

# Rak piersi

Breast cancer

## Redakcja:

**Jacek Jassem, Maciej Krzakowski**

## Zespół autorski:

**Jacek Jassem<sup>1</sup>, Maciej Krzakowski<sup>2</sup>, Barbara Bobek-Billewicz<sup>3</sup>, Renata Duchnowska<sup>4</sup>,  
Arkadiusz Jeziorski<sup>5</sup>, Wojciech Olszewski<sup>6</sup>, Elżbieta Senkus-Konefka<sup>1</sup>,  
Hanna Tchórzewska-Korba<sup>7</sup>, Piotr Wysocki<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>2</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>3</sup>Zakład Radiologii i Diagnostyki Obrazowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

<sup>4</sup>Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

<sup>5</sup>Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

<sup>6</sup>Zakład Patomorfologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>7</sup>Zakład Rehabilitacji, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>8</sup>Katedra i Klinika Onkologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract* 2018; 14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0027.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Słowa kluczowe:** rak piersi, diagnostyka, leczenie, wytyczne

**Key words:** breast cancer, diagnostics, treatment, recommendations

## Spis treści

<b>Epidemiologia, etiologia i profilaktyka pierwotna.....</b>	<b>210</b>
<b>Badania przesiewowe .....</b>	<b>211</b>
<b>Poradnictwo genetyczne .....</b>	<b>212</b>
Zasady kwalifikacji do badań genetycznych.....	212
Badanie nosicielstwa mutacji genu <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> .....	213
Postępowanie u kobiet w kategoriach najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi .....	214
<b>Patomorfologia .....</b>	<b>215</b>
Klasyfikacja zmian rozrostowych piersi.....	215
Czynniki rokownicze i predykcyjne .....	217
Elementy badania patomorfologicznego .....	217
Raport patomorfologiczny .....	219
Podtypy raka piersi.....	219
Ocena zaawansowania .....	219
<b>Diagnostyka .....</b>	<b>222</b>
Diagnostyka obrazowa: mammografia (MMG), ultrasonografia (USG), rezonans magnetyczny (MR), pozytonowa emisyjna tomografia (PET) .....	222
<b>Leczenie.....</b>	<b>225</b>
Zasady ogólne.....	225
Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0) .....	226
Rak naciekający.....	227
Zabiegi w obrębie regionalnych węzłów chłonnych .....	229
Zabiegi rekonstrukcyjne piersi.....	230
Pooperacyjna radioterapia (RT).....	230
Okółooperacyjne leczenie systemowe .....	231
Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III) .....	239

Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów .....	240
Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV) .....	242
<b>Rehabilitacja .....</b>	<b>250</b>
<b>Modyfikacja stylu życia po rozpoznaniu raka piersi .....</b>	<b>251</b>
<b>Obserwacja po leczeniu .....</b>	<b>252</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>252</b>

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem wartości naukowych dowodów i kategorii rekomendacji. Zasady postępowania powinny być zawsze interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według następujących kryteriów:

1. Jakość naukowych dowodów

*I* — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

*II* — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)

*III* — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

*IV* — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów

2. Kategorie rekomendacji

*A* — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

*B* — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

*C* — Wskazania określane indywidualnie

## Epidemiologia, etiologia i profilaktyka pierwotna

Rak piersi jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet (17 379 zachorowań w 2014 r.; 22% ogółu zachorowań; standaryzowany współczynnik zachorowalności 51,6/100 000) [1]. Liczba zachorowań na raka piersi u mężczyzn wynosi około 130 przypadków rocznie. Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (5975 zgonów w 2014 r.; 14% ogółu zgonów; standaryzowany współczynnik umieralności 14,8/100 000).

Przyczyna większości zachorowań na raka piersi jest nieznana. Najważniejszym czynnikiem ryzyka jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim *BRCA1* i *BRCA2*), rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku, *menarche* we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, długotrwała antykoncepcja hormonalna (w niewielkim stopniu), nadwaga i otyłość, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego (radioterapia na obszar klatki piersiowej przed 30. rż.) i niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi (atypowa hiperplazja, przedinwazyjny rak zrazikowy piersi). Indywidualne ryzyko zachorowania na raka piersi można oszacować za pomocą różnych metod, spośród których najbardziej znana jest skala Gaila. Uwzględnia ona wiek,

w którym wystąpiła pierwsza miesiączka, liczbę wcześniej wykonanych biopsji piersi, obecność atypowej hiperplazji w materiale z biopsji, wiek, w którym nastąpił pierwszy żywy poród, zachorowania na raka piersi u krewnych pierwszego stopnia oraz wiek. Metoda ta jest pomocna w kwalifikacji kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi do działań zapobiegawczych.

Możliwości profilaktyki pierwotnej raka piersi są ograniczone. Do modyfikowalnych czynników ryzyka należą: unikanie nadwagi i otyłości, aktywność fizyczna, ograniczanie spożycia alkoholu, unikanie palenia tytoniu i ograniczanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej. W grupach bardzo wysokiego ryzyka (przedstawionych w części dotyczącej poradnictwa genetycznego) ryzyko zachorowania zmniejszają profilaktyczne zabiegi operacyjne (amputacja piersi, usunięcie jajników z jajowodami) oraz profilaktyczne podawanie tamoksyfenu.

### Rekomendacje

— W celu obniżenia ryzyka raka piersi zaleca się:

- unikanie nadwagi i otyłości (II, B);
- aktywność fizyczną (II, B);
- ograniczanie spożycia alkoholu (II, B);
- unikanie palenia tytoniu (III, B);
- ograniczanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej (I, A).

— W grupach bardzo wysokiego ryzyka oprócz wyżej wymienionych działań stosuje się (wg indywidualnych wskazań):

- profilaktyczne zabiegi operacyjne (amputacja piersi, usunięcie jajników z jajowodami) (II, B);
- profilaktyczne podawanie tamoksyfenu (III, C).

## Badania przesiewowe

Jedyną skuteczną metodą wczesnego wykrywania raka piersi są przesiewowe badania mammograficzne (MMG, *mammography*). Prawidłowo zaplanowany i prowadzony program badań przesiewowych zmniejsza umieralność związaną z rakiem piersi. Cel ten można osiągnąć pod warunkiem objęcia badaniami dużej części założonej populacji, powiązania tych badań z rejestrzem nowotworów, prowadzenia ich zgodnie z wytycznymi oraz systematycznej kontroli ich jakości i skuteczności. Warunkiem racjonalnego programu badań przesiewowych jest możliwość ich monitorowania i oceny zgodnie z międzynarodowymi standardami jakości [2]. Rutynowe badanie MMG (zarówno przesiewowe, jak i diagnostyczne) wykonuje się w dwóch podstawowych projekcjach (skośnej i górno-dolnej).

Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (ACR, *American College of Radiology*) opracowało system oceny *Breast Imaging Reporting and Data System* (BIRADS, ostatnie wydanie rok 2013) [3], który powinien stanowić standard wszystkich opisów MMG, ale także ultrasonografii (USG, *ultrasonography*) i badania piersi z użyciem rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) (tab. 1). W opisie badania obrazowego piersi powinna się dodatkowo znaleźć informacja o budowie piersi, co pozwala ustalić stopień wiarygodności uzyskanego wyniku. Według systemu ACR wyróżnia się cztery typy budowy piersi:

- typ 1. — budowa tłuszczowa (tkanka tłuszczowa zajmuje > 75% piersi);
- typ 2. — budowa tłuszczowo-gruczołowa z rozproszonymi obszarami tkanki włóknisto-gruczołowej;
- typ 3. — budowa gruczołowo-tłuszczowa (tkanka gruczołowa stanowi 51–75% piersi; czułość MMG obniżona);
- typ 4. — budowa gruczołowa (tkanka gruczołowa stanowi > 75% piersi; czułość MMG wyraźnie obniżona).

Tabela 1. Kategorie końcowych wniosków według systemu BIRADS (dotyczy MMG, USG i MR)

Kategoria	Opis	Uwagi
0	Ocena niekompletna	Należy wykonać dodatkowe badania i porównać je z wcześniejszymi badaniami
1	Prawidłowy obraz piersi	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa — 0%
2	Zmiana łagodna	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa — 0%
3	Zmiana prawdopodobnie łagodna	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa nie przekracza 2%. Standardowym postępowaniem jest obserwacja i badania kontrolne. BIRADS 3 w MMG i USG jest obecnie wskazaniem do wykonania badania kontrolnego po 6 miesiącach i jeżeli zmiana jest stabilna — po kolejnych 6 miesiącach, a następnie po 12 miesiącach i kolejnych 12 miesiącach. Dla kategorii BIRADS 3 w badaniu MR zaleca się badanie kontrolne po 2–3 miesiącach
4	Zmiana podejrzana	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa zawiera się w granicach 2–95%; zalecana weryfikacja mikroskopowa. W MMG i USG kategorię 4 dzieli się na 3 podkategorie: 4A — prawdopodobieństwo zmiany złośliwej > 2% do ≤ 10% 4B — prawdopodobieństwo zmiany złośliwej > 10% do ≤ 50% 4C — prawdopodobieństwo zmiany złośliwej > 50% do ≤ 95%
5	Zmiana złośliwa	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa przekracza 95%. Konieczna weryfikacja mikroskopowa. Ujemny wynik badania mikroskopowego nie wyklucza złośliwego charakteru zmiany i nie zwalnia z konieczności wykonania zabiegu operacyjnego. Jeśli przewiduje się zastosowanie indukcyjnego leczenia systemowego, konieczne jest uzyskanie rozpoznania histopatologicznego na podstawie materiału pochodzącego z biopsji gruczołowej, biopsji wspomaganą próżnią lub otwartej. Umożliwia to określenie cech morfologicznych nowotworu (stopień zróżnicowania, obecność ER/PgR i HER2), decydujących o wyborze metody leczenia
6	Rozpoznany rak piersi	Rak piersi potwierdzony w biopsji przeprowadzonej przed wykonaniem ocenianego badania piersi MMG, USG czy MR

Wyjaśnienia skrótów w tekście

Tabela 2. Schemat kontrolnych badań u kobiet bez objawów i dodatkowych czynników ryzyka raka piersi

Wiek kobiety	Badanie palpacyjne w ramach rutynowego badania lekarskiego	Mammografia
20–39 lat	Co 36 miesięcy	Nie
40–49 lat	Co 12 miesięcy	Nie <sup>1</sup>
50–69 lat	Co 12 miesięcy	Co 24 miesiące
Od 70 lat	Co 12 miesięcy	Nie <sup>2</sup>

<sup>1</sup>W grupie kobiet pomiędzy 40. a 49. r. należy zebrać dokładny wywiad rodzinny, uzyskać informacje na temat objawów oraz czynników ryzyka i uzależnić decyzję o rozpoczęciu badań mammograficznych (wykonywanych co 12–24 miesiące) od omówienia z zainteresowaną ewentualnych korzyści i ryzyka

<sup>2</sup>W grupie kobiet powyżej 70. r. decyzję o wykonywaniu przesiewowej mammografii powinno się podejmować indywidualnie

Schemat kontrolnych badań zalecanych u kobiet bez objawów nowotworu oraz bez dodatkowych czynników ryzyka zachorowania na raka piersi przedstawiono w tabeli 2. Kobiety z rodzin wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi oraz nosicielki mutacji związanych z rakiem piersi powinny być objęte programem opieki według wytycznych przedstawionych w kolejnej części rozdziału.

### Rekomendacje

- Przesiewowe badania mammograficzne powinny być rutynowo wykonywane u kobiet w wieku 50–69 lat (I, A).
- Rozpoznawanie zmian wykrytych w MMG i wymagających dalszej diagnostyki powinno się odbywać w ośrodkach wyspecjalizowanych w diagnostyce raka piersi w ramach tzw. *breast units* lub w ośrodkach wykonujących przynajmniej 5000 badań rocznie w przeliczeniu na jednego radiologa, przy ścisłej współpracy radiologa, chirurga, onkologa i patomorfologa (III, B).
- Zakres dalszych badań diagnostycznych powinien odpowiadać stopniowi ryzyka rozpoznania raka piersi (III, B).
- Kobiety z rodzin wysokiego ryzyka wystąpienia raka piersi oraz nosicielki mutacji związanych z rakiem piersi powinny być objęte programem opieki dostosowanym do ich indywidualnego ryzyka (III, B).

### Poradnictwo genetyczne

Uwarunkowane dziedzicznymi mutacjami podłoże raka piersi dotyczy 5–10% chorych. W tej grupie ryzyko zachorowania zależy od stopnia penetracji zmutowanego genu mierzonej odsetkiem zachorowań u nosicieli tej mutacji. Na tej podstawie wyróżnia się zespoły o najwyż-

szej, wysokiej i umiarkowanej predyspozycji genetycznej do zachorowania na raka piersi.

Zespół najwyższej predyspozycji genetycznej najczęściej wiąże się z obecnością mutacji w supresorowych genach o wysokiej penetracji: *BRCA1* i *BRCA2* [4–6]. Nosicielstwo tych mutacji w ogólnej populacji chorych na raka piersi wynosi zaledwie 3–5%, ale wiąże się z ponad 10-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania, odpowiadającym ryzyku zachorowania na raka piersi do końca życia w zakresie 56–84% [4–6]. W wyniku coraz częstszego stosowania testów wielogenowych u kobiet z rodzinnym obciążeniem rakiem piersi wykrywane są inne mutacje związane z ryzykiem zachorowania oraz liczne warianty o nieznanym znaczeniu klinicznym [7]. Do innych genów supresorowych, których mutacje związane są z wysoką penetracją, należą *TP53* (zespół Li-Fraumeni) i *PTEN* (zespół Cowdena). Wysoka predyspozycja towarzyszy sytuacji, w której w badaniach przesiewowych nie udaje się wykryć dziedzicznych mutacji, ale występuje silna agregacja zachorowań na raka w rodzinie. Zespół umiarkowanej predyspozycji towarzyszy mutacjom w genach *ATM*, *BRIPI*, *CHEK2* i *PALB2*, które 2–3-krotnie zwiększają ryzyko zachorowania na raka piersi w porównaniu z ogólną populacją [4–6].

### Zasady kwalifikacji do badań genetycznych

W kwalifikacji do badań genetycznych w kierunku nosicielstwa mutacji *BRCA1* i *BRCA2* najistotniejszym czynnikiem jest wywiad rodzinny [4–6]. U około 10% chorych na raka piersi nie można jednak uzyskać wiarygodnych danych z powodu braku informacji o krewnych lub zbyt małej liczby członków rodziny. W ocenie indywidualnego ryzyka zachorowania na raka piersi oraz prawdopodobieństwa nosicielstwa mutacji wykorzystuje się różne programy komputerowe: Gail, Claus, Cuzick-Tyler, BRCAPRO, BOADICEA, Myriad 1 i 2 czy Manchester [4–6, 8]. W większości krajów progiem w kwalifikacji do wykonania badań w kierunku mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* jest prawdopodobieństwo ich wystąpienia na poziomie 10% (w Wielkiej Brytanii 20%).

Do najważniejszych cech kliniczno-rodowodowych związanych ze zwiększonym prawdopodobieństwem nosicielstwa mutacji *BRCA* należą:

- zachorowanie na raka piersi przed 40. r.;
- mnogie zachorowania na raka piersi i/lub jajnika w rodzinie;
- przypadki zachorowań na inne nowotwory u tej samej osoby, zwłaszcza jeśli jednym z nich jest rak jajnika;
- obustronny rak piersi;
- rak piersi u mężczyzn;
- ujemna cecha ER/PgR oraz ujemny stan HER2 („trójujemny rak piersi”) u chorych przed menopauzą;
- rak rdzeniasty lub nietypowy rdzeniasty;
- pochodzenie aszkenazyjskie;
- potwierdzona obecność mutacji *BRCA* w rodzinie.

Zdefiniowane na podstawie kryteriów kliniczno-rodowodowych oraz wyników badań molekularnych grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi (tab. 3) [9] stanowią około 0,5–1% ogólnej populacji kobiet w Polsce i około 15% ogółu chorych na raka piersi [4].

Badanie nosicielstwa mutacji genu *BRCA1* i *BRCA2*

Postępowanie diagnostyczne oraz poradnictwo w zakresie profilaktyki onkologicznej powinny realizować poradnie genetyczne zatrudniające lekarza ze specjalizacją w dziedzinie genetyki klinicznej. Osó-

**Tabela 3. Grupy ryzyka zachorowania na dziedziczną postać raka piersi/jajnika**

#### Grupa najwyższego ryzyka

Ponad 10-krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z ogólną populacją<sup>1</sup>:

- potwierdzona mutacja *BRCA1/2*
- obciążający wywiad rodzinny: ≥ 3 zachorowania u krewnych I lub II stopnia (łącznie z probantką)
- krewnie I stopnia, u których doszło do metachronicznych lub synchronicznych zachorowań na raka piersi i jajnika

	Ryzyko zachorowania (%) <sup>2</sup>	
	Wiek	
	Do 40. rz.	Do 80. rz.
<b>Kobiety<sup>3</sup></b>		
Rak piersi:		
— <i>BRCA1</i>	21	56–84
— <i>BRCA2</i>	17	45–85
Rak jajnika/jajowodu:		
— <i>BRCA1</i>	5	36–62
— <i>BRCA2</i>	2	10–27
<b>Mężczyźni<sup>4</sup></b>		
Rak piersi:		
— <i>BRCA1</i>	Brak danych	1,2
— <i>BRCA2</i>	Brak danych	7

#### Grupa wysokiego ryzyka

4–10-krotnie większe ryzyko zachorowania w porównaniu z ogólną populacją<sup>1</sup>

- bez potwierdzenia mutacji *BRCA1*
- obciążający wywiad rodzinny: 2 zachorowania u krewnych I lub II stopnia przed 50. rz.

<sup>1</sup>Jeden z wymienionych warunków

<sup>2</sup>Na podstawie Levy-Lahad E. i wsp. [9]

<sup>3</sup>Wzrost ryzyka zachorowania raka trzonu i szyjki macicy, otrzewnej, jelita grubego, trzustki, żołądka, czerniaka oka oraz choroby rozrostowe układu krwiotwórczego i limfatycznego

<sup>4</sup>Wzrost ryzyka zachorowania na raka gruczołu krokowego, jelita grubego, trzustki, żołądka, czerniaka oka oraz choroby rozrostowe układu krwiotwórczego i limfatycznego

dek kierujący na badanie powinien zapewnić badanej kobiecie psychologiczną opiekę oraz dysponować procedurami umożliwiającymi objęcie profilaktyką osób z nosicielstwem mutacji predysponujących do zachorowania na nowotwór. W Polsce badania przesiewowe obejmują na ogół pięć najczęstszych w populacji polskiej mutacji *BRCA1*: p.Cys61Gly (c.181T>G, 300T/G), p.Gln1756Profs\*74 (c.5266dup, 5382insC), p.Glu1346Lysfs (c.4035delA, 4153delA), p.Glu23Valfs (c.68\_69delAG), p.Ser1253Argfs (c.3756\_3759delGTCT). Powyższe badania w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych Ministerstwa Zdrowia (<http://www.mz.gov.pl/wwwmz>) można przeprowadzić u:

- wszystkich chorych na raka jajnika/jajowodu/otrzewnej;
- wszystkich chorych, u których raka piersi rozpoznano poniżej 50. rz.;
- chorych, u których raka piersi rozpoznano powyżej 50. rz., o ile był to: podtyp trójjemny, rak rdzenia, rak wielogniskowy lub obustronny, lub jeżeli posiadają krewnie I i/lub II stopnia chore na raka piersi i/lub raka jajnika;
- krewnych z rodzin, w których mutacją markerową jest jedna z wyżej wymienionych;
- krewnych I i II stopnia chorych na raka piersi i/lub jajnika w przypadku, gdy mutacja markerowa nie została ustalona i nie ma możliwości rozpoczęcia diagnostyki od chorej na raka.

Rzadziej wykonuje się badania *BRCA2*, ponieważ dla tego genu nie ma w polskiej populacji mutacji założycielskich i innych powtarzalnych. W przypadku niewykrycia nosicielstwa mutacji u chorej na raka piersi i/lub jajnika, szczególnie obciążonej wywiadem rodzinnym, w ramach Programu można wykonać badanie genetyczne w kierunku mutacji *BRCA1/2* z zastosowaniem sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*). Badania te można wykonać pod warunkiem, że:

- u chorej rozpoznano raka piersi lub raka jajnika i posiada ona co najmniej dwie krewnie I i/lub II stopnia, u których rozpoznano raka piersi i/lub raka jajnika, a przynajmniej jedno z tych zachorowań wystąpiło przed 50. rz.;
- u chorej rozpoznano raka piersi przed 50. rz. lub raka jajnika w dowolnym wieku i posiada ona krewnego I i/lub II stopnia, u którego rozpoznano raka piersi (rak piersi u mężczyzny) i/lub raka jajnika;
- u chorej rozpoznano raka jajnika i posiada ona przynajmniej jedną krewną, u której raka piersi wykryto przed 50. rz. lub u której rozpoznano raka jajnika.

W ramach Programu realizowana jest także opieka nad rodzinami wysokiego, dziedzicznie uwarunkowanego ryzyka zachorowania na raka piersi i raka jajnika.



**Tabela 4. Postępowanie u kobiet w kategoriach najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi i/lub jajnika****Badania przesiewowe (łącznie czułość wszystkich procedur ok. 95%)**

Od 18. rż. samokontrola piersi raz w miesiącu po miesiączce

Od 25. rż.<sup>1</sup> co 6–12 miesięcy:

- badanie piersi przez lekarza
- badania obrazowe: MR u kobiet poniżej 30. rż.<sup>2</sup>; MMG na przemian z MR u kobiet powyżej 30. rż.; USG piersi jako badanie uzupełniające co 12 miesięcy

Od 35. rż. co 6 miesięcy:

- USG dopochwowa i oznaczanie stężenia Ca125 (między 5. a 10. dniem cyklu u kobiet przed menopauzą)

Coroczne badanie ginekologiczne<sup>3</sup>

**Modyfikacja stylu życia i diety**

- regularne ćwiczenia fizyczne
- utrzymanie właściwej masy ciała
- ograniczenie spożycia alkoholu
- zalecanie karmienia piersią
- unikanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej

**Profilaktyka chirurgiczna**

- profilaktyczna amputacja piersi u nosicielek mutacji *BRCA1/2* (zmniejszenie ryzyka raka piersi o 90–95%)
- profilaktyczna amputacja piersi u pozostałych kobiet z grupy najwyższego ryzyka (zmniejszenie ryzyka raka piersi o 90%)
- obustronne usunięcie przydatków u nosicielek mutacji *BRCA1/2* (zmniejszenie ryzyka raka piersi u nosicielek mutacji o 50%; zmniejszenie ryzyka raka jajnika i jajowodów o 80%)<sup>4</sup>

**Profilaktyka farmakologiczna<sup>5</sup>**

Od 35. rż. tamoksyfen (zmniejszenie o 50% względnego ryzyka zachorowania na raka piersi w grupach wysokiego ryzyka, niestabilny wpływ na ryzyko zachorowania u nosicielek mutacji *BRCA1/2*)

<sup>1</sup>Lub od wieku 10 lat poniżej najmłodszego zachorowania w rodzinie

<sup>2</sup>U kobiet poniżej 30. rż. z obecnością mutacji w genach *BRCA* preferowane jest badanie MR z uwagi na niemal 2-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi w następstwie wykonywania badania MMG

<sup>3</sup>Doustne środki antykoncepcyjne — zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jajnika o 30–60%, zwiększenie ryzyka zachorowania na raka piersi

<sup>4</sup>Przedwczesna menopauza wymaga krótkoterminowej hormonalnej terapii zastępczej zawierającej estrogeny

<sup>5</sup>Stosowana rzadko ze względu na niepewny efekt u nosicielek mutacji *BRCA1/2* i niepożądane działania tamoksyfenu; w Polsce nie ma rejestracji i refundacji tego leku w profilaktyce

Wyjaśnienia skrótów w tekście

Postępowanie u kobiet w kategoriach najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi

Badania obserwacyjne wskazują, że modyfikacja stylu życia, obejmująca regularne ćwiczenia fizyczne, utrzymanie właściwej masy ciała, ograniczenie spożycia alkoholu, unikanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej czy karmienie piersią zmniejszają ryzyko zachorowania na raka piersi [5, 6]. Stosowanie tych metod jest więc szczególnie uzasadnione w grupach wysokiego ryzyka. Wśród kobiet z najwyższym i wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi stosuje się intensywne programy badań przesiewowych, w których szczególną rolę odgrywa badanie MR [5, 10].

Rola tamoksyfenu w zapobieganiu zachorowaniu na raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA1/2* jest nadal dyskusyjna [5, 6]. Obustronna profilaktyczna amputacja piersi zmniejsza w tej grupie ryzyko zachorowania na raka piersi o ponad 90% [11], natomiast obustronne usunięcie przydatków zmniejsza ryzyko raka piersi o około 50%, a ryzyko raka jajnika i jajowodów o 80% [12].

Postępowanie u kobiet w kategoriach najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi przedstawiono w tabeli 4.

**Rekomendacje**

- Kobietom obciążonym wywiadem rodzinnym lub innymi czynnikami wskazującymi na możliwość genetycznego podłoża nowotworu należy zapewnić konsultację genetyczną (IV, A).
- Na badania genetyczne w kierunku mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* należy kierować kobiety, u których oszacowane prawdopodobieństwo obecności patogenicznej mutacji wynosi  $\geq 10\%$  (IV, B).
- Przed wykonaniem badania należy przeprowadzić analizę wywiadu rodzinnego obejmującą krewnych I–III stopnia, udzielić informacji o ograniczeniach testów oraz uzyskać pisemną zgodę probantki na badanie (IV, A).
- Badane kobiety powinny mieć zapewnioną opiekę psychologiczną (IV, A).
- Możliwości postępowania u kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi obejmują:

- modyfikację stylu życia i diety (IV, B),
  - intensywne badania przesiewowe (III, B),
  - profilaktyczną amputację piersi (II, B),
  - profilaktyczne usunięcie przydatków (II, B),
  - profilaktyczne stosowanie tamoksyfenu (III, C).
- Wybór postępowania w indywidualnej sytuacji powinien się opierać na oszacowanym stopniu ryzyka zachorowania na raka piersi oraz woli pacjentki (IV, A).

## Patomorfologia

Diagnostyka patomorfologiczna stanowi podstawę rozpoznania raka piersi, pozwala ustalić zaawansowanie nowotworu i ryzyko nawrotu oraz wybrać potencjalnie najbardziej skuteczną metodę leczenia systemowego. Ocena patomorfologiczna raka piersi (podobnie jak cała diagnostyka i leczenie) powinna się odbywać w wyspecjalizowanych jednostkach.

Klinicysta powinien dostarczyć patologowi w formie pisemnej wszystkie istotne informacje dotyczące chorej i zmiany w piersi:

- najważniejsze dane z wywiadu;
- wyniki poprzednich biopsji;
- informacje dotyczące wcześniejszego leczenia (RT, leczenie systemowe);
- najważniejsze informacje z badania klinicznego i badań obrazowych piersi;
- informacje o stanie klinicznym węzłów chłonnych;
- informację o ewentualnej obecności ciąży lub o laktacji.

Mikroskopowe rozpoznanie raka jest bezwzględnie warunkiem rozpoczęcia leczenia. Materiał do badania mikroskopowego należy uzyskać pod kontrolą MMG, MR lub USG przed podjęciem pierwotnego leczenia, najlepiej przy użyciu biopsji gruboigłowej, a jeśli to niemożliwe — aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej (tylko w przypadku rozpoczynania leczenia od zabiegu operacyjnego). Jeśli planowane jest wstępne leczenie systemowe, należy zawsze wykonać gruboigłową lub otwartą biopsję z oceną stanu ER, PgR, HER2 i Ki67. Biopsję bez użycia badań obrazowych można wykonać wyłącznie w przypadku zmian jednoznacznych i łatwo dostępnych palpacyjnie. Podejrzaną zmianę należy oznaczyć metalową kotwiczka (harpunem) albo radioznacznikiem, co umożliwi jej śródoperacyjną lokalizację. Oznaczoną w ten sposób zmianę należy po wycięciu poddać badaniu MMG. W przypadku skupisk mikrozwapnień biopsję (gruboigłową lub mamotomiczną) należy wykonać pod kontrolą MMG. Jeśli mikrozwapnienia budzą duże podejrzenie raka, najlepszą metodą jest wycięcie podejrzanego obszaru w całości.

Tak zwany „niediagnostyczny” wynik biopsji (brak materiału lub materiał nieodpowiedni do oceny) jest wskazaniem do jej powtórzenia. Cięża lub laktacja nie stanowią przeciwwskazania do wykonania biopsji. Usunięcie guza bez wcześniejszego mikroskopowego

rozpoznania raka jest dopuszczalne tylko wówczas, kiedy nie można wykonać biopsji lub zachodzą sprzeczności między jej wynikiem i obrazem klinicznym. W tej sytuacji należy rozważyć przeprowadzenie śródoperacyjnego badania histopatologicznego. W przypadku pierwotnego leczenia chirurgicznego ostateczne rozpoznanie mikroskopowe (w tym określenie typu i stopnia złośliwości histologicznej) powinno zawierać klasyfikację pTNM ustaloną na podstawie badania całego usuniętego materiału. Jeśli zabieg chirurgiczny poprzedzało systemowe leczenie, w pooperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania należy podać cechę y (ypTNM).

## Klasyfikacja zmian rozrostowych piersi

Według klasyfikacji nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) (tab. 5) zmiany rozrostowe związane ze strukturami gruczołowymi (nabłonkowymi) piersi — zrazikami i przewodami — obejmują:

- łagodne zmiany rozrostowe;
- wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe (UDH, *usual ductal hyperplasia*);
- zmiany prekursorowe (DCIS, LCIS);
- zmiany brodawkowe;
- naciekającego raka piersi.

## Zmiany prekursorowe

Do zmian prekursorowych należą przewodowe i zrazikowe raki *in situ*. Rozpoznanie raka przewodowego *in situ* (DCIS, *ductal carcinoma in situ*) powinno towarzyszyć podanie jego stopnia atypii jądrowej (niska, pośrednia, wysoka lub NG1, NG2, NG3), a także podtypu histologicznego, wymiaru zmiany, szerokości marginesów chirurgicznych i obecności martwicy. W różnicowaniu trudnych diagnostycznie zmian wewnątrzprzewodowych pomocne są badania immunohistochemiczne (IHC).

Osobną kategorię zmian prekursorowych stanowi neoplazja zrazikowa, w tym zwykła i atypowa hiperplazja zrazikowa, oraz rak zrazikowy *in situ* (LCIS, *lobular carcinoma in situ*). Klasyfikacja WHO z 2012 roku wyróżnia 3 podtypy LCIS: 1) klasyczny, 2) z martwicą oraz 3) ze znaczną atypią (pleomorficzny), charakterystyczną dla raka przewodowego *in situ*, jednak bez typowej dla rozrostów przewodowych ekspresji e-kadheryny. Rak zrazikowy *in situ* jest rozrostem obejmującym końcowe odcinki układu przewodowo-zrazikowego. Nie jest nowotworem ani stanem przedrakowym, natomiast wyraźnie zwiększa ryzyko wystąpienia naciekającego raka piersi. Naciekający rak może powstać zarówno w piersi, w której rozpoznano LCIS, jak i w drugiej piersi; może to być zarówno rak zrazikowy, jak i rak bez specjalnego typu (NST, *no special type* — dawniej przewodowy). W VIII edycji klasyfikacji *American Joint*

Tabela 5. Uproszczona klasyfikacja WHO nowotworów piersi [15]

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa	Kod ICD-O (nie wszystkie z poniższych zmian są nowotworami w sensie biologicznym — te nie mają kodu)
Łagodne zmiany proliferacyjne	Gruczolistość stwardniająca ( <i>sclerosing adenosis</i> )	
	Gruczolistość apokrynowa ( <i>apocrine adenosis</i> )	
	Blizna promienista/złożona zmiana stwardniająca ( <i>radial scar/complex sclerosing lesion</i> )	
	Gruczolak cewkowy ( <i>tubular adenoma</i> )	8211/0
	Gruczolak przewodowy ( <i>ductal adenoma</i> )	8503/0
Wewnątrzprzewodowe zmiany proliferacyjne	Zwykła hiperplazja przewodowa ( <i>usual ductal hyperplasia</i> )	
	Zmiany walcowatokomórkowe (w tym płaska atypia nabłonkowa) ( <i>columnar cell changes including flat epithelial atypia</i> )	
	Atypowa hiperplazja przewodowa ( <i>atypical ductal hyperplasia</i> )	
Zmiany prekursorowe	Rak przewodowy <i>in situ</i> ( <i>DCIS, ductal carcinoma in situ</i> )	
	Neoplazja zrazikowa (rak zrazikowy <i>in situ</i> , atypowa hiperplazja zrazikowa) ( <i>lobular neoplasia, lobular carcinoma in situ, LCIS, atypical lobular hyperplasia</i> )	
Zmiany brodawkowe	Brodawczak wewnątrzprzewodowy ( <i>intraductal papilloma</i> ):	8503/0
	— z atypową hiperplazją ( <i>with atypical hyperplasia</i> )	8503/0
	— z rakiem przewodowym <i>in situ</i> ( <i>with DCIS</i> )	8503/2
	— z rakiem zrazikowym <i>in situ</i> ( <i>with LCIS</i> )	8520/2
	Wewnątrzprzewodowy rak brodawkowy ( <i>intraductal papillary carcinoma</i> )	8503/2
	Lity rak brodawkowy <i>in situ</i> ( <i>solid papillary carcinoma</i> )	8509/2
Naciekający rak piersi	Rak mikroinwazyjny ( <i>microinvasive carcinoma</i> )	
	Rak naciekający bez specjalnego typu ( <i>invasive carcinoma of no special type; NST</i> )	8500/3
	Rak naciekający zrazikowy ( <i>invasive lobular carcinoma</i> )	8520/3
	Rak cewkowy ( <i>tubular carcinoma</i> )	8211/3
	Rak sitowaty ( <i>cribriform carcinoma</i> )	8201/3
	Rak śluzowy ( <i>mucinous carcinoma</i> )	8480/3
	Rak metaplastyczny ( <i>metaplastic carcinoma</i> )	8575/3
	Rak rdzeniasty (medularny) ( <i>medullary carcinoma</i> )	8510/3
Nowotwory mezenchymalne	Guzkowe zapalenie powięzi ( <i>nodular fasciitis</i> )	8828/0
	Naczyniak ( <i>angioma</i> )	9120/0
	Mięsak naczyniowy ( <i>angiosarcoma</i> )	9120/3
Nowotwory włóknistona-błonkowe	Gruczolakowłókniak ( <i>fibroadenoma</i> )	9010/0
	Guz liściasty ( <i>phylloides tumor</i> )	
	— łagodny ( <i>benign</i> )	9020/0
	— graniczny ( <i>borderline</i> )	9020/1
	— złośliwy ( <i>malignant</i> )	9020/3

Wyjaśnienia skrótów w tekście

*Committee on Cancer* (AJCC) — TNM w odniesieniu do LCIS zrezygnowano z określania kategorii T.

### Raki naciekające

Wśród raków naciekających najczęstszą postacią (70–80%) jest rak bez specjalnego typu (NST), nazywany

dawniej rakiem przewodowym. Drugim pod względem częstości (ok. 10%) jest rak zrazikowy. Ze względu na wyraźne różnice w biologicznych cechach raków piersi tego samego typu histologicznego dodatkowo podaje się stopień ich histologicznej złośliwości (G, *grade*), przy czym nie dotyczy to raka rdzeniastego i mikro-



Tabela 6. Ocena stopnia histologicznej złośliwości [15]

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

inwazyjnego. Obecnie WHO i AJCC zalecają ocenę stopnia złośliwości histologicznej wyłącznie na podstawie klasyfikacji Blooma-Richardsona-Scarffa w modyfikacji Elstona i Ellisa (tab. 6).

Wśród naciekających raków piersi najczęstszymi postaciami o lepszym rokowaniu są rak cewkowy, sitowaty, śluzowy i rdzeniasty. Postacie te rozpoznaje się wówczas, kiedy w obrazie mikroskopowym charakterystyczne dla tych nowotworów struktury stanowią ponad 90% utkania. Istnieje ponadto kilkadziesiąt innych postaci pierwotnego raka piersi, jednak stanowią one łącznie mniej niż 1% wszystkich raków piersi.

#### Czynniki rokownicze i predykcyjne

Do najważniejszych czynników o znaczeniu rokowniczym należą:

- wielkość guza;
- typ histologiczny raka i jego stopień złośliwości;
- obecność przerzutów w węzłach chłonnych pachy oraz liczba węzłów zajętych przerzutami;
- stan ER i PgR;
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych;
- stan HER2;
- wskaźnik proliferacji Ki67;
- podtyp biologiczny (*intrinsic subtype*).

Obecnie w kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn w  $\geq 1\%$  komórek raka jest traktowany jako dodatni. Raki bez ekspresji ER i PgR są niepodatne na leczenie hormonalne (HT), natomiast ich ekspresja wiąże się z wrażliwością na HT, mniejszą wrażliwością na chemioterapię (CHT) i lepszym rokowaniem.

Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu *HER2* (w dalszej części rozdziału nazywane cechą HER2+) historycznie stanowiły niekorzystny czynnik rokowniczy (po wprowadzeniu leczenia anty-HER2 rokowanie jest co najmniej porównywalne z rakami HER2-) i są wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2. Naciekanie przez nowotwór okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy, bez względu na obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych.

W ostatnich latach wykazano rokownicze znaczenie oznaczanych przy zastosowaniu różnych technologii tak zwanych profili lub sygnatur molekularnych. Metody te mogą dostarczyć istotnych informacji uzupełniających wynik badania patomorfologicznego (szczególnie odnośnie do celowości zastosowania CHT u chorych na hormonozależne raki). Metody te, określane także jako wielogenowe testy predykcyjne, są dostępne komercyjnie. Najbardziej znane to: Oncotype DX (Genomic Health, Inc.), MammaPrint (Agendia BV), Breast Cancer Index (Bio Theranostics), Genomic Grade Index (Ipsogen), Prosigna (Nanostring) i EndoPredict (Sividon Diagnostics). Testy te mają zastosowanie jedynie w wybranych przypadkach naciekającego raka piersi, zwłaszcza w niezaawansowanych rakach luminalnych (ER/PgR+). Są one przydatne przede wszystkim w kwalifikacji chorych do uzupełniającej CHT, oprócz rutynowo stosowanej w tej grupie HT. Jedynym wielogenowym testem predykcyjnym uwzględnionym w VIII edycji TNM jest Oncotype DX.

#### Elementy badania patomorfologicznego

Zarówno w odniesieniu do DCIS, jak i raka naciekającego, należy określić przy użyciu IHC ekspresję receptora estrogenowego (ER, *estrogen receptor*), a w przypadku naciekającego raka piersi — także PgR, stan HER2 i Ki67. Ekspresję ER i PgR ocenia się w materiale tkankowym utrwalonym w buforowanej formalinie i zatopionym w parafinie. Receptory te można także ocenić metodą immunopatologiczną w utrwalonych w alkoholu preparatach cytologicznych (np. w aspiratach cienkoigłowych), jednak badanie to jest mniej wiarygodne i stosuje się je tylko wówczas, kiedy nie ma możliwości uzyskania materiału tkankowego. W opisie wyniku badania należy podać odsetek i siłę wybarwienia jąder komórek nowotworowych z dodatnim odczynem. Można dodatkowo przedstawić te wyniki, posługując się skalą Allred (0–8.) Ponieważ w trakcie progresji nowotworu może dojść do zmiany stanu receptorów, zaleca się ich ponowną ocenę w zmianach wtórnych (wznowie lub przerzucie).

Stan HER2 metodą IHC określa się wyłącznie w materiale tkankowym uzyskanym za pomocą biopsji gruboigłowej lub w wyciętym fragmencie guza (rozpoznanie na

podstawie badania cytologicznego nie jest wiarygodne, ponieważ niezbędne jest zachowanie w materiale błon komórkowych). Według zaleceń *American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP)* z 2013 roku w ocenie HER2 przy użyciu IHC stosuje się 4-stopniową skalę (0, 1+, 2+, 3+; tab. 7). Z klinicznego punktu widzenia wyniki 0 i 1+ określa się jako ujemne, a 3+ (silne całkowite wybarwienie błonowe w  $\geq 10\%$  komórek raka naciekającego) — jako dodatnie. Ekspresja 2+ (słabe lub średnie całkowite wybarwienie błonowe w  $\geq 10\%$  komórek raka naciekającego lub silne całkowite wybarwienie błonowe w  $< 10\%$  komórek raka naciekającego) ma wartość graniczną (niejednoznaczna) i wymaga oceny liczby kopii genu *HER2* metodą hybrydyzacji *in situ* (np. FISH, *fluorescent in situ hybridization*, lub CISH, *chromogenic in situ hybridization*) (tab. 8).

Ocena IHC stanu HER2 ma charakter półilościowy; wymaga odpowiedniej aparatury i wyszkolonego personelu. Badanie to powinno być wykonywane wyłącznie w pracowniach patomorfologicznych o dużym doświadczeniu i spełniających odpowiednie standardy jakości. Zaleca się również ponowną ocenę materiału

pooperacyjnego, o ile wcześniejsza ocena budzi wątpliwości (np. HER2 ocenione jako 3+ w raku naciekającym NST G1).

Ocena wskaźnika proliferacji Ki67 polega na określeniu w mikroskopie świetlnym odsetka jąder komórek raka wybarwionych przy zastosowaniu przeciwciała Ki67. Kryterium dodatniego odczynu nie jest ostatecznie ustalone, ale na ogół wartość progowa dla wysokiej proliferacji w różnych laboratoriach zawiera się w granicach 20–29%. W przypadku raków luminałnych w ostatecznym raporcie powinien być zawsze określony podtyp histologiczny (A lub B), uwzględniający wartość odcięcia dla Ki67 stosowaną w danym laboratorium.

Rola oceny Ki67 jest obecnie tym większa, że zmiany w VIII edycji TNM uwzględniają stopień złośliwości histologicznej jako jedno z kryteriów potrzebnych dla ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego raka piersi. Składowa proliferacyjna w stopniu złośliwości, punktowana w skali 1–3, wpływa na ostateczny stopień złośliwości histologicznej G. W części przypadków występują rozbieżności pomiędzy indeksem proliferacyjnym ocenianym mikroskopowo, na podstawie liczby figur podziału, a odsetkiem wybarwionych komórek w badaniu immunohistochemicznym Ki67. W takich przypadkach należy zlecić powtórny ocenę tego parametru. Materiał z biopsji gruboigłowej w części przypadków może nie być w pełni reprezentatywny dla całego nowotworu ze względu na małą liczbę komórek raka lub ich uszkodzenie. W takich sytuacjach, w zależności od sytuacji klinicznej, rozstrzygająca jest ocena z wykorzystaniem materiału pooperacyjnego lub z ponownej biopsji.

Materiał po wycięciu zmiany w piersi trzeba przygotować w sposób umożliwiający ocenę marginesów chirurgicznych. W tym celu chirurg powinien dokładnie oznaczyć szwami lub kolorowymi znacznikami bieguny wyciętej zmiany (górną, dolną, przyśrodkową, boczną, powierzchowną i głęboką). Ponadto zaleca się wybarwienie

Tabela 7. Skala oceny HER2 i interpretacja wg ASCO (2013) [16]

Wynik	Interpretacja (stan receptora HER2)
0	Wynik ujemny
1+	
2+	Wynik niejednoznaczny (graniczny), wymaga dalszego postępowania diagnostycznego — ocena metodą ISH z tego samego materiału lub ponownej oceny IHC, lub ISH z innego materiału z badanego nowotworu
3+	Wynik dodatni

Tabela 8. Ocena stanu receptora HER2 metodami hybrydyzacji *in situ* [16]

Wynik	Kryteria	
	Dla pojedynczej sondy	Dla podwójnej sondy
Ujemny (bez amplifikacji)	Średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> $< 4,0$ sygnałów na komórkę	Wskaźnik HER2/CEP17 $< 2,0$ i średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> $< 4,0$ sygnałów na komórkę
Niejednoznaczny <sup>1</sup>	Średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> $\geq 4,0$ i $< 6,0$ sygnałów na komórkę <sup>1</sup>	Wskaźnik HER2/CEP17 $< 2,0$ i średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> $\geq 4,0$ do $< 6,0$ sygnałów na komórkę <sup>1</sup>
Dodatni (z amplifikacją)	Średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> $\geq 6,0$ sygnałów na komórkę <sup>2</sup>	Wskaźnik HER2/CEP17 $\geq 2,0$ <sup>2</sup> , bez względu na średnią liczbę kopii genu <i>HER2</i> lub średnia liczba kopii genu <i>HER2</i> $\geq 6,0$ sygnałów na komórkę, bez względu na wskaźnik HER2/CEP17

<sup>1</sup>Należy przeprowadzić ponowną ocenę metodą ISH w tym samym materiale lub wykonać nowe badanie IHC lub ISH w innym materiale z badanego nowotworu (o ile jest dostępny)

<sup>2</sup>Ocenione w homogennej i ciągłej populacji w 10% lub więcej komórek raka naciekającego

nie powierzchni zmiany specjalnymi tuszami, co umożliwia mikroskopową ocenę marginesu chirurgicznego [13].

#### Raport patomorfologiczny

Raporty dla raka piersi w zależności od rodzaju materiału dotyczą:

- biopsji diagnostycznej (histologicznej lub cytologicznej);
- wycięcia raka *in situ*;
- wycięcia raka naciekającego;
- wycięcia raka naciekającego po leczeniu systemowym;
- biopsji węzła wartowniczego;
- limfadenektomii;
- wycięcia wznowy lub przerzutu.

Raport dla biopsji diagnostycznej powinien zawierać:

- stwierdzenie ewentualnej obecności raka naciekającego i/lub *in situ*;
- dla raka naciekającego określenie stopnia złośliwości histologicznej (G) i jego trzech składowych (tab. 6);
- określenie stopnia atypii jądrowej (*nuclear grade*), obecności martwicy i typu histologicznego (dla raka *in situ*);
- określenie odsetka tkanki raka w materiale (dla badań dodatkowych, np. molekularnych);
- określenie typu histologicznego;
- ocenę IHC czynników predykcyjnych (ER, PgR, HER2 i Ki67).

W przypadku wycięcia raka *in situ* (zabieg oszczędzający lub amputacja piersi) raport powinien zawierać określenie:

- stopnia atypii jądrowej, obecności martwicy i typu histologicznego (dla raka *in situ*);
- największego wymiaru obszaru z obecnością raka *in situ*;
- szerokości najwęższego marginesu chirurgicznego wyciętej zmiany;
- stanu węzłów chłonnych (o ile były usunięte): liczby węzłów chłonnych z makroprzerzutami, mikroprzerzutami i izolowanymi komórkami raka, średnicy największego z przerzutów, obecności naciekania nowotworowego tkanki tłuszczowej wokół węzłów (w kilku procentach raków *in situ* występują przerzuty, których źródłem są ogniska mikronaciekania nieujawnione w badaniu histologicznym);
- stopnia pTNM.

Przykładowy raport w przypadku wycięcia raka naciekającego przedstawiono w tabeli 9. Jego integralną częścią jest określenie stopnia TNM dla ocenianego nowotworu (tab. 10). Jeśli zabieg operacyjny był poprzedzony leczeniem systemowym, raport zawiera te same elementy co zamieszczone w tabeli 9 i dodatkowo określenie odpowiedzi na leczenie:

- komórkowość;

- wymiar największego przerzutu, o ile pozostał po leczeniu;
- zmiany w piersi wynikające z zastosowanego leczenia;
- zmiany w węzłach chłonnych wynikające z zastosowanego leczenia.

W ocenie odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe zaleca się stosowanie systemu, który uwzględni szczegółową ocenę raka naciekającego, raka *in situ* i zmian w węzłach chłonnych po leczeniu. Najczęściej stosowane są systemy oceny według Pinder (tab. 11) i RCB (*residual cancer burden*) — dostępny pod adresem <https://www.mdanderson.org/for-physicians/clinical-tools-resources/clinical-calculators/residual-cancer-burden.html>.

#### Podtypy raka piersi

Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżnia się 5 biologicznych podtypów: luminalny A, luminalny B, HER2, bazalny i „typu normalnej piersi”, które w praktyce klinicznej zastępuje się ich surogatami opartymi na rutynowo ocenianych kryteriach patologicznych (tab. 12) [14]. Jednym z elementów pełnego raportu patomorfologicznego dla naciekającego raka piersi jest określenie tych podtypów na podstawie odpowiedniej kombinacji typu histologicznego, stanu receptorów steroidowych, stanu HER2 i wskaźnika proliferacji. W niewielkiej części raków piersi stwierdza się obecność neuroendokrynnego różnicowania, ale cecha ta nie ma istotnego znaczenia klinicznego. W wyborze uzupełniającego leczenia systemowego można natomiast dodatkowo uwzględnić wielogenową sygnaturę molekularną nowotworu.

#### Ocena zaawansowania

VIII edycja klasyfikacji AJCC wyróżnia dwa sposoby oceny stopnia zaawansowania klinicznego w raku piersi. Pierwszy, określane jako anatomiczny, zalecany jest w krajach, w których nie ma możliwości oceny ER, PgR i HER2 (tab. 13). W pozostałych krajach zaleca się stosowanie rokowniczego stopnia zaawansowania klinicznego, zawierającego dodatkowo ocenę stopnia złośliwości (G), stanu receptorów ER, PgR i HER2, a także ewentualnie profilu molekularnego Oncotype DX, które modyfikują kategorie anatomiczne (tab. 13a, dostępna w wersji elektronicznej).

#### Rekomendacje (opinia ekspertów)

- Bez względu na warunki rozpoczęcia leczenia jest mikroskopowe rozpoznanie raka (IV, A).
- Klinicysta powinien dostarczyć patologowi w pisemnej formie wszystkie istotne informacje dotyczące chorej i zmiany w piersi (IV, A).

Tabela 9. Raport patomorfologiczny

1. Rodzaj materiału operacyjnego	
2. Procedura chirurgiczna	
3. Badanie makroskopowe	
4. Badanie mikroskopowe (cechy oceniane obowiązkowo)	Typ histologiczny raka według klasyfikacji WHO 2012 Stopień złośliwości histologicznej (wraz z punktami za elementy składowe jego oceny) Wymiary raka naciekającego Wielogniskowość Swoiste narządowo cechy mikroskopowe istotne dla oceny pTNM określane wg VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (owrzodzenie, guzki satelitarne, naciek mięśnia piersiowego, naciek ściany klatki piersiowej, choroba Pageta)
5. Marginesy chirurgiczne	
6. Inne swoiste narządowo cechy mikroskopowe (oceniane warunkowo)	Zmiany towarzyszące (np. rak <i>in situ</i> ) Ocena histologiczna brodawki piersiowej Ocena zmian po leczeniu przedoperacyjnym, komórkowość pCR pPR pNR
7. Stan węzłów chłonnych	Liczba ocenionych węzłów chłonnych Liczba ocenionych wartowniczych węzłów chłonnych Liczba węzłów chłonnych z makroprzerzutami, mikroprzerzutami, izolowanymi komórkami raka, średnica największego z przerzutów Obecność naciekania nowotworowego tkanki tłuszczowej wokół węzłów
8. pTNM i wynikający z niego stopień zaawansowania (S, Stage), podtypy	
9. Markery czynników predykcyjnych i prognostycznych	Receptory estrogenowe (ER) Receptory progesteronowe (PgR) HER2/neu IHC HER2/neu FISH Ki67
10. Podtypy biologiczne naciekającego raka piersi (dla raka bez specjalnego typu i raka zrazikowego)	Luminalny A Luminalny B (HER2-ujemny) Luminalny B (HER2-dodatni) HER2-dodatni (nieluminalny) Przewodowy trójjemny
11. Podtypy biologiczne naciekającego raka piersi (specjalne typy raka piersi)	Hormonozależne Hormononiezależne

Wyjaśnienia skrótów w tekście

- Jeśli planowane jest wstępne leczenie systemowe, należy zawsze wykonać gruboigłową lub otwartą biopsję z oceną typu histologicznego, stopnia złośliwości, stanu ER, PgR, HER2 i Ki67 (IV, A).
- W przypadku podejrzenia przerzutów w pachowych węzłach chłonnych konieczna jest ich biopsja (IV, A).
- Raport patomorfologiczny musi zawierać ocenę najważniejszych czynników rokowniczych i predykcyjnych (IV, A).
- Zawartość raportu jest zależna od rodzaju materiału dostarczonego do oceny, rozpoznania patomorfologicznego oraz wcześniej zastosowanego leczenia (IV, A).
- Raport z biopsji musi zawierać (IV, A):
  - typ histologiczny,
  - stopień złośliwości nowotworu,
  - stopień ekspresji receptorów steroidowych,
  - stopień ekspresji/amplifikacji HER2 (tylko w przypadku raków naciekających).
- W raporcie pooperacyjnym konieczne jest dodatkowo określenie zaawansowania nowotworu w skali pTNM (guz pierwotny i węzły chłonne) i stanu marginesów chirurgicznych (IV, A).
- Rozpoznanie powinno uwzględniać podział na określone immunohistochemicznie podtypy: luminalny A i B, HER2-dodatni, trójjemny (IV, A).

Tabela 10. Klasyfikacja pTNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (2017) [14]

<b>pT</b>	
TX	Nie można ocenić guza
T0	Guz nieobecny
Tis	Rak <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Rak przewodowy <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi)
T1	Rak naciekający $\leq 20$ mm
T1mi	Rak mikronaciekający $\leq 1$ mm
T1a	Rak naciekający $> 1$ mm i $\leq 5$ mm
T1b	Rak naciekający $> 5$ mm i $\leq 10$ mm
T1c	Rak naciekający $> 10$ mm i $\leq 20$ mm
T2	Rak naciekający $> 20$ mm i $\leq 50$ mm
T3	Rak naciekający $> 50$ mm
T4	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej)
T4a	Naciekanie ściany klatki piersiowej (ale nie mięśni piersiowych)
T4b	Owzrodenie, guzki satelitarne, obrzęk skóry, który nie spełnia kryteriów raka zapalnego
T4c	T4a+T4b
T4d	Rak zapalny
<b>pN</b>	
NX	Nie można ocenić węzłów
N0	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N0(i-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych w badaniu HE i IHC
N0(i+)	Wykryto izolowane komórki raka (HE lub IHC) $\leq 0,2$ mm lub $< 200$ komórek
N0(mol-)	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych (również techniki biologii molekularnej)
N0(mol+)	Wykryto molekularnie cechy przerzutu przy negatywnym obrazie HE i IHC
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych
N1mi	Mikroprzerzuty $> 0,2$ mm lub $> 200$ komórek w 1–3 węzłach chłonnych
N1a	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym $> 2$ mm)
N1b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych (SLNB)
N1c	N1a + N1b
N2	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych
N2a	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych (w tym w co najmniej jednym $> 2$ mm)
N2b	Przerzuty (lub mikroprzerzuty) w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych przy braku przerzutów w pachowych węzłach chłonnych
N3	Przerzuty w $\geq 10$ regionalnych węzłach chłonnych lub w węźle nadobojczykowym lub $> 3$ pachowe i piersiowe wewnętrzne
N3a	Przerzuty w $\geq 10$ regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub w węźle podobojczykowym (III piętro dołu pachowego)
N3b	Pachowe $> 3$ i piersiowe wewnętrzne
N3c	Przerzut w węźle nadobojczykowym
<b>pM</b>	
M0	Bez przerzutów
M0(i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych $\leq 0,2$ mm (lub $\leq 200$ komórek), przy braku innych objawów przerzutów
M1	Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)

Wyjaśnienia skrótów w tekście



— W niezaawansowanych rakach luminalnych (ER/PgR+, HER2-) oprócz standardowej oceny histopatologicznej można uwzględnić wielogenowe testy predykcyjne (I, B).

## Diagnostyka

Zakres badań diagnostycznych u chorych raka piersi przedstawiono w tabeli 14. W rutynowej praktyce nie powinno się wykonywać oznaczeń surowiczych markerów raka piersi (CA15-3, Ca 27.29, CEA i innych); mogą one mieć pomocnicze znaczenie jedynie w monitorowaniu przebiegu leczenia zaawansowanego raka piersi w przypadku zmian niemierzalnych lub trudnych do oceny. Chorym obciążonym wywiadem rodzinnym lub innymi czynnikami wskazującymi na możliwość genetycznego uwarunkowania nowotworu należy zapewnić konsultację genetyczną (wg zasad przedstawionych w podrozdziale „Poradnictwo genetyczne”).

**Tabela 11. Ocena odpowiedzi na leczenie systemowe w raku piersi według Pinder [17]**

Pierś
1. pCR:
(1) bez resztkowego raka lub
(2) bez resztkowego raka naciekającego, ale z obecnością raka <i>in situ</i>
2. Częściowa odpowiedź:
(1) minimalna choroba resztkowa (< 10% nowotworu resztkowego) lub
(2) odpowiedź z obecnością 10–50% przetrwałego utkania raka lub
(3) > 50% przetrwałego utkania raka z obecnymi cechami uszkodzenia po leczeniu
3. Bez cech odpowiedzi na leczenie
<b>Węzły chłonne</b>
1. Bez przerzutów i bez zmian związanych z leczeniem
2. Bez przerzutów, ale widoczne cechy odpowiedzi na leczenie
3. Obecne przerzuty, ale z cechami odpowiedzi na leczenie
4. Obecne przerzuty i bez cech odpowiedzi na leczenie

**Tabela 12. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie immunohistochemicznych surogatów**

Cecha	Luminalny rak piersi					Rak trójujemny
	Luminalny A	Luminalny B	HER2-dodatni rak piersi			
			Luminalny HER2+	Nieluminalny HER2+		
ER	+	+	+	+	–	–
PgR	+	Każdy	< 20%	Każdy	–	–
HER2	–	–	–	+	+	–
Ki67	< 20%	≥ 20%	Każdy	Każdy	Każdy	Każdy

Diagnostyka obrazowa: mammografia (MMG), ultrasonografia (USG), rezonans magnetyczny (MR), pozytonowa emisyjna tomografia (PET)

W opisie każdego badania obrazowego piersi (MMG, USG i MR) powinna się znaleźć informacja o budowie piersi oraz określenie zmiany w piersi w ka-

**Tabela 13. Stopień anatomicznego zaawansowania raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC [14]**

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

Uwaga: zgodnie z VIII edycją klasyfikacji AJCC istnieją dwa sposoby oceny stopnia zaawansowania klinicznego w raku piersi. Pierwszy, wyszczególniony powyżej, określany jako anatomiczny, zalecany jest w krajach, w których nie ma możliwości oceny tzw. biomarkerów, czyli czynników predykcyjnych (ER, PgR i HER2). W krajach rozwiniętych, gdzie ocena czynników predykcyjnych w raku piersi jest powszechnie dostępna, zalecane jest stosowanie prognostycznego stopnia zaawansowania klinicznego, gdzie anatomiczna wersja jest wzbogacona o wyniki oceny stopnia złośliwości (G) i stan receptorów ER, PgR i HER2, oraz ewentualnie Oncotype DX (tab. 16)

**Tabela 14. Zakres wstępnych badań diagnostycznych u chorych na raka piersi**

Badanie podmiotowe <sup>1</sup> i przedmiotowe <sup>2</sup>
Badania laboratoryjne:
— morfologia krwi z rozmazem
— podstawowe badania biochemiczne (m.in. określające wydolność wątroby i fosfataza alkaliczna)
Badania obrazowe piersi:
— obustronna MMG
— obustronna USG piersi i węzłów pachowych <sup>3</sup>
— w zależności od wskazań mammografia MR <sup>4</sup>
Badania mikroskopowe:
— biopsja cienkoigłowa <sup>5</sup>
— biopsja gruboigłowa (sposób preferowany) <sup>6</sup>
— biopsja otwarta
— biopsja cienkoigłowa pod kontrolą USG podejrzanych węzłów pachowych
RTG klatki piersiowej
Konsultacja genetyczna u chorych obciążonych wywiadem rodzinnym
W rakach miejscowo zaawansowanych (stopień III) i rakach wysokiego ryzyka dodatkowo:
— badanie obrazowe jamy brzusznej i miednicy (USG, TK lub MR)
— badanie obrazowe kości <sup>7</sup>
— badanie PET/TK (jako alternatywa dla wszystkich wyżej wymienionych łącznie)

<sup>1</sup>Dotyczy zmian lub dolegliwości w obrębie piersi (pierwotny charakter i data wystąpienia), przebytych chorób piersi, pierwszej i ostatniej miesiączki, ciąży i porodów (daty) oraz danych na temat karmienia piersią, stosowania preparatów hormonalnych (terapia, substytucja, antykoncepcja), innych chorób (współistniejących lub przebytych) oraz danych na temat ich leczenia, występowania nowotworów złośliwych w rodzinie, obecnych dolegliwości

<sup>2</sup>Obejmuje ocenę stanu sprawności, pomiar masy ciała i wzrostu, badanie palpacyjne obu piersi (pozycja tułowa pionowa i pozioma), ocenę wyglądu skóry i brodawek oraz ich symetrii, ocenę umiejscowienia guza i stosunku do ściany klatki piersiowej oraz skóry (ruchomość), pomiar guza w 2 wymiarach, ocenę pachowych i nadobojczykowych węzłów chłonnych, ocenę innych narządów, badanie ginekologiczne

<sup>3</sup>Wskazana szczególnie w przypadku piersi o dużej gęstości (cecha typowa zwłaszcza dla młodych kobiet), w różnicowaniu zmian litych i torbielowatych oraz u kobiet w ciąży

<sup>4</sup>Pomocna w poszukiwaniu pierwotnego ogniska u chorych z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych lub w chorobie Pageta brodawki, w diagnostyce zmian w piersiach u nosicieli mutacji w genach BRCA

<sup>5</sup>Biopsję wykonuje się pod kontrolą USG lub MMG, poza zmianami łatwo dostępnymi palpacyjnie; niediagnostyczny wynik biopsji (brak materiału lub materiał nieodpowiedni do oceny) jest wskazaniem do jej powtórnego wykonania; ciąża lub laktacja nie stanowią przeciwwskazania do wykonania biopsji (konieczne jest poinformowanie patologa)

<sup>6</sup>Konieczna w celu wiarygodnej oceny receptorów ER, PgR oraz HER2, jeśli planowane jest wstępne leczenie systemowe

<sup>7</sup>Podejrzane ogniska w scyntygrafii należy potwierdzić badaniem RTG, TK lub MR

Wyjaśnienia skrótów w tekście

tegorii BIRADS (tab. 1), a w badaniu MR — informacja o wzmocnieniu kontrastowym tkanki gruczołowej podścieliska.

### Mammografia

Mammografia w dwóch projekcjach (górnodolna i skośna) jest podstawową metodą diagnostyczną, jeśli spełnione są następujące warunki:

- możliwie mała dawka promieniowania (średnia dawka dla piersi o grubości 5,3 cm nie większa niż 2,5 mGy na jedną ekspozycję; dla mniejszej grubości — odpowiednio mniejsza, a dla większej — odpowiednio większa). Zdjęcia muszą mieć bardzo dobrą jakość (spełniać obowiązujące standardy);
- wszystkie elementy wyposażenia oraz czynności wykonywane przez personel pracowni MMG muszą podlegać stałym procedurom kontroli jakości, a odpowiedzialność za właściwe funkcjonowanie pracowni spoczywa na radiologu.

Czułość MMG w wykrywaniu zmian nowotworowych wynosi około 85%, przy czym jest mniejsza w przypadku piersi o dużej gęstości, typowych dla młodszych kobiet. Część raków piersi, nawet wyczuwalnych w badaniu palpacyjnym, jest niewidoczna w obrazie MMG. Innymi istotnymi przyczynami niewykrycia raka w MMG są błędy techniczne (głównie nieprawidłowe ułożenie piersi), błąd percepcji (przeoczenie zmiany) i błąd interpretacji (rozpoznanie zmiany jako niezłośliwej). Błąd percepcji przynajmniej częściowo eliminują nowoczesne systemy komputerowego wspomaganie wykrywania (CAD, *computer aided detection*) i/lub ocena zdjęcia przez dwóch radiologów, co pozwala także zmniejszyć ryzyko błędów interpretacji. Tomosynteza (DBT, *digital breast tomosynthesis*) pozwala uzyskać warstwowe obrazy piersi, co zwiększa czułość i swoistość badania oraz zmniejsza liczbę wezwań na powtarzane badanie. Mammografia ze wzmocnieniem kontrastowym (CESM, *contrast-enhanced spectral mammography*) dostarcza informacji porównywalnych z badaniem MR. Podstawą CESM, podobnie jak badania MR ze wzmocnieniem kontrastowym, jest obecność w guzie nowotworowym patologicznych naczyń o większej przepuszczalności ścian, co pozwala na przejście podanego dożylnie środka kontrastującego do guza. W CESM, podobnie jak w innych badaniach wykorzystujących promieniowanie rentgenowskie, stosuje się jodowe środki kontrastujące. Na podstawie wstępnych danych (metoda jest stosowana od 2011 r.) zaleca się wykonywanie badania w podobnych wskazaniach jak MR, zwłaszcza jeśli są przeciwwskazania do badania MR [18, 19].

### Ultrasonografia

USG jest uzupełnieniem MMG (szczególnie w różnicowaniu zmian torbielowatych i litych oraz

Tabela 15. Wskazania do wykonywania MR u chorych na raka piersi (wg EUSOMA, z modyfikacjami)

1. Przed leczeniem operacyjnym:
— naciekający rak zrazikowy, w celu wykluczenia wielogniskowości i wielomiejscowości, u chorych kwalifikowanych do zabiegu oszczędzającego pierś
— różna wielkość guza w ocenie MMG i USG (> 1 cm) u chorej < 60. rż. (jeżeli ma to wpływ na decyzje terapeutyczne)
— rozpoznanie <i>carcinoma occultum</i> , czyli obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych bez wykrycia guza w piersi w badaniu klinicznym, MMG i USG
— budowa piersi z przewagą tkanki gruczołowej, jeśli występują obszary dysplastycznej tkanki gruczołowej
2. Badania przesiewowe u kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi:
— mutacja genów <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>TP53</i>
— obciążenie 50-procentowym ryzykiem mutacji <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>TP53</i> (mutacja u matki lub siostry)
— wysokie (> 20%) ryzyko zachorowania na raka piersi związane z wywiadem rodzinnym
— wcześniejsza RT na obszar klatki piersiowej w wieku < 30. rż., np. z powodu chłoniaka Hodgkina
3. Ocena odpowiedzi na przedoperacyjną CHT w przypadku dużego, potencjalnie operacyjnego raka
4. Po leczeniu oszczędzającym z powodu raka piersi, jeżeli wyniki klasycznych badań są niejednoznaczne, a nie można wykonać biopsji lub wynik biopsji jest niejednoznaczny w badaniu
5. Po zabiegach operacyjnych powiększenia/rekonstrukcji piersi:
— w przypadku podejrzenia pęknięcia implantu po zabiegach estetycznych (bez wzmocnienia kontrastowego)
— metoda z wyboru w przypadku klinicznego podejrzenia wznowy u chorych na raka piersi po zabiegach rekonstrukcyjnych
6. Podejrzenie zapalnego raka piersi: jeżeli po leczeniu prawdopodobnego zapalenia piersi pozostają wątpliwości, czy nie jest to rak zapalny
7. W różnicowaniu zmian niejednoznacznych w badaniu MMG, szczególnie BIRADS 4A i 4B oraz ew. BIRADS 3

Wyjaśnienia skrótów w tekście

ocenie wielkości i granic zmian ogniskowych), badaniem pierwszym lub podstawowym. Jako samodzielne badanie metoda ta jest szczególnie cenna w ocenie piersi o dużej gęstości, typowych dla młodych kobiet. Metoda ta jest w pełni bezpieczna, co pozwala na jej stosowanie u młodych kobiet i kobiet w ciąży. Czułość i swoistość USG zwiększa badanie z opcją dopplerowską i/lub wykorzystaniem dożylnie podawanych środków kontrastujących. Sonoelastografia pomaga w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych. Pod kontrolą USG wykonuje się biopsje cienko- i gruboigłowe oraz punkcje torbieli. Ultrasonografię piersi, obok MMG, należy wykonać w wyjściowej ocenie stopnia zaawansowania u wszystkich chorych na raka piersi. Badanie to należy także rutynowo stosować do oceny pachowych węzłów chłonnych, w razie potrzeby w skojarzeniu z BAC podejrzanych węzłów.

Główną wadą USG jest duży subiektywizm — istotny wpływ na wynik mają technika badania i doświadczenie badającego. Zależność od badającego, a także brak ustandaryzowanej dokumentacji zdjęciowej ograniczają wartość USG w ocenie zmian w czasie, w tym w ocenie skuteczności przedoperacyjnego leczenia systemowego. Trudna może być także ocena dużych piersi. USG piersi nie stosuje się w badaniach przesiewowych.

### Rezonans magnetyczny

Badanie MR, dzięki bardzo dobrej przestrzennej i czasowej rozdzielczości tkankowej, pozwala na dokładne zobrazowanie morfologii piersi, w tym zaburzeń ich architektury, i wykrycie małych guzków. Wskazania do MR w raku piersi przedstawiono w tabeli 15 [20–22]. Badanie to należy wykonywać aparatami o indukcji pola magnetycznego  $\geq 1,5$  T i amplitudzie gradientów  $\geq 2$  mT/m, zawsze za pomocą cewki powierzchniowej do jednoczesnego badania obu piersi. Standardem MR jest jednoczesne badanie obu piersi z dynamiczną sekwencją, po dożylnym podaniu za pomocą automatycznej strzykawki paramagnetycznego środka kontrastującego w dawce 0,1 mmol Gd/kg, z prędkością 2–3 ml/s. Wymagana jest rozdzielczość czasowa badania dynamicznego 120 s, najlepiej < 90 s. Czułość metody w wykrywaniu naciekającego raka piersi wynosi ponad 98%, a swoistość 90–95%. Ograniczeniu liczby wyników nieprawdziwie dodatnich służy analiza cech morfologicznych i charakteru wzmocnienia kontrastowego oraz wykonywanie badania pomiędzy 6. a 13. dniem cyklu u kobiet przed menopauzą lub co najmniej 4 tygodnie po odstawieniu hormonalnej terapii zastępczej. Biopsję zmian widocznych tylko w badaniu MR należy przeprowadzić pod kontrolą tej metody. Coraz częściej wykonuje się także obrazowanie dyfuzji metodą MR (DWI, *diffusion weighted imaging*). Sekwencja ta trwa 3–5 minut, nie wymaga

podawania środka kontrastowego, znacznie ułatwia różnicowanie zmian łagodnych oraz złośliwych i jest przydatna w ocenie odpowiedzi na CHT [23].

### Pozytonowa emisyjna tomografia

Wskazania do badania 18FDG PET w raku piersi są ograniczone [24]. Badanie 18FDG PET:

- nie jest przydatne w ocenie zaawansowania pierwotnego ogniska raka piersi i w wykrywaniu obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych;
- może być wykorzystywane w rozpoznawaniu nawrotu po radykalnym leczeniu, kiedy wyniki innych badań obrazowych są niejednoznaczne, a wynik badania może zmienić strategię leczenia;
- może ujawnić bezobjawowe ogniska przerzutów w odległych narządach (wskazanie względne — na ogół niecelowe jest aktywne poszukiwanie bezobjawowych przerzutów);
- może być stosowane jako wstępna diagnostyka w kierunku rozsiewu w rakach wysokiego ryzyka i miejscowo zaawansowanych (zamiast, ale nie jako uzupełnienie pozostałych badań obrazowych).

### Rekomendacje (opinia ekspertów)

- U każdej chorej na nowo rozpoznanego raka piersi należy wykonać MMG oraz USG piersi i dołów pachowych (o ile jest to technicznie możliwe) (IV, A).
- W specjalnych sytuacjach klinicznych i w przypadku wątpliwości diagnostycznych, zwłaszcza przed leczeniem oszczędzającym, należy rozważyć wykonanie dodatkowo MMG ze wzmocnieniem kontrastowym lub MR piersi (III, B).
- We wstępnej diagnostyce raka piersi należy wykonać badanie podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne, badania obrazowe piersi i RTG klatki piersiowej, a w stopniu II (w przypadku „agresywnych” fenotypów) i III — dodatkowo badanie kości oraz jamy brzusznej i miednicy. Inne badania obrazowe należy wykonać w zależności od wskazań klinicznych (III, A).
- Nie zaleca się wykonywania oceny surowiczych markerów raka piersi (CA15-3, Ca 27.29, CEA i innych) w ramach wykrywania, rozpoznawania, oceny stopnia klinicznego zaawansowania i badań kontrolnych po zakończeniu leczenia (II, C).

## Leczenie

### Zasady ogólne

Rozpoznawaniem i leczeniem raka piersi powinny się zajmować wielospecjalistyczne zespoły w ramach tzw. *breast units* [25], w których rocznie otrzymuje leczenie nie mniej niż 150 nowych chorych na raka piersi. Do czasu utworzenia takich jednostek w Polsce leczenie raka piersi powinno być skupione w instytucjach dys-

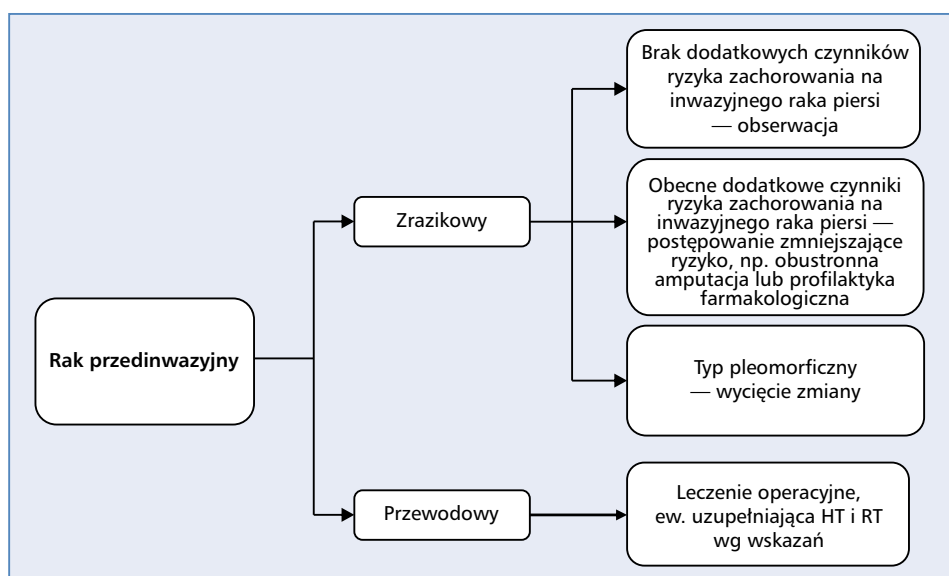
ponujących wielodyscyplinarnym zespołem specjalistów (specjalista chirurgii onkologicznej, chirurgii plastycznej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej, radiologii, patologii, rehabilitacji i psychoonkologii).

Wybór metod miejscowego lub systemowego leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania opiera się na ocenie klinicznej i patomorfologicznej, z uwzględnieniem typu histologicznego i stopnia złośliwości raka, ekspresji ER/PgR i Ki67 oraz stanu HER2, zaawansowania guza pierwotnego oraz pachowych węzłów chłonnych, obecności, lokalizacji i rozległości przerzutów w odległych narządach, dolegliwości związanych z nowotworem, stanów stwarzających bezpośrednio zagrożenie życia, czasu od pierwotnego leczenia do wystąpienia nawrotu, rodzaju wcześniejszego leczenia i odpowiedzi na nie, stanu menopauzalnego i wieku chorej, stanu sprawności, przebytych i współistniejących chorób oraz ich leczenia, a także preferencji chorych.

Indywidualny plan przed rozpoczęciem leczenia powinien opracować zespół złożony ze specjalistów chirurgii, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej i radiologii, a w miarę możliwości również patologii, specjalizujących się w nowotworach piersi. Wszystkie decyzje dotyczące leczenia powinny być podejmowane przy świadomym udziale chorej, po przekazaniu jej pełnej informacji i przedstawieniu wszystkich możliwości.

### Rekomendacje

- Rozpoznawaniem i leczeniem raka piersi powinny się zajmować wielospecjalistyczne zespoły w ramach tzw. *breast units*, w których rocznie leczenie otrzymuje nie mniej niż 150 nowych chorych na raka piersi. Do czasu utworzenia takich jednostek w Polsce, leczenie raka piersi powinno być skupione w instytucjach dysponujących wielodyscyplinarnym zespołem specjalistów (specjalista chirurgii onkologicznej, chirurgii plastycznej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej, radiologii, patologii, rehabilitacji i psychoonkologii) (III, B).
- Wybór metod leczenia opiera się na ocenie klinicznej i patomorfologicznej, z uwzględnieniem typu histologicznego i stopnia złośliwości nowotworu, ekspresji ER/PgR, HER2 i Ki67, zaawansowania ogniska w piersi, obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, obecności, lokalizacji i rozległości przerzutów w odległych narządach, dolegliwości związanych z nowotworem, stanów stwarzających bezpośrednio zagrożenie życia, stanu menopauzalnego i wieku chorej, stanu sprawności, przebytych i współistniejących chorób oraz ich leczenia, a także preferencji chorych (I, A).
- Wszystkie decyzje dotyczące leczenia powinny być podejmowane przez wielodyscyplinarne konsylium z udziałem specjalistów z zakresu chirurgii onkologicznej, onkologii klinicznej i radioterapii, przy świadomym udziale chorej, po przekazaniu jej pełnej informacji i przedstawieniu wszystkich możliwości (V, A).



Rycina 1. Strategia leczenia przedinwazyjnych raków piersi. HT — hormonoterapia; RT — radioterapia

— Chorym w wieku rozrodczym należy przekazać informację o ewentualnym ryzyku utraty płodności i przedwczesnej menopauzy oraz dostępnych metodach postępowania zapobiegawczego (V, A).

Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0)

Celem postępowania terapeutycznego w DCIS jest uzyskanie miejscowego wyleczenia, a w LCIS — także zmniejszenie ryzyka wystąpienia inwazyjnego raka. Sposób leczenia chorych na przedinwazyjnego raka piersi zależy od jego histologicznej postaci (ryc. 1).

#### Rak zrazikowy *in situ* (LCIS)

Według obecnej klasyfikacji TNM LCIS uznaje się za zmianę łagodną. U chorych z tym rozpoznaniem zaleca się jedynie obserwację, obejmującą badanie kliniczne co 6–12 miesięcy przez 5 lat, a następnie co 12 miesięcy, oraz MMG co 12 miesięcy. U chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka, na przykład nosicielstwem mutacji *BRCA1/2* lub obciążonych wywiadem rodzinnym, należy rozważyć wykonanie obustronnej profilaktycznej amputacji piersi z rekonstrukcją. Przypadkowe wykrycie LCIS towarzyszącego usuniętym zmianom łagodnym jest wskazaniem do wykonania obustronnej MMG. Podtyp pleomorficzny LCIS oraz współwystępowanie martwicy mają charakter podobny do DCIS i u chorych z tym rozpoznaniem stosuje się, podobnie jak w DCIS, wycięcie zmiany uwidocznionej w MMG.

#### Rak przewodowy *in situ* (DCIS)

Leczeniem z wyboru chorych na DCIS jest usunięcie zmiany widocznej w badaniach obrazowych lub

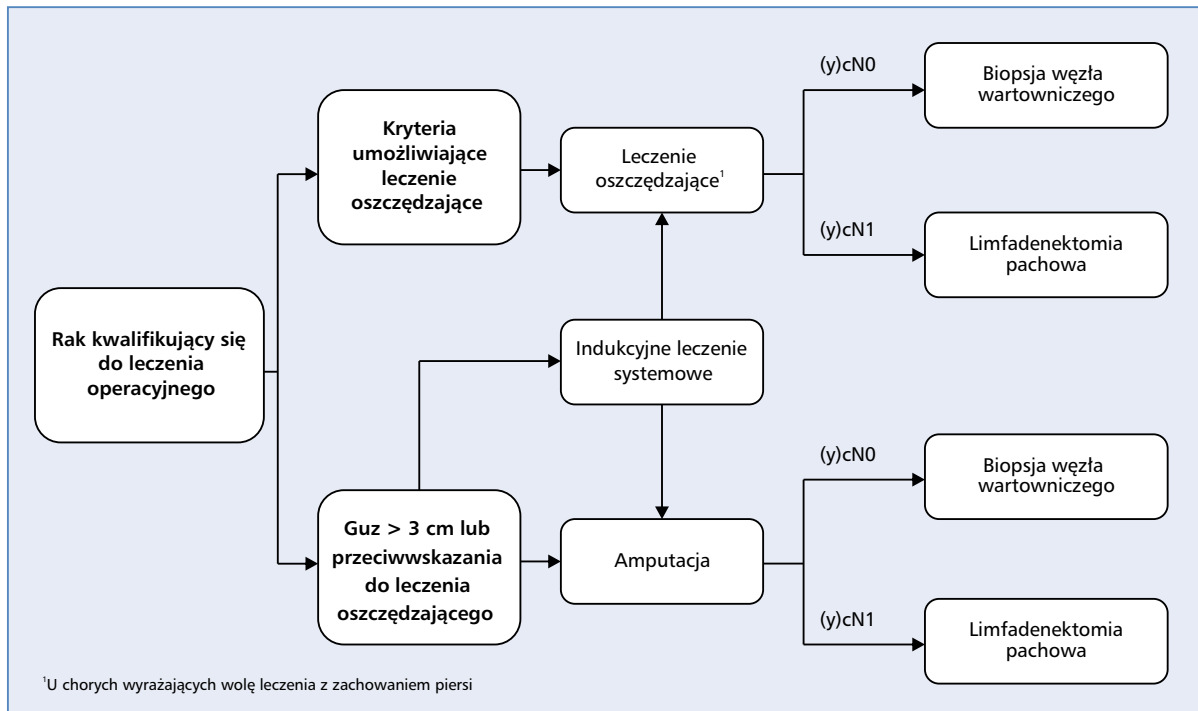
wyczuwalnej palpacyjnie, uzupełnione radioterapią (RT). Zabieg oszczędzający w obrębie piersi uważa się za wystarczająco doszczętny, jeśli margines tkanek wolnych od nowotworu wynosi  $\geq 2$  mm [13, 26]. Jeżeli w badaniu histopatologicznym usuniętych tkanek oprócz DCIS obecne są ogniska naciekającego raka (w tym mikronaciekanie w obrębie DCIS) lub zmiany obejmują więcej niż jeden kwadrant piersi, leczenie prowadzi się zgodnie z zasadami stosowanymi w naciekających rakach. U chorych poddanych zabiegowi z zachowaniem piersi pooperacyjna RT na obszar całej piersi w dawce 50 Gy w 25 frakcjach lub 40 Gy w 15 frakcjach zmniejsza o połowę ryzyko miejscowego nawrotu [27, 28], przy czym u chorych z bardzo niskim ryzykiem nawrotu bezwzględna korzyść z zastosowania RT jest niewielka [29–32].

Alternatywą dla zabiegu oszczędzającego z RT jest w DCIS amputacja prosta z ewentualną rekonstrukcją. Wykonuje się ją w przypadkach, kiedy nie są spełnione warunki do zabiegu oszczędzającego lub RT, lub na życzenie chorej. U chorych poddanych amputacji nie stosuje się pooperacyjnej RT.

Biopsja węzła wartowniczego (SLND, *sentinel lymph node biopsy*) nie jest w DCIS stosowana jako rutynowe badanie, wykonuje się ją jedynie u chorych, u których ze względu na rozległość zmian istnieje zwiększone ryzyko przeoczenia w badaniu histopatologicznym ognisk mikronaciekania lub naciekania w obrębie DCIS [28].

Stosowanie przez 5 lat tamoksyfenu, a u kobiet po menopauzie także inhibitora aromatazy, zmniejsza ryzyko wznowy w operowanej piersi oraz rozwoju raka w przeciwległej piersi [33, 34]. Określenie w DCIS stanu HER2 nie ma wpływu na postępowanie.





Rycina 2. Strategia chirurgicznego leczenia naciekającego raka piersi

### Rekomendacje

- Rak zrazikowy *in situ* jest zmianą łagodną, w większości przypadków niewymagającą postępowania miejscowego (I, A).
- Leczeniem z wyboru chorych na DCIS jest miejscowe usunięcie zmiany, bez usuwania węzłów chłonnych, uzupełnione RT (I, A). Z pooperacyjnej RT można zrezygnować wyłącznie u chorych z bardzo niskim ryzykiem nawrotu (współwystępowanie bardzo małego wymiaru guza, szerokiego marginesu wycięcia, cechy G1 i starszego wieku) (III, B).
- W przypadku miejscowego usunięcia zmiany należy zachować margines tkanek wolnych od nowotworu  $\geq 2$  mm. Jeśli nie uzyskano marginesu poniżej 2 mm, należy, w zależności od sytuacji klinicznej, rozważyć poszerzenie marginesu wycięcia lub wykonanie amputacji piersi (IV, B). W szczególnych przypadkach (współwystępowanie bardzo małego wymiaru guza, szerokiego marginesu wycięcia, cechy G1 i starszego wieku) można zaniechać dalszego leczenia operacyjnego i zastosować uzupełniającą RT (IV, B).
- Amputację prostą z ewentualną rekonstrukcją należy wykonać w DCIS w przypadku (IV, B):
  - nieuzyskania zgody chorej na oszczędzające leczenie,
  - rozległości zmian (DCIS wielośrodkowo lub jednośrodkowo z objęciem więcej niż jednego kwadrantu piersi),
  - przeciwwskazań do pooperacyjnej RT,

- niekorzystnej proporcji pomiędzy wielkością zmian nowotworowych i wielkością piersi, niepozwalającej na uzyskanie zadowalającego efektu estetycznego po oszczędzającym leczeniu.
- Biopsję węzła wartowniczego w DCIS należy wykonać jedynie w przypadku planowanej amputacji piersi bez usunięcia pachowych węzłów chłonnych (III, B) oraz rozważyć, jeśli guz w piersi jest wyczuwalny klinicznie, jest nisko zróżnicowany (G3) lub jego średnica w MMG przekracza 4 cm (III, B).
- U chorych z cechą ER+ poddanych oszczędzającemu leczeniu należy rozważyć uzupełniającą HT: tamoksyfen u chorych przed menopauzą, tamoksyfen lub inhibitor aromatazy (IA) u chorych po menopauzie (I, B).

### Rak naciekający

Strategię chirurgicznego leczenia chorych na naciekający raka piersi przedstawiono na rycinie 2.

### Leczenie z oszczędzeniem piersi (BCT)

Leczenie z oszczędzeniem piersi (BCT, *breast conserving therapy*) we wczesnym raku piersi jest równie skuteczne jak amputacja [35, 36]. Obejmuje usunięcie fragmentu piersi, zabieg diagnostyczno-leczniczy w obrębie pachowych węzłów chłonnych oraz pooperacyjną RT. Można je prowadzić w ośrodkach, które dysponują możliwością współpracy chirurga, specjalisty radioterapii

Tabela 16. Wskazania i przeciwwskazania do oszczędzającego leczenia raka piersi

Wskazania do oszczędzającego leczenia	Przeciwwskazania do oszczędzającego leczenia
Zgoda chorej	Nosicielstwo mutacji <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> <sup>2</sup>
Stopień zaawansowania T1N0M0–T2N1M0 (określenie wymiaru guza przed operacją jest warunkiem wykonania optymalnego zabiegu operacyjnego) <sup>1</sup>	Rak wieloogniskowy (obejmujący na ogół jeden kwadrant) i wielośrodkowy (obejmujący więcej niż jeden kwadrant) <sup>2</sup>
Możliwość uzyskania doszczętności wycięcia guza pierwotnego	Przebyta wcześniej RT piersi
Możliwość uzyskania dobrego estetycznego efektu	Rozległe mikrozwapnienia widoczne w MMG
Brak przeciwwskazań	Skórne postaci kolagenoz
	Guz zlokalizowany w pobliżu brodawki <sup>2</sup>
	Stwierdzenie w marginesie poszerzonego wycięcia guza ognisk raka naciekającego lub przedinwazyjnego

<sup>1</sup>U części chorych z guzem o średnicy powyżej 5 cm zabieg oszczędzający można wykonać po systemowym leczeniu indukcyjnym

<sup>2</sup>Względne przeciwwskazanie

Wyjaśnienia skrótów w tekście

onkologicznej, onkologii klinicznej, radiologii i patologii. Leczenie z oszczędzeniem piersi należy zaproponować każdej chorej bez przeciwwskazań do zastosowania tej metody (tab. 16). Jeśli chora spełnia kryteria BCT i wyraża wolę leczenia, a ośrodek nie dysponuje możliwością jego przeprowadzenia, należy ją skierować do innego ośrodka, w którym takie leczenie będzie możliwe.

Zabieg oszczędzający wymaga dokładnego oznakowania szwami lub kolorowymi znacznikami biegunów usuniętej zmiany w piersi (przynajmniej dwa bieguny — od strony brodawki sutkowej oraz od strony dna/mięśni piersiowych). Umożliwia to dokładne wskazanie strony z niedostatecznym marginesem oraz określenie tkanek, które należy wyciąć w przypadku konieczności poszerzenia marginesu. Preparat musi zostać oznakowany w trakcie zabiegu. Zabieg uważa się za doszczętny, jeżeli w badaniu histopatologicznym nie stwierdza się komórek nowotworowych w wybarwionej tuszem powierzchni wyciętej zmiany [37]. W przeciwnym wypadku poszerza się zakres wycięcia lub wykonuje amputację. Decyzja o dalszym postępowaniu powinna być podjęta przez wielodyscyplinarny zespół oraz omówiona z chorą.

Granice łoży po usunięciu guza pierwotnym należy oznaczyć metalowymi znacznikami, co pozwala precyzyjnie zaplanować pooperacyjną RT.

Jeśli istnieje potrzeba poprawienia estetycznego efektu lub uzyskania symetrii kształtu obu piersi, równocześnie z usunięciem guza można wykonać korektę piersi lub zabieg plastyczny drugiej piersi [25].

W guzach pierwotnych położonych zabrodawkowo (szczególnie w chorobie Pageta brodawki sutkowej ze współwystępującym rakiem piersi) można wykonać zabieg oszczędzający, polegający na stożkowym wycięciu w jednym bloku centralnej części piersi, czyli kompleksu otoczka-brodawka wraz z wyczuwalnym guzem pierwotnym, z mikroskopowym marginesem niezmiennych tkanek.

Ciąża nie stanowi przeciwwskazania do BCT. Konieczne jest jednak odroczenie pooperacyjnej RT do jej zakończenia. Sposób chirurgicznego leczenia nie zależy od typu histologicznego naciekającego raka.

Nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* uważa się za względne przeciwwskazanie do BCT. Chorym takim należy raczej zaproponować amputację zajętej piersi z ewentualną profilaktyczną amputacją drugiej piersi. Ryzyko rozwoju kolejnego raka w obrębie piersi poddanej BCT lub zachorowania na raka drugiej piersi jest znacznie podwyższone u kobiet z nosicielstwem mutacji *BRCA1* i *BRCA2*, natomiast ryzyko nawrotu miejscowego jest w tej grupie podobne jak w ogólnej populacji chorych.

Jeśli wielkość pierwotnego guza uniemożliwia wykonanie BCT, zabieg oszczędzający można przeprowadzić po indukcyjnym leczeniu systemowym, pod warunkiem że:

- pod wpływem przedoperacyjnego leczenia systemowego uzyskano potwierdzonej w badaniach obrazowych remisję nowotworu, umożliwiającą uzyskanie zadowalającego efektu estetycznego (brak remisji oznacza konieczność amputacji piersi);
- położenie guza pierwotnego oznaczono przed rozpoczęciem leczenia systemowego przy użyciu tatuażu lub wszczepienia metalowego znacznika, przy czym oznaczenie wykonuje się w takim samym ułożeniu chorej, w jakim będzie wykonywany zabieg operacyjny.

Obecnie coraz częściej przedoperacyjne leczenie systemowe stosuje się również w rakach kwalifikujących się pierwotnie do BCT, szczególnie w podtypach o wyższej agresywności (raki potrójnie ujemne, HER2+).

### Amputacja piersi

Amputacja piersi polega na usunięciu całej piersi wraz ze skórą pokrywającą gruczoł (nie dotyczy to tylko amputacji podskórnej). Wyróżnia się następujące rodzaje amputacji:

- prosta;
- podskórna;
- zmodyfikowana radykalna według metody Maddena;
- radykalna według metody Halsteda.

Amputacja prosta jest zabiegiem, w którym nie usuwa się węzłów pachowych.

Amputację podskórną wykonuje się (jako przygotowanie do operacji odtwórczej) w przypadku:

- rozległych zmian dysplastycznych przebiegających z dużymi dolegliwościami bólowymi, niereagującymi na leczenie zachowawcze;
- obecności rozległych zmian przednowotworowych o typie hiperplazji zrazikowej lub atypii przewodowej, zwłaszcza u kobiet z rodzinnym występowaniem raka;
- nosicielstwa mutacji *BRCA1* i *BRCA2* (profilaktyczna amputacja podskórna w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia nowotworu piersi);
- starannie wybranych chorych na raka piersi (G1–2, N0, HER2–, bez naciekania naczyń limfatycznych, lokalizacja > 2 cm od brodawki), u których planuje się rekonstrukcję piersi (usunięcie gruczołu i ew. kompleksu otoczka–brodawka).

Wskazaniem do amputacji metodą Maddena jest nowotwór w I lub II stopniu zaawansowania, który nie kwalifikuje się do oszczędzającego zabiegu. Stosowaną dawniej zmodyfikowaną radykalną amputację piersi według metody Pateya wykonuje się obecnie bardzo rzadko (wskazaniem jest obecność przerzutów w węzłach chłonnych drogi Rottera z naciekaniem na mięsień piersiowy mniejszy).

Jedynym wskazaniem do amputacji piersi według metody Halsteda (obecnie bardzo rzadko wykonywanej) jest nowotworowe naciekanie mięśnia piersiowego większego, który w takiej sytuacji należy usunąć, nawet jeśli pod wpływem przedoperacyjnej CHT lub HT doszło do zmniejszenia guza i uzyskania jego ruchomości.

### Rekomendacje

- Leczeniem z wyboru chorych na wczesnego raka piersi jest usunięcie miejscowej zmiany uzupełnione RT (I, A).
- Konieczna jest staranna ocena marginesów chirurgicznych. Zabieg oszczędzający uważa się za doszczętny, jeżeli w badaniu histopatologicznym nie stwierdza się komórek nowotworowych w wybarwionej tuszem powierzchni wyciętej zmiany (II, B).
- Jeśli pierwszy zabieg okazał się niedoszczętny, w zależności od sytuacji klinicznej należy go poszerzyć lub wykonać amputację (II, A).
- Jeśli istnieje potrzeba poprawienia estetycznego efektu lub uzyskania symetrii kształtu obu piersi, równocześnie z usunięciem guza można wykonać korektę piersi lub zabieg plastyczny drugiej piersi (IV, B).
- Amputację piersi należy wykonać w przypadku przeciwwskazań do leczenia oszczędzającego lub na życzenie chorej (II, B).
- Leczenie operacyjne po indukcyjnym leczeniu systemowym powinno być wykonywane zgodnie z ogólnymi zasadami leczenia raka piersi (II, A).

- U chorych, u których planowane jest leczenie oszczędzające po indukcyjnym leczeniu systemowym, konieczne jest oznakowanie położenia guza (IV, A).

Zabiegi w obrębie regionalnych węzłów chłonnych

### Biopsja węzła wartowniczego

Biopsja węzła wartowniczego (SLNB) jest standardową procedurą diagnostyczną u chorych na wczesnego raka piersi, u których w badaniu klinicznym oraz USG pachy nie stwierdza się przerzutów w pachowych węzłach chłonnych [38]. U chorych otrzymujących przedoperacyjne leczenie systemowe SLNB można wykonać przed lub po jego zakończeniu [13]. Właściwa ocena SLNB po leczeniu systemowym wymaga zbadania co najmniej 3 węzłów chłonnych [13]. Biopsja węzła wartowniczego umożliwia wiarygodną ocenę stanu pachowych węzłów chłonnych. Jeśli w węzle wartowniczym nie stwierdza się przerzutów, można bezpiecznie odstąpić od ich usunięcia. Badanie III fazy Z0011 przeprowadzone przez *American College of Surgeons Oncology Group* wykazało, że u chorych z cechą T1-T2 i zajęciem przerzutami 1–2 węzłów wartowniczych, u których w miejsce limfadenektomii zastosowano w ramach BCT RT z pól tangencjalnych z objęciem dolnej części dołu pachowego, odległe wyniki leczenia były takie same, jak u chorych poddanych limfadenektomii [39]. W przypadku dodatniej SLNB u chorych poddanych amputacji rutynowym postępowaniem jest limfadenektomia pachowa [13]. Z kolei w badaniu AMAROS przeprowadzonym przez *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), które obejmowało chore z zajęciem przerzutami do 2 węzłów wartowniczych, poddane zarówno amputacji, jak i zabiegowi oszczędzającemu, porównywano skuteczność limfadenektomii i RT obejmującej pachę [40]. Wykazano w nim bardzo niskie ryzyko nawrotu niezależnie od zastosowanej metody leczenia oraz większe ryzyko obrzęku ramienia u chorych poddanych limfadenektomii. Decyzja o rezygnacji z limfadenektomii w tej grupie chorych wymaga dużego doświadczenia w leczeniu raka piersi i powinna być podjęta przez konsylium z udziałem specjalistów z zakresu chirurgii onkologicznej, onkologii klinicznej i radioterapii [41]. Limfadenektomię pachową wykonuje się zawsze, jeżeli chirurgowi w trakcie operacji nie udało się zidentyfikować węzła wartowniczego i pobrać go do badania.

Biopsję węzła wartowniczego można wykonywać jedynie w ramach ścisłej współpracy specjalistów medycyny nuklearnej, chirurgii i patologii. Konieczne jest także odpowiednie doświadczenie w wykonywaniu tych zabiegów (w wyspecjalizowanych ośrodkach powinno to być przynajmniej 30 udanych biopsji). Każdą chorą na raka piersi, która spełnia warunki kwalifikacji do SLNB, należy poinformować o takiej możliwości oraz w razie potrzeby skierować ją do ośrodka, w którym przeprowadza się takie zabiegi.

### Limfadenektomia pachowa

Limfadenektomia pachowa wiąże się z ryzykiem nieodwracalnych powikłań czynnościowych i powinno się ją wykonywać wyłącznie u chorych z kliniczną obecnością przerzutów w węzłach chłonnych (cecha cN+), z przeciwwskazaniami do wykonania SLNB lub w przypadku niezalezienia węzłów wartowniczych. Limfadenektomia obejmuje usunięcie węzłów chłonnych I i II piętra. Usunięcie węzłów chłonnych III piętra jest uzasadnione jedynie w przypadku klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych II piętra pachy [25].

### Rekomendacje

- Biopsję węzła wartowniczego należy wykonać u chorych na wczesnego raka piersi, u których przed operacją nie stwierdza się przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (I, A).
- Jeśli węzły wartownicze nie są zajęte przerzutami lub w 1–2 węzłach wartowniczych obecne są mikroprzerzuty, nie ma wskazań do dalszego miejscowego leczenia obszarów węzłowych (I, B).
- U chorych z cechą T1 lub T2 cN0 i przerzutami w 1–2 węzłach wartowniczych, które nie otrzymały wcześniej leczenia systemowego, w przypadku leczenia oszczędzającego z zastosowaniem RT można odstąpić od limfadenektomii (I, B).
- U chorych z przerzutami w 1–2 węzłach wartowniczych alternatywą dla limfadenektomii pachowej może być RT pachy (I, B).
- U chorych z wyjściową cechą cN0 otrzymujących przedoperacyjne leczenie systemowe SNB można wykonać przed lub po jego zakończeniu (II, B).
- Biopsję węzła wartowniczego można wykonać u chorych z wyjściową cechą pN+ (ocenioną na podstawie biopsji cienko- lub gruboigłowej), u których na skutek przedoperacyjnego leczenia systemowego uzyskano całkowitą remisję kliniczną zmian węzłowych, przy czym w tym przypadku konieczna jest ocena co najmniej 3 węzłów chłonnych oraz zastosowanie podwójnego znakowania węzłów wartowniczych (III, B).
- Jeśli po przedoperacyjnym leczeniu systemowym nie stwierdza się przerzutów w węzłach wartowniczych, nie ma potrzeby wykonywania limfadenektomii; należy ją natomiast wykonać w każdym wypadku obecności przerzutów (II, B).
- Limfadenektomię pachową powinno się wykonywać u chorych z kliniczną obecnością przerzutów w węzłach chłonnych (cecha cN+), z przeciwwskazaniami do wykonania SLNB lub jeśli nie udało się zidentyfikować węzłów wartowniczych (II, B).

### Zabiegi rekonstrukcyjne piersi

Chirurgiczne leczenie odtwórcze (rekonstrukcyjne) jest nieodłączną częścią nowoczesnego postępowania

w raku piersi i taką możliwość należy zapewnić każdej chorej. Zabiegi rekonstrukcyjne dotyczą chorych poddanych amputacji, ale także zabiegom oszczędzającym, jeśli ich estetyczny efekt jest niezadowolający.

Rekonstrukcję można wykonać przy użyciu własnych tkanek chorej (najczęściej płatów skórno-mięśniowych), implantów lub połączenia tych metod, w trybie natychmiastowym lub odroczonej. Wybór czasu rekonstrukcji oraz materiału rekonstrukcyjnego zależy od indywidualnych uwarunkowań i preferencji chorej. Bezwłoczną rekonstrukcję po amputacji piersi można przeprowadzić, jeśli nie ma anatomicznych i medycznych przeciwwskazań do tego zabiegu, a chora wyraża silną wolę jego wykonania. Bezwłocznej rekonstrukcji nie wykonuje się u chorych na zapalnego raka piersi.

Odroczoną rekonstrukcję wykonuje się po upływie przynajmniej 6 miesięcy od zakończenia uzupełniającego leczenia (RT i/lub CHT), natomiast u pozostałych chorych, w tym u chorych poddanych uzupełniającej HT, zabieg można wykonać wcześniej.

Odroczoną rekonstrukcję wykonuje się u chorych, które wykazują wolę jej przeprowadzenia oraz nie mają cech nawrotu nowotworu czy ogólnych przeciwwskazań do zabiegu operacyjnego. Obecność niekorzystnych czynników rokowniczych nie stanowi bezwzględnie przeciwwskazania do rekonstrukcji piersi.

### Rekomendacje

- Każdej chorej należy zapewnić możliwość wykonania rekonstrukcji piersi (III, A).
- Czas wykonania rekonstrukcji oraz jej rodzaj uwarunkowany jest indywidualną sytuacją kliniczną i wolą chorej (III, A).
- Wykonanie bezwłocznej rekonstrukcji piersi nie zmienia wskazań do uzupełniającego leczenia systemowego i RT (II, A).

### Pooperacyjna radioterapia (RT)

U chorych po zabiegu oszczędzającym pooperacyjna RT znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia wznowy w piersi oraz zgonu [42]. Najczęściej stosuje się fotony o energii 4–6 MeV w dawce 40 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni, która jest równie skuteczna jak stosowana wcześniej dawka 50 Gy w 25 frakcjach [43]. Podwyższenie dawki na okolicę łoża guza (*boost* — wiązka fotonowa, elektronowa lub brachyterapia) zmniejsza ryzyko miejscowego nawrotu, przy czym w niektórych grupach chorych (np. doszczętnie wycięty mały guz ER+ bez zajęcia węzłów chłonnych i bez rozległego komponentu DCIS u chorych powyżej 60. rż.) korzyść ta jest niewielka [44]. W zależności od indywidualnej sytuacji dodatek na łożo guza można podać równocześnie z RT całej piersi (*simultaneous integrated boost*). U chorych z bardzo niskim ryzykiem nawrotu zastosowanie RT części piersi (*partial breast irradiation*) jest równie skuteczne jak RT całej piersi [45–47].



Kliniczną korzyść z RT w uzupełnieniu amputacji piersi uzyskuje się u wszystkich chorych z cechą N+, niezależnie od liczby zajętych przerzutami węzłów chłonnych [48]. Wskazania do RT po amputacji obejmują dodatkowo obecność wąskich (< 1 mm) marginesów chirurgicznych. Rola uzupełniającej RT u chorych z cechą T3N0 jest dyskusyjna i jej zastosowanie zależy od innych czynników ryzyka. W RT uzupełniającej amputację piersi, podobnie jak w RT w ramach BCT, stosuje się trójwymiarowe planowanie na podstawie obrazów tomografii komputerowej (TK) wykonanej w pozycji terapeutycznej.

U chorych z cechą N+ napromienianie obszarów węzłowych zmniejsza ryzyko nawrotu i zgonu z powodu raka piersi, choć nie ustalono jednoznacznie, które obszary powinny być napromieniane [13]. Szczególnie kontrowersję budzi napromienianie węzłów zamostkowych [49]. Ryzyko nawrotu w obrębie operowanej pachy jest niewielkie, a RT zwiększa ryzyko obrzęku kończyny górnej. Napromienianie tego obszaru jest wskazane jedynie u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu w tej okolicy (np. masywne przejście nacieku przez torebkę węzła czy zajęcie ponad połowy usuniętych węzłów chłonnych).

W RT po amputacji piersi najczęściej stosuje się następujące dawki i schematy frakcjonowania:

- ściana klatki piersiowej — 50 Gy po 2 Gy dziennie lub 40 Gy w 15 frakcjach, przy użyciu fotonów o energii 4–6 MV (technika pół tangencjalnych) lub elektronów, z ograniczeniem dawki na obszar serca;
- pola węzłowe — dawka całkowita 50 Gy po 2 Gy dziennie lub 40 Gy w 15 frakcjach, przy użyciu fotonów o energii 4–6 MV (w odniesieniu do węzłów zamostkowych zwykle stosuje się RT mieszaną wiązką składającą się z fotonów o energii 4–6 MV i elektronów o odpowiednio dobranej energii).

### Rekomendacje

- Pooperacyjna RT stanowi niezbędną składową leczenia wszystkich chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu z zachowaniem piersi (I, A).
- W RT po zabiegu oszczędzającym u chorych w wieku poniżej 50 lat i z cechą pN0 zaleca się dawkę 40 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni. U pozostałych chorych należy rozważyć zastosowanie dawki 50 Gy w 25 frakcjach (I, A).
- Nałożę po wyciętym guzie należy podać dodatkową dawkę (boost) 10–15 Gy (wiązka fotonowa lub elektronowa w 4–8 frakcjach lub brachyterapia) (I, A). Z postępowania tego można zrezygnować w grupach o niskim ryzyku nawrotu (np. doszczętnie wycięty mały guz ER+ bez przerzutów w węzłach chłonnych i bez rozległego komponentu DCIS u chorych powyżej 60. rż.) (II, B).
- U chorych z bardzo niskim ryzykiem nawrotu alternatywną dla RT całej piersi jest zastosowanie RT części piersi (II, B).

- Radioterapię po amputacji należy zastosować:
  - u wszystkich chorych z cechą T4 lub z obecnością przerzutów w co najmniej 4 pachowych węzłach chłonnych (I, A),
  - u chorych z przerzutami w 1–3 węzłach pachowych, zwłaszcza jeśli towarzyszą im inne niekorzystne czynniki (wiek do 40 lat, ER–, G3 lub naciekanie naczyń limfatycznych) (II, B),
  - w przypadku wąskich (< 1 mm) marginesów chirurgicznych (III, B),
  - u chorych z cechą T3N0 i dodatkowymi czynnikami ryzyka (III, B).
- Napromieniany obszar po amputacji powinien zawsze obejmować ścianę klatki piersiowej, a u chorych z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych także przyśrodkową część okolicy nadobojczykowej (II, A).
- Przeciwwskazane jest rutynowe napromienianie dołu pachowego (II, B).
- Napromienianie węzłów zamostkowych należy rozważyć u chorych z przyśrodkowym lub centralnym umiejscowieniem guza i równoczesnym zajęciem przerzutami pachowych węzłów chłonnych (II, B).
- W RT po amputacji piersi stosuje się dawkę 50 Gy po 2 Gy dziennie lub 40 Gy w 15 frakcjach (II, B).
- Wskazania do RT okolic węzłowych u osób poddanych zabiegom oszczędzającym są takie same jak u chorych po amputacji piersi (I, A).
- W pooperacyjnej RT zaleca się trójwymiarowe planowanie na podstawie obrazów TK wykonanej w pozycji terapeutycznej, a przy lewostronnej lokalizacji zmian — z uwzględnieniem ruchomości oddechowej klatki piersiowej (II, B).
- Uzupełniającą RT należy przeprowadzić po zakończeniu uzupełniającej CHT (II, B).
- Uzupełniającą RT można stosować równocześnie z uzupełniającą HT i leczeniem trastuzumabem (II, B).
- Radioterapia jest bezwzględnie przeciwwskazana podczas ciąży (IV, A).

Okolooperacyjne leczenie systemowe

### Zasady ogólne

Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można stosować przed- lub po zabiegu operacyjnym [13]. Skuteczność obu strategii w guzach pierwotnie operacyjnych jest podobna [50]. W ostatnich latach istnieje jednak tendencja do częstszego stosowania przedoperacyjnego (indukcyjnego, neoadiuwantowego) leczenia systemowego, bowiem pozwala ono ograniczyć zakres zabiegu operacyjnego w obrębie piersi i pachy oraz ocenić indywidualną odpowiedź na zastosowaną metodę systemowego leczenia. Dodatkowo jest to wartościowe źródło wiedzy w badaniach naukowych. W przedoperacyjnym leczeniu systemowym stosuje się CHT, HT i leki ukierunkowane molekularnie.



Warunkiem rozpoczęcia przedoperacyjnego leczenia systemowego jest uzyskanie pełnego rozpoznania histopatologicznego oraz oznaczenie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki67 w materiale z biopsji gruboigłowej lub otwartej, a także ocena zaawansowania i stopnia złośliwości histopatologicznej nowotworu. Przed rozpoczęciem przedoperacyjnego leczenia systemowego guz pierwotny oznacza się znacznikami, zwłaszcza jeśli w drugim etapie przewiduje się zabieg z oszczędzeniem piersi.

Przedoperacyjne leczenie systemowe stosuje się rutynowo w stopniach II B i III zaawansowania raka piersi. Obecnie dopuszcza się je także w stopniu zaawansowania II A (cecha  $\geq$  T2 lub N1), w podtypach potrójnie ujemnym oraz z cechą HER2+, a także w sytuacjach,

kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu chirurgii czy RT [13]. W guzach wyjściowo nieoperacyjnych zastosowanie przedoperacyjnej CHT pozwala u wielu chorych wykonać radykalny zabieg operacyjny.

Decyzję o zastosowaniu u chorych na raka piersi systemowego leczenia okołoperacyjnego podejmuje się na podstawie oceny ryzyka nawrotu (oszacowanego na podstawie znanych czynników rokowniczych), potencjalnej wrażliwości na określony rodzaj leczenia oraz korzyści wynikających z jego zastosowania. Dodatkowo uwzględnia się przewidywane niepożądane działania poszczególnych metod, stan sprawności, współistniejące choroby i indywidualne preferencje chorej. Skuteczność pooperacyjnej CHT zmniejsza się wraz z upływem czasu od zabiegu operacyjnego [51].

**Tabela 17. Wybór uzupełniającego leczenia systemowego z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka, określonych na podstawie oceny IHC (na podstawie zaleceń konferencji St. Gallen 2013, 2015 i 2017)**

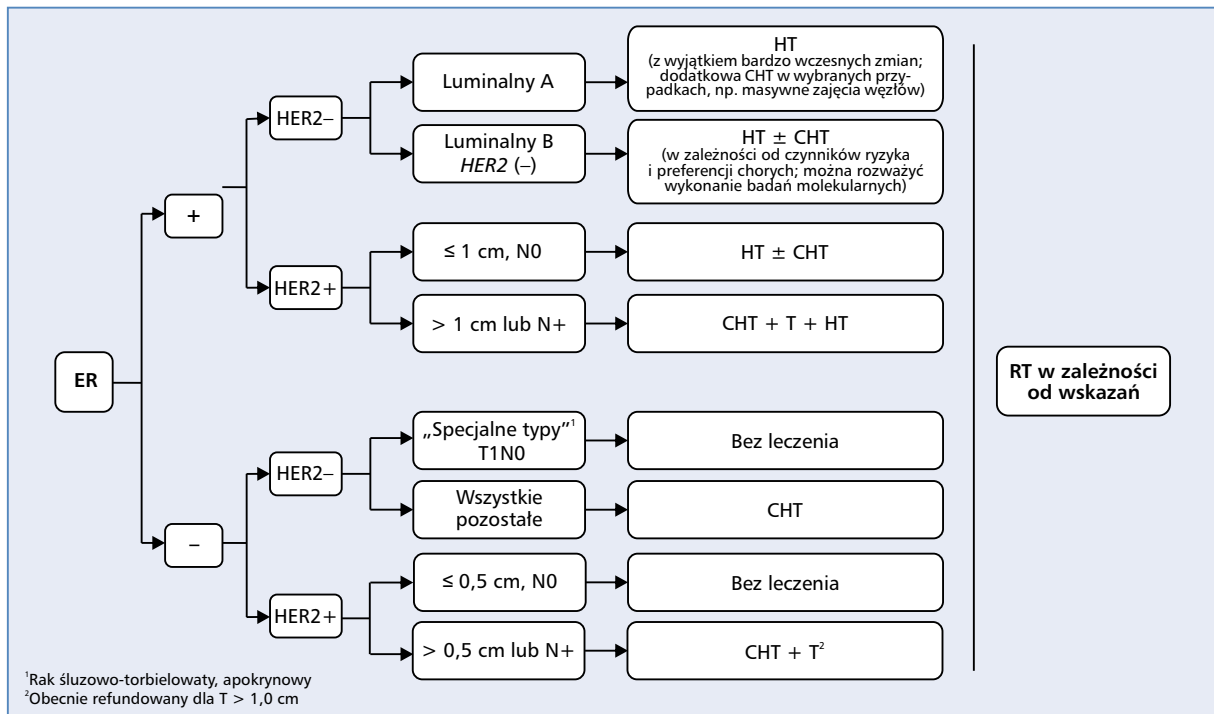
Podtyp raka piersi	Leczenie	Uwagi
Luminalny A	HT	CHT w przypadku zajęcia > 4 węzłów chłonnych lub innych czynników ryzyka
Luminalny B, HER2-	HT $\pm$ CHT (większość chorych)	Zastosowanie CHT i jej rodzaj w zależności od nasilenia ekspresji receptorów hormonalnych, stopnia ryzyka i preferencji chorych
Luminalny B, HER2+	CHT + trastuzumab + HT	Brak danych na temat leczenia bez udziału CHT
Nieluminalny HER2+	CHT + trastuzumab	Trastuzumab zalecany od stopnia T1b (średnica > 5 mm) <sup>1</sup> i u chorych z pN+
Rak trójjemny, bez specjalnego typu (dawny przewodowy)	CHT	
Specjalne typy histologiczne (tab. 5)		
ER+	HT	
ER-	CHT	We wczesnym (T1N0) raku apokrynowym i gruczołowo-torbielowatym można zrezygnować z CHT

<sup>1</sup>W Polsce refundowany od stopnia T1c (średnica > 10 mm) i u chorych z pN+  
Wyjaśnienia skrótów w tekście

**Tabela 18. Czynniki określające celowość zastosowania uzupełniającej chemioterapii (oprócz hormonoterapii) u chorych na hormonozależnego raka piersi bez cechy HER2 (na podstawie zaleceń konferencji St. Gallen)**

Cechy kliniczno-patologiczne	Za chemioterapią	Czynniki niewpływające na wybór	Przeciw chemioterapii
Ekspresja ER/PgR	Niska		Wysoka
Stopień złośliwości	3	2	1
Proliferacja	Wysoka	Pośrednia	Niska
Węzły chłonne	$\geq$ 4N+	1-3N+	N-
pT	> 5 cm	2,1-5 cm	< 2 cm
Wybór chorej	Użycie wszystkich dostępnych metod leczenia		Uniknięcie niepożądanych objawów CHT
Ryzyko na podstawie profilu molekularnego	Wysokie	Pośrednie	Niskie

Wyjaśnienia skrótów w tekście



**Rycina 3.** Ogólne zasady pooperacyjnego leczenia systemowego wczesnego raka piersi. HT — hormonoterapia; CHT — chemioterapia; T — trastuzumab; RT — radioterapia

Rodzaj okołoperacyjnego leczenia systemowego zależy od określonego na podstawie oznaczeń IHC biologicznego podtypu raka (tab. 12). Ogólne zasady, na których opiera się dobór leczenia dla każdego z podtypów, przedstawiono w tabeli 17. Przydatnymi narzędziami pozwalającymi oszacować korzyść związaną z systemowym leczeniem uzupełniającym w konkretnych sytuacjach klinicznych są komputerowe modele ryzyka nawrotu, na przykład PREDICT ([www.predict.nhs.uk](http://www.predict.nhs.uk)). W rakach o fenotypie ER+/HER2- uzupełniającym leczeniem z wyboru jest HT, a wskazania do zastosowania dodatkowo CHT określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (tab. 18). Równoczesna uzupełniająca HT i CT jest mniej skuteczna niż sekwencyjne stosowanie obu tych metod [52].

W sytuacjach wątpliwych w ocenie indywidualnego ryzyka nawrotu znalazły zastosowanie testy molekularne oparte na ekspresji wybranych genów, na przykład: OncotypeDX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict czy Breast Cancer Index, które nie są refundowane, lub zwalidowany względem OncotypeDX kalkulator MAGEE (<http://path.upmc.edu/onlineTools/mageeequations.html>), uwzględniający klasyczne parametry histopatologiczne (średnica guza, stopień złośliwości, nasilenie ekspresji ER, PR, HER2 oraz Ki67).

Ogólne zasady dotyczące uzupełniającego leczenia systemowego chorych na raka piersi przedstawiono w rycinie 3.

### Rekomendacje

- Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można — w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej — stosować przed- lub po zabiegu operacyjnym (I, A).
- Przed rozpoczęciem przedoperacyjnego leczenia systemowego konieczne są: uzyskanie pełnego rozpoznania histopatologicznego, oznaczenie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki67 oraz ocena zaawansowania nowotworu (IV, A).
- Przedoperacyjne leczenie systemowe należy rutynowo zastosować w stopniu zaawansowania II B i III oraz rozważyć w II stopniu zaawansowania z cechą  $\geq T2$  lub N1, zwłaszcza w podtypach potrójnie ujemnym oraz z cechą HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu chirurgii czy RT (II, B).
- Uzupełniające (pooperacyjne) leczenie systemowe należy rozpocząć w ciągu 2–4 tygodni od zabiegu operacyjnego (szczególnie w przypadku raka trój-ujemnego) (III, C).
- Rodzaj okołoperacyjnego leczenia systemowego zależy od biologicznego podtypu raka (I, A).
- W rakach o fenotypie ER+/HER2- uzupełniającym leczeniem z wyboru jest HT (I, A), a wskazania do zastosowania dodatkowo CHT określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (II, B).

- W sytuacji kiedy istnieją wątpliwości dotyczące wskazań do CHT, można rozważyć określenie indywidualnego ryzyka nawrotu na podstawie testów molekularnych (np. Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict czy Breast Cancer Index) (I, B).
- W rakach HER2-dodatnich u większości chorych należy zastosować CHT w skojarzeniu z leczeniem anty-HER2 (I, A).
- W rakach potrójnie ujemnych u większości chorych należy zastosować CHT (I, A).
- Nie należy stosować równocześnie uzupełniającej HT i CHT (I, A).

### Hormonoterapia (HT)

HT stosuje się u chorych na raka piersi z ekspresją ER w > 1% komórek. Raki piersi z niską ekspresją ER (1–9%) mają jednak zwykle przebieg typowy dla raków hormononiezależnych, co stanowi na ogół wskazanie do zastosowania oprócz HT także CHT [53]. W uzupełniającej HT stosowane są tamoksyfen, niesteroidowe IA — anastrozol i letrozol, steroidowy IA — eksemestan, oraz hamujące hormonalną czynność jajników analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH) — goserelina, leuprorelina i triptorelina.

### Hormonoterapia przed menopauzą

Podstawowym lekiem hormonalnym u chorych przed menopauzą jest tamoksyfen w dawce 20 mg/d., stosowany przez 5–10 lat. Rola przedłużonej HT jest niejednoznaczna; dostępne dane wskazują, że metoda ta pozwala uzyskać wydłużenie czasu do nawrotu u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych [54, 55]. Dłuższe podawanie tamoksyfeny wiąże się jednak z większym ryzykiem wystąpienia raka endometrium oraz powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Dane dotyczące skuteczności przedoperacyjnej HT u chorych przed menopauzą są niewystarczające, aby uznać tę metodę za standardowe postępowanie.

U chorych przed menopauzą nie stosuje się IA bez równoczesnej supresji jajników. Analog GnRH zastosowany u chorych na raka piersi ER+ w połączeniu z tamoksyfenem lub eksemestaniem wydłuża czas do nawrotu nowotworu u chorych < 35. rz., chorych z cechą N+ lub z wysokim wskaźnikiem proliferacji, a także chorych, u których wcześniejsza uzupełniająca CHT nie spowodowała wystąpienia menopauzy [56, 57]. Podawanie analogów GnRH w odstępach miesięcznych pozwala uzyskać lepszą supresję hormonalną. Supresja jajników w połączeniu z doustnymi lekami hormonalnymi wiąże się jednak z obniżeniem libido oraz większym ryzykiem wystąpienia osteopenii i osteoporozy.

U chorych przed menopauzą i z przeciwwskazaniami do stosowania tamoksyfeny stosuje się skojarzenie IA z analogami GnRH (obecnie jedynym lekiem refundowanym w tym wskazaniu jest goserelina). W przypadku złej tolerancji zarówno tamoksyfeny, jak i IA, można kontynuować do 5 lat leczenie wyłącznie analogiem GnRH.

W ostatnich kilku latach pojawiło się wiele badań oceniających zastosowanie analogów GnRH w zapobieganiu przedwczesnej menopauzie u chorych otrzymujących okołoperacyjną CHT. Skuteczność tego postępowania jest udokumentowana u chorych bez ekspresji receptorów steroidowych [58].

### Rekomendacje

- Podstawowym lekiem hormonalnym u chorych przed menopauzą jest tamoksyfen w dawce 20 mg/d., stosowany przez 5–10 lat (I, A).
- U chorych, u których doszło do wystąpienia potwierdzonej biochemicznie menopauzy w trakcie leczenia tamoksyfenem, można zastosować leczenie IA (I, B).
- Przedłużenie stosowania HT > 5 lat można rozważyć u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych (II, B).
- U chorych przed menopauzą nie należy stosować IA bez równoczesnej supresji jajników (III, A).
- U chorych z menopauzą wywołaną leczeniem systemowym podczas stosowania IA należy regularnie monitorować stężenie hormonów płciowych (III, B).
- Analog GnRH w połączeniu z tamoksyfenem lub eksemestaniem należy zastosować u chorych < 35. rz., u chorych przed menopauzą z cechą N+ lub z wysokim wskaźnikiem proliferacji, a także u chorych, u których wcześniejsza uzupełniająca CHT nie spowodowała wystąpienia menopauzy (I, B).
- U chorych otrzymujących analog GnRH po 3–4 miesiącach należy ocenić stężenie estradiolu w celu potwierdzenia efektywności supresji funkcji jajników (III, B).
- Analogi GnRH można zastosować w zapobieganiu przedwczesnej menopauzie u chorych otrzymujących okołoperacyjną CHT (I, B).

### Hormonoterapia po menopauzie

U chorych po menopauzie z rozpoznaniem raka luminalnego A lub mniej wrażliwego na CHT zrazikowego raka piersi (ER+ HER2–) w przedoperacyjnym leczeniu stosuje się HT, przy czym IA są bardziej skuteczne niż tamoksyfen [59–61]. Przedoperacyjną HT stosuje się przez 4–8 miesięcy lub do uzyskania maksymalnej odpowiedzi, a następnie kontynuuje się po leczeniu chirurgicznym do 5–10 lat. U chorych bez odpowiedzi na przedoperacyjną HT można zastosować CHT.

W uzupełniającej HT chorych po menopauzie stosuje się zarówno tamoksyfen, jak i IA. Podobnie jak u chorych przed menopauzą, czas trwania uzupełniającego leczenia tamoksyfenem wynosi 5–10 lat [13]. W porównaniu z tamoksyfenem stosowanie IA wiąże się z nieznacznie mniejszym ryzykiem nawrotu oraz zgonu [62] i jest zalecane zwłaszcza u chorych z podwyższonym ryzykiem nawrotu (I, A) [13].

Stosowanie IA po 5 latach leczenia tamoksyfenem, a także stosowanie letrozolu powyżej 5 lat po leczeniu sekwencyjnym (2–3 lata tamoksyfen + 2–3 lata IA)

zmniejsza ryzyko nawrotu, ale nie wpływa na czas całkowitego przeżycia (I, A) [63–65].

W raku zrazikowym skuteczność IA wydaje się wyraźnie wyższa w porównaniu z tamoksyfenem, zarówno w odniesieniu do ryzyka nawrotu, jak i zgonu (III, B) [66].

Typowymi działaniami niepożądanymi IA są: bóle stawów i mięśni, obniżenie gęstości mineralnej kości (osteopenia, osteoporoza) i związane z tym zwiększone ryzyko złamań kości, a także zaburzenia gospodarki lipidowej [59–61]. Względny przeciwwskazaniem do stosowania IA jest osteoporoza. Zwiększona aktywność fizyczna istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu [67]. Typowymi działaniami niepożądanymi tamoksyfenu są: przerost błony śluzowej macicy, zwiększone ryzyko raka endometrium, zaćma oraz żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, a u chorych przed menopauzą także powstawanie torbieli jajników. Skuteczność leczenia tamoksyfenem zmniejsza równoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów enzymu CYP2D6, zwłaszcza leków antydepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny — fluoksetyny, paroksetyny, citalopramu czy fluwoksaminy i sertraliny [68]. Niewielki wpływ na metabolizm tamoksyfenu ma natomiast wenlafaksyna. U kobiet po menopauzie tamoksyfen, dzięki wewnętrznej aktywności agonistycznej w stosunku do ER, przeciwdziała demineralizacji kości oraz, chroniąc śródbłonek naczyń krwionośnych, zmniejsza ryzyko zgonu z powodu zawału serca [69].

### Rekomendacje

- U chorych po menopauzie z rozpoznaniem raka luminalnego A lub zrazikowego raka piersi (ER+HER2-) przedoperacyjnym leczeniem z wyboru jest HT z zastosowaniem IA (I, A).
- W uzupełniającej HT chorych po menopauzie stosuje się tamoksyfen (przez 5–10 lat), IA lub sekwencję tych leków (I, A).
- Względny przeciwwskazaniem do stosowania tamoksyfenu są: żylny zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie, żylaki kończyn dolnych i przerost błony śluzowej macicy (II, B).
- U chorych leczonych tamoksyfenem należy unikać równoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów enzymu CYP2D6, zwłaszcza stosowanych w leczeniu „uderzeń gorąca”, leków antydepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny — fluoksetyny, paroksetyny, citalopramu czy fluwoksaminy i sertraliny (III, A). Jeśli istnieją wskazania do stosowania tych leków, należy wybrać wenlafaksynę (III, B).
- Stosowanie uzupełniającego leczenia IA jest wskazane szczególnie u chorych z podwyższonym ryzykiem nawrotu i w raku zrazikowym (II, B).
- Względny przeciwwskazaniem do stosowania IA jest osteoporoza (II, B).

- Inhibitory aromatazy mogą być stosowane od początku oraz po 2–3 lub 5 latach leczenia tamoksyfenem (I, A).
- Przedłużenie HT należy rozważyć u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych (II, B).
- Nie ma dostatecznego uzasadnienia dla rutynowego stosowania przedłużonego (> 5 lat) leczenia IA (I, B).
- Na początku leczenia IA należy ocenić densytometrycznie wyjściową mineralną gęstość kości (BMD, *bone mineral density*), a w trakcie leczenia wskazane jest podawanie wapnia i witaminy D oraz regularne monitorowanie BMD (III, B).

### Chemioterapia (CHT)

Do okołooperacyjnej CHT (trwającej 3–6 miesięcy) kwalifikują się prawie wszystkie chore na raka trójjąmowego lub z cechą HER2+ (wyjątek stanowi podgrupa o bardzo niskim ryzyku nawrotu — tab. 17) oraz część chorych z guzami luminalnymi o fenotypie ER+/PR+ /HER2-) [13].

Skuteczność okołooperacyjnej CHT związana jest z utrzymaniem jej założonej intensywności (należne dawki leków, odpowiednie odstępy pomiędzy cyklami, odpowiednie stosowanie czynników pobudzających szpik) (II, A) [70].

Dotychczas nie opracowano wiarygodnych czynników predykcyjnych określających indywidualną wrażliwość na poszczególne leki cytotoksyczne. W przedoperacyjnej i pooperacyjnej CHT stosuje się najczęściej wielolekowe schematy oparte na antracyklinach i taksoidach (tab. 19). W odniesieniu do schematów z udziałem antracyklin (AC i EC) na ogół podaje się 4 cykle CHT. Dodanie fluorouracylu do schematów zawierających antracykliny i taksoidy zwiększa toksyczność leczenia i nie przynosi wyraźnych korzyści klinicznych [71]. Zastąpienie fluorouracylu taksoidem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem zwiększa skuteczność leczenia chorych z cechą N+ [72].

Sekwencyjne stosowanie antracyklin i taksoidów (np. schematy 4 × AC → 4 × DXL, 4 × AC → 12 × PXL lub odwrotna sekwencja leków) wykazuje podobną skuteczność i mniejszą toksyczność w porównaniu z równoczesnym podawaniem leków z tych grup (np. TAC). U chorych na wczesnego HER2- raka piersi (ER-/N+ lub ER+/ $\geq$  4 zajęte przerzutami węzły) schematy kojarzące antracykliny i taksoidy są nieco skuteczniejsze od schematu 6 × TC (docetaksel i cyklofosfamid) [73]. Po podaniu 4 cykli AC paklitaksel podawany co tydzień w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> (12 razy) jest skuteczniejszy od schematu podawanego co 3 tygodnie, natomiast docetaksel w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie (4 razy) jest skuteczniejszy od schematu podawanego co tydzień [74].

Skrócenie przerw pomiędzy cyklami CHT w skojarzeniu z czynnikami wzrostu (tzw. *dose-dense chemotherapy*) pozwala uzyskać wydłużenie czasu do nawrotu w porówna-

Tabela 19. Schematy okołooperacyjnej chemioterapii stosowane w raku piersi

Zalecane schematy u chorych na HER2-ujemnego raka piersi	Schematy u chorych na HER2-dodatniego raka piersi
AC DOX 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni	AC → T+H DOX 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie DXL 75–100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg <i>i.v.</i> dzień 1.** lub 600 mg s.c. dzień 1., 4 cykle co 21 dni (trastuzumab łącznie 17–18 cykli)
AC → P* DOX 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m <sup>2</sup> co tydzień przez 12 tygodni	AC → P+H DOX 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m <sup>2</sup> co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z tra- stuzumabem 6 mg/kg dzień 1 <i>i.v.</i> ** lub 600 mg s.c. dzień 1. co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)
AC → T* DOX 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie DXL 100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni	TCH DXL 75 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. KBPL AUC6 <i>i.v.</i> dzień 1. równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg <i>i.v.</i> dzień 1.** lub 600 mg s.c. dzień 1., 6 cykli, co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)
ddAC → P* DOX 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 14 dni (po każdym cyklu wspomaganie G-CSF), a następnie PXL 80 mg/m <sup>2</sup> co tydzień przez 12 tygodni	PCH*** PXL 80 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1., 8., 15. KBPL AUC2 <i>i.v.</i> dzień 1., 8., 15. 6 cykli co 28 dni równocześnie z trastuzumabem 6 mg/kg <i>i.v.</i> dzień 1.** lub 600 mg s.c. dzień 1. co 3 tygodnie (trastuzumab łącznie przez rok)
ddAC → T* DOX 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 14 dni (po każdym cyklu wspomaganie G-CSF), a następnie DXL 100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni	PH**** PXL 80 mg/m <sup>2</sup> co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z tra- stuzumabem 6 mg/kg <i>i.v.</i> dzień 1. (trastuzumab łącznie przez rok)
TC DXL 75 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni	
CMF CTX 100 mg/m <sup>2</sup> <i>p.o.</i> dzień 1.–4. MTX 40 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. FU 600 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. i 8., 6 cykli co 28 dni	

\*Można także zastosować odwrotną sekwencję

\*\*Przy pierwszym podaniu trastuzumabu *i.v.* należy podać dawkę nasycającą 8 mg/kg

\*\*\*Schemat można zastosować w przypadku nietolerancji klasycznego schematu TCH

\*\*\*\*Schemat stosowany u chorych w stopniu zaawansowania I B, w Polsce w tym stopniu nier refundowany

CTX — cyklofosfamid; DOX — doksorubicyna; DXL — docetaksel; G-CSF — czynniki pobudzające kolonizację granulocytów; KBPL — karboplatyna; MTX — metotreksat; PXL — paklitaksel. W schematach AC, AC-T, AC-P zamiast doksorubicyny można stosować epirubicynę w równoważnej dawce

niu z konwencjonalnymi schematami, zwłaszcza u chorych z cechą ER– i u chorych z grup wysokiego ryzyka [71, 75].

Pomimo potencjalnie wysokiej wrażliwości komórek raka piersi na pochodne platyny u nosicieli mutacji genów *BRCA1* lub *BRCA2*, nie ma danych uzasadniających stosowanie tych preparatów w leczeniu uzupełniającym [13].

U nosicieli mutacji *BRCA1/2* zastosowanie przedoperacyjnej CHT z udziałem karboplatyny pozwala uzyskać wyższy odsetek pCR, ale bez znamienego wpływu na wskaźniki przeżycia [76]. Uzyskanie całkowitej odpowiedzi w badaniu histopatologicznym (pCR — brak komórek nowotworowych w piersi i węzłach chłonnych) jest korzystnym czynnikiem rokowniczym [77]. U chorych z chorobą resztkową w badaniu ma-

teriału pooperacyjnego (ogniska naciekającego raka lub przerzuty w węzłach chłonnych) po zastosowaniu przedoperacyjnej CHT podanie po operacji 6–8 cykli kapecytabiny w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> 2 razy na dobę w dniach 1–14 co 21 dni wydłuża czas całkowitego przeżycia, przy czym korzyść ta wydaje się największa w postaci raka trójjęmego [78].

U części kobiet przed menopauzą pod wpływem chemioterapii dochodzi do utraty płodności, przy czym ryzyko to zwiększa się z wiekiem.

### Rekomendacje

— Okołooperacyjną CHT należy stosować przez 3–6 miesięcy (4–8 cykli) (I, A).



- U większości chorych w przedoperacyjnej i pooperacyjnej CHT zaleca się sekwencyjne stosowanie wielolekowych schematów opartych na antracyklinach i taksoidach (I, A).
- U chorych z grup niższego ryzyka (ER+, N0) wystarczające może być podanie 4 cykli CHT (AC lub EC) (I, B).
- Alternatywą dla schematu 4 × AC/EC jest schemat zawierający taksoid bez antracyklin (np. 4 × TC) (II, B).
- Nie zaleca się jednoczesowego stosowania antracyklin i taksoidów (np. AT, TAC) (III, B).
- Po podaniu 4 cykli AC paklitaksel należy stosować w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> co tydzień (12 razy), a docetaksel w dawce 100 mg/m<sup>2</sup> co 3 tygodnie (4 razy) (I, A).
- W okołooperacyjnym leczeniu nieuzasadnione jest stosowanie schematów zawierających fluorouracyl (np. FAC czy FEC) (II, B).
- U chorych ER– z cechą N+, zwłaszcza w młodym wieku, można rozważyć zastosowanie schematów typu „dose-dense” (I, B).
- U nosicielek mutacji *BRCAl/2* należy rozważyć zastosowanie przedoperacyjnej CHT z udziałem pochodnych platyny (I, B).
- W pooperacyjnym leczeniu nosicielek mutacji *BRCAl/2* nie zaleca się rutynowego stosowania pochodnych platyny, natomiast chore te, oprócz antracyklin i taksoidów, powinny otrzymać cyklofosfamid w ramach schematów 4 × AC/EC → 12 × PXL/4 × DXL (II, C).
- Zaplanowaną przedoperacyjną CHT, niezależnie od stopnia regresji guza, należy podać w całości przed zabiegiem, nie należy jej dzielić na okres przed i po zabiegu (III, B).
- Jeśli w trakcie przedoperacyjnej CHT dojdzie do progresji, należy rozważyć wykonanie zabiegu operacyjnego, zastosowanie radykalnej RT lub innego schematu, potencjalnie niewykazującego krzyżowej oporności z pierwotnie zastosowanym (III, C).
- U chorych (szczególnie z postacią raka trójjujemnego), u których po zastosowaniu przedoperacyjnej CHT stwierdzono chorobę resztkową, należy rozważyć podanie po operacji 6–8 cykli kapecytabiny (I, B). W przypadku raków z ekspresją ER kapecytabina może być stosowana równolegle z hormonoterapią (III, B).
- Wszystkie chore przed menopauzą, u których przewiduje się zastosowanie chemioterapii, powinny być poinformowane o jej potencjalnym wpływie na płodność oraz o możliwościach zmniejszenia tego ryzyka (IV, A).

### Leczenie anty-HER2

Skojarzenie pooperacyjnej CHT z leczeniem anty-HER2 u chorych z cechą HER2+ istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu nowotworu i zgonu w porównaniu z wy-

łączną CHT (I, A) [79–81]. Korzyść z dodania trastuzumabu do CHT dotyczy także przedoperacyjnego leczenia [82]. Dodatek pertuzumabu do schematu zawierającego taksoid i trastuzumab w leczeniu przedoperacyjnym pozwala uzyskać wyższy odsetek całkowitych remisji w badaniu histopatologicznym, ale nie ma wpływu na odległe wyniki leczenia [83]. W Polsce trastuzumab jest refundowany w okołooperacyjnym leczeniu, jeśli średnica inwazyjnego komponentu guza przekracza 10 mm (pT1c-T4) lub obecne są przerzuty w pachowych węzłach chłonnych. Wydłużenie czasu stosowania trastuzumabu do 2 lat nie poprawia wyników leczenia w porównaniu z leczeniem przez rok [79].

Z uwagi na kardiotoksyczne działanie trastuzumabu nie podaje się go równocześnie z antracyklinami. U chorych otrzymujących sekwencyjną CHT z początkowym zastosowaniem antracyklin (np. 4 × AC → 4 × DXL lub 4 × AC → 12 × PXL) rozpoczęcie podawania trastuzumabu równocześnie z rozpoczęciem stosowania taksoidów jest skuteczniejsze niż odroczenie tego do czasu zakończenia CHT [84]. Trastuzumab stosuje się także w skojarzeniu ze schematami CHT niezawierającymi antracyklin, na przykład zawierającym docetaksel i karboplatinę (TCH), które mają aktywność podobną do schematu 4 × AC → 4 × DXL, przy mniejszej kardiotoksyczności [81].

Podawanie trastuzumabu równocześnie z HT i/lub RT jest bezpieczne i nie zwiększa toksyczności leczenia [79–81].

Leczenie trastuzumabem wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia czynnościowych zaburzeń serca i jest przeciwwskazane u chorych z udokumentowaną niewydolnością serca lub frakcją wyrzutową lewej komory < 50%. W trakcie leczenia ocenia się regularnie czynność serca. W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności serca przerywa się podawanie trastuzumabu i stosuje standardowe leczenie farmakologiczne, które u większości chorych umożliwia wznowienie podawania leku. Nie ma dowodów uzasadniających stosowanie trastuzumabu jako jedyne leczenia lub w skojarzeniu z wyłączną HT (bez CHT) [13]. U chorych na raka piersi z cechą HER2+ z grup najniższego ryzyka (guz < 2 cm, N0, ER+) w leczeniu uzupełniającym bardzo dobre wyniki uzyskuje się, stosując wyłącznie paklitaksel (80 mg/m<sup>2</sup> co tydzień przez 12 tygodni) w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym przez 12 miesięcy [85]. Trastuzumab w stopniu pT1b nie jest jednak w Polsce refundowany, a kojarzenie trastuzumabu i paklitakselu w ramach programu lekowego refundowane jest jedynie dla doustnej formy przeciwciała.

Korzyść z kojarzenia w leczeniu uzupełniającym trastuzumabu z lapatynibem [86], pertuzumabem [87] czy neratynibem [88] jest względnie niewielka.

Schematy okołooperacyjnego leczenia stosowane u chorych z cechą HER2+ przedstawiono w tabeli 19.

## Rekomendacje

- W okołooperacyjnym leczeniu chorych z cechą HER2+ zaleca się kojarzenie CHT z trastuzumabem podawanym łącznie przez 1 rok, jeśli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym (I, A).
- Trastuzumab należy podawać dożylnie co 3 tygodnie (w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg) lub podskórnie (w stałej dawce 600 mg co 3 tyg.) (I, A).
- Aby zmniejszyć ryzyko kardiotoksyczności, zaleca się sekwencyjne stosowanie antracyklin i trastuzumabu lub schematów bez udziału antracyklin (TCH, PCH) (I, A).
- U chorych otrzymujących sekwencyjne schematy zawierające antracykliny, a następnie taksoidy, leczenie trastuzumabem należy rozpocząć równocześnie z rozpoczęciem stosowania taksoidów (I, B).
- Trastuzumab można kojarzyć ze schematami CHT niezawierającymi antracyklin, na przykład schematem zawierającym docetaksel i karboplatynę (I, B).
- U chorych na raka piersi z cechą HER2+ z grup najniższego ryzyka (guz 1–< 2 cm, N0, ER+) wystarczające może być podanie wyłącznie paklitakselu (80 mg/m<sup>2</sup> co tydzień przez 12 tygodni) w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym przez 12 miesięcy (jeśli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym) (II, B).
- Nie ma przeciwwskazań do kojarzenia trastuzumabu z pooperacyjną RT lub HT (II, B).
- U chorych z cechą ER+ otrzymujących trastuzumab bezpośrednio po zakończeniu CHT należy rozpocząć HT. Wybór HT powinien być oparty na ogólnych zasadach (II, B).
- Leczenie trastuzumabem wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia czynnościowych zaburzeń serca i jest przeciwwskazane u chorych z udokumentowaną niewydolnością serca lub frakcją wyrzutową lewej komory < 50% (II, A).
- W trakcie leczenia trastuzumabem należy co 3 miesiące oceniać czynność serca (III, A). W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności serca należy przerwać podawanie trastuzumabu i zastosować standardowe leczenie farmakologiczne (III, B).
- W leczeniu okołooperacyjnym nie ma uzasadnienia dla kojarzenia trastuzumabu z pertuzumabem, lapatinibem czy neratynibem (I, B).

## Bisfosfoniany

Zastosowanie bisfosfonianów w uzupełniającym leczeniu chorych przed menopauzą nie przynosi klinicznych korzyści, natomiast u chorych po menopauzie (naturalnej lub indukowanej farmakologicznie) znacznie zmniejsza ryzyko przerzutów do kości i zgonu z powodu raka piersi [89]. Korzyści te są niezależne od rodzaju bisfosfonianu i schematu jego dawkowania,

stopnia zaawansowania nowotworu, ekspresji ER oraz wcześniejszego leczenia systemowego. W uzupełniającym leczeniu stosuje się przez 3–5 lat kwas zoledronowy w dawce 4 mg *i.v.* co 6 miesięcy lub kwas kłodronowy w dawce 1600 mg/d. *p.o.*, przy czym leczenie doustne jest gorzej tolerowane. Alternatywą jest podawanie kwasu zoledronowego w dawce 4 mg *i.v.* co 3 miesiące przez 2 lata (II, B). Postępowanie to, oprócz korzystnego wpływu na rokowanie, zapobiega powikłaniom towarzyszącym jatrogennej utracie masy kostnej (szczególnie u chorych otrzymujących IA). Zastosowanie bisfosfonianów w leczeniu uzupełniającym nie jest w Polsce refundowane.

## Rekomendacje

- U chorych po menopauzie (naturalnej lub indukowanej farmakologicznie), oprócz innych metod uzupełniającego leczenia, uzasadnione jest zastosowanie bisfosfonianów (I, A).
- W ramach leczenia uzupełniającego zaleca się stosowanie kwasu zoledronowego w dawce 4 mg *i.v.* co 6 miesięcy przez 3–5 lat lub w dawce 4 mg *i.v.* co 3 miesiące przez 2 lata (II, B).

## Uzupełniające leczenie chorych w ciąży

Rozpoznanie raka piersi w II i III trymestrze ciąży nie jest wskazaniem do jej przedwczesnego zakończenia, a jedynym czynnikiem wpływającym na stan dziecka jest wiek ciąży w momencie jej ukończenia. W przypadku raków piersi rozpoznanych w trakcie ciąży istnieje wiele danych potwierdzających bezpieczeństwo CHT opartej na antracyklinach i taksoidach. Zastosowanie antymetabolitów, HT i trastuzumabu wiąże się z istotnym ryzykiem uszkodzenia płodu.

## Rekomendacje

- W II i III trymestrze ciąży w okołooperacyjnej CHT można względnie bezpiecznie stosować antracykliny, leki alkilujące oraz taksoidy (III, B).
- W czasie całej ciąży przeciwwskazane jest stosowanie antymetabolitów, HT i trastuzumabu (III, A).

## Uzupełniające leczenie chorych w starszym wieku

U chorych „biologicznie starych” z cechą ER+ stosuje się na ogół HT, natomiast u osób z cechą ER– można zastosować CHT po uwzględnieniu stanu ogólnego i „biologicznego” wieku oraz przebytych i współwystępujących chorób. U chorych kwalifikujących się do standardowej uzupełniającej CHT monoterapia docetakselem lub kapecytabiną jest mniej skuteczna od klasycznych schematów (AC, CMF) [90, 91].

## Rekomendacje

- Wiek metrykalny nie powinien być kryterium wyboru leczenia. Intensywność leczenia należy dostosować do wieku biologicznego, obecności schorzeń towarzyszących i preferencji chorych (II, A).

- U chorych w starszym wieku w dobrym stanie ogólnym zaleca się stosowanie schematów wielolekowych w pełnych należnych dawkach (II, C).

#### **Uzupełniające leczenie w rakach piersi o tzw. specjalnym typie histologicznym**

Większość raków cewkowych i śluzowych cechuje hormonozależność, co w przypadku potwierdzenia ekspresji ER/PgR uzasadnia stosowanie uzupełniającej HT (w przypadku braku ekspresji ER/PgR wskazane jest zweryfikowanie rozpoznania). Leczenie chorych z rozpoznaniem specjalnych typów raka piersi bez ekspresji ER/PgR jest podobne jak w naciekającym raku bez specjalnego typu (NST, dawniej przewodowy).

Leczenie rdzeniastego raka piersi jest takie samo jak leczenie naciekającego raka NST. W przypadku rzadkich podtypów, takich jak „*secretory juvenile*” czy raki gruczołowo-torbielowate, możliwe jest odstąpienie od chemioterapii.

#### **Rekomendacje**

- Leczenie raków o tzw. specjalnym typie histologicznym powinno się odbywać na takich samych zasadach jak dla ogółu raków piersi (III, B).
- W niektórych rzadkich podtypach można odstąpić od CHT (III, B).

#### **Uzupełniające leczenie w rakach piersi u mężczyzn**

Rak piersi u mężczyzn stanowi około 1% ogółu zachorowań na ten nowotwór. Większość raków piersi u mężczyzn wykazuje ekspresję ER. Istnieje bogate piśmiennictwo potwierdzające aktywność tamoksyfenu w leczeniu zaawansowanego raka piersi z cechą ER u mężczyzn, brakuje natomiast silnych dowodów dotyczących leczenia uzupełniającego. U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia tamoksyfenem stosuje się IA, jednak zawsze w połączeniu z analogami GnRH.

#### **Rekomendacje**

- W uzupełniającej HT u mężczyzn należy zastosować tamoksyfen (III, A).
- Pozostałe zasady uzupełniającego leczenia są identyczne jak dla raka piersi u kobiet (III, A).

#### **Ukryty rak piersi**

Terminem „ukryty rak piersi” określa się obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych (zwykle pachowych), zazwyczaj o morfologii charakterystycznej dla raka piersi, bez możliwości zidentyfikowania ogniska pierwotnego w obrębie piersi. Sytuacje takie są bardzo rzadkie (< 0,5% przypadków). W diagnostyce, oprócz standardowo wykonywanych badań, stosuje się MR piersi i/lub PET/CT. Miejscowe leczenie w obrębie pachy polega zazwyczaj na usunięciu pachowych węzłów chłonnych. W obrębie piersi podobne wyniki uzyskuje się przy zastosowaniu amputacji piersi lub radykalnej

RT; obie metody są znacznie skuteczniejsze od leczenia obejmującego wyłącznie limfadenektomię [94].

#### **Rekomendacje**

- Leczeniem z wyboru ukrytego raka piersi (obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, bez klinicznych cech obecności pierwotnego ogniska w piersi) jest usunięcie pachowych węzłów chłonnych i amputacja lub napromienianie piersi (III, B).

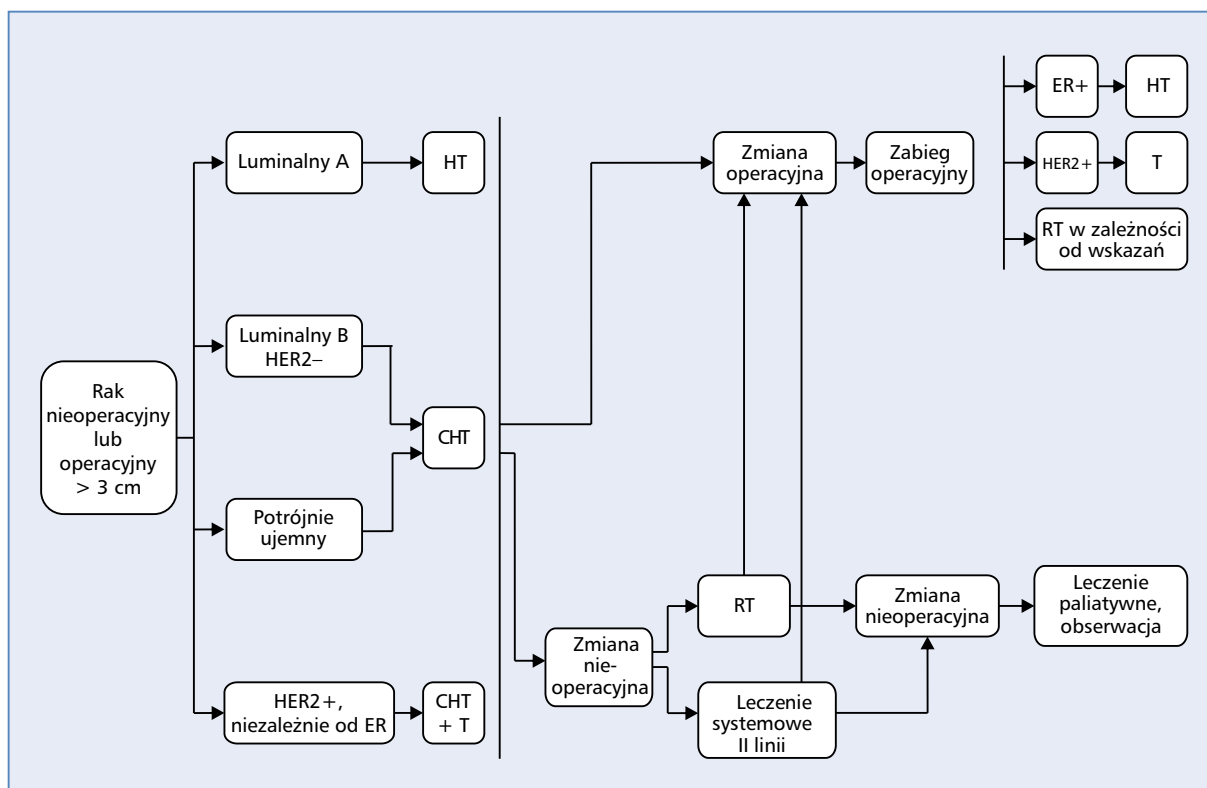
Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III)

Pojęciem „miejscowo zaawansowany rak piersi” określa się nowotwór w stadium II B (T3N0) i III A–III C. U większości chorych w tej grupie stosuje się wstępne systemowe leczenie, a następnie chirurgię w połączeniu z RT lub radykalną RT.

W przedoperacyjnym i pooperacyjnym systemowym leczeniu chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się takie same metody jak u chorych na wczesnego raka piersi. Wybór metody miejscowego leczenia (chirurgii lub RT) zależy od odpowiedzi na indukcyjne leczenie systemowe (ryc. 4). U chorych z wyjściowym zaawansowaniem T4 na ogół wykonuje się amputację piersi, natomiast w pozostałych przypadkach, w zależności od uzyskanej odpowiedzi, sytuacji anatomicznej i preferencji chorej — amputację lub zabieg oszczędzający. U wszystkich chorych z cechą T4 i/lub  $\geq$  N2 stosuje się pooperacyjną RT.

#### **Rekomendacje**

- Przed rozpoczęciem leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi, oprócz rutynowych badań wykonywanych we wczesnym raku piersi, należy wykonać badania obrazowe płuc, jamy brzusznej i kości oraz ocenę czynności szpiku, wątroby i nerek (tab. 14) (III, A).
- Większość chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wymaga wstępnego leczenia systemowego, a następnie chirurgii, RT lub obu tych metod (ryc. 4) (I, A).
- W leczeniu systemowym miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się takie same zasady kwalifikacji i metody jak w pierwotnie operacyjnym raku piersi (II, A).
- Wybór metody miejscowego leczenia (chirurgii lub RT) zależy przede wszystkim od odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe (II, B).
- U chorych kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego jego rodzaj (amputacja lub zabieg oszczędzający) zależy od uzyskanej odpowiedzi, sytuacji anatomicznej i preferencji chorych (II, B).
- U niemal wszystkich chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wskazana jest uzupełniająca RT, która po zabiegu oszczędzającym obejmuje pierś, natomiast po amputacji — ścianę klatki piersiowej, w obu wypadkach z okolicą nadobojczykową (I, A).



**Rycina 4.** Strategia leczenia miejscowo zaawansowanego raka piersi. HT — hormonoterapia; CHT — chemioterapia; T — trastuzumab; RT — radioterapia; BCT (*breast conserving treatment*) — leczenie oszczędzające piersi

- Decyzja o objęciu RT okolicy pachowej i zamostkowej zależy od ryzyka nawrotu (określonego indywidualnie na podstawie zasięgu nowotworu sprzed leczenia indukcyjnego i wyniku badania histopatologicznego) (II, B).
- U chorych na raka zapalnego kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego po indukcyjnym leczeniu systemowym postępowaniem z wyboru jest amputacja piersi bez jednoczesnej rekonstrukcji (III, A).
- U chorych na raka piersi niekwalifikującego się do leczenia operacyjnego po indukcyjnym leczeniu systemowym postępowaniem z wyboru jest radykalna RT (III, A).
- U chorych bez odpowiedzi na indukcyjną HT uzasadnione jest zastosowanie pooperacyjnej CHT z użyciem standardowych schematów (III, C).

#### Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów

Leczenie chorych, u których stwierdza się nawrót wyłącznie miejscowy lub regionalny, zależy od rodzaju pierwotnego leczenia, fenotypu nowotworu, czasu do nawrotu, jego objętości i lokalizacji.

U większości chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym wykonuje się amputację z limfadenektomią pachową, jeżeli nie zo-

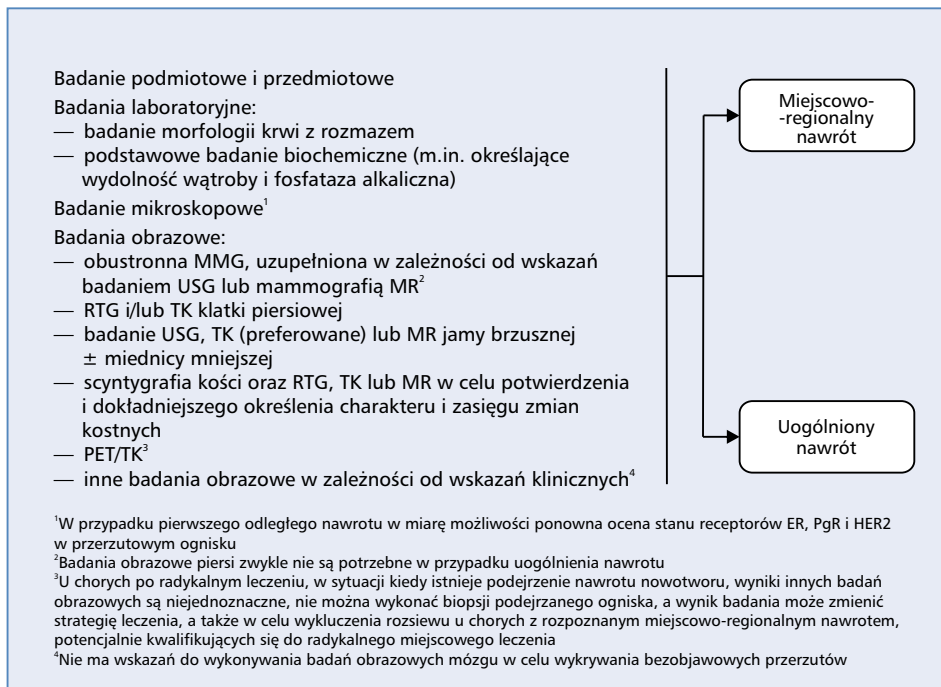
stała wykonana wcześniej. W wybranych przypadkach alternatywą może być ponowny zabieg oszczędzający.

U chorych z nawrotem po amputacji piersi, które kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, stosuje się wycięcie wznowie i następnie RT obejmującą całą ścianę klatki piersiowej z ewentualnym dodatkiem na okolicę łoża po usuniętej wznowie i okoliczne węzły chłonne. U chorych poddanych wcześniej uzupełniającej RT na okolicę ściany klatki piersiowej można ją zastosować ponownie na ograniczony obszar. U chorych, które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, stosuje się, w zależności od sytuacji klinicznej, radykalną RT ( $\geq 50$  Gy) z ewentualnym dodatkiem na okolicę wznowy lub RT paliatywną.

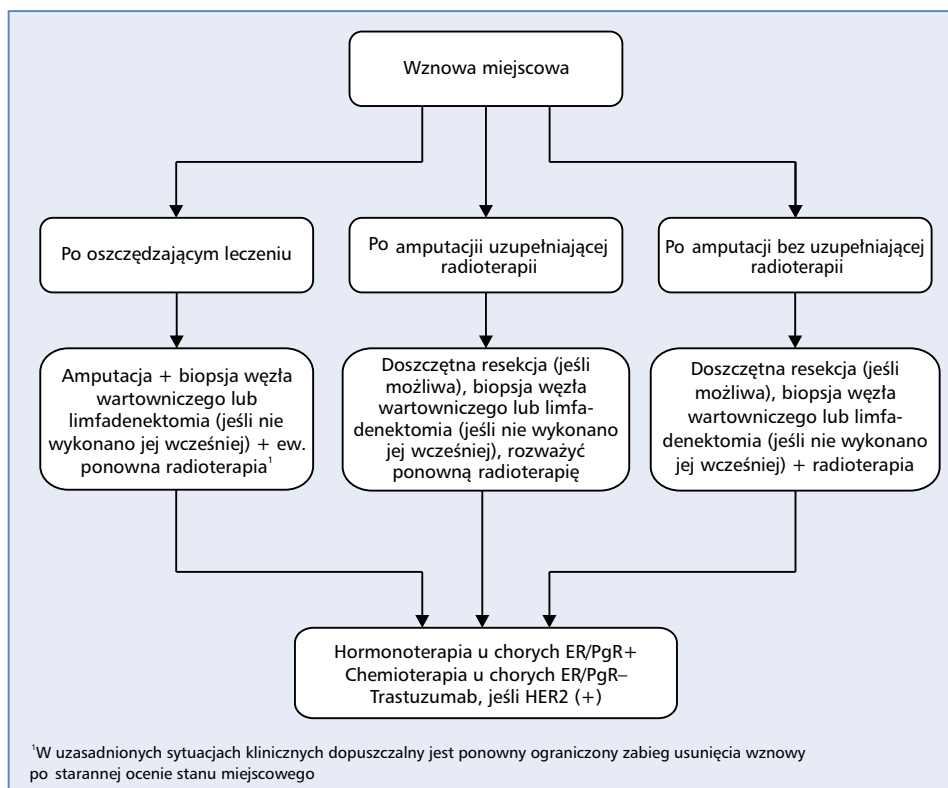
Leczenie systemowe zależy od fenotypu nowotworu, na podobnych zasadach jak we wczesnym raku piersi. U chorych z cechą ER– z miejscowym lub regionalnym nawrotem uzupełniająca CHT poprawia odległe wyniki leczenia [93].

#### Rekomendacje

- Przed rozpoczęciem leczenia chorych z nawrotem należy wykonać badania obrazowe płuc, jamy brzusznej i kości oraz ocenę czynności szpiku, wątroby i nerek (ryc. 5) (II, A).
- W przypadku miejscowych i regionalnych nawrotów należy zawsze rozważyć możliwość zastosowania leczenia o radykalnej intencji (ryc. 6, 7) (II, A).

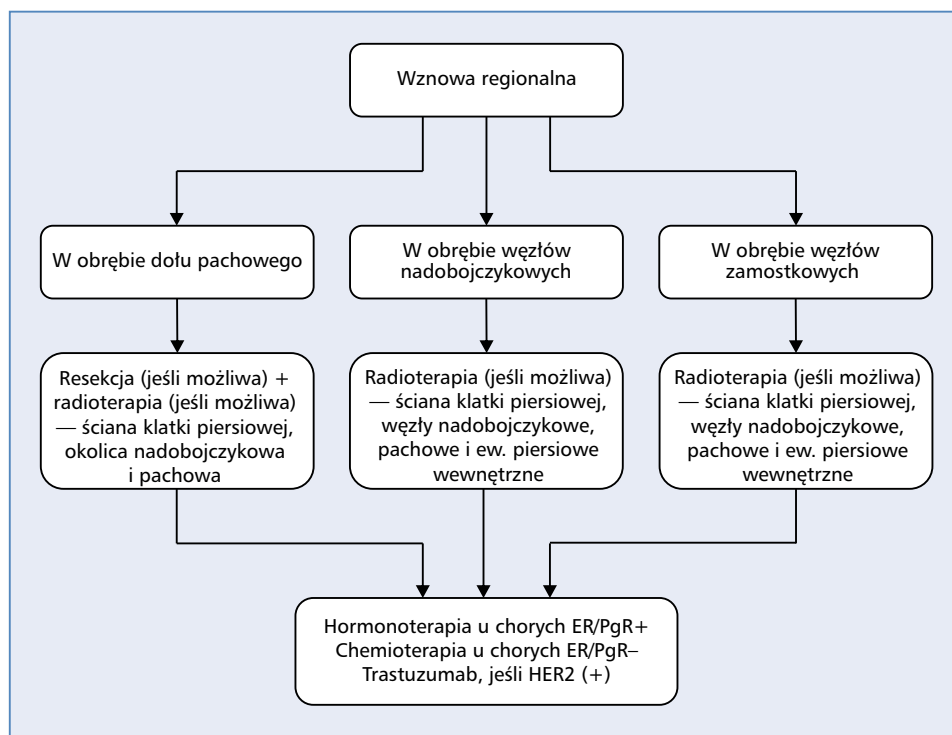


Rycina 5. Zakres badań diagnostycznych u chorych z nawrotem lub rozszewem raka piersi. MMG — mammografia; USG — ultrasonografia; MR — rezonans magnetyczny; RTG — rentgenografia; TK — tomografia komputerowa; PET — pozytonowa tomografia emisyjna



Rycina 6. Strategia leczenia chorych z miejscowym nawrotem





Rycina 7. Strategia leczenia chorych z regionalnym nawrotem

- U większości chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym należy wykonać amputację (II, A). Ponowny zabieg oszczędzający można rozważyć w wybranych przypadkach, w zależności od wielkości i lokalizacji nawrotu oraz preferencji chorej (III, C).
- U chorych, które w ramach pierwotnego leczenia nie zostały poddane SLNB lub limfadenektomii, należy wykonać SLNB. W przypadku braku identyfikacji węzła wartowniczego lub stwierdzenia obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, należy wykonać limfadenektomię (III, C).
- W przypadku nawrotu w obrębie dołu pachowego zaleca się wykonanie limfadenektomii uzupełnionej RT (III, A).
- W przypadku nawrotu w okolicy nadobojczykowej i w okolicy węzłów piersiowych wewnętrznych zaleca się RT (III, C).
- U chorych z nawrotem w ścianie klatki piersiowej lub okolicznych węzłach chłonnych, które kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, zaleca się wycięcie wznowy i następnie (o ile nie stosowano jej wcześniej) RT obejmującą całą ścianę klatki piersiowej i okoliczne węzły chłonne (III, B).
- U chorych poddanych wcześniej uzupełniającej RT na okolicę ściany klatki piersiowej można ponownie zastosować RT na ograniczony obszar (III, C).
- U chorych, które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, należy zawsze rozważyć radykalną lub paliatywną RT (III, C).
- U chorych z cechą ER– z miejscowym lub regionalnym nawrotem w uzupełnieniu miejscowego leczenia należy zastosować CHT (I, B).
- U chorych z cechą ER/PgR+ w uzupełnieniu miejscowego leczenia należy zastosować HT (II, B).
- U chorych z cechą HER2+ wskazane jest zastosowanie trastuzumabu, zwłaszcza jeżeli nie był wcześniej stosowany lub od zakończenia jego podawania w uzupełniającym leczeniu upłynęło więcej niż 12 miesięcy (II, B).
- Wyłączne leczenie systemowe chorych z miejscowym lub regionalnym nawrotem raka piersi jest dopuszczalne jedynie wówczas, gdy nie ma możliwości zastosowania metod miejscowych (III, C).

#### Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)

##### Zasady ogólne

W leczeniu uogólnionego raka piersi stosuje się systemowe i miejscowe metody leczenia. U większości chorych leczenie ma charakter paliatywny, ale u części z nich udaje się uzyskać wieloletnie przeżycie. Głównym celem leczenia jest wydłużenie życia i poprawa jego jakości. Czynniki, które decydują o wyborze leczenia chorych z rakiem piersi w stopniu IV, są:

- liczba, objętość i umiejscowienie zmian nowotworowych;
- obecność i nasilenie dolegliwości związanych z nowotworem;
- ekspresja ER/PgR i stan HER2 w ognisku pierwotnym (i/lub przerzutowym);
- czas wolny od nawrotu po pierwotnym leczeniu;
- dynamika rozwoju zmian nowotworowych;
- uprzednio stosowane leczenie systemowe i odpowiedź na nie;
- stan menopauzalny;
- przebyte i współistniejące choroby oraz ich leczenie;
- stan ogólnej sprawności;
- wiek biologiczny;
- preferencje chorej i uwarunkowania psychosocjalne;
- wskaźniki farmakoeconomiczne i możliwości finansowania.

U chorych na rozsianego raka piersi z cechą ER+ najczęściej stosuje się HT [94]. W tej grupie CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów mięsaszowych (tzw. *visceral crisis*), na przykład *lymphangiosis carcinomatosa*. Z kolei CHT jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą ER– oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT.

Rodzaj HT zależy od rodzaju uzupełniającej HT i czasu, jaki upłynął od jej zakończenia. W przypadku uzyskania obiektywnej odpowiedzi lub długotrwałej stabilizacji pod wpływem I linii HT stosuje się kolejne linie HT [94]. Łączenie kilku rodzajów HT nie zwiększa skuteczności leczenia; wyjątkiem jest kojarzenie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej z innymi formami HT u chorych przed menopauzą, które jest skuteczniejsze od leczenia jedną metodą [95]. Sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CHT ma w porównaniu ze schematami wielolekowymi podobną skuteczność i mniejszą toksyczność [96].

U chorych z cechą HER2+ dodanie trastuzumabu do niezawierającej antracyklin CHT wydłuża całkowity czas przeżycia (OS, *overall survival*) i czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) [97].

Dotychczas nie opracowano wiarygodnych testów predykcyjnych umożliwiających indywidualny dobór chorych do leczenia uwarunkowanego molekularnie [98].

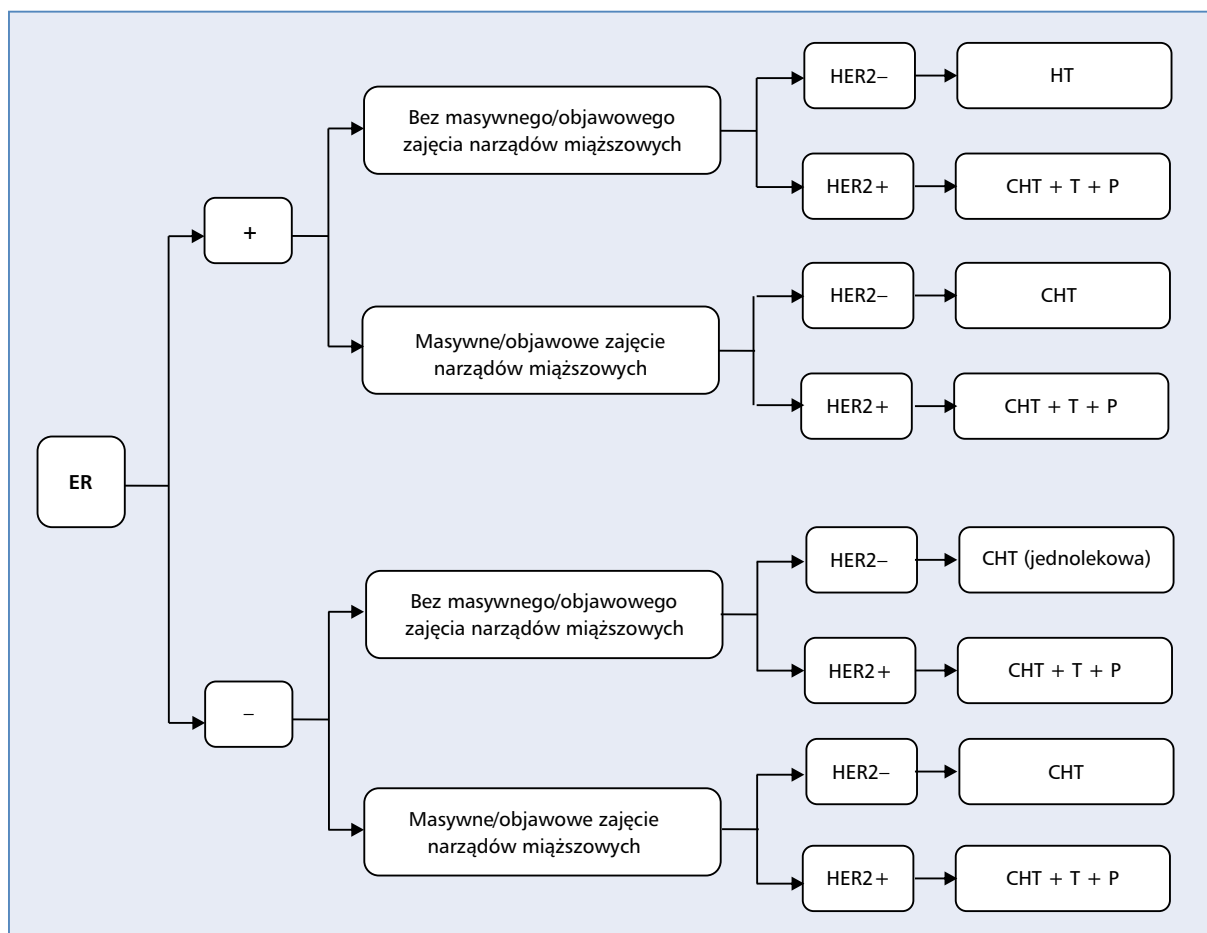
Ogólne zasady leczenia chorych na uogólnionego raka piersi przedstawiono na rycinach 8 i 9.

### Rekomendacje

- Chore na uogólnionego raka piersi powinny być objęte wielodyscyplinarną opieką z udziałem onkologa klinicznego, specjalisty radioterapii, chirurga-onkologa, pielęgniarki i psychologa klinicznego (IV, A).
- W wyborze leczenia zaawansowanego raka piersi należy uwzględnić typ nowotworu, jego rozległość

i lokalizację zmian, dynamikę wzrostu, uprzednio zastosowane leczenie i odpowiedź na nie oraz stan ogólny, schorzenia towarzyszące i preferencje chorych (ryc. 8) (I, A).

- Jeśli jest to możliwe, w momencie uogólnienia choroby zaleca się pobranie wycinka z przerzutowej zmiany celem potwierdzenia rozpoznania i określenia jej fenotypu (II, B).
- U chorych z cechą ER+ należy w pierwszej kolejności zastosować HT (II, A).
- Zaleca się stosowanie podobnej HT u kobiet przed menopauzą i po menopauzie, przy czym u chorych przed menopauzą konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników (II, B).
- U chorych z cechą ER+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów mięsaszowych (tzw. *visceral crisis*) (III, B).
- Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (III, B).
- Chemioterapia jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą ER– oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT (I, A).
- Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CHT zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (I, B). Wyjątkiem są chore, u których konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B).
- Jeśli u chorych z cechą ER+ leczenie rozpoczęto od CHT, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT (IV, C).
- U chorych z cechą HER2+ wskazane jest kojarzenie CHT niezawierającej antracyklin z leczeniem anty-HER2 (I, A).
- W wybranych przypadkach można rozważyć skojarzenie HT (IA) z leczeniem anty-HER2 (II, C).
- Odpowiedź w trakcie HT i CHT należy oceniać co 2–3 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (IV, A).
- Hormonoterapię i leczenie anty-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (II, B), a CHT — do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności (I, B).
- Leczenie systemowe wymaga monitorowania działań niepożądanych, ogólnego stanu chorej oraz odpowiedzi. Przed każdym cyklem CHT należy wykonać ocenę morfologii krwi, a co 4–8 tygodni — badania biochemiczne (III, A).
- Jeśli przy użyciu metod obrazowych nie można ocenić odpowiedzi lub jest ona niejednoznaczna, pomocne bywa monitorowanie stężenia surowiczych biomarkerów raka piersi (II, C).
- W rutynowym postępowaniu nie zaleca się stosowania wielogenowych testów predykcyjnych (II, B).



Rycina 8. Pierwszorazowe leczenie systemowe zaawansowanego raka piersi. HT — hormonoterapia; CHT — chemioterapia; T — trastuzumab; P — pertuzumab

### Rak piersi ER i/lub PgR-dodatni, HER2-ujemny

Sekwencję HT u chorych z cechą ER+ przedstawiono na rycinie 9. U chorych przed menopauzą wykonanie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej (analog GnRH) hamuje mitogenne działanie estrogenu oraz pozwala rozszerzyć zakres HT o leki stosowane u chorych po menopauzie.

W HT zaawansowanego raka piersi, oprócz stosowanej u chorych przed menopauzą supresji jajników, stosuje się tamoksyfen, IA i fulwestrant, a w kolejnych liniach HT — octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny. Rodzaj HT zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej oraz ewentualnych przeciwwskazań do jej stosowania (podobnie jak w HT w leczeniu okołoperacyjnym). Całkowity czas przeżycia (OS) chorych otrzymujących w I linii leczenia IA jest nieznacznie dłuższy w porównaniu z leczonymi tamoksyfenem [99]. Zastosowanie fulwestrantu w wysokiej dawce pozwala uzyskać dłuższy czas do progresji (PFS) w porównaniu z leczeniem letrozolem [100]. Znamienne wydłużenie PFS w I linii HT umożliwia także dodanie

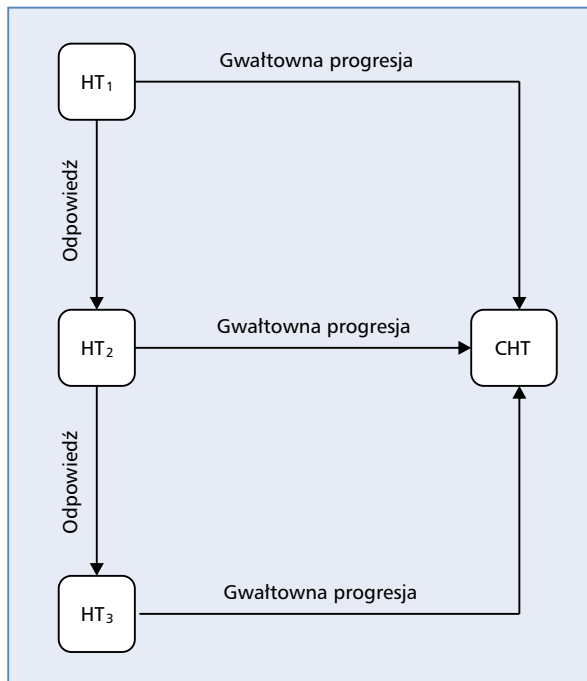
do letrozolu jednego z inhibitorów cyklozależnych kinaz 4/6 (CDK4/6) — palbocyklibu, rybocyklibu czy abemacyklibu [101–105] (leki obecnie nierefundowane), a u chorych z progresją po wcześniejszej HT — dodanie inhibitora CDK4/6 do fulwestrantu [106, 107]. U chorych z progresją w trakcie leczenia niesteroidowym IA połączenie eksemestanu z inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR — ewerolimusem (lek nierefundowany) — pozwala uzyskać wydłużenie PFS w porównaniu z monoterapią eksemestanem, kosztem większej toksyczności i bez istotnego wpływu na OS [108].

Schematy HT i leczenia celowanego stosowane w rozsiałym hormonozależnym raku piersi przedstawiono w tabeli 20.

### Rekomendacje

- U chorych przed menopauzą wskazane jest wykonanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji (I, B).
- W I linii leczenia zaawansowanego ER+/HER2- raka piersi można zastosować tamoksyfen (I, B),

fulwestrant w wysokiej dawce (I, B), IA (I, B) lub skojarzenie letrozolu z inhibitorem CDK4/6.



**Rycina 9.** Sekwencja leczenia zaawansowanego raka piersi z cechą ER+. HT — hormonoterapia; CHT — chemioterapia; HT<sub>1</sub> — I linia hormonoterapii; HT<sub>2</sub> — II linia hormonoterapii; HT<sub>3</sub> — III linia hormonoterapii

- U chorych z progresją w trakcie leczenia tamoksyfenem lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym, w II linii można zastosować fulwestrant w wysokiej dawce (I, B) lub IA (II, B).
- U chorych z progresją w trakcie leczenia IA lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym można zastosować tamoksyfen (III, C), skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce z inhibitorem CDK4/6 (I, B) lub eksemestan w połączeniu z inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR — ewerolimusem (I, B).
- W kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen lub fulwestrant (II, B). W wybranych przypadkach można zastosować octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (III, C).

### Rak piersi HER2-dodatni

U chorych na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2+ pierwszorazowe leczenie trastuzumabem w połączeniu z CHT znamienne wydłuża PFS [110]. Czas trwania CHT w skojarzeniu z przeciwciałami anty-HER2 zależy od uzyskanej odpowiedzi i tolerancji leczenia; na ogół wynosi 4–6 miesięcy, bowiem podanie więcej niż 6 cykli docetakselu wydaje się nie poprawiać rokowania [111]. Leczenie przeciwciałami anty-HER2 kontynuuje się do wystąpienia progresji nowotworu lub nietolerancji leczenia. U chorych po

**Tabela 20.** Leki hormonalne i ukierunkowane molekularnie stosowane w zaawansowanym hormonozależnym raku piersi

Lek	Dawkowanie
Tamoksyfen	20 mg codziennie <i>p.o.</i>
Anastrozol <sup>1</sup>	1 mg codziennie <i>p.o.</i>
Letrozol <sup>2</sup>	2,5 mg codziennie <i>p.o.</i>
Eksemestan <sup>3</sup>	25 mg codziennie <i>p.o.</i>
Goserelina	3,6 mg co 28 dni <i>s.c.</i>
Fulwestrant	500 mg w 1., 14. i 28. dniu, a następnie co 28 dni <i>i.m.</i>
Octan megestrolu	160 mg codziennie <i>p.o.</i>
Octan medroksyprogesteronu	500–1000 mg codziennie <i>p.o.</i>
Leczenie skojarzone*	
Palbocycylib 125 mg/dobę 1.–21. dzień cyklu co 28 dni <i>p.o.</i> i letrozol 2,5 mg/dobę <i>p.o.</i> <sup>4</sup>	
Rybocycylib 600 mg/dobę 1.–21. dzień cyklu co 28 dni i letrozol 2,5 mg/dobę <i>p.o.</i> <sup>4</sup>	
Palbocycylib 125 mg/dobę 1.–21. dzień cyklu co 28 dni <i>p.o.</i> i fulwestrant 500 mg <i>i.m.</i> dzień 1., 15., 28. → dzień 1. co 28 dni <sup>4</sup>	
Eksemestan 25 mg i ewerolimus 10 mg codziennie <i>p.o.</i> <sup>4</sup>	

<sup>1</sup>U chorych z cechą HER2+ można kojarzyć z trastuzumabem

<sup>2</sup>U chorych z cechą HER2+ można kojarzyć z lapatynibem (należy sprawdzić aktualne zasady refundacji w Polsce)

<sup>3</sup>U chorych z opornością na niesteroidowy inhibitor aromatazy (nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia uzupełniającego leczenia oraz progresja choroby w czasie do jednego miesiąca po zakończeniu paliatywnego leczenia)

<sup>4</sup>U chorych przed menopauzą z analogiem GnRH (goserelina 3,6 mg co 28 dni)

\*Schematy obecnie nierefundowane w Polsce

menopauzie z fenotypem HR+/HER2+ skojarzenie trastuzumabu z anastrozolem lub lapatynibu z letrozolem wydłuża PFS w porównaniu z wyłączną HT [112, 113]. Skojarzenie przeciwciał anti-HER2 z HT w I linii leczenia nie jest jednak alternatywą dla schematu opartego na CHT skojarzonej z przeciwciałami anti-HER2.

W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia kontynuowanie leczenia trastuzumabem w kolejnych liniach leczenia wydłuża PFS [114] (postępowanie takie nie jest w Polsce refundowane).

U chorych z cechą HER2+, u których doszło do progresji po wcześniejszym leczeniu z zastosowaniem antracyklin, taksoidów i trastuzumabu, dodanie lapatynibu do kapecytabiny znacząco wydłuża PFS [115]. Nie ma danych na temat skuteczności tego schematu u chorych, które wcześniej otrzymały CHT w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem. Skojarzenie trastuzumabu z lapatynibem (schemat obecnie nierefundowany) u chorych z progresją po leczeniu z udziałem trastuzumabu znacząco wydłuża OS i PFS w porównaniu z leczeniem wyłącznie lapatynibem [116]. Lapatynib jest przeciwwskazany u chorych z upośledzoną frakcją wyrzutową lewej komory, zaburzeniami wchłaniania oraz otrzymujących leki, które wywołują interakcję z lapatynibem (wpływające na aktywność enzymów systemu CYP3A4).

Zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym emtansyną (T-DM1 — lek nie jest w Polsce refundowany) u chorych z progresją po leczeniu taksoidami i trastuzumabem pozwala uzyskać dłuższy OS i PFS w porównaniu ze skojarzeniem lapatynibu z kapecytabiną, przy mniejszej toksyczności [117]. W kolejnej linii leczenia T-DM1 pozwala uzyskać dłuższy PFS i OS w porównaniu z leczeniem z wyboru lekarza, przy lepszej tolerancji [118].

Schematy CHT stosowane u chorych na rozlanego HER2+ raka piersi przedstawiono w tabeli 21.

### Rekomendacje

- Leczenie anti-HER2 należy rozpocząć w momencie rozpoznania uogólnienia raka piersi (I, A).
- W I linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu (I, A).
- W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trastuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anti-HER2 w kolejnych liniach leczenia (II, B).
- W drugiej i kolejnych liniach leczenia najskuteczniejszym postępowaniem jest zastosowanie koniugatu trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym — emtansyną (T-DM1) (I, A).
- W dalszych liniach leczenia można rozważyć stosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną (I, B) lub trastuzumabem (I, B).
- Z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami (II, B).

- W trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca (III, A).
- U chorych z cechą ER+/HER2+ po zakończeniu CHT stosowanej w skojarzeniu z anti-HER2 należy kojarzyć leczenie anti-HER2 z HT (III, B).

### Rak piersi ER/PgR-ujemny lub ER/PgR-dodatni i oporny na hormonoterapię, HER2-ujemny

Schematy CHT stosowane w uogólnionym HER2-raku piersi przedstawiono w tabeli 22. Decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej CHT zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej. Sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków pozwala uzyskać podobną skuteczność przy mniejszej toksyczności w porównaniu ze schematami wielolekowymi [94]. Wielolekową CHT stosuje się na ogół jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej remisji [94]. W rozlanym raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbiny, erybulinę (nierefundowana w Polsce), pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosfamid i metotreksat.

Maksymalne kumulacyjne dawki życiowe doksorubicyny i epirubicyny wynoszą odpowiednio 450 mg/m<sup>2</sup> i 900 mg/m<sup>2</sup>, a u chorych po radioterapii obejmującej serce oraz chorych z grupy wysokiego ryzyka (nadciśnienie tętnicze od > 5 lat, choroba wieńcowa, zastawkowa lub uszkodzenie mięśnia sercowego w wywiadzie, wiek > 70 lat) odpowiednio 400 mg/m<sup>2</sup> i 800 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała. W trakcie leczenia antracyklinami monitoruje się czynność serca.

Względnie dobry paliatywny efekt można uzyskać przy zastosowaniu metronomicznej CHT niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny [119].

U chorych na trójujemnego raka piersi po wcześniejszej uzupełniającej CHT z udziałem antracyklin i ewentualnie taksoidów karboplatyna i docetaksel charakteryzują się podobną skutecznością przy lepszej tolerancji karboplatyny, natomiast w podgrupie chorych z dziedziczną mutacją *BRCA* zastosowanie karboplatyny pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi [120].

### Rekomendacje

- U większości chorych otrzymujących CHT preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków (I, B).
- Zastosowanie wielolekowej CHT jest uzasadnione jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej remisji (III, B).
- U chorych, które otrzymały antracykliny lub taksoidy w ramach uzupełniającej CHT, można rozważyć ich ponowne zastosowanie, jeżeli czas do nawrotu choroby przekracza 12 miesięcy i ustąpiły objawy polineuropatii (w przypadku stosowania taksoidów)



Tabela 21. Schematy leczenia stosowane w nawrotowym lub zaawansowanym HER2-dodatnim raku piersi\*

**1. linia**

P/T/DXL

P: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) *i.v.* dzień 1.T1 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1.DXL: 75–100 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* dzień 1. co 21 dni

P/T/PXL\*

P: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) *i.v.* dzień 1.T: 4 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 2 mg/kg *i.v.* dawka podtrzymująca dzień 1. co tydzień  
lubT: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dniPXL: 80 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* co 7 dni**Kolejne linie**

PXL/T

PXL: 80 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* dzień 1. co 7 dniT: 4 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka nasycająca) → 2 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 7 dni  
lubT: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni  
lubT: 600 mg *s.c.* dzień 1. co 21 dni

DXL/T

DXL: 80–100 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* dzień 1. co 21 dniT: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni

VRB/T

VRB: 25 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* dzień 1. co 7 dni

lub

VRB: 30–35 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* dzień 1. i 8. co 21 dni

lub

VRB: 60–80 mg/m<sup>2</sup> *p.o.* dzień 1. co 7 dniT: 4 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka nasycająca) → 2 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 7 dni  
lubT: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni  
lubT: 600 mg *s.c.* dzień 1. co 21 dni

KAP/T

KAP: 1000–1250 mg/m<sup>2</sup> *p.o.* 2 × dziennie, dzień 1.–14. co 21 dniT: 4 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka nasycająca) → 2 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 7 dni  
lubT: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni  
lubT: 600 mg *s.c.* dzień 1. co 21 dni

T-DM1\*: 3,6 mg/kg dziennie, dzień 1. co 21 dni

LAP/KAP\*

LAP: 1250 mg *p.o.* dziennie, dzień 1.–21.KAP: 1000 mg/m<sup>2</sup> *p.o.* 2 × dziennie, dzień 1.–14. co 21 dni

LAP/T\*

LAP: 1000 mg *p.o.* dziennie, dzień 1.–21.T: 4 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka nasycająca) → 2 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 7 dni  
lubT: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 21 dni  
lubT: 600 mg *s.c.* dzień 1. co 21 dni

\*Należy sprawdzić refundację leków w Polsce

P — pertuzumab; T — trastuzumab; T1 — schemat: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* (dawka podtrzymująca) dzień 1. schemat co 3 tygodnie; T2 — schemat: 4 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka nasycająca) → 2 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 7 dni; DXL — docetaksel; PXL — paklitaksel; KAP — kapecytabina; T-DM1 — trastuzumab-emtansyna; VRB — winorelbina

Tabela 22. Schematy chemioterapii stosowane w zaawansowanym HER2-ujemnym raku piersi\*

Monoterapia	Wielolekowe schematy (do stosowania wyłącznie w wybranych przypadkach)
DOX 20 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni lub 60–75 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> co 21 dni lub pegylowana DOX liposomalna 50 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> co 28 dni	AC DOX 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
EPI 60–90 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni lub 30 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	EC EPI 75 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
PXL lub 80 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	FAC FU 500 mg/m <sup>2</sup> <i>p.o.</i> dzień 1. DOX 50 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 500 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
DXL 60–100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni	FEC FU 500 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. EPI 75–100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 500 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
KAP 850–1250 mg/m <sup>2</sup> <i>p.o.</i> 2 × dziennie dzień 1.–14. co 21	CMF CTX 100 mg/m <sup>2</sup> <i>p.o.</i> dzień 1.–14. MTX 40 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. FU 600 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. co 28 dni
GCB 800–1200 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1., 8., i 15. co 28 dni	NA VRB 25 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. DOX 50 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. lub 25–30 mg/m <sup>2</sup> dzień 1. i 8. co 21 dni
VRB 25 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni lub 60–80 mg/m <sup>2</sup> <i>p.o.</i> dzień 1. co 7 dni	MC <sup>1</sup> Liposomalna doksorubicyna 60–75 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni
Erybulina* 1,4 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. i 8. co 21 dni	NK VRB 80 mg <i>p.o.</i> dzień 1. i 8. (w 1. cyklu 60 mg/m <sup>2</sup> <i>p.o.</i> ) KAP 1000 mg/m <sup>2</sup> 2 × dziennie, dzień 1.–14. co 21 dni
Pozostałe leki	Schematy metronomiczne
CBDCA AUC 6 <i>i.v.</i> dzień 1. co 21–28 dni lub AUC 2 <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	CTX 50 mg <i>p.o.</i> dziennie, leczenie bez przerw
Nab-PXL* 100–125 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1., 8. i 15. co 28 dni lub 260 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni	CTX + MTX CTX 50 mg <i>p.o.</i> dziennie i MTX 5 mg 2 × w tygodniu, leczenie bez przerw
Cisplatyna 75 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni lub 25 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	KAP 3 × 500 mg/d. <i>p.o.</i> 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
	VRB 50 mg <i>p.o.</i> (poniedziałek, środa, piątek) 30 mg <i>p.o.</i> co 2. dzień (u chorych w podeszłym wieku)
	VK VRB 40 mg <i>p.o.</i> (poniedziałek, środa, piątek) i KAP 500 mg <i>p.o.</i> 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
	VEK VRB 40 mg <i>p.o.</i> (poniedziałek, środa, piątek) CTX 50 mg/d. <i>p.o.</i> bez przerw i KAP 500 mg <i>p.o.</i> 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw

\*Należy sprawdzić aktualną refundację leków w Polsce

<sup>1</sup>Leczenie z udziałem liposomalnych antracyklin należy rozważyć u chorych z kardiologicznymi obciążeniami

CTX — cyklofosfamid; DOX — doksorubicyna; EPI — epirubicyna; DXL — docetaksel; PXL — paklitaksel; FU — fluorouracyl; KAP — kapecytabina; MTX — metotreksat; VRB — winorelbina; CBDCA — karboplatyna; GEM — gemcytabina; Nab-PXL — paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą; M — liposomalna doksorubicyna; GCS-F — czynniki pobudzające kolonizację granulocytów

lub nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka życiowa (w przypadku stosowania antracyklin) (II, B).

- W kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną CHT niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny (II, B).
- U chorych na trójjemnego raka lub raka na podłożu mutacji *BRCAl/2* w I linii leczenia należy rozważyć zastosowanie pochodnych platyny (II, B).

### Specjalne sytuacje kliniczne

U chorych na HER2+ raka piersi z przerzutami do mózgu i bez progresji w ogniskach pozaczaszkowych stosuje się na ogół leczenie miejscowe (zabieg neurochirurgiczny lub RT), a następnie kontynuuje się leczenie anty-HER2 (postępowanie takie nie jest w Polsce refundowane) [121].

U mężczyzn chorych na raka piersi z ekspresją ER lekiem o najlepiej poznanej skuteczności jest tamoksyfen [122, 123]. U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania tamoksyfenu lub z progresją po leczeniu tamoksyfenem korzyść kliniczną można uzyskać, stosując IA, ale zawsze w połączeniu z analogiem GnRH lub orchidektomią [124].

### Rekomendacje

- U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów (tzw. choroba oligometastatyczna) można rozważyć miejscowe leczenie ablacyjne (chirurgia, stereotaktyczna RT, termoablacja, dotętnicza CHT) (III, C).
- U chorych na HER2+ raka piersi z przerzutami do mózgu, u których nie doszło do progresji w ogniskach pozaczaszkowych, po leczeniu miejscowym należy rozważyć kontynuację leczenia anty-HER2 (III, C).
- Jeśli przerzutom do mózgu towarzyszy równoczesna progresja pozaczaszkowa, po zastosowaniu leczenia miejscowego należy rozważyć kolejną linię systemowego leczenia (III, C).
- U mężczyzn chorych na raka piersi z ekspresją ER w I linii leczenia należy stosować tamoksyfen (III, A), a w przypadku przeciwwskazań do stosowania tamoksyfenu lub z progresją po leczeniu tamoksyfenem — IA w skojarzeniu z analogiem GnRH lub orchidektomią (III, C).

### Leczenie wspomagające w przerzutach kostnych

Bisfosfoniary stosowane u chorych z przerzutami do kości zmniejszają ryzyko oraz opóźniają wystąpienie przerzutów kostnych i związanych z nimi powikłań, zmniejszają nasilenie bólu i poprawiają jakość życia [125–127]. Oprócz przerzutów do kości wskazaniem do stosowania bisfosfoniarów (w formie dożylniej) są ostra hiperkalcemia (stężenie wapnia w surowicy krwi > 3 mmol/l) oraz towarzyszące jej wielonarządowe objawy

kliniczne. Jeżeli nie ma przeciwwskazań, bisfosfoniary stosuje się w skojarzeniu z preparatami wapnia (1200–1500 mg dziennie) i witaminą D (400–800 IU dziennie) (II, A). Głównym przeciwwskazaniem do podawania bisfosfoniarów jest niewydolność nerek (stężenie kreatyniny > 3,0 mg/dl). Najważniejszymi objawami niepożądanymi leczenia bisfosfoniarami są uszkodzenie nerek i martwica kości żuchwy. Bisfosfoniary stosuje się w następujących dawkach: kwas zoledronowy 4 mg *i.v.*, wlew 15-minutowy co 12 tygodni; pamidronian 90 mg *i.v.*, wlew przynajmniej 90-minutowy co 28–42 dni lub 60 mg *i.v.* co 21 dni; kłodronian 1500 mg *i.v.*, wlew przynajmniej 2-godzinny co 28–42 dni lub 1600 mg *p.o.* (w 1–2 dawkach) codziennie. Czas trwania leczenia bisfosfoniarami nie został ustalony.

Denosumab, monoklonalne przeciwciało skierowane przeciw ligandowi receptora RANK, zmniejsza ryzyko i opóźnia występowanie powikłań kostnych w porównaniu z zoledronianem, ale bez istotnej różnicy w PFS i OS (I, B) [128]. Podczas stosowania denosumabu częściej niż w przypadku zoledronianu występuje hipokalcemia, natomiast nie ma potrzeby modyfikowania dawki w przypadku niewydolności nerek. Denosumab podaje się w dawce 120 mg co 4 tygodnie w iniekcji podskórnej, w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D. Optymalny czas leczenia nie jest określony. Lek ten nie jest w Polsce refundowany.

### Rekomendacje

- U chorych z przerzutami w kościach od momentu rozpoznania należy stosować leki modyfikujące metabolizm kostny (bisfosfoniary, denosumab) (I, A).
- Podstawą kwalifikacji do stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny jest rozpoznanie przerzutów w kościach w badaniu radiologicznym (RTG, TK). Leków tych nie należy stosować na podstawie stwierdzenia zmian wyłącznie w scyntygrafii (II, A).
- Leki modyfikujące metabolizm kostny można łączyć z leczeniem przeciwnowotworowym (III, A).
- Leki modyfikujące metabolizm kostny należy stosować w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D (II, A).
- Przed rozpoczęciem stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny należy przeprowadzić sanację jamy ustnej (IV, A).
- Podczas stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny należy w miarę możliwości unikać zabiegów dentystrycznych naruszających ciągłość błony śluzowej. W przypadku konieczności wykonania takiego zabiegu należy przerwać stosowanie bisfosfoniarów na co najmniej 4 tygodnie przed i 4 tygodnie po zabiegu. Co 2–3 miesiące należy oceniać wydolność nerek (stężenie kreatyniny), a w przypadku podejrzenia martwicy kości żuchwy i/lub szczęki wykonać badanie jamy ustnej oraz panoramiczne zdjęcie RTG (IV, A).

### Rola miejscowych metod

U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów w mózgu, w dobrym stanie ogólnym i bez pozamózgowych ognisk nowotworu najlepsze efekty przynosi chirurgiczna resekcja zmian lub radiochirurgia. W przypadku mnogich przerzutów stosuje się RT całego mózgu lub leczenie objawowe. Paliatywna RT pozwala uzyskać dobry efekt paliatywny w nieoperacyjnych wznowach miejscowych i regionalnych, zespołach uciskowych i bolesnych lub zagrażających złamaniem przerzutach w kościach. W przypadku przerzutów w kościach pojedyncze wysokie dawki RT są równie skuteczne i mniej uciążliwe dla chorych w porównaniu z frakcjonowanymi schematami (I, A) [129].

Leczenie radioizotopami stosowane jest w mnogich bolesnych przerzutach, zwłaszcza niekwalifikujących się do RT. Postępowanie to obciążone jest jednak znaczną toksycznością hematologiczną, mogącą utrudniać podanie kolejnych linii systemowego leczenia [130].

U chorych z nowotworowym objawowym wysiękiem w jamie opłucnej oprócz leczenia systemowego stosuje się drenaż jamy opłucnej z ewentualnym podaniem doopłucnowo talku lub bleomycyny.

Paliatywne leczenie chirurgiczne obejmuje zabiegi łagodzące, na przykład wycięcie wrzodziejących zmian, zespolenie patologicznych złamań kości, wytworzenie przetoki pokarmowej czy torakoskopową pleurodezę w wysiękach do jamy opłucnej.

Rola amputacji piersi u chorych w stadium uogólnienia nowotworu nie jest jednoznacznie określona [131]. Paliatywną amputację (tzw. amputację toaletową) wykonuje się w celu usunięcia krwawiącego lub owrzodzonego pierwotnego guza u chorych po niepowodzeniu leczenia systemowego i RT. W ostatnich latach rozwinęły się też różne małoinwazyjne metody miejscowego leczenia, takie jak krioterapia czy HIFU (*high-intensity focused ultrasound*), które mogą być wykorzystywane w paliatywnym leczeniu ognisk przerzutowych.

### Rekomendacje

- U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów w mózgu, w dobrym stanie ogólnym i bez pozamózgowych ognisk nowotworu leczeniem z wyboru jest chirurgiczna resekcja zmian lub stereotaktyczna RT (II, B).
- W przypadku mnogich przerzutów można zastosować RT całego mózgu lub leczenie objawowe (II, B).
- Paliatywna RT jest postępowaniem z wyboru w nieoperacyjnych wznowach miejscowych, regionalnych, zespołach uciskowych i bolesnych lub zagrażających złamaniem przerzutach kostnych (I, A).
- W RT przerzutów kostnych zaleca się stosowanie pojedynczych wysokich dawek (I, A).
- W mnogich bolesnych przerzutach kostnych, zwłaszcza niekwalifikujących się do RT, można rozważyć leczenie radioizotopami (III, C).

- W ograniczonych przerzutach w płucach, wątrobie i kościach należy rozważyć zastosowanie stereotaktycznej RT lub innych miejscowych metod ablacyjnych (II, B).
- Nie zaleca się rutynowego wykonywania amputacji piersi u chorych w stadium uogólnienia nowotworu (I, C).
- Paliatywne leczenie chirurgiczne należy rozważyć w celu łagodzenia objawów nowotworu, jeśli nie można tego osiągnąć innymi metodami (III, B).

### Rehabilitacja

Rehabilitacja psychofizyczna stanowi integralną część leczenia chorych na raka piersi. Celem tego szeroko rozumianego procesu jest zmniejszenie niedostosowania fizycznego, psychicznego, zawodowego i społecznego, które wynika z choroby lub leczenia.

Rehabilitacja psychiczna ma na celu poprawę stanu psychicznego chorych i pomoc w akceptacji choroby nowotworowej, a zwłaszcza utraty piersi. Pomoc psychologiczna powinna dotyczyć zarówno chorej, jak i jej bliskich. Wykorzystuje się metody psychoedukacji, krótko- i długotrwałą indywidualną terapię chorych i ich rodzin oraz działalność społeczną w grupach wsparcia.

Fizjoterapia (rehabilitacja fizyczna) ma na celu usprawnianie pacjentek w różnych okresach leczenia (szpitalny, ambulatoryjny, sanatoryjny). Do szczegółowych celów fizjoterapii należą:

- zapobieganie wtórnym obrzękom limfatycznym kończyny strony operowanej;
- prowadzenie kompleksowej zachowawczej terapii obrzęku w wypadku jego wystąpienia;
- uzyskanie pełnej sprawności ruchowej w obrębie pasa barkowego po chirurgicznym leczeniu raka piersi;
- zapobieganie i zachowawcze leczenie wad postawy wynikających z amputacji piersi.

W ramach rehabilitacji należy zapewnić dobór zewnętrznych protez piersi (refundacja co 2 lata), peruk w trakcie CHT (refundacja co rok) oraz rękawów uciskowych po terapii obrzęku limfatycznego kończyn górnych (refundacja co rok).

### Rekomendacje

- Wszystkie chore na raka piersi powinny mieć pełny dostęp do fizycznej i psychicznej rehabilitacji (III, A).
- Pomoc psychologiczna w formie psychoedukacji, krótko- i długotrwałej, indywidualnej terapii oraz działalności społecznej w grupach wsparcia powinna dotyczyć zarówno chorej, jak i jej bliskich (III, A).
- Rehabilitacja fizyczna powinna obejmować zapobieganie wtórnym obrzękom limfatycznym kończyny strony operowanej, prowadzenie kompleksowej zachowawczej terapii obrzęku w wypadku jego

Tabela 23. Zalecenia dotyczące obserwacji po radykalnym leczeniu z powodu raka piersi

Badanie zalecane	Częstość
Samobadanie	Co miesiąc
Wywiad i badanie przedmiotowe, edukacja chorych w zakresie typowych objawów nawrotu nowotworu	Pierwsze 2 lata co 3 miesiące <sup>1</sup> 2–5 lat co 6 miesięcy > 5 lat co 12 miesięcy
MMG <sup>2</sup> (w razie potrzeby uzupełniona o USG)	Co 12 miesięcy U chorych po BCT pierwsze badanie po 6 miesiącach
Badanie ginekologiczne <sup>3</sup>	Zgodnie z ogólnymi zasadami u zdrowych kobiet
Badania obrazowe i laboratoryjne	Tylko ze wskazań klinicznych
Ocena stanu mineralizacji kości (densytometria) <sup>4</sup>	Co 12–24 miesiące
Ocena masy ciała	Zalecane utrzymanie BMI w przedziale 20–25
<b>Badanie niezalecane</b>	
Morfologia krwi	
Badania biochemiczne krwi	
Krążące markery nowotworowe	
Badanie RTG klatki piersiowej	
Inne badania obrazowe (TK, MR, PET)	

<sup>1</sup>W przedwaznym raku przewodowym badania kontrolne co 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata; następnie co 12 miesięcy

<sup>2</sup>MR do rozważenia u chorych nosicieli mutacji w genach *BRCA*

<sup>3</sup>U chorych bez objawów ze strony narządu rodowego nie ma wskazań do USG przezpochwowej oraz biopsji endometrium

<sup>4</sup>Dotyczy chorych o wysokim ryzyku osteoporozy związanej z leczeniem inhibitorami aromatazy lub z zahamowaniem czynności hormonalnej jajników — patrz leczenie wspomagające

Wyjaśnienia skrótów w tekście

wystąpienia, uzyskanie pełnej sprawności ruchowej w obrębie pasa barkowego po chirurgicznym leczeniu raka piersi oraz zapobieganie i zachowawcze leczenie wad postawy wynikających z amputacji piersi (III, A).

- W ramach rehabilitacji należy zapewnić dobór zewnętrznych protez piersi (refundacja co 2 lata), peruk w trakcie CHT (refundacja co rok) oraz rękawów uciskowych po terapii obrzęku limfatycznego kończyn górnych (refundacja co rok) (IV, A).
- W okresie obserwacji po pierwotnym leczeniu konieczne jest zapewnienie możliwości usprawniania z powodu ewentualnych współistniejących chorób; rozpoznanie raka piersi nie stanowi przeciwwskazania do fizjoterapii (pełny zakres zabiegów) (III, A).

### Modyfikacja stylu życia po rozpoznaniu raka piersi

Zwiększenie aktywności fizycznej u chorych po rozpoznaniu raka piersi zmniejsza wyraźnie ryzyko zgonu z powodu tej choroby. Z kolei obniżenie aktywności fizycznej w porównaniu z okresem sprzed rozpoznania przekłada się na zwiększenie tego ryzyka. Metaanaliza obejmująca 16 badań klinicznych wykazała, że 150 mi-

nut aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności (np. szybki spacer, jazda na rowerze, nordic walking) w tygodniu przekładało się na zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 24%, w tym o 11% z powodu raka piersi. Przyrost masy ciała przekłada się na wyraźne pogorszenie rokowania. W porównaniu do chorych utrzymujących wyjściową masę ciała ( $\pm 5\%$ ) przyrost masy ciała po rozpoznaniu raka piersi o  $\geq 10\%$  wiązał się ze znamienym wzrostem względnego ryzyka zgonu o 23%, w tym nieznamienym (o 17%) wzrostem ryzyka zgonu z powodu raka piersi [132].

Spożywanie alkoholu, nawet w małych ilościach, jest uznanym czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka piersi. Wyniki badań dotyczących związku pomiędzy spożywaniem alkoholu po rozpoznaniu raka piersi a wynikami leczenia są sprzeczne.

U chorych na raka piersi palących papierosy kontynuacja palenia pogarsza rokowanie. W badaniu obejmującym ponad 20 tys. chorych wykazano, że zaniechanie palenia wiązało się ze zmniejszeniem o 33% względnego ryzyka zgonu z powodu raka piersi [133].

### Rekomendacje

- Chorym po rozpoznaniu raka piersi należy zalecić regularną aktywność fizyczną (min. 150 min/tydz.) (I, A).



- Chorym należy zalecić zapobieganie przyrostowi masy ciała i utrzymanie BMI w przedziale 20–25 (II, B).
- Chorym należy zalecić ograniczenie spożycia alkoholu (III, A).
- Palącym chorym należy zalecić zaprzestanie palenia tytoniu (III, A).

## Obserwacja po leczeniu

Badania kontrolne po pierwotnym leczeniu z powodu raka piersi mają na celu wczesne wykrycie miejscowego i regionalnego nawrotu choroby oraz wtórnych nowotworów, obserwację w kierunku późnych powikłań, poradnictwo psychologiczne i społeczne (w tym zalecenie aktywności fizycznej i odpowiedniej diety w celu utrzymania właściwej masy ciała), motywowanie chorych otrzymujących uzupełniające leczenie do jego kontynuacji, a także ocenę późnych wyników leczenia. Większość nawrotów raka piersi wykrywa się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego oraz MMG [134–136] i te trzy elementy są nieodzowną częścią badań kontrolnych [137, 138]. Wykonywanie rozszerzonego zakresu badań obrazowych lub laboratoryjnych w celu wcześniejszego wykrycia bezobjawowych przerzutów odległych nie ma istotnego wpływu na czas i jakość życia chorych [139, 140]. Szczegółowe zasady dotyczące obserwacji chorych po leczeniu przedstawiono w tabeli 23.

## Rekomendacje

- U chorych na raka piersi, które otrzymały leczenie z radykalną intencją, zaleca się comiesięczne samobadanie piersi, okresową kontrolę lekarską obejmującą badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz powtarzaną co rok MMG, w razie potrzeby uzupełnioną o USG lub MR piersi (II, B).
- Nie zaleca się wykonywania rozszerzonego zakresu badań obrazowych lub laboratoryjnych w celu aktywnego poszukiwania bezobjawowych przerzutów odległych (I, B). Wykonanie tych badań uzasadnione jest natomiast w przypadku klinicznych cech sugerujących nawrót nowotworu (IV, C).

## Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2015.
2. Perry N, Broeders M, de Wolf C. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis European Commission. Wyd. 4. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis European Commission. Wyd. 4. European Commission, Office for Official Publications of the European Communities, Luksemburg 2006: Luksemburg.
3. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA. American College of Radiology. 2018, doi: [10.1093/med/9780190270261.003.0005](https://doi.org/10.1093/med/9780190270261.003.0005).

4. Brożek I, Limon J. Poradnictwo genetyczne w dziedzicznym raku piersi. W: Jassem J, Krzakowski M (red.). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk 2009: 20–31.
5. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high risk assessment: breast & ovarian. Version 2.2016 ed2016. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf) (24.10.2017).
6. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in *BRCA* mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016; 27(suppl 5): v103–v110, doi: [10.1093/annonc/mdw327](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327), indexed in Pubmed: [27664246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664246/).
7. Kurian AW, Hare EE, Mills MA, et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J Clin Oncol*. 2014; 32(19): 2001–2009, doi: [10.1200/JCO.2013.53.6607](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6607), indexed in Pubmed: [24733792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24733792/).
8. Antoniou AC, Hardy R, Walker L, et al. Predicting the likelihood of carrying a *BRCA1* or *BRCA2* mutation: validation of BOMDICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester scoring system using data from UK genetics clinics. *J Med Genet*. 2008; 45(7): 425–431, doi: [10.1136/jmg.2007.056556](https://doi.org/10.1136/jmg.2007.056556), indexed in Pubmed: [18413374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18413374/).
9. Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Br J Cancer*. 2007; 96(1): 11–15, doi: [10.1038/sj.bjc.6603535](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603535), indexed in Pubmed: [17213823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17213823/).
10. Kuhl C, Schrading S, Leutner C, et al. Mammography, Breast Ultrasound, and Magnetic Resonance Imaging for Surveillance of Women at High Familial Risk for Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(33): 8469–8476, doi: [10.1200/jco.2004.00.4960](https://doi.org/10.1200/jco.2004.00.4960).
11. De Felice F, Marchetti C, Musella A, et al. Bilateral risk-reduction mastectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(9): 2876–2880, doi: [10.1245/s10434-015-4532-1](https://doi.org/10.1245/s10434-015-4532-1), indexed in Pubmed: [25808098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25808098/).
12. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101(2): 80–87, doi: [10.1093/jnci/djn442](https://doi.org/10.1093/jnci/djn442), indexed in Pubmed: [19141781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19141781/).
13. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. Panel Members of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017; 28(8): 1700–1712, doi: [10.1093/annonc/mdx308](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx308), indexed in Pubmed: [28838210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28838210/).
14. Amin BA, Edge SB. AJCC cancer staging manual. 8th ed. Springer, New York 2017.
15. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ. WHO Classification of tumours of the breast. IARC Press, Lyon, France 2013.
16. Singh K, Tantravahi U, Lomme MM, et al. Updated 2013 College of American Pathologists/American Society of Clinical Oncology (CAP/ASCO) guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) fluorescent *in situ* hybridization (FISH) testing increase HER2 positive and HER2 equivocal breast cancer cases; retrospective study of HER2 FISH results of 836 invasive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 157(3): 405–411, doi: [10.1007/s10549-016-3824-x](https://doi.org/10.1007/s10549-016-3824-x), indexed in Pubmed: [27180259](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27180259/).
17. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, et al. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*. 2007; 50(4): 409–417, doi: [10.1111/j.1365-2559.2006.02419.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02419.x), indexed in Pubmed: [17448015](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17448015/).
18. Sardanelli F, Fallenberg EM, Clauser P, et al. European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna — The European Breast Cancer Coalition. Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insights Imaging*. 2017; 8(1): 11–18, doi: [10.1007/s13244-016-0531-4](https://doi.org/10.1007/s13244-016-0531-4), indexed in Pubmed: [27854006](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27854006/).
19. Bhimani C, Matta D, Roth RG, et al. Contrast-enhanced Spectral Mammography: Technique, Indications, and Clinical Applications. *Acad Radiol*. 2017; 24(1): 84–88, doi: [10.1016/j.acra.2016.08.019](https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.08.019), indexed in Pubmed: [27773458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773458/).
20. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010; 46(8): 1296–1316, doi: [10.1016/j.ejca.2010.02.015](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.02.015), indexed in Pubmed: [20304629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20304629/).
21. Mann RM, Balleyguier C, Baltzer PA, et al. European Society of Breast Imaging (EUSOBI), with language review by Europa Donna — The European Breast Cancer Coalition. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women's information. *Eur Radiol*. 2015; 25(12): 3669–3678, doi: [10.1007/s00330-015-3807-z](https://doi.org/10.1007/s00330-015-3807-z), indexed in Pubmed: [26002130](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26002130/).

22. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet*. 2011; 378(9805): 1804–1811, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61350-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61350-0), indexed in Pubmed: [22098853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22098853/).
23. Iacconi C. Diffusion and perfusion of the breast. *Eur J Radiol*. 2010; 76(3): 386–390, doi: [10.1016/j.ejrad.2010.03.009](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.03.009), indexed in Pubmed: [20413239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20413239/).
24. Krzakowski M, Rutkowski P, Jassem J, et al. Recommendations on the application of positron emission tomography in oncology. *Oncol Clin Pract*. 2015; 11: 155–171.
25. Nowecki ZI, Jeziorski A. Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi. Konsensus Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. *Onkol Prakt Klin Edu*. 2017; 3: 93–153.
26. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma *In situ*. *J Clin Oncol*. 2016; 34(33): 4040–4046, doi: [10.1200/JCO.2016.68.3573](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.3573), indexed in Pubmed: [27528719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528719/).
27. Goodwin A, Parker S, Ghersi D, et al. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 11: CD000563.
28. Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, et al. Patient Prognostic Score and Associations With Survival Improvement Offered by Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma *In situ*: A Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2016; 34(11): 1190–1196, doi: [10.1200/JCO.2015.65.1869](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.1869), indexed in Pubmed: [26834064](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834064/).
29. Stuart KE, Houssami N, Taylor R, et al. Long-term outcomes of ductal carcinoma *in situ* of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer*. 2015; 15: 890, doi: [10.1186/s12885-015-1904-7](https://doi.org/10.1186/s12885-015-1904-7), indexed in Pubmed: [26555555](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26555555/).
30. Mitchell KB, Kuerer H. Ductal Carcinoma *In situ*: Treatment Update and Current Trends. *Curr Oncol Rep*. 2015; 17(11): 48, doi: [10.1007/s11912-015-0473-x](https://doi.org/10.1007/s11912-015-0473-x), indexed in Pubmed: [26373411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373411/).
31. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(6): 478–488, doi: [10.1093/jnci/djr027](https://doi.org/10.1093/jnci/djr027), indexed in Pubmed: [21398619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21398619/).
32. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, et al. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma *In situ*. *JAMA Oncol*. 2015; 1(7): 888–896, doi: [10.1001/jamaoncol.2015.2510](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2510), indexed in Pubmed: [26291673](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26291673/).
33. Czuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma *in situ*: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*. 2011; 12(1): 21–29, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70266-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70266-7), indexed in Pubmed: [21145284](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21145284/).
34. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, et al. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma *in situ* undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2016; 387(10021): 849–856, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)01168-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01168-X), indexed in Pubmed: [26686957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26686957/).
35. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347(16): 1233–1241, doi: [10.1056/NEJMoa022152](https://doi.org/10.1056/NEJMoa022152), indexed in Pubmed: [12393820](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393820/).
36. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347(16): 1227–1232, doi: [10.1056/NEJMoa020989](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020989), indexed in Pubmed: [12393819](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12393819/).
37. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology, American Society for Radiation Oncology, Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(14): 1507–1515, doi: [10.1200/JCO.2013.53.3935](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.3935), indexed in Pubmed: [24516019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24516019/).
38. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2014; 32(13): 1365–1383, doi: [10.1200/JCO.2013.54.1177](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1177), indexed in Pubmed: [24663048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24663048/).
39. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 318(10): 918–926, doi: [10.1001/jama.2017.11470](https://doi.org/10.1001/jama.2017.11470), indexed in Pubmed: [28898379](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28898379/).
40. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(12): 1303–1310, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70460-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70460-7), indexed in Pubmed: [25439688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439688/).
41. Jeziorski A. Węzeł chłonny wartowniczy. *Via Medica, Gdańsk*, 2014.
42. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011; 378(9804): 1707–1716, doi: [10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2), indexed in Pubmed: [22019144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22019144/).
43. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, et al. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81(1): 59–68, doi: [10.1016/j.ijrobp.2010.04.042](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.04.042), indexed in Pubmed: [20638191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20638191/).
44. Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Breast Cancer Groups, EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(1): 47–56, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71156-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71156-8), indexed in Pubmed: [25500422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25500422/).
45. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. Groupe Européen de Curiethérapie de European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and *in-situ* carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016; 387(10015): 229–238, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00471-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00471-7), indexed in Pubmed: [26494415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26494415/).
46. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, et al. TARGIT trialists' group. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet*. 2014; 383(9917): 603–613, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61950-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61950-9), indexed in Pubmed: [24224997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24224997/).
47. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(13): 1269–1277, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70497-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70497-2), indexed in Pubmed: [24225155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24225155/).
48. McGale P, Taylor C, Correa C, et al. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group). Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*. 2014; 383(9935): 2127–2135, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8), indexed in Pubmed: [24656685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24656685/).
49. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(4): 317–327, doi: [10.1056/NEJMoa1415369](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415369), indexed in Pubmed: [26200978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200978/).
50. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JPA. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(3): 188–194, doi: [10.1093/jnci/dji021](https://doi.org/10.1093/jnci/dji021), indexed in Pubmed: [15687361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15687361/).
51. Gagliato Dd, Gonzalez-Angulo AM, Lei X, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2014; 32(8): 735–744, doi: [10.1200/JCO.2013.49.7693](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.7693), indexed in Pubmed: [24470007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24470007/).
52. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. Breast Cancer Intergroup of North America. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9707): 2055–2063, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)61523-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61523-3), indexed in Pubmed: [20004966](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20004966/).
53. Yi M, Huo L, Koenig KB, et al. Which threshold for ER positivity? a retrospective study based on 9639 patients. *Ann Oncol*. 2014; 25(5): 1004–1011, doi: [10.1093/annonc/mdu053](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu053), indexed in Pubmed: [24562447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24562447/).
54. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*. 2013; 381(9869): 805–816, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)61963-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61963-1), indexed in Pubmed: [23219286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23219286/).
55. Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *Miller T.W. (red.) PLoS ONE*. 2014; 9: e88238.

56. Pagani O, Regan MM, Wallely BA, et al. TEXT and SOFT Investigators, International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(2): 107–118, doi: [10.1056/NEJMoa1404037](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404037), indexed in Pubmed: [24881463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881463/).
57. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. SOFT Investigators, International Breast Cancer Study Group, TEXT and SOFT Investigators, International Breast Cancer Study Group. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(2): 107–118, doi: [10.1056/NEJMoa1404037](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404037), indexed in Pubmed: [24881463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881463/).
58. Munhoz RR, Pereira AAL, Sasse AD, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Ovarian Function Preservation in Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016; 2(1): 65–73, doi: [10.1001/jamaoncol.2015.3251](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.3251), indexed in Pubmed: [26426573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26426573/).
59. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative. *Cancer.* 2006; 106(10): 2095–2103, doi: [10.1002/cncr.21872](https://doi.org/10.1002/cncr.21872), indexed in Pubmed: [16598749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16598749/).
60. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. IMPACT Trialists Group. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23(22): 5108–5116, doi: [10.1200/JCO.2005.04.005](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.005), indexed in Pubmed: [15998903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15998903/).
61. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Letrozole Neo-Adjuvant Breast Cancer Study Group. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001; 12(11): 1527–1532, doi: [10.1023/a:1013128213451](https://doi.org/10.1023/a:1013128213451), indexed in Pubmed: [11822750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11822750/).
62. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet.* 2015; 386(10001): 1341–1352, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1), indexed in Pubmed: [26211827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26211827/).
63. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(17): 1262–1271, doi: [10.1093/jnci/dji250](https://doi.org/10.1093/jnci/dji250), indexed in Pubmed: [16145047](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16145047/).
64. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(24): 1845–1853, doi: [10.1093/jnci/djm246](https://doi.org/10.1093/jnci/djm246), indexed in Pubmed: [18073378](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18073378/).
65. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years. *N Engl J Med.* 2016; 375(3): 209–219, doi: [10.1056/NEJMoa1604700](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604700), indexed in Pubmed: [27264120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27264120/).
66. Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, et al. Relative Effectiveness of Letrozole Compared With Tamoxifen for Patients With Lobular Carcinoma in the BIG-1-98 Trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(25): 2772–2779, doi: [10.1200/JCO.2015.60.8133](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.8133), indexed in Pubmed: [26215945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215945/).
67. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol.* 2011; 28(3): 753–765, doi: [10.1007/s12032-010-9536-x](https://doi.org/10.1007/s12032-010-9536-x), indexed in Pubmed: [20411366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20411366/).
68. Desmarais JE, Looper KJ. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70(12): 1688–1697, doi: [10.4088/JCP.08r04856blu](https://doi.org/10.4088/JCP.08r04856blu), indexed in Pubmed: [20141708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20141708/).
69. Braithwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med.* 2003; 18(11): 937–947, doi: [10.1046/j.1525-1497.2003.20724.x](https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2003.20724.x), indexed in Pubmed: [14687281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14687281/).
70. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, et al. Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Node-Positive Breast Cancer — The Results of 20 Years of Follow-up. *New England Journal of Medicine.* 1995; 332(14): 901–906, doi: [10.1056/nejm199504063321401](https://doi.org/10.1056/nejm199504063321401).
71. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, et al. Gruppo Italiano Mammella (GIM) investigators. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2015; 385(9980): 1863–1872, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)62048-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62048-1), indexed in Pubmed: [25740286](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25740286/).
72. Martín M, Seguí MA, Antón A, et al. GEICAM 9805 Investigators. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363(23): 2200–2210, doi: [10.1056/NEJMoa0910320](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910320), indexed in Pubmed: [21121833](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121833/).
73. Blum J, Flynn P, Yothers G, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials — USOR 06-090, NSABP B-46-1/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). *J Clin Oncol.* 2017; 35(23): 2647–2655, doi: [10.1200/jco.2016.71.4147](https://doi.org/10.1200/jco.2016.71.4147).
74. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(21): 2353–2360, doi: [10.1200/JCO.2015.60.9271](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.9271), indexed in Pubmed: [26077235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26077235/).
75. Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(24): 1845–1854, doi: [10.1093/jnci/djq409](https://doi.org/10.1093/jnci/djq409), indexed in Pubmed: [21098761](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21098761/).
76. von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7): 747–756, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)70160-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70160-3), indexed in Pubmed: [24794243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24794243/).
77. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012; 30(15): 1796–1804, doi: [10.1200/JCO.2011.38.8595](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.8595), indexed in Pubmed: [22508812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22508812/).
78. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017; 376(22): 2147–2159, doi: [10.1056/NEJMoa1612645](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645), indexed in Pubmed: [28564564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28564564/).
79. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2013; 382(9897): 1021–1028, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61094-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61094-6), indexed in Pubmed: [23871490](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23871490/).
80. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(14): 1273–1283, doi: [10.1056/NEJMoa0910383](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910383), indexed in Pubmed: [21991949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21991949/).
81. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2011; 29(25): 3366–3373, doi: [10.1200/JCO.2011.35.0868](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.0868), indexed in Pubmed: [21768458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21768458/).
82. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet Oncology.* 2014; 15(6): 640–647, doi: [10.1016/s1470-2045\(14\)70080-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70080-4).
83. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 791–800, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7), indexed in Pubmed: [27179402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27179402/).
84. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(34): 4491–4497, doi: [10.1200/JCO.2011.36.7045](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.7045), indexed in Pubmed: [22042958](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22042958/).
85. Tolanev SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(2): 134–141, doi: [10.1056/NEJMoa1406281](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406281), indexed in Pubmed: [25564897](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25564897/).
86. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34(10): 1034–1042, doi: [10.1200/JCO.2015.62.1797](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1797), indexed in Pubmed: [26598744](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598744/).
87. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(2): 122–131, doi: [10.1056/NEJMoa1703643](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643), indexed in Pubmed: [28581356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581356/).
88. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. ExteNET Study Group. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(12): 1688–1700, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30717-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30717-9), indexed in Pubmed: [29146401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29146401/).



89. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*. 2015; 386(10001): 1353–1361, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)60908-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60908-4).
90. Muss HB, Berry DA, Cirincione CT, et al. CALGB Investigators. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N Engl J Med*. 2009; 360(20): 2055–2065, doi: [10.1056/NEJMoa0810266](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810266), indexed in Pubmed: [19439741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19439741/).
91. Perrone F, Nuzzo F, Di Rella F, et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer: final results of the randomized phase III ELDA trial. *Ann Oncol*. 2015; 26(4): 675–682, doi: [10.1093/annonc/mdu564](https://doi.org/10.1093/annonc/mdu564), indexed in Pubmed: [25488686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25488686/).
92. Wu SG, Zhang WW, Sun JY, et al. Comparable Survival between Additional Radiotherapy and Local Surgery in Occult Breast Cancer after Axillary Lymph Node Dissection: A Population-based Analysis. *J Cancer*. 2017; 8(18): 3849–3855, doi: [10.7150/jca.21217](https://doi.org/10.7150/jca.21217), indexed in Pubmed: [29151972](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29151972/).
93. Aebi S, Gelber S, Anderson SJ, et al. CALOR investigators. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(2): 156–163, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70589-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70589-8), indexed in Pubmed: [24439313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24439313/).
94. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology*. 2017; 28(12): 3111–3111, doi: [10.1093/annonc/mdx036](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx036).
95. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol*. 2001; 19(2): 343–353, doi: [10.1200/JCO.2001.19.2.343](https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.2.343), indexed in Pubmed: [11208825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11208825/).
96. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, et al. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12): CD008792, doi: [10.1002/14651858.CD008792.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008792.pub2), indexed in Pubmed: [24347031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24347031/).
97. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344(11): 783–792, doi: [10.1056/NEJM200103153441101](https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101), indexed in Pubmed: [11248153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11248153/).
98. André F, Bachelot T, Commo F, et al. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *Lancet Oncol*. 2014; 15(3): 267–274, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70611-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70611-9), indexed in Pubmed: [24508104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508104/).
99. Robertson J, Bondarenko I, Trishkina E, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016; 388(10063): 2997–3005, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3).
100. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, et al. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1): CD003370, doi: [10.1002/14651858.CD003370.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003370.pub2), indexed in Pubmed: [17253488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17253488/).
101. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(18): 1738–1748, doi: [10.1056/NEJMoa1609709](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609709), indexed in Pubmed: [27717303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717303/).
102. Turner NC, Finn RS, Martin M, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(20): 1925–1936, doi: [10.1056/NEJMoa1607303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303), indexed in Pubmed: [27959613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959613/).
103. Turner NC, Ro J, André F, et al. PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(3): 209–219, doi: [10.1056/NEJMoa1505270](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505270), indexed in Pubmed: [26030518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26030518/).
104. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015; 16(1): 25–35, doi: [10.1016/S1470-2045\(14\)71159-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71159-3), indexed in Pubmed: [25524798](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524798/).
105. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017; 35(32): 3638–3646, doi: [10.1200/JCO.2017.75.6155](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.6155), indexed in Pubmed: [28968163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968163/).
106. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(4): 425–439, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00613-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00613-0), indexed in Pubmed: [26947331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26947331/).
107. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol*. 2017; 35(25): 2875–2884, doi: [10.1200/JCO.2017.73.7585](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.7585), indexed in Pubmed: [28580882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28580882/).
108. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(6): 520–529, doi: [10.1056/NEJMoa1109653](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109653), indexed in Pubmed: [22149876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22149876/).
109. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6): CD006242, doi: [10.1002/14651858.CD006242.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006242.pub2), indexed in Pubmed: [24919460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24919460/).
110. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(8): 724–734, doi: [10.1056/NEJMoa1413513](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513), indexed in Pubmed: [25693012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25693012/).
111. Miles D, Im YH, Fung A, et al. Effect of docetaxel duration on clinical outcomes: exploratory analysis of CLEOPATRA, a phase III randomized controlled trial. *Ann Oncol*. 2017; 28(11): 2761–2767, doi: [10.1093/annonc/mdx406](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx406), indexed in Pubmed: [29112701](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29112701/).
112. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(33): 5529–5537, doi: [10.1200/JCO.2008.20.6847](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6847), indexed in Pubmed: [19786670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786670/).
113. Johnston S, Pippet J, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009; 27(33): 5538–5546, doi: [10.1200/JCO.2009.23.3734](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.3734), indexed in Pubmed: [19786658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19786658/).
114. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(12): 1999–2006, doi: [10.1200/JCO.2008.19.6618](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6618), indexed in Pubmed: [19289619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19289619/).
115. Cameron D, Casey M, Oliva C, et al. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist*. 2010; 15(9): 924–934, doi: [10.1634/theoncologist.2009-0181](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0181), indexed in Pubmed: [20736298](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20736298/).
116. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(21): 2585–2592, doi: [10.1200/JCO.2011.35.6725](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.6725), indexed in Pubmed: [22689807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22689807/).
117. Diéras V, Miles D, Verma S, et al. EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 367(19): 1783–1791, doi: [10.1056/NEJMoa1209124](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124), indexed in Pubmed: [23020162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23020162/).
118. Krop IE, Kim SB, Martin AG, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(6): 743–754, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30313-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30313-3), indexed in Pubmed: [28526538](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28526538/).
119. Munzone E, Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015; 12(11): 631–644, doi: [10.1038/nrclinonc.2015.131](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.131), indexed in Pubmed: [26241939](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26241939/).
120. Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. Abstract S3-01: The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or *BRCA1/2* breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Research*. 2015; 75(9 Supplement): S3-01-S3-01, doi: [10.1158/1538-7445.sabcs14-s3-01](https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs14-s3-01).
121. Ramakrishna N, Temin S, Chandrapaty S, et al. Recommendations on disease management for advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014; 32(19): 2100–2108, doi: [10.1200/JCO.2013.54.0955](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.0955), indexed in Pubmed: [24799487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24799487/).
122. Kantarjian H, Yap HY, Hortobagyi G, et al. Hormonal therapy for metastatic male breast cancer. *Arch Intern Med*. 1983; 143(2): 237–240, doi: [10.1001/archinte.1983.00350020055012](https://doi.org/10.1001/archinte.1983.00350020055012), indexed in Pubmed: [6824391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6824391/).

123. Mauras N, O'Brien KO, Klein KO, et al. Estrogen suppression in males: metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(7): 2370–2377, doi: [10.1210/jcem.85.7.6676](https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6676), indexed in Pubmed: [10902781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10902781/).
124. Zagouri F, Sergentanis TN, Azim HA, et al. Aromatase inhibitors in male breast cancer: a pooled analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 151(1): 141–147, doi: [10.1007/s10549-015-3356-9](https://doi.org/10.1007/s10549-015-3356-9), indexed in Pubmed: [25850534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25850534/).
125. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(9): 1221–1227, doi: [10.1200/JCO.2010.32.5209](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.5209), indexed in Pubmed: [21343561](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21343561/).
126. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017; 3(7): 906–912, doi: [10.1001/jamaoncol.2016.6316](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6316), indexed in Pubmed: [28125763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28125763/).
127. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(7): 663–670, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70174-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70174-8), indexed in Pubmed: [23684411](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684411/).
128. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(35): 5132–5139, doi: [10.1200/JCO.2010.29.7101](https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.7101), indexed in Pubmed: [21060033](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060033/).
129. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2017; 7(1): 4–12, doi: [10.1016/j.prro.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.08.001), indexed in Pubmed: [27663933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27663933/).
130. Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2005; 6(6): 392–400, doi: [10.1016/S1470-2045\(05\)70206-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70206-0), indexed in Pubmed: [15925817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15925817/).
131. Thomas A, Khan SA, Chrischilles EA, et al. Initial Surgery and Survival in Stage IV Breast Cancer in the United States, 1988–2011. *JAMA Surg.* 2016; 151(5): 424–431, doi: [10.1001/jamasurg.2015.4539](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.4539), indexed in Pubmed: [26629881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26629881/).
132. Playdon MC, Bracken MB, Sanft TB, et al. Weight Gain After Breast Cancer Diagnosis and All-Cause Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(12): djv275, doi: [10.1093/jnci/djv275](https://doi.org/10.1093/jnci/djv275), indexed in Pubmed: [26424778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26424778/).
133. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, et al. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. *J Clin Oncol.* 2016; 34(12): 1315–1322, doi: [10.1200/JCO.2015.63.9328](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.9328), indexed in Pubmed: [26811527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811527/).
134. de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, et al. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *J Clin Oncol.* 2004; 22(19): 4010–4018, doi: [10.1200/JCO.2004.06.080](https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.080), indexed in Pubmed: [15459225](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15459225/).
135. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. *Br J Cancer.* 2007; 97(12): 1632–1641, doi: [10.1038/sj.bjc.6604065](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604065), indexed in Pubmed: [18000508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18000508/).
136. Lu W, de Bock GH, Schaapveld M, et al. The value of routine physical examination in the follow up of women with a history of early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2011; 47(5): 676–682, doi: [10.1016/j.ejca.2010.11.006](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.11.006), indexed in Pubmed: [21130643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21130643/).
137. Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(5): CD001768, doi: [10.1002/14651858.CD001768.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001768.pub3), indexed in Pubmed: [27230946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27230946/).
138. Jassem J, Duchnowska R, Kawecki A, et al. Badania kontrolne po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych. *Now J Oncol.* 2014; 64(5): 415–435, doi: [10.5603/njo.2014.0070](https://doi.org/10.5603/njo.2014.0070).
139. Rosselli Del Turco M, Palli D, et al. Intensive Diagnostic Follow-up After Treatment of Primary Breast Cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA.* 1994; 271(20): 1593–1597, doi: [10.1001/jama.1994.03510440053032](https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510440053032).
140. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA.* 1994; 271(20): 1587–1592, doi: [10.1001/jama.271.20.1587](https://doi.org/10.1001/jama.271.20.1587), indexed in Pubmed: [8182811](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8182811/).



Tabela 13a. Grupy prognostycznego stopnia zaawansowania klinicznego (STAGE) według AJCC/UICC [14]

Jeżeli T jest...	i N jest...	i M jest...	i G jest...	i stan <sup>1</sup> HER2 jest...	i stan ER jest...	i stan PgR jest...	to stopień zaawansowania klinicznego jest...
Tis	N0	M0	1–3	Każdy	Każdy	Każdy	0
T1	N0	M0	1	Dodatni	Każdy	Każdy	I A
T1	N0	M0	1–2	Ujemny	Dodatni	Dodatni	I A
T1	N0	M0	2	Dodatni	Dodatni	Dodatni	I A
T1	N0	M0	3	Dodatni	Dodatni	Każdy	I A
T0–1	N1mi	M0	1	Dodatni	Każdy	Każdy	I A
T0–1	N1mi	M0	1–2	Ujemny	Dodatni	Dodatni	I A
T0–1	N1mi	M0	2	Dodatni	Dodatni	Dodatni	I A
T0–1	N1mi	M0	3	Dodatni	Dodatni	Każdy	I A
<b>Panel wielogenowy<sup>2</sup> — Oncotype DX wskaźnik nawrotu poniżej 11</b>							
T1–2	N0	M0	1–3	Ujemny	Dodatni	Każdy	I A
T1	N0	M0	1	Ujemny	Dodatni	Ujemny	I B
T1	N0	M0	1	Ujemny	Ujemny	Dodatni	I B
T1	N0	M0	2	Dodatni	Dodatni	Ujemny	I B
T1	N0	M0	2	Dodatni	Ujemny	Każdy	I B
T1	N0	M0	2	Ujemny	Ujemny	Dodatni	I B
T1	N0	M0	3	Dodatni	Ujemny	Każdy	I B
T1	N0	M0	3	Ujemny	Dodatni	Dodatni	I B
T0–1	N1mi	M0	1	Ujemny	Dodatni	Ujemny	I B
T0–1	N1mi	M0	1	Ujemny	Ujemny	Dodatni	I B
T0–1	N1mi	M0	2	Dodatni	Dodatni	Ujemny	I B
T0–1	N1mi	M0	2	Dodatni	Ujemny	Każdy	I B
T0–1	N1mi	M0	2	Ujemny	Ujemny	Dodatni	I B
T0–1	N1mi	M0	3	Dodatni	Ujemny	Każdy	I B
T0–1	N1mi	M0	3	Ujemny	Dodatni	Dodatni	I B
T2	N0	M0	1–3	Dodatni	Dodatni	Dodatni	I B
T2	N0	M0	1–2	Ujemny	Dodatni	Dodatni	I B
T1	N1	M0	1–3	Dodatni	Dodatni	Dodatni	I B
T1	N1	M0	1–2	Ujemny	Dodatni	Dodatni	I B
T2	N1	M0	1	Ujemny	Dodatni	Dodatni	I B <sup>3</sup>
T2	N1	M0	2	Dodatni	Dodatni	Dodatni	I B <sup>3</sup>
T0–2	N2	M0	1–2	Dodatni	Dodatni	Dodatni	I B <sup>3</sup>
T3	N1–2	M0	1	Dodatni	Dodatni	Dodatni	I B <sup>3</sup>
T3	N1–2	M0	2	Dodatni	Dodatni	Dodatni	I B <sup>3</sup>
T1	N0	M0	1	Ujemny	Ujemny	Ujemny	II A <sup>3</sup>
T1	N0	M0	2	Ujemny	Ujemny	Ujemny	II A <sup>3</sup>
T1	N0	M0	3	Ujemny	Dodatni	Ujemny	II A <sup>3</sup>
T1	N0	M0	3	Ujemny	Ujemny	Dodatni	II A <sup>3</sup>
T1	N0	M0	3	Ujemny	Ujemny	Ujemny	II A <sup>3</sup>

→

Tabela 13a cd. Grupy prognostycznego stopnia zaawansowania klinicznego (STAGE) według AJCC/UICC [14]

Jeżeli T jest...	i N jest...	i M jest...	i G jest...	i stan <sup>1</sup> HER2 jest...	i stan ER jest...	i stan PgR jest...	to stopień zaawansowania klinicznego jest...
T0-1	N1mi	M0	1	Ujemny	Ujemny	Ujemny	II A
T0-1	N1mi	M0	2	Ujemny	Ujemny	Ujemny	II A
T0-1	N1mi	M0	3	Ujemny	Dodatni	Ujemny	II A
T0-1	N1mi	M0	3	Ujemny	Ujemny	Dodatni	II A
T0-1	N1mi	M0	3	Ujemny	Ujemny	Ujemny	II A
T0-1	N1	M0	1	Dodatni	Dodatni	Ujemny	II A
T0-1	N1	M0	1-2	Dodatni	Ujemny	Każdy	II A
T0-1	N1	M0	1	Ujemny	Dodatni	Ujemny	II A
T0-1	N1	M0	1	Ujemny	Ujemny	Dodatni	II A
T0-1	N1	M0	3	Ujemny	Dodatni	Dodatni	II A
T2	N0	M0	1	Dodatni	Dodatni	Ujemny	II A
T2	N0	M0	1-2	Dodatni	Ujemny	Każdy	II A
T2	N0	M0	1	Ujemny	Dodatni	Ujemny	II A
T2	N0	M0	1	Ujemny	Ujemny	Dodatni	II A
T2	N0	M0	3	Ujemny	Dodatni	Dodatni	II A
T0-2	N2	M0	1	Ujemny	Dodatni	Dodatni	II A <sup>3</sup>
T3	N1-2	M0	1	Ujemny	Dodatni	Dodatni	II A
T0-1	N1	M0	1	Ujemny	Ujemny	Ujemny	II B
T0-1	N1	M0	2	Dodatni	Dodatni	Ujemny	II B
T0-1	N1	M0	2	Ujemny	Dodatni	Ujemny	II B
T0-1	N1	M0	2	Ujemny	Ujemny	Dodatni	II B
T0-1	N1	M0	3	Dodatni	Dodatni	Ujemny	II B
T0-1	N1	M0	3	Dodatni	Ujemny	Każdy	II B
T2	N0	M0	1	Ujemny	Ujemny	Ujemny	II B
T2	N0	M0	2	Dodatni	Dodatni	Ujemny	II B
T2	N0	M0	2	Ujemny	Dodatni	Ujemny	II B
T2	N0	M0	2	Ujemny	Ujemny	Dodatni	II B
T2	N0	M0	3	Dodatni	Dodatni	Ujemny	II B
T2	N0	M0	3	Dodatni	Ujemny	Każdy	II B
T2	N1	M0	1	Dodatni	Każdy	Każdy	II B
T2	N1	M0	1	Ujemny	Ujemny	Dodatni	II B
T0-2	N2	M0	2	Ujemny	Dodatni	Dodatni	II B
T0-2	N2	M0	3	Dodatni	Dodatni	Dodatni	II B
T3	N1-2	M0	2	Ujemny	Dodatni	Dodatni	II B
T3	N1-2	M0	3	Dodatni	Dodatni	Dodatni	II B
T0-1	N1	M0	2	Ujemny	Ujemny	Ujemny	III A <sup>3</sup>
T0-1	N1	M0	3	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III A
T0-1	N1	M0	3	Ujemny	Ujemny	Każdy	III A
T2	N0	M0	2	Ujemny	Ujemny	Ujemny	III A <sup>3</sup>
T2	N0	M0	3	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III A <sup>3</sup>
T2	N0	M0	3	Ujemny	Ujemny	Każdy	III A <sup>3</sup>

→

Tabela 13a cd. Grupy prognostycznego stopnia zaawansowania klinicznego (STAGE) według AJCC/UICC [14]

Jeżeli T jest...	i N jest...	i M jest...	i G jest...	i stan <sup>1</sup> HER2 jest...	i stan ER jest...	i stan PgR jest...	to stopień zaawansowania klinicznego jest...
T2	N1	M0	1	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III A
T2	N1	M0	2	Dodatni	Ujemny	Ujemny	III A
T2	N1	M0	2	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III A
T2	N1	M0	3	Dodatni	Dodatni	Ujemny	III A
T2	N1	M0	3	Dodatni	Ujemny	Ujemny	III A
T3	N0	M0	1	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III A
T3	N0	M0	2	Dodatni	Ujemny	Ujemny	III A
T3	N0	M0	2	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III A
T3	N0	M0	3	Dodatni	Dodatni	Ujemny	III A
T3	N0	M0	3	Dodatni	Ujemny	Ujemny	III A
T0-2	N2	M0	1	Dodatni	Dodatni	Ujemny	III A
T0-2	N2	M0	1	Dodatni	Ujemny	Każdy	III A
T0-2	N2	M0	1	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III A
T0-2	N2	M0	1	Ujemny	Ujemny	Dodatni	III A
T0-2	N2	M0	2	Dodatni	Dodatni	Ujemny	III A
T0-2	N2	M0	2	Dodatni	Ujemny	Każdy	III A
T3	N1-2	M0	1	Dodatni	Dodatni	Ujemny	III A
T3	N1-2	M0	1	Dodatni	Ujemny	Każdy	III A
T3	N1-2	M0	1	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III A
T3	N1-2	M0	1	Ujemny	Ujemny	Dodatni	III A
T3	N1-2	M0	2	Dodatni	Dodatni	Ujemny	III A
T3	N1-2	M0	2	Dodatni	Ujemny	Każdy	III A
T4	N0-2	M0	1	Ujemny	Dodatni	Dodatni	III A
Każdy	N3	M0	1	Ujemny	Dodatni	Dodatni	III A <sup>3</sup>
T2	N1	M0	1-2	Ujemny	Ujemny	Ujemny	III B <sup>3</sup>
T2	N1	M0	3	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III B <sup>3</sup>
T3	N0	M0	1-2	Ujemny	Ujemny	Ujemny	III B
T3	N0	M0	3	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III B
T0-2	N2	M0	2	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III B
T0-2	N2	M0	2	Ujemny	Ujemny	Dodatni	III B
T0-2	N2	M0	3	Dodatni	Dodatni	Ujemny	III B
T0-2	N2	M0	3	Dodatni	Ujemny	Każdy	III B
T0-2	N2	M0	3	Ujemny	Dodatni	Dodatni	III B
T3	N1-2	M0	2	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III B
T3	N1-2	M0	2	Ujemny	Ujemny	Dodatni	III B
T3	N1-2	M0	3	Dodatni	Dodatni	Ujemny	III B
T3	N1-2	M0	3	Dodatni	Ujemny	Każdy	III B
T3	N1-2	M0	3	Ujemny	Dodatni	Dodatni	III B
T4	N0-2	M0	1	Dodatni	Każdy	Każdy	III B
T4	N0-2	M0	2	Dodatni	Dodatni	Dodatni	III B
T4	N0-2	M0	2	Ujemny	Ujemny	Dodatni	III B
T4	N0-2	M0	3	Dodatni	Dodatni	Dodatni	III B
Każdy	N3	M0	1	Dodatni	Każdy	Każdy	III B
Każdy	N3	M0	2	Dodatni	Dodatni	Dodatni	III B

→

Tabela 13a cd. Grupy prognostycznego stopnia zaawansowania klinicznego (STAGE) według AJCC/UICC [14]

Jeżeli T jest...	i N jest...	i M jest...	i G jest...	i stan <sup>1</sup> HER2 jest...	i stan ER jest...	i stan PgR jest...	to stopień zaawansowania klinicznego jest...
Każdy	N3	M0	2	Ujemny	Dodatni	Dodatni	III B
Każdy	N3	M0	3	Dodatni	Dodatni	Dodatni	III B
T2	N1	M0	3	Ujemny	Ujemny	Każdy	III C <sup>3</sup>
T3	N0	M0	3	Ujemny	Ujemny	Każdy	III C
T0-2	N2	M0	2	Ujemny	Ujemny	Ujemny	III C <sup>3</sup>
T0-2	N2	M0	3	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III C <sup>3</sup>
T0-2	N2	M0	3	Ujemny	Ujemny	Każdy	III C <sup>3</sup>
T3	N1-2	M0	2	Ujemny	Ujemny	Ujemny	III C <sup>3</sup>
T3	N1-2	M0	3	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III C <sup>3</sup>
T3	N1-2	M0	3	Ujemny	Ujemny	Każdy	III C <sup>3</sup>
T4	N0-2	M0	1	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III C
T4	N0-2	M0	1	Ujemny	Ujemny	Każdy	III C
T4	N0-2	M0	2	Dodatni	Dodatni	Ujemny	III C
T4	N0-2	M0	2	Dodatni	Ujemny	Każdy	III C
T4	N0-2	M0	2	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III C
T4	N0-2	M0	2	Ujemny	Ujemny	Każdy	III C
T4	N0-2	M0	3	Dodatni	Dodatni	Ujemny	III C
T4	N0-2	M0	3	Dodatni	Ujemny	Każdy	III C
T4	N0-2	M0	3	Ujemny	Każdy	Każdy	III C
Każdy	N3	M0	1	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III C
Każdy	N3	M0	1	Ujemny	Ujemny	Każdy	III C
Każdy	N3	M0	2	Dodatni	Dodatni	Ujemny	III C
Każdy	N3	M0	2	Dodatni	Ujemny	Każdy	III C
Każdy	N3	M0	2	Ujemny	Dodatni	Ujemny	III C
Każdy	N3	M0	2	Ujemny	Ujemny	Każdy	III C
Każdy	N3	M0	3	Dodatni	Dodatni	Ujemny	III C
Każdy	N3	M0	3	Dodatni	Ujemny	Każdy	III C
Każdy	N3	M0	3	Ujemny	Każdy	Każdy	III C
Każdy	Każdy	M1	1-3	Każdy	Każdy	Każdy	IV

<sup>1</sup>Dla przypadków, w których stan HER2 określono jako „niejednoznaczny” techniką ISH (FISH lub CISH) przy stosowaniu wytycznych ASCO/CAP z 2013 roku, należy przyjąć kategorię „ujemny” w tabeli grup rokowniczego stopnia zaawansowania klinicznego

<sup>2</sup>O ile Oncotype DX nie był wykonany, jest niedostępny lub jego wynik wynosi  $\geq 11$  dla raków T1-2N0M0, HER2- i ER+, grupę rokowniczego stopnia zaawansowania klinicznego ustala się na podstawie przedstawionych powyżej kategorii anatomicznych i biomarkerów. Oncotype DX jest jedynym panelem wielogenowym włączonym do rokowniczego stopnia zaawansowania klinicznego, ponieważ prospektywne dane poziomu I potwierdzają jego użyteczność w przypadku raków z wynikiem  $< 11$ . Przyszłe aktualizacje mogą uwzględniać wyniki innych testów wielogenowych, o ile pozwolą na to dane o wysokim stopniu dowodów

<sup>3</sup>Oznacza grupę rokowniczego stopnia zaawansowania klinicznego, dla której zastosowanie stopnia złośliwości histologicznej i czynników rokowniczych zmieniło grupę rokowniczą o więcej niż jedną kategorię w stosunku do klasyfikacji anatomicznej (np. z anatomicznej grupy II B stopnia zaawansowania do rokowniczej grupy stopnia zaawansowania I B). Uwaga: wartość rokownicza poszczególnych grup oparta jest na populacji chorych na raka piersi, które otrzymały odpowiednią HT i/lub CHT