wskazaniem do wykonania badania kontrolnego po 6 miesiącach i jeśli zmiana jest stabilna – po kolejnych 6 miesiącach, a następnie po 12 miesiącach i kolejnych 12 miesiącach.
4	Zmiana podejrzana	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa, zawiera się w granicach 2,0-95,0%, zalecana weryfikacja mikroskopowa. W MMG i USG kategorię 4 dzieli się na 3 podkategorie: - 4A – prawdopodobieństwo zmiany złośliwej >2,0% do ≤10,0%, - 4B – prawdopodobieństwo zmiany złośliwej >10,0% do ≤50,0%, - 4C – prawdopodobieństwo zmiany złośliwej >50,0% do ≤95,0%
5	Zmiana złośliwa	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa, przekracza 95,0%. Konieczna weryfikacja mikroskopowa. Ujemny wynik badania mikroskopowego materiały biopsyjnego nie wyklucza złośliwego charakteru zmiany i nie zwalnia z konieczności wykonania operacji. Jeśli przewiduje się zastosowanie indukcyjnego leczenia systemowego, konieczne jest uzyskanie rozpoznania histopatologicznego na podstawie materiału pochodzącego z biopsji gruboigłowej, biopsji wspomaganiej próżnią lub otwartej. Umożliwia to określenie cech morfologicznych nowotworu (stopień zróżnicowania, obecność HR i HER2), decydujących o wyborze metody leczenia
6	Rak piersi rozpoznany na podstawie wcześniej wykonanej biopsji	Rak piersi potwierdzony w biopsji przeprowadzonej przed wykonaniem ocenianego badania piersi (MMG, USG czy MR). Kategoria zarezerwowana dla badania wykonanego pomiędzy biopsją przezskórną a operacją.

MMG – badanie mammograficzne; USG – badanie ultrasonograficzne; MR – rezonans magnetyczny; HR – receptory hormonalne; HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2.

W ramach działań profilaktycznych u kobiet przed 40. rokiem życia, bez objawów nowotworu oraz bez dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia raka piersi, zaleca się wykonywanie co 3 lata lekarskich badań kontrolnych. U kobiet w wieku przedmenopauzalnym zaleca się samokontrolę piersi raz w miesiącu po miesiączce. U wszystkich kobiet z ryzykiem zachorowania na raka piersi wynoszącym co najmniej 20,0%, w tym także u nosicielek mutacji genu *BRCA1* w wieku 25-60 lat, zaleca się wykonanie raz w roku badania piersi metodą rezonansu magnetycznego, a w połowie okresu pomiędzy tymi badaniami zaleca się wykonanie mammografii lub badania ultrasonograficznego piersi [6], [15], [18].

Tabela 14. Postępowanie u osób z grup najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i/lub jajnika [6].

Postępowanie	Opis
Badania przesiewowe (łącznie czułość wszystkich procedur to ok. 95,0%)	<ul style="list-style-type: none"> - od 18. roku życia: samokontrola piersi u kobiet raz w miesiącu po miesiączce; - od 25. roku życia¹: badanie piersi przez lekarza, badania obrazowe (MR u kobiet poniżej 30. roku życia² co 6-12 miesięcy; MMG na przemian z MR u kobiet powyżej 30. roku życia; USG piersi jako badanie uzupełniające co 12 miesięcy); - od 35. roku życia co 6 miesięcy: USG dopochwowe i oznaczanie stężenia CA125 pomiędzy 5. a 10. dniem cyklu u kobiet przed menopauzą; <ul style="list-style-type: none"> - coroczne badania ginekologiczne³
Modyfikacja stylu życia i diety	<ul style="list-style-type: none"> - regularne ćwiczenia fizyczne, - utrzymanie właściwej masy ciała, - ograniczenie spożycia alkoholu, - zalecenia karmienia piersią, - unikanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej
Profilaktyka chirurgiczna	<ul style="list-style-type: none"> - profilaktyczna amputacja piersi u nosicieli mutacji <i>BRCA1/2</i> (zmniejszenie ryzyka o 90,0-95,0%), - profilaktyczna amputacja piersi u pozostałych osób z grupy najwyższego ryzyka (zmniejszenie ryzyka o 90,0%), - obustronne usunięcie przydatków u nosicieli mutacji <i>BRCA1/2</i> (zmniejszenie ryzyka raka jajnika i jajowodów u kobiet o 80,0%, zmniejszenie ryzyka raka piersi o 50,0% u nosicieli mutacji <i>BRCA2</i>)⁴
Profilaktyka farmakologiczna⁵	<ul style="list-style-type: none"> - od 35. Roku życia stosuje się tamoksifen (zmniejszenie o 50,0% względnego ryzyka zachorowania na raka piersi w grupach wysokiego ryzyka, nieustalony wpływ na ryzyko zachorowania u nosicieli mutacji <i>BRCA1/2</i>)

¹ lub od wieku 10 lat poniżej najmłodszego zachorowania w rodzinie; ² u kobiet poniżej 30. roku życia z obecnością mutacji w genach *BRCA* preferowane jest badanie MR z uwagi na niemal 2-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w następstwie wykonywania badania MG oraz na bardzo niską czułość MG w tej populacji; ³ doustne środki antykoncepcyjne — zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jajnika o 30,0–60,0%, zwiększenie ryzyka zachorowania na raka piersi; ⁴ przedwczesna menopauza wymaga krótkoterminowej hormonalnej terapii zastępczej zawierającej estrogeny; ⁵ stosowana rzadko ze względu na niepewny efekt u nosicieli mutacji *BRCA1/2* i działania niepożądane tamoksyfenu; w Polsce nie ma rejestracji i refundacji tego leku w profilaktyce; MMG – badanie mammograficzne; USG – badanie ultrasonograficzne; MR – rezonans magnetyczny; CA125 – marker raka jajnika (ang. *Carcinoma antigen 125*).

Osoby z grupy najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi związanego najczęściej z nosicielstwem mutacji *BRCA* powinny być objęte opieką poradni onkologicznej i poradni genetycznej. W grupie tej stosuje się również pierwotną profilaktykę farmakologiczną i chirurgiczną. Farmakologiczna profilaktyka hormonalna polega na stosowaniu tamoksyfenu przez 5 lat, co zmniejsza ryzyko raka piersi o 40,0%. Z kolei, obustronna prewencyjna mastektomia tj. amputacja piersi, redukuje ryzyko wystąpienia raka piersi o 90,0-95,0% u osób, u których potwierdzono mutacje predysponujące do tego nowotworu. U nosicieli mutacji w *BRCA1/2* istotną redukcję ryzyka raka piersi oraz jajnika w przypadku kobiet obserwuje się po zabiegu profilaktycznej owariektomii tj. usunięcia jajników. Usunięcie jajników przed menopauzą zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jajnika i raka piersi odpowiednio o 80,0-95,0% i 50,0% [9], [15], [18]. Bariery ograniczającymi stosowanie tych metod są możliwe powikłania pooperacyjne i psychologiczne związane z usunięciem piersi lub jajników, a w przypadku Polski także ograniczenia w dostępie do badań i finansowania testów genetycznych [15].

W Polsce istotną rolę w profilaktyce chorób nowotworowych, w tym zaawansowanego raka piersi odgrywa Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych na lata 2016-2024. Program skierowany jest przede wszystkim do szpitali i przychodni oraz do ogółu społeczeństwa, a jego celem

jest zakup dla szpitali wysokospecjalistycznego sprzętu medycznego służącego leczeniu chorób nowotworowych. Ponadto w założeniach programu znajduje się profilaktyka chorób nowotworowych m.in. poprzez promowanie zdrowego stylu życia oraz prowadzenie regularnych badań u obywateli. Jednocześnie, Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych, pomimo wskazania raka piersi jako priorytetowego obszaru terapeutycznego, nie odnosi się do zaawansowanego stadium choroby, czego skutkiem jest skupianie działań państwa na wczesnych fazach tego nowotworu [15], [18].

Aktualnie procedowany jest projekt rozporządzenia Ministra Zdrowia zmieniający rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, dotyczącego opieki nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi lub raka jajnika. Zgodnie z projektem do badania w kierunku wykrycia nosicielstwa konkretnej, zidentyfikowanej w rodzinie mutacji wykonywane metodami biologii molekularnej (PCR i jej modyfikacje, RFLP, sekwencjonowanie Sangera) kwalifikują się krewni I° osoby z rozpoznanym rakiem piersi lub rakiem jajnika, u której wykryto nosicielstwo mutacji w jednym z genów: *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2*, *TP53*, *PTEN*, *ATM*. **Wykrycie tych mutacji zwiększa ryzyko zachorowania na raka jajnika i piersi. Niemniej jednak projekt budzi kontrowersje** – eksperci skupieni w Polskim Towarzystwie Onkologicznym zauważyli, między innymi, że strategia dwuetapowa (mutacje „najczęstsze” a przy ich braku - badanie sekwencjonowania nowej generacji, jako kolejny etap diagnostyki w przypadkach obciążonych) znacznie wydłuża czas do uzyskania finalnego wyniku testu genetycznego (a ten ma istotne znaczenie w przypadku naglących decyzji dotyczących np. zakresu zabiegu operacyjnego jak kwadrantektomia/mastektomia czy linii leczenia systemowego – obie kwestie są zależne m.in. od statusu mutacyjnego osoby badanej) [122], [123].

Kolejną ważną inicjatywą realizowaną w zakresie profilaktyki chorób nowotworowych jest „Strategia Walki z Rakiem w Polsce 2015-2024” utworzona przez Polskie Towarzystwo Onkologiczne, przy współdziałaniu innych towarzystw naukowych, Ministerstwa Zdrowia, Narodowego Funduszu Zdrowia, organizacji pozarządowych, podmiotów leczniczych oraz środowisk akademickich. Celem projektu jest wskazanie głównych kierunków zmian, które poprawią populacyjne wskaźniki zachorowalności i umieralności związane z chorobami nowotworowymi w Polsce, a także jakość życia chorych na nowotwory, poprzez m.in. edukację, promowanie zdrowego sposobu odżywiania oraz aktywności fizycznej, podniesienie skuteczności badań przesiewowych w kierunku raka piersi, jak i poprzez poprawę opieki nad pacjentem i jego rodziną w zaawansowanym stadium choroby (np. poprzez rozwój sieci ośrodków opieki paliatywnej i walkę z bólem) [15], [18].

2.3. EPIDEMIOLOGIA RAKA PIERSI

2.3.1. EPIDEMIOLOGIA RAKA PIERSI NA ŚWIECIE

Szacunkowe dane Światowej Organizacji Zdrowia wskazują, że rocznie na całym świecie raka piersi rozpoznaje się u ponad 1,7 mln kobiet, a 685 000 umiera z tego powodu [18]. W 2020 roku na całym świecie zdiagnozowano 2 261 419 nowych przypadków raka piersi [93].

Rak piersi jest najczęstszym nowotworem złośliwym wśród mieszkańców krajów wysoko rozwiniętych, takich jak USA, Kanada, Australia czy kraje Europy Zachodniej, co ma związek ze zwiększoną ilością czynników ryzyka. Ocenia się, że jedna na osiem kobiet zachoruje na raka piersi w ciągu swojego życia. Najmniej zachorowań raportuje się w południowej Azji i Afryce [9]. Poprawa skuteczności leczenia oraz wczesne wykrywanie raka piersi spowodowały, że pomimo wysokiej zachorowalności, wskaźniki zgonów z powodu raka piersi w ostatnich latach obniżyły się w krajach zachodnich. W krajach rozwiniętych 10-15,0% pacjentów odnotowuje w momencie diagnozy zaawansowaną postać raka piersi, w porównaniu do krajów rozwijających się, gdzie ten odsetek sięga 40,0-90,0% [52]. Mediana przeżycia całkowitego u chorych z przerzutowym rakiem piersi jest niska i wynosi 2-3 lata, a przeżycie 5-letnie obserwuje się u około 25,0% chorych. W przypadku pacjentów z przerzutowym, potrójnie ujemnym rakiem piersi, mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi około 1 roku [21].

Rak piersi potrójnie receptorowo ujemny i rak typu bazalnego (ang. *basal-like*) stanowią jedne z najgorzej rokujących typów nowotworu piersi. Gorsze rokowanie u chorych z tej grupy zostało potwierdzone w dużym badaniu klinicznym, przeprowadzonym wśród 15 204 chorych na raka piersi, z których ponad 2 500 pacjentów miało rozpoznanie typu potrójnie receptorowo ujemnego [11].

Krzywe przeżycia pacjentów z rakiem piersi potrójnie receptorowo ujemnym lub typu bazalnego różnią się od obserwowanych w przypadku chorych na inne typy nowotworów piersi. Krzywa przeżycia gwałtownie opada w ciągu 3-5 lat od ustalenia rozpoznania, ale po upływie tego czasu rzadko powstają przerzuty odległe. Po 10 latach bardziej prawdopodobne jest pojawienie się przerzutów u chorych na raka posiadającego receptory estrogenowe niż u chorych na raka pozbawionego tych receptorów [11].

2.3.2. EPIDEMIOLOGIA RAKA PIERSI W POLSCE

Zapadalność

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (22,9% wszystkich zachorowań); z kolei u mężczyzn rak piersi stanowi 1,0% wszystkich nowotworów [17]. Liczba zachorowań na raka piersi u mężczyzn wynosi około 130 przypadków rocznie [6]. W Polsce:

- w 2019 roku na raka piersi zachorowało 19 620 kobiet i 149 mężczyzn;
- standaryzowany współczynnik zachorowalności wśród kobiet wyniósł 55,04/100 000 w 2019 roku [9].

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w ciągu ostatnich trzech dekad zapadalność na nowotwory złośliwe piersi u kobiet wzrosła ponad dwukrotnie [9].

Tabela 15. Zapadalność kobiet na nowotwory piersi (C50) w Polsce w latach 2000-2019 [9].

Lata	Kobiety		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
2000	10 987	55,3	38,8
2005	13 385	67,9	44,5
2010	15 784	79,4	49,6
2011	16 534	83,19	51,77
2012	17 000	85,50	51,93
2013	17 142	86,3	51,8
2014	17 379	87,50	51,62
2015	18 106	91,23	52,89
2016	18 615	93,85	54,05
2017	18 529	93,42	53,03
2018	18 869	95,16	53,33
2019	19 620	99,01	55,38

Wskaźnik „surowy” zapadalności określa liczbę zachorowań na 100 tys. kobiet w danej populacji w ciągu roku.

Tabela 16. Zapadalność mężczyzn na nowotwory piersi (C50) w Polsce w latach 2000-2019 [9].

Lata	Mężczyźni		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
2010	107	0,57	0,39
2011	109	0,58	0,37
2012	144	0,77	0,49
2013	144	0,77	0,49
2014	127	0,68	0,41
2015	139	0,75	0,44
2016	149	0,80	0,45
2017	138	0,74	0,42
2018	154	0,83	0,45
2019	149	0,80	0,43

Wskaźnik „surowy” zapadalności określa liczbę zachorowań na 100 tys. mężczyzn w danej populacji w ciągu roku.

Częstość wykrywanych zachorowań na raka piersi w Polsce w 2010 roku była o 35,0% niższa w porównaniu ze średnią dla krajów Unii Europejskiej [9], co może potencjalnie wynikać z gorszego dostępu do diagnostyki w naszym kraju.

Połowa zachorowań na raka piersi dotyczy grupy kobiet pomiędzy 50. a 69. rokiem życia [17], a u kobiet poniżej 40. roku życia nowotwór ten występuje stosunkowo rzadko. Jednocześnie ostatnie badania wskazują na dramatyczne zwiększenie liczby diagnozowanych przypadków raka piersi u kobiet przed menopauzą, szczególnie w grupie wiekowej 45-69 lat. W ciągu ostatnich 30 lat zachorowalność na raka piersi u kobiet w wieku 20-49 lat wzrosła prawie 2-krotnie i trend ten nadal się utrzymuje. Oznacza to, że rak piersi coraz częściej dotyka kobiet w pełni aktywnych w życiu zawodowym, rodzinnym i społecznym [15]. Jednocześnie liczba zgonów z powodu raka piersi utrzymuje się na tym samym poziomie, zatem w Polsce jest coraz więcej kobiet, które żyją z tą chorobą. Dane przedstawione w 2014 roku wskazywały, że z rakiem piersi zdiagnozowanym w ciągu ostatnich 5 lat żyło blisko 70 000 osób, a prognozy przewidywały, że w ciągu najbliższych 10 lat od 2014 roku liczba kobiet, które co roku zachorują, będzie rosła i przekroczy 20 000 rocznie [15].

Chorobowość

Termin „chorobowość” odnosi się do liczby chorych w danej chwili na konkretną jednostkę chorobową. Współczynnik obejmuje osoby chorujące wcześniej oraz nowo stwierdzone przypadki. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C50 (nowotworu złośliwego piersi) głównym lub współistniejącym [94].

Tabela 17. Liczebność populacji z rozpoznaniem rakiem piersi (głównym lub współistniejącym) na postawie danych NFZ w latach 2018 – 2020 [94].

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów		
	2018 r.	2019 r.	2020 r.
ICD-10: C50	368 297	400 316	392 946

Na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia [94], liczba żyjących pacjentów, u których postawiono rozpoznanie raka piersi (C50) z rozszerzeniami (główne bądź współistniejące) w Polsce w 2020 roku wynosiła 392 946 (Tabela 17). Uwzględniając dane z 2020 roku z Głównego Urzędu Statystycznego [103] dotyczące liczebności populacji polskiej (38 265 000) i populacji kobiet (19 762 772), chorobowość raka piersi wynosiła:

- w przeliczeniu na populację ogólną: 1027/100 000 osób;
- w przeliczeniu na populację kobiet: 1988/100 000 kobiet.

Nie zidentyfikowano wskaźników zapadalności i chorobowości odnoszących się precyzyjnie do wnioskowanej populacji tj. chorych z:

- HER-2 ujemnym wczesnym rakiem piersi, wysokiego ryzyka, uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową, z germinalnymi mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2* lub
- HER-2 ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z germinalnymi mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2*, którzy wcześniej otrzymali terapię z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozlanej (chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii).

Umieralność

Rak piersi jest drugim rakiem pod względem śmiertelności w Polsce, zaraz po raku płuc:

- stanowi 15,1% ogółu zgonów a 14,0% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet;
- liczba zgonów w 2019 roku wyniosła 6 951 w przypadku kobiet i 83 w przypadku mężczyzn;
- standaryzowany współczynnik umieralności wśród kobiet wyniósł 14,99/100 000 i 0,21/100 000 wśród mężczyzn w 2019 roku [6].

Tabela 18. Umieralność na nowotwory piersi wśród kobiet w Polsce w latach 2000-2019 [9].

Lata	Kobiety		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
2000	4712	23,90	15,07
2005	5112	25,95	14,89
2010	5226	26,30	13,70
2011	5437	27,36	14,19
2012	5574	28,03	14,11
2013	5816	29,27	14,51
2014	5975	30,08	14,77
2015	6319	31,84	14,64
2016	6493	32,73	14,85
2017	6670	33,63	14,95
2018	6895	34,77	14,70
2019	6951	35,08	14,99

Wskaźnik „surowy” umieralności – określa liczbę zgonów na 100 tys. kobiet w danej populacji.

Tabela 19. Umieralność na nowotwory piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 2000-2019 [9].

Lata	Mężczyźni		
	Liczba	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
2000	37	0,20	0,15
2005	51	0,28	0,19
2010	59	0,32	0,21
2011	60	0,32	0,20
2012	77	0,41	0,26
2013	65	0,35	0,20
2014	49	0,26	0,15

2015	67	0,36	0,19
2016	83	0,45	0,25
2017	71	0,38	0,20
2018	75	0,40	0,21
2019	83	0,45	0,21

Wskaźnik „surowy” umieralności – określa liczbę zgonów na 100 tys. mężczyzn w danej populacji.

Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych piersi występuje po 50. roku życia (90,0%), przy czym odsetek zgonów w kolejnych 5-letnich grupach wiekowych utrzymuje się na podobnym poziomie (około 10,0% zgonów). Ryzyko zgonu z powodu raka piersi systematycznie wzrasta wraz z przechodzeniem do starszych grup wiekowych [9]. Współczynnik zgonów z powodu raka piersi wzrasta po 45. roku życia, natomiast w przedziale wiekowym 50–79 lat pozostaje niezmienny [17].

Wzrost umieralności utrzymywał się w Polsce do połowy lat 80. XX wieku, po czym nastąpiła stabilizacja współczynników na poziomie 15-16/10⁵, a od połowy lat 90. ubiegłego wieku utrzymuje się spadek umieralności z powodu raka piersi oceniany według wskaźników standaryzowanych, uwzględniających zmianę struktury wiekowej populacji [9], [15].

Umieralność z powodu nowotworów piersi w Polsce jest o niecałe 20,0% niższa niż przeciętna dla krajów Unii Europejskiej. W 2013 roku standaryzowany współczynnik zgonów w Polsce wynosił 14,5/100 000 a w EU w 2012 roku – 22,4 [9].

Przeżywalność

Wskaźnik względnej szansy przeżycia (wskaźnik przeżywalności) obrazujący proporcję liczby osób w danym wieku chorujących na raka, które przeżywają dany okres (np. 1 rok, 2 lata, 5 lat) w stosunku do liczby osób w danym wieku niechorujących na raka, przeżywających ten sam okres jest jednym z najlepszych mierników jakości opieki klinicznej i skuteczności leczenia [15].

Wśród osób, u których zdiagnozowano nowotwory piersi w latach 2000-2002 jednoroczne wskaźniki przeżyć wynosiły 92,8%, natomiast w latach 2003-2005 - 93,2%. Przeżycia 5-letnie wśród pacjentów z nowotworami piersi w ciągu pierwszej dekady XXI nieznacznie wzrosły: z 75,0% w latach 2000-2002 do 77,2% w latach 2003-2005 [9], [15].

Wskaźniki przeżycia chorych na raka piersi w Polsce są nadal dużo gorsze niż w innych krajach Europy. Polska na tle innych państw europejskich pod względem przeżyć 5-letnich chorych na raka piersi znajduje się na jednym z ostatnich miejsc. W porównaniu do średnich europejskich, szanse przeżycia chorych na raka piersi w Polsce po roku od zdiagnozowania były o ponad 4 punkty procentowe niższe (94,8% vs 90,9%), natomiast po 5 latach od postawienia diagnozy już o ponad 10 punktów

procentowych (81,8% vs 71,6%). Wskaźniki dla różnych krajów dowodzą, że polski system opieki onkologicznej w porównaniu do innych państw europejskich jest nieefektywny w zakresie opieki klinicznej i skuteczności leczenia raka piersi [15].

Prognozy

Prognoza przygotowana na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów na lata 2010–2025 wskazuje na wzrost zachorowalności na nowotwory piersi we wszystkich grupach wiekowych. U kobiet przed menopauzą wzrost zachorowalności prawdopodobnie będzie niewielki, a największego przyrostu zachorowalności należy spodziewać się w grupie kobiet między 50. a 69. rokiem życia, w związku z objęciem tej grupy badaniami przesiewowymi w kierunku raka piersi (w przedziale tym wystąpi prawdopodobnie ponad połowa zachorowań). Prognozowana na 2025 rok liczba zachorowań na nowotwory piersi jest o ponad 50,0% większa niż obserwowana w 2006 roku. Zbliżoną prognozę przedstawiają autorzy raportu „Biała Księga – Zwalczenie raka jelita grubego i raka piersi w Polsce” na tle wybranych krajów europejskich. Zgodnie z ich symulacjami, liczba nowych przypadków nowotworów złośliwych piersi wzrośnie do około 19 000 w roku 2020, przy czym możliwa rozpiętość szacowanej liczby nowych zachorowań w 2020 roku wynosi około 5 600 przypadków [15].

2.3.3. EPIDEMIOLOGIA ZAAWANSOWANEGO RAKA PIERSI

Zarówno w Polsce, jak i w krajach europejskich, szczegółowe dane dotyczące zachorowalności oraz umieralności na zaawansowanego raka piersi nie są dostępne. Można jednak założyć, iż praktycznie wszystkie zgony na raka piersi dotyczą zaawansowanego raka piersi. Autorzy raportu dotyczącego zaawansowanego raka piersi wskazują, że podobnie jak wczesny, zaawansowany rak piersi często jest rozpoznawany w grupie osób powyżej 50. roku życia, a u 30,0% chorych na raka piersi we wczesnym stadium dochodzi do uogólnienia choroby. Szacuje się, że u około 5,0-6,0% chorych rak piersi ma rozsiały charakter już w momencie rozpoznania. Zaawansowany/przerzutowy rak piersi postępuje szybko: w porównaniu z wczesnym rakiem piersi, gdzie 5-letnie przeżycie wynosi >80,0%, pacjenci z zaawansowaną chorobą umierają znacznie wcześniej: tylko 26,0% przeżyje co najmniej 5 lat [102]. Częściej jednak zaawansowany rak piersi występuje na skutek nawrotu choroby, który dotyka około 30,0-40,0% pacjentów, pierwotnie leczonych we wczesnych stadiach (czyli 0, I lub II). W tej grupie pacjentów, mimo radykalnego leczenia (operacyjne usunięcie guza i zajętych węzłów w skojarzeniu z tzw. systemowym leczeniem uzupełniającym i/lub radioterapią, mającym na celu zniszczenie pozostałych komórek rakowych), u wielu chorych następuje nawrót choroby z przerzutami do innych narządów.

Dane szacunkowe wskazują, że w grupie kobiet chorych na raka piersi 70,0% z nich ma hormonozależnego HER2-ujemnego raka piersi [18].

2.3.4. EPIDEMIOLOGIA RAKA PIERSI POTRÓJNIE UJEMNEGO

Częstość występowania raków potrójnie ujemnych waha się od 12,0% do 19,0% ogółu złośliwych nowotworów nabłonkowych piersi. Wśród raków piersi leczonych operacyjnie typ potrójnie ujemny stanowi jedynie około 9,0% [8]. Rak piersi potrójnie receptorowo ujemny występuje głównie poniżej 50. roku życia. Rak piersi potrójnie ujemny i typu bazalnego (ang. *basal-like*) występują częściej u osób rasy czarnej i Latynosów niż u osób z innych grup etnicznych. W populacji amerykańskiej jest obserwowany trzykrotnie częściej u osób z rodzin imigrantów z Afryki (*African Americans*) [10], [11].

Zgony z powodu raka piersi potrójnie ujemnego obserwowane są w pierwszych 3 latach od rozpoznania choroby i poprzedza je wystąpienie odległych przerzutów. W porównaniu z chorymi na raka sutka z ekspresją receptorów estrogenowych i progesteronowych lub receptora HER2, w tej grupie chorych rzadziej obserwuje się przerzuty do węzłów chłonnych i kości, natomiast znacznie częściej przerzuty do płuc i ośrodkowego układu nerwowego [10].

Rak piersi potrójnie receptorowo ujemny jest ściśle związany z zaburzeniami genów *BRCA* i ich produktów białkowych. Mutacje w genach *BRCA1* i/lub *BRCA2* stwierdza się u około 10,0–15,0% chorych. Z drugiej strony, 80,0–90,0% rozpoznawanych raków piersi w grupie osób z wrodzoną mutacją w genie *BRCA1* ma postać raka potrójnie receptorowo ujemnego [10], [12].

Dokładane oszacowanie liczebności populacji docelowej zostanie przedstawione w Analizie Wpływu na Budżet (BIA).

2.4. OBJAWY I POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE W RAKU PIERSI

2.4.1. OBJAWY RAKA PIERSI

Najważniejszym czynnikiem w istotny sposób wpływającym na wyniki leczenia raka piersi i przeżycie chorych jest wykrycie nowotworu w jak najwcześniejszym stadium rozwoju.

W początkowym etapie rak piersi przebiega bezobjawowo, a objawy kliniczne objawiają się po latach utajonego wzrostu i zależą od stadium zaawansowania. Najczęściej choroba rozpoznawana jest przypadkowo jako twardy, niebolesny guzek w piersi, wyczuwalny w badaniu palpacyjnym. W około

35,0% przypadków guz zlokalizowany jest w kwadrancie górnym zewnętrznym (górnjej bocznej części piersi), a najrzadziej, bo w około 5,0% przypadków - w dolnym wewnętrznym (dolnej przyśrodkowej części). Niekiedy pierwszą oznaką choroby, którą spostrzega chory, jest powiększenie pachowych węzłów chłonnych, a w dalszych etapach powiększenie węzłów szyjno-nadobojczykowych [18].

Do charakterystycznych, fizycznych objawów raka piersi należą:

- zmiana wielkości, kształtu, obrysu i napięcia skóry piersi;
- guz w obrębie gruczołu piersiowego;
- wciągnięcie brodawki sutkowej (występujące nagle, tj. rozwijające się w ciągu np. kilku tygodni);
- wciągnięcie skóry piersi i pojawienie się zmian w obrębie skóry piersi lub brodawki (np. obraz „skórki pomarańczy”, wgłębienia, zaczerwienienia, owrzodzenie, pogrubienie, asymetria brodawki);
- krwisty wyciek z brodawki sutkowej;
- powiększenie węzłów chłonnych po stronie guza (w dole pachowym, niekiedy szyjno-nadobojczykowym);
- owrzodzenie piersi;
- ból piersi bez uchwytnych przyczyn;
- asymetria piersi;
- świąd lub pieczenie brodawki;
- miejscowe objawy zapalenia: szybko narastający obrzęk, zaczerwienienie, ból, zwiększona temperatura ciała [6], [18].

2.4.2. METODY DIAGNOZOWANIA RAKA PIERSI I MONITOROWANIA EFEKTÓW TERAPII

Odpowiednio przeprowadzona diagnostyka onkologiczna powinna umożliwiać ocenę stopnia zaawansowania klinicznego, ocenę stanu sprawności chorego, określenie czynników prognostycznych i predykcyjnych.

Zakres wstępnych badań diagnostycznych u chorych na raka piersi obejmuje:

1. Badanie podmiotowe (dotyczy zmian lub dolegliwości w obrębie piersi mających charakter pierwotny, przebytych wcześniej chorób piersi, chorób współistniejących, występowania nowotworów złośliwych w rodzinie, czasu wystąpienia pierwszej i ostatniej miesiączki, daty ciąży i porodów oraz dane dotyczące karmienia piersią i stosowania preparatów hormonalnych u kobiet) i przedmiotowe (ocena sprawności, pomiar masy ciała i wzrostu, badanie palpacyjne piersi, ocena skóry wokół piersi i brodawek, ocena umiejscowienia guza i jego stosunku do ściany klatki piersiowej i skóry, pomiar guza w dwóch wymiarach, ocena pachowych i nadobojczykowych węzłów chłonnych i innych narządów) [6].

2. Badania laboratoryjne:

- morfologia krwi z rozmazem;
- podstawowe badania biochemiczne (m.in. określające wydolność wątroby i nerek a także stężenie wapnia i fosfatazy alkalicznej).

3. Badania obrazowe piersi:

- obustronna mammografia (MMG);
- obustronna ultrasonografia (USG) piersi i węzłów pachowych;
- w zależności od wskazań rezonans magnetyczny (MR) (pomocny w poszukiwaniu pierwotnego ogniska u osób chorych, posiadających przerzuty w pachowych węzłach chłonnych lub w chorobie Pageta brodawki sutkowej, w diagnostyce zmian w piersiach u nosicielek mutacji w genach *BRCA* i innych wysokiego ryzyka).

4. Badania patomorfologiczne/mikroskopowe:

- biopsja cienkoigłowa;
- biopsja gruboigłowa;
- biopsja otwarta;
- biopsja cienkoigłowa pod kontrolą ultrasonografii, w przypadku podejrzanych węzłów pachowych [6], [49].

5. Konsultacja genetyczna u chorych obciążonych wywiadem rodzinnym lub innymi czynnikami, które mogą zwiększać ryzyko genetycznego uwarunkowania choroby nowotworowej.

6. W rakach miejscowo zaawansowanych i rakach wysokiego ryzyka dodatkowo wykonuje się:

- badanie obrazowe jamy brzusznej i miednicy (ultrasonografia, tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny);
- badanie obrazowe klatki piersiowej (rentgen lub tomografia komputerowa);
- badanie obrazowe kości (podejrzone ogniska w scyntygrafii należy potwierdzić badaniem rentgenowskim, tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym);
- pozytonowa Tomografia Emisyjna (badanie PET-TK), jako alternatywa dla wszystkich wyżej wymienionych łącznie;
- rezonans magnetyczny mózgu, zwłaszcza u chorych z pojawiającymi się objawami zajęcia ośrodkowego układu nerwowego [6], [15].

Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Badanie fizykalne (przedmiotowe) wciąż ma duże znaczenie w diagnostyce raka piersi, ponieważ pozwala ono na wykrycie około 37,0% guzów złośliwych. Ponadto prowadzone podczas badania

lekarskiego badanie podmiotowe (wywiad) i przedmiotowe umożliwiają ustalenie prawdopodobieństwa wystąpienia u pacjenta choroby nowotworowej oraz postawienie wstępnej diagnozy i, co najważniejsze, wybór odpowiednich badań w celu jej potwierdzenia. Ukierunkowanie dalszych działań często skraca czas do dokładnego rozpoznania i przyspiesza proces wdrożenia odpowiedniego leczenia [15].

Badania obrazowe

W diagnostyce raka piersi wykorzystuje się szerokie spektrum badań obrazowych, które umożliwiają wykrycie zmian, określanie ich położenia i rozmiarów, ocenę kształtu, jak i pozwalają wykryć przerzuty odległe. Należą do nich wspomniane wcześniej: mammografia (MMG), ultrasonografia (USG), rezonans magnetyczny (MR), pozytonowa tomografia emisyjna (PET).

Mammografia, będąca typem niskodawkowego prześwietlenia rentgenowskiego, wykonywana w dwóch projekcjach (górną-dolną i skośną), jest podstawową metodą diagnostyczną, którą stosuje się samodzielnie lub z uzupełniającym badaniem ultrasonograficznym. Według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Radiologów, mammografia stanowi podstawowe narzędzie do badań przesiewowych w kierunku raka piersi po 40. roku życia. Czułość mammografii w wykrywaniu zmian nowotworowych wynosi około 85,0% (zakres 50,0-90,0%), przy czym jest mniejsza w przypadku piersi o dużej gęstości, typowych dla kobiet w młodszym wieku. Część raków piersi, nawet wyczuwalnych w badaniu palpacyjnym, może być niewidoczna w obrazie mammograficznym. Mammografia może być rozszerzona o badanie tomosyntetyczne (DBT) i mammografię spektralną ze wzmocnieniem kontrastowym (CESM). Tomosynteza pozwala na uwidocznienie piersi na warstwach 1 mm i dokładne zbadanie jej struktury i zmian patologicznych a jednocześnie jest badaniem, które pozwala na zmniejszenie dawki promieniowania koniecznej do zbadania piersi. Mammografia spektralna ze wzmocnieniem kontrastowym jest techniką dwuenergetyczną, wykonywaną po podaniu dożylnie jodowego środka kontrastującego. Jednak w tym badaniu nie można ocenić kinetyki wzmocnienia kontrastowego, przez co zmniejsza się zdolność różnicowania zmian na łagodne i złośliwe [6].

Badanie ultrasonograficzne jest uzupełnieniem mammografii, szczególnie w różnicowaniu zmian torbielowatych i litych oraz w ocenie wielkości i granic zmian ogniskowych [6]. Ultrasonografię zaleca się w ramach wyjściowej oceny stopnia zaawansowania nowotworu a także rutynowo do oceny pachowych węzłów chłonnych. Pod jej kontrolą wykonuje się także biopsję cienko- i gruboigłową oraz punkcje torbieli. Ultrasonografia jest wskazana szczególnie w przypadku piersi o dużej gęstości (cecha typowa dla młodych kobiet), a ze względu na swoje bezpieczeństwo jest zalecana także u kobiet w ciąży. Badanie ultrasonograficzne piersi, obok mammografii, należy wykonać w wyjściowej ocenie stopnia zaawansowania u wszystkich chorych na raka piersi, a także w ocenie pachowych węzłów chłonnych.

Obecnie najczulszym badaniem obrazowym w diagnostyce raka piersi w każdej grupie wiekowej jest rezonans magnetyczny, który dzięki bardzo dobrej przestrzennej i czasowej rozdzielczości tkankowej, pozwala na dokładne zobrazowanie morfologii piersi, w tym zaburzeń ich architektury i wykrycie małych guzków. Jednak zdecydowaną wadą tej metody jest częste przeszacowanie zasięgu nowotworu [53]. Rezonans magnetyczny jako badanie przesiewowe zalecany jest u osób z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi, tzn. z mutacją genów *BRCA1*, *BRCA2* lub obciążonych 50,0% ryzykiem tych mutacji (mutacja u matki lub siostry) lub ponad 20,0% ryzykiem zachorowania na raka piersi związanym z wywiadem rodzinnym, a także u osób, którzy poniżej 30. roku życia poddani byli radioterapii klatki piersiowej [15]. Czułość tej metody w wykrywaniu naciekającego raka piersi wynosi ponad 98,0% a swoistość od 90,0 do 95,0% [6].

Badania za pomocą techniki pozytonowej tomografii emisyjnej zalecane są w przypadku rozpoznania nawrotu choroby po leczeniu radykalnym, kiedy wyniki innych badań obrazowych nie są jednorodne oraz jako element wstępnej diagnozy w kierunku rozprzestrzeniania się raka wysokiego ryzyka i raka miejscowo zaawansowanego. Nie jest jednak zalecane przy ocenie zaawansowania ogniska pierwotnego i w wykrywaniu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych [6].

Badania patomorfologiczne/mikroskopowe

Każda nieprawidłowa masa podejrzana w kierunku rozrostu złośliwego stwierdzana w badaniu palpacyjnym czy obrazowym powinna zostać zweryfikowana w badaniu patomorfologicznym/mikroskopowym, które jako jedyne pozwala na ostateczne postawienie rozpoznania. Mikroskopowe rozpoznanie raka piersi jest bezwzględny warunkiem rozpoczęcia leczenia.

Do diagnostyki patomorfologicznej raka piersi wykorzystuje się biopsję węzła chłonnego. Jest to integralna część oceny zaawansowania zmian w piersi. Wyróżnia się:

- biopsję cienkoigłową, w celu potwierdzenia lub wykluczenia obecności przerzutów w węzłach chłonnych, przed rozpoczęciem terapii (wykonywana pod kontrolą ultrasonografii lub mammografii, poza zmianami łatwo dostępnymi palpacyjnie, nie powinna być wykonywana w diagnostyce guza pierwotnego, z wyjątkiem zmian bardzo małych);
- biopsję gruboigłową (mammotomijną), sposób preferowany i konieczny w celu wiarygodnej oceny receptorów hormonalnych oraz HER2, jeśli planowane jest wstępne leczenie systemowe;
- biopsję węzła wartowniczego (węzła, do którego nowotworowe komórki rozprzestrzeniają się z guza w pierwszej kolejności);
- biopsję chirurgiczną;
- badanie śródoperacyjne;
- badanie patomorfologiczne specymenu pooperacyjnego [6], [7], [49].

Podczas badania mikroskopowego pobranego materiału patomorfolog określa charakter zmian: rodzaj komórek (typ histologiczny), stopień ich złośliwości, a w przypadku materiału operacyjnego także wielkość guza, zajęcie węzłów chłonnych (zaawansowanie nowotworu), czy też za pomocą dodatkowych badań określa bardziej specyficzne cechy, takie jak obecność lub brak określonych receptorów i białek na błonach komórek nowotworowych [15].

Raporty dla raka piersi, w zależności od rodzaju pobranego materiału, dotyczą:

- biopsji diagnostycznej (cytologicznej lub histologicznej);
- wycięcia raka *in situ*, raka naciekającego lub raka naciekającego po leczeniu systemowym;
- biopsji węzła wartowniczego;
- limfadenektomii (wycięcia zajętych komórkami nowotworowymi węzłów chłonnych);
- wycięcia wznowy lub przerzutu raka pierwotnego [6].

Raport dla biopsji diagnostycznej powinien zawierać:

- zaraportowanie ewentualnej obecności raka naciekającego i/lub raka *in situ*;
- dla raka naciekającego: ocena stopnia złośliwości i jego trzech składowych (formowanie cewek i gruczołów, pleomorfizm jądrowy, liczba figur podziału komórek raka – indeks mitotyczny);
- dla raka *in situ*: ocena stopnia atypii jądrowej, obecności martwicy i typu histologicznego;
- ocenę ER, PgR, HR2 i Ki67 [6].

Przykład raportu patomorfologicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Raport patomorfologiczny [6].

Raport patomorfologiczny	
1. Rodzaj materiału operacyjnego	
2. Procedura chirurgiczna	
3. Badanie makroskopowe	
4. Badanie mikroskopowe (cechy oceniane obowiązkowo)	Typ histologiczny raka według klasyfikacji WHO 2019
	Stopień złośliwości histologicznej (wraz z punktami za elementy składowe jego oceny)
	Wymiary raka naciekającego
	Wielogniskowość
5. Marginesy chirurgiczne	Swoiste narządowo cechy mikroskopowe istotne dla oceny pTNM określane wg VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (owrzodzenie, guzki satelitarne, naciek mięśnia piersiowego, naciek ściany klatki piersiowej, choroba Pageta)
	Szerokość najwęższego marginesu chirurgicznego dla raka naciekającego oraz komponentu <i>in situ</i> , obecność lub brak obecności powięzi
6. Inne swoiste narządowo cechy mikroskopowe (oceniane warunkowo)	Zmiany towarzyszące (np. rak <i>in situ</i>)
	Ocena histologiczna brodawki piersiowej
	Ocena zmian po leczeniu przedoperacyjnym, komórkowość
	pCR
	pPR
7. Stan węzłów chłonnych	pNR
	Liczba ocenionych węzłów chłonnych
	Liczba ocenionych wartowniczych węzłów chłonnych
	Liczba węzłów chłonnych z makroprzerzutami, mikroprzerzutami, izolowanymi komórkami raka, średnica największego z przerzutów

Raport patomorfologiczny	
	Obecność naciekania nowotworowego tkanki tłuszczowej wokół węzłów
8. pTNM i wynikający z niego stopień zaawansowania (S, Stage), podtypy	
9. Markery czynników predykcyjnych i prognostycznych	Receptory estrogenowe (ER)
	Receptory progesteronowe (PgR)
	<i>HER2</i> /neu IHC
	<i>HER2</i> /neu FISH
	Ki67
10. Podtypy biologiczne naciekającego raka piersi (dla raka bez specjalnego typu i raka zrazikowego)	Luminalny A
	Luminalny B (HER2-ujemny)
	Luminalny B (HER2-dodatni)
	HER2-dodatni (nieluminalny)
11. Podtypy biologiczne naciekającego raka piersi (specjalne typy raka piersi)	Przewodowy trójjemny
	Hormonozależne
	Hormononiezależne

FISH - hybrydyzacja in situ (ang. *Fluorescent in situ hybridization*); pCR – odpowiedź całkowita w badaniu patologicznym (ang. *Pathological complete response*); pNR – brak odpowiedzi całkowitej w badaniu patologicznym (ang. *Pathological no response*); pPR - patologiczna odpowiedź częściowa (ang. *Pathological partial response*).

Jeśli zabieg operacyjny był poprzedzony leczeniem systemowym, raport patomorfologiczny powinien zawierać te same elementy, które zostały przedstawione w powyższej tabeli, a dodatkowo także określenie odpowiedzi na leczenie: komórkowość, wymiar największego przerzutu, o ile pozostał po leczeniu, zmiany w piersi wynikające z zastosowanego leczenia oraz zmiany w węzłach chłonnych wynikające z zastosowanego leczenia [6].

W ocenie odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe zaleca się stosowanie systemu, który uwzględni szczegółową ocenę raka naciekającego, raka *in situ* i zmian w węzłach chłonnych po leczeniu, a jednym z najczęściej stosowanych jest system oceny według Pinder opisany w tabeli poniżej.

Tabela 21. Ocena odpowiedzi na leczenie systemowe w raku piersi według Pinder [6].

Ocena odpowiedzi	
Piers	
Całkowita odpowiedź (pCR)	<ul style="list-style-type: none"> • bez resztkowego raka lub • bez resztkowego raka naciekającego, ale z obecnością raka <i>in situ</i>
Częściowa odpowiedź	<ul style="list-style-type: none"> • minimalna choroba resztkowa (<10,0% nowotworu resztkowego) lub • odpowiedź z obecnością 10,0–50,0% przetrwałego utkania raka lub • >50,0% przetrwałego utkania raka z obecnymi cechami uszkodzenia po leczeniu
Bez cech odpowiedzi na leczenie	-
Węzły chłonne	
	<ul style="list-style-type: none"> • Bez przerzutów i bez zmian związanych z leczeniem • Bez przerzutów, ale widoczne cechy odpowiedzi na leczenie • Obecne przerzuty, ale z cechami odpowiedzi na leczenie • Obecne przerzuty i bez cech odpowiedzi na leczenie

Wykrycie raka piersi w jak najwcześniejszym stadium rozwoju znacznie zwiększa odsetek wyleczeń i wpływa na obniżenie o około 25,0% wskaźnika umieralności. Wczesne wykrycie zmiany nowotworowej umożliwia także zastosowanie oszczędzającego zabiegu chirurgicznego z zachowaniem piersi. Niestety, długi okres bezobjawowego rozwoju nowotworów złośliwych oraz wciąż niski poziom wiedzy onkologicznej w polskim społeczeństwie powodują, że wiele (wg niektórych źródeł nawet około 50,0%) przypadków raka piersi wykrywanych jest w stadium wysokiego zaawansowania [15].

Proces diagnostyczny raka piersi ma zasadnicze znaczenie dla dalszego przebiegu leczenia chorego. Opóźnienie w rozpoznaniu raka piersi i podjęciu leczenia jest związane z zachowaniem osób potencjalnie narażonych na wystąpienie raka piersi, które wynikają z braku zaufania do systemu ochrony zdrowia i lekceważenia zauważonych objawów choroby. W Polsce średni czas opóźnienia wynikającego z postaw pacjentów wynosi według jednych doniesień od 3,6 tygodnia nawet do $32,2 \pm 63,8$ tygodnia od wystąpienia pierwszych objawów do pierwszej wizyty u lekarza, natomiast średni czas opóźnienia z winy systemu wynosi $3,1 \pm 2,9$ tygodnia od pierwszej konsultacji lekarskiej do rozpoczęcia leczenia [15].

2.5. ROKOWANIE W RAKU PIERSI

Stopień zaawansowania choroby jest istotnym, niezależnym czynnikiem determinującym rokowanie i szanse przeżycia chorych na raka piersi. Rak piersi wykryty i leczony we wczesnych stadiach zaawansowania może być całkowicie uleczalny, natomiast w przypadku chorych z nowotworem zaawansowanym, poza nielicznymi wyjątkami, brak jest możliwości skutecznego wyleczenia i występuje wysoki odsetek zgonów, mimo że u części chorych udaje się przedłużyć przeżycie całkowite i poprawić jakość życia [15].

Tabela 22. Prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat od momentu postawienia diagnozy w zależności od stadium zaawansowania raka piersi w populacji amerykańskiej na podstawie *American Cancer Society* [15].

Stopień zaawansowania	Wskaźnik względnej szansy przeżycia
0	100%
I	100%
II	93,0%
III	72,0%
IV	22,0%

Przeżycie względne: proporcja liczby osób w danym wieku chorujących na raka, które przeżywają dany okres (np. 1 rok, 2 lata, 5 lat), w stosunku do liczby osób w danym wieku niechorujących na raka, przeżywających ten sam okres.

Poza stopniem zaawansowania choroby nowotworowej, do innych czynników o znaczeniu rokowniczym/prognostycznym należą:

- typ histologiczny raka:
 - dobre rokowanie: rak zrazikowy przedinwazyjny, rak przewodowy przedinwazyjny, rak śluzowaty, rak rdzeniasty;
 - średnie rokowanie: rak zrazikowy inwazyjny, rak przewodowy inwazyjny, rak apokrynowy;
 - złe rokowanie: rak zapalny, rak z komórek sygenetowatych, rak z komórek zawierających lipidy, rak metaplastyczny;
- stopień złośliwości histologicznej raka, oceniany za pomocą skali uwzględniającej fenotyp komórek nowotworowych, ich zdolności formatywne oraz indeks mitotyczny (każda z tych cech jest oceniana w skali trzypunktowej, a im wyższa suma punktów za każdą z cech, tym rokowanie jest gorsze):
 - dobre rokowanie: rak dobrze zróżnicowany (3–5 pkt G1);
 - średnie rokowanie: rak średnio różnicowany (6–7 pkt G2);
 - złe rokowanie: rak niskozróżnicowany (8–9 pkt G3);
- stan regionalnych węzłów chłonnych:
 - wielkość guza;
 - obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy;
 - liczba węzłów zajętych przerzutami;
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan/ekspresja receptorów estrogenowych i progesteronowych;
- stan/ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu *HER2*:
 - HER2 należy do grupy nabłonkowych czynników wzrostu; jest czynnikiem złej prognozy wskazującym na krótszy czas przeżycia oraz możliwość wystąpienia przerzutów wisceralnych;
 - jego występowanie w komórkach raka piersi jest wskazaniem do celowanego leczenia trastuzumabem i/lub modyfikacji leczenia chemicznego;
- wskaźnik proliferacji Ki67 i inne markery proliferacji nowotworowej:
 - badanie indeksu Ki-67 polega na wykrywaniu przy pomocy badań immunohistochemicznych, w jądrach komórkowych białek, tzw. antygenów proliferacji komórkowej pojawiających się od fazy G1 cyklu komórkowego, stężenie tych białek (a także intensywność reakcji immunohistochemicznych) wzrasta wraz z fazą cyklu;
- wiek pacjentów:
 - występowanie raka piersi przed 35. rokiem życia wiąże się z jednej strony z gorszym rokowaniem (czynniki genetyczne takie jak mutacje w zakresie genów *BRCA1/2*), z drugiej natomiast ze znacznie lepszą reakcją na leczenie cytotoksyczne;
- czas operacji:
 - czynnik często bagatelizowany przez chirurgów, tymczasem 15-letnie przeżycia obserwuje się 4-krotnie częściej u kobiet operowanych w fazie lutealnej cyklu miesięcznego;

- masa ciała:
 - otyłość wpływa na przeżycie niezależnie od innych czynników prognostycznych [6], [7].

Spśród wymienionych czynników prognostycznych, profil ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych oraz HER2, a także wiek chorego są równocześnie czynnikami predykcyjnymi, ponieważ w jednoznaczny sposób implikują sposób leczenia [7]. W kwalifikacji do leczenia hormonalnego odczyn receptorów estrogenowych lub progesteronowych osiągający $\geq 1,0\%$ komórek nowotworowych traktowany jest jako dodatni i podatny na terapię. Raki bez receptorów hormonalnych traktowane są jako niepodatne na hormonoterapię, natomiast ich ekspresja związana jest z wrażliwością na hormonoterapię, mniejszą wrażliwością na chemioterapię i lepszym rokowaniem [6].

Rokowanie polskich pacjentów chorujących na raka piersi jest znacznie gorsze niż osób poddanych leczeniu w Stanach Zjednoczonych lub Europie Zachodniej. Badanie EUROCARE-3, w 2003 roku, zaraportowało odsetek 5-letnich przeżyć względnych (tożsamy z wyleczeniem), na poziomie około 63,0% u pacjentów, u których raka wykryto w latach 1990-1994. Dla porównania, odsetek przeżyć 5-letnich w niektórych krajach europejskich przekracza 80,0% a w Stanach Zjednoczonych wynosi niemal 90,0% [54].

W zależności od typu zaawansowanego raka piersi, mediana czasu przeżycia od momentu rozsiewu wynosi od 1 do 4 lat. W przypadku raka:

- hormonozależnego (HER2-ujemny/ER/PgR-dodatni) - u pacjentów zwykle przez kilka lat udaje się utrzymać dobrą kontrolę choroby nowotworowej przy użyciu hormonoterapii;
- HER2-dodatniego (bez względu na ekspresję ER/PgR) - od czasu wprowadzenia nowoczesnych metod terapii anti-HER2 rokowanie znacznie się poprawiło, a mediana czasu przeżycia sięga 4 lat;
- potrójnie receptorowo ujemnego (HER2-ujemny/ ER-ujemny/gR-ujemny) - rokowanie pacjentów jest najgorsze, a mediana czasu przeżycia wynosi około 1 roku [18].

Co gorsza, badania wskazują, że wśród chorych, u których zdiagnozowano raka piersi w stadium I-III i nie wyselekcjonowanych pod kątem wyniku chirurgicznego, częstość występowania przerzutów odległych wynosiła 20,0%, 30,0% i 35,0% po odpowiednio 4., 8. i 12. latach od rozpoznania [91]. Rokowania są gorsze u pacjentów posiadających chorobę resztkową po zabiegu chirurgicznym, uważaną za czynnik wysokiego ryzyka [92]. Po nawrocie choroby rokowanie ulega dalszemu pogorszeniu, ze znacznym spadkiem przeżycia obserwowanego u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą i u pacjentów z przerzutami odległymi w porównaniu z pacjentami z nawrotem lokoregionalnym.

Rokowanie u pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*

Obecność mutacji *BRCA* ma wpływ na przeżycie pacjentów z rakiem piersi. W badaniu przeprowadzonym w Polsce, wskaźnik 10-letniego przeżycia całkowitego wyniósł 65,9% dla nosicieli mutacji *BRCA1* i 81,1% dla osób niebędących nosicielami mutacji. Nosiciele mutacji *BRCA* mieli istotnie wyższe ryzyko zgonu w porównaniu z osobami niebędącymi nosicielami [współczynnik ryzyka (HR) = 1,87; 95% CI: 1,08 - 3,25]. Zwiększony rozmiar guza (HR=3,64), przerzuty do węzłów chłonnych (HR=2,45) i wyższy stopień zaawansowania histologicznego (HR=2,84) były istotnymi czynnikami gorszych wyników odnośnie przeżycia całkowitego. Pozytywny status receptora estrogenowego wiązał się z lepszym przeżyciem całkowitym (HR=0,49, p=0,022) [108], niemniej jednak gorzej rokujący fenotyp potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi (TNBC) jest najczęściej obserwowanym podtypem molekularnym u pacjentów z mutacją *BRCA1* [108].

Nosiciele germinalnych mutacji w genach *BRCA* zapadają na chorobę w młodszym wieku, doświadczają odległych i wielonarządowych przerzutów częściej i szybciej niż osoby bez mutacji *BRCA*. Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego jest powszechne u chorych z mutacjami germinalnymi *BRCA1/BRCA2* z przerzutowym rakiem piersi. Nosiciele mutacji *BRCA2* mają znacznie wyższą częstość przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego niż osoby niebędące nosicielami. Dodatkowo dla mutacji *BRCA1* charakterystyczne są częste przerzuty trzewne, a dla mutacji *BRCA2* przerzuty do kości oraz wątroby [10], [12], [107].

2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA RAKA PIERSI ORAZ OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Choroby nowotworowe stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów zarówno w społeczeństwach krajów wysoko rozwiniętych, jak i nisko rozwiniętych. W ostatnich latach ich natężenie zwiększyło się szczególnie, co spowodowało, że nowotwory stały się nie tylko poważnym problemem zdrowotnym, ale też społecznym i ekonomicznym [8].

2.6.1. JAKOŚĆ ŻYCIA

Choroba nowotworowa manifestuje się zarówno objawami fizycznymi i psychicznymi, a także zaburza funkcjonowanie w sferze społecznej, rodzinnej, duchowej czy seksualnej. Ponadto, ze względu na rokownicze znaczenie poziomu jakości życia, jego ocena u chorych z rakiem piersi jest bardzo istotna i pozwala na dobranie optymalnej terapii, a interwencje mające na celu poprawę jakości życia mogą wpływać na większe powodzenie terapii przeciwnowotworowej i wydłużyć czas przeżycia [17].

Ocena jakości życia powinna być uzupełnieniem badania lekarskiego, w szczególności wśród pacjentów przewlekle chorych, od których wymagane jest zaangażowanie w leczenie choroby [55]. Spośród wielu dostępnych kwestionariuszy do oceny poziomu jakości życia, najczęściej stosuje się kwestionariusz podstawowy EORTC QLQ-C30 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*) i moduł dla chorych z rozpoznaniem raka piersi EORTC QLQ-BR 23 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Breast Cancer 23*) [55].

Jakość życia cierpiących na raka piersi jest zależna od wielu składowych, a jej poziom jest wprost proporcjonalny do stanu zdrowia. W miarę, kiedy stan zdrowia ulega poprawie, jakość życia pacjentów również się polepsza, natomiast w przypadku pogorszenia stanu zdrowia, na skutek nieefektywnego leczenia czy nawrotu choroby — poziom jakości życia ulega obniżeniu. Czynniki odpowiadające za poziom jakości życia z rakiem piersi można podzielić na trzy podstawowe grupy: czynniki socjodemograficzne, kliniczne i psychosocjalne [17].

Tabela 23. Wielowymiarowa ocena jakości życia [17].

Zmienne kliniczne	Czynniki psychosocjalne	Zmienne socjodemograficzne
<ol style="list-style-type: none">1. Klasyfikacja zaawansowania nowotworu.2. Typ nowotworu.3. Rodzaj zastosowanego leczenia.4. Objawy i skutki uboczne.5. Poziom bólu.6. Stopień sprawności funkcjonalnej.	<ol style="list-style-type: none">1. Poziom akceptacji choroby.2. Poziom koherencji.3. Strategia radzenia sobie z chorobą.4. Strategia radzenia sobie z bólem.	<ol style="list-style-type: none">1. Wiek.2. Płeć.3. Stan cywilny.4. Wykształcenie.

Jakość życia chorych na nowotwory piersi jest znacznie niższa, w porównaniu z populacją zdrową [56]. Badanie przeprowadzone wśród 208 kobiet, które zamieszkiwały obszary wiejskie Indii, zareportowało umiarkowaną jakość życia wśród kobiet z rozpoznaniem raka piersi. W badaniach uwzględniono wpływ zmiennych socjodemograficznych. Negatywnie związane z jakością życia były: młody wiek pacjentki, brak wykształcenia i brak partnera; zatrudnienie, wysoki miesięczny dochód i wyższe poczucie własnej skuteczności wpływały na jakość życia pozytywnie [57]. Wykazano, że kobiety młodsze znacznie częściej poddają się negatywnym emocjom dotyczącym nawrotu choroby [58].

Jednym z najważniejszych czynników wpływających na jakość życia z rakiem piersi jest stres. W całym okresie trwania procesu diagnozowania raka piersi oraz jego leczenia towarzyszy długotrwałe napięcie emocjonalne i lęk. Pojawiają się także inne stany psychiczne, takie jak depresja, gniew, poczucie zagrożenia, zaburzenie obrazu własnej osoby czy dezintegracyjne zaburzenia osobowości [59]. Wraz ze wzrostem poziomu lęku i depresji następuje pogorszenie ogólnego funkcjonowania we wszystkich jego wymiarach. Nasiloną depresja doprowadzić może do wzmożonego odczuwania dolegliwości

somatycznych, obniżenia motywacji do leczenia, braku apetytu i upośledzenia stanu odżywienia oraz zaburzeń snu, co pogarsza stan chorych [17].

Jakość życia chorych na raka piersi zależy również od czynników psychosocjalnych, takich jak m.in.: akceptacja choroby, koherencja i strategia radzenia sobie z chorobą. Poczuciem koherencji określana jest zdolność zrozumienia wydarzeń, poczucie zaradności i sensowności podejmowanych działań i kreowania własnego życia [17]. Poziom koherencji wpływa przed wszystkim na sposób, w jaki pacjenci radzą sobie z chorobą i strategię, które wybierają a także na ogólną jakość życia, funkcjonowanie poznawcze i funkcjonowanie społeczne. Zaobserwowano ponadto, że u chorych z wyższym poczuciem koherencji zmniejszeniu może ulegać ryzyko progresji choroby [64]. Co istotne, zaraportowano, że chorzy z rakiem piersi wykazują umiarkowany poziom akceptacji choroby a ta akceptacja wiąże się z pozytywnym wpływem na ocenę jakości ich życia [65].

Symboliczne postrzeganie piersi jako atrybutu kobiecości powoduje, że po leczeniu chirurgicznym wiele kobiet doznaje urazu i nie akceptuje własnego ciała, co związane jest z przeświadczeniem utraty atrakcyjności fizycznej [60]. Po upływie roku od przeprowadzenia zabiegu operacyjnego 25,0% kobiet wykazuje wysoki poziom stresu, a amputacja piersi oznacza dla nich zmianę obrazu własnego ciała i utratę istoty kobiecości, a to wpływa na funkcje seksualne i społeczne. Badania wykazały, że chore po zabiegu oszczędzającym pierś były bardziej zadowolone z obrazu własnego ciała po 1-5 latach od przeprowadzenia leczenia operacyjnego, w porównaniu z pacjentkami po zabiegu mastektomii w tym samym okresie. Zaobserwowano również, że pacjentki po jednoczasowej rekonstrukcji piersi, w porównaniu z tymi, które miały ten zabieg odroczoney, cechowała lepsza jakość życia, szybciej wracały do równowagi psychicznej, lepiej radziły sobie z trudną sytuacją i wykazywały większą pewność siebie, co wynikało m.in. z braku konieczności stosowania protez zewnętrznych i zmierzania się z istotnymi wadami ciała [17].

W przypadku młodych kobiet olbrzymie znaczenie mają potencjalne następstwa leczenia raka. Kobiety odczuwają lęk dotyczący swojej przyszłości jako matki, wystąpienia przedwczesnej menopauzy czy obawy związane z karmieniem dziecka [61]. Diagnoza i konieczność podjęcia radykalnego leczenia, wzmocniona dodatkowo perspektywą prawdopodobnej utraty płodności, stanowi silny czynnik depresyjny. Z kolei, rak piersi zdiagnozowany w czasie ciąży powoduje, że efekty leczenia przeciwnowotworowego dotyczą nie tylko chorej, ale mogą skutkować spontanicznymi poronieniami, niską masą urodzeniową dziecka czy zahamowaniem jego rozwoju.

W zakresie życia rodzinnego i towarzyskiego nasilenie depresji powoduje wzrost napięcia w rodzinie, zwiększoną pobudliwość emocjonalną i pesymistyczne wizje przyszłości [62] ale także pogorszenie sytuacji materialnej, problemy w pracy, obniżenie pozycji społecznej czy wycofanie z relacji społecznych,

skutkujące alienacją z otoczenia [59]. Sposób radzenia sobie z wymienionymi stanami psychicznymi w dużej części zależy od wsparcia najbliższych członków rodziny oraz innych czynników generujących w każdym człowieku poczucie bezpieczeństwa, jak np. stabilizacja życiowa czy ekonomiczna [15]. Często członkowie rodziny i bliscy towarzyszą choremu przez cały czas trwania terapii, aktywnie uczestnicząc w procesie leczenia i podejmując współpracę z zespołem leczącym. Pomoc bliskich jest konieczna także po zakończeniu leczenia, kiedy chory zmagą się z silnymi dolegliwościami związanymi z efektami choroby lub jej terapii.

Metody leczenia raka piersi, zarówno zabiegi chirurgiczne, chemioterapia, jak i radioterapia związane są z występowaniem określonych, często nieuniknionych zdarzeń/działań niepożądanych, które w istotny sposób wpływają na jakość życia. Za najbardziej uciążliwe uznaje się zmęczenie, ból piersi i obrzęk kończyny górnej, występujący najczęściej po zabiegu mastektomii a rzadziej po zabiegu rekonstrukcji piersi [63]. Działania niepożądane związane z chemioterapią, takie jak nudności, wymioty lub fizyczne dysfunkcje po radykalnej mastektomii wpływają na motoryczne i somatyczne zdolności chorego, zmniejszają sprawność w wykonywaniu podstawowych czynności i zachowanie niezależności w życiu codziennym, a także utrudniają lub nawet uniemożliwiają pełnienie ról społecznych [15].

2.6.2. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE

Koszty ponoszone przez chorego i rodzinę z powodu raka piersi

Rzeczywiste pogorszenie sprawności fizycznej osoby chorej na raka piersi, brak możliwości kontynuacji lub podjęcia nowych aktywności, silne emocje towarzyszące diagnozowaniu i leczeniu, jak i obniżona jakość życia powodują, że choroba ta jest obciążeniem dla rodziny i bliskich chorych. Istotnie ogranicza lub zmusza do całkowitego wycofania się chorego z życia społecznego, jak i zawodowego oraz zmienia sytuację ekonomiczną. Niezdolność chorego do pracy czy też niemożność wykonywania pracy przez innych członków rodziny z powodu sprawowania opieki implikuje zmniejszenie dochodów gospodarstwa domowego i nawarstwianie się z kosztów leczenia [15].

Jednocześnie, chorzy na raka piersi, którzy chcą pozostać aktywni zawodowo, obawiają się reakcji otoczenia, stygmatyzowania lub negatywnych reakcji przełożonych w związku z częstszymi nieobecnościami w pracy i niedyspozycjami. Kwestia zmniejszenia budżetu rodzinnego wynikającego z obniżenia dochodów w związku z tymczasową lub trwałą niezdolnością chorego do pracy jest szczególnie istotna w kontekście wysokich bezpośrednich wydatków finansowych [15].

Według kalkulacji opublikowanych w 2013 roku na podstawie ankiet przeprowadzonych wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, całkowite koszty roczne związane z chorobą (całkowite

koszty medyczne, niemedyczne i utracone dochody) wynoszą ponad 14 000 zł. Z tego ponad 10 000 zł to koszty bezpośrednio ponoszone przez pacjentów, na które w większości składają się wydatki na:

- leki, zwłaszcza te zaordynowane przez lekarza;
- materiały oraz sprzęt medyczny;
- transport w związku z prowadzonym leczeniem (np. dojazd do lekarza, szpitala), z uwzględnieniem kosztów ponoszonych przez ewentualnych opiekunów towarzyszących pacjentce;
- żywność w związku z dietą stosowaną z powodu zaawansowanego raka piersi [15].

Pacjenci ponoszą koszty finansowe jeszcze przez długi okres po zakończeniu leczenia, a wynikają one z dolegliwości będących skutkami choroby lub jej leczenia, co często determinuje powrót do normalnego życia i wpływa na poprawę stanu psychologicznego.

Mimo, że koszty leków i zabiegów medycznych oraz rehabilitacyjnych (tj. rekonstrukcja piersi, terapia limfatyczna) są częściowo finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia, to ich wycena odbiega od rzeczywistych kosztów lub są one niedostosowane do potrzeb pacjentów. Ponadto, obok kosztów ponoszonych po zakończeniu leczenia pacjenci, którzy na skutek leczenia nie są zdolni do podjęcia ponownej pracy, muszą ubiegać się o odpowiednie zaświadczenia z Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) i zasiłek rentowy, co często jest procesem długotrwałym. W jednym z badań, spośród uwzględnionych kobiet z zaawansowanym rakiem piersi w wieku poniżej 59. roku życia, które bezpośrednio przed zachorowaniem były aktywne zawodowo lub były osobami bezrobotnymi, aż blisko 38,0% po zakończeniu leczenia przeszło na rentę [15]. Co istotne, zalecane jest wprowadzenie celowanej terapii molekularnej na najwcześniejszych etapach leczenia raka, aby leczenie było krótsze i ograniczone w czasie, co może być dodatkową korzyścią dla płatnika publicznego.

Koszty ponoszone przez Narodowy Fundusz Zdrowia

Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) przeznaczył na leczenie nowotworu piersi, szyjki macicy i jajnika od 624,5 mln zł do 695,7 mln zł rocznie, w latach 2010-2014. Największy udział w kosztach miała opieka nad chorymi na raka piersi, wynosząca od 75,0 do 79,0% łącznych środków: od 521 307 zł w 2010 roku do 543 766 zł w 2014 roku. Dominujące znaczenie miała opieka szpitalna, wynosząca rocznie 70,0% środków przeznaczonych na leczenie [65], [159].

Koszty ponoszone przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Wydatki Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) dotyczą finansowania w zakresie absencji chorobowej, rent z tytułu niezdolności do pracy, rent socjalnych, rehabilitacji leczniczej i świadczeń rehabilitacyjnych. Wydatki ZUS z tytułu leczenia nowotworu piersi, szyjki macicy i jajnika wynosiły w 2010 roku 248,3 mln zł i wzrosły do 311,7 mln zł w roku 2014, co stanowiło 0,96 - 1,06% wydatków na wszystkie jednostki chorobowe. Dominujące znaczenie w ogólnych kosztach wykazały wydatki na świadczenia dla pacjentów

chorujących na raka piersi, wynosiły od 207,6 mln zł w 2010 roku do 234,3 mln zł w roku 2014. Według raportów opublikowanych przez Zakład Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) wzrosła również liczba wydawanych zaświadczeń lekarskich dla pacjentów z nowotworem piersi (ogółem): w 2012 roku było to 38 144, a w 2016 roku - 46 479, co oznacza wzrost o blisko 22,0%. Wraz ze wzrostem liczby wydawanych zwolnień lekarskich rośnie również łączna liczba dni absencji; w 2012 roku wyniosła 942 255 dni, natomiast w 2016 roku było to 1 099 652 dni (wzrost o blisko 17%) [18], [65], [159].

Koszty ponoszone przez społeczeństwo z powodu raka piersi

Całkowite koszty utraconej produktywności z powodu przedwczesnej śmierci (ang. *Mortality costs*) oraz koszty obniżonej produktywności (ang. *Morbidity costs*) związane z chorobami nowotworowymi w skali całej Europy zostały oszacowane w 2009 roku odpowiednio na blisko 43 mld euro oraz ponad 9 mld euro, z czego dla Polski wartości te wyniosły 1,3 mld euro oraz 0,4 mld euro. Wartości te oznaczają dla budżetu państwa stratę finansowego potencjału, która jest konsekwencją choroby nowotworowej osób aktywnych zawodowo, obejmującą zmniejszoną produktywność w wyniku nieobecności w pracy (czasowej lub trwałej niezdolności do pracy), zmniejszoną wydajność pracy z powodu choroby, a także utraconą produktywność z powodu przedwczesnej śmierci osób w wieku produkcyjnym. Ze względu na skalę zachorowalności oraz ciągle odbiegające od średnich europejskich wskaźniki przeżywalności, rak piersi generuje w Polsce bardzo wysokie koszty obniżonej i utraconej produktywności, które w wymiarze kraju stanowią istotną stratę polskiego sektora finansów publicznych.

W raporcie opublikowanym w 2013 roku, całkowite koszty utraconej produktywności z powodu przedwczesnej śmierci pacjentów z rakiem piersi w Polsce w roku 2012 oszacowano na poziomie 884,3 mln złotych [15]. Szacunki przeprowadzono na podstawie liczby zgonów w roku 2010 oraz skorygowanego wskaźnika utraconych potencjalnie produktywnych lat życia. W perspektywie wzrostu zachorowalności na ten nowotwór złośliwy i braku inwestycji w opiekę onkologiczną poprawiającą długość i jakość życia tych chorych, co roku ten stracony potencjał finansowy będzie coraz wyższy [15].

Najnowsze dane dotyczące kosztów ponoszonych z powodu raka piersi w Polsce w latach 2017-2019 przedstawiono w opracowaniu [160]. Obliczenia kosztów bezpośrednich oparto na danych przekazywanych przez NFZ dla pacjentek z rozpoznaniem raka piersi. Koszty opieki medycznej obejmowały następujące elementy: koszt programu badań przesiewowych, pakietu onkologicznego, leczenia operacyjnego, hospitalizacji, programu lekowego, chemioterapii, radioterapii oraz opieki ambulatoryjnej. Koszty pośrednie w postaci kosztów absencji obliczono na podstawie danych GUS (produkt krajowy brutto, liczba pracujących) oraz bazy danych ZUS (liczba dni zwolnień lekarskich). Łączne wydatki na raka piersi z uwzględnieniem kosztów bezpośrednich i pośrednich wyniosły odpowiednio 305 mln euro, 333 mln euro i 345 mln euro odpowiednio w latach 2017, 2018 i 2019. Całkowite koszty opieki zdrowotnej w 2019 r. były o 4114 tysięcy euro niższe niż w 2018 r., co wynikało

ze zmniejszenia wydatków na program lekowy, pomimo obserwowanego wzrostu wszystkich pozostałych kosztów. Z kosztów bezpośrednich najwięcej wydatkowano na program lekowy (blisko 50% całkowitych kosztów bezpośrednich), jednak w 2019 roku obniżyły się one. W przypadku pozostałych parametrów koszty rosły z roku na rok, z czego najdroższe były zabiegi chirurgiczne (15%), radioterapia (12%) oraz program badań przesiewowych (10%). Koszty socjalne z tytułu raka piersi zostały oszacowane na około 120 364 tysięcy euro w 2019 r.; w porównaniu do 2017 r. nastąpił wzrost utraty produktywności o 26% [160].

2.7. METODY LECZENIA RAKA PIERSI

Rozpoznanie a następnie leczenie nowotworu jest procesem długotrwałym i wieloetapowym. Powinno być prowadzone przez wielodyscyplinarny zespół specjalistów z zakresu chirurgii onkologicznej, chirurgii plastycznej, onkologii klinicznej, onkologii radioterapeutycznej, radiologii, psychologii klinicznej, patomorfologii i rehabilitacji [6]. Istnieje wiele modeli terapeutycznych możliwych do zastosowania w leczeniu raka piersi, a dzięki ciągłemu poznawaniu wpływu czynników dziedzicznych, cech nowotworu i jego mutacji genowych na przebieg choroby, są one uzupełniane o nowe, innowacyjne technologie. Podjęcie leczenia miejscowego lub systemowego wymaga oceny klinicznego i patomorfologicznego stopnia zaawansowania nowotworu, jego typu histologicznego, stopnia złośliwości oraz występowania receptorów ER, PgR i Ki67 oraz stanu HER2. Pod uwagę bierze się także ocenę zaawansowania zmian w obrębie guza pierwotnego i węzłów chłonnych, obecność przerzutów w narządach odległych oraz ich lokalizację i rozległość, dolegliwości bólowe, uporczywe objawy, stan zagrażający życiu, rodzaj wcześniejszego leczenia czy wiek chorego, stan menopauzalny i stan współistniejących i przebytych chorób [6], [18].

Rak piersi zdiagnozowany i leczony w pierwszych stadiach zaawansowania zwykle jest wyleczalny. Celem leczenia wczesnego raka piersi jest wyleczenie lub osiągnięcie długoczasowej remisji. Leczenie choroby zaawansowanej bądź rozlegle przerzutowej jest długotrwałe, intensywne, inwazyjne, toksyczne dla pacjentów i często przynoszące gorsze wyniki, dlatego zaleca się rozpoczęcie terapii możliwie najwcześniej. Ale nawet w zaawansowanym stadium klinicznym, gdy brak możliwości skutecznego wyleczenia, często udaje się przedłużyć życie chorych i poprawić jego jakość [15].

2.7.1. OGÓLNE ZASADY LECZENIA RAKA PIERSI

Metody leczenia raka piersi możemy podzielić w zależności od:

- sposobu oddziaływania na organizm:

- leczenie miejscowe, mające na celu usunięcie pierwotnego guza bez oddziaływania na cały organizm. W leczeniu miejscowym wyróżnić można chirurgię i radioterapię;
- leczenie systemowe, mające na celu oddziaływanie ogólne na wszystkie komórki organizmu. Wyróżniamy w tej grupie chemioterapię, hormonoterapię i terapię celowaną;
- momentu, w którym leczenie systemowe jest zastosowane:
 - leczenie przedoperacyjne, zwane neoadjuwantowym;
 - leczenie pooperacyjne, zwane adjuwantowym;
- celu zastosowanej terapii;
 - leczenie radykalne, mające na celu wyleczenie chorego;
 - leczenie paliatywne, mające na celu wydłużenie przeżycia i poprawę jakości życia chorego;
 - leczenie objawowe, mające na celu złagodzenie objawów choroby [9].

Podstawowe metody leczenia raka piersi zostały zestawione w poniższej tabeli.

Tabela 24. Podstawowe metody leczenia raka piersi [9], [15].

Metoda leczenia	Opis
Leczenie chirurgiczne	<p>Do leczenia chirurgicznego kwalifikują się chorzy w I oraz II stopniu zaawansowania klinicznego.</p> <p><u>Leczenie oszczędzające pierś (ang. <i>Breast Conserving Treatment</i>; BCT):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dwa etapy: usunięcie guza nowotworowego z odpowiednim marginesem zdrowych tkanek i regionalnych węzłów chłonnych pachy oraz możliwa radioterapia uzupełniająca, <ul style="list-style-type: none"> • lumpektomia: usunięcie guza z 1 cm marginesem makroskopowo zdrowych tkanek, • kwadrantektomia: usunięcie guza z przynajmniej 2 cm marginesem zdrowych tkanek, • tumorektomia: usunięcie guza bez marginesu, ale z intencją usunięcia wszystkich makroskopowo zmienionych tkanek. <p><u>Amputacja piersi wraz z regionalnymi węzłami chłonnymi pachy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • bez przecięcia mięśnia piersiowego mniejszego (<i>amputacja sposobem Maddena</i>), • z przecięciem mięśnia piersiowego mniejszego (<i>amputacja sposobem Patey'a</i>), • z wycięciem mięśnia piersiowego większego (sposobem Halsteda). <p><u>Amputacja prosta piersi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowita amputacja piersi bez wycięcia węzłów chłonnych pachy, • dotyczy tylko usunięcia samego gruczołu piersiowego, w sytuacji, gdy guz był pierwotnie dużych rozmiarów i kwalifikował się do wstępnej chemioterapii, mającej na celu uzyskanie zmniejszenia masy guza (tzw. chemioterapii indukcyjnej).
Leczenie indukcyjne (neoadjuwantowe)	<ul style="list-style-type: none"> • stosowane przed leczeniem miejscowym (chirurgią, radioterapią) w celu zmniejszenia masy guza oraz zniszczenia ewentualnych mikroprzerzutów, • leczenie neoadjuwantowe ma na celu poprawę wyników leczenia poprzez likwidację komórek nowotworowych w guzie piersi przed zaplanowanym następnie zabiegiem operacyjnym, • niejednokrotnie pozwala na wykonanie zabiegu oszczędzającego pierś, nawet jeśli przed tym leczeniem nie było takiej możliwości, • może być oparte o chemioterapię systemową, ale coraz częściej także o hormonoterapię
Leczenie uzupełniające (adjuwantowe)	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie uzupełniające jest stosowane po leczeniu miejscowym w celu zniszczenia mikroprzerzutów, • leczeniem wstępnym i adjuwantowym w raku piersi może być zarówno radioterapia, chemioterapia, jak i hormonoterapia.
Radioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • stosowana we wszystkich stopniach zaawansowania nowotworu, • stała składowa leczenia oszczędzającego po zabiegu usunięcia guza pierwotnego, • po amputacji zmniejsza ilość nawrotów miejscowych i zwiększa szanse na wieloletnie przeżycie, • w przypadku, kiedy stan pacjentów lub stopień zaawansowania nie pozwalają na leczenie chirurgiczne, jest jednym możliwym sposobem leczenia miejscowego, • w przypadku przerzutów do narządów zewnętrznych, stosowana w złagodzeniu objawów

Metoda leczenia	Opis
	Wyróżnia się: <ul style="list-style-type: none">• teleradioterapię – napromieniowanie zewnętrzne,• napromieniowanie standardowe, stosowane 5 dni w tygodniu, przez 5-6 tygodni,• śródoperacyjną radioterapię,• przyspieszone częściowe napromieniowanie piersi,• brachyterapię – napromieniowanie śródtkankowe.

Co istotne, z perspektywy pacjentów i możliwych powikłań po zabiegu chirurgicznym, jednym z ważniejszych zagadnień jest możliwość zaoszczędzenia nie tyle samej piersi, co tkanek pachy i węzłów chłonnych z tego obszaru. Oszczędzenie węzłów chłonnych jest możliwe, kiedy nie są one wyczuwalne w badaniu palpacyjnym i nie ma podejrzenia, po badaniach obrazowych, że są zajęte przez przerzuty. W takich sytuacjach przeprowadza się biopsję węzłów wartowniczych, pozwalającą na dokładną ocenę stanu regionalnych węzłów chłonnych. Węzeł wartowniczy jest pierwszym węzłem, do którego sływa chłonka z ogniska nowotworowego. Z racji położenia, przerzuty nowotworów złośliwych, które migrują drogą naczyń chłonnych, pojawiają się w pierwszej kolejności w węzle wartowniczym [15].

W rutynowej opiece nad chorymi powinno się również uwzględniać gotowość lekarzy do modyfikacji strategii leczenia w oparciu o jego skuteczność, cechy charakterystyczne nowotworu, działania niepożądane zastosowanej terapii, związane z objawami, funkcjonowaniem i jakością życia [21].

W systemowym leczeniu chorych na raka piersi stosuje się 3 główne metody:

• **chemioterapię:**

- w celu uzyskania jak najszybszej odpowiedzi ogólnoustrojowej na leczenie, w sytuacji, gdy guz nowotworowy rośnie bardzo szybko lub gdy szybko pojawiają się przerzuty odległe;
- stosowana w leczeniu większości raków potrójnie ujemnych, HER2-dodatnich i podtypu luminalnego B [49];
- przypadku konieczności stosowania leczenia systemowego u kobiet młodych, przed menopauzą, chemioterapia jest przede wszystkim brana pod uwagę jako sposób leczenia raka piersi, zarówno w skojarzeniu z zabiegiem operacyjnym, jak i sama (w tym przypadku głównie jako leczenie paliatywne);
- chemioterapię podaje się zwykle co 1 – 3 tygodnie w postaci wlewów dożylnych (kroplówek), część pacjentów może także otrzymać dodatkową chemioterapię doustną po zakończeniu chemioterapii dożylnej;
- chemioterapia skojarzona w porównaniu z monoterapią skutkuje wyższymi odsetkami odpowiedzi na leczenie, wydłużeniem czasu do progresji oraz nieznacznym wydłużeniem czasu przeżycia, obarczona jest jednak wyższą toksycznością, a jej stosowanie powinno być ograniczone do chorych z dużą dynamiką choroby w dobrym stanie sprawności;

- cytostatykami o potwierdzonej najwyższej skuteczności w postaci najwyższych współczynników obiektywnych odpowiedzi są antracykliny i taksany;
- **hormonoterapię:**
 - celem hormonoterapii jest ograniczenie wpływu estrogenów na nowotwory określane jako ER-dodatnie, nazywane nowotworami hormonozależnymi;
 - hormonoterapia polega na przyjmowaniu tabletek lub podawana jest w postaci zastrzyków;
 - największą korzyść z hormonoterapii odnoszą pacjenci z nawrotem choroby co najmniej po 2 latach hormonalnego leczenia uzupełniającego, z rozsiewem ograniczonym do węzłów chłonnych, tkanek miękkich i kości. Obecność przerzutów w narządach mięsaszowych nie jest przeciwwskazaniem do rozpoczęcia leczenia od hormonoterapii, szczególnie, gdy masa nowotworu jest niewielka i ma on małą dynamikę;
 - w ramach hormonoterapii stosuje się:
 - selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERM), które blokują receptory estrogenowe na powierzchni komórek piersi, np. tamoksifen;
 - selektywne deregulatory receptora estrogenowego (SERD), które działają w podobny sposób do SERM, ale redukują także liczbę receptorów estrogenowych w komórkach nowotworowych, np. fulwestrant;
 - analogi gonadoliberyny (GnRH) czyli hormonu uwalniającego gonadotropiny, co hamuje czynności jajników u kobiet tzw. kastracja farmakologiczna (lub ich chirurgiczne usunięcie – kastracja chirurgiczna) może być stosowane w okresie przed- i okołomenopauzalnym w celu zmniejszenia podaży estrogenów z jajników do guza;
 - inhibitory aromatazy, które zmniejszają produkcję estrogenów w tkankach i narządach innych niż jajniki i są skuteczne tylko u kobiet po menopauzie, chyba że funkcja jajników u kobiet przed menopauzą jest zablokowana. Do inhibitorów aromatazy należą niesteroidowy anastrozol i letrozol oraz steroidowy eksemestan [49];
- **terapię celowaną:**
 - polegająca na stosowaniu leków blokujących specjalne szlaki sygnałowe, powodujące wzrost nowotworu:
 - leki anty-HER2 działające na receptor HER2, blokujące przekazywanie sygnału i zmniejszające proliferację komórek w nowotworach HER2-dodatnich tj. ze zwiększoną ekspresją receptora HER2 lub amplifikacją genu *HER2*. Do leków anty-HER2 należą: trastuzumab, trastuzumab emtansyny, lapatynib, pertuzumab, neratynib, trastuzumabu derukstekan;
 - inhibitory kinaz zależnych od cyklin 4/6 (CDK4/6), które zmniejszają mnożenie się komórek w nowotworach. Należą do nich: palbocyklib, rybocyklib i abemacyklib;

- inhibitory mechanistycznego celu dla rapamycyny (mTOR), które zmniejszają wzrost i namnażanie się komórek nowotworowych, stymulowane przez szlak mTOR, np. ewerolimus;
- inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP), które utrudniają komórkom nowotworowym naprawianie uszkodzonego DNA, powodując ich śmierć, takie jak m.in. **olaparyb** i talazoparyb;
- inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) powstrzymujące wzrost naczyń krwionośnych w obrębie guza, takie jak bewacyzumab [7], [15], [18].

W poniższej tabeli podsumowano ogólne zasady leczenia raka piersi w zależności od zaawansowania choroby [6].

Tabela 25. Ogólne zasady leczenia raka piersi w zależności od stopnia zaawansowania [6], [49].

Stopień zaawansowania	Ogólne zasady leczenia
<p>Rak przedinwazyjny (stopień 0)</p>	<p>Celem postępowania terapeutycznego w DCIS jest uzyskanie miejscowego wyleczenia, a w LCIS - także zmniejszenie ryzyka wystąpienia inwazyjnego raka. Sposób leczenia chorych na przedinwazyjnego raka piersi zależy od jego histologicznej postaci. Celem chirurgicznym we wczesnym raku piersi, jest usunięcie pierwotnego guza wraz z marginesem zdrowej tkanki i potwierdzenie, że był on przedinwazyjny.</p> <p><u>Rak zrazikowy <i>in situ</i> (LCIS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak dodatkowych czynników ryzyka zachorowania na inwazyjnego raka piersi – obserwacja, obejmująca badanie kliniczne co 6-12 miesięcy przez 5 lat, a następnie co 12 miesięcy oraz mammografia co 12 miesięcy; - obecne dodatkowe czynniki ryzyka zachorowania na inwazyjnego raka piersi np. nosicielstwo mutacji <i>BRCA1/2</i> lub obciążenie wywiadem rodzinnym - postępowanie zmniejszające ryzyko, np. obustronna amputacja z rekonstrukcją lub profilaktyka farmakologiczna; - typ pleomorficzny i współwystępowanie martwicy - wycięcie zmiany. <p><u>Rak przewodowy <i>in situ</i> (DCIS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczeniem z wyboru jest usunięcie zmiany bez usuwania węzłów chłonnych, uzupełnione radioterapią lub amputacja piersi (prosta lub podskórna, z ewentualną jednoczasową rekonstrukcją); - u chorych poddanych amputacji nie stosuje się pooperacyjnej radioterapii; - połowa miejscowych nawrotów po leczeniu oszczędzającym pierś ma charakter DCIS a druga połowa to zazwyczaj rak inwazyjny, w związku z tym rutynowo podaje się pooperacyjną radioterapię na obszar całej piersi; - kiedy występują przeciwwskazania do zabiegu oszczędzającego lub radioterapii albo na życzenie pacjenta, stosuje się amputację prostą z ewentualną rekonstrukcją; - nie wykonuje się rutynowo biopsji węzła wartowniczego, chyba że planowana jest amputacja piersi bez usuwania pachowych węzłów chłonnych; - u chorych z cechą ER+ poddanych oszczędzającemu leczeniu należy rozważyć uzupełniającą hormonoterapię: tamoksyfen u chorych przed menopauzą, tamoksyfen lub inhibitor aromatazy u chorych po menopauzie (stosowanie przez 5 lat tamoksyfenu, a u kobiet po menopauzie także inhibitora aromatazy, zmniejsza ryzyko wznowy w operowanej piersi oraz rozwoju raka w przeciwległej piersi).
<p>Rak naciekający</p>	<p>Leczeniem z wyboru chorych na wczesnego raka piersi jest usunięcie miejscowej zmiany uzupełnione radioterapią.</p> <p><u>Leczenie z oszczędzeniem piersi (BCT)</u> we wczesnym raku piersi jest równie skuteczne jak amputacja. - BCT obejmuje usunięcie fragmentu piersi, zabieg diagnostyczno-leczniczy w obrębie pachowych węzłów chłonnych oraz pooperacyjną radioterapię.- względny przeciwwskazaniem do BCT jest nosicielstwo mutacji genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i>. Chorym z mutacją w <i>BRCA1/2</i> należy zaproponować amputację zajętej piersi z ewentualną profilaktyczną amputacją drugiej piersi (u chorych z nosicielstwem mutacji <i>BRCA1/2</i> ryzyko rozwoju kolejnego raka w obrębie piersi poddanej BCT lub zachorowania na raka drugiej piersi jest znacznie podwyższone, natomiast ryzyko nawrotu miejscowego jest podobne jak w ogólnej populacji chorych);</p>

Stopień zaawansowania	Ogólne zasady leczenia
	<p>- jeśli wielkość pierwotnego guza uniemożliwia wykonanie BCT, zabieg oszczędzający można warunkowo przeprowadzić po indukcyjnym leczeniu systemowym.</p> <p><u>Amputacja piersi</u> polega na usunięciu całej piersi wraz ze skórą, która pokrywa gruczoł (nie dotyczy to tylko amputacji podskórnej). Amputację należy wykonać w przypadku przeciwwskazań do leczenia oszczędzającego lub na życzenie chorego. U pacjentów nieobciążonych wysokim ryzykiem rozwoju raka w piersi przeciwległej, związanych z nosicielstwem dziedzicznych mutacji <i>BRCA1/2</i> lub wywiadem rodzinnym, nie ma zaleceń co do jej amputacji.</p> <p><u>Zabiegi w obrębie regionalnych węzłów chłonnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>biopsję węzła wartowniczego</i> należy wykonać u chorych na wczesnego raka piersi, u których przed operacją nie stwierdza się przerzutów w pachowych węzłach chłonnych. Biopsja umożliwia dokładną ocenę stanu pachowych węzłów chłonnych; - <i>limfadenektomię pachową</i> powinno się wykonywać u chorych z kliniczną obecnością przerzutów w węzłach chłonnych (cecha CN+), z przeciwwskazaniami do wykonania biopsji węzła wartowniczego, w przypadku stwierdzenia zajęcia ≥ 3 węzłów wartowniczych lub jeśli w trakcie operacji nie udało się zidentyfikować węzłów wartowniczych. <p><u>Zabiegi rekonstrukcyjne piersi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dotyczą pacjentów poddanych amputacji a także zabiegom oszczędzającym, jeśli ich efekt nie jest estetycznie zadowalający; - rekonstrukcję można wykonać przy użyciu tkanek chorej lub za pomocą implantów. <p><u>Pooperacyjna radioterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - niezbędna składowa leczenia wszystkich chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu z zachowaniem piersi; - u chorych po zabiegu oszczędzającym pooperacyjna radioterapia znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia wznowy w piersi oraz zgonu, ale u chorych po zabiegu oszczędzającym z przerzutami do węzłów chłonnych lub z wysokim ryzykiem nowotworu napromieniowanie obszarów węzłów w uzupełnieniu napromieniowania piersi zmniejsza ryzyko nawrotu choroby ale nie zmniejsza ryzyka zgonu. <p><u>Okolooperacyjne leczenie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można stosować przed- lub po zabiegu operacyjnym; - w przedoperacyjnym leczeniu systemowym stosuje się chemioterapię, hormonoterapię i leki ukierunkowane molekularnie; - warunkiem rozpoczęcia przedoperacyjnego leczenia systemowego jest uzyskanie pełnego rozpoznania histopatologicznego, oznaczenie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki67 oraz ocena zaawansowania i stopnia złośliwości histopatologicznej nowotworu; - przedoperacyjne leczenie systemowe stosuje się rutynowo w stopniach II B i III zaawansowania raka piersi. Aktualnie dopuszcza się je także w stopniu zaawansowania II A (cecha $\geq T2$ lub N1), w podtypach potrójnie ujemnym oraz z cechą HER2+; - decyzję o zastosowaniu u chorych na raka piersi systemowego leczenia okolooperacyjnego podejmuje się na podstawie oceny ryzyka nawrotu, potencjalnej wrażliwości na określony rodzaj leczenia oraz korzyści wynikających z jego zastosowania, a także uwzględnia się przewidywane niepożądane działania poszczególnych metod, stan sprawności, współistniejące choroby i indywidualne preferencje chorego; - rodzaj okolooperacyjnego leczenia systemowego zależy od biologicznego podtypu raka: <ul style="list-style-type: none"> - w rakach o fenotypie ER+/HER2- uzupełniającym leczeniem z wyboru jest hormonoterapia, a wskazania do zastosowania dodatkowo chemioterapii określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorego; - w rakach HER2-dodatnich należy zastosować chemioterapię w skojarzeniu z leczeniem anti-HER2; - w rakach potrójnie ujemnych u większości chorych należy zastosować chemioterapię. <p><u>Hormonoterapia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - hormonoterapię stosuje się u chorych na raka piersi z ekspresją ER w $>1\%$ komórek (raki piersi z niską ekspresją ER (1-9%) mają zwykle przebieg typowy dla raków hormononiezależnych, co stanowi na ogół wskazanie do zastosowania oprócz hormonoterapii także chemioterapii); - w uzupełniającej hormonoterapii stosowane są tamoksyfen, niesteroidowe inhibitory aromatazy (anastrozol i letrozol), steroidowy inhibitor aromatazy - eksemestan, oraz hamujące hormonalną czynność jajników analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH), takie jak goserelina, leuprorelina i tryptorelina; - podstawowym lekiem hormonalnym stosowanym u chorych przed menopauzą jest tamoksyfen w dawce 20 mg/dobę, stosowany przez 5–10 lat. W przypadku przeciwwskazań do podawania tamoksyfenu stosuje się skojarzenie inhibitora aromatazy z analogami GnRH (obecnie jedynym lekiem refundowanym w tym wskazaniu jest goserelina);

Stopień zaawansowania	Ogólne zasady leczenia
	<p>- u chorych po menopauzie z rozpoznaniem raka luminalnego A lub zrazikowego raka piersi (ER+/HER2-) przedoperacyjnym leczeniem z wyboru jest hormonoterapia z zastosowaniem inhibitorów aromatazy;</p> <p>- w uzupełniającej hormonoterapii u chorych po menopauzie stosuje się tamoksyfen (przez 5-10 lat), inhibitory aromatazy lub sekwencję tych leków.</p> <p><u>Chemioterapia:</u></p> <p>- do okołooperacyjnej chemioterapii trwającej 3-6 miesięcy (4-8 cykli), kwalifikują się prawie wszyscy chorzy na raka potrójnie receptorowo ujemnego lub z cechą HER2+ (wyjątek stanowi podgrupa o bardzo niskim ryzyku nawrotu) oraz część chorych z guzami luminalnymi o fenotypie ER+/PR+/HER2-;</p> <p>- nie opracowano wiarygodnych czynników predykcyjnych określających indywidualną wrażliwość na poszczególne leki cytotoksyczne;</p> <p>- w przedoperacyjnej i pooperacyjnej chemioterapii stosuje się najczęściej wielolekowe schematy oparte na antracyklinach i taksoidach (w odniesieniu do schematów z udziałem antracyklin (doksorubicyna i epirubicyna) na ogół podaje się 4 cykle chemioterapii);</p> <p>- u nosicieli mutacji <i>BRCA1/2</i> należy rozważyć zastosowanie przedoperacyjnej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (przedoperacyjna chemioterapia z udziałem karboplatyny pozwala uzyskać wyższy odsetek pCR, ale bez znamienego wpływu na wskaźniki przeżycia);</p> <p>- pomimo potencjalnie wysokiej wrażliwości komórek raka piersi na pochodne platyny u nosicieli mutacji genów <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>, nie ma danych uzasadniających stosowanie tych preparatów w leczeniu uzupełniającym.</p> <p><u>Leczenie anty-HER2:</u></p> <p>- w okołooperacyjnym leczeniu chorych z cechą HER2+ zaleca się kojarzenie chemioterapii z trastuzumabem podawanym łącznie przez 1 rok, jeśli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym;</p> <p>- w rytynowym leczeniu okołooperacyjnym trastuzumab podaje się przez okres 12 miesięcy, ale stosuje się też schematy trwające 6 miesięcy;</p> <p>- alternatywą dla trastuzumabu są jego biopodobne odpowiedniki a z uwagi na jego działanie kardiotoksyczne, równocześnie stosuje się leczenie antracyklinami.</p> <p><u>Bisfosfoniary:</u></p> <p>- zastosowanie bisfosfonianów w uzupełniającym leczeniu chorych przed menopauzą nie przynosi klinicznych korzyści, natomiast u chorych po menopauzie (naturalnej lub indukowanej farmakologicznie) znamienne zmniejsza ryzyko przerzutów do kości i zgonu z powodu raka piersi;</p> <p>- w trakcie stosowania bisfosfonianów należy przyjmować witaminę D3 i wapń;</p> <p>- w Polsce leczenie bisfosfonianem nie jest refundowane.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające chorych w ciąży:</u></p> <p>- u chorych na raka piersi, będących w ciąży, bezpieczna wydaje się chemioterapia oparta na antracyklinach i taksoidach (zwłaszcza w II i III trymestrze);</p> <p>- leczenie radioterapią, antymetabolitami, hormonoterapią i anty-HER2 wiąże się ze zbyt dużym ryzykiem uszkodzenia płodu.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające chorych w starszym wieku:</u></p> <p>- u chorych posiadających cechę HR+ stosuje się hormonoterapię a u chorych z cechą HR- można stosować chemioterapię z uwzględnieniem stanu chorego, wieku biologicznego i przebytych chorób.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające chorych o tzw. specjalnych typach histologicznych:</u></p> <p>- raki sitowate, cewkowate i śluzowe cechuje hormonozależność więc w przypadku posiadania cechy HR+ zasadne jest stosowanie hormonoterapii uzupełniającej a w rakach HR- o dużym ryzyku nawrotów – chemioterapii.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające u mężczyzn:</u></p> <p>- standardowe postępowanie pooperacyjne dotyczy podawania tamoksifenu przez 5-10 lat.</p> <p><u>Ukryty rak piersi:</u></p> <p>- termin „ukryty rak piersi” dotyczy obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych z morfologicznym podobieństwem do raka piersi, bez możliwości zlokalizowania ogniska pierwotnego w obrębie piersi;</p> <p>- leczenie miejscowe polega na usunięciu węzłów chłonnych w obrębie pachy a w obrębie piersi stosuje się amputację lub radykalną radioterapię.</p>
Leczenie miejscowo	<p>Określenie „miejscowo zaawansowany rak piersi” odnosi się do nowotworu w II B, oraz III A–III C.</p> <p>- u większości chorych w tej grupie stosuje się wstępne systemowe leczenie, a następnie leczenie chirurgiczne w połączeniu z radioterapią lub radykalną radioterapią;</p>

Stopień zaawansowania	Ogólne zasady leczenia
<p>zaawansowanego raka piersi (stopień IIB i III)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - w przedoperacyjnym i pooperacyjnym leczeniu systemowym miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się takie same zasady kwalifikacji i metody jak w pierwotnie operacyjnym raku piersi; - wybór metody miejscowego leczenia (chirurgii lub radioterapii) zależy przede wszystkim od odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe; - u niemal wszystkich chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wskazana jest uzupełniająca radioterapia, która po zabiegu oszczędzającym obejmuje pierś, natomiast po amputacji – ścianę klatki piersiowej, w obu przypadkach z okolicą nadobojczykową; - u chorych na raka zapalnego kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego po indukcyjnym leczeniu systemowym postępowaniem z wyboru jest amputacja piersi bez jednoczesnej rekonstrukcji; - u chorych na raka piersi niekwalifikującego się do leczenia operacyjnego po indukcyjnym leczeniu systemowym postępowaniem z wyboru jest radykalna radioterapia. <p><u>Leczenie wspomagające chorych otrzymujących leczenie systemowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u chorych, którzy otrzymują chemioterapię o pośrednim i wysokim potencjalnie emetogennym, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych; - u chorych, którzy otrzymują chemioterapię powodującą utratę włosów, zaleca się stosowanie czepków chłodzących a w przypadku ryzyka neuropatii – metody wywołujące okresowe niedokrwienie dłoni i stóp; - u chorych, którzy otrzymują hormonoterapię związaną z wystąpieniem ryzyka powikłań kostnych przez obniżenie stężenia estrogenów, zaleca się suplementowanie witaminą D3 i wapniem. <p><u>Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku miejscowych i regionalnych nawrotów należy zawsze rozważyć możliwość zastosowania leczenia o radykalnej intencji; - u większości chorych z nawrotem po pierwotnym leczeniu oszczędzającym należy wykonać amputację; - u chorych z nawrotem po amputacji, które kwalifikują się do leczenia operacyjnego, zaleca się wycięcie wznowy i radioterapię obejmującą ścianę klatki piersiowej. U chorych, którzy nie kwalifikują się do operacji stosuje się radioterapię radykalną lub paliatywną; - wyłączone leczenie systemowe chorych z miejscowym lub regionalnym nawrotem raka piersi jest dopuszczalne tylko w sytuacji, gdy nie ma możliwości zastosowania metod miejscowych.
<p>Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - u większości chorych leczenie uogólnionego raka piersi ma charakter paliatywny, ale u części z nich udaje się uzyskać wieloletnie przeżycie; - głównym celem leczenia systemowego w chorobie zaawansowanej jest wydłużenie życia i poprawa jego jakości; - w wyborze leczenia zaawansowanego raka piersi należy uwzględnić typ nowotworu, jego rozległość i lokalizację zmian, dynamikę wzrostu, nasilenie dolegliwości związanych z rozwijającym się nowotworem, ekspresję HR i stan HER2 w ognisku pierwotnym i/lub przerzutowym, zastosowane wcześniej leczenie i odpowiedź na nie oraz stan ogólny, stan menopauzalny, wiek biologiczny, schorzenia towarzyszące i preferencje chorych; - u chorych na rozlanego raka piersi z cechą ER+ najczęściej stosuje się hormonoterapię, ewentualnie w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6; chemioterapię stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów mięszkowych; - chemioterapia jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą ER- oraz u chorych posiadających cechę ER+, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą hormonoterapię. <p><u>Rak piersi ER i/lub PgR-dodatni/ HER2-ujemny (ER+/HER2-):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u chorych przed menopauzą wykonanie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej (analog GnRH) hamuje mitogenne działanie estrogenu oraz pozwala rozszerzyć zakres hormonoterapii o leki stosowane u chorych po menopauzie; - w hormonoterapii zaawansowanego raka piersi, oprócz stosowanej u chorych przed menopauzą supresji jajników, stosuje się metotreksat, inhibitory aromatazy i fulwestrant, a w kolejnych liniach leczenia hormonalnego – octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny. <p><u>Rak piersi HER2-dodatni:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - u chorych na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2+ zaleca się stosowanie trastuzumabu w połączeniu z chemioterapią w ramach pierwszorazowego leczenia. Trastuzumab można zastąpić swoistymi biopodobnymi zamiennikami; - czas trwania chemioterapii w skojarzeniu z przeciwciałami anti-HER2 na ogół wynosi 4-6 miesięcy ale leczenie kontynuuje się do momentu wystąpienia progresji lub nietolerancji leczenia; - skojarzenie przeciwciał anti-HER2 z hormonoterapią w pierwszej linii leczenia nie stanowi alternatywy dla skojarzenia ich z chemioterapią i nie powinno być rutynowo stosowane; - w przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trastuzumabem wskazane jest kontynuowanie stosowania anti-HER2 w kolejnych liniach leczenia. W drugiej lub w kolejnych liniach leczenia należy wprowadzić T-DM1 (trastuzumab emtanzyna). W dalszych liniach można stosować skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną i tukatynibem lub trastuzumab derukstekan;

Stopień zaawansowania	Ogólne zasady leczenia
	<p>- u chorych HR+/HER2+ po zakończeniu chemioterapii skojarzonej z leczeniem anty-HER2 należy kontynuować stosowanie anty-HER2 w skojarzeniu z hormonoterapią.</p> <p><u>Rak piersi ER/PgR-ujemny lub ER/PgR-dodatni i oporny na hormonoterapię/HER2-ujemny</u></p> <p>- decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej chemioterapii zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej;</p> <p>- u większości chorych otrzymujących chemioterapię preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków (sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków pozwala uzyskać podobną skuteczność przy mniejszej toksyczności w porównaniu ze schematami wielolekowymi);</p> <p>- wielolekową chemioterapię stosuje się na ogół jedynie w sytuacji, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej remisji;</p> <p>- w rozsiałym raku piersi stosuje się antracykliny, taksany, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę (nierefundowana w Polsce), pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat;</p> <p>- w kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną chemioterapię niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny;</p> <p>- u chorych na potrójnie ujemnego raka lub raka na podłożu mutacji <i>BRCA1/2</i> w pierwszej linii leczenia można rozważyć zastosowanie pochodnych platyny;</p> <p>- u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi po wcześniejszej uzupełniającej chemioterapii z udziałem antracyklin i ewentualnie taksanów, karboplatyna i docetaksel charakteryzują się podobną skutecznością przy lepszej tolerancji karboplatyny, natomiast w podgrupie chorych z dziedziczną mutacją <i>BRCA</i> zastosowanie karboplatyny pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi;</p> <p>- u chorych na raka HER2- (potrójnie ujemnego lub HR+, opornego na hormonoterapię) z dziedziczną mutacją <i>BRCA1/2</i> zastosowanie inhibitorów PARP (olaparybu lub talazoparybu) w pierwszej lub w kolejnych liniach leczenia pozwala w porównaniu ze standardową chemioterapią uzyskać satysfakcjonujące efekty.</p>

DCIS – rak przewodowy *in situ*; LCIS – rak zrazikowy *in situ*; BCT – leczenie oszczędzające pierś (ang. *Breast Conserving Treatment*); ER – receptor estrogenowy; PgR – receptor progesteronowy; HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2.

2.7.2. LECZENIE OSZCZĘDZAJĄCE PIERSĆ

Współczesne chirurgiczne leczenie nowotworu piersi ukierunkowane jest na zachowanie piersi. Leczenie oszczędzające pierś (ang. *Breast Conserving Treatment*; BCT) polega na usunięciu pierwotnego guza nowotworowego z marginesem zdrowych tkanek oraz regionalnych węzłów chłonnych pachy. W sytuacjach, kiedy zaawansowanie guza nie pozwala na przeprowadzenie zabiegu oszczędzającego pierś, stosuje się leczenie wstępne (adjuwantowe), oparte na chemioterapii [15].

Niestety tylko część chorych kwalifikuje się do leczenia oszczędzającego:

- jeśli guz nie jest większy niż 3 cm w badaniu obrazowym (mammografia, ultrasonografia);
- T1a, T1b, T1c, T2 (<3 cm), brak przerzutów do węzłów chłonnych (N0) lub przerzuty pojedyncze (N1);
- możliwe jest wycięcie całej masy guza pierwotnego wraz z marginesem zdrowych tkanek;
- operacja przewiduje bardzo dobry lub dobry efekt kosmetyczny;
- pacjent wyraził świadomą zgodę na leczenie oszczędzające pierś [15].

Przeciwwskazaniami do przeprowadzenia leczenia oszczędzającego są:

- rak wielośrodkowy lub wieloogniskowy;
- mutacja genu *BRCA1* i/lub *BRCA2*;
- nawrót choroby po wcześniejszym leczeniu oszczędzającym;

- przebyte wcześniej napromieniowanie w obrębie piersi;
- średnica guza większa niż 3 cm;
- liczne i rozległe mikrozwapnienia w badaniu mammograficznym;
- brak możliwości usunięcia marginesu zdrowych tkanek wokół guza pierwotnego;
- ciąża;
- choroby układowe (kolagenozy) [15].

Zabiegi oszczędzające pierś są wykonywane tylko w przypadku, kiedy istnieje bezpieczna możliwość do usunięcia guza pierwotnego, wraz z marginesem 1 – 2 cm zdrowych tkanek, bez konieczności usuwania całej piersi. Wykonuje się go w przypadku guzów o średnicy 2 – 3 cm, jednak im większa pierś, tym większa możliwość przeprowadzania zabiegu oszczędzającego [15]. W przypadku guzów wykrytych na wczesnym etapie podczas badań przesiewowych, które nie były wyczuwalne podczas badania palpacyjnego, konieczne jest ustalenie ich lokalizacji za pomocą mammografii lub badania ultrasonograficznego. Jeżeli nowotwór okaże się rakiem inwazyjnym należy uzupełnić leczenie oszczędzające o radioterapię a czasem dodatkowo o radioterapię miejscową. Jeżeli natomiast nowotwór okaże się rakiem nieinwazyjnym (rakiem wczesnie nienaciekającym, rakiem *in situ*) nie ma konieczności uzupełniania leczenia o radioterapię [15].

Wyróżnia się trzy sposoby zabiegu oszczędzającego pierś:

- kwadrantektomia/segmentektomia – guz usuwa się z przynajmniej 2 cm marginesem zdrowych tkanek lub usuwa się guz wraz z powięzią, jeśli margines od strony mięśni jest mniejszy niż 1 cm;
- lumpektomia – guz usuwa się z 1 cm marginesem makroskopowo zdrowych tkanek lub usuwa się guz wraz z powięzią, jeśli margines od strony mięśni jest mniejszy;
- tumorektomia – guz usuwa się bez marginesu, ale z intencją usunięcia wszystkich makroskopowo zmienionych tkanek [15].

2.7.3. LECZENIE RAKA PIERSI W STOPNIU I i II

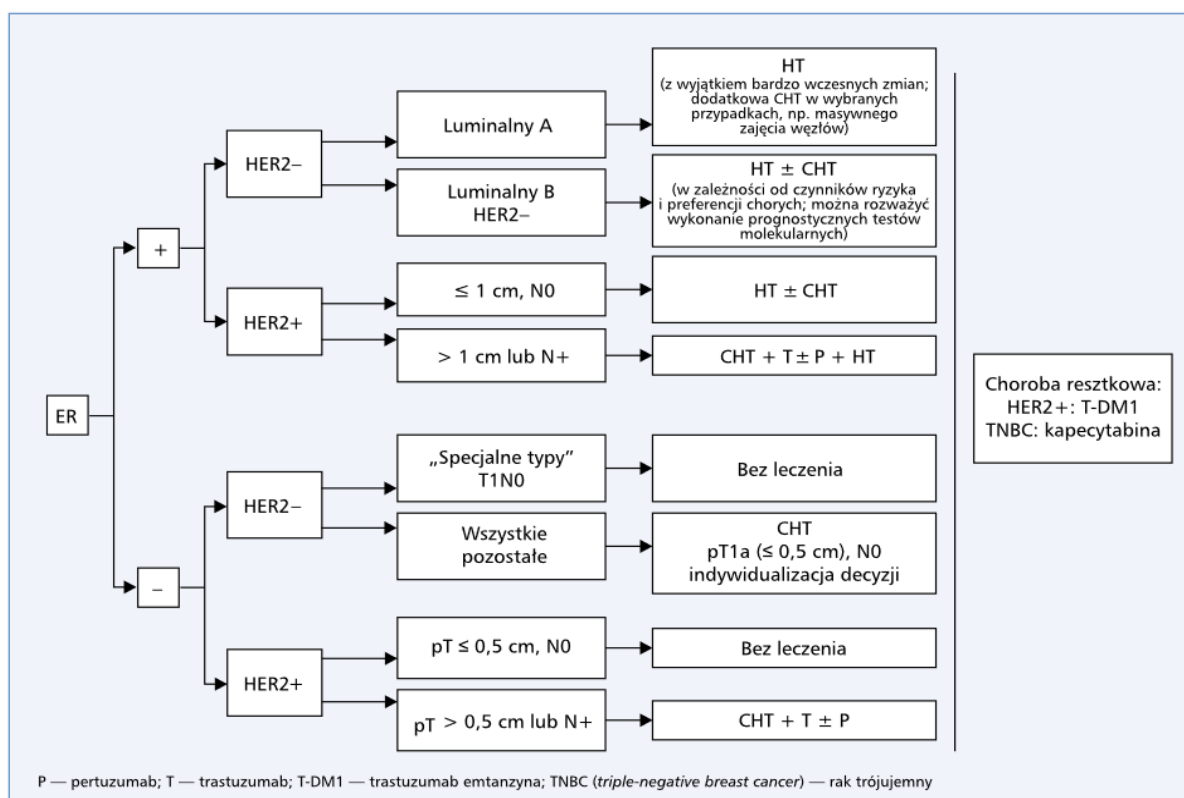
Leczeniem z wyboru chorych na wczesnego raka piersi jest usunięcie zmiany miejscowej, uzupełnione radioterapią. Niebędna jest staranna ocena marginesów chirurgicznych. Zabieg oszczędzający uważa się za doszczętny, jeżeli w badaniu histopatologicznym nie stwierdza się komórek nowotworowych w wybarwionej tuszem powierzchni wyciętej zmiany. Jeśli pierwszy zabieg okazał się niedoszczętny, w zależności od sytuacji klinicznej należy go poszerzyć lub wykonać amputację. Leczenie operacyjne po indukcyjnym leczeniu systemowym powinno odpowiadać ogólnym zasadom leczenia raka piersi. U chorych, u których planowane jest leczenie oszczędzające po indukcyjnym leczeniu systemowym, przed jego rozpoczęciem konieczne jest oznakowanie położenia guza [6]. Każdemu choremu należy zapewnić możliwość wykonania rekonstrukcji piersi. Radioterapia pooperacyjna stanowi niezbędną składową leczenia chorych poddanych operacji z zachowaniem piersi [6].

Uzupełniającą radioterapię należy przeprowadzić po zakończeniu uzupełniającej chemioterapii. Uzupełniającą radioterapię można stosować równocześnie z uzupełniającą hormonoterapią i leczeniem trastuzumabem, który jest w Polsce refundowany jedynie w populacji pacjentów z rakiem piersi HER2-dodatnim [6].

Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można — w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej — stosować przed operacją lub po jej przeprowadzeniu. Przed rozpoczęciem przedoperacyjnego leczenia systemowego konieczne są ustalenie pełnego rozpoznania histopatologicznego, oznaczenie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki67 oraz ocena zaawansowania nowotworu. Przedoperacyjne leczenie systemowe należy zastosować w stopniach zaawansowania IIB i III oraz rozważyć w II stopniu z cechą $\geq T2$ lub N1, zwłaszcza w podtypach trójjemnym oraz HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu leczenia miejscowego [6].

Pooperacyjne leczenie systemowe należy, w miarę możliwości, rozpocząć w ciągu 4–6 tygodni od operacji (szczególnie w przypadku raka trójjemnego). W rakach o fenotypie HR+/HER2– leczeniem uzupełniającym z wyboru jest hormonoterapii, a wskazania do zastosowania dodatkowo chemioterapii określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych. W rakach trójjemnych u większości chorych należy zastosować chemioterapię [6].

Ogólny schemat postępowania terapeutycznego we wczesnym raku piersi przedstawiono na poniższym rysunku.



Rysunek 1. Ogólne zasady okołoperacyjnego leczenia systemowego we wczesnym raku piersi, przedstawione w wtyczkach PTOK z 2020 roku [6].

2.7.3. LECZENIE RAKA PIERSI W STADIUM PRZERZUTOWYM/ROZSIANYM

Rozsiany rak piersi jest chorobą przewlekłą, poza przypadkami izolowanych przerzutów, które usuwa się operacyjnie. Chorych z nowotworem w tym stadium najczęściej nie można wyleczyć. Jednocześnie leczenie pacjentów w stadium IV często może być prowadzone przez wiele lat.

Strategia leczenia chorych na raka piersi w stadium przerzutowym powinna uwzględniać cele, takie jak:

- wydłużenie przeżycia;
- optymalizacja jakości życia;
- kontrola objawów choroby;
- opóźnienie progresji choroby [7], [18].

Wybierając leczenie u chorych z przerzutami odległymi należy uwzględnić zarówno biologiczny podtyp raka piersi oceniany na podstawie ekspresji receptorów ER, PgR i HER2, wcześniejsze leczenie, rozległość i dynamikę choroby, schorzenia współistniejące, jak i wolę pacjentów.

U chorych z hormonalnozależnym rakiem piersi, wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych/progesteronowych, stosuje się leczenie chirurgiczne, radioterapię, najbardziej preferowaną hormonoterapię, a w przypadku jej nieskuteczności lub dużej dynamiki choroby i nasilonych objawów – chemioterapię. Po zastosowanym leczeniu u chorych, u których występują dziedziczne mutacje genów *BRCA*, rak HER2-/HR+ lub rak potrójnie ujemny (HER2-/ER-/PgR-, TNBC) nie ma dostępnych innych opcji leczenia, do momentu, kiedy pacjent nie rozwinie choroby bardziej zaawansowanej. Opcjami terapeutycznymi, które mogłyby znacząco wpłynąć na leczenie są olaparyb, pembrolizumab i abemacyklid, które obecnie są w Polsce nierefundowane. Stąd istnieje wysoce niezaspokojona potrzeba wdrożenia ich do leczenia.

Hormonoterapia

Hormonoterapia może być stosowana jako terapia neoadjuwantowa (podawana przed leczeniem chirurgicznym, w celu zmniejszenia rozmiarów guza) lub terapia adjuwantowa (po leczeniu chirurgicznym, w celu zahamowania wzrostu mikroognisk raka, które nie są widoczne w badaniach diagnostycznych). Zastosowanie hormonoterapii, zwłaszcza po leczeniu oszczędzającym pierś lub po mastektomii, zmniejsza ilość możliwych nawrotów odległych i wydłuża całkowity czas przeżycia.

Zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych można uzyskać dzięki:

- hamowaniu receptorów steroidowych ER i PgR na powierzchni zmienionej komórki (leki: tamoksifen, fulwestrant);
- hamowaniu sekrecji hormonów steroidowych u kobiet w jajnikach przez leczenie farmakologiczne (lek: goserelina) lub chirurgiczne usunięcie;
- zahamowaniu przekształcania hormonów nadnerczy w estrogeny w komórkach organizmu (leki: anastrozol, letrozol) [9].

Leki stosowane w hormonoterapii:

- tamoksifen (we wczesnym i zaawansowanym raku piersi);
- anastrozol, letrozol (we wczesnym i zaawansowanym raku piersi);
- goserelina, leuprorelina (we wczesnym i zaawansowanym raku piersi);
- fulwestrant (u kobiet po menopauzie w zaawansowanym raku piersi);
- octan megastroli (u kobiet po menopauzie w zaawansowanym raku piersi) [9].

Leczenie chorych na raka piersi HER2-ujemnego, HR-dodatniego (HER2-/HR+)

Preferowaną metodą leczenia jest hormonoterapia jednoczasowa, również w przypadku obecności przerzutów w narządach miękkich (wątroby, płuca).

W leczeniu zaawansowanego raka piersi stosuje się tamoksifen, inhibitory aromatazy, fulwestrant i w kolejnych liniach leczenia octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny [6]:

- całkowity czas przeżycia chorych leczonych w pierwszej linii inhibitorami aromatazy jest nieznacznie dłuższy w porównaniu do leczenia tamoksyfenem [67];
- dłuższy czas wolny od progresji choroby można uzyskać po zastosowaniu leczenia fulwestrantem, w porównaniu z letrozolem [68];
- wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby i częściowo przeżycia całkowitego w pierwszej i drugiej linii leczenia umożliwia dodanie do inhibitorów aromatazy lub fluwestrantu jednego z inhibitorów CDK4/6 (cyklinozależnych kinaz 4/6): palbocyklibu, rybocyklibu lub abemacyklibu [69], [70], [71]. U chorych kobiet przed menopauzą zastosowanie tej metody jest możliwe dopiero po farmakologicznym lub operacyjnym zahamowaniu czynności jajników.

Chemioterapia ma uzasadnienie w przypadku szybkiej progresji lub hormonooporności (np. gdy do nawrotu choroby dochodzi w ciągu 2 lat od rozpoczęcia uzupełniającej hormonoterapii lub progresja wystąpi przed upływem 6 miesięcy od rozpoczęcia pierwszej linii paliatywnej hormonoterapii). W przypadku hormonoterapii, wyniki leczenia są porównywalne z chemioterapią, natomiast jakość życia pacjentów jest zdecydowanie lepsza. Skuteczność hormonoterapii zwiększają nowe leki, np. ewerolimus stosowanym w połączeniu z egzemestanem u wybranych chorych lub palbocyklib i rybocyklib w połączeniu z letrozolem lub fulwestrantem. Obserwowano, że dołączenie nowego leku w leczeniu pierwszorazowym wydłuża czas do progresji choroby o około 10 miesięcy (z 14 miesięcy do 24 miesięcy) oraz co istotne, nie pogarsza jakości życia chorych [18].

Leczenie chorych na uogólnionego raka piersi potrójnie receptorowo ujemnego (HER2-/ER-/PgR-, TNBC)

W przypadku potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi, zarówno hormonoterapia, jak i leczenie anty-HER2 nie znajdują zastosowania ze względu na brak ekspresji receptorów estrogenowych, progesteronowych i HER2. Główną metodą leczenia systemowego w chwili obecnej pozostaje chemioterapia, która jest skuteczna na krótki czas. Niemniej jednak chemioterapia wydaje się być skuteczniejsza u chorych na potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi niż u chorych z dodatnią ekspresją receptorów estrogenowych [72]:

- do leków cytotoksycznych stosowanych u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi należą: antracykliny (doksorubicyna, epirubicyna), taksany (paklitaksel, docetaksel), kapecytabina, winorelbina, erybulina, pochodne platyny (cisplatyna, karboplatyna), gemcytabina, cyklofosfamid i metotreksat;
- jeżeli antracykliny i taksany stosowano w ramach terapii okołoperacyjnej, można zastosować je ponownie. Antracykliny podaje się do wyczerpania życiowej dawki, a po jej przekroczeniu znacznie rośnie ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Można także stosować doksorubicynę liposomalną

o niższym potencjale kardiotoksycznym. Ponowne zastosowanie taksanów jest uzasadnione, gdy nawrót choroby wystąpił po roku od zakończenia terapii uzupełniającej tymi lekami;

- o po chemioterapii uzupełniającej z zastosowaniem antracyklin i taksanów, karboplatyna i docetaksel wykazują podobny poziom skuteczności a w podgrupie chorych z mutacją *BRCA1/2* to karboplatyna prowadzi do uzyskania wyższego odsetku odpowiedzi na leczenie;
- o u chorych z rakiem odpornym na hormonoterapię, z dziedziczną mutacją *BRCA1/2* zastosowanie leczenia inhibitorami PARP (olaparybu lub talazoparybu) w pierwszej lub w kolejnych liniach leczenia, pozwala na uzyskanie dłuższego czasu wolnego od progresji, mniejszej toksyczności, lepszej jakości życia i podobnego czasu przeżycia całkowitego w porównaniu ze standardową chemioterapią jednolekową [6].

Aktualnie, popularność zyskuje również chemioterapia metronomiczna polegająca na podawaniu niskich dawek leków w małych odstępach czasowych, co pozwala na osiągnięcie efektu terapeutycznego przy bardzo niskiej toksyczności [6], [18].

Chemioterapia

W leczeniu raka piersi chemioterapia może występować jako leczenie neoadjuwantowe (chemioterapia wspomagająca przy leczeniu chirurgicznym, podawana przed zabiegiem), jako leczenie adjuwantowe (chemioterapia stosowana po leczeniu chirurgicznym, w celu uzupełnienia zabiegu) lub jako leczenie indukcyjne (w celu zmniejszenia masy guza i miejscowego ograniczenia zaawansowania choroby, co ułatwia wykonanie operacji) [15]. Chemioterapia polega na podaniu leków cytostatycznych, których zadaniem jest zniszczenie komórek zmienionych nowotworowo w całym organizmie. Zaleca się terapię jednym lekiem cytostatycznym, ale chemioterapię wielolekową można rozważyć w przypadku szybkiej progresji, obecności przerzutów zagrażających życiu czy w sytuacji konieczności osiągnięcia szybkiej kontroli nad chorobą. Chemioterapię można podawać drogą dożylną lub doustną w postaci tabletek, w schematach co tydzień lub co 3 tygodnie.

Obecnie dostępny jest jeden program lekowy dla pacjentów z rakiem piersi: B.9.FM: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”. Program ten przewiduje finansowanie przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych:

- abemacyklibem, palbocyklibem lub rybocyklibem (będącymi inhibitorami CDK4/6) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (w I lub II linii leczenia zaawansowanego raka piersi);
- abemacyklibem, palbocyklibem lub rybocyklibem (będącymi inhibitorami CDK4/6) w skojarzeniu z fulwestrantem (w I linii leczenia zaawansowanego raka piersi - tylko w przypadku abemacyklibu lub II linii leczenia zaawansowanego raka piersi);

- inhibitorami PARP (talazoparybem) w monoterapii u chorych z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* (w II lub III linii zaawansowanego hormonozależnego raka piersi).

Ponadto program przewiduje finansowanie leczenia przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych:

- talazoparybem w monoterapii w I lub II linii leczenia pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej z udziałem antracykliny i taksanów i jednej linii chemioterapii paliatywnej);
- sacytuzumabem gowitekanu w monoterapii w II lub III linii leczenia pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym co najmniej jedną w zaawansowanej chorobie.

Program obejmuje także finansowanie leczenia wczesnego, HER2-dodanego raka piersi, jednak to wskazanie nie obejmuje wnioskowanej populacji.

W poniższej tabeli zestawiono schematy chemioterapii możliwe do zastosowania w leczeniu zaawansowanego HER2-ujemnego raka piersi.

Tabela 26. Schematy chemioterapii stosowane w zaawansowanym HER2-ujemnym raku piersi [6].

Monoterapia	Wielolekowe schematy (do stosowania wyłącznie w wybranych przypadkach)
DOKSORUBICYNA 20 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni lub 60–75 mg/m ² <i>i.v.</i> co 21 dni lub pegylowana doksorubicyna liposomalna 50 mg/m ² <i>i.v.</i> co 28 dni	AC DOKSORUBICYNA 60 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CYKLOFOSFAMID 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
EPIRUBICYNA 60–90 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni lub 30 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	EC EPIRUBICYNA 75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CYKLOFOSFAMID 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
PAKLITAKSEL lub 80 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	FAC FLUOROURACYL 500 mg/m ² <i>p.o.</i> dzień 1. DOKSORUBICYNA 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CYKLOFOSFAMID 500 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
DOCETAKSEL 60–100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni	FEC FLUOROURACYL 500 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. EPIRUBICYNA 75–100 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CYKLOFOSFAMID 500 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
KAPECYTABINA 850–1250 mg/m ² <i>p.o.</i> 2 × dziennie dzień 1.–14. co 21	CMF CYKLOFOSFAMID 100 mg/m ² <i>p.o.</i> dzień 1.–14. METOTREKSAT 40 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. FLUOROURACYL 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. co 28 dni
GEMCYTABINA 800–1200 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 8., i 15. co 28 dni	NA WINORELBINA 25 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. DOKSORUBICYNA 50 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. lub 25–30 mg/m ² dzień 1. i 8. co 21 dni
WINORELBINA 25 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni lub 60–80 mg/m ² <i>p.o.</i> dzień 1. co 7 dni	MC* LIPOSOMALNA DOKSORUBICYNA 60–75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. CYKLOFOSFAMID 600 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
ERYBULINA* 1,4 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. co 21 dni	NK WINORELBINA 80 mg <i>p.o.</i> dzień 1. i 8. (w 1. cyklu 60 mg/m ² <i>p.o.</i>)

Monoterapia	Wielolekowe schematy (do stosowania wyłącznie w wybranych przypadkach)
	KAPECYTABINA 1000 mg/m ² 2×dziennie, dzień 1.–14. co 21 dni
Inne leki	Schematy metronomiczne
KARBOPLATYNA AUC 6 <i>i.v.</i> dzień 1. co 21–28 dni lub AUC 2 <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	CYKLOFOSFAMID 50 mg <i>p.o.</i> dziennie, leczenie bez przerw
Nab-PAKLITAKSEL* (paklitaksel w postaci nano-cząsteczkowego kompleksu z albuminą) 100–125 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1., 8. i 15. co 28 dni lub 260 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni	CYKLOFOSFAMID + METROTREKSAT CTX 50 mg <i>p.o.</i> dziennie i MTX 5 mg 2×w tygodniu, leczenie bez przerw
CISPLATYNA 75 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni lub 25 mg/m ² <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	KAPECYTABINA 3×500 mg/d. <i>p.o.</i> 3×dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
	WINORELBINA 50 mg <i>p.o.</i> (poniedziałek, środa, piątek) 30 mg <i>p.o.</i> co 2. dzień (u chorych w podeszłym wieku)
	VK WINORELBINA 40 mg <i>p.o.</i> (poniedziałek, środa, piątek) i KAPECYTABINA 500 mg <i>p.o.</i> 3×dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
	VEK WINORELBINA 40 mg <i>p.o.</i> (poniedziałek, środa, piątek) CYKLOFOSFAMID 50 mg/d. <i>p.o.</i> bez przerw i KAPECYTABINA 500 mg <i>p.o.</i> 3×dziennie po posiłku, leczenie bez przerw

* leczenie liposomalnymi antracyklinami należy rozważyć u chorych z obciążeniami kardiologicznymi.

W ostatnich latach wykazano obiecujące wyniki leczenia z zastosowaniem terapii ukierunkowanych molekularnie (inhibitory PARP) w wąskich podgrupach chorych na potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji germlinalnej *BRCA1/2*, m.in. za pomocą olaparybu (300 mg *p.o.* 2 razy dziennie co 28 dni) lub talazoparybu (1 mg *p.o.* raz dziennie co 28 dni) [6]. Ponadto, w grupie chorych na potrójnie ujemnego raka piersi trwają intensywne badania nad immunoterapią [18].

Terapia celowana w potrójnie receptorowo ujemnym raku piersi

Badania molekularne jednoznacznie potwierdziły, że rak potrójnie ujemny reprezentuje heterogenną podgrupę raka piersi, a wybór terapii celowanej powinien zależeć od zaburzeń określonych szlaków sygnalizacyjnych w komórce. Wyniki badań przedklinicznych oraz klinicznych wskazują, że poza inhibitorami poli-ADP-rybozy w leczeniu potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi skuteczne mogą być także inhibitory szlaków sygnalizacyjnych EGFR, inhibitory angiogenezy, inhibitory kinaz tyrozynowych i serynowo-treoninowych oraz niesteroidowe antyandrogeny [12].

Inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy

Polimeraza poli-ADP-rybozy (PARP) odgrywa istotną rolę w wielu procesach komórkowych, w tym w sygnalizacji komórkowej, naprawie DNA i utrzymaniu stabilności genomu. Białko to pełni szczególną rolę w naprawie pęknięć jednoniciowych DNA; po rozpoznaniu pęknięcia w DNA, przejściowo wiąże się do jego końców, a następnie przekazuje informację o uszkodzeniu na inne białka. Brak naprawy jednoniciowych pęknięć DNA prowadzi do ich kumulacji i w konsekwencji do powstawania pęknięć

dwuniciowych. W prawidłowych komórkach dwuniciowe pęknięcia DNA są aktywnie naprawiane w procesie rekombinacji homologicznej, w którym istotną odgrywają białka BRCA1 i BRCA2, których brak powoduje zahamowanie rekombinacji homologicznej. Przy braku funkcjonalnych białek BRCA (w wyniku mutacji) zahamowany zostaje proces naprawy uszkodzeń DNA na drodze rekombinacji homologicznej, a dzięki jednoczesnemu zastosowaniu inhibitorów PARP dochodzi do kumulacji uszkodzeń DNA, niestabilności genetycznej i apoptozy komórek nowotworowych [12].

Wytyczne praktyki klinicznej, które odnoszą się do występowania u chorych mutacji w genach *BRCA* raportują, że zalecane jest stosowanie leczenia za pomocą PARP, spośród których najczęściej wymienia się olaparyb i talazoparyb. Według wytycznych, terapię inhibitorami PARP można zaproponować w pierwszej do trzeciej linii leczenia zamiast chemioterapii [77] oraz u pacjentów, którzy wcześniej leczeni byli chemioterapeutykami [31], [32]. Europejskie wytyczne dowodzą, że wcześniejsza terapia antracyklinami/taksanami nie powinna być wymagana przed zaoferowaniem pacjentom leczenia inhibitorem PARP [74]. U chorych na raka trójjemnego w pierwszorazowym leczeniu można zastosować także pochodne platyny, natomiast po wcześniejszej chemioterapii uzupełniającej z użyciem antracyklin i ewentualnie taksanów jako opcja leczenia wymieniana jest karboplatyna i docetaksel. Wytyczne amerykańskie dodatkowo wskazują na możliwość zastosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią (paklitaksel związany z albuminą, paklitaksel lub gemcytabina i karboplatyna) [14].

Inhibitory czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (ang. Vascular endothelial growth factor; VEGF)

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. *Vascular endothelial growth factor; VEGF*) jest głównym mediatorem procesu angiogenezy. W terapii potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi stosuje się bewacyzumab tj. rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, które blokuje wiązanie się liganda - głównie izoformy VEGF-A₁₆₅ do receptorów VEGFR1 i VEGFR2. Stosowanie bewacyzumabu u chorych z rozsiałym rakiem piersi w pierwszej linii leczenia w skojarzeniu z paklitakselem, docetakselem lub kapecytabiną wydłuża czas do progresji, ale nie wpływa na czas przeżycia całkowitego i cechuje się znaczną toksycznością [7], [12].

Inhibitory kinazy serynowo-treoninowej (ang. Mammalian target of rapamycin; mTOR)

Funkcją kinazy serynowo-treoninowej (ang. *Mammalian target of rapamycin; mTOR*) jest regulacja wzrostu, proliferacji i ruchliwości komórek. Kinaza mTOR jest aktywowana przez kinazę białkową B (Akt) w szlaku sygnałowym PI3K/Akt. Inhibitorem kinazy mTOR, który hamuje sygnał proliferacji, co prowadzi do zatrzymania komórek w fazie G₁ cyklu komórkowego jest pochodna rapamycyny - ewerolimus. W określonych podtypach potrójnie ujemnego raka piersi stosuje się go w zapobieganiu przerzutom albo jako składnik terapii adjuwantowej w połączeniu z paklitakselem i karboplatyną [12].

Inhibitory niereceptorowych cytoplazmatycznych kinaz tyrozynowych Src i Bcr/Abl

Substratami kinaz tyrozynowych Src (ang. *Sarcoma*) i Bcr/Abl (ang. *Breakpoint cluster region/Abelson murine leukemia viral oncogene homolog*) są liczne białka cytoplazmatyczne w tym białka cytoszkieletu, jak również białkowe produkty onkogenów komórkowych umiejscowione w jądrze komórkowym. Inhibitorem kinazy Src i Bcr/Abl jest dazatynib, łączący się zarówno z aktywną, jak i nieaktywną postacią enzymu. Wyniki badań sugerują, że inhibitory kinaz Src i Bcr/Abl mogą być skuteczne w leczeniu pewnych podtypów potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi [12].

Inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. Epidermal growth factor receptor; EGFR)

Ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal growth factor receptor; EGFR*) stwierdza się w około 60,0% przypadków potrójnie ujemnego raka piersi. Czynniki wzrostu naskórka jest jednym z głównych mitogenów odpowiedzialnych za proliferację nabłonka i tkanki łącznej gruczołu piersiowego. Przekazywanie sygnału komórkowego poprzez receptor naskórkowego czynnika wzrostu pobudza namnażanie komórek guza, hamuje apoptozę oraz nasila angiogenezę i zdolność do tworzenia przerzutów. Zahamowanie czynności receptora naskórkowego czynnika wzrostu odbywa się albo z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych, albo inhibitorów kinazy tyrozynowej. Przeciwciała monoklonalne łącząc się z zewnątrzkomórkową domeną receptora hamują jego funkcjonowanie przez blokowanie wiązania ligandów i internalizację receptora (np. cetuksymab stosowany w monoterapii lub z karboplatyną). Inhibitory kinazy tyrozynowej, m.in. gefitynib i erlotynib są związkami o małej masie cząsteczkowej, które wiążąc się z wewnątrzkomórkową domeną receptora naskórkowego czynnika wzrostu o aktywności kinazy tyrozynowej, zapobiegają fosforylacji tyrozyny i aktywacji szlaku przekazywania sygnału. Inhibitory receptora naskórkowego czynnika wzrostu są wykorzystywane w leczeniu 2 podtypów potrójnie ujemnego raka piersi [12].

Niesteroidowe antyandrogeny

W leczeniu podtypu potrójnie ujemnego raka piersi, charakteryzującego się ekspresją receptora androgenowego, pozytywne efekty można oczekiwać stosując związki będące antagonistami androgenów, do których należy bikalutamid, stosowany w leczeniu raka prostaty [12].

2.7.4. OBSERWACJA PO LECZENIU

Badania kontrolne po leczeniu raka piersi służą wczesnemu wykryciu i zapobieganiu miejscowego i regionalnego nawrotu choroby oraz nowotworów wtórnych, obserwacji późnych powikłań po leczeniu, motywowaniu chorych do kontynuowania długotrwałej terapii uzupełniającej a także ocenie wyników leczenia [6]. Większość nawrotów choroby wykrywa się na podstawie wywiadu, badań przedmiotowych oraz mammografii. Nie zaleca się wykonywania rozszerzonej diagnostyki z zakresu badań obrazowych lub laboratoryjnych w celu poszukiwania bezobjawowych przerzutów odległych [6].

Szczegółowe zalecenia dotyczące obserwacji pacjentów po leczeniu przedstawiono w tabeli.

Tabela 27. Zalecenia dotyczące obserwacji po leczeniu radykalnym raka piersi [6].

Badania zalecane	Częstość
Samobadanie	Co miesiąc
Wywiad i badanie przedmiotowe, edukacja chorych w zakresie typowych objawów nawrotu choroby	- pierwsze 2 lata co 3-4 miesiące*, - pierwsze 5 lat co 6-8 miesięcy, - >5 lat co 12 miesięcy.
Mammografia** (w razie potrzeby uzupełniona o USG)	- co 12 miesięcy, - u chorych po operacji oszczędzającej pierś pierwsze badanie po 6 miesiącach.
Badania obrazowe i laboratoryjne	Tylko ze wskazań klinicznych
Ocena stanu mineralizacji kości (densytometria)^	Co 12-24 miesiące
Ocena masy ciała	Zalecane utrzymanie wskaźnika masy ciała w przedziale 20-25
Badania niezalecane	- morfologia krwi, - badania biochemiczne krwi, - krążące markery nowotworowe, - badanie RTG klatki piersiowej, - inne badania obrazowe (TK, MR, PET), - USG przezpochwowe^^.

* w przedinwazyjnym raku przewodowym badania kontrolne co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata a następnie co 12 miesięcy; ** rezonans magnetyczny do rozważenia u chorych nosicieli mutacji BRCA; ^ dotyczy chorych o wysokim ryzyku osteoporozy związanej z leczeniem inhibitorami aromatazy lub z zahamowaniem czynności hormonalnej jajników; ^^ u chorych bez objawów ze strony narządu rodowego nie ma wskazań do USG przezpochwowego oraz biopsji endometrium; RTG – rentgen; TK – tomografia komputerowa; MR – rezonans magnetyczny; PET - pozytonowa tomografia emisyjna; USG – ultrasonografia.

2.8. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiać najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano strony internetowe następujących organizacji i towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK);
- Polska Unia Onkologii (PUO);
- Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO);
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO);
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*;
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*;
- *European School of Oncology (ESO)*;
- *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)*;
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*;
- *Canadian Cancer Society*.
- *St Gallen*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*;
- *National Cancer Institute (NCI)*.

W poniższej tabeli zestawiono zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej i rekomendacje z zakresu leczenia:

- wczesnego raka piersi HER-2 ujemnego;
- zaawansowanego/uogólnionego HER2-ujemnego raka piersi.

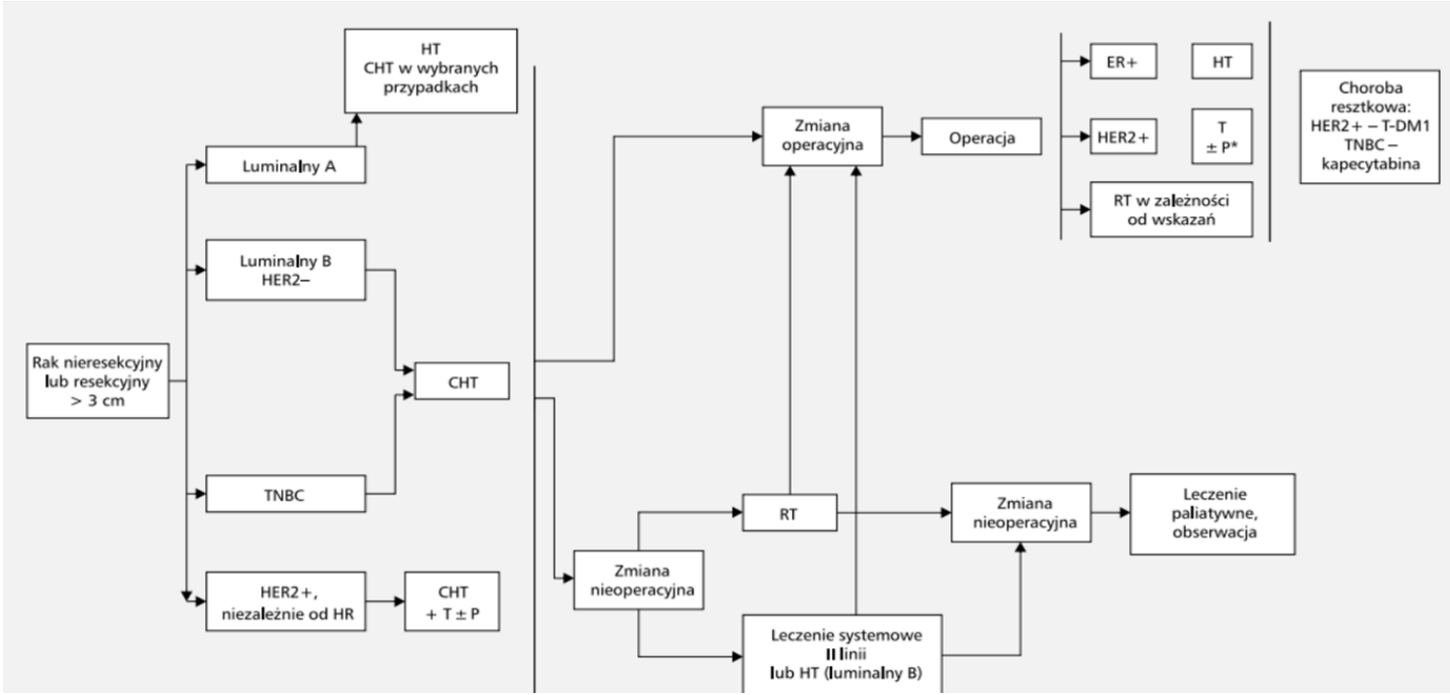
W opisie pominięto sekcje wytycznych odnoszące się do raka HER2-dodatniego, gdyż nie stanowi on wnioskowanej populacji.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Tabela 28. Zestawienie polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia zaawansowanego/uogólnionego, HER2-ujemnego raka piersi.

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 [6], [95]	<p>Rekomendacje dotyczące diagnostyki</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Badania genetyczne w kierunku nosicielstwa mutacji związanych z rakiem piersi są uzasadnione m.in. u chorych z silnym obciążającym wywiadem rodzinnym, zachorowaniem na raka przed 40. rz. i zachorowaniem na trójjemnego raka piersi przed 60. rz. (IV, B). 2. W przypadku niewykrycia nosicielstwa mutacji u chorych na raka piersi i/lub jajnika, szczególnie obciążonej wywiadem rodzinnym, w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych Ministerstwa Zdrowia można wykonać badanie genetyczne w kierunku mutacji <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> z zastosowaniem sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Badanie to przeprowadza się u kobiet, u których prawdopodobieństwo wykrycia mutacji wynosi co najmniej 15,0%: <ol style="list-style-type: none"> 1) u chorej rozpoznano raka piersi lub raka jajnika i posiada ona co najmniej dwie krewne I i/lub II stopnia, u których rozpoznano raka piersi i/lub raka jajnika i przynajmniej jedno z tych zachorowań wystąpiło przed 50. rz.; 2) u chorej rozpoznano raka piersi przed 50. rz. lub raka jajnika w dowolnym wieku i posiada ona spokrewnioną osobę I i/lub II stopnia, u której rozpoznano raka piersi (rak piersi u mężczyzny) i/lub raka jajnika; 3) u tej samej chorej rozpoznano raka piersi i raka jajnika lub obustronnego raka piersi, w tym w co najmniej jednym przypadku zdarzenie to nastąpiło poniżej 50. rz., 4) u chorej rozpoznano raka jajnika i posiada ona jedną krewną, u której raka piersi wykryto przed 50. rz. lub u której rozpoznano raka jajnika. <p>Leczenie chorych na raka wczesnego (stopień I-II)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie systemowe w skojarzeniu z operacją można, w zależności od sytuacji klinicznej, stosować przed operacją lub po jej przeprowadzeniu (I, A). 2. Przedoperacyjne leczenie systemowe należy zastosować w stopniach zaawansowania IIB i III oraz rozważyć w II stopniu z cechą $\geq T2$ lub N1, zwłaszcza w podtypach trójjemnych oraz HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu leczenia miejscowego (II, B). 3. Pooperacyjne leczenie systemowe należy, w miarę możliwości, rozpocząć w ciągu 4–6 tygodni od operacji (szczególnie w przypadku raka trójjemnego) (III, C). 4. W rakach o fenotypie HR+/HER2– leczeniem uzupełniającym z wyboru jest hormonoterapia (HT) (I, A), a wskazania do zastosowania dodatkowo chemioterapii (CHT) określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (II, B). 5. W sytuacji, gdy u chorych na raka HR+ istnieją wątpliwości dotyczące wskazań klinicznych do CHT, indywidualne ryzyko nawrotu można określić na podstawie testów molekularnych (np. Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict czy Breast Cancer Index) lub Magee Equation (I, B). 6. W rakach trójjemnych u większości chorych należy zastosować chemioterapię (I, A). 7. Nie należy stosować równocześnie uzupełniającej chemioterapii i hormonoterapii (I, A), z wyjątkiem analogów hormonu uwalniającego gonadotropinę (ang. <i>Luteinizing-hormone-releasing hormone</i>; LHRH) podawanych w celu zmniejszenia ryzyka przedwczesnej menopauzy i utraty płodności u kobiet (I, A). 8. Okołooperacyjną CHT należy stosować przez 3–6 miesięcy (4–8 cykli) (I, A). 9. U większości chorych w CHT przedoperacyjnej i pooperacyjnej zaleca się sekwencyjne stosowanie wielolekowych schematów opartych na antracyklinach i taksoidach (I, A). 10. U chorych z grup pośredniego ryzyka (HR+, N0) wystarczające może być podanie 4 cykli CHT (AC, EC lub TC) (I, B). 11. Nie zaleca się jednoczesowego stosowania antracyklin i taksoidów (np. AT, TAC) (III, B). 12. W leczeniu okołooperacyjnym nieuzasadnione jest stosowanie schematów zawierających fluorouracyl (np. FAC czy FEC) (I, B). 13. W raku trójjemnym można zastosować przedoperacyjną CHT z użyciem pochodnych platyny (I, B). 14. W leczeniu okołooperacyjnym nosicieli mutacji <i>BRCA1/2</i> nie zaleca się stosowania pochodnych platyny, natomiast chorzy oprócz antracyklin i taksanów, powinni otrzymać cyklofosamid (II, C).

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>15. U chorych na raka trójujemnego lub luminalnego B, u których po zastosowaniu przedoperacyjnej CHT nie uzyskano pCR, należy rozważyć podanie po operacji 6–8 cykli kapecytabiny (I, B).</p> <p>Rekomendacje dotyczące leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień IIB i IIIA-C)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Terminem „miejscowo zaawansowany rak piersi” określa się nowotwór w stadiach IIB (T3N0) i IIIA–IIIC. 2. Większość chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wymaga wstępnego leczenia systemowego poprzedzającego chirurgię i RT (I, A). 3. W leczeniu systemowym miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się takie same zasady kwalifikacji i metody jak w pierwotnie resekcyjnym raku piersi (II, A). 4. Wybór metody leczenia miejscowego (chirurgii lub RT) zależy od wyjściowego zaawansowania nowotworu i odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe (II, B).  <p>Strategia leczenia w miejscowo zaawansowanym raku piersi.</p> <p>* leczenie w przypadku anti-HER2 łącznie przez 12 miesięcy; HT – hemioterapia; CHT – chemioterapia; RT – radioterapia; P – pertuzumab; T – trasuzumab; TNBC – rak potrójnie ujemny (ang. <i>Triple-negative breast cancer</i>).</p>

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>Rekomendacje dotyczące leczenia uogólnionego raka piersi (stadium IV)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U chorych z cechą HR+ należy w pierwszej kolejności zastosować hormonoterapię (II, A). 2. Zaleca się stosowanie podobnej hormonoterapii u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, przy czym u chorych przed menopaużą konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników (II, B). 3. U chorych z cechą HR+ chemioterapię stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów miękkich (tzw. <i>visceral crisis</i>) (III, B). 4. Nie należy stosować jednocześnie chemioterapii i hormonoterapii (III, B). 5. Chemioterapia jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą HR- oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą hormonoterapię (I, A). 6. Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów chemioterapii zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (I, B). Wyjątkiem są chorzy, u których konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B) i w związku z tym dopuszcza się stosowanie chemioterapii wielolekowej. 7. Jeśli u chorych z cechą HR+ leczenie rozpoczęto od chemioterapii, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej hormonoterapii (IV, C). 8. Odpowiedź w trakcie hormonoterapii i chemoterapii należy oceniać co 2–4 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (IV, A). 8. Hormonoterapię należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (II, B) a chemioterapię – do osiągnięcia oczekiwanego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności (I, B). 9. Leczenie systemowe wymaga monitorowania działań niepożądanych, ogólnego stanu chorego oraz odpowiedzi. Przed każdym cyklem chemioterapii należy wykonać ocenę morfologii krwi, a co 4–8 tygodni – badania biochemiczne (III, A). 9. Jeśli przy użyciu metod obrazowych nie można ocenić odpowiedzi lub jest ona niejednoznaczna, pomocne bywa monitorowanie stężenia surowiczych biomarkerów raka piersi (II, C). 10. W rutynowym postępowaniu nie zaleca się stosowania wielogenowych testów predykcyjnych (II, B). <p>Rak piersi HER2-ujemny, ER i/lub PgR-dodatni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W I linii leczenia zaawansowanego HR+/HER2- raka piersi można zastosować tamoksyfen (I, B), a u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy - fulwestrant (I, B), inhibitory aromatazy (I, B) lub skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (I, A). 2. U chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej hormonoterapii tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w leczeniu uzupełniającym, w II linii można zastosować fulwestrant (I, B) lub inhibitory aromatazy (II, B) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (I, A). 3. U chorych z progresją w trakcie leczenia pooperacyjnego inhibitorami aromatazy lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (I, B), tamoksyfen (III, C), eksemestan w połączeniu z inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR – ewerolimusem (I, B) lub u chorych z mutacją <i>PIK3CA</i> – alpelisib z fulwestrantem (I, B). 4. W kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe inhibitory aromatazy, tamoksifen, fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (II, B). <p>Rak piersi HER2-ujemny, ER/PgR-ujemny lub ER/PgR-dodatni i oporny na hormonoterapię</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U większości chorych otrzymujących chemioterapię preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków (I, A). 2. Zastosowanie wielolekowej chemioterapii jest uzasadnione jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B).

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>3. U chorych z nawrotem po wcześniejszej pooperacyjnej chemioterapii zawierającej antracykliny lub taksany można rozważyć zastosowanie kapecytabiny, winorelbiny lub erybuliny (lek nierefundowany). Antracykliny lub taksany można zastosować ponownie, jeżeli od zakończenia ich podawania minęło co najmniej 12 miesięcy i (w przypadku antracyklin) nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka życiowa (III, B).</p> <p>4. W kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną chemioterapię niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny (II, B).</p> <p>5. U chorych na trójjemnego raka z ekspresją PD-L1 w pierwszorazowym leczeniu można zastosować skojarzenie nab-paklitakselu i atezolizumabu (I, B).</p> <p>6. U chorych na potrójnie ujemnego raka lub raka na podłożu mutacji <i>BRCA1/2</i> w I linii leczenia należy rozważyć zastosowanie pochodnych platyny (II, B).</p> <p>7. U chorych na raka HER2- na podłożu mutacji <i>BRCA1/2</i> w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia można zastosować inhibitory PARP (I, B).</p> <p>Jakość naukowych dowodów I - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją. II - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru). III - Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych. IV - Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów.</p> <p>Kategorie rekomendacji A - Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce. B - Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce. C - Wskazania określane indywidualnie.</p>
	<p>Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej (PTGO) [24]</p>	<p>Nie odnaleziono wytycznych.</p>
	<p>Polska Unia Onkologii (PUO) [25]</p>	<p>Nie odnaleziono wytycznych.</p>
<p>Niemcy</p>	<p>Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) 2021 [127], [95]</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z wczesnym i zaawansowanym rakiem piersi Leczenie przerzutowego raka piersi – czynniki predykcyjne dla odpowiedzi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chemioterapia: odpowiedź na wcześniejszą terapię (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); 2. Inhibitory punktów kontrolnych w raku potrójnie receptorowo ujemnym (TNBC) z dodatnim PD-L1 – guz pierwotny lub przerzutowy (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++); 3. Inhibitory PARP – mutacja germinalna <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i> (LoE: 1b, GR: B, AGO: ++). <p><u>Przerzutowy rak piersi HER2-ujemny/HR-dodatni</u> Chemioterapia po leczeniu antracyklinami:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Paklitaksel q1w (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++); 2. Docetaksel q3w (LoE: 1a, GR: A, AGO: ++); 3. Kapecytabina (LoE: 2b, GR: B, AGO: ++); 4. Nab-paklitaksel (LoE: 2b, GR: B, AGO: ++);

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>5. Pegylowana liposomalna doksorubicyna (LoE: 2b, GR: B, AGO: +);</p> <p>6. Erybulina (LoE: 1b, GR: B, AGO: +);</p> <p>7. Winorelbina (LoE: 2b, GR: B, AGO: +);</p> <p>8. Docetaksel + pegylowana liposomalna doksorubicyna (LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-).</p> <p>Chemioterapia po leczeniu taksanami i antracyklinami:</p> <p>1. Kapecytabina (LoE: 2b, GR: B, AGO: ++);</p> <p>2. Erybulina (LoE: 1b, GR: B, AGO: ++);</p> <p>3. Winorelbina (LoE: 2b, GR: B, AGO: ++);</p> <p>4. Ponowna terapia taksanami (LoE: 2b, GR: B, AGO: +);</p> <p>5. Ponowna terapia antracyklinami (LoE: 3b, GR: C, AGO: +);</p> <p>6. Terapia metronomiczna (np. cyklosporyny + MTX) (LoE: 2b, GR: B, AGO: +);</p> <p>7. Gemcytabina cisplatyna/karboplatyna (LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-).</p> <p><u>Rak potrójnie receptorowo ujemny (TNBC) z dodatnim PD-L1, niezależnie od mutacji <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i></u></p> <p>I linia leczenia:</p> <p>1. Atezolizumab + nab-pacitaksel: w przypadku PD-L1 IC ≥ 1 (gdy TFI stosowane ≥ 12 mies.) (LoE: 1b, GR: B, AGO: +);</p> <p>2. Atezolizumab + paklitaksel: w przypadku PD-L1 IC ≥ 1 (gdy TFI stosowane ≥ 12 mies.) (LoE: 1ba, GR: B, AGO: -);</p> <p>3. Pembrolizumab + chemioterapia (nab-paklitaksel lub paklitaksel lub karboplatyna/gemcytabina) (LoE: 1b, GR: B, AGO: +/-).</p> <p><u>TNBC, niezależnie od statusu PD-L1 oraz mutacji <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i></u></p> <p>1. Bewacyzumab jako dodatek do pierwszego rzutu chemoterapii (LoE: 1b, GR: B, AGO: +);</p> <p>2. Sacytuzumab govitekan: po leczeniu dwoma standardowymi terapiami (LoE: 1ba, GR: B, AGO: +).</p> <p><u>Przerzutowy rak piersi z mutacją <i>BRCA1</i> i/lub <i>BRCA2</i></u></p> <p>1. Standardowa terapia, tj. jak w przypadku germlinalnej mutacji <i>BRCA1/2</i> typu dzikiego (AGO: ++);</p> <p>2. Karboplatyna (vs. docetaksel) (LoE: 1b, GR: B, AGO: +);</p> <p>3. Inhibitory PARP: w przerzutowym raku piersi HER2-ujemnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HER2-ujemny, <i>BRCA1/2</i>: olaparyb (LoE: 1b, GR: A, AGO: ++); talazoparyb (LoE: 1b, GR: B, AGO: ++); - <i>sBRCA1/2</i>: olaparyb (LoE: 2b, GR: B, AGO: +/-). <p>Poziom dowodów (LoE, ang. <i>Oxford Levels of Evidence</i>):</p> <p>1a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań RCT;</p> <p>1b – dowody z badań RCT (z wąskim przedziałem ufności);</p> <p>1c – wszystko lub nic;</p> <p>2a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań kohortowych;</p> <p>2b – dowody z badań kohortowych (w tym z badań RCT niskiej jakości);</p> <p>2c – dowody z badań (ang. „outcomes” reaserch);</p> <p>3a – dowody z przeglądów systematycznych (z homogenicznością) badań kliniczno-kontrolnych;</p> <p>3b – dowody z badań kliniczno-kontrolnych;</p> <p>4 – dowody z serii przypadków (oraz badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych niskiej jakości);</p> <p>5 – opinie ekspertów.</p>

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>Stopnie rekomendacji w skali Oxford (GR): A – spójne badania na poziomie 1; 2 – spójne badania poziomu 2 lub 3 albo ekstrapolowane badania z poziomu 1; C – badania 4 poziomu albo ekstrapolowane badania z poziomu 2 lub 3; D – badania z poziomu 5 albo niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie.</p> <p>Stopnie rekomendacji w skali AGO : ++ badanie lub interwencja terapeutyczna jest bardzo korzystna dla pacjentów, może być zalecana bez ograniczeń i powinna być wykonywana; + badanie lub interwencja terapeutyczna ma ograniczone korzyści dla pacjentów i można je przeprowadzić; +/- badanie lub interwencja terapeutyczna nie przyniosły korzyści dla pacjentów i mogą być wykonywane tylko w indywidualnych przypadkach. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy nie można podać ogólnego zalecenia; - badanie lub interwencja terapeutyczna może być niekorzystna dla pacjentów i może nie zostać przeprowadzona; -- badanie lub interwencja terapeutyczna niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie.</p>
Szkocja	<p><i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2013 [28]</i></p>	<p>Zidentyfikowane wytyczne ukazały się w 2013 roku, tj. przed publikacją kluczowych badań dla inhibitorów PARP w leczeniu raka piersi i nie odzwierciadlają aktualnej praktyki klinicznej (co zaznaczono na stronie SIGN), stąd odstąpiono od ich opisywania.</p>
Europa	<p><i>European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019 [73], 2021 [74]</i></p>	<p>Diagnostyka</p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjenci z nowo rozpoznany lub nawrotowym przerzutowym rakiem piersi powinni mieć biopsję, jeśli jest to technicznie wykonalne, w celu potwierdzenia histologii i ponownej oceny receptora estrogenowego (ER), receptora progesteronowego (PgR) i receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2) [I, B]. Inne biomarkery istotne terapeutycznie, które należy ocenić w ramach rutynowej praktyki klinicznej obejmują: status mutacji germlinalnej <i>BRCA1/2</i> (<i>gBRCAm</i>) w HER2-ujemnym przerzutowym raku piersi, status <i>PD-L1</i> w potrójnie ujemnym raku piersi (TNBC) oraz <i>PIK3CA</i> w ER/PgR-dodatnim, HER2-ujemnym przerzutowym raku piersi [I, A]. <p>Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego, HR-dodatniego Pierwsza linia leczenia – hormonoterapia.</p> <p>Druga linia leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> Wybór terapii drugiego rzutu (chemioterapia w porównaniu z dalszą terapią hormonalną) powinien opierać się na agresywności choroby, zasięgu i funkcji narządów oraz brać pod uwagę powiązany profil toksyczności. Terapia ewerolimusem/eksemestanem jest opcją, ponieważ znacząco wydłuża PFS [I, B; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 2]. Tamoksyfen lub fulwestrant można również łączyć z ewerolimusem [II, B]. W przypadku stosowania ewerolimusu należy zastosować profilaktykę zapalenia jamy ustnej. Należy rozważyć monoterapię inhibitorem PARP (olaparyb lub talazoparyb) u pacjentów z patogennymi mutacjami <i>BRCA1/2</i> w linii zarodkowej [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; punktacja ESCAT: IA] oraz jako opcja dla osób z somatycznie patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami <i>BRCA1/2</i> lub germlinalnej <i>PALB2</i>. Przed przejściem na chemioterapię preferowane są co najmniej dwie linie leczenia hormonalnego. U pacjentów z zagrażającą niewydolnością narządową chemioterapia jest preferowaną opcją. <p>Poza drugą linią leczenia:</p>

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku pacjentów z guzami endokryologicznymi kontynuacja hormonoterapii lekami, które nie były wcześniej przyjmowane w leczeniu przerzutowym, może stanowić opcję [III, B]. 2. U chorych z guzami opornymi na układ hormonalny należy rozważyć chemioterapię [V, B]. 3. Sekwencyjna jednoskładnikowa chemioterapia jest generalnie preferowana w porównaniu ze strategiami łączonymi. U chorych, u których konieczna jest szybka odpowiedź z powodu zbliżającej się niewydolności narządowej, preferowana jest skojarzona chemioterapia [II, A]. 4. Dostępne leki stosowane w monoterapii obejmują antracykliny, taksany, kapecytabina, erybulina, winorelbina, platyny i inne. <p>Leczenie przerzutowego, potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi (TNBC) Pierwsza linia leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku obecności mutacji germinalnych <i>BRCA</i> i <i>PD-L1</i>-ujemnych, preferowaną opcją terapeutyczną jest olaparyb lub talazoparyb [I, A; punktacja ESMO-MCBS v1.1: 4; wynik ESCAT: I-A] lub chemioterapia oparta na karboplatynie [II, A]. 2. W przypadku progresji po terapii antycyklinami i taksanami wytyczne wskazują: <ul style="list-style-type: none"> • preferowaną terapią po niepowodzeniu terapii taksanami (jeśli jest dostępna) jest sacytuzumab [I, A; punktacja ESMO-MCBS v.1.1: 4; zatwierdzony przez FDA; niezatwierdzony przez EMA]; • po progresji wszystkie zalecenia dotyczące stosowania chemioterapii (erybulina, kapecytabina i winorelbina) dla choroby HER2-ujemnej dotyczą również TNBC; • nie ma danych potwierdzających skuteczność terapii antyandrogenowej lub inhibitorów skierowanych na PI3K, HER2 lub AKT w zaawansowanym TNBC i dlatego nie można ich zalecać do rutynowego stosowania klinicznego poza badaniami klinicznymi. <p>Dziedziczny przerzutowy rak piersi związany z mutacjami <i>BRCA</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjentom z HER2-ujemnym dziedzicznym przerzutowym rakiem piersi i wariantami patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi dla linii zarodkowej w <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> należy zaproponować leczenie inhibitorem PARP (olaparyb lub talazoparyb), niezależnie od statusu HR, jako alternatywę dla chemioterapii [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 4; wynik ESCAT: IA]. 2. Wcześniejsze leczenie antracyklinami/taksanami nie powinno być wymagane przed zaoferowaniem pacjentom z przerzutowym rakiem piersi i mutacjami <i>BRCA</i> leczenia inhibitorem PARP; od pacjentów HR-dodatnich nie powinno się wymagać wykazania całkowitej oporności hormonalnej [I, D]. 3. Nie ma wystarczających dowodów, aby określić optymalne sekwencjonowanie inhibitorów PARP z innymi aktywnymi terapiami, takimi jak kombinacje chemioterapia-ICI (inhibitorami immunologicznych punktów kontroli) w raku piersi potrójnie receptorowo ujemnym lub hormonoterapii oraz kombinacje terapii celowanych w chorobie HR-dodatniej [I, A]. 4. Pacjentom, u których można rozważyć leczenie inhibitorem PARP, należy zaproponować wykonanie badań genetycznych w kierunku wariantów patogennych w <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> niezależnie od wieku, wywiadu rodzinnego czy podtypu raka piersi [I, A]. <p>Wczesny rak piersi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adjuwantowe leczenie systemowe najlepiej rozpocząć w ciągu 3–6 tygodni po zabiegu [I, A], a neoadjuwantowe leczenie systemowe należy rozpocząć zaraz po rozpoznaniu i ustaleniu stopnia zaawansowania (najlepiej w ciągu 2–4 tygodni) [V, A]. 2. Wszystkie nowotwory luminalne powinny być leczeni hormonoterapią [I, A]. 3. Większość guzów luminalnych typu A nie wymaga chemioterapii, z wyjątkiem tych o dużym obciążeniu chorobą [I, A]. 4. Chorzy na TNBC powinni otrzymywać chemioterapię, z możliwym wyjątkiem „specjalnych podtypów histologicznych” niskiego ryzyka, takich jak rak wydzielnicy lub torbielowaty adenoidalny lub bardzo wczesne guzy (T1aN0) [I, A]. 5. Raki HER2-dodatnie powinny być leczeni chemioterapią i terapią anti-HER2, z ewentualnym wyjątkiem wybranych przypadków o bardzo niskim ryzyku, takich jak guzy T1aN0 [I, A].

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>6. Chemioterapii nie należy stosować jednocześnie z hormonoterapią [II, D], z wyjątkiem analogów hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH) stosowanych do ochrony jajników [I, A] [128].</p> <p>8. W przypadku kobiet przed menopauzą standardem leczenia jest tamoksyfen przez 5–10 lat [I, A].</p> <p>9. U pacjentów po menopauzie w ciągu pierwszych 5 lat stosowania tamoksyfenu należy rozważyć zmianę leczenia na letrozol, w zależności od przewidywanego ryzyka późnego nawrotu choroby [II, A].</p> <p>10. Chemioterapię należy podawać przez 12–24 tygodnie (4–8 cykli) [I, A].</p> <p>Poziom dowodów naukowych</p> <p>I - Dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analiz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności.</p> <p>II - Małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</p> <p>III - Prospektywne badania kohortowe.</p> <p>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</p> <p>V – Badania bez grupy kontrolnej, raporty/ serie przypadków, opinie ekspertów.</p> <p>Kategorie rekomendacji</p> <p>A - Silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</p> <p>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany.</p> <p>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub skuteczność/ korzyści kliniczne nie przewyższają potencjalnego ryzyka (działania niepożądane, koszty leczenia itp.), rekomendowany opcjonalnie.</p> <p>D - Umiarkowane dowody na brak skuteczności lub nieakceptowalny profil bezpieczeństwa, ogólnie nierekomendowany.</p> <p>E - Silne dowody na brak skuteczności lub nieakceptowalny profil bezpieczeństwa, zawsze nierekomendowany.</p> <p><i>Źródło finansowania: brak wsparcia finansowego do zdeklarowania.</i></p>
Europa	<p><i>European School of Oncology- European Society for Medical Oncology (ESO-ESMO) 2018 [13], 2020 [125]</i></p>	<p>Leczenie zaawansowanego raka piersi (ang. <i>Advanced breast cancer, ABC</i>)</p> <ol style="list-style-type: none"> Wybór leczenia powinien uwzględniać przynajmniej te czynniki: status HR i HER2 oraz status <i>BRCA</i> w linii germinalnej, <i>PIK3CA</i> w HR-dodatnim i <i>PD-L1</i> w TNBC, jeśli dostępne są terapie celowane. Wcześniejsze terapie i ich toksyczność, czas wolny od choroby, masa guza (definiowana jako liczba i miejsce przerzutów), wiek biologiczny, stan wydajności, choroby współistniejące, stan menopauzy, potrzeba szybkiej kontroli choroby/objawów, czynniki ekonomiczne i psychologiczne, dostępne terapie w kraju pacjenta oraz preferencje pacjenta. Chemioterapia: <ol style="list-style-type: none"> Rozsądnymi opcjami są zarówno skojarzone, jak i sekwencyjne, jednoskładnikowe chemioterapie (ChT). Na podstawie dostępnych danych zalecamy sekwencyjną monoterapię jako preferowany wybór. Skojarzona ChT powinna być zarezerwowana dla pacjentów z szybką progresją kliniczną, zagrażającymi życiu przerzutami do narządów trzewnych lub potrzebą szybkiej kontroli objawów i/lub choroby [I/A; konsensus 96%]. W przypadku braku przeciwwskazań medycznych lub obaw pacjentów, schematy oparte na antracyklinach lub taksanach, najlepiej jako pojedyncze leki, byłyby zwykle rozważane jako ChT pierwszego rzutu dla HER2-ujemnego zaawansowanego raka piersi u tych pacjentów, którzy nie otrzymywali tych schematów jako (neo)leczenie uzupełniające. Dostępne i skuteczne są jednak inne opcje, takie jak kapecytabina i winorelbina, zwłaszcza jeśli priorytetem pacjenta jest unikanie łysienia [I, A; konsensus 71%]. U pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi wcześniej nieleczonych taksanami i opornymi na antracykliny lub z maksymalną skumulowaną dawką lub toksycznością antracyklin (tj. kardiologiczną), którzy są rozważani do dalszej ChT, leczenie oparte na taksanach, najlepiej w monoterapii, byłoby zwykle rozważane jako leczenie z wyboru.

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>d. U pacjentów wstępnie leczonych antracykliną i taksanem (w leczeniu uzupełniającym i/lub przerzutowym) preferowane są jednoskładnikowe kapecytabina, winorelbina lub erybulina. Dodatkowe opcje obejmują gemcytabinę, środki platynowe, inny taksan i antracykliny liposomalne. Decyzja powinna być zindywidualizowana i uwzględniać różne profile toksyczności, poprzednią ekspozycję, preferencje pacjentów i dostępność w kraju [I, A; konsensus 77%].</p> <p>Rak potrójnie receptorowo ujemny</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. U pacjentów z potrójnie ujemnym zaawansowanym rakiem piersi (niezależnie od statusu mutacji <i>BRCA</i>) wcześniej leczonych antracyklinami z lub bez taksanów w leczeniu (neo)adjuwantowym, karboplatyna wykazała porównywalną skuteczność i korzystniejszy profil toksyczności w porównaniu z docetakselem i dlatego jest ważną opcją leczenia [I/A; konsensus: 91%]. 2. W przypadku potrójnie ujemnego zaawansowanego raka piersi niepowiązanego z <i>BRCA</i> nie ma danych potwierdzających inne lub specyficzne zalecenia dotyczące chemioterapii, poza platyną. Dlatego wszystkie zalecenia chemioterapii dotyczące choroby HER2-ujemnej dotyczą również potrójnie ujemnego zaawansowanego raka piersi [I/A; konsensus 98%]. 3. Atezolizumab + nab-paklitaksel jest opcją leczenia pierwszego rzutu w przypadku PD-L1-dodatniego i potrójnie ujemnego zaawansowanego raka piersi, de novo lub co najmniej 12 miesięcy od (neo)adjuwantowej chemioterapii [I/B; konsensus: 95%]. 4. Monoterapia inhibitorem punktu kontrolnego w późniejszych liniach w przypadku potrójnie ujemnego zaawansowanego raka piersi nie jest zalecana ze względu na niski odsetek odpowiedzi na leczenie [I/E; konsensus: 89%]. <p>Rak ER-dodatni/HER2-ujemny</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inhibitor CDK4/6 w połączeniu z hormonoterapią jest standardem leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim/HER2-ujemnym, ponieważ zapewnia znaczną korzyść w zakresie PFS, znacząco zwiększa OS i utrzymuje lub poprawia QoL [I/A; konsensus 97%]. 2. Inhibitor CDK4/6 można łączyć z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem, in de novo lub nawracającym zaawansowanym rakiem piersi, w pierwszej lub drugiej linii oraz w przypadku pierwotnej lub wtórnej oporności. Zalecenie to dotyczy kobiet po menopauzie, kobiet przed menopauzą w skojarzeniu z agonistą LHRH oraz mężczyzn najlepiej w skojarzeniu z agonistą LHRH [I/A; konsensus 97%]. 3. Nie ma danych potwierdzających stosowanie kombinacji inhibitora CDK4/6 i hormonoterapii jako terapii podtrzymującej po chemioterapii. Terapia podtrzymująca w tej sytuacji powinna być prowadzona wyłącznie z hormonoterapią. 4. Jednoczesne stosowanie hormonoterapii i chemioterapii nie wykazały poprawy przeżycia i nie powinno być wykonywane poza badaniem klinicznym [II/D; konsensus 100%]. <p>Dziedziczny przerzutowy rak piersi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. W przypadku pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi wyniki testów genetycznych linii germlinalnej mają implikacje terapeutyczne i dlatego powinny być wykonywane jak najwcześniej [I/A; konsensus 88%]. 2. U pacjentów z potrójnie ujemnym zaawansowanym rakiem piersi lub opornym na układ hormonalny związany z germlinalnymi mutacjami <i>BRCA</i>, wcześniej leczonych antracykliną z taksanem lub bez (w leczeniu uzupełniającym i/lub z przerzutami), schemat platyny jest preferowaną opcją chemioterapii, jeśli nie był wcześniej podawany [I/A; konsensus 86%]. 3. U pacjentów z germlinalną mutacją <i>BRCA</i>, jednoczynnikowy PARP (olaparyb lub talazoparyb) jest preferowaną opcją leczenia dla osób z potrójnie ujemnym zaawansowanym rakiem piersi [I/A; konsensus 78%]. 4. W ER-dodatnich zaawansowanych rakach piersi związanych z germlinalnymi mutacjami <i>BRCA</i>, optymalna sekwencja pomiędzy leczeniem za pomocą PARP (olaparyb lub talazoparyb) i hormonoterapii z lub bez inhibitora CDK4/6 jest nieznana. Biorąc pod uwagę korzyści dla OS obserwowane w przypadku inhibitorów CDK4/6, panel ekspertów zaleca ich stosowanie przed PARP [opinie ekspertów/B; konsensus: 78%].

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>5. Jednoskładnikowe PARP (olaparyb lub talazoparyb) są związane z uzyskaniem korzyści w zakresie PFS, poprawą QoL i korzystnym profilem toksyczności. Wyniki badań sugerują, że wszelkie korzyści mogą być ograniczone dla terapii stosowanych w ramach I linii leczenia [opinie ekspertów/B; konsensus: 78%].</p> <p>6. Wskazuje się na brak danych, jak PARP (olaparyb lub talazoparyb) wypadają w porównaniu ze związkami platyny w leczeniu zaawansowanego raka piersi [opinie ekspertów/b.d.; konsensus: 90%].</p> <p><u>Poziom dowodów:</u> I – dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliz z dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności; II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją o niższej jakości metodologicznej lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących niejednorodność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Stopnie rekomendacji:</u> A – mocne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane postępowanie; B – mocne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane postępowanie; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka (zdarzeń niepożądanych, kosztów itp.), opcjonalne postępowanie; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, generalnie nie zalecane postępowanie; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wpływ, nigdy niezalecane postępowanie.</p>
Europa	<p><i>European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [126]</i></p>	<p>Nie odnaleziono wytycznych.</p>
USA	<p><i>American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017 [29], [30] 2020 [76] 2021 [77]</i></p>	<p>Wczesny rak piersi</p> <p>1. W populacji HER2-ujemnego raka piersi wysokiego ryzyka standardem leczenia są schematy zawierające antracykliny i taksany.</p> <p>Systemowe leczenie przerzutowego i potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi</p> <p>1. Standardowym postępowaniem pozostaje sekwencyjna chemioterapia za pomocą jednego cytostatyku, do osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi lub maksymalnej tolerancji. Najczęściej stosowane są: taksany, antracykliny, alkaloidy <i>Vinca</i>, antymetabolity</p> <p>2. Wybór oraz kolejność podawania cytostatyków zależy od decyzji lekarza prowadzącego, jak i preferencji chorego, ponieważ nie wykazano wyższości żadnego z leków cytotoksycznych względem pozostałych oraz żadne markery prognostyczne dla odpowiedzi na leczenie nie są ogólnie akceptowane, za wyjątkiem pochodnych platyny.</p> <p>3. Pacjentom z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami z ekspresją liganda programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1-dodatni) i bez istniejących przeciwwskazań można zaproponować dodanie inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego do chemioterapii (atezolizumab + nab-paklitaksel lub pembrolizumab + chemioterapia) jako terapia pierwszego rzutu.</p> <p>4. Pacjentom z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami bez ekspresji liganda zaprogramowanej śmierci komórkowej-1 (PD-L1-ujemny) należy zaproponować chemioterapię jednoskładnikową zamiast chemioterapii skojarzonej jako leczenie pierwszego rzutu, chociaż schematy skojarzone mogą być oferowane w przypadku leczenia objawowego lub choroby bezpośrednio zagrażającej życiu, w przypadku której czas może dać tylko jedną potencjalną szansę na terapię.</p>

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>5. Niektóre podtypy potrójnie ujemnego raka piersi poddają się leczeniu hormonalnemu opartemu na androgenach. Chorzy na raka piersi potrójnie receptorowo ujemnego z ekspresją receptora androgenowego wykazują inną odpowiedź na leczenie oraz wskaźniki przeżycia niż w pozostałych podtypach raka potrójnie ujemnego. Postuluje się, że terapia za pomocą antagonisty receptora androgenowego – bikalutamidu może być skuteczna u pewnego odsetka chorych z potrójnie ujemnym rakiem piersi i ekspresją receptora androgenowego.</p> <p>6. Rak piersi potrójnie receptorowo ujemny charakteryzuje się większą ilością mutacji niż inne typy raka piersi i może stymulować odpowiedź immunologiczną ze względu na obecność licznych neoantygenów, epitopów białkowych, będących wynikiem mutacji w materiale genetycznym komórek nowotworowych. Cechy te mogą stanowić punkt uchwytu dla immunoterapii; aktualnie prowadzone są badania nad terapią skojarzoną obejmującą chemioterapię, leczenie celowane i leczenie immunologiczne.</p> <p>7. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wykazano skuteczność inhibitorów PARP stosowanych w monoterapii u chorych z mutacją germinálną w genach <i>BRCA1/BRCA2</i>.</p> <p>8. Pacjentom z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami z mutacjami germinálnymi <i>BRCA1/2</i>, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym, adjuwantowym lub przerzutowym, można zaproponować doustny inhibitor polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) (olaparyb lub talazoparyb) zamiast chemioterapii. (Rodzaj danych: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad stratami zdrowotnymi; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: silna).</p> <p>9. Pacjentom z przerzutowym rakiem piersi HR-dodatnim, ale HER2-ujemnym z mutacjami <i>BRCA1/2</i> w linii zarodkowej, którzy nie odnoszą już korzyści z hormonoterapii, można zaproponować doustny inhibitor PARP w pierwszej do trzeciej linii zamiast chemioterapii (Rodzaj danych: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: silna).</p> <p>10. Pacjentom z przerzutowym rakiem piersi HR-dodatnim z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu hormonalnym z lub bez terapii celowanej można zaproponować leczenie hormonoterapią z lub bez terapii celowanej lub chemioterapii jednoskładnikowej (Rodzaj danych: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: umiarkowana; Siła zalecenia: silna)..</p> <p>11. Pacjentom z potrójnie ujemnym rakiem piersi z przerzutami, którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie z powodu choroby przerzutowej, należy zaproponować leczenie sacytuzumabem gowitekanu (Rodzaj danych: oparte na dowodach; korzyści przeważają nad szkodami; Jakość dowodów: wysoka; Siła zalecenia: silna).</p> <p>Leczenie raka piersi spowodowanego dziedzicznymi mutacjami w genach <i>BRCA</i></p> <p>1. Obecność germinálnych mutacji <i>BRCA</i> nie powinna uniemożliwiać pacjentom z nowo rozpoznany rakiem piersi kwalifikacji do terapii oszczędzającej pierś.</p> <p>2. Oferując chemioterapię dla nosicieli mutacji germinálnych <i>BRCA</i> z przerzutowym rakiem piersi, chemioterapia platyną jest bardziej preferowana niż terapia taksanami u pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali platyny. Nie ma danych dotyczących skuteczności platyny u innych nosicieli mutacji w linii zarodkowej.</p> <p>3. W przypadku nosicieli mutacji <i>BRCA</i> w linii germinálnej z rakiem piersi leczonych (neo)adiuwantową terapią dane nie potwierdzają rutynowego dodawania platyny do chemioterapii opartej na antracyklinie i taksanie. Chociaż jednoskładnikowa platyna wykazała aktywność w środowisku neoadiuwantowym, nie ma jeszcze danych porównujących ją ze standardową chemioterapią.</p> <p>4. W przypadku nosicieli mutacji <i>BRCA1/2</i> z przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym należy zaproponować olaparyb lub talazoparyb jako alternatywę dla chemioterapii w leczeniu pierwszego lub trzeciego rzutu. W przypadku nosicieli mutacji <i>BRCA1/2</i> z przerzutowym HER2-ujemnym rakiem piersi nie ma danych bezpośrednio porównujących skuteczność inhibitorów polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP) z chemioterapią platynową.</p> <p>Jakość dowodów: - wysoka - przekonanie, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu; - umiarkowana – umiarkowana pewność co do oszacowanego efektu: rzeczywisty efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że będzie się zasadniczo różnił;</p>

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>- niski – ograniczone zaufanie do oszacowania efektu; prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu - bardzo niskie - bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: prawdopodobny efekt rzeczywisty będzie znacznie różnił się od oszacowanego efektu</p> <p>Siła rekomendacji Silna - w zaleceniach do interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami W zaleceniach przeciwko zastosowaniu interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi efektami Słaba - w zaleceniach do interwencji, pożądane efekty prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi, istnieje niepewność. W zaleceniach przeciwko zastosowanej interwencji niepożądane efekty prawdopodobnie przewyższają pożądane efekty, ale istnieje znaczna niepewność. Większość osób stojących przed wyborem wybrałaby zalecany zakres działań, ale nie wszyscy.</p>
Kanada	Canadian Cancer Society 2022 [32]	<p>Leczenie raka piersi w stadium I (wczesne stadium raka piersi)</p> <p>1. Terapia hormonalna jest często oferowana w przypadku raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych w pierwszym stadium. 2. Chemioterapia nie jest zwykle oferowana w przypadku guzów piersi w stadium I. Może być oferowana po zabiegu chirurgicznym, jeśli istnieje wysokie ryzyko nawrotu raka. Najczęstsze kombinacje leków chemioterapeutycznych oferowanych w przypadku raka piersi w stadium I, to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AC-T – doksorubicyna (Adriamycyna) i cyklofosamid (Procytox), a następnie paklitaksel (Taxol) lub docetaksel (Taxotere), • T-AC – paklitaksel lub docetaksel, a następnie doksorubicyna i cyklofosamid, • TC – paklitaksel i cyklofosamid, • CAF – cyklofosamid, doksorubicyna i 5-fluorouracyl (Acrucil, 5-FU), • CAF, a następnie docetaksel lub paklitaksel, • CEF (lub FEC) – cyklofosamid, epirubicyna (farmorubicyna) i 5-fluorouracyl, • CEF, a następnie docetaksel lub paklitaksel, • EC – epirubicyna i cyklofosamid. <p>Leczenie raka piersi w stadium II</p> <p>1. Chemioterapia jest zwykle oferowana po operacji raka piersi w stadium II. Może być podawana przed zabiegiem chirurgicznym (tzw. terapia neoadjuwantowa), jeśli guz jest większy niż 5 cm i rak rozprzestrzenił się na węzły chłonne zarówno pod pachą, jak i wokół mostka. Najczęstsze kombinacje stosowanych leków chemioterapeutycznych wyglądają tak samo jak w przypadku leczenia raka piersi w stadium I. 2. Terapia hormonalna jest zawsze oferowana w przypadku raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych w drugim stadium.</p> <p>Leczenie raka piersi w stadium III (miejscowo zaawansowany rak piersi)</p> <p>1. Jeśli pacjent ma raka piersi w stadium IIIA i planuje operację oszczędzającą pierś, może otrzymać chemioterapię przed operacją (zwaną chemioterapią neoadjuwantową). 2. Chemioterapia jest zwykle podawana po operacji, jeśli pacjent nie miał jej przed operacją. Niektórym pacjentom, którzy przeszli chemioterapię neoadjuwantową przed zabiegiem oszczędzającym pierś, po operacji można zaproponować dodatkową chemioterapię. Najczęstsze kombinacje stosowanych leków chemioterapeutycznych wyglądają tak samo jak w przypadku leczenia raka piersi w stadium I i II. 3. Talazoparyb (Talzenna) może być stosowany w leczeniu osób z miejscowo zaawansowanym, HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występuje mutacja genu <i>BRCA</i>. Stosuje się go, jeśli nie można wykonać zabiegu chirurgicznego lub radioterapii, a pacjent przeszedł już chemioterapię. Talazoparyb przyjmuje się doustnie raz na dobę. 4. Olaparyb (Lynparza®) może być stosowany w leczeniu osób z przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi, którzy mają mutację genu <i>BRCA</i> i przeszli już chemioterapię. Olaparib jest zwykle przyjmowany doustnie. 5. Terapia hormonalna jest zawsze oferowana w przypadku raka piersi z dodatnim receptorem hormonalnym w stadium III. Terapia hormonalna dla kobiet po menopauzie z rakiem piersi w stadium III zawiera tamoksyfen (antyestrogen) i inhibitory aromatazy.</p>

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>Leczenie raka piersi w stadium IV (zaawansowany rak piersi lub rak piersi z przerzutami)</p> <ol style="list-style-type: none"> Hormonoterapia. Chemioterapia – rak HER-2 ujemny: <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia jest podstawą leczenia uogólnionego raka piersi potrójnie receptorowo ujemnego. Może być też stosowana u chorych z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych/progesteronowych, który szybko daje przerzuty odległe i wywołuje objawy; nie ma określonych schematów, leków cytotoksycznych lub ich kombinacji, które stanowiłyby standard w leczeniu zaawansowanego raka piersi. Chemioterapia podawana jest tak długo jak występuje odpowiedź na leczenie a działania niepożądane są akceptowalne. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie, można zastosować inny lek; w stadium uogólnionym preferowana jest monoterapia, za pomocą takich leków jak: doksorubicyna, pegylowana liposomalna doksorubicyna, paklitaksel, nab-paklitaksel, kapecytabina, gemcytabina, winorelbina, cyklofosamid, karboplatyna, docetaksel, cisplatyna, epirubicyna; w pewnych przypadkach można zastosować leczenie skojarzone. Leczenie celowane – rak HER-2 ujemny: <ul style="list-style-type: none"> inhibitory kinazy treoninowo-serynowej mTOR - ewerolimus w skojarzeniu z eksemestanem może być stosowany w leczeniu przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemnego u kobiet po menopauzie, które dłużej nie odpowiadają na hormonoterapię opartą na letrozolu lub anastrozolu, inhibitory kinazy zależne od cyklin; abemacyklid może być stosowany w leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, HER2-ujemnego; <ul style="list-style-type: none"> w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy u kobiet po menopauzie, w skojarzeniu z fulwestrantem w przypadku progresji po leczeniu hormonalnym, w monoterapii w przypadku progresji po leczeniu hormonalnym oraz po co najmniej 2 schematach chemioterapii, inhibitory PARP; olaparyb (Lynparza®) znajduje zastosowanie w leczeniu przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi u nosicieli mutacji <i>BRCA1</i> lub / i <i>BRCA2</i>, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię. <p>W wytycznych nie przedstawiono informacji o kategorii siły dowodów i poziomie zaleceń.</p>
Międzynarodowy	St. Gallen 2021 [124]	<p>Leczenie systemowe:</p> <p>Terapia neoadjuwantowa pozostaje preferowana dla stadium II lub III, HER2-dodatnich lub TNBC oraz dla wielu ER-dodatnich raków piersi w wyższym stopniu zaawansowania.</p> <p>W przypadku guzów TNBC panel nie zalecił dodawania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych jako terapii neoadjuwantowej, a paneliści pozostają podzieleni co do roli karboplatyny jako dodatku do terapii opartej na antracyklinach, taksanach i związkach alkilujących; większość (60%) głosowała przeciwko rutynowemu stosowaniu karboplatyny.</p> <p>Większość chorych z rakiem ER-dodatnim ma resztkowy rak inwazyjny pomimo chemioterapii neoadjuwantowej lub terapii hormonalnej. Wszyscy chorzy powinni otrzymać uzupełniającą terapię hormonalną niezależnie od odpowiedzi na chemioterapię neoadjuwantową. Panel zalecił chorym z większym obciążeniem resztkowym rakiem po neoadjuwantowej terapii endokrynologicznej (guz >5 cm, resztkowe dodatnie węzły chłonne), z niekorzystnymi cechami biologicznymi (wyższy stopień zaawansowania, wyższe oceny ryzyka genomowego) lub z progresją guza podczas neoadjuwantowego leczenia endokrynologicznego, chemioterapię adjuwantową.</p>

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>Prawie wszystkim pacjentom z inwazyjnym rakiem piersi zaleca się podawać uzupełniającą terapię systemową. Próg rozpoczęcia leczenia jest bardzo niski, nawet wśród raków bez przerzutów do węzłów chłonnych. Paneliści zalecili uzupełniającą terapię hormonalną prawie wszystkim pacjentom z guzami ER-dodatnimi, którzy byli nawet mikroinwazyjne lub miały rozmiar >1 mm, w celu zmniejszenia nawrotów odległych, nawrotów w piersi i drugiego raka piersi. Próg rekomendacji chemioterapii adjuwantowej w TNBC lub chemioterapii z terapią anty-HER2 w HER2-dodatnim raku piersi wynosi około 5 mm.</p> <p>Leczenie neoadjuwantowe jest preferowane w przypadku guzów w II lub III stopniu zaawansowania tych podtypów. W przypadku nowotworów potrójnie ujemnych preferowane są schematy oparte na częstych dawkach antracyklin i taksanów w przypadku guzów w II lub III stopniu zaawansowania. Paneliści zalecili stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych we wczesnym stadium TNBC jako neoadjuwantowych lub adjuwantowych, do czasu uzyskania danych dotyczących przeżycia wolnego od choroby i całkowitego przeżycia. Panel zatwierdził adjuwantową kapecytabinę dla pacjentów z resztkowym TNBC.</p> <p>Panel Ekspertów omówił postępowanie w przypadku dziedzicznego raka piersi we wczesnym stadium, związanego z mutacjami <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>. Przed konferencją były dostępne wyniki badania OlympiA oceniającego olaparyb w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka piersi. Po konferencji w St. Gallen opublikowano dane z badania OlympiA, wykazujące znaczne zmniejszenie ryzyka nawrotu po zastosowaniu uzupełniającego olaparybu w raku piersi HER2-ujemnym, związanym z <i>BRCA1/2</i>. W oparciu o nowe dane, paneliści zostali ponownie poproszeni o sformułowanie zalecenia dotyczącego postępowania farmakologicznego. Prawie wszyscy paneliści (>93%) zdecydowanie zatwierdzili stosowanie olaparybu dla kobiet z rakiem piersi w stadium II lub III, HER2-ujemnym spełniającym kryteria kwalifikacji do badania OlympiA. Większość panelistów (64,0%) opowiedziało się za terapią olaparybem u wszystkich takich pacjentów, niezależnie od statusu receptora estrogenowego lub wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na platynie. Prawie jednogłośnie (95,0%) paneliści opowiedzieli się za zaleceniem testów genetycznych w przypadku pacjentów spełniających kryteria próby OlympiA w celu zidentyfikowania odpowiednich osób do terapii opartej na olaparybie.</p> <p>W wytycznych nie przedstawiono informacji o sile dowodów i poziomie zaleceń, a jedynie dane ilu panelistów odpowiedziało się za lub przeciw danej terapii,</p>
	<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022 [14]</p>	<p>Leczenie nawrotowego nieresekcyjnego (lokalnie lub regionalnie) raka piersi lub choroby w stadium IV</p> <p>1. Preferowane schematy chemioterapii zawierają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antracykliny (doksorubicynę, liposomalną doksorubicynę), • taksany (paklitaksel), • antymetabolity (kapecytabina, gemcytabina), • inhibitory mikrotubul (winorelbina, erybulina) • inhibitory PARP – opcja terapeutyczna dla chorych z guzem HER2-ujemnym i dziedziczną mutacją <i>BRCA1/2</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○ olaparyb (tabletki) w dawce 300 mg/2xdobę doustnie, co 28 dni, ○ talazoparyb (tabletki) w dawce 1 mg/dobę doustnie, co 28 dni, • pochodne platyny (karboplatyna, cisplatyna) – opcja terapeutyczna dla chorych z rakiem piersi potrójnie ujemnym i dziedziczną mutacją <i>BRCA1/2</i>, • atezolizumab + paklitaksel związany z albuminą – opcja terapeutyczna dla chorych z PD-L1-dodatnim, potrójnie-ujemnym rakiem piersi. <p>2. Inne rekomendowane cytostatyki to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cyklofosfamid,

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> • docetaksel, • paklitaksel związany z albuminą, • epirubicyna, • iksabepilon. <p>3. Preferowana jest monoterapia sekwencyjna, jakkolwiek chemioterapia złożona może być zastosowana u wybranych pacjentów z szybką progresją choroby oraz zajęciem narządów trzewnych.</p> <p>Siła zaleceń 1 - Jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o wysokiej jakości dowody. 2A - Jednogłośny konsensus zalecający interwencję w oparciu o dowody niższej jakości.</p>
	<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018 [26](aktualizacja - 2021)</p>	<p>Leczenie wczesnego i miejscowo zaawansowanego raka piersi Ogólnoustrojowa terapia modyfikująca przebieg choroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia hormonalna jako leczenie pierwszego rzutu większości pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim, • chemioterapia jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, których choroba jest bezpośrednio zagrażająca życiu lub wymaga wczesnego złagodzenia objawów z powodu znacznego zajęcia narządów trzewnych, pod warunkiem, że rozumieją i są gotowe zaakceptować toksyczność, • pacjentom z ER-dodatnim zaawansowanym rakiem piersi, którzy byli leczeni chemioterapią jako leczeniem pierwszego rzutu, należy zaoferować terapię hormonalną po zakończeniu chemioterapii. <p>1. Hormonoterapia</p> <p>2. Chemioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neoadiuwantowa chemioterapia jest zalecana osobom z ER-ujemnym inwazyjnym rakiem piersi jako opcja zmniejszenia rozmiaru guza, osobom z HER2-dodatnim inwazyjnym rakiem piersi, osobom z ER-dodatnim inwazyjnym rakiem piersi jako opcja zmniejszenia rozmiaru guza, jeśli jest wskazana chemioterapia, • w ramach I linii leczenia u osób z zaawansowanym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów hormonalnych, u których choroba szybko postępuje i dochodzi do znacznego rozsiewu do narządów trzewnych oraz konieczne jest jak najwcześniejsze złagodzenie objawów. Po zakończeniu chemioterapii należy rozważyć leczenie hormonalne, w przypadku progresji choroby, u większości pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, które zdecydowały się na chemioterapię, należy zaoferować sekwencyjną systemową terapię. Należy rozważyć zastosowanie chemioterapii skojarzonej w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, dla których ważne jest większe prawdopodobieństwo odpowiedzi oraz którzy rozumieją i mogą tolerować dodatkową toksyczność terapii; • u osób, dla których terapia antracyklinami nie jest odpowiednia, systemowa chemioterapia powinna obejmować: <ul style="list-style-type: none"> ○ w I linii – docetaksel w monoterapii, ○ w II linii – winorelbina lub kapecytabina w monoterapii, ○ w III linii – winorelbina lub kapecytabina w monoterapii, w zależności jaki lek był stosowany w ramach II linii leczenia, • gemcytabina w skojarzeniu z paklitakselem, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, jest zalecana jako opcja w leczeniu przerzutowego raka piersi tylko wtedy, gdy za odpowiednią uznaje się również monoterapię docetakselem lub docetaksel z kapecytabiną,

Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<ul style="list-style-type: none"> u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni hormonoterapią, zaleca się stosowanie inhibitora CDK4/6 (palbocycylib/rybocycylib/abemacyclicylib) w skojarzeniu z fulwestrantem (jeśli najlepszą alternatywą dla inhibitora CDK4/6 jest eksemestan z ewerolimusem), u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, u których stosowano wcześniej co najmniej 2 linie chemioterapii, po których występowała progresja choroby, rekomenduje się zastosowanie erybuliny. <p>Leczenie raka piersi potrójnie receptorowo ujemnego</p> <ul style="list-style-type: none"> chemioterapia - u większości pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, którzy zdecydowali się na chemioterapię, w przypadku progresji choroby należy zaproponować systemową terapię sekwencyjną, u pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, którzy nie kwalifikują się do leczenia antracyklinami należy zastosować chemioterapię systemową opisaną powyżej, bewacyzumab w skojarzeniu z kapecytabiną oraz bewacyzumab w skojarzeniu z taksanami nie są rekomendowane w ramach I linii leczenia TNBC, w ramach II linii leczenia TNBC nie zaleca się stosowania erybuliny w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi u dorosłych, u których wcześniej zastosowano tylko 1 schemat chemioterapii. Pacjenci, u których wcześniej rozpoczęto terapię erybuliną – mogą ją kontynuować, w ramach III linii leczenia TNBC erybulina może stanowić opcję leczenia u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, tylko w przypadku, gdy we wcześniejszej terapii zastosowano co najmniej 2 schematy chemioterapii (które mogły obejmować terapię antracyklinami lub taksanami i kapecytabiną). <p>W wytycznych nie przedstawiono informacji o kategorii siły dowodów i poziomie zaleceń.</p>
	<p>National Cancer Institute 2022 [31]</p>	<p>Leczenie wczesnego, zlokalizowanego lub operacyjnego raka piersi</p> <ol style="list-style-type: none"> U kobiet przed menopauzą z guzami z obecnością receptorów hormonalnych może nie być konieczne dalsze leczenie lub terapia pooperacyjna może obejmować: <ul style="list-style-type: none"> Terapia tamoksyfenem z chemioterapią lub bez. Terapia i leczenie tamoksyfenem w celu zatrzymania lub zmniejszenia ilości estrogenu wytwarzanego przez jajniki. Terapia inhibitorami aromatazy i leczenie w celu zatrzymania lub zmniejszenia ilości estrogenu wytwarzanego przez jajniki. U kobiet po menopauzie z guzami z obecnością receptorów hormonalnych może nie być konieczne dalsze leczenie lub terapia pooperacyjna może obejmować: <ul style="list-style-type: none"> Terapia inhibitorem aromatazy z chemioterapią lub bez. Tamoksyfen, a następnie terapia inhibitorami aromatazy, z chemioterapią lub bez. U pacjentów z nowotworami bez receptorów hormonalnych może nie być konieczne dalsze leczenie lub terapia pooperacyjna może obejmować chemioterapię. U pacjentów z guzami HER2-ujemnymi terapia pooperacyjna może obejmować chemioterapię. U pacjentów z małymi guzami z ujemnymi receptorami hormonalnymi i HER2 (potrójnie ujemnymi) i bez raka w węzłach chłonnych, dalsze leczenie może nie być konieczne. Jeśli w węzłach chłonnych występuje rak lub guz jest duży, terapia pooperacyjna może obejmować: <ul style="list-style-type: none"> Chemioterapia. Radioterapia. Badanie kliniczne nowego schematu chemioterapii. Badanie kliniczne terapii inhibitorami PARP. <p>Leczenie przerzutowego raka piersi</p> <ol style="list-style-type: none"> Hormonoterapia.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Kraj/ Region	Organizacja	Zalecenia
		<p>2. Terapia celowana:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. U pacjentów z rakiem piersi w stadium przerzutowym i ekspresją receptorów hormonalnych, którzy nie odpowiadają na inne leczenie, można zastosować inhibitory CDK4/6 (palbocycylib, rybocycylib lub abemacyclic) w skojarzeniu z hormonoterapią, leki takie jak trastuzumab, lapatynib, pertuzumab lub inhibitory mTOR czy terapię koniugatu przeciwciało-lek z ado-trastuzumabem emtanzyną; b. U pacjentów z rakiem piersi HER2-ujemnym oraz mutacjami genów <i>BRCA1</i> lub/i <i>BRCA2</i>, którzy otrzymywali wcześniej chemioterapię, można zastosować inhibitory PARP tj. olaparyb lub talazoparyb. <p>3. Chemioterapia:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. U pacjentów z rakiem piersi potrójnie receptorowo ujemnym lub nieodpowiadającym na leczenie hormonalne, z przerzutami odległymi lub dającym objawy, leczenie opiera się na chemioterapii za pomocą jednego leku cytotoksycznego lub terapii skojarzonej. <p>4. Chemioterapia i immunoterapia u kobiet z HER2-ujemnym rakiem piersi bez ekspresji receptorów hormonalnych, leczenie może obejmować chemioterapię i immunoterapię (atezolizumab).</p> <p>5. Chirurgia.</p> <p>5. Radioterapia.</p> <p>6. Inne opcje terapeutyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bisfosfoniary lub denosumab w przypadku przerzutów do kości, • udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem wysokodawkowej chemioterapii z przeszczepem komórek macierzystych, • udział w badaniach klinicznych z zastosowaniem nowych leków, nowych kombinacji lekowych lub nowych sposobów podawania. <p>W wytycznych nie przedstawiono informacji o kategorii siły dowodów i poziomie zaleceń.</p>

HT – hormonoterapia, CTH – chemioterapia, RT – radioterapia; MG – mammografia; MR – rezonans magnetyczny, USG – badanie ultrasonograficzne; TK – tomografia komputerowa; RTG – badanie rentgenowskie; NGS - sekwencjonowanie nowej generacji (ang. *Next Generation Sequencing*); LHRH - analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (ang. *Luteinizing-hormone-releasing hormone*); ER – receptor estrogenowy; PgR – receptor progesteronowy; HER2 – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *Human epidermal receptor 2*); ICI - inhibitory immunologicznych punktów kontroli (ang. *Immune Checkpoint Inhibitors*); ABC – zaawansowany rak piersi (ang. *Advanced breast cancer*); PFS – czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *Progression-free survival*); OS – czas przeżycia całkowitego (ang. *Overall survival*); QoL – jakość życia (ang. *Quality of life*); PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *Programmed death ligand 1*); mTOR – ssaczy cel rapamycyny (ang. *Mammalian target of rapamycin*); TFI – przerwa bez terapii (ang. *Therapy-free interval*); LoE – poziom dowodów (ang. *Oxford Levels of Evidence*); GR – stopnie rekomendacji w skali Oxford (ang. *Grades of recommendation*).

Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi diagnostyki, osobom z silnie obciążającym wywiadem rodzinnym lub czynnikami ryzyka wskazującymi na możliwość genetycznego podłoża nowotworu należy zapewnić badania genetyczne w kierunku nosicielstwa mutacji w genach *BRCA1/2* (ESMO 2019 [73], 2021 [74]; ESO-ESMO 2018 [13]). Zaleca się wykonanie diagnostyki pod kątem germinalnych mutacji *BRCA1/2* za pomocą odpowiednich testów, co jest badaniem dostępnym dla wszystkich pacjentów z grupy ryzyka, refundowanym przez Narodowy Fundusz Zdrowia. W przypadku niewykrycia nosicielstwa mutacji u chorych na raka piersi i/lub jajnika, szczególnie obciążonych wywiadem rodzinnym, w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych Ministerstwa Zdrowia można wykonać badanie genetyczne w kierunku mutacji *BRCA1/2* z zastosowaniem sekwencjonowania następnej generacji (ang. *Next Generation Sequencing*; NGS) (PTOK 2020 [6]).

W części zidentyfikowanych wytycznych odnoszono się do leczenia wczesnego raka piersi. Według PTOK 2020 [6], *Canadian Cancer Society* 2020 [32] oraz NICE 2021 [26] we wczesnym raku piersi o fenotypie HER2-ujemnym/HR-dodatnim najczęściej oferowanym leczeniem jest hormonoterapia a **wskazania do dodatkowego zastosowania chemioterapii określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu choroby oraz preferencji chorych**. W raku potrójnie receptorowo ujemnym u większości chorych należy stosować chemioterapię opartą na sekwencyjnie stosowanych schematach antracyklin i taksanów lub przedoperacyjnie na pochodnych platyny [29], [30], [76] [77]. W leczeniu okołoperacyjnym nosicieli mutacji *BRCA1/2* nie zaleca się stosowania pochodnych platyny, natomiast chorzy, oprócz antracyklin i taksanów, powinni otrzymać cyklofosfamid [6]. Wytyczne ESMO z 2019 [73] i 2021 roku [74] wskazują, że okres podawania chemioterapii w leczeniu wczesnego raka piersi nie powinien przekraczać 12-24 tygodni (4-8 cykli), co oznacza, że odpowiednim komparatorem dla olaparybu po zastosowaniu chemioterapii będzie obserwacja a nie kontynuacja chemioterapii. **Wytyczne *National Cancer Institute* z 2022 roku [31] jako jedyne zalecają stosowanie inhibitorów PARP w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi w ramach terapii pooperacyjnej**. Brak zaleceń odnośnie olaparybu w części wytycznych wynika z ich opublikowania przed publikacją wyników kluczowych badań i/lub rejestracją wnioskowanej interwencji. Przy najnowszych aktualizacjach można spodziewać się umieszczenia olaparybu wśród zaleceń odnoszących się do leczenia wczesnego raka piersi, co wynika z najnowszych badań klinicznych, których wyniki wskazują na znaczną skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa leku.

Ponadto, w wytycznych ESMO oceniono leczenie olaparybem w terapii adjuwantowej po zakończeniu leczenia miejscowego i chemioterapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej pacjentów z wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka, HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2*, przyznając „ocenę A”, co świadczy o znacznej wartości klinicznej. Określono, że wczesny rak piersi wysokiego ryzyka jest chorobą agresywną a terapia z intencją wyleczenia choroby nowotworowej możliwa jest jedynie do momentu pojawienia się przerzutów

odległych, z dobrze tolerowalnym profilem bezpieczeństwa i nie pogarszającą jakości życia pacjentów, dlatego istotne jest udostępnienie terapii u chorych, u których jest szansa na leczenie radykalne [113], [160]. W wytycznych St. Gallen prawie wszyscy paneliści (>93,0%) zdecydowanie potwierdzili zasadność zastosowania olaparybu w przypadku chorych z rakiem piersi w stadium II lub III, HER2-ujemnym spełniającym kryteria kwalifikacji do badania OlympiA. Większość panelistów (64,0%) opowiedziała się za terapią olaparybem u wszystkich takich pacjentów, niezależnie od statusu receptora estrogenowego lub wcześniejszego leczenia chemioterapią opartą na platynie [124].

U chorych na raka zaawansowanego lub przerzutowego w pierwszej linii leczenia zaleca się podawanie jednolekowej chemioterapii, składającej się z antracyklin, taksanów, kapecytabiny, gemcytabiny, winorelbiny i erybuliny (PTOK 2020 [6]; ESMO 2021 [73]; ESO-ESMO 2020 [125]; ASCO 2017 [29], [30], 2020 [76], 2021 [77]; AGO 2021 [127]; NCCN 2021 [14]; *National Cancer Institute* 2022 [31]) lub cyklofosfamidu i metotreksatu (PTOK 2020 [6]) a u pacjentów po wcześniejszej chemioterapii z użyciem antracyklin i/lub taksoidów - karboplatyny i docetakselu (PTOK 2020 [6]; ESO-ESMO 2020 [125]). **U chorych na raka potrójnie receptorowo ujemnego z obecnością dziedzicznej mutacji w genach *BRCA1/2* to terapia inhibitorami PARP (olaparybem lub talazoparybem) jest uważana za preferowaną** (PTOK 2020 [6]; ESMO 2019 [73], 2021 [74]; AGO 2021 [127]; *Canadian Cancer Society* 2022 [32]). **Co więcej, europejskie wytyczne rekomendują stosowanie inhibitorów PARP w populacji szerszej niż wnioskowana, włączając obecność mutacji somatycznych (ESMO 2019 [73], 2021 [74]).**

W wytycznych, w ramach których zaproponowano schemat leczenia odnoszący się bezpośrednio do pacjentów z mutacjami w genach *BRCA1/2*, **preferowano zastosowanie inhibitorów PARP jako alternatywy dla chemioterapii** (ESO-ESMO 2020 [125]; ASCO 2017 [29], [30], 2020 [76], 2021 [77]; NCCN 2022 [14]). W amerykańskich wytycznych ASCO 2021 [77] uznano, **że terapię olaparybem lub talazoparybem powinno stosować się w monoterapii od pierwszej do trzeciej linii leczenia**. Potwierdziły to wytyczne ESMO z 2019 [73] i 2021 roku [74], w których **zalecano monoterapię inhibitorem PARP (olaparybem lub talazoparybem) w przypadku pacjentów z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2* lub *PALB2*** w drugiej linii leczenia. Europejskie wytyczne (ESMO 2021 [74]) jako jedyne wskazały na brak konieczności stosowania terapii antracyklinami/taksanami przed przystąpieniem do leczenia za pomocą inhibitorów PARP, natomiast wytyczne kanadyjskie (*Canadian Cancer Society* 2022 [32]) oraz wytyczne *National Cancer Institute* z 2022 roku [32] wskazują, że to pacjenci, którzy już wcześniej otrzymywali chemioterapię powinni przystąpić do terapii inhibitorami PARP. Pozostałe wytyczne nie odniosły się do tej kwestii.

Podsumowując, należy zaznaczyć, że we wszystkich aktualizowanych wytycznych po rejestracji leku, olaparyb i inhibitory PARP stają się opcją preferowaną w terapii pacjentek z rakiem piersi i mutacjami *BRCA1/2*:

- wytyczne *National Cancer Institute* z 2022 roku oraz *St. Gallen* z 2021 roku [124] rekomendują stosowanie inhibitorów PARP, w tym olaparybu, w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi w ramach terapii pooperacyjnej (adjuwantowej);
- w przypadku zaawansowanego/przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi u osób z mutacją w genach *BRCA1/2* stosowanie olaparybu jest rekomendowane przez: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [6]; *Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)* [127]; *European Society for Medical Oncology (ESMO)* [73], [74]; *ESO-ESMO* [13], [125]; *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* [29], [30], [76], [77]; *Canadian Cancer Society* [32]; *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* [14] oraz *National Cancer Institute 2019* [31].

2.9. LECZENIE RAKA PIERSI W POLSCE – PRZEGLĄD OPCJI REFUNDOWANYCH

W Polsce, w leczeniu raka piersi dostępna i refundowana jest chemioterapia, leczenie spersonalizowane (inhibitory CDK4/6, leki anty-HER2) i hormonoterapia.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 roku, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach chemioterapii dostępnych dla pacjenta bezpłatnie:
 - kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, pegylowana doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina we wskazaniu; nowotwór złośliwy sutka (rozpoznanie C50);
 - kwas zoledronowy, jako leczenie pooperacyjne chorych na raka piersi po menopauzie;
- w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę, z odpłatnością dla pacjenta lub bezpłatnych do limitu w zależności od leku:
 - inhibitory aromatazy; anastrozol, letrozol, eksemestan;
 - antagonist receptoru estrogenowego – tamoksyfen;
 - analog gonadoliberyny (GnRH) – goserelina;
 - progestogeny: medroksyprogesteron, megestrol;
 - antymetabolit – metotreksat;
 - kwas zoledronowy, jako leczenie pooperacyjne chorych na raka piersi po menopauzie;
- w ramach zmodyfikowanego programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C-50)”, Załącznik B.9.FM, substancje dostępne dla pacjentów bezpłatnie:
 - trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna oraz lapatynib – w leczeniu przedoperacyjnym lub pooperacyjnym anty-HER2 oraz do trzeciej linii leczenia anty-HER2 przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi;
 - palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib, alpelisyb w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem - u pacjentów z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenowego i HER2-ujemnym;
 - talazoparyb – w leczeniu I lub II linii przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub w II lub III linii przerzutowego HER-2 ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6;
 - sacytuzumab gowitekan – w leczeniu II lub III linii przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w przypadku pacjentek, które wcześniej otrzymały co najmniej dwie linie leczenia systemowego [4].

Chemioterapia może być podawana chorym w ramach hospitalizacji lub w trybie ambulatoryjnym, a w niektórych przypadkach (w postaci tabletek) - przyjmowana w domu. Hormonoterapia w postaci tabletek wypisywana jest na receptach i dostępna w aptekach, najczęściej z poziomem refundacji „B” (bezpłatny do limitu).

Obok Katalogu chemioterapii i refundacji aptecznej, leczenie przeciwnowotworowe jako świadczenie gwarantowane w warunkach szpitalnych, realizowane jest w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)” [100].

Pacjenci z rakiem piersi wykazującym nadekspresję HER2/amplifikację genu *HER2* mają zapewniony dostęp do terapii anty-HER2 obejmującej podawanie:

- trastuzumabu, pertuzumabu (przeciwciała monoklonalne skierowane przeciw HER2) oraz docetakselu - schemat będący standardem leczenia w pierwszej linii HER2-dodatniego przerzutowego raka piersi;
- lapatynibu (inhibitor kinazy tyrozynowej receptorów ErbB1 i ErbB2/HER2) z kapecytabiną – m.in. w przypadku progresji w czasie stosowania schematu z trastuzumabem.

W przypadku chorych z hormonozależnym rakiem piersi, od listopada 2019 roku w ramach programu lekowego refundowana jest terapia za pomocą inhibitorów CDK4/6, które znacznie poprawiają skuteczność leczenia hormonalnego. Terapia palbocyklibem, abemacyklibem lub rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy lub terapia palbocyklibem w skojarzeniu z fulwestrantem, dostępna jest w leczeniu zaawansowanego raka piersi (uogólnionego lub miejscowo zaawansowanej wznowy bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego), bez nadekspresji białka receptorowego HER2/amplifikacji genu *HER2* (HER2-ujemny rak piersi) [4].

Tabela 29. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu raka piersi (C50) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 20 października 2022 r. [4].

Kategorie dostępności substancji czynnych refundowanych w leczeniu raka piersi		
Leki stosowane w ramach katalogu chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Załącznik C)		
Cytostatyki	kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, pegylowana doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel, tamoksifen, winkrystyna, winorelbina	Rozpoznanie C50 Nowotwór złośliwy sutka C50.0 Brodawka i otoczka brodawki sutkowej C50.1 Centralna część sutka C50.2 Ćwiartka górna wewnętrzna sutka C50.3 Ćwiartka dolna wewnętrzna sutka C50.4 Ćwiartka górna zewnętrzna sutka C50.5 Ćwiartka dolna zewnętrzna sutka C50.6 Część pachowa sutka C50.8 Zmiana przekraczająca granice sutka C50.9 Sutek, nieokreślony
Antagoniści receptora estrogenowego	fulwestrant, tamoksyfen	

Kategorie dostępności substancji czynnych refundowanych w leczeniu raka piersi		
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (Lista A 1.)		
Inhibitory aromatazy	anastrozol, letrozol	<u>Refundacja we wskazaniu:</u> Nowotwory złośliwe – Rak piersi w II rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu
	Eksemestan	<u>Refundacja we wskazaniu:</u> Nowotwory złośliwe – Rak piersi w II rzucie hormonoterapii <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu
Antagoniści receptora estrogenowego	Tamoksyfen	<u>Refundacja we wskazaniu:</u> Nowotwory złośliwe <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu
Analogi gonadoliberyny	Goserelina	<u>Refundacja we wskazaniu:</u> Nowotwory złośliwe – Rak piersi i rak trzonu macicy; Rak prostaty; Zahamowanie czynności przysadki u pacjentów w wieku poniżej 40 roku życia, w przygotowaniu do kontrolowanej hiperstymulacji jajników – refundacja do 3 cykli Refundacja we wskazaniu pozarejestracyjnym: obniżenie popędu u osób z rozpoznaniem zaburzeń preferencji seksualnych w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania cyproteronu <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
Inne	Progestogeny do podawania pozajelitowego - Medroksyprogesteron	<u>Refundacja we wskazaniu:</u> Nowotwory złośliwe – Rak piersi i rak trzonu macicy <u>Poziom odpłatności:</u> ryczałt
	Progestogeny do podawania doustnego - megestrol	<u>Refundacja we wskazaniu:</u> Nowotwory złośliwe Poziom odpłatności: ryczałt
	Antymetabolity do podawania doustnego – metotreksat	<u>Refundacja we wskazaniu:</u> Nowotwory złośliwe <u>Poziom odpłatności:</u> bezpłatny do limitu
Leki stosowane w ramach programów lekowych (Załącznik B.9.FM.) LECZENIE RAKA PIERSI (ICD-10 C50)		
1. W leczeniu przedoperacyjnym stosowany jest trastuzumab lub trastuzumab z pertuzumabem (u pacjentów z rakiem HER2+).		
2. W leczeniu uzupełniającym stosowany jest trastuzumab oraz trastuzumab emtanzyna (u pacjentów z rakiem HER2+).		
3. W leczeniu przerzutowego raka piersi stosowane są pertuzumab łącznie z trastuzumabem i docetakselem, trastuzumab łącznie z chemioterapią, hormonoterapią lub samodzielnie, trastuzumab emtanzyna i lapatynib z kapecytabiną (u pacjentów z rakiem HER2+).		
4. W leczeniu przerzutowego raka piersi stosowane są inhibitory CDK4/6 (abemacyklib, palbocyklib lub rybocyklib) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (u pacjentów z rakiem HER2-).		
5. W leczeniu przerzutowego raka piersi stosowane są inhibitory CDK4/6 (abemacyklib lub rybocyklib) w skojarzeniu z fulwestrantem (u pacjentów z rakiem HER2-).		
6. W leczeniu przerzutowego raka piersi stosowany jest alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem (u pacjentów z rakiem HER2- z mutacją PIK3CA).		
7. W leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi stosowany jest talazoparyb i sacytyzumab gowitekan (u pacjentów z rakiem HER2-).		

Kategorie dostępności substancji czynnych refundowanych w leczeniu raka piersi

Kryteria kwalifikacji przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi

1. Wiek powyżej 18 roku życia;
2. Potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.
 - a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)
 lub
 - b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
3. Udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
4. Udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
5. Udokumentowana obecność mutacji genu PIK3CA – tylko w przypadku alpelisybu;
6. Udokumentowana obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie *BRCA1* lub w *BRCA2* (dziedzicznej) – tylko w przypadku talazoparybu;
7. Obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg. kryteriów RECIST 1.1;
8. Stan:
 - a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):
 - stan po obustronnym usunięciu jajników,
 - brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn),
 - brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH,
 - b) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego. W takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH); Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6;
9. Kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):
 - a) stan po obustronnym usunięciu jajników,
 - b) brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn),
 - c) brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH,
 lub mężczyźni; Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania alpelisybu;
10. Sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
11. Nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka piersi;
12. W przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z inhibitorem aromatazy brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie jednej linii chemioterapii u chorych w sytuacji – udokumentowanego wcześniej rzeczywistego zagrożenia niewydolności narządów mięszszowych w następstwie masywnych przerzutów);
dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające:
 - a) inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy
 albo
 - b) leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6;
13. W przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestrantem:
 - a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi - dotyczy jedynie rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem
 lub
 - b) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy
 lub
 - c) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii I rzutu. Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii I rzutu). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6;
14. Wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią;
15. Nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;
16. Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększenia dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
17. W przypadku współistnienia u pacjenta innych aktywnych nowotworów złośliwych albo wcześniejszego zachorowania na jakikolwiek nowotwór złośliwy dopuszcza się włączenie do

Kategorie dostępności substancji czynnych refundowanych w leczeniu raka piersi

programu po uzyskaniu zgody Konsultanta Krajowego lub Konsultanta Wojewódzkiego, o ile leczenie miało charakter radykalny lub nie miało charakteru radykalnego, ale uzyskano całkowitą remisję.

Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Dodatkowo dla pacjentów, którzy rozpoczęli monoterapię fulwestranem w 1 linii leczenia hormonalnego przed 01.09.2020 r., w przypadku progresji choroby, możliwe będzie zastosowanie terapii palbocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy.

Kryteria kwalifikacji przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi

1. wiek powyżej 18 roku życia;
2. potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.
 - a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania) lub
 - b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
3. histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi;
4. udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
5. udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+ / w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
6. udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie *BRCA1* lub w *BRCA2* (dziedzicznej) – tylko w przypadku talazoparybu;
7. obecność zmian chorobowych możliwych do oceny wg. kryteriów RECIST 1.1;
8. sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
9. wykluczenie ciąży oraz okresu karmienia piersią;
10. nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;
11. nieobecność istotnych schorzeń współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu raka piersi;
12. brak przeciwwskazań do zastosowania leku;
13. nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne lub radioterapia) oraz nieobecność istotnych klinicznie objawów neurologicznych i potrzeby zwiększenia dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu;
14. adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
15. w przypadku współistnienia u pacjenta innych aktywnych nowotworów złośliwych albo wcześniejszego zachorowania na jakikolwiek nowotwór złośliwy dopuszcza się włączenie do programu po uzyskaniu zgody Konsultanta Krajowego lub Konsultanta Wojewódzkiego, o ile leczenie miało charakter radykalny lub nie miało charakteru radykalnego, ale uzyskano całkowitą remisję.

Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Pomimo włączenia talazoparybu na listę leków refundowanych w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, w przypadku wczesnego raka piersi, nadal brakuje skutecznej terapii, a stosowana chemioterapia ma ograniczoną skuteczność.

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podawanie produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1* lub *BRCA2*, u których występują HER-2 ujemny:

- wczesny rak piersi, wysokiego ryzyka, u chorych uprzednio leczonych chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową;
- miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, u chorych którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii).

3.1. WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Szczegółowe zarejestrowane wskazanie do stosowania olaparybu obejmuje leczenie:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową;
- w monoterapii u dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje rak HER2-ujemny, miejscowo zaawansowany lub rozsiany, poddany wcześniejszemu leczeniu opartemu na antracyklinach i/lub taksanach w ramach chemioterapii neoadjuwantowej/adjuwantowej lub z powodu choroby rozsianej, chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii.

U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatnich) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej [5].

W styczniu 2018 roku, amerykańska agencja *Food and Drug Administration* (FDA) zarejestrowała olaparyb (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) do stosowania u chorych z przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi, będących nosicielami germinalnej mutacji w genach *BRCA1/2*. W kwietniu 2019 roku produkt leczniczy Lynparza® został zarejestrowany przez agencję *European Medicines Agency* (EMA) do stosowania w ww. wskazaniu na terenie Unii Europejskiej a w czerwcu 2022 roku w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacją w genach *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny, wczesny rak piersi wysokiego ryzyka [5], [19]. Olaparyb stosowany we wnioskowanym wskazaniu tj. leczeniu raka piersi nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce [4].

W państwach Unii Europejskiej produkt leczniczy Lynparza® zawierający olaparyb w postaci tabletek powlekanych (100, 150 mg) jest rejestrowany także do stosowania w monoterapii:

- o w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z zaawansowanym (w stopniu III i IV według klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię pierwszego rzutu opartej na związkach platyny;
- o w leczeniu podtrzymującym u dorosłych chorych z nawrotowym, platynowrażliwym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny;
- o w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii;
- o w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznymi i/lub somatycznymi), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby [5].

Ponadto, produkt leczniczy Lynparza® może być stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej, definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i niestabilności genomu [5].

Produkt Lynparza® jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg. Zalecana dawka produktu Lynparza® w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletki 100 mg [5].

Aktualnie, produkt leczniczy Lynparza® w postaci kapsułek twardych zawierających 50 mg olaparybu, jest refundowany w ramach Programu lekowego B.80 „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego platynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10: C56, C57, C48)”, w leczeniu podtrzymującym u pacjentek z nawrotowym, platynowrażliwym, surowicznym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub

pierwotnym rakiem otrzewnej, z mutacją w genie *BRCA1* i/lub *BRCA2*, które otrzymały wcześniej co najmniej dwie linie chemioterapii opartej na pochodnych platyny (z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie) [4].

3.2. MECHANIZM DZIAŁANIA

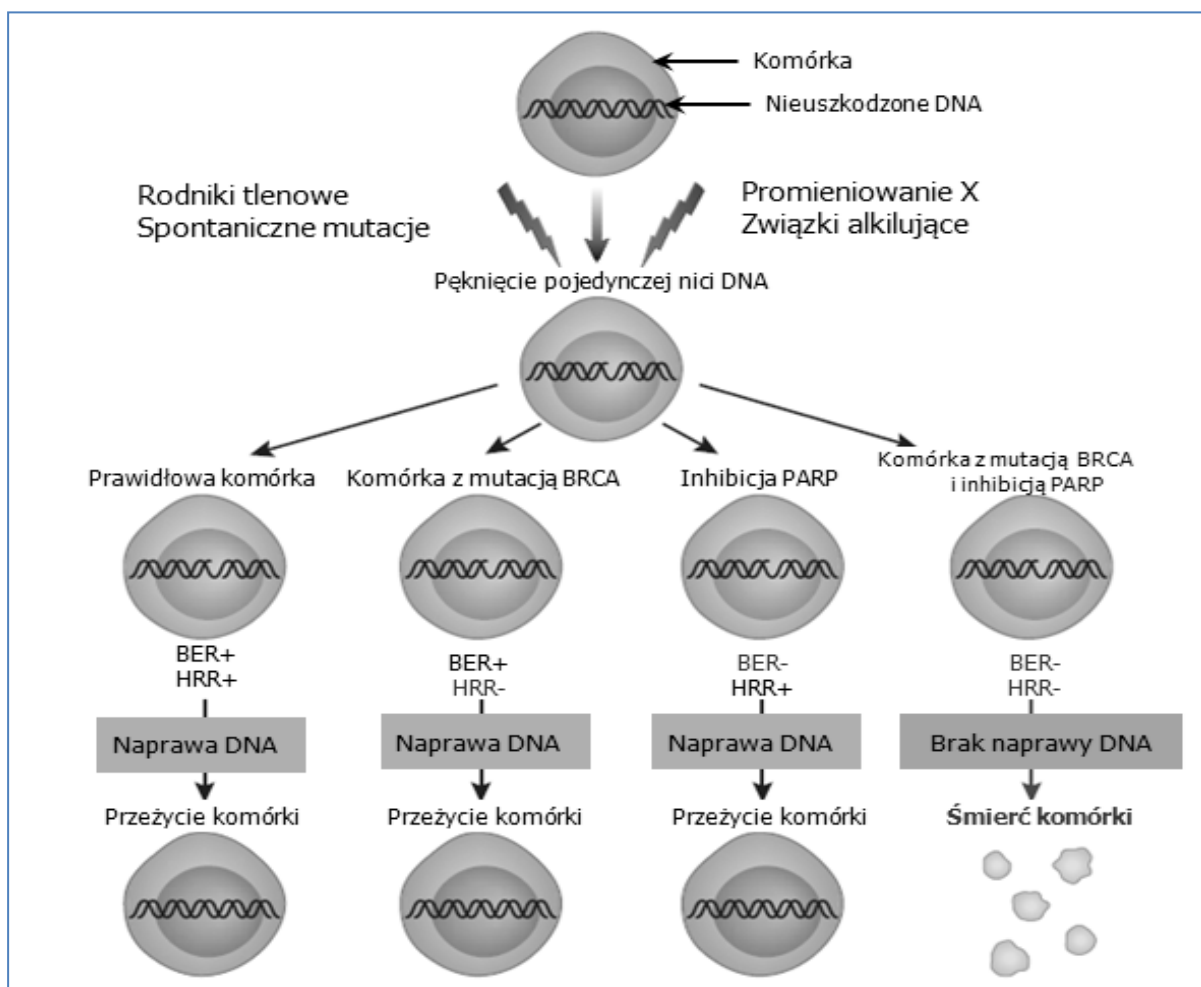
Rak jajnika był pierwszym nowotworem złośliwym, w odniesieniu, do którego wykorzystano koncepcję tzw. sztucznie wywołanej letalności (ang. *Synthetic lethality*) związanej z utratą genu lub białka, a inhibitory PARP stanowią pierwszy przykład leków ukierunkowanych, które wykazują skuteczność w przypadku utraty genu supresorowego.

Olaparyb jest silnym inhibitorem polimeraz poli-ADP-rybozy, określanych mianem PARP-1, PARP-2 i PARP-3 i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach *in vitro* oraz wzrost guzów *in vivo*, stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami [5].

Wymienione wyżej enzymy PARP są niezbędne do zajścia procesu wydajnej i skutecznej naprawy pęknięć w pojedynczych niciach DNA. Kluczowy element naprawy DNA przez enzymy PARP wymaga, aby polimeraza PARP dokonała automodyfikacji i odłączyła się od DNA, po modyfikacji chromatyny, w ten sposób zapewniając enzymom dostęp do DNA. Gdy olaparyb przyłącza się do miejsca aktywnego polimerazy (PARP) związanej z DNA, uniemożliwia odłączenie PARP i enzym jest zablokowany dla DNA, co blokuje proces całej naprawy. W komórkach, które podlegają replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widelki replikacyjne spotykają kompleks DNA-PARP. W prawidłowych komórkach blokowanie PARP1 nie wywołuje żadnego efektu, ponieważ zmieniają one mechanizm naprawy DNA na rekombinację homologiczną.

BRCA1 i *BRCA2* to kluczowe białka efektorowe procesu naprawy DNA, które biorą udział w naprawie dwuniciowych pęknięć DNA, głównie w mechanizmie rekombinacji homologicznej. Nowotwory z mutacją genu *BRCA1* lub *BRCA2* tracą jedno z tych białek, a ich system naprawy DNA poprzez rekombinację homologiczną nie działa skutecznie i w genomie komórek nowotworowych dochodzi do kumulacji dwuniciowych pęknięć DNA. Nowotwory z mutacją *BRCA* stają się zależne od innych mechanizmów naprawy DNA, m.in. za pomocą wycinania par zasad, w którym główną rolę odgrywa polimeraza poli-ADP-rybozy 1 (PARP1). Ponieważ komórki z mutacją *BRCA* straciły możliwość wykorzystania rekombinacji homologicznej, blokowanie mechanizmu naprawy skutkuje utratą możliwości naprawy DNA i śmiercią komórek. Stąd też zahamowanie PARP w obecności dezaktywującej mutacji *BRCA* prowadzi do sztucznie wywołanej letalności (Rysunek 2).

W badaniach wykorzystujących modele *in vitro* z dysfunkcyjnym genem *BRCA1/2*, olaparyb stosowany po terapii związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie czasu całkowitego przeżycia w porównaniu z terapią samymi związkami platyny, co korelowało z okresem leczenia podtrzymującego za pomocą olaparybu [5].



Rysunek 2. Mechanizm działania inhibitorów PARP, takich jak olaparyb, na komórki prawidłowe oraz komórki z mutacją genu *BRCA*, w których nastąpiło uszkodzenie jednej z nici DNA. BER - naprawa nici poprzez wycięcie zasad; HRR – naprawa poprzez rekombinację homologiczną [48].

Niezwykle istotna jest diagnostyka mutacji *BRCA1/2*. W różnych badaniach klinicznych diagnostykę mutacji (dziedzicznych i/lub somatycznych) w materiale z krwi lub z guza wykonywano lokalnie lub centralnie. W zależności od wykorzystanego testu i międzynarodowej klasyfikacji wariantów genetycznych, mutacje w genach *BRCA1/2* klasyfikuje się jako mutacje upośledzające funkcję białka lub prawdopodobnie upośledzające funkcję białka oraz mutacje patogenne lub prawdopodobnie patogenne.

Wynik oznaczenia mutacji *BRCA* uznanej za „patogenną” lub „prawdopodobnie patogenną” oznacza obecność niefunkcjonującego białka *BRCA1/2*. W poniższej tabeli przedstawiono sposób interpretacji mutacji *BRCA1/2* patogennych lub potencjalnie patogennych oraz sposób postępowania z chorymi.

Tabela 30. Mutacje *BRCA* i ich wpływ na postępowanie terapeutyczne z pacjentami [112].

Klasyfikacja mutacji w genach <i>BRCA</i>	Interpretacja	Wpływ na postępowanie u pacjenta
Zdecydowanie patogenne	Potwierdzenie obecności mutacji w genie <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> o potwierdzonym ostatecznie efekcie w postaci braku prawidłowego działania białka	Postępowanie zgodne z odpowiednimi wytycznymi dla pacjentów z patogennymi mutacjami w genach <i>BRCA</i>
Prawdopodobnie patogenne	Obecność mutacji, która z dużym prawdopodobieństwem jest patogenna (np. przesunięcie ramki odczytu), ale nie zostało to szczególnie udowodnione w piśmiennictwie	Postępowanie zgodne z odpowiednimi wytycznymi dla pacjentów z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami w genach <i>BRCA</i>
Warianty o niepewnym lub nieznanym znaczeniu (variant of uncertain or unknown significance, VUS)	Obecność wariantu o nieznanym znaczeniu (VUS), odpowiadającego mutacji, która nie okazała się szkodliwa dla funkcji białka <i>BRCA1</i> ani <i>BRCA2</i> [patrz dodatkowe informacje na temat VUS na następnej stronie]	Postępowanie zgodne z odpowiednimi wytycznymi dla pacjentów bez patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji w genach <i>BRCA</i>
Prawdopodobnie niepatogenne	Wariant, który nie zwiększa lub z małym prawdopodobieństwem zwiększa ryzyko raka	Postępowanie zgodne z odpowiednimi wytycznymi dla pacjentów bez patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji w genach <i>BRCA</i>
Niepatogenne	Brak zwiększonego ryzyka raka Czasami określane jako typ dziki genu <i>BRCA</i>	Postępowanie zgodne z odpowiednimi wytycznymi dla pacjentów bez podejrzanej lub potwierdzonej obecności patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji w genach <i>BRCA</i>

3.3. SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA I BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA OLAPARYBU U CHORYCH Z RAKIEM PIERSI

Obiecujące rezultaty oraz korzyści kliniczne w wyniku stosowania olaparybu były już obserwowane w badaniach I fazy przeprowadzonych u chorych z nowotworami litymi, opornymi na wcześniejsze standardowe leczenie, których celem była ocena profilu bezpieczeństwa, toksyczności zależnej od dawki, maksymalnej tolerowanej dawki, jak i ocena właściwości farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych. Wykazano m.in., że zahamowanie PARP w 90,0% następuje już u pacjentów, którzy przyjmowali olaparyb w dawce ≥ 60 mg 2 razy na dobę.

W ramach fazy przedłużonej badania Fong i wsp. (2009), uwzględniono dodatkową kohortę obejmującą tylko chorych będących nosicielami mutacji w genach *BRCA1* lub *BRCA2*, a olaparyb w postaci kapsułek podawano w dawce 200 mg 2 razy na dobę. Spośród 19 pacjentów z nowotworem piersi, jajnika lub prostaty oraz mutacją w *BRCA1/2*, u 63,0% chorych zaobserwowano radiologiczną lub biochemiczną (markery nowotworowe) odpowiedź na leczenie lub stabilną chorobę [78]. Wyniki ww. badania

utorowały drogę dla kolejnych badań klinicznych mających na celu potwierdzenie skuteczności klinicznej olaparybu.

W kohortowym badaniu II fazy o akronimie ICEBERG, przeprowadzonym bez randomizacji w grupie chorych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi oraz germinalną mutacją w *BRCA1/2*, oceniano efekty kliniczne olaparybu podawanego w dawce 400 mg/2 razy na dobę (kohorta 1) lub 100 mg/2 razy na dobę (kohorta 2) [79]. Spośród 54 pacjentów włączonych do badania (w tym 13,0% miało HER2-dodatniego raka piersi), 29 chorych ukończyło pełny okres leczenia otrzymując olaparyb przez ≥ 168 dni. Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie oszacowany w populacji ITT był wyższy w kohorcie 1 niż w kohorcie 2 i wynosił odpowiednio 41,0% oraz 22,0%. Wskaźnik korzyści klinicznej definiowany jako odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie, częściową odpowiedzią na leczenie i stabilną chorobą przez okres ≥ 23 tygodni również był wyższy w kohorcie otrzymującej olaparyb w dawce 400 mg/2 razy na dobę niż w kohorcie otrzymującej olaparyb w dawce 100 mg/2 razy na dobę (odpowiednio: 52,0% i 26,0%). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. *Progression-free survival*; PFS) wynosiła 5,7 miesięcy i 3,8 miesięcy, odpowiednio w kohorcie 1 i 2. Z kolei mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była podobna w obu grupach (odpowiednio: 144 dni oraz 141 dni). Zdarzenia niepożądane obserwowano u 44 chorych (81,0%), a większość z nich cechowała się łagodnym/umiarkowanym stopniem nasilenia. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: nudności, zmęczenie, anemia, wymioty, jadłowstręt oraz biegunka [79].

Gelmon i wsp. (2011) w dwuośrodkowym badaniu II fazy ocenili zastosowanie olaparybu w raku jajnika oraz potrójnie ujemnym raku piersi lub raku piersi z mutacjami *BRCA1/BRCA2*. Do badania włączono 26 chorych na raka piersi, z czego 10 miało mutację w genach *BRCA*, a 5 z tych chorych raka potrójnie ujemnego z mutacją *BRCA*. Nie zaobserwowano żadnych obiektywnych odpowiedzi (ORR 0,0%). Wyniki badania sugerują, że olaparyb nie jest skuteczny w monoterapii sporadycznego potrójnie ujemnego raka piersi u chorych bez germinalnej mutacji *BRCA* [80].

W badaniu przeprowadzonym przez Kaufmana i wsp. (2015), również oceniono skuteczność olaparybu w przerzutowym raku piersi z mutacją w genach *BRCA1* lub *BRCA2*. W grupie 62 chorych na raka piersi zaobserwowano 12,9% odsetek odpowiedzi na leczenie [81].

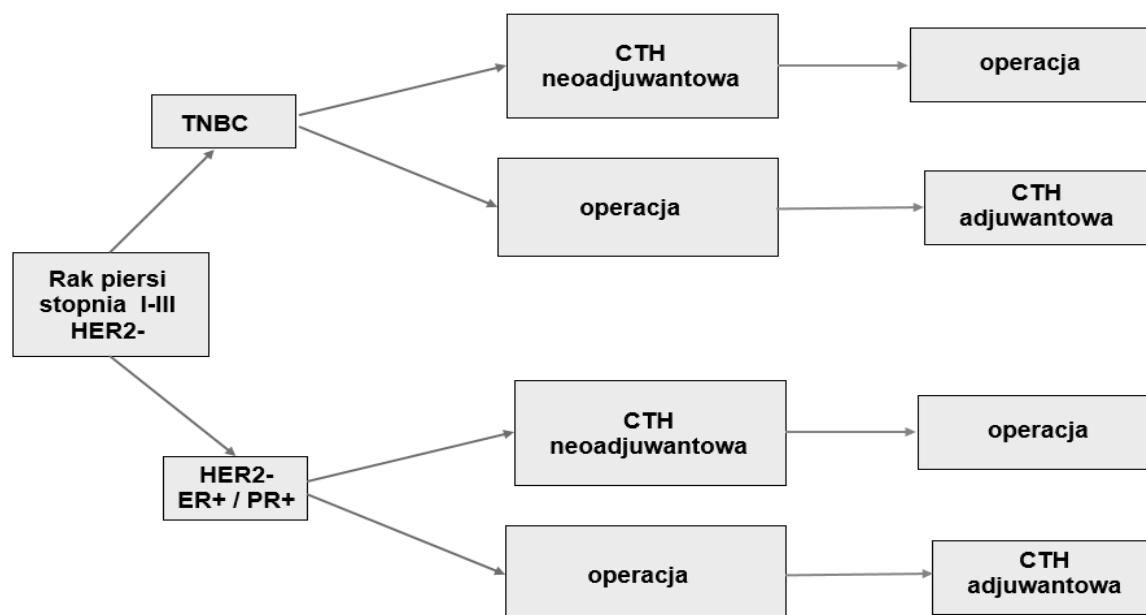
Badanie o akronimie OlympiA

W ramach badania klinicznego OlympiA oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w porównaniu z placebo, jako leczenia uzupełniającego u pacjentów z pierwotnym, wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka HER2-ujemnym, z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, którzy zakończyli radykalne leczenie miejscowe oraz chemioterapię neoadjuwantową lub adjuwantową (wymagane co najmniej 6 cykli chemioterapii zawierającej

antracykliny, taksany lub obie te substancje) [83], [90]. Co istotne, czas trwania leczenia był ograniczony do 1 roku, co jest korzystne z punktu widzenia płatnika publicznego.

Badanie o akronimie OlympiA było wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym III fazy, do którego kwalifikowano pacjentów z dziedzicznymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami w genach *BRCA1/2* i HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi wysokiego ryzyka. Wczesny rak piersi wysokiego ryzyka definiowano jako:

- występowanie resztkowego inwazyjnego raka w piersi i/lub w usuniętych węzłach chłonnych w momencie przeprowadzania operacji chirurgicznej u pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi lub rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych, którzy otrzymywali chemioterapię neoadjuwantową;
- konieczność uzyskania wyniku ≥ 3 w skali CPS&EG, ustalonego w oparciu o ocenę stopnia klinicznego zaawansowania choroby przed leczeniem i ocenę histopatologicznego zaawansowania choroby po leczeniu oraz obecność receptorów estrogenowych i stopień złośliwości histologicznej u pacjentów z obecnością receptorów hormonalnych; występowanie choroby z zajęciem węzłów lub bez zajęcia węzłów, a guz pierwotny musiał mieć ≥ 2 cm u pacjentów z potrójnie ujemnym rakiem piersi, którzy otrzymywali uprzednio chemioterapię adjuwantową;
- zajęcie ≥ 4 węzłów chłonnych potwierdzone badaniem histopatologicznym u pacjentów HR-dodatnich, HER2-ujemnych, którzy uprzednio otrzymywali chemioterapię adjuwantową [5].



Rysunek 3. Subpopulacje pacjentów z wczesnym rakiem piersi z mutacjami *BRCA1/2*, włączane do badania OlympiA. CTH – chemioterapia oparta o antracykliny i/lub taksany lub pochodne platyny; TNBC – rak potrójnie receptorowo ujemny, ER+ - ekspresja receptorów estrogenowych, PR+ - ekspresja receptorów progesteronowych [83], [90].

Tabela 31. Wymagania kwalifikacji do badania ustalane na podstawie punktacji dotyczącej stopnia zaawansowania wczesnego raka piersi, obecności receptorów i stopnia złośliwości [5].*

Stopień zaawansowania/cecha		Punkty
Stopień zaawansowania klinicznego (przed leczeniem)	I/IIA	0
	IIb/IIIA	1
	IIIB/IIIC	2
Stopień zaawansowania histopatologicznego (po leczeniu)	0/I	0
	IIA/IIb/IIIA/IIIB	1
	IIIC	2
Obecność receptorów	ER-dodatni	0
	ER-ujemny	1
Stopień atypii jądrowej	Atypia jądrowa stopnia 1-2	0
	Atypia jądrowa stopnia 3	1

* U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych wynik całkowity musiał być ≥ 3 .

Łącznie 1836 pacjentów zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1 do grupy badanej otrzymującej olaparyb w dawce 300 mg/2 razy na dobę (2 tabletki po 150 mg każda) lub placebo. Leczenie kontynuowano przez maksymalnie 1 rok lub do wystąpienia nawrotu choroby bądź do wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu OlympiA było przeżycie bez choroby inwazyjnej (ang. *Invasive disease free survival*; IDFS), definiowane jako czas od randomizacji do pierwszego nawrotu, przy czym nawrotem określano inwazyjną lokoregionalną wznowę odległą, wznowę odległą, inwazyjny rak drugiej piersi, nowy nowotwór złośliwy lub zgon z dowolnej przyczyny [5] [83], [90]. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite (ang. *Overall survival*; OS) przeżycie bez choroby odległej (ang. *Distant disease free survival*; DDFS), definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia dowodów na pierwszą odległą wznowę raka piersi, częstość występowania nowych pierwotnych nowotworów złośliwych drugiej piersi (inwazyjnych lub nieinwazyjnych), wystąpienie nowego pierwotnego raka jajnika, jajowodu i raka otrzewnej oraz ocenę bezpieczeństwa i wyniki leczenia zgłaszane przez pacjentów przy użyciu kwestionariuszy FACIT-Fatigue i EORTC QLQ-C30 dotyczące jakości życia.

Wyniki badania OlympiA wskazują, że stosowanie olaparybu w dawce 300 mg/2 razy na dobę w porównaniu z placebo wiązało się z:

- istotnie statystycznie i klinicznie dłuższym 4-letnim przeżyciem wolnym od choroby inwazyjnej wśród pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej olaparyb niż wśród pacjentów przydzielonych do grupy placebo (HR=0,63; 95% CI, zakres: 0,50 - 0,78; $p < 0,001$). Odsetek pacjentów żyjących i wolnych od choroby inwazyjnej po 4 latach leczenia wynosił 82,7% w grupie olaparybu i 75,4% w grupie placebo (poprawa o 7,3%; 95% CI, zakres: 3,0% - 11,5%) [90];
- istotnie statystycznym i klinicznie dłuższym 4-letnim przeżyciem wolnym od choroby odległej wśród pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej olaparyb niż wśród pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej placebo (HR=0,61; 95% CI, zakres: 0,48 - 0,77; $p < 0,001$). Przeżycie wolne od

choroby odległej po 4 latach wyniosło 86,5% w grupie olaparybu i 79,1% w grupie placebo (różnica o 7,4 punktów procentowych; 95% CI, zakres: 3,6% - 11,3%) [90];

- istotnie statystycznie i klinicznie dłuższym 4-letnim przeżyciem całkowitym i mniejszym ryzykiem zgonu wśród pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej olaparyb niż wśród pacjentów przydzielonych do grupy placebo (HR=0,68; 98,5% CI, zakres: 0,47 – 0,97; p=0,009). Przeżycie całkowite po 4 latach wyniosło 89,8% w grupie olaparybu i 86,4% w grupie placebo (różnica o 3,4%; 95% CI, zakres: -0,1% - 6,8%) [90].

Olaparyb jest pierwszym lekiem celowanym, który istotnie wydłużył przeżycie całkowite w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi.

W odniesieniu do jakości życia (QoL), mierzonej za pomocą parametru ogólnego stanu zdrowia/jakości życia (GHQ) z kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wykazano brak istotnej klinicznie różnicy między grupami w ciągu 12 miesięcy leczenia i nieznaczną poprawę w obu grupach między 12. a 24. miesiącem leczenia, co przy dłuższej ekspozycji pacjentów na olaparyb wskazuje, że obciążenie aktywnym leczeniem nie wpłynęło na pogorszenie jakości życia chorych.

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że wczesne przerwanie schematu badania, w tym przerwanie z powodu nawrotu choroby wystąpiło u 236 pacjentów (25,9%) w grupie olaparybu i 187 (20,7%) w grupie placebo. Zdarzeniami niepożądanymi ≥ 3 stopnia, które wystąpiły u więcej niż 1,0% pacjentów w grupie stosującej olaparyb była niedokrwistość (8,7%), zmniejszona liczba neutrofilii (4,8%), zmniejszona liczba białych krwinek (3,0%), zmęczenie (1,8%) i limfopenia (1,2%). U więcej niż 1,0% pacjentów w grupie placebo nie wystąpiły zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia. Transfuzja krwi była rzadka, 53 pacjentów (5,8%) w grupie olaparybu i 8 pacjentów (0,9%) w grupie placebo miało co najmniej jedną transfuzję. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 79 pacjentów (8,7%), którzy otrzymywali olaparyb i 76 pacjentów (8,4%), którzy otrzymywali placebo. Działania niepożądane prowadzące do zgonu to zatrzymanie akcji serca u jednego pacjenta stosującego olaparyb oraz ostra białaczka szpikowa i rak jajnika u jednego pacjenta stosującego placebo. Zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu obejmowały zapalenie płuc, popromienne zapalenie płuc, zespół mielodysplastyczny, ostrą białaczkę szpikową lub innego nowego pierwotnego raka [83].

W badaniu OlympiA po raz pierwszy wykazano szansę na wyleczenie pacjentów cierpiących z powodu HER2-ujemnego wczesnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu i zapewnienie istotnej klinicznie i statystycznie poprawy w zakresie przeżycia całkowitego, jak również w zakresie przeżycia bez choroby inwazyjnej (tzn. zajęcia przylegających struktur anatomicznych) i odległej (przerzutów do innych organów).

Badanie o akronimie OlympiAD

W ramach badania klinicznego OlympiAD oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania olaparybu w postaci tabletek u chorych z HER2-ujemnym rozsiałym rakiem piersi oraz patogenną lub prawdopodobnie patogenną mutacją w *BRCA1/2* w porównaniu do standardowego leczenia opartego na lekach cytotoksycznych (chemioterapii).

Badanie o akronimie OlympiAD było międzynarodowym badaniem klinicznym III fazy przeprowadzonym z randomizacją, bez zamaskowania (z uwagi na duże zróżnicowanie terapii w grupie kontrolnej), do którego kwalifikowano chorych z przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi (HER2-), wykazującym lub nie ekspresję receptorów hormonalnych (ER+/PgR+ lub ER-/PgR-) z patogenną lub prawdopodobnie patogenną germinálną mutacją w genach *BRCA1/2*, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż 2 schematy chemioterapii w leczeniu stadium przerzutowego oraz otrzymywali leczenie neoadjuwantowe lub adjuwantowe lub leczenie w stadium przerzutowym (nie więcej niż 2 schematy chemioterapii dla stadium przerzutowego) oparte na antracyklinach (jeśli nie było przeciwwskazane) i taksanach. Pacjenci z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów hormonalnych otrzymywali wcześniej co najmniej jeden schemat hormonoterapii (w ramach leczenia adjuwantowego lub leczenia stadium przerzutowego), w czasie której wystąpiła progresja choroby, chyba że hormonoterapia nie była dla nich odpowiednim leczeniem [5].

Łącznie 302 pacjentów zostało zrandomizowanych w stosunku 2:1 do grupy badanej otrzymującej olaparyb w dawce 300 mg/2 razy na dobę (2 tabletki po 150 mg każda) lub grupy kontrolnej, w której stosowano jednolekową chemioterapię opartą na erybulinie (17,0%), kapecytabinie (42,0%) lub winorelbinnie (35,0%) aż do wystąpienia progresji choroby lub niemożnej do zaakceptowania toksyczności.

Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu OlympiAD było przeżycie bez progresji choroby (ang. *Progression free survival*; PFS), czyli czas od randomizacji do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub zgonu (zgodnie ze zmodyfikowaną wersją RECIST 1.1) [20]. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały przeżycie całkowite, czas od randomizacji do drugiego zdarzenia progresji lub zgonu, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem i ocenę bezpieczeństwa. Ocena punktów końcowych związanych z przeżyciem, w tym pierwszorzędowego punktu końcowego, była przeprowadzona przez zaślepioną komisję, w celu minimalizacji ryzyka błędu systematycznego.

Wyniki badania OlympiAD opisano w trzech publikacjach pełnotekstowych: Robson 2017 [20] – pierwotna analiza skuteczności i bezpieczeństwa, Robson 2019a [21] – finalne wyniki w zakresie przeżycia całkowitego oraz Robson 2019b [22] – ocena jakości życia.

Wyniki badania OlympiAD wskazują, że stosowanie olaparybu w dawce 300/mg 2 razy na dobę w porównaniu z jednolekową chemioterapią (erybuliną, kapecytabiną lub winorelbiną) wiązało się z:

- istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem mediany czasu przeżycia bez wystąpienia progresji lub zgonu o 2,8 miesiąca (7,0 vs 4,2 miesiąca) oraz redukcją ryzyka progresji lub zgonu wynoszącą 42,0% (HR=0,58; 95% CI, zakres: 0,43 – 0,80; $p < 0,001$) [21];
- istotnym statystycznie i klinicznie wydłużeniem mediany czasu przeżycia od randomizacji do wystąpienia drugiej progresji lub zgonu o 3,9 miesiąca (13,2 vs 9,3 miesiąca) oraz redukcją ryzyka drugiej progresji lub zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 43,0% w ocenie badacza (HR=0,57; 95% CI, zakres: 0,40 - 0,83; $p=0,003$) [21];
- istotnie statystycznie i klinicznie większą szansą osiągnięcia obiektywnej odpowiedzi na leczenie zmian mierzalnych w przypadku pacjentów leczonych olaparybem w porównaniu do terapii standardowej w ocenie niezależnej komisji (57,6% vs 22,2%). Całkowitą odpowiedź zaobserwowano u 9,0% pacjentów leczonych za pomocą olaparybu i u 1,5% pacjentów z grupy standardowej terapii [22];
- wydłużeniem mediany czasu trwania odpowiedzi na leczenie do 6,9 miesiąca (zakres: 2,8 – 10,1) w ramieniu olaparybu i 4,5 miesiąca (zakres: 2,7 – 8,5) w ramieniu terapii standardowej [22];
- istotną statystycznie i klinicznie poprawą ogólnego stanu zdrowia/jakości życia we wszystkich punktach czasowych, ocenianej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30, z wynikiem $3,9 \pm 1,2$ pkt w grupie leczonej olaparybem i $-3,6 \pm 2,2$ pkt w grupie terapii standardowej, z odpowiednią szacunkową różnicą MD=7,5 punktu (95% CI, zakres: 2,48 - 12,44; $p=0,0035$) [21];
- mediana czasu do klinicznie znaczącego zmniejszenia wyniku QLQ-C30 nie została osiągnięta w grupie badanej, ale wynosiła 15,3 miesiąca w grupie kontrolnej (HR=0,44; 95% CI, zakres: 0,25 - 0,77; $p=0,004$). Ogólne wyniki uległy pogorszeniu u mniejszej liczby pacjentów w ramieniu olaparybu w porównaniu z terapią standardową po 6 miesiącach leczenia (18,5% vs 38,8%) i 12 miesiącach leczenia (36,0% vs 46,5%) [21].

W zakresie przeżycia całkowitego (dojrzałość danych 64,0%), mediana przeżycia całkowitego w grupie badanej wyniosła 19,3 miesiąca, a w grupie kontrolnej – 17,1 miesiąca. Obserwowana różnica między grupami nie była istotna statystycznie (HR=0,90; 95% CI: 0,66 - 1,23; $p=0,513$). Odsetek żyjących pacjentów w 6. miesiącu od rozpoczęcia badania wynosił 93,1% oraz 85,8%, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej; w 12. miesiącu: 72,7% vs 69,2%, a w 18. miesiącu od rozpoczęcia leczenia: 54,1% vs 48,0%. Istotnych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego nie odnotowano ani w subpopulacji chorych z trójjemnym rakiem piersi (mediana przeżycia całkowitego wyniosła 17,4 miesiący w grupie badanej i 14,9 miesiący w grupie kontrolnej) (HR=0,93; 95% CI: 0,62 – 1,43), ani w podgrupie pacjentów z mutacją *BRCA1* (HR= 0,83; 95% CI: 0,57 - 1,25). Wykazano natomiast, że stosowanie olaparybu w subpopulacji pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w leczeniu stadium przerzutowego wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem mediany czasu

przeżycia całkowitego o 7,9 miesiąca (22,6 vs 14,7 miesiąca) oraz istotną redukcją ryzyka zgonu z jakichkolwiek przyczyn o 49,0% względem jednolekowej chemioterapii (leczenie pierwszej linii: HR: 0,51; 95% CI: 0,29; 0,90; $p=0,02$) [22].

Mimo, że badanie OlympiAD nie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnic między podgrupami pacjentów, przeprowadzona analiza wskazała na istotne korzyści wynikające ze stosowania olaparybu u chorych z potrójnie receptorowo ujemnym rakiem piersi, którzy stanowili blisko 50,0% ogólnej populacji ocenianej w badaniu. Obserwacje te są szczególnie istotne w kontekście ograniczonych możliwości terapeutycznych w tej grupie chorych po wcześniejszym leczeniu antracyklinami i taksanami (lub pochodnymi platyny).

Profil bezpieczeństwa olaparybu stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka piersi był porównywalny do obserwacji z innych badań klinicznych dotyczących terapii olaparybem. Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych była nieznacznie/umiarkowanie nasiloną (w stopniu 1-2) i możliwa do opanowania za pomocą leczenia objawowego lub modyfikacji dawkowania. Zdarzenia niepożądane wystąpiły u 97,6% pacjentów z grupy stosującej olaparyb oraz u 95,6% w grupie stosującej chemioterapię. Do najczęściej występujących zdarzeń należały nudności (58,0%), anemia (40,0%) oraz wymioty (32,2%). Zdarzenia niepożądane co najmniej 3 stopnia zareportowano u 38,0% pacjentów stosujących olaparyb oraz 49,5% pacjentów w grupie leczonej chemioterapią. Najczęściej występującym zdarzeniem ≥ 3 stopnia w ramieniu olaparybu była anemia (16,1%), zaś w ramieniu chemioterapii neutropenia (26,4%). Ponadto, odsetek wycofań chorych z badania był niski (4,9%), a ryzyko wystąpienia anemii nie wzrastało wraz z wydłużeniem ekspozycji na olaparyb [20], [21], [22].

Podsumowując, akceptowalny profil bezpieczeństwa olaparybu, jego dobra tolerancja oraz wysoka skuteczność kliniczna wykazana w badaniu OlympiAD stanowiły podstawę zarejestrowania olaparybu w postaci tabletek powlekanych (produkt leczniczy Lynparza®) do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka piersi przez agencje FDA oraz EMA.

3.4. DOSTĘP DO LECZENIA OLAPARYBEM W KONTEKŚCIE NIEZASPOKOJONYCH POTRZEB MEDYCZNYCH

Pacjenci z mutacjami *BRCA1/2* stanowią szczególną grupę chorych z rakiem piersi, ponieważ:

- zapadają na raka piersi w młodszy wiek w porównaniu do osób bez mutacji *BRCA1/2* [10], [12], co wiąże się ze znacznym upośledzeniem pełnienia wielu ról społecznych (np. spełnienia się w rodzicielstwie) i zawodowych oraz wysokim obciążeniem społecznym i ekonomicznym chorobą;
- mają gorsze rokowanie niż chorzy bez mutacji *BRCA1/2* a ponadto doświadczają często odległych i wielonarządowych przerzutów częściej i szybciej niż osoby bez mutacji *BRCA* [108];
- gorzej rokujący fenotyp potrójnie receptorowo ujemnego raka piersi (TNBC) jest najczęściej obserwowanym podtypem molekularnym u pacjentów z mutacją *BRCA1* [108];
- aktualnie w Polsce nie mają refundowanego dostępu do terapii ukierunkowanych na mutacje *BRCA1/2*, czyli inhibitorów PARP, pomimo, że takie opcje są zarejestrowane na terenie Unii Europejskiej i są rekomendowane przez liczne wytyczne praktyki klinicznej [13], [73], [74], [29], [30], [76], [77], [32], [124];
- rozpatrując częstość występowania mutacji *BRCA1/2*, stanowią wąską subpopulację chorych wśród wszystkich pacjentów z rakiem piersi.

W związku z tym, wysoce niezaspokojoną potrzebą tej grupy chorych jest wdrażanie skutecznych ukierunkowanych terapii, o dobrym profilu bezpieczeństwa, nie wpływających na obniżenie jakości życia.

W przypadku pacjentów z HER2-ujemnym wczesnym rakiem piersi z mutacjami *BRCA1/2*, chorzy z grupy wysokiego ryzyka mają wyższe ryzyko nawrotu choroby, w porównaniu z chorymi z grupy niższego ryzyka. Jak dotychczas, po leczeniu (neo)adjuwantowym u tych pacjentów, poza terapią endokrynną u osób z ekspresją receptorów hormonalnych, prowadzi się jedynie obserwację (brak aktywnego leczenia). Należy zaznaczyć, że wyleczenie choroby nowotworowej jest możliwe do momentu pojawienia się przerzutów, wtedy cel leczenia staje się paliatywny, dlatego też tak istotne jest udostępnienie najskuteczniejszego leczenia już od pierwszej linii i tam, gdzie jest szansa na leczenie radykalne.

Istotnym przełomem jest terapia olaparybem, **doceniona w wytycznych ESMO, które przyznały ocenę „A” we wskazaniu zgodnym z zakresem kwalifikacji do badania OlympiA. Świadczy to o istotnej wartości klinicznej wnioskowanej interwencji. Wykazano, że wczesny rak piersi wysokiego ryzyka jest chorobą agresywną a terapia z intencją wyleczenia choroby nowotworowej możliwa jest jedynie do momentu pojawienia się przerzutów odległych, z**

dobrze tolerowanym profilem bezpieczeństwa i nie pogarszającą jakości życia pacjentów, dlatego istotne jest udostępnienie terapii dla pacjentów, u których jest szansa na leczenie radykalne.

Terapia olaparybem jest ograniczona do roku, ponadto **olaparyb jest pierwszym lekiem celowanym, który istotnie wydłużył przeżycie całkowite w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi.**

Z kolei rak miejscowo zaawansowany lub przerzutowy (rozsiany) jest schorzeniem o charakterze przewlekłym, które znacznie wpływa na życie codzienne pacjentów. Z uwagi na brak możliwości całkowitego wyleczenia choroby, celem terapii jest wydłużenie czasu do progresji choroby i czasu przeżycia, przy zachowaniu optymalnej jakości życia [7], [18]. W przypadku raka HER2-ujemnego możliwości terapeutyczne są znacznie ograniczone. W większości przypadków leczenie chorych opiera się wyłącznie na chemioterapii, która oprócz niewystarczającej skuteczności wiąże się również z licznymi zdarzeniami niepożądanymi. Zastosowanie olaparybu w populacji pacjentów z HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi, z mutacjami *BRCA1/2*, wiąże się z korzyściami klinicznymi w postaci wydłużenia przeżycia bez progresji czy wydłużeniem czasu trwania odpowiedzi na leczenie, przy jednoczesnym zachowaniu dobrej jakości życia.

Istotną kwestią jest ponadto doustna postać olaparybu, co zapewnia wygodę stosowania, a także większy komfort psychiczny i poczucie kontroli choroby, ale także pozwala uniknąć problemów z dostępem do żył i niweluje ryzyko powikłań związanych z portem. Chorzy przyjmujący terapię doustną mogą realizować swoje plany osobiste i zawodowe, nie tracąc czasu na wielogodzinne lub kilkudniowe pobyty w szpitalach.

Podsumowując, zastosowanie olaparybu może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby chorych z analizowanej populacji. **Terapia olaparybem nie tylko istotnie wydłuża wskaźniki przeżycia, ale także zapewnia utrzymanie dobrej jakości życia, co przy dobrej tolerancji leczenia, niskiej, niekumulującej się toksyczności i wygodnej formie podawania leku pozwala na uzyskanie satysfakcjonujących korzyści klinicznych, ale także może przełożyć się na obniżenie kosztów pośrednich, wynikających np. z tytułu niezdolności do pracy czy świadczeń pielęgnacyjnych.**

4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) brano pod uwagę finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, a w dalszej kolejności: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [1] odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [2] i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku [1], w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 8 stycznia 2021 roku należy przeprowadzić porównanie wnioskowanej technologii z refundowanymi technologiami opcjonalnymi w danej populacji w danym wskazaniu [1]. Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana *vs* refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii opcjonalnych z innymi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2022 roku [4], finansowane ze środków publicznych w leczeniu raka piersi są:

- w ramach chemioterapii dostępnej dla pacjentów bezpłatnie:
 - kapecytabina, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, docetaksel, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna, pegylowana doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fluorouracyl, fulwestrant, gemcytabina, ifosfamid, metotreksat, paklitaksel,

- tamoksifen, winkrystyna, winorelbina we wskazaniu nowotwór złośliwy sutka (rozpoznanie C50);
- kwas zoledronowy, jako leczenie pooperacyjne chorych na raka piersi po menopauzie;
 - w ramach hormonoterapii dostępnej w aptece na receptę (lista A1), z odpłatnością dla pacjenta lub bezpłatnych do limitu w zależności od leku:
 - anastrozol, letrozol, eksemestan (inhibitory aromatazy);
 - tamoksyfen (antagonista receptora estrogenowego);
 - goserelina (analog gonadoliberyny);
 - medroksyprogesteron, megestrol (progestageny);
 - metotreksat (antymetabolit);
 - w ramach programu lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C-50)”, Załącznik B.9.FM, substancje dostępne dla pacjentów bezpłatnie:
 - trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna oraz lapatynib w leczeniu przedoperacyjnym i pooperacyjnym anty-HER2 oraz do trzeciej linii leczenia anty-HER2 przerzutowego HER2-dodatniego raka piersi (zatem w populacji odmiennej niż wnioskowana);
 - palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib, alpelisyb w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem w leczeniu pacjentów z rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenowego i HER2-ujemnym;
 - talazoparyb, będący inhibitorem PARP, w leczeniu I lub II linii przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub w II lub III linii przerzutowego HER-2 ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6;
 - sacytuzumab gowitekan w leczeniu II lub III linii przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego [4].

Ze względu na rejestrację olaparybu jedynie w leczeniu **HER2-ujemnego raka piersi, substancje stosowane i refundowane w ramach terapii anty-HER (tj. raka piersi HER2-dodatniego) tj. trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna oraz lapatynib zostały wykluczone już na wstępie z grona potencjalnych komparatorów dla wnioskowanej interwencji, zarówno w subpopulacji pacjentów z rakiem wczesnym, jak i z rakiem miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym (uogólnionym).**

Z grona potencjalnych komparatorów dla porównania z olaparybem w pierwszej kolejności wykluczono leki zarejestrowane, jak i zalecane w wytycznych praktyki klinicznej do stosowania w cytotoksycznym, hormonalnym lub celowanym leczeniu przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi, **ale nie objęte finansowaniem ze środków publicznych w Polsce w analizowanych wskazaniach:**

- nab-paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą (Abraxane®) - wskazany monoterapii w leczeniu przerzutowego raka piersi u dorosłych pacjentów, u których leczenie pierwszego rzutu choroby przerzutowej okazało się nieskuteczne, i u których nie można zastosować standardowej terapii z antracyklinami [4].

Jako potencjalne komparatory dla olaparybu wykluczone zostały również:

- inhibitor mTOR – ewerolimus (Afinitor®), który w połączeniu z eksemestanem jest zarejestrowany i rekomendowany w leczeniu uzupełniającym zaawansowanego, HER2-ujemnego raka piersi u chorych z progresją w trakcie stosowania niesteroidowych inhibitorów aromatazy (**brak refundacji w ww. wskazaniach**) [4], [6];
- przeciwciało monoklonalne anty-VEGF – bewacyzumab (Avastin®), który zarejestrowany jest do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi oraz w skojarzeniu z kapecytabiną jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni bewacyzumabem w skojarzeniu z kapecytabiną (**brak refundacji w ww. wskazaniach**) [4];
- przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki (anty-PD-1) – pembrolizumab (Keytruda®), który jest zalecany do stosowania w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, we wskazaniu do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium, potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie. Pembrolizumab **nie jest refundowany we wskazaniu obejmującym raka piersi, nie jest terapią celowaną dla populacji pacjentów z mutacjami BRCA1/2 zatem w wytycznych praktyki klinicznej nie stanowi preferowanej opcji w tej populacji pacjentów.**

Wybór komparatora w populacji pacjentów z wczesnym rakiem, HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA*

Z grona komparatorów w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi wykluczono hormonoterapię ponieważ:

- w grupie pacjentów z HER2-/ ER+/PgR+ hormonoterapia może być stosowana jednocześnie z olaparybem, zatem olaparyb nie będzie zastępował tej opcji leczenia;
- w subpopulacji z TNBC stosowanie hormonoterapii nie ma uzasadnienia klinicznego.

Ponadto z grona komparatorów dla olaparybu w populacji pacjentek z wczesnym rakiem piersi wykluczono refundowane w ramach programu lekowego B.9.FM [4] inhibitory CDK4/6 – palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib i alpelisyb ponieważ są refundowane jedynie w leczeniu raka piersi miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, zatem **nie obejmują populacji pacjentów z rakiem wczesnym.**

Wytyczne praktyki klinicznej w populacji pacjentów z wczesnym HER2-ujemnym rakiem piersi, z ekspresją receptorów estrogenowych, po standardowej chemioterapii (neo)adjuwantowej, nie wskazują stosowania dodatkowego leczenia uzupełniającego, zatem można wnioskować, że chorzy są poddawani jedynie obserwacji. Wytyczne praktyki klinicznej, w tym ESMO [73], [74] czy PTOK z 2020 roku [6], wspominają, że u chorych z chorobą resztkową w badaniu materiału pooperacyjnego po zastosowaniu przedoperacyjnej chemioterapii, podanie po operacji 6–8 cykli kapecytabiny w dawce 1250 mg/m²/2 razy na dobę w dniach 1–14 co 21 dni wydłuża czas całkowitego przeżycia, przy czym korzyść ta wydaje się największa w postaci raka trójujemnego [6]. Dodatkowo, wytyczne ESMO [89], [90] wskazują, że okres podawania chemioterapii w leczeniu wczesnego raka piersi nie powinien przekraczać 12-24 tygodni (4-8 cykli) co oznacza, że odpowiednim komparatorem dla olaparybu po zastosowaniu chemioterapii będzie obserwacja, a nie kontynuacja chemioterapii.

Za uwzględnieniem kapecytabiny jako komparatora względem olaparybu przemawia fakt, że zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 należy przeprowadzić porównanie wnioskowanej technologii z refundowanymi technologiami opcjonalnymi a kapecytabina jest aktualnie refundowana we wskazaniu C50 – nowotwór złośliwy sutka. Niemniej jednak zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Xeloda®, wskazania do stosowania kapecytabiny obejmują terapię w skojarzeniu z docetakselem w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego, które powinno zawierać antracykliny. Ponadto, stosowanie kapecytabiny zaleca się w monoterapii pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i antracyklinami lub u pacjentów, u których dalsze leczenie antracyklinami jest niewskazane. Co istotne, w Charakterystyce Produktu

Leczniczego nie ma wprost podanej informacji na temat wskazania podanego w wytycznych praktyki klinicznej [157].

W wyniku przeszukania medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych badań uwzględniających bezpośrednio porównanie olaparybu z kapecytabiną w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi, potrójnie receptorowo ujemnym. Jedynym badaniem zawierającym porównanie olaparybu z kapecytabiną (w którym kapecytabina była jednym z trzech komparatorów analizowanych zbiorczo w ramieniu kontrolnym) jest badanie OlympiAD [20], [21], przeprowadzone w drugiej wnioskowanej populacji pacjentów, tj. chorych z rakiem miejscowo zaawansowanym lub rozsiały.

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących olaparyb z kapecytabiną w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi, rozpatrzono możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego, z wykorzystaniem badania OlympiA, przeprowadzonego we wnioskowanej populacji pacjentów z rakiem wczesnym [83]. W wyniku analizy wytycznych praktyki klinicznej, zidentyfikowano dwa kluczowe badania randomizowane dla kapecytabiny, cytowane w kontekście zastosowania tego leku u pacjentów z wczesnym rakiem piersi, potrójnie receptorowo ujemnym: CREATE X [96] oraz CIBOMA [97]. Pomiędzy ww. badaniami występują różnice w dawkowaniu kapecytabiny: CREATE-X 2 500 mg/m²/dobę w porównaniu do 2 000 mg/m²/dobę w CIBOMA.

Dokonano analizy możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wyników badań OlympiA [83] z CREATE X [96] lub CIBOMA [97] która wykazała, że takie porównanie byłoby wysoce niewiarygodne, z uwagi na szereg istotnych różnic związanych z populacją oraz metodyką ww. badań:

- w ramach badania OlympiA [83] dane w subpopulacji z TNBC są dostępne jedynie dla ograniczonej liczby punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej;
- w przypadku badań CREATE X [96] i CIBOMA [97] brak jest dostępnych danych w subpopulacji pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, co stanowi kluczową przyczynę uniemożliwiającą wiarygodne porównanie pośrednie;
- w badaniu CREATE X [96] po randomizacji dodatkowo dopuszczono możliwość zastosowania radioterapii, a ponadto uczestniczyli w nim jedynie pacjenci z krajów azjatyckich a pochodzenie etniczne czy rasa mają wpływ na farmakokinetykę kapecytabiny, co wiąże się z innym stężeniem osiąganym u chorych rasy azjatyckiej a innym u nieazjatyckiej, co przekłada się na profil bezpieczeństwa. Ponadto w populacji azjatyckiej w porównaniu z nieazjatycką występuje inny odsetek raków bazalnych a na poziomie genetycznym raki potrójnie ujemne i raki typu *basal-like* są wyraźnie heterogenne [11], zatem wyniki tego badania mogą nie mieć przełożenia na populację nieazjatycką (europejską);
- brak danych z zakresu przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów z TNBC w kohorcie z odpowiedzią inną niż całkowita patologiczna odpowiedź w badaniu CIBOMA [97]; ponadto wytyczne PTOK wskazują na inne rekomendowane dawkowanie kapecytabiny (z badania CREATE X [96]); z kolei

wytyczne ESMO wskazują kapecytabinę jedynie jako „opcje do rozważenia” w populacji pacjentów azjatyckich z TNBC z chorobą resztkową. Ponadto wytyczne ESMO wskazują, aby najpierw przeprowadzić diagnostykę mutacji *BRCA*, a u nosicieli zacząć od stosowania pochodnych platyny, zamiast antracyklin/taksanów.

Tabela 32. Porównanie metodyki badania OlympiA [81], [83], [90] dla olaparybu z badaniami dla kapecytabiny CREATE X [96] oraz CIBOMA [97] w raku potrójnie receptorowo ujemnym.

	Olaparyb (OlympiA) vs kapecytabina (CIBOMA) - TNBC	Olaparyb (OlympiA) vs kapecytabina (CREATE-X) - TNBC
Projekt badania	✓ ten sam schemat leczenia (leczenie adjuwantowe, randomizacja po chemio/radioterapii)	~ ten sam schemat leczenia (leczenie adjuwantowe) ale dozwolona była radioterapia po randomizacji w CREATE-X
Populacja	✓ kraje nie-azjatyckie w CIBOMA (Hiszpania, Ameryka południowa) ✓ TNBC ✓ do CIBOMA włączano chorych z ryzykiem "mieszanym", ale raportowano DFS dla podgrupy wysokiego ryzyka non-pCR po chemioterapii neoadjuwantowej × <i>BRCA</i> m status nie był określany w CIBOMA	× tylko kraje azjatyckie w CREATE-X ✓ TNBC (podgrupa w CREATE-X) ✓ do CREATE-X włączano wyłącznie chorych z chorobą resztkową po chemioterapii neoadjuwantowej × <i>BRCA</i> m status nie był określany w CREATE-X
Schemat leczenia	✓ dawka kapecytabiny bardziej odpowiednia dla populacji nie-azjatyckiej	× dawka kapecytabiny nietolerowana przez populację nie-azjatyckie × dozwolona radioterapia po randomizacji
Punkty końcowe	✓ IDFS i DFS możliwe do porównania × dane dotyczące OS nie są dostępne dla kohorty TNBC non-pCR w CIBOMA	✓ IDFS i DFS możliwe do porównania ✓ dane dotyczące OS są dostępne
PODSUMOWANIE	Brak możliwości wiarygodnego porównania olaparybu z kapecytabiną	Brak możliwości wiarygodnego porównania olaparybu z kapecytabiną

Wnioski dotyczące przeglądu dowodów naukowych odnośnie zastosowania kapecytabiny we wczesnym raku potrójnie receptorowo ujemnym:

- nie ma dostępnych badań zawierających bezpośrednie porównanie kapecytabiny względem olaparybu ani innych dowodów klinicznych wskazujących na skuteczność kapecytabiny w populacji pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, a przeprowadzenie wiarygodnego porównania pośredniego lub zestawienia wyników z olaparybem jest niemożliwe;
- wytyczne praktyki klinicznej nie są spójne co do zasadności zastosowania kapecytabiny (niektóre tylko wskazują jako możliwą do zastosowania opcję w TNBC z chorobą resztkową, w populacji azjatyckiej).

Na podstawie powyższych informacji kapecytabinę wykluczono z grona komparatorów dla olaparybu w populacji pacjentów z wczesnym rakiem piersi HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2*.

Tabela 33. Podsumowanie wyboru komparatora dla olaparybu we wczesnym raku piersi, HER2-, z mutacjami BRCA1/2.

Terapia	Przyczyna włączenia/wykluczenia z grona komparatorów dla olaparybu we wczesnym raku piersi, HER2-, z mutacjami BRCA1/2
Nab-paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą, talazoparyb, inhibitor mTOR – ewerolimus (Afinitor®), bewacyzumab, pembrolizumab	Wykluczone – ze względu na brak refundacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna oraz lapatynib	Wykluczone - ze względu na stosowanie w innej populacji chorych z HER2+, tj. innej niż wnioskowane
Palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib lub alpelisyb	Wykluczone – ze względu na brak refundacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (refundowane tylko w raku zaawansowanym)
Sacytuzumab gowitekenu	Wykluczone – ze względu na wskazanie do stosowania w nieodpowiedniej populacji. Sacytuzumab gowitekenu stosowany jest w leczeniu II lub III linii przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi, status mutacji w genach BRCA1/2 nie stanowi kryterium kwalifikacji do terapii tym lekiem
Hormonoterapia	Wykluczone - nie stosowana w raku TNBC; w przypadku raka HER2- z ekspresją receptorów hormonalnych, hormonoterapia byłaby stosowana jednocześnie z olaparybem
Kapecytabina	Wykluczona - niektóre wytyczne wskazują na możliwość zastosowania jedynie w raku TNBC z chorobą resztkową; wytyczne rozbieżne co do możliwości zastosowania (niektóre wytyczne wskazują na zastosowanie jedynie w populacji azjatyckiej, albo jako „opcja do rozważenia”); brak możliwości wiarygodnego porównania z olaparybem, z uwagi na brak odpowiednich badań H2H oraz badań nadających się do porównania pośredniego
Obserwacja (brak aktywnego leczenia)	Jedyny dostępny komparator - dla pacjentów z wnioskowanej populacji brak aktywnego leczenia – jedynie obserwacja (“watch and wait”)

Wybór komparatora w populacji pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie germinalnymi mutacjami BRCA

W leczeniu zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego preferowaną formą leczenia pierwszego rzutu jest podawanie hormonoterapii lub jednolekowej chemioterapii, składającej się z antracyklin, taksanów oraz kapecytabiny, gemcytabiny, winorelbiny i erybuliny, w przypadku pacjentów wstępnie leczonych antracyklinami i taksanami [6], [14], [29], [30], [31], [73], [76], [77], [125], [127]. U chorych nieodpowiadających na hormonoterapię (rak piersi HER2-/ER+/PgR+) lub niekwalifikujących się do leczenia hormonalnego (rak piersi potrójnie ujemny HER2-/ER-/PgR-), jedyną

opcją terapeutyczną pozostaje chemioterapia, przy czym preferowana jest chemioterapia oparta na antracyklinach i/lub taksanach [13], [14], [125].

Z grona komparatorów dla olaparybu w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykluczono więc hormonoterapię ponieważ u pacjentów z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1,0\%$, zgodnie z ChPL [5], powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej [100] zatem z grona potencjalnych komparatorów wykluczono preparaty stosowane w ramach leczenia hormonalnego/inhibitory aromatazy (anastrozol, letrozol, eksemestan, tamoksifen, goserelinę, medroksyprogesteron, megastrol). Z kolei w grupie pacjentek z TNBC zastosowanie terapii hormonalnej nie ma uzasadnienia klinicznego.

Z grona komparatorów dla olaparybu wykluczono ponadto refundowane w ramach programu lekowego B.9.FM [4] inhibitory CDK4/6 – palbocyklib, rybocyklib, abemacyklib i alpelisyb ponieważ w przypadku populacji z HER2-ujemnym rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, w ramach programu lekowego inhibitory CDK4/6 stosowane są obligatoryjnie wraz z inhibitorem aromatazy lub fulwestrantem, zatem lekami przeznaczonymi do leczenia nowotworów hormonozależnych (z ekspresją receptorów hormonalnych); biorąc pod uwagę, że w proponowanym programie lekowym dla olaparybu, oprócz pacjentów z rakiem potrójnie receptorowo ujemnym, u których z założenia nie stosuje się hormonoterapii, kwalifikowani są również pacjenci z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych, u których wystąpiła progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub brak jest możliwości zastosowania hormonoterapii, **to chorzy z wnioskowanej populacji nie kwalifikują się do leczenia inhibitorami CDK4/6. Ponadto w wytycznych praktyki klinicznej inhibitory CDK4/6 nie są preferowaną opcją w populacji pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*.**

W raku potrójnie receptorowo ujemnym u pacjentów wstępnie leczonych antracyklinami i/lub taksanami w leczeniu (neo)adjuwantowym pochodne platyny stanowią jedną z opcji leczenia [13], [14], [125]. Natomiast u pacjentów z HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi (TNBC lub HR+, opornym na hormonoterapię) z mutacjami *BRCA*, schematy zawierające inhibitory PARP (olaparyb lub talazoparyb) **są opcją preferowaną i alternatywną dla chemioterapii w pierwszej do trzeciej linii leczenia** [6], [29], [30], [73], [74], [76], [77]. **Co istotne, najnowsze wytyczne *National Cancer Institute* i *Canadian Cancer Society* z 2022 roku wskazują, że leczenie inhibitorem PARP (talazoparybem lub olaparybem) może być stosowane u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występuje mutacja genu *BRCA*, jeśli nie można wykonać zabiegu chirurgicznego lub radioterapii, a pacjenci przeszli już chemioterapię, bez określenia charakteru tej chemioterapii [31], [32].**

Zgodnie z zapisami z zmodyfikowanego programu lekowego [100], do leczenia olaparybem będą kwalifikowani pacjenci po wcześniejszej terapii z zastosowaniem antracyklin i/lub taksanów w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii. W raku potrójnie receptorowo ujemnym u pacjentów wstępnie leczonych antracyklinami i/lub taksanami w leczeniu (neo)adjuwantowym pochodne platyny (karboplatyna, cisplatyna) także stanowią jedną z opcji leczenia. Co istotne, wytyczne wskazują, że pacjenci, którzy stosowali wcześniej leczenie antracyklinami, taksanami a także pochodnymi platyny, nie powinni dostać takiej terapii po raz kolejny [29]. Ponowne podanie zaleca się jedynie w przypadku specjalnych okoliczności i tylko wtedy, kiedy pacjent dobrze reagował na wcześniejsze leczenie. **W związku z powyższym schematy chemioterapii zawierające ww. leki, tj. antracykliny (doksorubicyna, liposomalna doksorubicyna), taksany (paklitaksel, docetaksel) oraz pochodne platyny (karboplatyna, cisplatyna) nie będą stanowić odpowiednich komparatorów dla olaparybu, z uwagi na ich zastosowanie w innym momencie terapii tj. przed wnioskowaną interwencją.** Ponadto paklitaksel, oraz w mniejszym stopniu docetaksel, mogą być stosowane w monoterapii w leczeniu raka piersi z przerzutami u chorych, u których leczenie antracykliną nie przyniosło rezultatów lub u pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani standardowemu leczeniu antracykliną. W przypadku przeciwwskazań do standardowego leczenia doksorubicyną, podawanie paklitakselu/docetakselu w monoterapii nadal będzie stanowiło 1. linię leczenia, a więc nie będzie stanowiło komparatora dla olaparybu.

Na zasadność wykluczenia ww. schematów (tj. antracyklin i taksanów) wskazuje ponadto fakt, że leki te nie zostały uwzględnione jako komparatory w grupach kontrolnych w badaniach dla olaparybu (OlympiAD) [20] czy innych inhibitorów PARP [104], przeprowadzonych we wnioskowanej populacji pacjentów, na podstawie których zarówno olaparyb i talozaparyb uzyskały rejestrację w leczeniu raka piersi z mutacjami *BRCA1/2*.

W ramach kolejnych linii leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi (w tym raka TNBC – potrójnie receptorowo ujemnego lub raka z ekspresją receptorów hormonalnych, ale opornego na hormonoterapię) zalecana jest chemioterapia. Według wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) [6] czy NCCN [14] decyzja o wyborze jedno lub wielolekowej chemioterapii uzależniona jest od indywidualnej sytuacji klinicznej, przy czym preferowane jest stosowanie chemioterapii jednofarmakowej ze względu na niższą toksyczność. Wielofarmakowe schematy chemioterapii stosowane są jedynie w specyficznych sytuacjach, tj. w przypadku konieczności uzyskania szybkiej remisji z uwagi na silne dolegliwości chorobowe spowodowane dużą objętością przerzutów lub gwałtowną progresją choroby. Biorąc pod uwagę, że w przypadku olaparybu, wnioskowane wskazanie dotyczące pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym nie zakłada tak skrajnej sytuacji klinicznej, z grona komparatorów wykluczono wielofarmakowe schematy chemioterapii. W związku z tym jako potencjalne komparatory dla olaparybu rozpatrywano schematy jednofarmakowe. Poza omówionymi wcześniej schematami zawierającymi antracykliny i taksany w rozsianym raku piersi

preferowane leki, na które wskazano w większości wytycznych praktyki klinicznej, obejmują **antymetabolity (kapecytabinę, gemcytabinę) oraz inhibitory mikrotubul (winorelbinę, erybulinę)** (por. rozdz. 2.8).

Zgodnie z wytycznymi ASCO [29], [30], [76], [77], wybór oraz kolejność podawania cytostatyków zależy od decyzji lekarza prowadzącego, jak i preferencji chorych, ponieważ nie wykazano wyższości żadnego z leków cytotoksycznych względem pozostałych oraz żadne markery prognostyczne dla odpowiedzi na leczenie nie są ogólnie akceptowane. Wytyczne NCCN i PTOK również nie wskazują, która z opcji jest lepsza, zatem można wnioskować o porównywalnej skuteczności ww. leków i określić je ogólnym mianem standardowej chemioterapii jednolekowej [6], [14].

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 należy przeprowadzić porównanie wnioskowanej technologii z refundowanymi technologiami opcjonalnymi a wszystkie ww. leki oprócz erybuliny są aktualnie refundowane we wskazaniu C50 – nowotwór złośliwy sutka. Niemniej jednak, kapecytabina, winorelbina, gemcytabina i karboplatyna należą do leków ogólnie cytotoksycznych a nie do terapii celowanej więc mogą być zastosowane niezależnie od statusu mutacji w genach *BRCA*, co powoduje dużo mniejszą specyficzność w przeciwieństwie do ukierunkowanego olaparybu lub talazoparybu. Ponadto, najnowsze wytyczne *National Cancer Institute* i *Canadian Cancer Society* z 2022 roku wskazują, że leczenie inhibitorem PARP może być stosowane u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występuje mutacja genu *BRCA*, jeśli pacjent przeszedł już chemioterapię. Wytyczne nie określają czy leczenie związane ma być z zastosowaniem antracyklin, taksanów czy standardowej chemioterapii jednolekowej [31], [32] a to może wskazywać, że **jakakolwiek chemioterapia powinna być stosowana przed włączeniem do leczenia inhibitorów PARP, więc nie powinna być jego komparatorem**.

Pomimo umieszczenia sacytuzumabu gowitekanu na liście do refundacji w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C-50)”, zostaje on również wykluczony z grona komparatorów dla olaparybu ze względu na **wskazanie do stosowania w odmiennej populacji**. Sacytuzumab gowitekanu stosowany jest w leczeniu II lub III linii przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi, ale kryteria włączenia do leczenia sacytuzumabem gowitekanu nie uwzględniają mutacji w genach *BRCA1/2*. To oznacza, że lek może być stosowany niezależnie od obecności lub braku tego typu mutacji. Istotnym jest również, że zgodnie z ChPL Trodelvy [161] *skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania sacytuzumabu gowitekanu oceniano w międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3 ASCENT (IMMU-132-05) z udziałem 529 pacjentów z nieresekcyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym rakiem piersi (mTNBC), u których nastąpił nawrót choroby po co najmniej dwóch wcześniejszych chemioterapiach (brak górnej granicy) w związku z rakiem piersi. (...). Wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni taksanem*

w adjuwantowym, neoadjuwantowym lub zaawansowanym stadium choroby, chyba że mieli przeciwwskazania lub nie tolerowali taksanów. **Inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (ang. poly-ADP ribose polymerase, PARP) były dopuszczone jako jedna z dwóch wcześniejszych chemioterapii w przypadku pacjentów z udokumentowaną mutacją BRCA1/BRCA2 linii zarodkowej** – w związku z tym można uznać, że sacytuzumab gowitekan stosowany jest na późniejszym etapie ścieżki terapeutycznej. Ponadto, sacytuzumab gowitekanu charakteryzuje się odmiennym mechanizmem działania niż interwencja wnioskowana, olaparyb. A co istotne, w zmodyfikowanym programie lekowym „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C-50)” w leczeniu pacjentów z rakiem zaawansowanym lub przerzutowym, czyli we wskazaniu analogicznym co wnioskowanej interwencji, refundację uzyskał inny inhibitor PARP – talazoparyb.

Talazoparyb jest inhibitorem PARP zarejestrowanym i refundowanym w leczeniu I lub II linii przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2* lub w II lub III linii przerzutowego HER-2 ujemnego zaawansowanego raka piersi z obecnością mutacji w genach *BRCA1/2*, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 w ramach zmodyfikowanego programu lekowego B.9.FM. „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C 50)”, co pozwala włączyć go do leczenia w populacji, która osiągnąć może największą korzyść z jego stosowania i ograniczyć jego nadużywanie. Ponadto wykazano aktywność przeciwnowotworową talazoparybu w modelu raka piersi w przeszczepie ksenogenicznym, który pobrano od pacjenta z mutacjami w genach *BRCA*. Pacjent był wcześniej poddawany chemioterapii opartej na związkach platyny, co oznacza, że inhibitory PARP (olaparyb i talazoparyb) nie powinny być stosowane w tej samej linii leczenia co związki platyny. Refundowane wskazania dla talazoparybu pokrywają się z wnioskowanym wskazaniem dla olaparybu, będącego interwencją wnioskowaną, zatem olaparyb w przypadku refundacji będzie zastępował talazoparyb. Talazoparyb należy do tej samej grupy leków co wnioskowana technologia, wykazuje ten sam mechanizm działania a wszystkie zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej zalecają go na tym samym poziomie leczenia co olaparyb. Co istotne, w Analizie weryfikacyjnej dla Talzenny® (talazoparyb) z 2021 roku, odnalezionej na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, **uznano wybór olaparybu jako komparatora dla talazoparybu za zasadny**. Tym samym uwiarygadnia to wybór talazoparybu jako komparatora dla olaparybu w przypadku leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi [95]. **W związku z tym, stwierdzono, że talazoparyb będzie jedynym komparatorem względem olaparybu w populacji pacjentów z HER-2 ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z mutacjami w genach *BRCA1/2*.**

Tabela 34. Podsumowanie wyboru komparatorów dla olaparybu w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku piersi, HER2-, z mutacjami *BRCA1/2*.

Terapia	Przyczyna włączenia/wykluczenia z grona komparatorów dla olaparybu w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku piersi, HER2-, z mutacjami <i>BRCA1/2</i>
Nab-paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą, talazoparyb, inhibitor mTOR – ewerolimus (Afinitor®), bewacyzumab, pembrolizumab	Wykluczone – ze względu na brak refundacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
Trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtanzyna oraz lapatynib	Wykluczone – ze względu na stosowanie w innej populacji chorych z HER2+, tj. innej niż wnioskowane
Palbocyclob, rybocyclob, abemacyclob lub alpelisyb	Wykluczone – ze względu na brak refundacji w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (w przypadku populacji z HER2-ujemnym rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, w ramach obowiązującego programu lekowego inhibitory CDK4/6 stosowane są obligatoryjnie wraz z inhibitorem aromazy lub fulwestrantem, zatem lekami przeznaczonymi do leczenia nowotworów hormonalnie zależnych (z ekspresją receptorów hormonalnych); biorąc pod uwagę, że w proponowanym programie lekowym dla olaparybu, oprócz pacjentów z rakiem potrójnie receptorowo ujemnym, u których z założenia nie stosuje się hormonoterapii, kwalifikowani są również pacjenci z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych, u których wystąpiła progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub brak jest możliwości zastosowania hormonoterapii; osoby z wnioskowanej populacji nie kwalifikują się do leczenia inhibitorami CDK4/6, które mogą być co najwyżej stosowane na wcześniejszych etapach leczenia. Ponadto w wytycznych praktyki klinicznej inhibitory CDK4/6 nie są preferowaną opcją w populacji pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i>.
Sacytyzumab gowitekan	Wykluczony – ze względu na wskazanie do stosowania w odmienną populacji. Sacytyzumab gowitekan stosowany jest w leczeniu II lub III linii przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi, bez uwzględnienia mutacji w genach <i>BRCA1/2</i>
Hormonoterapia	Wykluczone – w przypadku pacjentów z rakiem miejscowo-zaawansowanym lub przerzutowym (rozszianym) olaparyb będzie stosowany u pacjentów z HER2-/ER+/PgR+, u których wystąpiła progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej, zatem w populacji, w której stosowanie hormonoterapii nie jest uzasadnione klinicznie i niezalecane przez wytyczne, osoby te traktowane są w praktyce jak pacjenci z TNBC, w którym z definicji nie stosuje się hormonoterapii (leczenia endokrynnego)
Antracykliny, taksany	Wykluczone – zgodnie z zapisami z proponowanego programu lekowego, są to terapie stosowane przed włączeniem olaparybu
Chemioterapia jednolekowa (kapecytabina, winorelbina, gemcytabina, erybulina, karboplatyna)	Wykluczone - należą do leków ogólnie cytotoksycznych więc mogą być zastosowane niezależnie od statusu mutacji w genach <i>BRCA</i> , co powoduje dużo mniejszą specyficzność w przeciwieństwie do terapii celowanych. Ponadto erybulina nie jest refundowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.
Talazoparyb	Odpowiedni komparator dla olaparybu – należy to tej samej grupy leków co olaparyb (inhibitor PARP), wykazuje ten sam mechanizm działania, jest lekiem celowanym wykazującym specyficzność względem pacjentów z mutacją w genach <i>BRCA</i>,

Terapia	Przyczyna włączenia/wykluczenia z grona komparatorów dla olaparybu w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku piersi, HER2-, z mutacjami BRCA1/2
	refundowany w analogicznej populacji jak wnioskowana dla olaparybu.

Zatem jako odpowiedni komparator dla olaparybu stosowanego w populacji pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2*, wybrano talazoparyb.

Podsumowując, po uwzględnieniu wytycznych praktyki klinicznej, opcji refundowanych i stosowanych we wnioskowanych wskazaniach, na **odpowiednie komparatory do porównania efektów klinicznych olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®)**:

- w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2* wybrano obserwację (tj. placebo/brak zastosowania aktywnej terapii);
- w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2* wybrano talazoparyb.

Zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i analizach ekonomicznych.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia wczesnego, zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi, punktami końcowymi istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- skuteczność kliniczna mierzona jako:
 - czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*; PFS);
 - czas przeżycia wolny od choroby inwazyjnej [w przypadku raka wczesnego] (ang. *invasive disease free survival*; IDFS);
 - czas przeżycia bez choroby odległej [w przypadku raka wczesnego] (ang. *distant disease free survival*; DDFS);
 - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*; ORR);
 - odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST 1.1;
 - czas trwania odpowiedzi na leczenie;
 - czas do wystąpienia drugiej progresji choroby (PFS2);
 - czas do kolejnej terapii przeciwnowotworowej;
 - czas przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*; OS);
- jakość życia warunkowana stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*; HRQoL) czy ocena nasilenia zmęczenia w skali FACIT (ang. *functional assessment of chronic illness therapy-fatigue*);
- profil bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - zdarzeń/działań niepożądanych ogółem;
 - poszczególnych zdarzeń/działań niepożądanych;
 - ciężkich (ang. *serious*) zdarzeń/działań niepożądanych;
 - zdarzeń/działań niepożądanych o nasileniu ≥ 3 stopnia;
 - trwałego przerwania leczenia/rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych;
 - zmiany sposobu dawkowania leków z powodu zdarzeń/ działań niepożądanych;
 - zgonu z powodu zdarzeń/działań niepożądanych.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA WNIOSKOWANEJ INTERWENCJI

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

Zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, w sprawie finansowania ze środków publicznych interwencji wnioskowanej – olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) oraz komparatorów:

- w leczeniu pacjentów z wczesnym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2* wybrano obserwację (tj. placebo/brak zastosowania aktywnej terapii);
- w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z germinalnymi patogennymi lub prawdopodobnie patogennymi mutacjami *BRCA1/2* wybrano talazoparyb.

Interwencja wnioskowana tj. produkt leczniczy Lynparza® (olaparyb 150 mg, 100 mg, tabletki powlekane) był przedmiotem oceny agencji AOTMiT jedynie we wskazaniu trójjemny rak piersi z mutacją *BRCA1* (ICD-10: C50) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Talazoparyb, będący jedynym komparatorem dla olaparybu w populacji pacjentów z rakiem miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, był dotychczas przedmiotem oceny agencji AOTMiT w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)“.

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3] odnaleziono także stanowiska Rady Przejrzystości oraz Rekomendacje/Opinie Prezesa agencji AOTMiT dotyczące:

- olaparybu stosowanego w postaci kapsułek w leczeniu podtrzymującym u chorych na nawrotowego, płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48), wydane w 2016 roku [43], [44]. Przy czym od dnia 1 lipca 2022 roku kapsułki nie są dostępne/refundowane, z uwagi na ich wycofanie z obrotu przez Podmiot Odpowiedzialny;
- olaparybu (olaparibum) stosowanego w postaci tabletek powlekanych (100 i 150 mg) w ramach leczenia chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48), wydane w 2020 i 2022 roku [84], [85], [88], [89];

- olaparybu stosowanego w postaci tabletek powlekanych w dawce 150 mg w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10 C56), wydane w 2019 roku [132], [133];
- olaparybu (olaparibum) stosowanego w postaci tabletek powlekanych (100 i 150 mg) w ramach leczenia chorych opornych na kastrację taka gruczołu krokowego (ICD-10 C61), wydane w 2021 i 2022 roku [86], [87], [130], [131];
- olaparybu stosowanego w postaci tabletek powlekanych w dawce 150 mg w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych we wskazaniu rak trzustki z obecnością mutacji w genie *BRCA2* (ICD-10 C25), wydane w 2020 roku [117], [118];
- olaparybu stosowanego w postaci tabletek (100 i 150 mg) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerzutowym lub niekwalifikującym się do leczenia radykalnego gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji w genach *BRCA 1/2* (ICD-10 C 25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.6, C 25.7, C 25.8, C 25.9)” [119], [120].

W poniższej tabeli przedstawiono stanowiska i rekomendacje odnalezione na stronie internetowej AOTMiT i dotyczące zastosowania olaparybu wnioskowanym wskazaniu i we wskazaniach innych niż wnioskowane.

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Tabela 35. Oceniana interwencja wnioskowana (olaparyb) w leczeniu raka piersi i w innych niewnioskowanych wskazaniach oraz komparator w leczeniu raka piersi, w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT (maj 2022).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja/ Opinia Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Olaparyb (Lynparza®) - interwencja wnioskowana (w leczeniu raka piersi)	-	<p><u>Opinia Rady Przejrzystości nr 344/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku [158]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza® (olaparyb) tabletki powlekane 150 mg, we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją <i>BRCA1+</i> (ICD-10: C50).</p>	<p><u>Opinia nr 169/2020 z dnia 23 grudnia 2020 roku [159]</u></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza® (olaparyb) we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją <i>BRCA1+</i> (ICD-10:C50), w populacji pacjentów po zastosowaniu co najmniej 3 linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>
Olaparyb (Lynparza®) w innym wskazaniu niż wnioskowane	-	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2016 z dnia 29 marca 2016 roku [43]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb), 50 mg, kapsułki twarde, 448 sztuk, kod EAN 5902135480052, w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Rada uważa, że pozytywna rekomendacja o refundacji Lynparza® (olaparybu) byłaby przedwczesna, z uwagi na wątpliwości dotyczące dowodów na kliniczną efektywność leku i bardzo duże prawdopodobieństwo braku efektywności kosztowej. Zdaniem Rady, należy zaczekać na zakończenie obecnie trwających dwóch badań klinicznych, które mogą się przyczynić do wyjaśnienia tych niepewności.</p>	<p><u>Rekomendacja nr 16/2016 z dnia 1 kwietnia 2016 roku [44]</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza®, olaparyb, kapsułki twarde, 50 mg, 448 kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza®. Za negatywną rekomendacją Prezesa przemawiają ograniczenia wynikające z przedłożonych analiz.</p>
	-	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku [84]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lynparza® (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031325, 	<p><u>Rekomendacja nr 41/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku [85]</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lynparza® (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031325, Lynparza® (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031318,

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja/ Opinia Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<ul style="list-style-type: none"> Lynparza® (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., kod EAN: 05000456031318, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie. 	<p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości dostępne dowody naukowe wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p>
		<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2022 z dnia 9 maja 2022 roku [88]</u></p> <p>Rada uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lynparza® (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325, Lynparza® (olaparibum, tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318, <p>w ramach programu lekowego B.50 „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem ograniczenia programu w leczeniu skojarzonym z bewacyzumabem do:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjentów z zaburzeniami rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination deficiency</i>, HRD) innymi niż mutacje <i>BRCA1/2</i>, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji > 1cm); pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i>, z grupy wysokiego ryzyka nawrotu (tj. stopień zaawansowania FIGO IV lub III z chorobą resztkową po zabiegu cytoredukcji >1cm). 	<p><u>Rekomendacja nr 41/2022 z dnia 13 maja 2022 roku [89]</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w ramach programu lekowego „B.50 Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)” w istniejącej grupie limitowej (1149.0, Olaparyb) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie pod warunkiem rozważenia usunięcia kryteriów kwalifikacji.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Wnioskowany program miałby stanowić rozszerzenie aktualnego programu lekowego polegające na dodaniu możliwości oraz stosowania olaparybu w skojarzeniu z bewacyzumabem u pacjentów z HRD, z wysokim ryzykiem nawrotu choroby.</p>
		<p><u>Opinia Rady Przejrzystości nr 422/2019 z dnia 23 grudnia 2019 roku [132]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza® (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56).</p>	<p><u>Opinia nr 116/2019 z dnia 23 grudnia 2019 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [133]</u></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. Zm.) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza® (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja/ Opinia Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
			jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
-		<p><u>Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku [130]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza® (olaparibum), kapsułki twarde 50 mg, we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację u pacjenta z mutacją genu <i>BRCA</i>.</p>	<p><u>Opinia nr 13/2021 z dnia 12 lutego 2021 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [131]</u></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza® (olaparyb) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61) z mutacją <i>BRCA2</i> po niepowodzenie dwóch linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.</p>
-		<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku [86]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lynparza® (olaparyb), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325, Lynparza® (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie.</p>	<p><u>Rekomendacja nr 35/2022 z dnia 14 kwietnia 2022 roku [87]</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w istniejącej grupie limitowej (1149.0, Olaparyb) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p>
-		<p><u>Opinia Rady Przejrzystości nr 254/2020 z dnia 5 października 2020 roku [117]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza® (olaparyb), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl. we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie <i>BRCA2</i>.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Głównym argumentem przemawiającym za brakiem zasadności finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii</p>	<p><u>Opinia nr 124/2020 z dnia 9 października 2020 roku Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza® (olaparyb) we wskazaniu: rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością mutacji w genie <i>BRCA2</i>, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej [118]</u></p> <p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) opiniuje negatywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Lynparza® (olaparib) we wskazaniu: rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja/ Opinia Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		lekowych, leku Lynparza® (olaparib), we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie <i>BRCA2</i> jest brak jednoznacznych dowodów naukowych dotyczących skuteczności.	mutacji w genie <i>BRCA2</i> , w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku: Lynparza® (olaparib), tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl. we wskazaniu: rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością mutacji w genie <i>BRCA2</i> , w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
	-	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2022 z dnia 23 maja 2022 roku [120]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lynparza® (olaparibum), tabletki powlekane, 150 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031318; Lynparza® (olaparibum), tabletki powlekane, 100 mg, 56, tabl., kod GTIN: 05000456031325 <p>w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerzutowym lub niekwalifikującym się do leczenia radykalnego gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji w genach <i>BRCA 1/2</i> (ICD-10 C 25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.6, C 25.7, C 25.8, C 25.9)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem (szczegóły zaczerpnione).</p> <p>Rada zgłasza konieczność modyfikacji projektu programu lekowego w postaci ograniczenia wskazań do grupy pacjentów z rozсіяną postacią raka trzustki.</p>	<p><u>Rekomendacja nr 54/2022 z dnia 3 czerwca 2022 roku [119]</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) na warunkach zaproponowanych we wniosku.</p>
Talazoparyb - komparator w leczeniu raka piersi	-	<p><u>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2022 z dnia 3 stycznia 2022 roku [128]</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Talzenna (talazoparibum), kapsułki twarde, 1 mg, 30 kaps. W butelce, kod GTIN: 05415062348789, Talzenna (talazoparibum), kapsułki twarde, 0,25 mg, 30 kaps. W butelce, kod GTIN: 05415062348826, <p>w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”.</p>	<p><u>Rekomendacja nr 1/2022 z dnia 4 stycznia 2022 roku [129]</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją wyrobu medycznego Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD 10 C50)” na proponowanych warunkach.</p>

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja/ Opinia Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
		<p>Główny argumentem negatywnego stanowiska Rady, w zakresie refundacji leku Talzenna (talazoparyb), jest jego bardzo wysoka cena oraz stosunkowo niewielka skuteczność kliniczna, obserwowana jedynie w zakresie wydłużenia czasu do progresji choroby. Niepokój Rady budzi również toksyczność hematologiczna talazoparybu, manifestująca się głównie w postaci trudnej do leczenia niedokrwistości i małopłytkowości.</p>	

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA W ŚWIETLE REKOMENDACJI FINANSOWYCH ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych, takich jak:

- australijska agencja *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC);
- kanadyjska *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH);
- brytyjska *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE);
- szkocka *Scottish Medicines Consortium* (SMC);
- walijska *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG);
- irlandzka *National Centre for Pharmaco-economics* (NCPE);
- francuska *Haute Autorité de Santé* (HAS);
- niemiecka *Gemeinsame Bundesausschuss* (G-Ba)

pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej – olaparybu (produkt leczniczy Lynparza®, tabletki powlekane) stosowanego w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER-2 ujemny wczesny rak piersi, wysokiego ryzyka, których uprzednio leczono chemioterapią adjuwantową lub neoadjuwantową lub miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, u chorych którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej (chyba że nie kwalifikowali się do takich terapii). Identyfikację rekomendacji finansowych przeprowadzono także dla komparatora wnioskowanej interwencji, stosowanego w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2*, tj. talazoparybu.

Tabela 36. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (listopad 2022).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Olaparyb [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [33] <i>Dotychczas nie oceniano zastosowania olaparybu we wnioskowanych wskazaniach dotyczących raka piersi</i>	-
	Talazoparyb [Komparator]	Negatywna rekomendacja [134] Agencja nie rekomenduje stosowania talazoparybu w leczeniu pacjentów z germinalnymi mutacjami <i>BRCA1/2</i> , w HER2- miejscowo zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym raku piersi po wcześniejszym leczeniu antracyklinami i/lub taksanami w terapii (neo)adjuwantowej, miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej. Agencja odnotowała umiarkowaną korzyść w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, jednak nie było jasne, czy talazoparyb doprowadzi do jakiegokolwiek poprawy całkowitego przeżycia, ponieważ dostarczone dane były wciąż niedojrzałe. Agencja wyraziła zainteresowanie przeglądem zaktualizowanych danych dotyczących przeżycia,	Listopad 2019

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		<p>gdy staną się one dostępne. Agencja uznała, że przyrostowy współczynnik opłacalności na rok życia skorygowany o jakość przy proponowanej cenie był niedopuszczalnie wysoki, niepewny i potencjalnie niedoszacowany. Ponadto uznała, że wpływ finansowy umieszczenia w wykazie był niedoszacowany, ponieważ w zgłoszeniu nie uwzględniono kosztów badań mutacji <i>gBRCA</i> dla wszystkich pacjentów, którzy mieliby zostać poddani badaniu, oraz niedoszacowano czasu trwania leczenia talazoparybem.</p>	
<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</p>	<p>Olaparyb [Interwencja wnioskowana]</p>	<p>Brak rekomendacji [34] <i>Dotychczas nie oceniano zastosowania olaparybu we wnioskowanych wskazaniach dotyczących raka piersi</i></p>	-
	<p>Talazoparyb [Komparator]</p>	<p>Negatywna rekomendacja [135] Agencja nie jest w stanie zalecić zwrotu kosztów stosowania talazoparybu w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym (niepodatnym na radioterapię lub zabieg chirurgiczny) miejscowo zaawansowanym rakiem piersi z mutacją ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu czynnika wzrostu (HER2) z mutacją genu podatności na raka piersi (<i>BRCA</i>) lub z przerzutami, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią w leczeniu neoadiuwantowym, adjuwantowym lub przerzutowym, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Negatywna rekomendacja wynika z niezłożenia przez producenta wniosku.</p>	Styczeń 2021
<p>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</p>	<p>Olaparyb [Interwencja wnioskowana]</p>	<p>Negatywna rekomendacja [35] Agencja nie rekomenduje stosowania i finansowania w NHS olaparybu w leczeniu przerzutowego raka piersi z mutacją <i>BRCA</i>, HER2-ujemnego po chemioterapii z uwagi na brak wystarczających dowodów, że technologia jest opłacalna. Agencja prowadzi ocenę skuteczności klinicznej i kosztowej olaparybu w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu uzupełniającym wczesnego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi wysokiego ryzyka HER2-ujemnego, <i>BRCA</i>-dodatniego lub miejscowo zaawansowanego, po chemioterapii i zabiegu chirurgicznym. Oczekiwana data publikacji: 03 stycznia 2023</p>	-
	<p>Talazoparyb [Komparator]</p>	<p>Brak rekomendacji [136] Agencja prowadzi ocenę skuteczności klinicznej i kosztowej talazoparybu w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w leczeniu zaawansowanego raka piersi z mutacją <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i>. Oczekiwana data publikacji: 13 września 2023</p>	-
<p>Scottish Medicines Consortium (SMC)</p>	<p>Olaparyb [Interwencja wnioskowana]</p>	<p>Negatywna rekomendacja [36] Agencja nie rekomenduje stosowania i finansowania w NHS olaparybu w monoterapii dorosłych pacjentów z mutacją <i>BRCA1/2</i> w linii germlinalnej, z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym. Pacjenci powinni być wcześniej leczeni antracykliną i taksanem w leczeniu (neo)adjuwantowym lub z przerzutami, chyba że pacjenci nie byli odpowiedni do tego leczenia, ze względu na brak przedłożenia odpowiedniego wniosku przez podmiot odpowiedzialny.</p>	-

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	Talazoparyb [Komparator]	Negatywna rekomendacja [137] Agencja nie rekomenduje stosowania talazoparybu w ramach NHS Scotland jako monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami germinalnymi <i>BRCA1/2</i> , którzy mają HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Pacjenci powinni być wcześniej leczeni antracykliną i/lub taksanem w (neo)adiuwantowym leczeniu miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Pacjenci z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych powinni być wcześniej leczeni terapią hormonalną lub zostać uznani za niekwalifikujących się do terapii hormonalnej.	Styczeń 2021
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Olaparyb [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [37] Agencja nie wydała dotychczas rekomendacji w zakresie stosowania i finansowania olaparybu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi u chorych z mutacją w <i>BRCA1/2</i> i uprzednio leczonych, ze względu na brak przedłożenia odpowiedniego wniosku przez podmiot odpowiedzialny.	Lipiec 2019
	Talazoparyb [Komparator]	Negatywna rekomendacja [138] Agencja nie rekomenduje stosowania talazoparybu w ramach NHS Wales. W przypadku braku przedłożenia od posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, talazoparyb nie może zostać zarejestrowany do stosowania jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami germinalnymi <i>BRCA1/2</i> , u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi. Pacjenci powinni być wcześniej leczeni antracykliną i (lub) taksanem w (neo)adiuwantowym leczeniu miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Pacjenci z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych powinni być wcześniej leczeni terapią hormonalną lub zostać uznane za niekwalifikujących się do terapii hormonalnej.	Listopad 2019
National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)	Olaparyb [Interwencja wnioskowana]	Brak rekomendacji [38] Agencja nie wydała dotychczas rekomendacji w zakresie stosowania i finansowania olaparybu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi u chorych z germinalną mutacją w <i>BRCA1/2</i> i uprzednio leczonych. Agencja wskazuje na konieczność przedłożenia pełnego raportu HTA, który pozwoliłby oszacować efektywność kliniczną i kosztową olaparybu względem aktualnego standardowego postępowania w tym wskazaniu [71].	Kwiecień 2019

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	Talazoparyb [Komparator]	<p>Warunkowa rekomendacja [139] Początkowo agencja nie rekomendowała, aby talazoparyb (Talzenna®) był brany pod uwagę przy refundacji, chyba że można poprawić efektywność kosztową w stosunku do istniejących metod leczenia w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami germinalnymi <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi.</p> <p>Jednak po poufnych negocjacjach cenowych, w maju 2021 roku, agencja zatwierdziła zwrot kosztów.</p>	Maj 2021
Haute Autorité de Santé (HAS)	Olaparyb [Interwencja wnioskowana]	<p>Pozytywna rekomendacja [39] Agencja pozwoliła na wcześniejszy dostęp do produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb) w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi, z wysokim ryzykiem HER2-ujemnego raka piersi i mających mutację germinalną genów <i>BRCA1/2</i>, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową.</p>	Marzec 2022
		<p>Pozytywna rekomendacja [106] Agencja zarekomendowała pozytywnie stosowanie olaparybu w monoterapii u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z mutacjami germinalnymi <i>BRCA1/2</i>, którzy przeszli chemioterapię neo(adjuwantową).</p>	Grudzień 2019
	Talazoparyb [Komparator]	<p>Pozytywna rekomendacja [140]* Agencja zarekomendowała talazoparyb do włączenia na listę leków refundowanych zarówno w leczeniu szpitalnym, jak i w dostępie detalicznym w zarejestrowanym wskazaniu i dawkowaniu.</p> <p>Nie wykazano dodatkowej wartości klinicznej talazoparybu w porównaniu z jednoskładnikową chemioterapią (kapecytabiną, winorelbina, erybulina lub gemcytabiną) ale uznano, że korzyść kliniczna z zastosowania talazoparybu w ocenianym wskazaniu jest istotna.</p>	Grudzień 2019
Gemeinsame Bundesausschuss (G-Ba)	Olaparyb [Interwencja wnioskowana]	<p>Pozytywna rekomendacja [40] Agencja zatwierdziła preparat Lynparza® (olaparyb) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami <i>BRCA1/2</i> w linii germinalnej, powodujące lokalnego HER2-ujemnego zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. Pacjenci powinni w pierwszej kolejności przyjąć terapię z antracyklinami i taksanami w leczeniu neoadjuwantowym, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia.</p>	Styczeń 2020
	Talazoparyb [Komparator]	<p>Pozytywna rekomendacja [141] Agencja zatwierdziła preparat Talzenna® (talazoparyb) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami zarodkowymi <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi. Pacjenci powinni być wcześniej leczeni antracykliną i (lub) taksanem w leczeniu (neo)adiuwantowym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Pacjenci z rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych powinni być wcześniej leczeni</p>	Listopad 2020

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		terapię hormonalną lub zostać uznani za niekwalifikujących się do terapii hormonalnej.	

* w 2021 r. wskazano istnienie alternatyw terapeutycznych we wskazaniu (które nie było wcześniej przedmiotem czasowego zezwolenia na stosowanie): leczenie dorosłych pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym, z mutacją *BRCA* i *HER-2-*, który otrzymał ≥ 1 chemioterapię z antracykliną i/lub taksanem w ramach terapii neoadjuwantowej, adjuwantowej lub przerzutowej oraz byli oporni na sole platyny, przy czym osoby RH+ nie powinny kwalifikować się do terapii hormonalnej.

Do chwili obecnej (listopad 2022), tylko dwie z wymienionych agencji oceny technologii medycznych wydały rekomendację w zakresie finansowania olaparybu ze środków publicznych w leczeniu raka piersi. Agencja *Gemeinsame Bundesausschuss* (G-Ba) zatwierdziła preparat leczniczy Lynparza® w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami *BRCA1/2* w linii germinalnej, powodującymi HER2-ujemnego, zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi (16 stycznia 2020 r.). Warunkiem jest przyjęcie przez pacjentów terapii antracyklinami i taksanami w pierwszej linii leczenia, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do zastosowania takiego leczenia [40]. Agencja *Haute Autorité de Santé* (HAS) wydała pozytywną opinię, dotyczącą wcześniejszego dostępu do produktu leczniczego Lynparza® w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z wczesnym rakiem piersi, z wysokim ryzykiem HER2-ujemnego raka piersi i mających mutację germinalną genów *BRCA1/2*, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową (31 marca 2022 r.) [39] a także wydała pozytywną rekomendację odnoszącą się do zastosowania olaparybu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-ujemnym, z mutacjami germinalnymi *BRCA1/2* (grudzień 2019) [106].

Talazoparyb, wybrany jako jedyny komparator dla olaparybu w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, HER2-ujemnym, z mutacjami *BRCA1/2*, uzyskał warunkową rekomendację *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE) w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami germinalnymi *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi, ale dopiero po poufnych negocjacjach cenowych w 2021 roku [139].

Pozytywnie na temat refundacji talazoparybu wypowiedziała się agencja *Gemeinsame Bundesausschuss* (G-Ba) w 2020 roku, która zatwierdziła talazoparyb w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami germinalnymi *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi. Pacjenci powinni być wcześniej leczeni antracykliną i/lub taksanem w leczeniu (neo)adjuwantowym, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Pacjenci z rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych powinni być wcześniej leczeni terapią hormonalną lub zostać uznani za niekwalifikujących się do terapii hormonalnej [141].

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Francuska agencja *Haute Autorité de Santé* (HAS) również zarekomendowała talazoparyb do włączenia na listę leków refundowanych zarówno w leczeniu szpitalnym, jak i w dostępie ambulatoryjnym w zarejestrowanym wskazaniu u pacjentów z rakiem piersi HER-2 ujemnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami z germinalnymi mutacjami *BRCA1/2* [140].

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymogów, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (listopad 2022)
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/> (listopad 2022)
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2019 roku. (listopad 2022)
- [5] Charakterystyka Produktu leczniczego Lynparza®.
- [6] Jassem J, Krzakowski M. Rak Piersi. *Oncol Clin Pract* 2020; 6:5.
- [7] Kornafel J. (red.) Rak piersi. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie. Warszawa 2011.
- [8] Bojakowska B, Kalinowski P, Kowalska ME. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi. *Journal of Education, Health and Sport* 2016;6(8):701-710.
- [9] Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/rak-piersi-kobiet/> (listopad 2022).
- [10] Ryś J, Kruczak A. Potrójnie ujemny rak sutka (*triple-negative breast cancer*) – jednorodna czy heterogenna grupa nowotworów? *Pol J Pathol* 2014; 65 (4) (suplement 2): S53-S61.
- [11] Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Potrójnie receptorowo ujemny rak piersi. *N Engl J al.* 2010; 363: 1938-1948.
- [12] Nowacka-Zawisza M, Krajewska WM. Potrójnie negatywny rak piersi: molekularna charakterystyka i potencjalne strategie terapeutyczne. *Postepy Hal.Med Dosw (online)* 2013; 67: 1090-1097.
- [13] Cardoso F, Senkus E, Coia A i wsp. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology* 2018; 29: 1634–1657.
- [14] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3.2022.
- [15] Sequence HC Partners Sp. z o.o. Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. Warszawa, październik 2014.
- [16] http://www.onkonet.pl/dp_np_rakpiersi.html (listopad 2022).
- [17] Ośmiałowska E, Świątoniowska N, Homętowska H. Jakość życia pacjentek z rozpoznaniem nowotworu piersi. *Paliat Med Pract* 2018; 12, 3: 143–150.
- [18] Instytut Ochrony Zdrowia w Polsce. Zalecenia dla polityki państwa w zakresie zaawansowanego raka piersi. Warszawa 2017.
- [19] Caulfield SE, Davis CC, Byers KF. Olaparib: A Novel Therapy for Metastatic Breast Cancer in Patients With a *BRCA1/2* Mutation. *Adv Pract Oncol* 2019;10(2):167–174.
- [20] Robson M, Im SA, Senkus E i wsp. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med.* 2017 Aug 10;377(6):523-533.
- [21] Robson M, Ruddy KJ, Im SA i wsp. Patient-reported outcomes in patients with a germline *BRCA* mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. *Eur J Cancer.* 2019 Oct;120:20-30.
- [22] Robson ME, Tung N, Conte P i wsp. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline *BRCA* mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019 Apr 1;30(4):558-566.
- [23] Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; <https://ptok.pl/> (listopad 2022).
- [24] Polskie Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej; <http://ptgo.pl> (listopad 2022).
- [25] Polska Unia Onkologii; <http://www.puo.pl/> (listopad 2022).

- [26] NICE. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Clinical guideline [CG81]. Published date: February 2009. Last updated: July 2018.
- [27] NICE. Olaparib for treating BRCA 1 or 2 mutated metastatic breast cancer after prior chemotherapy [ID1382]. In development [GID-TA10342].
- [28] Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Treatment of primary breast cancer. A national clinical guideline. Septemeber 2013.
- [29] American Society of Clinical Oncology; <https://www.asco.org/> (listopad 2022).
- [30] Gadi VK, Davidson NE. Practical Approach to Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Oncology Practice* 2017; 13(5): 293-300.
- [31] National Cancer Institute; https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq#_662 (listopad 2022).
- [32] Canadian Cancer Society; <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/breast/treatment> (listopad 2022).
- [33] PBAC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; <http://www.health.gov.au/> (listopad 2022).
- [34] CADTH; Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; <http://www.cadth.ca/en> (listopad 2022).
- [35] NICE; The National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk/> (listopad 2022).
- [36] SMC; Scottish Medicines Consortium; <https://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (listopad 2022).
- [37] AWMSG; All Wales Medicines Strategy Group; <http://www.awmsg.org/> (listopad 2022).
- [38] NCPE; National Centre for Pharmacoeconomics; <http://www.ncpe.ie/> (listopad 2022).
- [39] HAS; Haute Autorité de Santé; <https://www.has-sante.fr/portail/> (listopad 2022).
- [40] G-Ba; Gemeinsamer Bundesausschuss; <https://www.g-ba.de/> (listopad 2022).
- [41] <https://www.mp.pl/ginekologia/ginekologia-onkologiczna/155053,pacjenci-z-grupy-duzego-dziedzicznego-ryzyka-zachorowania-na-raka-piersi-i-raka-jajnika-w-tym-nowotwory-brca-zalezne-badania-opieka-i-profilaktyka> (listopad 2022).
- [42] Charakterystyka produktu leczniczego Talzena®.
- [43] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2016 z dnia 29 marca 2016 roku w sprawie oceny leku Lynparza® (olaparyb) kod EAN: 5902135480052, w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.
[44] AOTMiT. Rekomendacja nr 16/2016 z dnia 1 kwietnia 2016r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza®, olaparyb, kapsułki twarde, 50 mg, 448kaps., w ramach programu lekowego „Leczenie podtrzymujące olaparybem chorych na nawrotowego płatynowrażliwego zaawansowanego raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48)”.
[45] AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr 185/2018 z dnia 23 lipca 2018 roku w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym: „Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)”.
[46] AOTMiT. Perjeta (pertuzumab) we wskazaniu: rozsiały rak piersi (ICD-10: C50.9) u pacjentki leczonej wcześniej antracyklinami. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Nr: OT.422.81.2019.
[47] <http://www.ncpe.ie/drugs/olaparib-lynparza-for-breast-cancer/> (Lynparza®) (listopad 2022).
[48] Guha M. PARP inhibitors stumble in breast cancer. *Nature Biotechnology*. 2011;29(5):373-374.
[49] ESMO, Seria poradników dla pacjentek w oparciu o wytyczne ESMO dotyczące praktyki klinicznej. <https://www.esmo.org/content/download/237348/3986262/1/PL-Rak-Piersi-Przewodnik-dla-Pacjent%C3%B3w.pdf> (listopad 2022)
[50] Cardoso F i wsp. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: oficjalne czasopismo Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej*. 2019 Jun 24. pii: mdz189.
[51] Brożek I, Limon J. Poradnictwo genetyczne w dziedzicznym raku piersi. W: Jassem J, Krzakowski M (red). *Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy*. Via Medica, Gdańsk 2009: 20–31.
[52] Balogun OD, Formenti SC. Locally advanced breast cancer - strategies for developing nations. *Frontiers in Oncology* 2015; 5: 89.
[53] Miller BT, Abbott AM, Tuttle TM. The influence of preoperative MRI on breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(2): 536–540.

- [54] Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A i wsp. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 5:v128-49.
- [55] Chrobak M. Nie tylko wskaźniki biomedyczne. *Magazyn Pielęgniarki i Położnej.* 2010; 10: 1–2.
- [56] Nahleh ZA, Dwivedi A, Khang T i wsp. Decreased Health Related Quality of Life among Hispanic Breast Cancer Survivors. *Women's Health.* 2016; 2(1).
- [57] Gangane N, Khairkar P, Hurtig AK i wsp. Quality of Life Determinants in Breast Cancer Patients in Central Rural India. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017; 18(12): 3325–3332.
- [58] Stępień R. Uwarunkowania społeczno-demograficzne poziomu lęku i depresji u kobiet po radykalnym leczeniu chirurgicznym raka piersi – mastektomii. *Probl Piel.* 2007; 15: 20–25.
- [59] Malicka I, Szczepańska J, Anioł K i wsp. Zaburzenia nastroju i strategie przystosowania do choroby u kobiet leczonych operacyjnie z powodu nowotworu piersi i narządów rodnych. *Współcz Onkol.* 2009; 13: 41–46.
- [60] Chojnacka–Szawłowska G. Następstwa psychologiczne nowotworu gruczołu piersiowego i narządów rodnych. *Wyd. Ossolineum. Wrocław;* 1994: 31–42.
- [61] Yfantis A, Intas G, Tolia M i wsp. Health-related quality of life of young women with breast cancer. Review of the literature. *J BUON.* 2018; 23(1): 1–6.
- [62] Baile WF. Jakość życia i zaburzenia depresyjne u chorych na raka. In: Meyza J. ed. *Jakość życia w chorobie nowotworowej.* Centrum Onkologii Instytutu Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1997: 167–182.
- [63] Gałka A, Świątoniowska N, Kolańska J i wsp. Assessment of the quality of life of women with breast cancer depending on the surgical treatment method used. *Palliat Med Pract.* 2018; 12: 76–85.
- [64] Lindblad C, Langius-Eklöf A, Petersson LM i wsp. Sense of coherence is a predictor of survival: A prospective study in women treated for breast cancer. *Psychooncology.* 2018; 27(6): 1615–1621.
- [65] Kozieł P, Lomper K, Uchmanowicz B i wsp. Związek akceptacji choroby oraz lęku i depresji z oceną jakości życia pacjentek z chorobą nowotworową gruczołu piersiowego. *Medycyna Paliatywna w Praktyce.* 2016; 10: 28–36.
- [66] <https://biotechnologia.pl/farmacja/ocena-strat-ekonomicznych-i-kosztow-leczenia-nowotworow-piersi-szyjki-i-macicy-i-jajnika-w-polsce,16848> (listopad 2022)
- [67] Robertson J, Bondarenko I, Trishkina E i wsp. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388: 2997–3005.
- [68] Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH i wsp. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1): CD003370.
- [69] Im SA, Lu YS, Bardia A i wsp. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(4): 307–316.
- [70] Turner NC, Finn RS, Martin M i wsp. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1925–1936.
- [71] Sledge GW, Toi M, Neven P i wsp. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 6: 116-124.
- [72] Colleoni M, Cole BF, Viale G i wsp. Classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy is more effective in triple-negative, node-negative breast cancer: results from two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2966-2973.
- [73] Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S i wsp. Early Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019; 30(8): 1194-1220.
- [74] Gennari A, Andre A, Barrios CH i wsp. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2021; 32(12): 1475-1495.
- [75] Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C i wsp. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Annals of Oncology* 2016; 27(5): 103-110.

- [76] Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ i wsp. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2020, 38:18, 2080-2106.
- [77] Moy B, Rumble RB, Come SE i wsp. Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine–Pretreated or Hormone Receptor–Negative: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:35, 3938-3958.
- [78] Fong PC, Boss DS, Yap TA i wsp. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009 Jul 9;361(2):123-134.
- [79] Tutt A, Robson R, Garber JE i wsp. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *The Lancet* 2010, 376 (9737): 235–244.
- [80] Gelmon KA, Tischkowitz M, Mackay H i wsp. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study, *The Lancet Oncology*, 2011; 12 (9): 852–861.
- [81] Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler R i wsp. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *Journal of Clinical Oncology*, 2015; 33 (3): 244–250.
- [82] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02032823> (listopad 2022)
- [83] Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B i wsp. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25): 2394-2405.
- [84] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 41/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.
- [85] AOTMiT. Rekomendacja nr 41/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 100 i 150 mg, 56 tabletek, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48)”.
- [86] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 33/2022 z dnia 11 kwietnia 2022 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum), w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.
- [87] AOTMiT. Rekomendacja nr 35/2022 z dnia 14 kwietnia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza, olaparyb, tabletki powlekane, 100 i 150 mg, 56 tabletek, w ramach programu lekowego „Leczenie olaparybem opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)”.
- [88] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2022 z dnia 9 maja 2022 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum), w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”.
- [89] AOTMiT. Rekomendacja nr 41/2022 z dnia 13 maja 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza (olaparyb) w ramach programu lekowego „B.50 Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C.56, C.57, C.48)”.
- [90] Tutt ANJ, Garber J, Gelber RD i wsp. VP1-2022: Pre-specified event driven analysis of Overall Survival (OS) in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib (OL) in germline BRCA1/2 mutation (gBRCAm) associated breast cancer. 2022, ESMO Virtual Plenary.
- [91] Hess KR, Esteva FJ. Effect of HER2 Status on Distant Recurrence in Early Stage Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137(2):449-455.
- [92] Cortazar P, Zhang L, Untch M i wsp. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-72.
- [93] GLOBOCAN. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, breast, females, all ages. (listopad 2022)
- [94] Ekiert M. Toksyczność systemowego leczenia u chorych na nowotwory w wieku podeszłym. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2012, 8, (1), 7–16. https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/viewFile/18169/14323 (listopad 2022)

- [95] AWA dla talazoparybu
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/144/AWA/144_AWA_OT.4231.47.2021_Talzenna_21.12.23_BIP_REOPTR.pdf (listopad 2022)
- [96] Masuda N, Lee SJ, Ohtani S i wsp. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017; 376(22): 2147–2159.
- [97] Lluch A, Barrios CH, Torrecillas Li i wsp. Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol.* 2020;38(3):203-13.
- [98] Wong W, Raufi AG, Safyan RA i wsp. BRCA Mutations in Pancreas Cancer: Spectrum, Current Management, Challenges and Future Prospects. *Cancer Management and Research* 2020;12 2731-2742.
- [99] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 2016, <https://icd.who.int/browse10/2016/en#/C50-C50> (listopad 2022)
- [100] Proponowany program lekowy B.9.FM "Leczenie chorych na raka piersi" (ICD-10: C50)"
- [101] O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005; 10(Suppl 3):20-29.
- [102] Howlander i wsp. 2015 SEER Cancer Statistics Review, 1975 – 2012. Available at https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/ (listopad 2022)
- [103] GUS. Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej 2021 <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3,15.html> (listopad 2022)
- [104] Litton JK, Rugo HS, Ettl J i wsp. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753-763.
- [105] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta762/documents/draft-scope-post-referral> (listopad 2022)
- [106] https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17974_LYNPARZA_sein_PIC_EI_Avis3_CT17974.pdf (listopad 2022)
- [107] Song Y, Barry WT, Seah DS. i wsp. Patterns of recurrence and metastasis in BRCA1/BRCA2-associated breast cancers. *Cancer.* 2020; 126(2): 271–280.
- [108] Huszno J, Kołozza Z, Grzybowska E. BRCA1 mutation in breast cancer patients: Analysis of prognostic factors and survival. *Oncology Letters* 2019; 17: 1986-1995.
- [109] <https://podyplomie.pl/onkologia/35596,profilaktyka-raka-piersi-i-jajnika-u-pacjentek-z-rodzinnym-wystepowaniem-nowotworu-lub-mutacja-brca> (listopad 2022)
- [110] <http://nedo.gumed.edu.pl/wszpziu/nawotwory%20dziedziczne/ROZDZIA%3%2010.%20Dziedziczny%20rak%20prostaty.pdf> (listopad 2022)
- [111] Doraczyńska-Kowalik A, Janus-Szymańska G, Matkowski R i wsp. Genetyka i onkologia (część 2.). Podstawy medycyny personalizowanej w leczeniu raka piersi i raka jajnika. *Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego NOWOTWORY* 2020; 5(5), 255–272.
- [112] <https://www.zbadajbrca.pl/jak-czytac-wynik/> (listopad 2022)
- [113] https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards?mcbs_score_cards_form%5BsearchText%5D=olaparib (listopad 2022)
- [114] Cortazar P, Zhang L, Untch M i wsp. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* Jul 12 2014;384(9938):164-72.
- [115] Zetterlun L, Celebioglu F, Hatschek T i wsp. Long-term prognosis in breast cancer is associated with residual disease after neoadjuvant systemic therapy but not with initial nodal status. *British Journal of Surgery.* 2021;108(5):583-589.
- [116] Mittedorf EA, Jeruss JS, Tucker SL i wsp. Validation of a Novel Staging System for Disease-Specific Survival in Patients With Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2011 vol 29 no 15 may.
- [117] AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr 254/2020 z dnia 5 października 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparib) we wskazaniu: rak trzustki (ICD-10: C25) z obecnością mutacji w genie BRCA2.

- [118] AOTMiT. Opinia nr 124/2020 z dnia 9 października 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparib) we wskazaniu: rak trzustki (ICD10: C25) z obecnością mutacji w genie *BRCA2*, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
- [119] AOTMiT. Rekomendacja nr 54/2022 z dnia 3 czerwca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 150 mg, 56 tabl., GTIN 05000456031318 oraz Lynparza, olaparibum, tabletki powlekane, 100 mg, 56 tabl., GTIN 05000456031325, w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z przerzutowym lub niekwalifikującym się do leczenia radykalnego gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji w genach *BRCA 1/2* (ICD-10 C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.5, C25.7, C25.8, C25.9)”.
- [120] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2022 z dnia 23 maja 2022 roku w sprawie oceny leku Lynparza (olaparibum) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z przerzutowym lub niekwalifikującym się do leczenia radykalnego gruczolakorakiem trzustki z obecnością mutacji w genach *BRCA 1/2* (ICD-10 C 25.0, C 25.1, C 25.2, C 25.3, C 25.5, C 25.6, C 25.7, C 25.8, C 25.9)”.
- [121] Von Minckwitz, Uncht M, Blohmer JU i wsp. Definition of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012, 20: 1796-804.
- [122] <https://legislacja.rcl.gov.pl/projekt/12358712/katalog/12871399#12871399> (listopad 2022)
- [123] <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7737-47-2022-zlc> (listopad 2022)
- [124] Burstein J, Curigliano G, Thurlinmann B i wsp. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Annals of Oncology* 2021,
- [125] Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E I wsp. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020 Dec;31(12):1623-1649.
- [126] <https://www.eortc.org/> (listopad 2022)
- [127] AGO Breast Committee. Diagnosis and Treatment of Patients with early and advanced Breast Cancer. (Last update 02.03.2021). <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma> (listopad 2022)
- [128] AOTMiT. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2022 z dnia 3 stycznia 2022 roku w sprawie oceny leku Talzenna (talazoparibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10 C50)”.
- [129] AOTMiT. Rekomendacja nr 1/2022 z dnia 4 stycznia 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Talzenna (talazoparyb) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na raka piersi (ICD 10 C50)”.
- [130] AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr 28/2021 z dnia 8 lutego 2021 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparibum) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61).
- [131] AOTMiT. Opinia nr 13/2021 z dnia 12 lutego 2021 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (ICD-10: C61), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
- [132] AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr 422/2019 z dnia 23 grudnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56).
- [133] AOTMiT. Opinia nr 116/2019 z dnia 23 grudnia 2019 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych I Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: zaawansowany rak jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ICD-10: C56), w tamach ratunkowego dostępu dp technologii lekowej.
- [134] <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2019-11/first-time-decisions-not-to-recommend-11-2019.docx.pdf> (listopad 2022)
- [135] [cadth.ca/talazoparib](https://www.cadth.ca/talazoparib) (listopad 2022)
- [136] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10366> (listopad 2022)
- [137] <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/talazoparib-talzenna-nonsub-smc2325/> (listopad 2022)

- [138] <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/talazoparib-talzenna/> (listopad 2022)
- [139] <https://www.ncpe.ie/drugs/talazoparib-talzenna/> (listopad 2022)
- [140] https://www.has-sante.fr/jcms/p_3135577/fr/talzenna-talazoparib (listopad 2022)
- [141] <https://www.g-ba.de/beschluesse/4547/> (listopad 2022)
- [142] Mary Cianfrocca, Lori J. Goldstein. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer, *The Oncologist*, Volume 9, Issue 6, November 2004, Pages 606–616.
- [143] Garutti M, Griguolo G, Botticelli A i wsp. Definition of High-Risk Early Hormone-Positive HER2-Negative Breast Cancer: A Consensus Review. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 9;14(8):1898.
- [144] Elston CW, Ellis IO, Parham DM. Metoda klasyfikacji raka piersi. *J. Clin. Patol.* 1993; 46 :189-190.
- [145] Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19:403–410.
- [146] Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB i wsp. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J. Clin.* 2017;67:290–303.
- [147] Mauriac L, Keshaviah A, Debled M i wsp. Predictors of early relapse in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer in the BIG 1-98 trial. *Ann. Oncol.* 2007;18:859–867.
- [148] Pan H, Gray R, Braybrooke J i wsp. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N. Engl. J. Med.* 2017;377:1836–1846.
- [149] Tan PH, Ellis I, Allison K i wsp. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77:181–185.
- [150] Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S i wsp. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2019;30:1194–1220.
- [151] Tanioka M, Shimizu C, Yonemori K i wsp. Predictors of recurrence in breast cancer patients with a pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy. *Br. J. Cancer*. 2010;103:297–302.
- [152] Giordano SH, Freedman RA, Somerfield MR and for the Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Expert Panel. Abemaciclib With Endocrine Therapy in the Treatment of High-Risk Early Breast Cancer: ASCO Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:3, 307-309.
- [153] Harbeck N, Rastogi P, Martin M i wsp. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: Updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. *Ann Oncol* 32:1571-1581, 2021.
- [154] Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R i wsp. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38: 3987–98.
- [155] Fisher B, Bauer M, Wickerham DL u wsp. Relation of the number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer. An NSABP update. *Cancer* 1983; 52: 1551–1557.
- [156] AOTMiT. Opinia Rady Przejrzystości nr 344/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: Trójjemnym rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10: C50).
- [157] AOTMiT. Opinia nr 169/2020 z dnia 23 grudnia 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Lynparza (olaparyb) we wskazaniu: trójjemny rak piersi z mutacją BRCA1+ (ICD-10:C50), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.
- [158] <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-331-1> (listopad 2022)
- [159] Nojszewska i wsp. Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce. 2016 <https://docplayer.pl/44535063-Ocena-strat-ekonomicznych-i-kosztow-leczenia-nowotworow-piersi-szyjki-macicy-i-jajnika-w-polsce.html>
- [160] Seweryn M, Banas T, Augustynska J i wsp.. The Direct and Indirect Costs of Breast Cancer in Poland: Estimates for 2017-2019. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 7;19(24):16384 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9778099/>
- [161] ChPL Trodlevy https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodlevy-epar-product-information_pl.pdf

8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia olaparybem w ramach zmodyfikowanego Programu Lekowego B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” [100].	20
Tabela 2. Klasyfikacja raka piersi wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [99].	24
Tabela 3. Uproszczona klasyfikacja nowotworów piersi według WHO [6].	24
Tabela 4. Klasyfikacja molekularnych podtypów raka piersi, zmodyfikowana [6], [10], [18], [49].	28
Tabela 5. Klasyfikacja TNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (2017) [6].	30
Tabela 6. Stopień anatomicznego zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC [6].	31
Tabela 7. Schemat pogrupowania poszczególnych stopni zaawansowania raka piersi [50].	32
Tabela 8. Ocena stopnia złośliwości histologicznej raka piersi według Nottingham Histologic Grade [6].	33
Tabela 9. Punktacja ryzyka w raku piersi wg wskaźnika CPS&EG [116].	35
Tabela 10. Główne cechy raków piersi: potrójnie receptorowo ujemnego, typu bazalnego (ang. <i>basal-like</i>) i związanego z mutacjami w <i>BRCA1</i> w porównaniu z innymi podtypami raka piersi* [11].	37
Tabela 11. Czynniki ryzyka zachorowania na raka piersi [9], [18].	39
Tabela 12. Grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi/jajnika [6].	41
Tabela 13. Kategorie końcowych wniosków według systemu BIRADS (dotyczy badań mammograficznych, ultrasonograficznych i z użyciem rezonansu magnetycznego) [6].	43
Tabela 14. Postępowanie u osób z grup najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i/lub jajnika [6].	44
Tabela 15. Zapadalność kobiet na nowotwory piersi (C50) w Polsce w latach 2000-2019 [9].	47
Tabela 16. Zapadalność mężczyzn na nowotwory piersi (C50) w Polsce w latach 2000-2019 [9].	47
Tabela 17. Liczebność populacji z rozpoznaniem rakiem piersi (głównym lub współlistniejącym) na podstawie danych NFZ w latach 2018 – 2020 [94].	48
Tabela 18. Umieralność na nowotwory piersi wśród kobiet w Polsce w latach 2000-2019 [9].	49
Tabela 19. Umieralność na nowotwory piersi wśród mężczyzn w Polsce w latach 2000-2019 [9].	49
Tabela 20. Raport patomorfologiczny [6].	57
Tabela 21. Ocena odpowiedzi na leczenie systemowe w raku piersi według Pinder [6].	58
Tabela 22. Prawdopodobieństwo przeżycia 5 lat od momentu postawienia diagnozy w zależności od stadium zaawansowania raka piersi w populacji amerykańskiej na podstawie <i>American Cancer Society</i> [15].	59
Tabela 23. Wielowymiarowa ocena jakości życia [17].	63
Tabela 24. Podstawowe metody leczenia raka piersi [9], [15].	69
Tabela 25. Ogólne zasady leczenia raka piersi w zależności od stopnia zaawansowania [6], [49].	72
Tabela 26. Schematy chemioterapii stosowane w zaawansowanym HER2-ujemnym raku piersi [6].	83
Tabela 27. Zalecenia dotyczące obserwacji po leczeniu radykalnym raka piersi [6].	87
Tabela 28. Zestawienie polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej z zakresu leczenia zaawansowanego/uogólnionego, HER2-ujemnego raka piersi.	89
Tabela 29. Wykaz leków refundowanych w Polsce w rozpoznaniu raka piersi (C50) zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 20 października 2022 r. [4].	110
Tabela 30. Mutacje <i>BRCA</i> i ich wpływ na postępowanie terapeutyczne z pacjentami [112].	118
Tabela 31. Wymagania kwalifikacji do badania ustalane na podstawie punktacji dotyczącej stopnia zaawansowania wczesnego raka piersi, obecności receptorów i stopnia złośliwości [5].*	121
Tabela 32. Porównanie metodyki badania OlympiA [81], [83], [90] dla olaparybu z badaniami dla kapecytabiny CREATE X [96] oraz CIBOMA [97] w raku potrójnie receptorowo ujemnym.	133
Tabela 33. Podsumowanie wyboru komparatora dla olaparybu we wczesnym raku piersi, HER2-, z mutacjami <i>BRCA1/2</i> .	134

Tabela 34. Podsumowanie wyboru komparatorów dla olaparybu w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku piersi, HER2-, z mutacjami <i>BRCA1/2</i>	139
Tabela 35. Oceniana interwencja wnioskowana (olaparyb) w leczeniu raka piersi i w innych niewnioskowanych wskazaniach oraz komparator w leczeniu raka piersi, w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT i/lub rekomendacji Prezesa AOTMiT (maj 2022).....	144
Tabela 36. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych (listopad 2022).....	149
Tabela 37. Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) oraz produktu leczniczego Talzena® (talazoparyb).	164

Spis rysunków

Rysunek 1. Ogólne zasady okołoperacyjnego leczenia systemowego we wczesnym raku piersi, przedstawione w wytycznych PTOK z 2020 roku [6].	79
Rysunek 2. Mechanizm działania inhibitorów PARP, takich jak olaparyb, na komórki prawidłowe oraz komórki z mutacją genu <i>BRCA</i> , w których nastąpiło uszkodzenie jednej z nici DNA. BER - naprawa nici poprzez wycięcie zasad; HRR – naprawa poprzez rekombinację homologiczną [50].	117
Rysunek 3. Subpopulacje pacjentów z wczesnym rakiem piersi z mutacjami <i>BRCA1/2</i> , włączane do badania OlympiA. CTH – chemioterapia oparta o antracykliny i/lub taksany lub pochodne platyny; TNBC – rak potrójnie receptorowo ujemny, ER+ - ekspresja receptorów estrogenowych, PR+ - ekspresja receptorów progesteronowych [83], [85], [101].....	120

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



9. ANEKS

9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej – Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) oraz komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej): Talzenny® (talazoparyb).

Tabela 37. Charakterystyka produktu leczniczego Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) oraz produktu leczniczego Talzenna® (talazoparyb).

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	Talzenna® (talazoparyb, tabletki powlekane 0,25 mg, 1 mg) [42] - komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, ATC: L01XX46	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX04.
Postać farmaceutyczna	Lynparza® 100 mg tabletki powlekane (100 mg olaparybu) - owalna, dwuwypukła tabletki w kolorze od żółtego do ciemnożółtego, oznaczona napisem „OP100” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie. Lynparza® 150 mg tabletki powlekane (150 mg olaparybu) - owalna, dwuwypukła tabletki w kolorze od zielonego do zielonoszarego, oznaczona napisem „OP150” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie.	Kapsułka twarda (kapsułka). - Talzenna 0,25 mg: kapsułki twarde, nieprzezroczysta kapsułka twarda o wymiarach około 14,30 mm x 5,32 mm z wieczkiem koloru kości słoniowej (z czarnym nadrukiem „Pfizer”) oraz białym korpusem (z czarnym nadrukiem „TLZ 0.25”) - Talzenna 1 mg: kapsułki twarde, nieprzezroczysta kapsułka twarda o wymiarach około 14,30 mm x 5,32 mm z jasnoczerwonym wieczkiem (z czarnym nadrukiem „Pfizer”) oraz białym korpusem (z czarnym nadrukiem „TLZ 1”).
Mechanizm działania	<u>Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne</u> Olaparyb jest silnym inhibitorem ludzkich enzymów określanymi mianem polimeraz poli-ADP-rybozy (ang. <i>poly-ADP-ribose polymerase</i> , PARP-1, PARP-2 i PARP-3) i wykazano, że hamuje on wzrost niektórych nowotworowych linii komórkowych w warunkach <i>in vitro</i> oraz wzrost guzów <i>in vivo</i> , stosowany jako jedyny lek (w monoterapii) lub w skojarzeniu z uznanymi chemioterapeutykami. Enzymy PARP są konieczne dla wydajnej naprawy pęknięć pojedynczej nici DNA, a istotny aspekt indukowanej przez PARP naprawy DNA wymaga, aby – po modyfikacji chromatyny – polimeraza PARP dokonała auto-modyfikacji i odłączyła się od DNA, ułatwiając w ten sposób dostęp do DNA enzymom dokonującym naprawy nici poprzez wycięcie zasad (ang. <i>base excision repair, BER</i>). Gdy olaparyb jest przyłączony do miejsca aktywnego polimerazy (PARP)	<u>Mechanizm działania</u> Talizoparyb jest inhibitorem dwóch enzymów PARP - PARP1 i PARP2. Enzymy PARP są elementem szlaków sygnalizacyjnych odpowiedzi komórkowej na uszkodzenie DNA, na przykład naprawy DNA, transkrypcji genów i śmierci komórki. Inhibitory PARP (PARPi) wywierają działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy, tj. hamowanie aktywności katalitycznej PARP i blokowanie PARP, ponieważ białko PARP związane z inhibitorem PARPi jest związane z uszkodzonym DNA, uniemożliwiając w ten sposób naprawę, replikację i transkrypcję DNA, tym samym powodując apoptozę i (lub) śmierć komórki. Zastosowanie talazoparybu w monoterapii wobec linii komórek nowotworowych wykazujących defekty w genach naprawy DNA prowadzi do zwiększonego poziomu białka γ H2AX, będącego markerem pęknięć

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	Talzenna® (talazoparyb, tabletki powlekane 0,25 mg, 1 mg) [42] - komparator
	<p>związanej z DNA, uniemożliwia to odłączenie PARP i enzym ten jest zablokowany na DNA, co blokuje proces jego naprawy. W komórkach podlegających replikacji prowadzi to do pęknięć obu nici DNA, gdy widełki replikacyjne napotykają kompleks PARP-DNA. W komórkach prawidłowych naprawa metodą rekombinacji homologicznej (ang. <i>homologous recombination repair, HRR</i>) jest skuteczna w naprawianiu tych pęknięć podwójnej helisy DNA. Przy braku funkcjonalnych elementów HRR takich jak <i>BRCA1</i> lub 2, pęknięcia podwójnej helisy DNA nie mogą zostać precyzyjnie ani skutecznie naprawione. W zastępstwie tego mechanizmu aktywowane są alternatywne i podatne na błędy szlaki, takie jak szlak łączenia niehomologicznych końców (ang. <i>non-homologous end joining, NHEJ</i>), co prowadzi do zwiększonej niestabilności genomu. Po pewnej liczbie rund replikacji niestabilność genomu może osiągnąć poziom wykluczający dalsze funkcjonowanie komórki, co prowadzi do obumarcia komórki nowotworowej, jako że komórki nowotworowe wykazują znaczną liczbę uszkodzeń DNA w porównaniu z komórkami prawidłowymi. Przy braku mutacji <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> szlak HRR może być zaburzony przez inne mechanizmy, chociaż aberracja i penetracja będące przyczyną tych zaburzeń nie zostały w pełni wyjaśnione. Brak w pełni funkcjonalnego szlaku HRR jest jednym z kluczowych czynników determinujących platynowrażliwość w raku jajnika i innych nowotworach złośliwych.</p> <p>W modelach <i>in vivo</i> z dysfunkcją genu <i>BRCA1/2</i>, olaparyb podawany po leczeniu związkami platyny powodował opóźnienie progresji guza oraz zwiększenie całkowitego przeżycia w porównaniu z leczeniem samymi związkami platyny, co korelowało z okresem leczenia podtrzymującego olaparybem.</p> <p style="text-align: center;"><u>Wykrycie mutacji <i>BRCA1/2</i></u></p> <p>W różnych badaniach klinicznych diagnostyka mutacji (dziedzicznych i/lub somatycznych) w obrębie genów <i>BRCA1/2</i> w materiale z krwi lub z guza, wykonywana była lokalnie lub centralnie. DNA pozyskane z tkanki lub próbki krwi zostało przetestowane w większości badań, a badanie ctDNA zostało wykorzystane do celów eksploracyjnych. W zależności od wykorzystywanego testu i międzynarodowej klasyfikacji wariantów genetycznych, mutacje w genach <i>BRCA1/2</i> klasyfikowano jako mutacje upośledzające funkcję białka/prawdopodobnie upośledzające funkcję białka lub mutacje patogenne/prawdopodobnie patogenne. Badania genetyczne powinny być przeprowadzone przez doświadczone laboratorium z użyciem walidowanego testu.</p>	<p>dwuniciowego DNA i powoduje zmniejszenie proliferacji komórek i nasilenie apoptozy. Aktywność przeciwnowotworową talazoparybu obserwowano także w modelu raka piersi w przeszczepie ksenogenicznym pochodzącym od pacjenta z mutacjami w genach BRCA, w którym pacjent był wcześniej poddawany chemioterapii opartej na związkach platyny. W modelu tym talazoparyb zmniejszał wzrost guza nowotworowego i zwiększał poziom γH2AX oraz apoptozę w guzach.</p>
Wskazania do stosowania	<u>Rak piersi</u>	Produkt leczniczy Talzenna jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z mutacjami germinальnymi w genach <i>BRCA1/2</i> , u

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	Talzenna® (talazoparyb, tabletki powlekane 0,25 mg, 1 mg) [42] - komparator
	<ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową; • w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami <i>BRCA1/2</i>, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsianej, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii. <p>U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej.</p> <p style="text-align: center;"><u>Rak jajnika</u></p> <p>Produkt Lynparza® jest wskazany do stosowania w monoterapii w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg. klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny. • leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentek z platynowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. <i>high grade</i>), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. <p style="text-align: center;"><u>Gruczolakorak trzustki</u></p> <p>Produkt Lynparza® jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruczolakorakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji <i>BRCA1/2</i>, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii.</p> <p style="text-align: center;"><u>Rak gruczołu krokowego</u></p> <p>Produkt Lynparza® jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z obecnością mutacji <i>BRCA1/2</i> (dziedzicznych i/lub somatycznych), u</p>	<p>których występuje HER2-ujemny (bez obecności receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) miejscowo zaawansowany lub z przerzutami rak piersi. Pacjenci powinni być uprzednio poddani chemioterapii neoadjuwantowej/ adjuwantowej, lub z powodu miejscowo zaawansowanego/przerzutowego raka piersi, opartej na antracyklinach i (lub) taksanach, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia. Pacjenci z (HR)-dodatnim (z obecnością receptora hormonalnego) rakiem piersi powinni być uprzednio poddani hormonoterapii, chyba że nie kwalifikowali się do niej.</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	Talzenna® (talazoparyb, tabletki powlekane 0,25 mg, 1 mg) [42] - komparator
	<p>których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby.</p> <p><u>Produkt Lynparza® w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej, definiowanymi na podstawie obecności mutacji <i>BRCA1/2</i> i (lub) niestabilności genomu. 	
Dawkowanie i sposób podania	<p>Leczenie produktem Lynparza® powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p><u>Dobór pacjentów</u></p> <p><i>Leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka z dziedzicznymi mutacjami BRCA:</i> Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza® w leczeniu adjuwantowym HER2-ujemnego wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka należy potwierdzić u pacjentów występowanie patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji <i>gBRCA1/2</i> przy użyciu zwalidowanego testu.</p> <p><i>HER2-ujemny przerzutowy rak piersi z mutacją gBRCA1/2:</i> Przed rozpoczęciem leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka piersi bez nadmiernej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-ujemny rak piersi) konieczne jest potwierdzenie obecności patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej dziedzicznej mutacji w genach podatności na raka piersi (<i>gBRCA1/2</i>). Status mutacji w genach BRCA powinien zostać określony przez laboratorium posiadające doświadczenie z użyciem walidowanego testu. Dane wykazujące kliniczną walidację testów <i>BRCA1/2</i> z tkanki guza w raku piersi nie są obecnie dostępne.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Produkt Lynparza® jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg. Zalecana dawka produktu Lynparza® w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem lub terapią hormonalną wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletki 100 mg.</p>	<p>Leczenie produktem Talzenna powinno być rozpoczęte i nadzorowane przez lekarza doświadczonego w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.</p> <p>Do leczenia produktem Talzenna należy wybierać pacjentów, u których występują szkodliwe lub prawdopodobnie szkodliwe mutacje germinalne w genach <i>BRCA</i>, które stwierdzono przy użyciu zwalidowanej metody w laboratorium z odpowiednim doświadczeniem w wykonywaniu tego rodzaju badań. W stosownych przypadkach pacjenci, u których występują mutacje w genach <i>BRCA</i>, powinni otrzymać świadczenia z zakresu poradnictwa genetycznego zgodnie z lokalnymi przepisami.</p> <p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Zalecana dawka to 1 mg talazoparybu raz na dobę. Leczenie należy prowadzić, dopóki nie wystąpi progresja choroby lub nieakceptowalne objawy toksyczności.</p> <p>Pominięcie dawki: jeśli wystąpią wymioty lub pacjent zapomni przyjąć dawkę produktu leczniczego, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną, przepisaną dawkę produktu leczniczego należy przyjąć o zwykłej porze.</p> <p>Dostosowywanie dawki: w przypadku wystąpienia działań niepożądanych wymagających leczenia należy rozważyć przerwanie podawania produktu lub zmniejszenie jego dawki, w zależności od stopnia nasilenia działań niepożądanych i obrazu klinicznego.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	Talzenna® (talazoparyb, tabletki powlekane 0,25 mg, 1 mg) [42] - komparator
	<p><i>Lynparza® w monoterapii:</i> Pacjenci z platynowrażliwym nawrotowym (PSR) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza® nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny.</p> <p><i>Lynparza® w skojarzeniu z terapią hormonalną:</i> Należy zapoznać się z pełną informacją o stosowanych jednocześnie produktach leczniczych terapii hormonalnej [inhibitor aromatazy/środek antyestrogenowy i (lub) LHRH] odnośnie zalecanego dawkowania.</p> <p><u>Czas trwania leczenia</u> <i>Leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka z dziedzicznymi mutacjami BRCA:</i> Zaleca się leczenie pacjentów przez okres do 1 roku lub do czasu nawrotu choroby bądź wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej. <i>HER2-ujemny rozsiały rak piersi z mutacją gBRCA1/2:</i> Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.</p> <p><u>Pominięcie dawki leku</u> Jeżeli pacjent pominie dawkę produktu Lynparza®, powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze.</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania z powodu działań niepożądanych</u> Stosowanie leku można przerwać w celu opanowania działań niepożądanych takich jak nudności, wymioty, biegunka i niedokrwistość; można również rozważyć zmniejszenie dawki leku. Zalecana dawka zredukowana wynosi 250 mg (jedna tabletki 150mg i jedna tabletki 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 500mg). W przypadku, gdy konieczna jest dalsza redukcja dawki, zalecane jest jej zmniejszenie do 200mg (dwie tabletki po 100mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400mg).</p> <p><u>Dostosowanie dawkowania w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP3A</u> Nie zaleca się stosowania olaparybu równolegle z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i należy rozważyć zastosowanie w ich miejsce innych</p>	<p>Przed rozpoczęciem stosowania produktu Talzenna u pacjenta należy oznaczyć morfologię krwi, a następnie oznaczać ją co miesiąc oraz w każdym przypadku, gdy wystąpią ku temu wskazania kliniczne.</p> <p><u>Stosowanie z inhibitorami glikoproteiny P (P-gp)</u> Silne inhibitory P-gp mogą prowadzić do zwiększenia ekspozycji na talazoparyb. Podczas leczenia talazoparybem należy unikać stosowania silnych inhibitorów P-gp. Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych można rozważyć wyłącznie po dokładnym przeanalizowaniu potencjalnych korzyści i zagrożeń. Jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego podawania z silnym inhibitorem P-gp, dawkę produktu Talzenna należy zmniejszyć do kolejnej mniejszej dawki. Po odstawieniu silnego inhibitora P-gp dawkę produktu Talzenna należy zwiększyć (po 3–5 okresach półtrwania inhibitora Pgp) do dawki stosowanej przed rozpoczęciem podawania silnego inhibitora P-gp.</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u> Zaburzenia czynności wątroby: Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby [stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1 \times$ górnej granicy normy (górna granica normy) i aktywnością aminotransferazy asparaginianowej $>GGN$, albo stężenie bilirubiny całkowitej w zakresie od $>1,0$ do $1,5 \times GGN$ i dowolną wartością aktywności aminotransferazy asparaginianowej, umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej w zakresie od $>1,5$ do $3,0 \times GGN$ i dowolną wartością aktywności aminotransferazy asparaginianowej) ani ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Zaburzenia czynności nerek: Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CrCl) w zakresie od ≥ 60 ml/min do < 90 ml/min]. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl w zakresie od ≥ 30 ml/min do < 60 ml/min) zalecana dawka początkowa produktu Talzenna to 0,75 mg raz na dobę. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl w zakresie od ≥ 15 ml/min do < 30 ml/min) zalecana dawka początkowa produktu Talzenna to 0,5 mg raz na dobę. Nie badano stosowania produktu Talzenna u pacjentów z CrCl < 15 ml/min ani u pacjentów wymagających hemodializy (patrz punkt 5.2). Pacjenci w podeszłym wieku: Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat). Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Talzenna u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCAl/2*. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	Talzenna® (talazoparyb, tabletki powlekane 0,25 mg, 1 mg) [42] - komparator
	<p>produktów leczniczych. W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza® do 100mg (jedna tabletki 100mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200mg). W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza® do 150mg (jedna tabletki 150 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300mg).</p> <p><u>Szczególne grupy pacjentów</u> <i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku. Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej tego wieku.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza® to 200mg (dwie tabletki po 100mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400mg). Produkt leczniczy Lynparza® może być podawany u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80ml/min) bez zmiany dawki. Produkt leczniczy Lynparza® nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentów. Produkt leczniczy Lynparza® może być zastosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają ryzyko, a wtedy pacjent musi być uważnie obserwowany w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Produkt leczniczy Lynparza® może być stosowany u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A lub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki. Produkt leczniczy Lynparza® nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone.</p> <p><i>Pacjenci rasy niekawkaskiej</i></p> <p>Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów rasy niekawkaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie</p>	<p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt Talzenna przeznaczony jest do podawania doustnego. Aby uniknąć kontaktu z zawartością kapsułek, należy je połykać w całości i nie wolno ich otwierać ani rozpuszczać. Można je przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	Talzenna® (talazoparyb, tabletki powlekane 0,25 mg, 1 mg) [42] - komparator
	<p>dawki produktu ze względu na przynależność etniczną.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i> Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza® u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat.</p> <p><u>Sposób podawania</u> Produkt Lynparza® jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt Lynparza® tabletki należy połykać w całości, nie żuć, nie rozkruszać, nie rozpuszczać ani nie dzielić. Tabletki Lynparza® można przyjmować niezależnie od posiłków.</p>	
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Karmienie piersią podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku	- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; - Karmienie piersią.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Toksyczność hematologiczna</u> U pacjentów leczonych produktem Lynparza® zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznań i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza® do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny odpowiadać stopniowi ≤ 1. wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia.</p> <p>W przypadku wystąpienia u pacjenci ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza® należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza®, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi.</p> <p><u>Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa</u> Częstość występowania zespołu mielodysplastycznego/ostrej białaczki szpikowej (MDS/AML) u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® w monoterapii w ramach badań klinicznych, z uwzględnieniem długookresowej obserwacji</p>	<p><u>Zahamowanie czynności szpiku kostnego</u> U pacjentów leczonych talazoparybem obserwowano zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, leukopenią/neutropenią i (lub) małopłytkowością. Nie należy rozpoczynać stosowania talazoparybu, dopóki u pacjenta nie zmniejszy się do akceptowalnego poziomu (czyli do co najwyżej 1. stopnia) objawy toksyczności hematologicznej spowodowanej wcześniejszym leczeniem. U pacjentów leczonych talazoparybem należy zastosować środki ostrożności w postaci rutynowego monitorowania parametrów hematologicznych i objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z niedokrwistością, leukopenią/neutropenią i (lub) małopłytkowością. W przypadku wystąpienia powyższych zdarzeń niepożądanych zaleca się modyfikację dawki (zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu) (patrz punkt 4.2). W stosownych przypadkach można zastosować leczenie wspomagające, które może obejmować przetoczenia krwi i (lub) płytek krwi i (lub) podawanie czynników pobudzających tworzenie kolonii.</p> <p><u>Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa</u> U pacjentów, którzy otrzymywali inhibitory polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP), w tym talazoparyb zgłaszano przypadki zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML). Ogólnie w badaniach klinicznych przypadki MDS/AML zgłoszono u < 1% pacjentów z nowotworem litym leczonych talazoparybem. Do potencjalnych czynników przyczyniających się do rozwoju MDS/AML należą: wcześniejsza chemioterapia oparta na związkach platyny, leczenie innymi produktami leczniczymi uszkadzającymi DNA i radioterapia. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjenta należy oznaczyć morfologię</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	Talzenna® (talazoparyb, tabletki powlekane 0,25 mg, 1 mg) [42] - komparator
	<p>przeżycia, wyniosła <1,5%, a większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Czas trwania leczenia olaparybem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <6 miesięcy do >2 lat; dane dotyczące dłuższej ekspozycji są ograniczone. U wszystkich pacjentów obecne byli czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjenci otrzymywali uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wiele pacjentów otrzymywało także inne leki uszkadzające DNA i radioterapię. W większości zgłoszenia te dotyczyły nosicielek mutacji germinacyjnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (<i>gBRCA1/2</i>). U niektórych chorych stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie. W przypadku potwierdzenia wystąpienia MDS i (lub) AML w czasie leczenia produktem Lynparza®, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza® i wdrożenie u pacjenci odpowiedniego leczenia.</p> <p><u>Zapalenie płuc</u></p> <p>Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u <1,0% pacjentów leczonych produktem Lynparza® w badaniach klinicznych. Zgłoszenia zapalenia płuc nie miały spójnej charakterystyki klinicznej i pozostawały pod wpływem szeregu czynników predysponujących (rak i (lub) przerzuty nowotworowe w płucach; istniejąca uprzednio u pacjenci podstawowa choroba płuc; palenie tytoniu w wywiadzie; a także (lub) uprzednia chemioterapia i radioterapia). W przypadku wystąpienia u pacjenci nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza® należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza® i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie.</p> <p><u>Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód</u></p> <p>Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza® (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenia płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparyb oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 300 mg dwa razy na dobę.</p>	<p>krwi i powtarzać ją co miesiąc w kierunku objawów toksyczności hematologicznej podczas leczenia. W przypadku potwierdzenia MDS/AML leczenie talazoparybem należy przerwać.</p> <p><u>Antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym</u></p> <p>Talazoparyb wykazywał działanie klastogenne w badaniu aberracji chromosomowych w warunkach in vitro w ludzkich limfocytach krwi obwodowej oraz w teście mikrojąderkowym in vivo na szpiku kostnym u szczurów, ale nie wykazywał działania mutagenowego w teście Ames.</p> <p>Talazoparyb może mieć szkodliwy wpływ na płód po podaniu kobietom podczas ciąży. Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zająć w ciążę podczas leczenia produktem Talzenna, a w momencie rozpoczynania leczenia nie powinny być w ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy. W trakcie leczenia produktem Talzenna i przez co najmniej 7 miesięcy po jego zakończeniu konieczne jest stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji u kobiet. Ponieważ nie zaleca się stosowania hormonalnej antykoncepcji u pacjentów z rakiem piersi, należy stosować dwie niehormonalne oraz uzupełniające się metody antykoncepcji.</p> <p>Mężczyzn, którzy mają partnerki w wieku rozrodczym lub partnerki w ciąży, należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji (nawet po zabiegu wazektomii) w trakcie leczenia produktem Talzenna i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu jego ostatniej dawki.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	Talzenna® (talazoparyb, tabletki powlekane 0,25 mg, 1 mg) [42] - komparator
	<p>Interakcje</p> <p>Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza® z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza® jest konieczne, dawka produktu Lynparza® powinna zostać zmniejszona. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza® z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy pacjentka już przyjmująca produkt Lynparza® wymaga leczenia silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza® może być znacznie zmniejszona.</p>	
Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji	<p>Interakcje farmakodynamiczne</p> <p>Badania kliniczne olaparybu stosowanego w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi, w tym z substancjami uszkadzającymi DNA, wykazują nasilenie oraz przedłużenie trwania działania mielosupresyjnego. Zalecana dawka produktu Lynparza® do stosowania w monoterapii nie jest odpowiednia do stosowania w leczeniu skojarzonym z mielosupresyjnymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi. Nie prowadzono badań dotyczących skojarzonego stosowania olaparybu ze szczepionkami lub lekami immunosupresyjnymi. Z tego względu, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z produktem Lynparza® oraz ściśle monitorować pacjentów.</p> <p>Interakcje farmakokinetyczne</p> <p><i>Oddziaływanie innych produktów leczniczych na olaparyb</i></p> <p>Za klirens metaboliczny olaparybu odpowiedzialne są głównie izoenzymy CYP3A4/5. W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania itrakonazolu, który jest znanym inhibitorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie go z olaparybem zwiększa średnią wartość C_{max} olaparybu o 42% (90% CI: 33-52%), a średnią wartość AUC o 170% (90% CI: 144-197%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania z produktem Lynparza® leków będących silnymi inhibitorami tego izoenzymu (np. itrakonazolu, telitromycyny, klarytromycyny, inhibitorów proteaz wzmocnionych rytonawirem lub kobicystatem, boceprewiru, telaprewiru) lub leków będących umiarkowanymi inhibitorami tego izoenzymu (np. erytromycyny, diltiazemu, flukonazolu, werapamilu). Jeżeli jednoczesne stosowanie z produktem Lynparza® silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A jest konieczne, dawka produktu Lynparza® powinna zostać zmniejszona. Zalecane jest zmniejszenie dawki produktu Lynparza® do 100 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg) z silnymi inhibitorami CYP3A lub do 150 mg dwa razy na dobę</p>	<p>Interakcje z innymi lekami</p> <p>Talazoparyb jest substratem transporterów lekowych P-gp i białka oporności raka piersi (ang. <i>Breast Cancer Resistance Protein</i>, BRCP) i jest eliminowany głównie przez nerki w postaci niezmienionej.</p> <p>Produkty lecznicze mogące wpływać na stężenie talazoparybu w osoczu</p> <p>Inhibitory P-gp</p> <p>Dane z badania interakcji międzylekowych u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi wykazały, że podawanie należącego do inhibitorów P-gp itrakonazolu w dawce 100 mg dwa razy na dobę z pojedynczą dawką talazoparybu 0,5 mg zwiększa całkowitą ekspozycję na talazoparyb (AUC_{inf}) i stężenie maksymalne (C_{max}), odpowiednio, o około 56% i 40% w stosunku do pojedynczej dawki talazoparybu 0,5 mg podawanej w monoterapii. Analiza farmakokinetyki populacyjnej (PK) wykazała również, że jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów P-gp zwiększa ekspozycję na talazoparyb o 45% w porównaniu z ekspozycją na talazoparyb podawany w monoterapii. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów P-gp (w tym m.in. amiodaronu, karwedilolu, klarytromycyny, kobicystatu, darunawiru, dronedaronu, erytromycyny, indynawiru, itrakonazolu, ketokonazolu, lapatynibu, lopinawiru, propafenonu, chinidyny, ranolazyny, rytonawiru, sakwinawiru, telaprewiru, typranawiru i werapamilu). Jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego stosowania produktu Talzenna z silnym inhibitorem P-gp, dawkę produktu Talzenna należy zmniejszyć.</p> <p>Induktory P-gp</p> <p>Dane z badania interakcji międzylekowych przeprowadzonego u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi wykazały, że jednoczesne podawanie</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	Talzenna® (talazoparyb, tabletki powlekane 0,25 mg, 1 mg) [42] - komparator
	<p>(co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A. Podczas leczenia produktem Lynparza® nie należy również spożywać soku grejpfrutowego, ponieważ jest on inhibitorem CYP3A. W badaniu klinicznym mającym na celu ocenę oddziaływania ryfampicyny, która jest znanym induktorem CYP3A, wykazano, że jednoczesne stosowanie jej z olaparybem zmniejsza średnią wartość C_{max} olaparybu o 71% (90% CI: 76-67%), a średnią wartość AUC o 87% (90% CI: 89-84%). Z tego względu nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków będących silnymi induktorami tego izoenzymu (np. fenytoiny, ryfampicyny, ryfapentyny, karbamazepiny, newirapiny, fenobarbitalu oraz ziela dziurawca) z produktem Lynparza®, ponieważ w takim przypadku możliwe jest znaczne zmniejszenie skuteczności produktu Lynparza®. Nie ustalono wielkości wpływu umiarkowanych do silnych induktorów (np. efawirenz, ryfabutyna) na ekspozycję na olaparyb, dlatego jednoczesne podawanie produktu Lynparza® z tymi produktami leczniczymi nie jest zalecane.</p> <p><u>Oddziaływanie olaparybu na inne produkty lecznicze</u> Olaparyb hamuje CYP3A4 w warunkach <i>in vitro</i> i spodziewane jest jego łagodne oddziaływanie hamujące aktywność CYP3A w warunkach <i>in vivo</i>. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas stosowania jednocześnie z olaparybem substratów wrażliwych na aktywność CYP3A lub substratów o wąskim przedziale terapeutycznym (np. symwastatyny, cyzaprydu, cyklosporyny, alkaloidów sporyszu, fentanylu, pimozydu, syrolimusu, takrolimusu oraz kwetiapiny). U pacjentów przyjmujących substraty CYP3A o wąskim przedziale terapeutycznym jednocześnie z olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego.</p> <p>W warunkach <i>in vitro</i> wykazano indukujące oddziaływanie olaparybu na izoenzymy CYP1A2, 2B6 i 3A4, przy czym największe prawdopodobieństwo indukcji aktywności w stopniu istotnym klinicznie dotyczy izoenzymu CYP2B6. Nie można wykluczyć także zdolności olaparybu do indukowania również CYP2C9, CYP2C19 oraz P-gp. Z tego względu, zastosowanie jednocześnie z olaparybem może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na substraty tych enzymów metabolicznych i białka transportowego. Skuteczność niektórych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich stosowania jednocześnie z olaparybem.</p> <p>W warunkach <i>in vitro</i> olaparyb hamuje aktywność nośnika odkomórkowego P-gp (IC₅₀ = 76µM), z tego względu nie można wykluczyć, że olaparyb może powodować klinicznie istotne interakcje lekowe z substratami P-gp (np. z symwastatyną, prawastatyną, dabigatranem, digoksyną i kolchicyną). U pacjentów przyjmujących tego rodzaju produkty lecznicze jednocześnie z</p>	<p>pojedynczej dawki talazoparybu 1 mg z wielokrotnymi dawkami dobowymi induktora P-gp, ryfampiny w dawce 600 mg, gdy ryfampinę podawano 30 minut przed podaniem talazoparybu w dniu podania talazoparybu, zwiększało wartość C_{max} talazoparybu o około 37% i jednocześnie nie miało wpływu na wartość AUC_{inf} w porównaniu z wartością C_{max} po pojedynczej dawce talazoparybu 1 mg podawanej w monoterapii. Jest to prawdopodobnie wynik indukcji P-gp i hamowania przez ryfampicynę w badanych warunkach w badaniu interakcji międzylekowych. Nie ma konieczności dostosowywania dawki talazoparybu podczas jednoczesnego stosowania z ryfampiną. Nie badano jednak wpływu innych induktorów P-gp na ekspozycję na talazoparyb. Inne induktory P-gp (w tym m. in. karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca) mogą zmniejszać ekspozycję na talazoparyb.</p> <p><u>Inhibitory BCRP</u> Nie badano wpływu inhibitorów BCRP na farmakokinetykę talazoparybu w warunkach <i>in vivo</i>. Podawanie talazoparybu z inhibitorami BCRP może zwiększyć ekspozycję na talazoparyb. Należy unikać jednoczesnego stosowania talazoparybu z silnymi inhibitorami BCRP (w tym m. in. z kurkuminy i cyklosporyną). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów BCRP, pacjenta należy monitorować pod kątem potencjalnych nasilonych działań niepożądanych.</p> <p><u>Wpływ leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku</u> Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że jednoczesne podawanie leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku, w tym inhibitorów pompy protonowej oraz antagonistów receptora histaminowego 2 (H₂RA) lub innych leków zmniejszających wydzielanie kwasu żołądkowego, nie miało istotnego wpływu na wchłanianie talazoparybu.</p> <p><u>Systemowa hormonalna antykoncepcja</u> Badania interakcji międzylekowych talazoparybu i doustnych leków antykoncepcyjnych nie były prowadzone.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	Talzenna® (talazoparyb, tabletki powlekane 0,25 mg, 1 mg) [42] - komparator
	<p>olaparybem zalecane jest stosowanie odpowiedniego monitorowania stanu klinicznego. W warunkach <i>in vitro</i> wykazano, że olaparyb jest inhibitorem BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 oraz MATE2K. Nie można wykluczyć, że olaparyb może zwiększać ekspozycję na substraty BCRP (np. metotreksat, rozuwastatynę), OATP1B1 (np. bozentan, glibenklamid, repaglinid, statyny oraz walsartan), OCT1 (np. metforminę), OCT2 (np. kreatyninę w surowicy), OAT3 (np. furosemid i metotreksat), MATE1 (np. metforminę) oraz MATE2K (np. metforminę). W szczególności należy zachować ostrożność, jeżeli olaparyb jest stosowany jednocześnie z jakąkolwiek statyną.</p> <p><u>Leczenie skojarzone z anastrozolem, letrozolem i tamoksyfenem</u> Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny leczenia skojarzonego olaparybem z anastrozolem, letrozolem lub tamoksyfenem. Nie obserwowano istotnych interakcji z anastrozolem lub letrozolem, natomiast tamoksyfen zmniejszał ekspozycję na olaparyb o 27%. Kliniczne znaczenie tego działania jest nieznanne. Olaparyb nie wpływa na farmakokinetykę tamoksyfenu.</p>	
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	<p><u>Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet</u> Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu Lynparza® oraz nie mogą być w ciąży rozpoczynając leczenie. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać testy ciążowe u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym i rozważyć regularne ich wykonywanie podczas leczenia. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie skuteczne metody zapobiegania ciąży przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza®, przez cały okres leczenia oraz przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®, chyba że wybraną metodą antykoncepcji jest wstrzemięźliwość od kontaktów seksualnych. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji. Jako że nie można wykluczyć wpływu olaparybu na zmniejszenie ekspozycji na substraty CYP2C9 poprzez indukcję tego enzymu, skuteczność pewnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych może być zmniejszona podczas ich jednoczesnego stosowania z olaparybem. Z tego względu, zaleca się rozważenie zastosowania dodatkowej, niehormonalnej metody antykoncepcji podczas leczenia. U kobiet z nowotworem hormonozależnym należy rozważyć zastosowanie dwóch niehormonalnych metod antykoncepcji.</p> <p><u>Antykoncepcja u mężczyzn</u> Nie wiadomo, czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do nasienia. Pacjenci muszą używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych z kobietą w ciąży lub kobietą w wieku rozrodczym podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu</p>	<p><u>Kobiety w okresie rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet</u> Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zająć w ciążę podczas leczenia produktem Talzenna, a w momencie rozpoczynania leczenia nie powinny być w ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia i przez 7 miesięcy po zakończeniu leczenia talazoparybem. Ponieważ nie zaleca się stosowania hormonalnej antykoncepcji u pacjentów z rakiem piersi, należy stosować dwie niehormonalne oraz uzupełniające się metody antykoncepcji. Mężczyzn, którzy mają partnerki w wieku rozrodczym lub partnerki w ciąży, należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji (nawet po zabiegu wazektomii) w trakcie leczenia produktem Talzenna i co najmniej przez 4 miesiące po przyjęciu jego ostatniej dawki.</p> <p><u>Ciąża</u> Brak danych dotyczących stosowania produktu Talzenna u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na zarodek i płód. Produkt Talzenna może powodować uszkodzenia płodu, jeśli będzie podawany kobietom w ciąży. Produkt Talzenna nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji.</p>

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	Talzenna® (talazoparyb, tabletki powlekane 0,25 mg, 1 mg) [42] - komparator
	<p>ostatniej dawki produkt Lynparzav. Partnerki pacjentów muszą również stosować wysoce skuteczną antykoncepcję, jeśli są zdolne do zajścia w ciążę. Mężczyźni nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia oraz przez 3 miesiące od przyjęcia ostatniej dawki produktu Lynparza®.</p> <p style="text-align: center;"><u>Ciąża</u></p> <p>W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczne działanie leku na rozród, w tym ciężkie działanie teratogenne i wpływ na przeżycie zarodków i płodów u szczurów po matczynej ekspozycji systemowej mniejszej niż w przypadku stosowania dawek terapeutycznych u ludzi. Brak jest danych dotyczących działania olaparybu u kobiet w ciąży, jednakże mając na uwadze mechanizm działania olaparybu, produkt Lynparza® nie powinien być stosowany podczas ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują wiarygodnych metod zapobiegania ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza®.</p> <p style="text-align: center;"><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących przenikania olaparybu do mleka. Nie wiadomo, czy olaparyb lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na właściwości farmakologiczne produkt Lynparza® jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku.</p> <p style="text-align: center;"><u>Płodność</u></p> <p>Brak danych klinicznych dotyczących wpływu leku na płodność. W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu na zapłodnienie, lecz obserwowano niekorzystny wpływ na przeżycie zarodka i płodu.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Nie wiadomo, czy talazoparyb przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dzieci karmionych piersią, dlatego podczas leczenia produktem Talzenna i przez co najmniej 1 miesiąc po podaniu jego ostatniej dawki nie zaleca się karmienia piersią.</p> <p style="text-align: center;"><u>Płodność</u></p> <p>Brak jest jakichkolwiek informacji na temat wpływu na płodność pacjentów. Opierając się na stwierdzonych w badaniach nieklinicznych zmianach w jądrach (częściowo odwracalnych) i jajnikach (odwracalnych), produkt Talzenna może upośledzać płodność mężczyzn w wieku rozrodczym.</p>
Działania niepożądane	<p style="text-align: center;"><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>Ze stosowaniem produktu Lynparza® związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza® w monoterapii najczęściej obserwowanymi (≥ 10%) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, neutropenia, kaszel, zaburzenia smaku, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność.</p>	<p style="text-align: center;"><u>Podsumowanie profilu bezpieczeństwa</u></p> <p>Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Talzenna opiera się na zbiorczych danych zgromadzonych od 494 pacjentów, którzy otrzymywali talazoparyb w dawce 1 mg na dobę w badaniach klinicznych dotyczących nowotworów litych, w tym 286 pacjentów biorących udział w badaniu III fazy z randomizacją, u których występował HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi z mutacjami germinálnymi w genach BRCA i 83 pacjentów, którzy brali udział w badaniu II fazy bez randomizacji, u których występował miejscowo zaawansowany lub przerzutowy rak piersi z mutacjami germinálnymi w genach BRCA. Najczęstszymi (≥ 25%) działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych talazoparybem w tych badaniach klinicznych były: zmęczenie (57,1%), niedokrwistość (49,6%), nudności (44,3%), neutropenia (30,2%),</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	Talzenna® (talazoparyb, tabletki powlekane 0,25 mg, 1 mg) [42] - komparator
	<p>Działania niepożądane stopnia ≥ 3. występujące u $>2\%$ pacjentów obejmowały niedokrwistość (15%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (4,2%), leukopenię (2,5%) i małopłytkowość (2,1%).</p> <p>Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16%), nudności (7%), wymioty (6%), uczucie zmęczenia/astenia (6%) i neutropenia (6%).</p> <p>Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,8%), nudności (1,0%), uczucie zmęczenia/astenia (0,9%), małopłytkowość (0,7%), neutropenia (0,6%) i wymioty (0,5%).</p> <p>Gdy produkt Lynparza® jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem profil bezpieczeństwa jest na ogół spójny z profilem bezpieczeństwa poszczególnych terapii.</p> <p>Zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparybu u 57% pacjentów, gdy lek był stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem oraz doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparybem/bewacyzumabem i placebo/bewacyzumabem odpowiednio u 20% i 6% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki to niedokrwistość (22%), nudności (10%) oraz uczucie zmęczenia/astenia (5%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia to niedokrwistość (3,6%), nudności (3,4%) i uczucie zmęczenia/astenia (1,5%).</p> <p>Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [5] jak również zostanie przedstawiony w Analizie Klinicznej.</p>	<p>małopłytkowość (29,6%) i ból głowy (26,5%). Najczęściej występującymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi talazoparybu o nasileniu ≥ 3. stopnia były: niedokrwistość (35,2%), neutropenia (17,4%) i małopłytkowość (16,8%). Konieczność modyfikacji dawki (zmniejszenia dawki lub przerwy w podawaniu) z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego wystąpiła u 62,3% pacjentów leczonych produktem Talzenna. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, które prowadziły do modyfikacji dawki były: niedokrwistość (33,0%), neutropenia (15,8%) i małopłytkowość (13,4%). Konieczność całkowitego zaprzestania leczenia z powodu któregośkolwiek z działań niepożądanych wystąpiła u 3,6% pacjentów leczonych produktem Talzenna. Mediana czasu ekspozycji wyniosła 5,4 miesiąca (zakres 0,03–61,1).</p> <p>Szczegółowy wykaz działań niepożądanych znajduje się w ChPL [42] jak również zostanie przedstawiony w Analizie Klinicznej.</p>
Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania	Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.	Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Szwecja	Pfizer Europe MA EEIG Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgia
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/14/959/002 EU/1/14/959/003	Talzenna 0,25 mg kapsułki twarde EU/1/19/1377/001

Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje *BRCA1/2*. Analiza problemu decyzyjnego (APD).



Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane 100 mg, 150 mg) [5] - interwencja wnioskowana	Talzenna® (talazoparyb, tabletki powlekane 0,25 mg, 1 mg) [42] - komparator
	EU/1/14/959/004 EU/1/14/959/005	EU/1/19/1377/002 EU/1/19/1377/003 EU/1/19/1377/004 Talzenna 1 mg kapsułki twarde EU/1/19/1377/005 EU/1/19/1377/006
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.12.2014 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01.10.2019	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2019

9.2. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego:	Lynparza® (olaparyb, tabletki powlekane) w monoterapii, w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-ujemnym rakiem piersi, u których występują mutacje <i>BRCA1/2</i> . Analiza problemu decyzyjnego (APD).
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	14.11.2022

Pytanie	Sprawdzenie (rozdział oraz numery stron, na których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2.
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rodz. 1.
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączania badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.1.1
2.1.2. Etiologia i patogenezę	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.1.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4.2.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.4.2.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.4. (powołano się na wytyczne w publikacji [6])

<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.4.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.1., 2.4.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.4.1.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników wpływających na przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.1.
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Dotyczy częściowo (rozdz. 2.4.)
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Dotyczy częściowo (rozdz. 2.6.2.)
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.7., 2.8.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.9.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji wraz z zakresem niepewności i opisano metodę jej oszacowania, ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczonej do obrotu na terenie Polski podano datę</i>	Tak, rozdz. 9.

<i>rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 9.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	Tak, rozdz. 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 2 i 3.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Rozdz. 2.6 oraz program lekowy
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.1.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6 i 3.4.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • <i>analizę rynku sprzedaży leków,</i> • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • <i>rejstry?</i> 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Nie dotyczy
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.

<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Tak, rozdz. 5.