



**HERCEPTIN[®] (TRASTUZUMAB)
W PODANIU PODSKÓRNYM W LECZENIU
CHORYCH NA WCZESNEGO LUB
UOGÓLNIONEGO RAKA PIERSI
Z NADMIERNĄ EKSPRESJĄ
RECEPTORA HER2**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 1.0

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 022 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Autorzy:



Warszawa, 13 listopada 2013 r.

W dniu 13 listopada 2013 r. analiza problemu decyzyjnego została zaktualizowana w części dotyczącej analizy systemu refundacji w związku z wydaniem aktualnego od 1 listopada 2013 roku *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.* Pierwotnie analiza została zakończona 7 października 2013 r.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie.....	9
1. Cel analizy	15
2. Metodyka	15
3. Problem zdrowotny – rak piersi HER2”dodatniego”	16
3.1. Populacja docelowa	16
3.2. Definicja i klasyfikacja.....	16
3.3. Epidemiologia	21
3.4. Etiologia i czynniki ryzyka	24
3.5. Patomechanizm	25
3.6. Objawy.....	27
3.7. Rozpoznanie.....	28
3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze.....	30
3.9. Leczenie	32
3.9.1. Wytyczne zagraniczne dotyczące leczenia wczesnego i przerzutowego raka piersi HER2”dodatniego”	35
3.9.2. Rekomendacje zagraniczne.....	64
3.9.3. Wytyczne i rekomendacje polskie	79

3.9.4. Leczenia raka piersi HER2”dodatniego” we wczesnym stadium lub z przerzutami według zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji – podsumowanie	87
3.9.5. Program lekowy leczenia raka piersi.....	88
4. Interwencja – trastuzumab w podaniu podskórnym	89
4.1. Działanie leku	89
4.2. Zarejestrowane wskazanie	90
4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania	91
4.4. Działania niepożądane	92
5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych).....	92
5.1. Trastuzumab i.v.	96
5.1.1. Działanie leku.....	96
5.1.2. Zarejestrowane wskazanie.....	97
5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania.....	98
5.1.4. Działania niepożądane.....	101
6. Analiza systemu refundacji.....	101
6.1. Sposób finansowania zdefiniowanego komparatora – trastuzumabu i.v.	101
6.2. Sposób finansowania trastuzumabu s.c.....	102
7. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz	104
7.1. Analiza kliniczna	104

7.1.1. Wyniki analizy klinicznej.....	107
7.2. Analiza ekonomiczna	108
7.2.1. Wyniki analizy ekonomicznej	109
7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	112
7.3.1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	113
8. Załączniki.....	115
8.1. Wyniki badania ankietowego	115
8.2. Program lekowy leczenia raka piersi (ICD-10 C 50)	125
9. Spis tabel	129
10. Spis rysunków.....	131
11. Bibliografia	132

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADCC	ang. <i>antibody dependent cellular cytotoxicity</i> – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ATC	ang. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> – Klasyfikacja Anatomiczno-Terapeutyczno-Chemiczna Leków
AUC	ang. <i>area under the curve</i> – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicine Strategy Group</i> – walijska agencja oceny technologii medycznych
BCT	ang. <i>breast conserving treatment</i> – operacja oszczędzająca pierś
BRCA	ang. <i>breast cancer</i> – rak piersi
CCO	ang. <i>Cancer Care Ontario</i> – organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario
CEF	schemat chemioterapii z zastosowaniem cyklofosfamidu, epirubicyny, fluorouracylu
CISH	ang. <i>chromogenic in situ hybridization</i> – chromogeniczna hybrydyzacja <i>in situ</i>
CMF	schemat chemioterapii z zastosowaniem cyklofosfamidu, metotreksatu, 5-fluorouracylu
DCIS	ang. <i>ductal carcinoma in situ</i> – rak przewodowy <i>in situ</i>
DM-1	ang. <i>mertansine</i> – inhibitor tubuliny, pochodna majtazyny
DOC	docetaksel
EBC	ang. <i>early breast cancer</i> – wczesny rak piersi
EBT	ang. <i>external beam radiotherapy</i> – radioterapia wiązką zewnętrzną
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Medyczna
EORTC	ang. <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> – Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka
ER	ang. <i>estrogen receptor</i> – receptor estrogenowy
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEC	schemat chemioterapii z zastosowaniem: fluorouracylu, epirubicyny i cyklofosfamidu
FISH	ang. <i>fluorescence in situ hybridization</i> – fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i>
HAS	fr. <i>Haute Autorité de santé</i> – francuska agencja oceny technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
HER2	ang. <i>human epidermal receptor 2</i> – ludzki czynnik naskórkowy wzrostu typu 2
ICD	ang. <i>International Classification of Diseases</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
IHC	ang. <i>immunohistochemistry</i> – metoda immunohistochemiczna
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> – Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
KCE	ang. <i>Belgian Health Care Knowledge Centre</i> – belgijskie centrum wiedzy dot. opieki zdrowotnej
Ki67	Antygen Ki67- marker komórkowej proliferacji
LCIS	ang. <i>lobular carcinoma in situ</i> – rak zrazikowy <i>in situ</i>
LHRH	ang. <i>luteinizing hormone – releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
MBC	ang. <i>metastatic breast cancer</i> – przerzutowy rak piersi
MMG	Mammografia
MUGA	ang. <i>multiple gated acquisition scan</i> – angiografia izotopowa wielobramkowa
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> – amerykański Narodowy Instytut Onkologii
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NG	ang. <i>nuclear grade</i> – stopień jądrowy
NHS	ang. <i>National Health Service</i> – brytyjski system służby zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> – Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NYHA	ang. <i>New York Heart Association</i> – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
PgR	ang. <i>progesterone receptor</i> – receptor progesteronowy
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PUO	Polska Unia Onkologii
rHuPH20	rekombinowana ludzka hialuronidaza
SEOM	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> – hiszpańskie towarzystwo onkologiczne
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> – Szkocka Międzyzespołowa Sieć Wytycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> – szkocka agencja oceny technologii medycznych

Skrót	Rozwinięcie
TAC	Schemat chemioterapii z zastosowaniem taksanu (docetaksel/paklitaksel), adriamycyny (doksorubicyny), cyklofosfamidu
T-DM1	ang. <i>trastuzumab emtasine</i> – trastuzumab emtazyiny
TNM	ang. <i>tumour-node-metastases</i> – klasyfikacja TNM określająca zaawansowanie guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych i przerzutów w odległych narządach
TRAS	trastuzumab
UICC	franc. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> – Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów
VEGF	ang. <i>vascular endothelial cell growth factor</i> – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
VNPI	ang. <i>The Van Nuys Prognostic Index</i> - Indeks Van Nuys, za pomocą którego określa się czynniki ryzyka nawrotu nowotworu i na podstawie, którego określa się zakres zabiegu chirurgicznego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL

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

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zdefiniowanie i przedstawienie problemu zdrowotnego, określenie praktyki klinicznej leczenia raka piersi na podstawie światowych oraz polskich wytycznych i standardów postępowania, wybranie i opisanie potencjalnych komparatorów dla ocenianej technologii medycznej oraz ustalenie kierunków analiz: klinicznej, ekonomicznej i finansowej wraz z analizą racjonalizacyjną, w przypadku wykazania wzrostu kosztów w perspektywie płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) związanych z podjęciem decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Herceptin® s.c.

METODYKA

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

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

WYNIKI I WNIOSKI

Populację docelową stanowią chorzy na raka piersi HER2”dodatniego” we wczesnym stadium (kwalifikujący się do leczenia adjuwantowego) lub z przerzutami.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

schematu trastuzumab s.c. względem trastuzumabu i.v. u chorych na raka piersi HER2”dodatniego”.

Analiza ekonomiczna zostanie sporządzona w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego. [REDACTED]

[REDACTED]

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

ANALIZA KLINICZNA

Wyniki

[REDACTED]

Na podstawie badania *HannaH* można wnioskować [REDACTED]

[REDACTED] Różnica wyników dla całkowitej

patologicznej odpowiedzi na leczenie (ocenianej w guzie na podstawie badania patomorfologicznego po operacji pomiędzy 8. a 9. cyklem terapii) w populacji PP (*per protocol*) wyniosła [REDACTED]

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

Przeprowadzona na podstawie badania *HannaH* analiza bezpieczeństwa wykazała [REDACTED]

Dodatkowo, w badaniu *PrefHer*, przeprowadzono porównanie preferencji chorych dotyczących podania leku, na podstawie którego dowiedziono, że zdecydowana większość chorych preferuje podanie podskórne trastuzumabu niż podanie dożylnie. [REDACTED]

ANALIZA EKONOMICZNA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

WNIOSKI KOŃCOWE

[REDACTED]

[REDACTED]

1. Cel analizy

Problemem decyzyjnym rozważanym w raporcie HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu raka piersi HER2”dodatniego” we wczesnym stadium lub z przerzutami.

W ramach analizy problemu decyzyjnego zostanie/a:

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

2. Metodyka

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

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

3. Problem zdrowotny – rak piersi HER2”dodatniego”

3.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla trastuzumamu w podaniu podskórnym (Herceptin® s.c.) stanowią chorzy na raka piersi HER2”dodatniego” we wczesnym stadium (kwalifikujący się do leczenia adjuwantowego) lub z przerzutami.

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

3.2. Definicja i klasyfikacja

Rak piersi jest nowotworem złośliwym, który wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego [43]. Poniższa tabela przedstawia uproszczoną klasyfikację histopatologiczną raków piersi według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*).

Tabela 1.

Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raka piersi (wg Światowej Organizacji Zdrowia)

Raki przedinwazyjne	Raki inwazyjne (naciekające)
Rak przewodowy	Rak przewodowy
Rak zrazikowy	Rak zrazikowy
	Rak rdzeniasty

Rak śluzotwórczy
Rak cewkowy
Inne rzadkie typy

Źródło: opracowanie własne na podstawie [41]

Rak zrazikowy stanowi ok. 10% naciekających raków piersi i jest drugim najczęściej występującym rodzajem raka piersi [41]. Raki przewodowe bez specjalnych cech histopatologicznych stanowią ok. 70-80% naciekających raków piersi [41].

U części pacjentek dochodzi do uogólnienia procesu chorobowego i wystąpienia przerzutów odległych, czyli do rozwoju przerzutowego (rozszianego) raka piersi. Rozsziany rak piersi może być pierwszą manifestacją choroby (uogólnienie pierwotne) lub może zostać stwierdzony po pewnym czasie od zakończenia leczenia pierwotnego [41].

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

Guzy piersi HER2" dodatniego" to te, w których dochodzi do amplifikacji genu HER2 i/lub nadekspresji białka receptorowego HER2 na powierzchni błony komórkowej (10 do 100 razy). Kompleksy błonowe z udziałem HER2" dodatniego" mają wysoki potencjał przewodzenia sygnałów, co częściowo tłumaczy ważną rolę HER2 w kształtowaniu fenotypu onkogenego [40]. Wykazano, że nadekspresja HER2 ma miejsce w różnych nowotworach pochodzenia nabłonkowego i zasadniczo wiąże się ze złym rokowaniem. Pierwszym nowotworem, w którym stwierdzono taką zależność pomiędzy nadekspresją HER2 a niekorzystnym rokowaniem, był rak piersi [57].

Ujednolicenie oceny zaawansowania raka umożliwia wybór odpowiedniego leczenia, porównanie wartości różnych metod leczenia i określenia rokowania [34]. Do pierwotnej oceny zaawansowania stosuje się klasyfikację TNM, której pierwsze litery pochodzą od ang. *tumour* – guz, ang. *node* – węzeł chłonny oraz ang. *metastases* – przerzut. Opiera się więc ona na ocenie guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych oraz przerzutów w odległych narządach. U chorych leczonych pierwotnie z radykalnym założeniem obowiązuje ocena zaawansowania na podstawie wyniku

histologicznego badania materiału usuniętego chirurgicznie z zastosowaniem klasyfikacji patomorfologicznej (pTNM).

Dzięki tej klasyfikacji można wybrać optymalną metodę leczenia uzupełniającego [34]. W klasyfikacji tej uwzględniane są mikroskopowe cechy nowotworu.

Obydwie klasyfikacje przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 2.
Klasyfikacja TNM raka piersi z 2003 r.

T	Guz pierwotny
Tx	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak przedinwazyjny
Tis (DCIS)	Rak przewodowy przedinwazyjny
Tis (LCIS)	Rak zrazikowy przedinwazyjny
Tis (Paget)	Choroba Pageta w obrębie brodawki bez cech guza*
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 2 cm
T1mic	Mikroinwazja o największym wymiarze $\leq 0,1$ cm
T1a	Guz o największym wymiarze $> 0,1$ cm, ale nie $> 0,5$ cm
T1b	Guz o największym wymiarze $> 0,5$ cm, ale nie > 1 cm
T1c	Guz o największym wymiarze > 1 cm, ale nie > 2 cm
T2	Guz o największym wymiarze > 2 cm, ale nie > 5 cm
T3	Guz o największym wymiarze > 5 cm
T4	Guz niezależnie od wymiaru z bezpośrednim zajęciem: a) klatki piersiowej b) skóry – tylko jak opisano niżej
T4a	Zajęcie ściany klatki piersiowej (zajęcie mięśnia piersiowego nie jest traktowane jako T4)
T4b	Obrzęk (włącznie z objawem „skórki pomarańczy”) lub owrzodzenie skóry piersi, guzki satelitarne skóry ograniczone do samej piersi
T4c	Współistnienie cech T4a i T4b
T4d	Rak zapalny
N	Regionalne węzły chłonne
Nx	Węzły chłonne nie mogą być ocenione (np. stan po ich resekcji)
N0	Regionalne węzły chłonne bez przerzutów
N1	Przerzuty w ruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza piersi

N2	Przerzuty wyłącznie w nieruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza piersi lub w klinicznie jawnych* węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, przy nieobecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych pachy
N2a	Przerzuty w nieruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza (węzły w pakietach lub nieruchome w stosunku do innych struktur anatomicznych)
N2b	Przerzuty wyłącznie w klinicznie jawnych* węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza, przy nieobecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych pachy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych podobojczykowych po stronie guza lub w klinicznie jawnych** węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza, przy obecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych pachy po stronie guza lub przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza, z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych piersiowych wewnętrznych lub pachowych
N3a	Przerzuty w węzłach chłonnych podobojczykowych i węzłach chłonnych pachy po stronie guza
N3b	Przerzuty w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych i węzłach chłonnych pachy po stronie guza
N3c	Przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza
M	Przerzuty odległe
Mx	Odległe przerzuty nie mogą być ocenione
M0	Nie stwierdza się odległych przerzutów
M1	Stwierdza się odległe przerzuty
<p>*uwaga – choroba Pageta z towarzyszącym guzem jest klasyfikowana według wielkości guza; **zmiany klinicznie jawne oznaczają zmiany wykryte metodami diagnostyki obrazowej; (z wyłączeniem limfocyntygrafii) lub za pomocą badania klinicznego;</p>	

Źródło: Opracowanie na podstawie [34]

Tabela 3.

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

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

	T1c	Rak naciekający >10 mm i ≤20 mm
T2		Rak naciekający >20 mm i ≤50 mm
T3		Rak naciekający >50 mm
T4		Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne) (nie naciek skóry właściwej)
	T4a	Naciek ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych)
	T4b	Owrzodzenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
	T4c	T4a+T4b
	T4d	Rak zapalny
pN		
NX		Nie ma możliwości oceny węzłów
N0		Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
	N0 (i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również immunopatologicznie)
	N0 (i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) ≤0,2 mm lub ≤200 komórek
	N0 (mol-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)
	N0 (mol+)	Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i immunopatologicznym
N1		Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych
	N1mi	Mikroprzerzuty >0,2 mm lub >200 komórek w 1-3 węzłów chłonnych
	N1a	Przerzuty w 1-3 regionalnych węzłów chłonnych (w tym co najmniej w jednym >2 mm)
	N1b	Przerzuty (w tym mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych (w tym co najmniej w jednym >2 mm)
	N1c	N1a+N1b
N2		Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych
	N2a	Przerzuty w 4-9 regionalnych węzłów chłonnych (w tym co najmniej w jednym >2 mm)
	N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
N3		Przerzuty w ≥10 regionalnych węzłach chłonnych lub węzle nadobojczykowym lub > pachowe i piersiowe wewnętrzne
	N3a	Przerzuty w ≥10 regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)
	N3b	Pachowe >3 i piersiowe wewnętrzne
	N3c	Przerzut w węzle nadobojczykowym
pM		
M0		Bez przerzutów
M0(i+)		Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub w innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych ≤0,2 mm (lub ≤200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów

M1	Obecne przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)
-----------	-----------------------------------------------------------------------------------

Źródło: opracowanie na podstawie [41]

Na podstawie oceny immunohistologicznej można wyróżnić fenotypy raka piersi przedstawione w poniższej tabeli. W celu rozróżnienia poszczególnych fenotypów raka piersi, należy określić ekspresję receptorów ER i PgR, HER2 oraz indeks markera komórkowej proliferacji Ki-67 [41].

Tabela 4.
Podtypy raka piersi na podstawie oceny immunohistologicznej

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie [41]

3.3. Epidemiologia

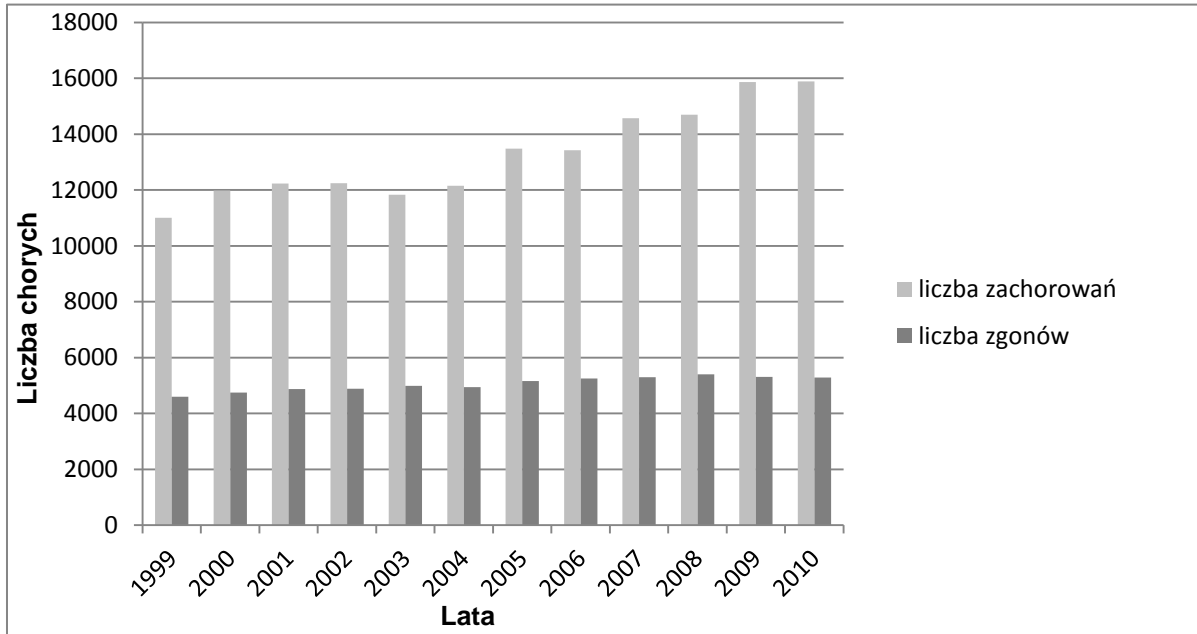
W Polsce rak piersi (C-50 wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10) to najczęściej występujący nowotwór złośliwy oraz najczęstsza przyczyna zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet [41]. Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 r. na raka piersi zachorowało 15 784 kobiet. Standaryzowany współczynnik zachorowalności dla raka

piersi w 2010 r. wyniósł 49,6:100 000 kobiet [39]. U mężczyzn choroba występuje bardzo rzadko (w 2010 r. zanotowano jedynie 107 przypadków nowych zachorowań) [39].

Zachorowalność na raka piersi u kobiet rośnie wraz z wiekiem. Największy wzrost liczby zachorowań obserwuje się od 50 r.ż. Według danych zawartych w raporcie z 2010 roku najczęściej zdiagnozowanych przypadków występowało wśród chorych kobiet w wieku od 50-64 r.ż. W tej grupie wiekowej odnotowano ok. 7 568 nowych zachorowań, co stanowi ponad 48% całkowitej liczby nowych przypadków raka piersi wśród kobiet, która wynosiła 15 784 nowych przypadków [39]. W populacji mężczyzn liczba zachorowań również rośnie w raz z wiekiem. Szczyt zachorowań obserwuje się w przedziale 55-79 r.ż. Liczba chorych w tej grupie wiekowej stanowiła ok. 63% całkowitej liczby odnotowanych przypadków zachorowań [39].

W Polsce obserwowano rosnącą umieralność na raka piersi od początku lat 60. ubiegłego wieku. W okresie 2007-2010 liczba zgonów spowodowanych powyższym zaczęła minimalnie spadać [41]. W 2010 roku w populacji kobiet odnotowano 5 226 zgony z powodu tego nowotworu (wskaźnik struktury 12,81%). Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w tym samym roku 13,7:100 000 [39]. Natomiast w populacji mężczyzn w 2010 roku odnotowano 59 zgonów z powodowanych rakiem piersi. Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w tymże roku wyniósł: 0,2:100 000 [39].

Rysunek 1.
Liczba zachorowań i liczba zgonów na raka piersi w latach 1999-2010



Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [39]

Tabela 5.
Zachorowalność i umieralność na raka piersi w populacji kobiet w ciągu 2010 roku w Polsce

Czynnik	Liczba przypadków
Zachorowalność	
Kobiety	15784
Mężczyźni	107
Całkowita	15891
Umieralność	
Kobiety	5226
Mężczyźni	59
Całkowita	5285

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów [39]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Częstość występowania raka piersi, wykazującego ekspresje receptorów estrogenowych i progesteronowych zależy m.in. od wieku chorej, stanu menopauzalnego. Pierwotny rak piersi ER(+) występuje w ok.40-80% przypadków. Guzy wykazujące PgR (ang. *progesterone receptor* – receptor progesteronowy) (+) stanowią od ok. 35% do ponad 80% [53].

Zgodnie z danymi z 2008 r. w Polsce żyło ok. 55 000 kobiet z rozpoznaniem raka piersi [38]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.4. Etiologia i czynniki ryzyka

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

- 1) wiek – wzrost zachorowalności powyżej 35 r.ż., szczyt w wieku 50-70 lat;
- 2) czynniki genetyczne:
 - a. występowanie raka piersi w rodzinie, w szczególności u krewnych I stopnia;
 - b. rak piersi uwarunkowany genetycznie – może współwystępować inny nowotwór (rak jajnika, trzonu macicy, gruczołu krokowego, jelita grubego); za przyczynę uważa się mutacje genów BRCA1, BRCA2 (u

nosicielek tych mutacji ryzyko zachorowalności w ciągu całego życia sięga 50-85%);

3) czynniki hormonalne:

a. endogenne – wczesna pierwsza miesiączka lub późna menopauza (powyżej 55 r.ż.); brak potomstwa lub późne macierzyństwo (powyżej 30 r.ż.);

b. egzogenne – doustne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny; hormonalna terapia zastępcza;

4) otyłość, w szczególności u kobiet po menopauzie;

5) choroby proliferacyjne gruczołu piersiowego;

6) wcześniejszy rak jednej piersi;

7) dieta (w niektórych badaniach prospektywnych wykazano, że ryzyko zachorowania na raka piersi jest wyższe u kobiet spożywających więcej tłuszczów zwierzęcych oraz pijących alkohol) [43];

8) zróżnicowanie geograficzne (różnica w częstości występowania raka piersi pomiędzy mieszkankami Dalekiego Wschodu i krajów zachodnich jest niemal 5-krotna, zaobserwowano wyrównanie się ryzyka zachorowania na raka piersi pomiędzy imigrantkami z Japonii, a rodowitymi mieszkankami Stanów Zjednoczonych) [34];

9) ekspozycja na promieniowanie jonizujące (obecnie stosowane w celach leczniczych, czy też przy zastosowaniu mammografii wśród młodych kobiet) [34, 40].

3.5. Patomechanizm

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

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

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

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie [53]

Ekspresja receptora estrogenowego w raku piersi zależy od jego rodzaju oraz jest częściej wykrywana w przypadku kobiet starszych niż młodszych, szczególnie po menopauzie. Natomiast występowanie ekspresji receptora progesteronowego jest najwyższe w przypadku kobiet ok. 45 r.ż., następnie obserwuje się jego spadek w okresie okołomenopauzalnym, a po menopauzie ponownie rośnie w wyniku produkcji estrogenów przez tkankę tłuszczową [53].

Ocena ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych ma bardzo duże znaczenie zarówno w określeniu rokowania jak i zastosowania odpowiednich metod leczenia [41]. Im większa jest zawartość receptorów tym większe jest prawdopodobieństwo pozytywnej odpowiedzi na hormonoterapię. Hormonozależny rak piersi (ang. *endocrine responsive breast cancer*) to nowotwór wykazujący ekspresję receptora estrogenowego (ang. *ER-positive*) i/lub receptora progesteronowego (ang. *PR-positive*). Za nowotwory piersi wykazujące ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych według EORTC (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka) uznaje się te, w których stężenie poszczególnych białek receptorowych przekracza 10 fmol/mg białka. Na tej podstawie wyróżnia się

4 immunofenotypy raka piersi w zależności od ekspresji receptorów (podział został przedstawiony w powyższej tabeli) [53].

Działanie estrogenów na komórki docelowe jest rezultatem związania kompleksu steroid-receptor z DNA jądrowym, co stymuluje ekspresję genów oraz wywołuje przemianę protoonkogenów w onkogeny. W hormonozależnym raku piersi estrogen hamuje apoptozę, pobudza proliferację komórek nowotworowych, zwiększa ich ruchliwość i stymuluje angiogenezę [52].

Niestety pomimo wykazanej obecności białek receptorowych nawet 50% chorych na raka piersi ER-dodatniego nie odpowiada na leczenie antyestrogenami. Może być to spowodowane m.in. mutacjami genu ER (ang. *estrogen receptor* – receptor estrogenowy) (jest on wtedy nieczynny genetycznie) oraz zaburzeniami stężenia izoform receptora progesteronowego [53].

Zaburzenia ekspresji HER występują najczęściej w nowotworach pochodzenia nabłonkowego, do którego należy rak piersi. W błonach komórkowych obecne są 4 receptorowe białka o charakterze kinaz tyrozynowych: HER1 (EGFR), HER2 (białko p185), HER3 i HER4. Występowanie nadmiernej ekspresji białka HER2 wiąże się ze złym rokowaniem, gdyż ten typ nowotworu ma znacznie większą zdolność do przerzutów, przez co krótszy jest czas przeżycia chorych. Mechanizm wpływu nadekspresji HER na zwiększony rozwój nowotworu nadal nie został dokładnie poznany. Nadekspresja receptora HER2 predysponuje do nasilonej neoangiogenezy, na drodze pośredniego pobudzenia syntezy VEGF (ang. *vascular endothelial cell growth factor* - czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego) który to powoduje zwiększenie przepuszczalności mikronaczyń i bezpośrednio pobudza wzrost komórek endotelialnych i angiogenezę [69].

3.6. Objawy

Najczęstszy objaw raka piersi to bezbolesny guz bądź zgrubienie w obrębie gruczołu piersiowego. Może wystąpić także wiele objawów makroskopowych, tj.: zaburzenie symetrii, deformacja piersi lub różnorodne zmiany na skórze, ból, wyciek z brodawki,

złuszczenie się okolicy brodawki. Wiele z objawów pojawia się dopiero w przypadku większego zaawansowania choroby [35].

Do typowych objawów przedmiotowych i podmiotowych należą:

- 1) guz piersi wyczuwalny palpacyjnie;
- 2) zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka;
- 3) wciągnięcie skóry lub brodawki;
- 4) zmiany skórne na brodawce lub wokół niej;
- 5) wyciek (w szczególności krwisty) z brodawki;
- 6) zaczerwienienie i zgrubienie skóry (tzw. objaw „skórki pomarańczy”);
- 7) poszerzenie żył skóry sutka;
- 8) owrzodzenie skóry sutka;
- 9) powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym [43]

3.7. Rozpoznanie

Podejrzanie nowotworu wysuwane jest na podstawie stwierdzenia guzka w piersi bądź zmiany skórnej, które często zgłaszane jest przez chorą lub też obrazu nieprawidłowej zmiany w mammografii [43].

Potwierdzenia rozpoznania dokonuje się na podstawie badania cytologicznego lub histologicznego materiału pobranego metodą biopsji. Pozostałe badania pomocnicze (laboratoryjne i obrazowe) służą określeniu stopnia zaawansowania choroby oraz wydolności narządowej przed rozpoczęciem leczenia. Zaawansowanie raka piersi określa się na podstawie klasyfikacji TNM [43].

Do badań pomocniczych zalicza się:

- 1) mammografię (MMG);
- 2) rentgenografię klatki piersiowej;
- 3) badanie ultrasonograficzne lub komputerową tomografię jamy brzusznej i miednicy mniejszej;
- 4) scyntyografię kości [41].

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

- ER i PgR;
- HER2 [34].

Umożliwia ona zastosowanie odpowiedniej metody leczenia, ukierunkowanej na konkretny typ biologiczny nowotworu [41].

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

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

Diagnoza	Stosowana metoda diagnostyki	Ocena wyników
Ekspresji ER i PgR	<ul style="list-style-type: none"> • Metoda immunohistochemiczna (IHC) w materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie • Metoda IHC z preparatów cytologicznych (np. aspiraty cienkoigłowe) utrwalonych w alkoholu (mniej wiarygodne). 	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena na podstawie wskaźnika Allreda (do oceny półilościowej) 6 stopniowa skala oceny ekspresji odsetka komórek dodatnich oraz 4-stopniowa skala intensywności tego odczytu. Aktualnie w kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn $\geq 1\%$ komórek raka uznaje się za dodatni
Stan HER2:		
Ekspresja HER 2	<ul style="list-style-type: none"> • Metoda IHC w materiale tkankowym (biopsja gruboigłowa, wycinek tkankowy) a nie cytologicznym 	<ul style="list-style-type: none"> • Stosuje się tu 4-stopniową skalę (0-3+), gdzie wynik 3+ oznacza wynik dodatni czyli obecność nadekspresji, wynik 2+: wynik niejednoznaczny i wymaga oceny liczby kopii genu, a wynik 0 i 1+ jako wynik ujemny
Amplifikacja kopii genu HER2	<ul style="list-style-type: none"> • Fluorescencyjna hybrydyzacja <i>in situ</i> (FISH) 	<ul style="list-style-type: none"> • Stosunek liczby kopii genu HER2 do liczby kopii chromosomu 17 wynosząca powyżej 2,2 wskazuje na obecność amplifikacji • Około 15-20% raków piersi HER2⁺ „dodatniego” wg IHC wykazuje amplifikację kopii genu HER2 w badaniu FISH.

Źródło: opracowanie własne na podstawie [41]

Ocena immunohistochemiczna pozwala na rozróżnienie poszczególnych fenotypów nowotworu piersi (ekspresję receptorów ER i PgR, stopień ekspresji i/lub amplifikacji onkogenu HER2 oraz indeks markera komórkowej proliferacji Ki-67). Stopień

ekspresji HER2 powinien być określany wyłącznie w materiale tkankowym (biopsja gruboigłowa, wycinek tkankowy), a nie cytologicznym, ponieważ do oceny niezbędne jest prawidłowe zachowanie błon komórkowych. Oceny dokonuje się półilościową metodą immunohistochemiczną (IHC), która pomimo faktu, iż jest wystandaryzowana to wiąże się z pewnym stopniem subiektywności. Dlatego powinno się ją przeprowadzać w pracowniach patomorfologicznych wykonujących dużą liczbę badań, gdzie personel jest wyszkolony i doświadczony. Metoda immunohistochemiczna pozwala klasyfikować próbki od 0, 1+, 2+ i 3+, z czego 3+ uważa się za wynik dodatni, a 2+ za wątpliwy [41].

Drugą metodą jest hybrydyzacja *in situ* (ISH), najczęściej fluorescencyjna (FISH), która pozwala na ilościową, bardziej obiektywną ocenę amplifikacji genu, wyrażoną, jako stosunek liczby kopii genu HER2 do liczby kopii chromosomu 17 w komórce nowotworowej. Wartość wskaźnika powyżej 2,2 oznacza amplifikację. Około 15–20% raków piersi określonych, jako HER2 2+ metodą IHC wykazuje amplifikację genu HER2 w FISH i wynik oceniany jest jako pozytywny, potwierdzający HER2 „dodatniego” raka piersi [41].

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

3.8. Rokowanie i czynniki rokownicze

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

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

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

Średni odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w Polsce 74% [43].

Wzrost wiedzy na temat raka piersi oraz nowe możliwości terapeutyczne mają znaczący wpływ na poprawę przeżycia. Na podstawie badania populacyjnego prowadzonego w Stanach Zjednoczonych, w którym retrospektywnie oceniano 15 438 pacjentek z rejestru SEER (ang. *Surveillance, Epidemiology and End Results*) można wnioskować, iż mediana przeżycia wzrosła z 16 miesięcy przy rozpoznaniu w latach 1988–1993 do 20 miesięcy, gdy bierzemy pod uwagę rozpoznania w latach 1999–2003 [19].

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

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

Większość doniesień łączy amplifikację i/lub nadekspresję HER2 ze złym rokowaniem w przypadkach nowotworów z przerzutami do węzłów chłonnych i bez nich [70]. Na podstawie metaanalizy 47 badań (15 248 pacjentek) można wnioskować, iż w przypadku 60% badań (obejmujących 67% populacji) nadekspresja HER2 była niezależnym, niekorzystnym czynnikiem rokowniczym, natomiast w odniesieniu do dalszych 28% badań (obejmujących 25% populacji) wykazano znaczenie prognostyczne HER2”dodatniego” z użyciem analizy jednoczynnikowej. Tylko 13% badań (obejmujących 8% populacji) nie potwierdziło związku przyczynowo skutkowego pomiędzy rokowaniem a cechą HER2”dodatniego” [57]. Rokowanie pogarsza się wraz ze wzrostem liczby kopii genu HER2 [40].

Określenie nadmiernej ekspresji białka HER2 należy do rutynowych elementów badania patomorfologicznego w przypadku naciekającego raka piersi oraz, w miarę możliwości, w przypadkach nawrotu nowotworu. Ma znaczenie predykcyjne dla terapii anty-HER2 [34].

Istotnym z czynników predykcyjnych jest stan ER i PgR. Chore na raka piersi bez ekspresji receptorów steroidowych nie są podatne na leczenie hormonalne. Ekspresja tych receptorów ma wpływ na mniejszą wrażliwość na chemioterapię i lepsze rokowanie [34].

3.9. Leczenie

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

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

Metody leczenia raka piersi [43]:

- metody operacyjne:
 - mastektomia – metoda polegająca na amputacji piersi wraz z węzłami chłonnymi pachy, bez naruszania mięśnia piersiowego (jeżeli nowotwór nie nacieka do powięzi mięśnia piersiowego większego), lub z usunięciem całego mięśnia piersiowego (jeżeli guz jest bardzo duży lub nacieka do powięzi mięśnia piersiowego). Mastektomię wykonuje się u chorych w I i II stopniu zaawansowania choroby, a u chorych z III stopniem zaawansowania po wcześniejszej radioterapii indukcyjnej;
 - operacja oszczędzająca (BCT, ang. *breast conserving treatment*) polegająca na wycięciu guza w granicy zdrowych tkanek, jak również węzłów chłonnych pachy (jeżeli w biopsji węzła wartowniczego¹

¹ Biopsja węzła wartowniczego jest to procedura diagnostyczna pozwalająca wiarygodnie ocenić stan pachowych węzłów chłonnych [41]

wykazano obecność przerzutów). BCT jest uzupełniana zawsze radioterapią oraz chemioterapią lub hormonoterapią w zależności od wskazań. . Wykonuje się ją u chorych w 0, I, II stadium choroby, jeżeli największy wymiar guza nie przekracza 3 cm;

- biopsja węzła wartowniczego, badanie wykonywane u kobiet, u których w badaniu klinicznym stwierdza się wolne od przerzutów (z wyjątkiem obecności pojedynczych komórek raka lub mikroprzerzutów) pachowe węzły chłonne (cecha N0), w przypadku stwierdzenia przerzutów w węzle wartowniczym należy wykonać limfadenektomię pachową (usunięcie pachowych węzłów chłonnych), brak przerzutów pozwala na uniknięcie niniejszego zabiegu;
- radioterapia – najczęściej stosowana po operacji tzw. uzupełniająca/adjuwantowa;
- leczenie systemowe:
 - uzupełniające leczenie systemowe – stosuje się u większości chorych po radykalnym leczeniu operacyjnym w celu zniszczenia mikroprzerzutów, niewykrywalnych klinicznie:
 - chemioterapia – stosowana głównie w przypadku raków „potrójnie ujemnych” oraz innych typów biologicznych w zależności od czynników rokowniczych, w terapii skojarzonej z trastuzumabem w przypadku guzów HER2”dodatniego” i w większości podtypu luminalnego B HER2”ujemnego” Zazwyczaj chemioterapia jest przeprowadzana w 4-6 cyklach co 21 dni. Rozpoczyna się ją nie później niż po 8 tygodniach od operacji. Najczęściej stosowanym lekiem jest doksorubicyna; leczenie trastuzumabem prowadzi się w skojarzeniu z chemioterapia a następnie w monoterapii tak aby całość leczenia trwała 1 rok. Zastosowanie trastuzumabu w leczeniu uzupełniającym chorych na HER2”dodatniego” raka piersi znacząco poprawiło rokowanie w tej grupie chorych powodując 50% względne obniżenie ryzyka nawrotu oraz 30%-zmniejszenie ryzyka zgonu;

- hormonoterapia uzupełniająca – stosowana u chorych z obecnością ekspresji receptorów estrogenowych i/lub progestagenowych. Może być stosowana jako terapia samodzielna, w przypadku gdy występuje małe prawdopodobieństwo nawrotu, lub też po uprzednio zastosowanej chemioterapii w przypadkach gdy ryzyko nawrotu lub rozsiewu jest średnie lub duże.. U kobiet przed menopauzą stosuje się tu: leuprorelinę i goserelinę (analogi LHRH) w terapii skojarzonej z tamoksyfenem, niekiedy operacyjne usunięcie jajników bądź też ich napromieniowanie w skojarzeniu z tamoksyfenem albo monoterapię tamoksyfenem. U kobiet po menopauzie: inhibitory aromatazy (w monoterapii lub sekwencyjnie z tamoksyfenem) lub monoterapię tamoksyfenem;
- leczenie systemowe chorych na raka piersi w stadium uogólnionym – stosowane u chorych z przerzutami odległymi, w celu uzyskania remisji ognisk przerzutowych lub też łagodzenia objawów zaawansowanego nowotworu oraz spowolnienia tempa przebiegu nowotworu. Najczęściej stosuje się tu: docetaksel, paklitaksel, winorelbinę czy kapecytabinę. W przypadku raka HER2”dodatniego” stosuje się trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy u chorych z obecnością ekspresji receptorów estrogenowych lub przeciwwskazaniem dla chemioterapii – przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi HER2. Jeżeli występuje oporność na trastuzumab, zaleca się zastosowanie lapatynibu (wewnątrzkomórkowego inhibitora kinazy tyrozynowej receptorów HER1 i HER2). Można stosować się także hormonoterapię, w przypadku raka ze stwierdzoną obecnością receptorów estrogenowych i progesteronowych, m.in. przy wolnym przebiegu nowotworu, lokalizacji pozamięszkowej lub bezobjawowym ich zajęciu, , obecności przeciwwskazań do chemioterapii. Stosuje się tu: tamoksyfen, fulwestrant, inhibitory aromatazy, progestageny oraz ablację jajników metodą chirurgiczną, napromienianiem bądź farmakologiczną [43].

3.9.1. Wytyczne zagraniczne dotyczące leczenia wczesnego i przerzutowego raka piersi HER2”dodatniego”

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 18 wytycznych opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące standardy postępowania w leczeniu raka piersi, w tym 9 zawierających opis leczenia wczesnego stadium raka piersi i 9 zawierających opis leczenia zaawansowanego raka piersi.

Wytyczne dotyczące leczenia wczesnego raka piersi:

- Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, Amerykańska Organizacja Zrzeszająca Onkologów) z 2013 roku dotyczące leczenia chorych na raka piersi [45];
- Wytyczne *Alberta Health Services* (AHS, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta) z 2013 roku dotyczące leczenia chorych na wczesne stadium raka piersi HER2”dodatniego” [5];
- Wytyczne *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE) z 2013 roku (3. wydanie) dotyczące leczenie raka piersi [10];
- Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z 2013 roku dotyczące leczenia chorych na wczesne stadium raka piersi HER2”dodatniego” [22];
- Wytyczne *The 13th St Gallen International Breast Cancer Conference* (St Gallen, 13-tej międzynarodowej konferencji dotyczącej raka piersi) z roku 2013 dotyczące leczenia chorych na wczesne stadium raka piersi HER2”dodatniego” [37];
- Wytyczne *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM, hiszpańskie towarzystwo onkologiczne) z roku 2010 dotyczące leczenia wczesnego raka piersi [21];

- Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2009 roku dotyczące metod leczenia chorych na wczesne stadium raka piersi HER2⁺ „dodatniego” [47];
- Wytyczne *World Health Organization* (WHO, Światowa organizacja zdrowia) z 2006 roku dotyczące metod leczenia chorych na raka piersi [75];
- Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, Szkockie Wytyczne Międzyuczelniane) z 2005 roku dotyczące postępowania z rakiem piersi u kobiet [59];

Wytyczne dotyczące leczenia przerzutowego raka piersi:

- Wytyczne *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE) z 2013 roku (2. wydanie) dotycząca leczenia raka piersi [10];
- Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN, Amerykańska Organizacja Zrzeszająca Onkologów) z roku 2013 dotyczące leczenia raka piersi [45];
- Wytyczne *European Society for Medical Oncology* (ESMO, Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej) z roku 2012 dotyczące diagnostyki i leczenia uogólnionego raka piersi lub ze wznową miejscową [24];
- Wytyczne *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM, hiszpańskie towarzystwo onkologiczne) z roku 2010 dotyczące leczenia przerzutowego raka piersi [9];
- Wytyczne *Alberta Health Service* (AHS, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w kanadyjskiej prowincji Alberta) z 2009 roku dotyczące stosowania taksanów w leczeniu uogólnionego raka piersi [6];
- Wytyczne *Central European Cooperative Oncology Group* (CECOG) z 2009 roku dotyczące leczenia farmakologicznego przerzutowego raka piersi [16];
- Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną

technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z roku 2009 dotyczące diagnostyki i leczenia zaawansowanego raka piersi, w tym również przerzutowego raka piersi [46];

- Wytyczne *World Health Organization* (WHO, Światowa organizacja zdrowia) z 2006 roku dotyczące metod leczenia chorych na raka piersi [75];
- Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, Szkockie Wytyczne Międzyuczelniane) z roku 2005 dotyczące postępowania z rakiem piersi u kobiet [59].

W odnalezionych wytycznych nie uwzględniono zastosowania trastuzumabu s.c. u chorych na wczesnego lub przerzutowego raka piersi HER2”dodatniego”. Jest to spowodowane brakiem rejestracji badanej interwencji w analizowanych wskazaniach w trakcie wydawania wytycznych.

LECZENIE WCZESNEGO RAKA PIERSI HER2”dodatniego”

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


[Redacted text block]

Tabela 8.

Opis wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia chorych na wczesne stadium raka piersi

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

[Redacted]	T
[Redacted]	T
[Redacted]	T
[Redacted]	T
[Redacted]	
[Redacted]	T

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

[Redacted]	T
[Redacted]	
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■ ■



	T
[REDACTED]	
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■
[REDACTED]	■

[Redacted]	T
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■

[Redacted]	T
[Redacted]	
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■
[Redacted]	■ ■
[Redacted]	

[REDACTED]	T
[REDACTED]	-
[REDACTED]	
[REDACTED]	-

[Redacted]	T
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	

	
<p>[Redacted text]</p>	
<p>[Redacted text]</p>	

[Redacted]	T
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	-

	T
[Redacted text]	
[Redacted text]	
[Redacted text]	■
[Redacted text]	■
[Redacted text]	■
[Redacted text]	■
[Redacted text]	■

[Redacted]	
[Redacted]	

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych [45, 5, 10, 22, 37, 21, 47, 75, 59]

LECZENIE PRZERZUTOWERGO RAKA PIERSI HER2”dodatniego”

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 9.

Opis wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia chorych na przerzutowego stadium raka piersi (w tym HER2”dodatniego”)

T		T
T	[Redacted content]	T
T	[Redacted content]	T

T	[REDACTED]	T
T	[REDACTED]	T
T	[REDACTED]	T
T	[REDACTED]	T
T	[REDACTED]	T
T	[REDACTED]	T
T	[REDACTED]	T

T		T
	[REDACTED]	
	[REDACTED]	T
	[REDACTED]	T
	[REDACTED]	T
	[REDACTED]	T

T		T
	<p>[Redacted text]</p>	-

T		T
E		■
T		■
T		■
T		■

T		T
I		
[Redacted]		
E	[Redacted]	[Redacted]

T		T
	<p>[Redacted text]</p>	
[Redacted text]		

T		T
E	<ul style="list-style-type: none">• [redacted]	-
[redacted]		
F	[redacted]	-

T		T
	<p>[Redacted text]</p>	

T		T
T	[REDACTED]	[REDACTED]
E	[REDACTED]	[REDACTED]
F	[REDACTED]	[REDACTED]
F	[REDACTED]	[REDACTED]

T		T
F	[Redacted text]	-
F	[Redacted text]	-
T	[Redacted text]	-

T		T
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

T		T
	[Redacted]	
[Redacted]		
F	[Redacted]	F
F	[Redacted]	F
F	[Redacted]	F

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych wytycznych [10, 45, 24, 9, 6, 16, 46, 75, 59]

3.9.2. Rekomendacje zagraniczne

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

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 9 rekomendacji opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące poszczególne leki stosowane w leczeniu wczesnego stadium raka piersi oraz 14 rekomendacji dotyczących stosowanie produktów leczniczych stosowanych w leczeniu przerzutowego raka piersi.

W odnalezionych rekomendacjach nie oceniano trastuzumabu podawanego podskórnie. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Rekomendacje dotyczące leczenia wczesnego stadium raka piersi:

- Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS) z roku 2013 dotycząca wpisania trastuzumabu na listę leków stosowanych w leczeniu zamkniętym raka miejscowo zaawansowanego (w tym zapalnego) lub guza > 2 cm

średnicy w leczeniu skojarzonym z neoadjuwantową chemioterapią, po której następuje terapia adjuwantowa trastuzumabem [29];

- Rekomendacja *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG, walijska agencja oceny technologii medycznych) z 2012 roku dotycząca stosowania trastuzumabu w leczeniu wczesnego raka piersi [8];
- Rekomendacja *All Wales Medicine Strategy Group* (AWMSG, walijska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2012 dotycząca trastuzumabu w skojarzeniu z chemioterapią neoadjuwantową, następnie terapia adjuwantowa w leczeniu wczesnego raka piersi HER2”dodatniego” miejscowo zaawansowanego (w tym zapalnego) lub guzach > 2 cm średnicy HER [7];
- Rekomendacja *Cancer Care Ontario* (CCO, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z 2011 roku dotycząca adjuwantowej terapii trastuzumabem chorych na wczesne stadium raka piersi HER2”dodatniego” [14];
- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej zajmujący się oceną technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) z 2009 roku dotycząca adjuwantowej terapii trastuzumabem chorych na wczesne stadium raka piersi HER2”dodatniego” [47];
- Rekomendacja IQWiG (niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) z 2008 roku dotycząca trastuzumabu w leczeniu raka piersi HER2”dodatniego” [32];
- Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS), z roku 2006 dotycząca wpisania trastuzumabu na listę leków stosowanych w lecznictwie zamkniętym do adjuwantowego leczenia trastuzumabem raka piersi z nadekspresją HER2, po przeprowadzonym operacyjnym usunięciu guza oraz chemioterapii (neoadjuwantowej i adjuwantowej) jak również radioterapii jeżeli możliwa była do stosowania [28];

- Rekomendacja *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC, Australijska Agencja HTA, która tworzy rekomendacje dotycząca poszczególnych terapii dla Australijskiego Ministerstwa Zdrowia) z 2006 roku dotycząca leczenia trastuzumabem chorych na wczesne stadium raka piersi HER2”dodatniego” [71];
- Rekomendacja *Scottish Medicines Consortium* (SMC, część Healthcare Improvement Scotland (HIS), które wydaje opinie i rekomendację na temat nowo zarejestrowanych leków) z 2006 roku dotycząca adjuwantowej terapii trastuzumabem chorych na wczesne stadium raka piersi HER2”dodatniego” [65].

Rekomendacje dotyczące leczenia przerzutowego raka piersi:

Rekomendacje dotyczące trastuzumabu:

- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z roku 2012 dotycząca trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w I linii leczenia uogólnionego raka piersi HER2”dodatniego” [46];
- Rekomendacja *South Central Priorities Committees (SCPC)* z *National Health Service (NHS)* z roku 2011 dotycząca trastuzumabu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi HER2”dodatniego” u chorych, które wcześniej przyjmowały trastuzumab w leczeniu raka piersi HER2 (+) [68];
- Rekomendacja *Cancer Care Ontario* (CCO, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z roku 2011 dotycząca trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselem lub z docetakselem w leczeniu chorych na raka piersi z przerzutami HER2”dodatniego” [15];
- Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS) z roku 2008 dotycząca trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu chorych na uogólnionego raka piersi HER2”dodatniego”, po menopauzie, nieleczonych wcześniej trastuzumabem [27];

- Rekomendacja IQWiG (niem. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) z 2008 roku dotycząca trastuzumabu w leczeniu raka piersi HER2”dodatniego” [32];
- Rekomendacja *Scottish Medical Consortium* (SMC) z roku 2007 dotycząca trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu uogólnionego raka piersi [64];
- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z roku 2002 dotycząca leczenia trastuzumabem przerzutowego raka piersi [49].

Rekomendacje dotyczące lapatynibu:

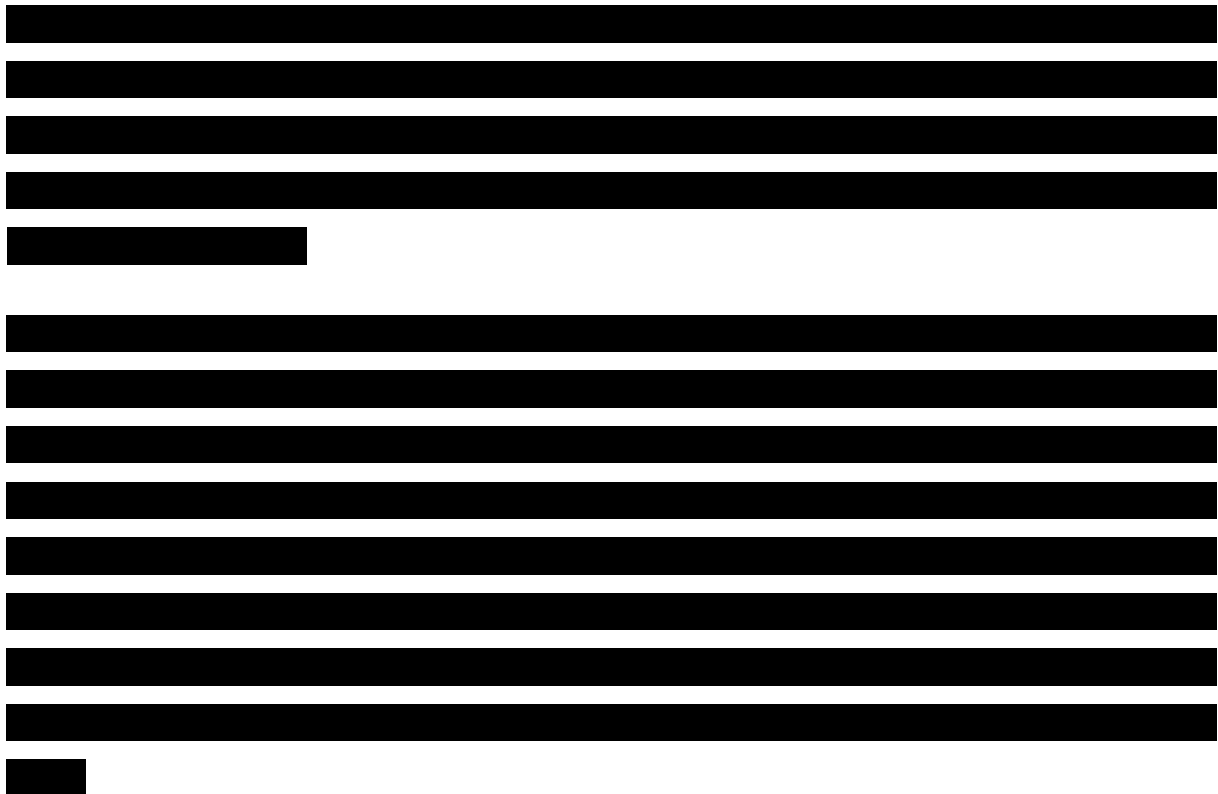
- Rekomendacja *Cancer Care Ontario* (CCO, organizacja zapewniająca opiekę medyczną w dziedzinie onkologii w kanadyjskiej prowincji Ontario) z roku 2012 dotycząca lapatynibu w skojarzeniu z letrozolem w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na uogólnionego raka piersi HER2”dodatniego” oraz które nie mają przeciwwskazań do stosowania hormonoterapii [13];
- Rekomendacja *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) z roku 2012 dotycząca lapatynibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na uogólnionego raka piersi HER2”dodatniego” w I linii [50];
- Rekomendacja *Scottish Medical Consortium* (SMC) z roku 2012 dotycząca lapatynibu w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy w leczeniu uogólnionego raka piersi z nadekspresją HER2 (ErbB2) i z obecnością receptorów hormonalnych w skojarzeniu z inhibitorami aromatazy u kobiet po menopauzie, u których nie jest wskazana chemioterapia (chorzy w badaniu nie byli wcześniej leczeni trastuzumabem ani inhibitorami aromatazy) [63];
- Rekomendacja *Haute Autorité de Santé* (HAS, francuska agencja oceny technologii medycznych) z roku 2010 dotycząca lapatynibu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w leczeniu kobiet po menopauzie chorych na uogólnionego raka piersi HER2”dodatniego”, z przeciwwskazaniami do chemioterapii, nieleczonych wcześniej trastuzumabem ani inhibitorem aromatazy [30];

Rekomendacje dotyczące bewacyzumabu:

- Rekomendacja *Scottish Medical Consortium (SMC)* z roku 2012 dotycząca bewacyzumabu w skojarzeniu z kapecytabiną w I linii leczenia chorych z uogólnionym rakiem piersi, u których niewskazane jest leczenie taksanami lub antracyklinami [61];
- Rekomendacja *Scottish Medical Consortium (SMC)* z roku 2007 dotycząca bewacyzumabu w skojarzeniu z paklitakselem w I linii leczenia chorych na uogólnionego raka piersi [60];

Rekomendacje dotyczące kapecytabiny w schemacie z docetakselem:

- Rekomendacja *Scottish Medical Consortium (SMC)* z roku 2003 dotycząca kapecytabiny w leczeniu uogólnionego raka piersi jako monoterapia u chorych leczonych wcześniej antracyklinami i taksanem, oraz w skojarzeniu z docetakselem u chorych nieleczonych wcześniej antracyklinami [62].

Leczenie wczesnego raka piersi HER2” dodatniego”

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 10.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia chorych na wczesne stadium raka piersi

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

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

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji [7, 8, 14, 28, 32, 25, 50, 65, 71]

Leczenie przerzutowego raka piersi

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

Tabela 11.
Podsumowanie zagranicznych rekomendacji, dotyczących leczenia przerzutowego raka piersi, w tym HER2” dodatniego”

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

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

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

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

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

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie zagranicznych rekomendacji [7, 13, 27, 32, 30, 50, 49, 63, 64, 60 61, 62, 68]

3.9.3. Wytyczne i rekomendacje polskie

[Redacted text block]

LECZENIE WCZESNEGO RAKA PIERSI HER2”dodatniego”

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

LECZENIE PRZERZUTOWEGO RAKA PIERSI

Wytyczne dotyczące I linii leczenia uogólnionego rak piersi (IV stopień HER2”dodatniego”

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 12.**Podsumowanie polskich wytycznych dotyczących leczenia raka piersi na podstawie zaleceń Polskiej Unii Onkologii z 2011 roku**

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

Rekomendacje i stanowiska Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 13**Opis rekomendacji polskich dotyczących leczenia chorych na wczesne stadium raka piersi oraz na raka piersi z przerzutami, wykazującego nadekspresję lub amplifikację HER2**

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

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie rekomendacji AOTM [2, 3, 4]

3.9.4. Leczenia raka piersi HER2”dodatniego” we wczesnym stadium lub z przerzutami według zagranicznych i polskich wytycznych oraz rekomendacji – podsumowanie

Wytyczne i rekomendacje dotyczące leczenia wczesnego raka piersi HER2”dodatniego”

[Redacted content]

Wytyczne i rekomendacje dotyczące leczenia uogólnionego raku piersi HER2”dodatniego”

[Redacted content]

3.9.5. Program lekowy leczenia raka piersi

Obecnie zgodnie z *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.* w Polsce obowiązuje *Program lekowy leczenia raka piersi* [51]. W ramach tego programu lekowego finansowane jest ze środków publicznych leczenie adjuwantowe raka piersi trastuzumabem oraz leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną. Chorzy kwalifikowani do powyższego programu lekowego muszą mieć przede wszystkim potwierdzoną nadekspresję receptora HER2 lub amplifikację genu HER2 w komórkach raka.

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

4. Interwencja – trastuzumab w podaniu podskórnym

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

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

4.1. Działanie leku

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

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

Jedną z substancji pomocniczych, dodanych do trastuzumabu s.c. jest rekombinowana ludzka hialuronidaza (rHuPH20), która odwracalnie rozkłada hialuronian, tworzący połączenia międzykomórkowe w tkance podskórnej. Umożliwia to rozłożenie objętości wstrzykiwanego leku na większym obszarze, co powoduje, że szybkie (5 min) podanie podskórne dużej objętości (5 ml) produktu leczniczego Herceptin® s.c. jest bezbolesne [56].

4.2. Zarejestrowane wskazanie

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

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

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

- po operacji, chemioterapii (neoadiuwantowej lub adiuwantowej) oraz radioterapii (jeżeli jest stosowana);
- po chemioterapii adiuwantowej z doksorubicyną i cyklofosfamidem, w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem;
- w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny;

- w skojarzeniu z chemioterapią neoadiuwantową i następnie w terapii adiuwantowej opartej o lek Herceptin® w miejscowo zaawansowanym (w tym zapalnym) raku piersi lub w przypadku guza o średnicy > 2 cm.

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

4.3. Dawkowanie i sposób przyjmowania

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

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

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

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

Dawkę 600 mg należy podawać wyłącznie w postaci wstrzyknięcia podskórnego trwającego 2–5 minut. Zastrzyk należy podawać zamiennie w lewe i prawe udo. Kolejne zastrzyki należy podawać w miejscu oddalonym od miejsca podawania poprzedniego o przynajmniej 2,5 cm. Nie należy podawać zastrzyku w miejscu, w którym skóra jest zaczerwieniona, posiniaczona, bolesna lub stwardniała. Jeżeli

podczas terapii produktem Herceptin® stosowane są inne leki podawane podskórnie, należy wstrzykiwać je w innym miejscu. Pacjentów należy obserwować, przez co najmniej sześć godzin po pierwszym wstrzyknięciu leku oraz przez dwie godziny po kolejnych wstrzyknięciach pod kątem objawów reakcji związanych z podaniem leku [18].

4.4. Działania niepożądane

Działania niepożądane dla trastuzumabu s.c. zostały opisane w Rozdziale: *Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych w Analizie klinicznej* [25].

5. Wybór i charakterystyka potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych)

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

Natomiast, zgodnie z treścią *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [57] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwszy *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

[Redacted text block]

Wczesne stadium raka piersi

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Przerzutowy rak piersi

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1. Trastuzumab i.v.

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

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

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) trastuzumab należy do grupy farmakoterapeutycznej: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; cytostatyki; pozostałe leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne; kod ATC: L 01 X C 03 [44].

5.1.1. Działanie leku

Trastuzumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które łączy się wybiórczo z antygenem- receptorem ludzkiego naskórkowego

czynnika wzrostu typu 2 (HER2). Poprzez zwiążanie się z subdomeną IV, związaną z błoną w regionie zewnątrzkomórkowej domeny receptora HER2, hamuje niezależne od ligandu, przekazywanie sygnału przez HER2 i zapobiega aktywacji HER2. Powoduje to zahamowanie proliferacji komórek guza.

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

5.1.2. Zarejestrowane wskazanie

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

Rak piersi z przerzutami

„Herceptin® jest wskazany w leczeniu pacjentów z HER2”dodatniego” rakiem piersi z przerzutami:

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

hormonalnych, u których doszło do rozwoju choroby nowotworowej z przerzutami, nieleczonych wcześniej trastuzumabem” [17].

Wczesne stadium raka piersi

„Produkt Herceptin® jest wskazany do leczenia pacjentów z HER2”dodatniego” rakiem piersi:

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

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

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

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

5.1.3. Dawkowanie i sposób podawania

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

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

„Schemat trzytygodniowy

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

Schemat tygodniowy

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

Tabela 14.

Charakterystyka trzytygodniowego i tygodniowego schematu podania dożylnego trastuzumabu na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin®*

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie [17]

„Stosowanie w skojarzeniu z paklitakselem lub docetakselem

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

Stosowanie w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy

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

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

Schemat trzytygodniowy

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

Schemat tygodniowy

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

Sposób podawania

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

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

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

5.1.4. Działania niepożądane

Działania niepożądane dla trastuzumabu i.v. zostały opisane w rozdziale: Rozdziale: *Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w Charakterystykach Produktów Leczniczych w Analizie klinicznej* [25].

6. Analiza systemu refundacji

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

Trastuzumab znajduje się w *Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.*, (część B – *Leki dostępne w ramach programu lekowego*) regulowanym *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.* [51]. Na podstawie *Obwieszczenia Ministra Zdrowia (załącznik B.9. Leczenie raka piersi)* [51] stwierdzono, że produkt Herceptin® w podaniu dożylnym jest refundowany w adjuwantowym leczeniu wczesnego stadium raka piersi HER2”dodatniego” oraz w leczeniu przerzutowego raka piersi HER2”dodatniego”.

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

Tabela 15.

Ceny refundowanego preparatu trastuzumabu i.v. (Herceptin®) na podstawie programu lekowego leczenia raka piersi

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

Źródło: opracowanie własne na podstawie [51]

6.2. Sposób finansowania trastuzumabu s.c.

W wyniku przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia stwierdzono, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



7. Proponowane kierunki analityczne i zakres analiz

7.1. Analiza kliniczna

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

Przegląd zostanie wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [57] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [31]. Do analizy klinicznej zostaną włączone badania spełniające kryteria włączenia, zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka):

Etap I (opracowania wtórne):

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z rakiem piersi HER2”dodatniego” we wczesnym stadium (kwalifikujący się do leczenia adjuwantowego) lub z przerzutami;
- **interwencja:** trastuzumab w podaniu podskórnym w monoterapii lub w schemacie z chemioterapią, w dawce skoncentrowanej 600 mg / 5 ml;
- **metodyka:** opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy, spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r.* [57])). Dodatkowym kryterium

był język publikacji – włączono przeglądy w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. badanie przeprowadzone na zdrowych mężczyznach, chorzy z rakiem piersi bez potwierdzonej nadekspresji lub amplifikacji genu HER2 lub z brakiem tych stanów;
- **interwencja:** interwencja inna niż wyżej wymieniona, np.: trastuzumab w podaniu dożylnym w różnych dawkach, jak również trastuzumab w podaniu podskórnym, ale w dawce określonej na podstawie masy ciała a nie w postaci skoncentrowanej dawki 600 mg / 5 ml;
- **metodyka:** badania pierwotne, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków (ang. *case-series*), opracowania poglądowe, publikacje w innych językach niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Etap II (badania pierwotne):

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** chorzy z rakiem piersi HER2" dodatniego" we wczesnym stadium (kwalifikujący się do leczenia adjuwantowego) lub z przerzutami;
- **interwencja:** trastuzumab w podaniu podskórnym w monoterapii lub w schemacie z chemioterapią, w dawce skoncentrowanej 600 mg/ 5 ml;
- **komparatory:**
 - trastuzumab w podaniu dożylnym musi być podawany w jednym z dwóch schematów dawkowania: 1-tygodniowym (dawka nasycająca 4 mg/kg m.c., dawka podtrzymująca 2 mg/kg) lub 3 tygodniowym (dawka nasycająca 8 mg/kg m.c., dawka podtrzymująca 6 mg/kg);

- trastuzumab podawany dożylnie w monoterapii (w przypadku porównania z trastuzumabem podawanym podskórnie w monoterapii);
- trastuzumab podawany dożylnie w schemacie z chemioterapią (w przypadku porównania z trastuzumabem podawanym podskórnie w schemacie z chemioterapią)²;
- brak komparatora w przypadku badania jednoramiennych.
- **punkty końcowe:** nie zastosowano żadnego ograniczenia;
- **metodyka:** badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa analizowanej interwencji³), abstrakty konferencyjne, publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, opublikowane w postaci pełnego tekstu.

Kryteria wykluczenia badań:

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

² Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej muszą być jednakowe schematy chemioterapii

³ Nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

- **punkty końcowe:** nie dotyczy, gdyż nie zastosowano żadnego ograniczenia;
- **metodyka:** opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Analiza kliniczna zostanie najprawdopodobniej przeprowadzona na podstawie wyników badania randomizowanego *HannaH* (publikacja *Ismael 2012*) [33], w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii TRAS s.c. względem terapii TRAS i.v. w leczeniu raka piersi HER2”dodatniego”, a także na podstawie badania *PrefHer* [54], oceniającego preferencję chorych i satysfakcję personelu medycznego z podania podskórnego bądź dożylnego TRAS.

7.1.1. Wyniki analizy klinicznej

[Redacted content]

[REDACTED]

7.2. Analiza ekonomiczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2.1. Wyniki analizy ekonomicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3.1. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

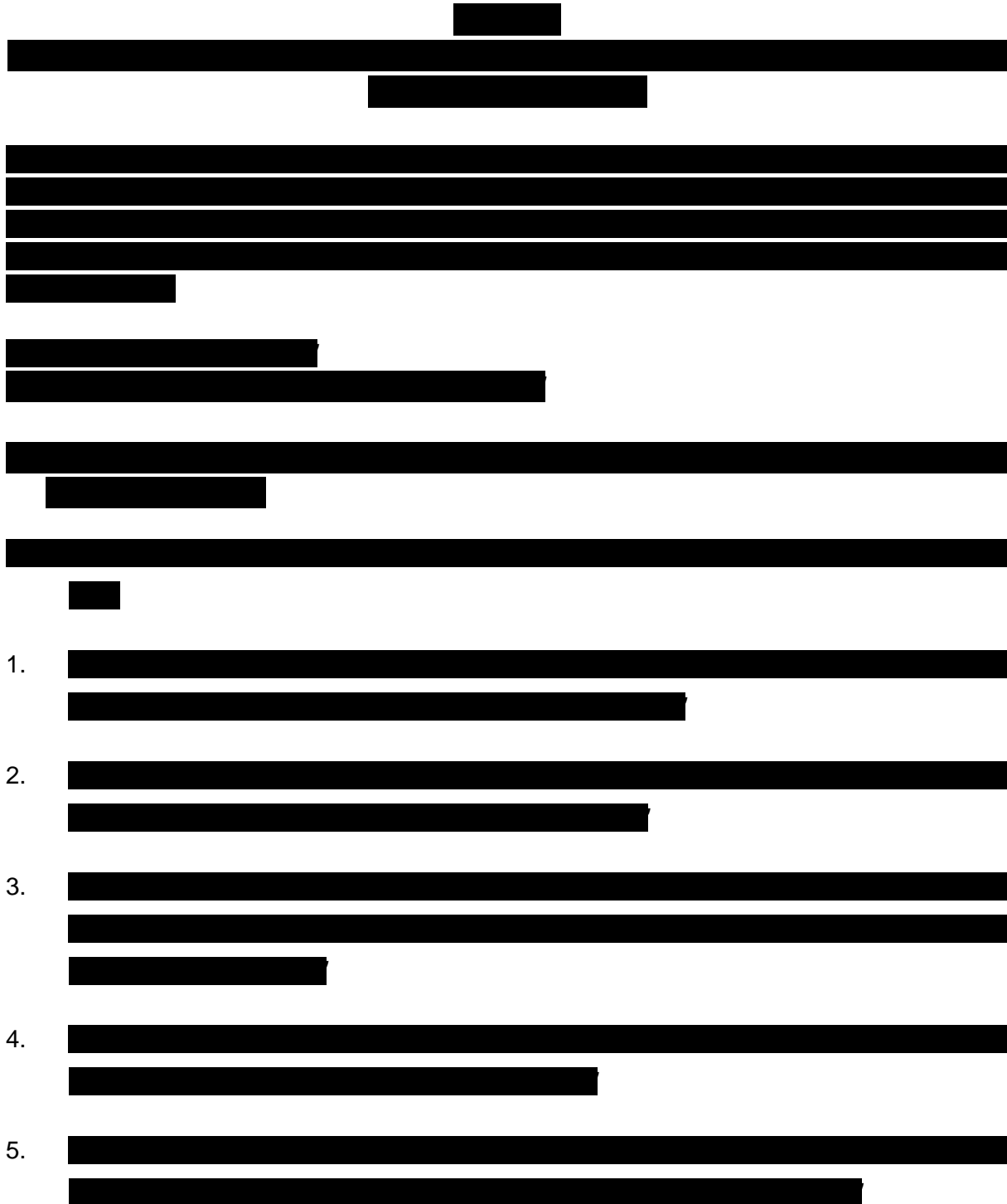
[REDACTED]

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

[REDACTED]

8. Załączniki

8.1. Wyniki badania ankietowego



6. [redacted]
[redacted]

7. [redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

a. [redacted]
[redacted]

[redacted]

b. [redacted]
[redacted]

c. [redacted]
[redacted]

d. [redacted]
[redacted]

[redacted]

[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]

[Redacted]

- e. [Redacted]
- f. [Redacted]
- g. [Redacted]
- h. [Redacted]
- i. [Redacted]
- j. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

8. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]
[Redacted]

[Redacted]

9. [Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

10. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2. [Redacted text block]

3. [Redacted text block]

4. [Redacted text block]

5. [Redacted text block]

6. [Redacted text block]

7. [Redacted text block]

8.

[REDACTED]

[REDACTED]

a.

[REDACTED]

b.

[REDACTED]

c.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- d. [REDACTED]
- e. [REDACTED]
- f. [REDACTED]
- g. [REDACTED]
- h. [REDACTED]
- i. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

9. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

10. [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

11. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]



- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
1. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
2. [REDACTED]
- [REDACTED]
3. [REDACTED]
- [REDACTED]
4. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
5. [REDACTED]
- [REDACTED]
6. [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
7. [REDACTED]
- [REDACTED]
8. [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

a. [REDACTED]

[REDACTED]

b. [REDACTED]

[REDACTED]

c. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

e. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

a. [REDACTED]

- b. [REDACTED]
c. [REDACTED]
d. [REDACTED]
e. [REDACTED]
f. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

12. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

14. [REDACTED]
[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

15. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]



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

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

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>przypadku nieobecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha pN0);</p> <ul style="list-style-type: none"> wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (ang. <i>multiple gated acquisition scan</i> – angiografia izotopowa wielobramkowa) (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; wykluczenie ciąży. <p>Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem albo lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną</p> <p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> histologiczne rozpoznanie raka piersi z przerzutami (IV stopień) - (dla trastuzumabu i lapatynibu z kapecytabiną); udokumentowane niepowodzenie chemioterapii z użyciem antracyklin lub z przeciwwskazaniami do stosowania antracyklin (dla trastuzumabu stosowanego w skojarzeniu z lekiem o działaniu cytotoksycznym); udokumentowane niepowodzenie leczenia z użyciem przynajmniej 2 schematów chemioterapii z użyciem antracyklin i taksanów (dla trastuzumabu stosowanego w monoterapii); udokumentowana progresja po poprzednim leczeniu trastuzumabem jest kryterium włączenia do leczenia lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną; udokumentowana nadekspresja receptora HER2 (wynik /3+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik /+ w badaniu FISH lub CISH); 	<p>prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem Zalecana początkowa dawka nasycająca wynosi 4 mg/kg m.c. Następnie podaje się cotygodniową dawkę leku 2 mg/kg m.c., rozpoczynając po upływie tygodnia od podania dawki nasycającej. Alternatywnie zalecany jest niższy schemat dawek nasycającej i podtrzymującej w monoterapii i leczeniu skojarzonym z paklitakselem, docetakselem lub inhibitorem aromatazy: Początkowa dawka nasycająca 8 mg/kg m.c., a następnie 6 mg/kg po 3 tyg, po czym 6 mg/kg powtarzane w 3 tyg odstępach, podawane we wlewie przez około 90 min. Leczenie trastuzumabem powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań istotnym znaczeniu klinicznym.</p> <p>Leczenie uogólnionego raka piersi lapatynibem w skojarzeniu z kapecytabiną Zalecana dawka dobową lapatynibu wynosi 1.250 mg (5 tabletek jednorazowo w ciągu doby – dawki dobowej nie należy dzielić). Leczenie lapatynibem należy prowadzić codziennie do wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Kapecytabinę w skojarzeniu z lapatynibem należy stosować w dobowej dawce 2.000mg/m² powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1- 14 w cyklach 21- dniowych.</p>	<p><u>Monitorowanie leczenia</u></p> <p>Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> morfologia krwi z rozmazem, poziom kreatyniny, poziom AlAT, poziom AspAT, stężenie bilirubiny, EKG. <p>Badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca) przeprowadzane w 9, 18, 27, 36 i 45 tygodniu oraz następnie w przypadku kontynuacji leczenia co trzy podania trastuzumabu.</p> <p>Paliatywne leczenie raka piersi</p> <p><u>Wykaz badań przy kwalifikacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badanie immunohistochemiczne lub FISH (ocena nadekspresji receptora HER2, obecność receptorów ER i PGR), morfologia krwi z rozmazem, poziom kreatyniny, poziom AlAT, poziom AspAT,

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> • stan sprawności 0-2 wg WHO; • prawidłowe wskaźniki czynności nerek; • prawidłowe wskaźniki czynności wątroby (możliwość kwalifikowania chorych z umiarkowanym wzrostem • aktywności transaminaz to znaczy do 3-krotnego wzrostu aktywności transaminaz w stosunku do wartości prawidłowych); • prawidłowe wskaźniki czynności szpiku; • wydolność serca wykazana na podstawie oceny klinicznej i badania ECHO lub MUGA (przed rozpoczęciem stosowania trastuzumabu) z frakcją wyrzutu lewej komory serca wynoszącą przynajmniej 50%; • nieobecność nasilonej duszności spoczynkowej związanej z zaawansowanym nowotworem; • wykluczenie ciąży. <p>Nieuzasadnione jest włączanie do leczenia trastuzumabem w ramach leczenia przerzutowego raka piersi świadczeniobiorców, u których zastosowano ten lek w leczeniu adjuwantowym raka piersi.</p> <p><u>Wyłączenie z programu:</u></p> <p>Leczenie adjuwantowe raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie przewodowego raka przedinwazyjnego, • zaawansowanie w stopniach I A oraz IIIB, IIIC i IV, • progresja choroby w trakcie stosowania leku, • niewydolność serca (klasa III lub IV według klasyfikacji NYHA, ang. New York Heart Association – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne), • niestabilność hemodynamiczna w przebiegu choroby wieńcowej lub zastawkowej wady serca oraz nadciśnienia tętniczego i innych sytuacji klinicznych (np. wieloletnia lub niekontrolowana cukrzyca), 		<ul style="list-style-type: none"> • stężenie bilirubiny, • USG jamy brzusznej, • RTG - klatki piersiowej lub badanie tomografii komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian), • scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej), • EKG, badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca); • konsultacja kardiologiczna <p><u>Monitorowanie leczenia</u></p> <p>Badanie przeprowadzane co 3 tygodnie</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi z rozmazem, • poziom kreatyniny, • poziom AIAT, • poziom AspAT, • stężenie bilirubiny. <p>Badania przeprowadzane co trzy podania trastuzumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • USG jamy brzusznej, • RTG klatki piersiowej lub badanie tomografii

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<ul style="list-style-type: none"> • frakcja wyrzutu lewej komory serca poniżej 50 % wykazana w badaniu ECHO lub MUGA, • niewydolność oddechowa związana z innymi chorobami współistniejącymi, • współistnienie innych nowotworów złośliwych z wyjątkiem przedinwazyjnego raka szyjki macicy i podstawnokomórkowego raka skóry, • okres ciąży i karmienia piersią, • przeciwwskazania do stosowania trastuzumabu wynikające z nadwrażliwości na trastuzumab, białko mysie lub substancje pomocnicze. <p>2) Leczenie przerzutowego raka piersi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek podawany w programie, • toksyczność według WHO powyżej 3, zwłaszcza wystąpienie objawów zahamowania czynności szpiku, objawów niewydolności krążenia, • stan sprawności 3 - 4 według WHO, • progresja choroby w trakcie stosowania leku: <ul style="list-style-type: none"> o wystąpienie nowych zmian nowotworowych lub o stwierdzenie progresji istniejących zmian - zwiększenie o przynajmniej 20% najmniejszego wymiaru istniejącej zmiany pojedynczej lub sumy najdłuższych wymiarów w przypadku mnogich zmian, • niewydolność krążenia i niewydolność wieńcowa oraz niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, • ciąża. 		<p>komputerowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),</p> <ul style="list-style-type: none"> • badanie ECHO lub MUGA (scyntygrafia bramkowana serca), • scyntygrafia kośćca (w zależności od oceny sytuacji klinicznej), • EKG.

Źródło: Program lekowy leczenia raka piersi [51]

9. Spis tabel

Tabela 1. Uproszczona klasyfikacja histopatologiczna raka piersi (wg Światowej Organizacji Zdrowia).....	16
Tabela 2. Klasyfikacja TNM raka piersi z 2003 r.....	18
Tabela 3. Klasyfikacja pTNM raka piersi według VII edycji klasyfikacji (UICC, franc. <i>Union Internationale Contre le Cancer</i> – Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów)..	19
Tabela 4. Podtypy raka piersi na podstawie oceny immunohistologicznej	21
Tabela 5. Zachorowalność i umieralność na raka piersi w populacji kobiet w ciągu 2010 roku w Polsce	23
Tabela 6. Podział raka piersi ze względu na ekspresję receptorów estrogenowych i progesteronowych	26
Tabela 7. Opis metod diagnostycznych używanych w ocenie patomorfologii raka piersi.....	29
Tabela 8. Opis wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia chorych na wczesne stadium raka piersi	41
Tabela 9. Opis wytycznych zagranicznych dotyczących leczenia chorych na przerzutowego stadium raka piersi (w tym HER2”dodatniego”).....	54
Tabela 10. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących leczenia chorych na wczesne stadium raka piersi	70
Tabela 11. Podsumowanie zagranicznych rekomendacji, dotyczących leczenia przerzutowego raka piersi, w tym HER2”dodatniego”.....	75
Tabela 12. Podsumowanie polskich wytycznych dotyczących leczenia raka piersi na podstawie zaleceń Polskiej Unii Onkologii z 2011 roku	82

Tabela 13 Opis rekomendacji polskich dotyczących leczenia chorych na wczesne stadium raka piersi oraz na raka piersi z przerzutami, wykazującego nadekspresję lub amplifikację HER2..... 86

Tabela 14. Charakterystyka trzytygodniowego i tygodniowego schematu podania dożylnego trastuzumabu na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Herceptin®* 99

Tabela 15. Ceny refundowanego preparatu trastuzumabu i.v. (Herceptin®) na podstawie *programu lekowego leczenia raka piersi* 102

[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	110
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	110
[REDACTED]	
[REDACTED]	111
[REDACTED]	
[REDACTED]	114
[REDACTED]	
[REDACTED]	
.....	114

10. Spis rysunków

Rysunek 1. Liczba zachorowań i liczba zgonów na raka piersi w latach 1999-2010 23

11. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*, 2009.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych: *Stanowisko nr 31/09/2009 z dnia 27 kwietnia 2009 r. w sprawie finansowania lapatynibu (Tyverb®) w terapii miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem.*
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych: *Uchwała nr 44/12/2008 z dnia 10 września 2008 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych trastuzumabu (Herceptin®) w leczeniu wczesnego raka sutka.*
4. Agencja Oceny Technologii Medycznych: *Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 12/04/2008 z dnia 1 kwietnia 2008 roku w sprawie rekomendacji dotyczącej finansowania trastuzumabu (Herceptin®) w leczeniu adjuwantowym wczesnego raka sutka.*
5. Alberta Health Services: *Adjuvant Systemic Therapy for Node Negative and Lymph Node Positive Breast Cancer*, marzec 2013, <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-quick-reference-adj-treatment.pdf> (data dostępu: 08.08.2013).
6. Alberta Health Services: *Clinical Practice Guideline: Optimal Use Of Taxanes In Metastatic Breast Cancer*, grudzień 2009, <http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-br001-opt-use-taxanes.pdf> (data dostępu: 08.08.2013).
7. All Wales Medicine Strategy Group, *Final Appraisal Recommendation. Advice No: 2812 – Trastuzumab (Herceptin®) 150 mg powder for concentrate for solution for infusion*, 2012.
8. All Wales Medicine Strategy Group: *Final Appraisal Recommendation, nr 0312: Trastuzumab (Herceptin®)*, styczeń 2012, [http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Trastuzumab%20\(Herceptin\)%20FAR.pdf](http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Trastuzumab%20(Herceptin)%20FAR.pdf) (data dostępu: 08.08.2013).

9. Álvarez López I., de la Haba Rodríguez J., Ruiz Simón A., et. al. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic breast cancer, *Clin Transl Oncol*, 2010a, 12: 719-723.
10. Belgian Health Care Knowledge Centre, Oncology: update of the national guidelines on breast cancer, *KCE reports 143C*, 2010.
11. Bilous M., Morey A. L., Armes J. E., i in., *Assessing HER2 amplification in breast cancer: findings from the Australian In Situ Hybridization Program*, *Breast Cancer Res Treat* (2012) 134:617–624.
12. Branković-Magić M., Nikolić-Vukosavljević D., Neoeković-Konstantinović Z., i in., *Estrogen and progesterone receptor content in bilateral breast cancer*. *Pathol Res Pract* 1995; 191: 16-24.
13. Cancer Care Ontario: *Lapatinib*, 2012. https://www.cancercare.on.ca/CCO_DrugFormulary/Pages/DfPdfContent.aspx?itemId=94017, (data dostępu: 08.08.2013).
14. Cancer Care Ontario: *The Role of Trastuzumab in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Women with HER2/neu-overexpressing Breast Cancer*, *EBS* 1-45 wersja 2, 15 września 2011, <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=13890> (data dostępu: 08.08.2013).
15. Cancer Care Ontario: *The Role of Trastuzumab in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Women with HER2/neu-overexpressing Metastatic Breast Cancer*, 1-44 wersja 3, 15 września 2011, <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=13872> (data dostępu: 22.08.2013).
16. Central European Cooperative Oncology Group (CECOG): *Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer*, *Annals of Oncology* 20: 1771–1785, 2009.
17. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin® podawanego dożylnie*,

18. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin® w podaniu podskórnym*-wstępna ChPL- materiał udostępniony przez Zamawiającego (Data otrzymania: 09.07.2013).
19. Dawood S., Broglio K., Gonzalez-Angulo A.M., i in., *Trends in Survival Over the Past Two Decades Among White and Black Patients With Newly Diagnosed Stage IV Breast Cancer*. Clin Oncol. 2008; (26):4891–4898.
20. De Cock E., Tao S., Urspruch A. i in., *Potential time savings with trastuzumab subcutaneous (SC) injection versus trastuzumab intravenous (IV) infusion: Results from interviews conducted as part of a time-and-motion study (T&M) across 17 sites*, (Tao) United BioSource Corporation, Dorval, QC, Canada.
21. Del Barco Berron S., Gil E., Trias des Bes IT., et al. *SEOM clinical guidelines for the treatment of early breast cancer*, Clin Transl Oncol, 2010, 12: 711-718.
22. eChirurgia.pl. http://www.echirurgia.pl/sutek/wznowy_przerzuty_raka_sutka.htm (data dostępu: 08.08.2013): *Wznowy i przerzuty raka sutka (piersi)*.
23. European Society for Medical Oncology, Clinical Practice Guidelines: *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*, Annals of Oncology: 1-17, 2013 (doi:10.1093/annonc/mdt284).
24. European Society for Medical Oncology, Clinical Practice Guidelines: *Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*; Annals of Oncology 23 (7): vii11–vii19, 2012.
25. ██████████ *Herceptin® (trastuzumab) w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na wczesnego lub uogólnionego raka piersi z nadmierną ekspresją receptora HER2; Analiza kliniczna; Warszawa, październik 2013 r.*
26. GRADE Working Group. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, BMJ 2004; 328:1490.
27. Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION - *HERCEPTIN 150 mg, soluble powder for dilution for infusion purposes*, 19 marca 2008.

28. Haute Autorité de Santé: TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION- *HERCEPTIN 150 mg, soluble powder for dilution for infusion purposes*, 4 października 2006, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/herceptin__ei_ct_3054.pdf (data dostępu: 08.08.2013).
29. Haute Autorité de Santé: TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION- *HERCEPTIN 150 mg, powder for concentrate for solution for infusion*, 9 stycznia 2013, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/herceptin_ct_12365.pdf (data dostępu: 22.08.2013).
30. Haute Autorité de Santé: TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION- *TYVERB 250, film-coated tablet*, 3 listopada 2010, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-09/tyverb_ct_5358.pdf (data dostępu: 08.08.2013).
31. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Systematic guideline search and appraisal, as well as extraction of new and relevant recommendations, for the DMP "Breast cancer"*, https://www.iqwig.de/download/V06-05_Executive_Summary_Systematic_guideline_search_a_appraisal_as_well_as_extraction_of_new_and_relevant_recommendations_for_the_DMP_Breast_cancer.pdf (data dostępu: 14.08.2013).
33. Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S. I in., *Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): A phase 3, open-label, multicentre, randomised trial*, *The Lancet Oncology* 2012, 13 (9): 869-878.
34. Jassem J. [red.], Krzakowski M., *Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy*, Via Medica, Gdańsk 2009.

35. Jaśkiewicz J., Pieńkowski T.: *Rak piersi- rozpoznawanie, leczenie, profilaktyka*, Przewodnik Lekarski 2000, 6: 47-53.
36. *Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii*; załącznik nr 1 do zarządzenia nr 41/2013/DGL Prezesa NFZ z 7 sierpnia 2013 r.
37. Konferencja St Gallen: *Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013*; *Annals of Oncology* 24: 2206–2223, 2013.
38. Kornafel J. [red.], *Rak piersi*, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, 2011.
39. Krajowy Rejestr Nowotworów, //epid.coi.waw.pl/krn/, (data dostępu: 14.08.2013).
40. Krasieńska L, Jassem J. Znaczenie rokownicze i predykcyjne HER2 w raku piersi. *Współczesna onkologia*. 2002; 6(5): 279–287).
41. Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. i in., *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011 r.* Tom I. Gdańsk 2011.
42. Krzakowski M. [red.], *Rak piersi*, www.puo.pl/pdf/rak_piersi.pdf (data ściągnięcia 30.11.2012).
43. Krzemieniecki K., *Rak piersi*, red. Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2012, 2157- 2161.
44. Lista leków wg kodu ATC, www.leki-informacje.pl/lek/kod-atc, (Data dostępu: 14.08.2013).
45. National Comprehensive Cancer Network: *Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines)®: Breast Cancer*, wersja 3.2013, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf, (data dostępu: 14.08.2013).
46. National Institutes for Health and Clinical Excellence: *Clinical Guideline 81. Advanced breast cancer Diagnosis and treatment This guideline updates and replaces NICE technology appraisal guidance 62 (capecitabine), 54 (vinorelbine) and 30 (taxanes)*; styczeń 2009,

- <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG81NICEGuideline.pdf> (data dostępu: 14.08.2013).
47. National Institutes for Health and Clinical Excellence: *Early and locally advanced breast cancer Diagnosis and treatment. This guideline updates and replaces NICE technology appraisal guidance 109 (docetaxel), 108 (paclitaxel) and 107 (trastuzumab)*, luty 2009, <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/43413/43413.pdf> (data dostępu: 14.08.2013).
48. National Institutes for Health and Clinical Excellence: *ESNM13: Early and metastatic HER2-positive breast cancer: subcutaneous trastuzumab*, marzec 2013, <http://publications.nice.org.uk/esnm13-early-and-metastatic-her2-positive-breast-cancer-subcutaneous-trastuzumab-esnm13/overview> (data dostępu: 12.09.2013)
49. National Institutes for Health and Clinical Excellence: *Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer, Technology Appraisal Guidance - No.34*, NHS marzec 2002.
50. National Institutes for Health and Clinical Excellence: *Lapatinib or trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormonereceptor- positive breast cancer that overexpresses HER2, NICE technology appraisal guidance 257*, NHS czerwiec 2012, <http://guidance.nice.org.uk/TA257> (data dostępu: 14.08.2013).
51. *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.*
52. Niwińska A., Litwiniuk M., *Hormonoterapia uzupełniająca raka piersi*. Współczesna onkologia. 2007; 11(2):82–88).
53. Piekarski J., *Receptory estrogenowe i progesteronowe w raku piersi–współczesny stan wiedzy, Współczesna Onkologia 2005, 9(9)*.

54. Pivot X., Glogorov J., Muller V., i in., *Patient Preference For Subcutaneous Versus Intravenous Adjuvant Trastuzumab: Results Of The Prefher Study*, The 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference, 13–16 March 2013, St. Gallen, Switzerland. Publikacja uzyskana od Zamawiającego.
55. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 14.08.2013).
56. Roche, Media Release; *Roche's Herceptin given by subcutaneous injection offers greater convenience to patients and reduces overall healthcare costs compared to standard IV infusion*; Basel, 23 marca 2012.
57. Ross J.S., Fletcher J.A., *The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy*, Stem Cells. 1998; (16):413–428).
58. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, (data dostępu 08.08.2013).
59. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: *Management of breast cancer in women. A national clinical guideline*, NHS Scotland, grudzień 2005, <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign84.pdf>, (data dostępu 08.08.2013).
60. Scottish Medicine Consortium, *Bevacizumab (Avastin®). Statement of advice No. 387/07*, NHS Scotland 2007.
61. Scottish Medicine Consortium, *Bevacizumab, 25mg/mL, concentrate for solution for infusion (Avastin®), No. (778/12)*, NHS Scotland 2012.
62. Scottish Medicine Consortium, *Capecitabine (Xeloda®) (No. 34/03) Summary of Recommendation*, NHS 2003.
63. Scottish Medicine Consortium: *Statement of Advice: lapatinib (Tyverb®) 250 mg film-coated tablets (No: 768/12)*, NHS, 12 stycznia 2012,

- http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/lapatinib_Tyverb_Non_Submission_FINAL_Jan_2012_for_website.pdf, (data dostępu 08.08.2013).
64. Scottish Medicine Consortium: *Trastuzumab (Herceptin) (No. 386/07)*, NHS, 8 czerwca 2007, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/transtuzumab__Herceptin__Non_Submission_FINAL_June_2007_for_website.pdf, (data dostępu 08.08.2013).
65. Scottish Medicine Consortium: *Trastuzumab 150mg vial (Herceptin®) Nr (278/06)*, NHS, 9 czerwca 2006, http://www.scottishmedicines.org.uk/files/trastuzumab_150mg_vial__Herceptin__FINAL_for_website.pdf, (data dostępu 08.08.2013).
66. Shah S.S., Ketterling R.P., Goetz M.P., i in., *Impact of American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations on HER2 interpretation in breast cancer*, *Human pathology*. 2010; 41(1):103–106.
67. Siedlecki A., *Biologia molekularna nowotworów*, red. Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2012, 2107-2112.
68. South Central Priorities Committees (NHS): *Policy Recommendation 114: Trastuzumab for advanced breast cancer*, NHS wrzesień 2011, <http://www.sph.nhs.uk/ebc/sph-files/ship-policies/ship-policy-114-trastuzumab-for-advanced-breast-cancer>, (data dostępu 08.08.2013).
69. Szacikowska E., Kozłowski W., *Rola receptorów HER i heregulin w powstawaniu przerzutów raka piersi*, *Współczesna Onkologia* 2002, 6(5).
70. Ślubowski T., Ślubowska M., *Biomarkery w raku piersi. Część I: receptory, czynniki wzrostu, geny i onkogeny*, *Współczesna onkologia*. 2007; 11(4):167–174).
71. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC): *FACT SHEET: PBAC recommendation to list Herceptin on the PBS*, Australian Government, Department of Health and Ageing, 2006, [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B3DD491D0D831A7ACA2571D30002BF91/\\$File/dept003.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B3DD491D0D831A7ACA2571D30002BF91/$File/dept003.pdf), (data dostępu 08.08.2013).

72. Verma S. i in., „*Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer*”, *The New England journal of medicine* 2012; Nov 8; 367(19): 1783-91.
73. WHO, wyznaczenie DDD, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
74. Wolff A.C., Hammond M.E.H., Schwartz J.N., i in., *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer*, *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(1):118–145.
75. World Health Organization: *Guidelines for management of breast cancer*, 2006, <http://applications.emro.who.int/dsaf/dsa697.pdf> (data dostępu 08.08.2013).