

# 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 — Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

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

<sup>7</sup>Zakład Rehabilitacji, Centrum Onkologii — Narodowy Instytut Onkologii 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* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0038.

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> .....	298
<b>Badania przesiewowe</b> .....	298
<b>Poradnictwo genetyczne</b> .....	300
Zasady kwalifikacji do badań genetycznych.....	300
Badanie nosicielstwa mutacji genów <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CHEK2</i> i <i>PALB2</i> .....	301
Postępowanie u kobiet w kategoriach najwyższego i wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi.....	302
<b>Patomorfologia</b> .....	303
Klasyfikacja zmian rozrostowych piersi.....	303
Czynniki rokownicze i predykcyjne.....	306
Elementy badania patomorfologicznego.....	307
Raport patomorfologiczny.....	309
Podtypy raka piersi.....	309
Ocena zaawansowania.....	309
<b>Diagnostyka</b> .....	312
<b>Leczenie</b> .....	315
Zasady ogólne.....	315
Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0).....	316
Leczenie chorych w stopniach I i II.....	317
Zabiegi w obrębie regionalnych węzłów chłonnych.....	319
Zabiegi rekonstrukcyjne piersi.....	320
Radioterapia pooperacyjna.....	321
Okółooperacyjne leczenie systemowe.....	322
Leczenie chorych w stopniach T3N0 i III.....	331
Leczenie nawrotów miejscowych lub regionalnych.....	333
Leczenie chorych w stopniu IV.....	335
<b>Rehabilitacja</b> .....	345

<b>Modyfikacja stylu życia po rozpoznaniu raka piersi</b> .....	345
<b>Obserwacja po leczeniu</b> .....	346
<b>Piśmiennictwo</b> .....	347

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, przygotowane z uwzględnieniem wartości dowodów naukowych 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 dowodów naukowych

*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 praktyce klinicznej i/lub opinii ekspertów

#### 2. Kategorie rekomendacji

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

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

*C* — Wskazania określane indywidualnie

## Epidemiologia, etiologia i profilaktyka pierwotna

Rak piersi jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet (18 529 zachorowań w 2017 r.; 19,7% ogółu zachorowań; standaryzowany współczynnik zachorowalności 53/100 000) [1]. Liczba zachorowań na raka piersi u mężczyzn wynosi około 140 przypadków rocznie. Rak piersi jest w Polsce drugą po raku płuca przyczyną zgonów nowotworowych wśród kobiet (6670 zgonów w 2017 r.; 17,4% ogółu zgonów; standaryzowany współczynnik umieralności 15/100 000).

Przyczyna większości zachorowań na raka piersi jest nieznana. Najważniejszy czynnik ryzyka stanowi płeć, następnie starszy wiek i kolejno: 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, zwłaszcza zawierająca skojarzenie estrogenów i gestagenu, długotrwała antykoncepcja hormonalna (w niewielkim stopniu), nadwaga i otyłość w okresie pomenopauzalnym, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego (radioterapia na obszar klatki piersiowej przed 30. rż.) i niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi (atypowa hiperplazja, nienaciekająca neoplazja zrazikowa). 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 pierwotnej profilaktyki 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. Postępowanie w grupach bardzo wysokiego ryzyka przedstawiono w części dotyczącej poradnictwa genetycznego.

### 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 skojarzonej hormonalnej terapii zastępczej (I, A).

### Badania przesiewowe

Jedyną skuteczną populacyjną metodą wczesnego wykrywania raka piersi są przesiewowe badania mammograficzne (MG). Prawidłowo zaplanowany i prowadzony program badań przesiewowych zmniejsza umieralność

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

Kategoria	Opis	Uwagi
0	Ocena niekompletna	Konieczne dodatkowe badania obrazowe
1	Prawidłowy obraz piersi	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa — 0%
2	Zmiana łagodna	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa — 0%
3	Zmiana prawdopodobnie łagodna	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa, nie przekracza 2%. Standardowe postępowanie obejmuje obserwację i badania kontrolne. BIRADS 3 w MG 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
4	Zmiana podejrzana	Prawdopodobieństwo, że zmiana jest złośliwa, zawiera się w granicach 2–95%; zalecana weryfikacja mikroskopowa W MG 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 materiału biopsyjnego nie wyklucza złośliwego charakteru zmiany i nie zwalnia z konieczności wykonania operacji Jeśli przewiduje się zastosowanie indukcyjnego leczenia systemowego, konieczne jest uzyskanie rozpoznania histopatologicznego na podstawie materiału pochodzącego z biopsji gruboigłowej, biopsji wspomaganą próżnią lub otwartej. Umożliwia to określenie cech morfologicznych nowotworu (stopień zróżnicowania, obecność HR i HER2), decydujących o wyborze metody leczenia
6	Rak piersi rozpoznany na podstawie wcześniejszej wykonanej biopsji	Rak piersi potwierdzony w biopsji przeprowadzonej przed wykonaniem ocenianego badania piersi (MG, USG czy MR). Kategoria zarezerwowana dla badania wykonanego pomiędzy biopsją przezskórną a operacją. *UWAGA! Radiolog nie ocenia zmiany BIRADS 6 — stwierdza jedynie, że zmiana, z której potwierdzono raka, jest widoczna w badaniu

Wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście

związaną z rakiem piersi, przy czym największa redukcja ryzyka zgonu dotyczy grupy wiekowej 50–70 lat. W niedawnym badaniu brytyjskim wykazano korzystny efekt przesiewowych badań MG rozpoczętych w wieku 40 lat [2], ale ich rola w tej grupie wiekowej pozostaje dyskusyjna. Cel ten można osiągnąć pod warunkiem objęcia badaniami dużej części założonej populacji, powiązania tych badań z rejestrem 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 [3]. Rutynowe badanie MG (zarówno przesiewowe, jak i diagnostyczne) wykonuje się w dwóch podstawowych projekcjach (skośnej i górnodolnej).

Amerykańskie Towarzystwo Radiologiczne (ACR, *American College of Radiology*) opracowało system oceny *Breast Imaging Reporting and Data System* (BIRADS, 5. wydanie, 2013 r.) [4], który powinien stanowić standard wszystkich opisów MG, ale także

ultrasonografii (USG) 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, a w badaniu MR — także informacja o wzmocnieniu kontrastowym podścieliska. Według systemu ACR wyróżnia się cztery typy budowy piersi (gęstość piersi), uwzględniające stosunek ilości tkanki tłuszczowej do tkanki włóknisto-gruczołowej:

- typ A — budowa tłuszczowa; pierś niemal w całości zbudowana z tkanki tłuszczowej (typ 1 w starszych wersjach);
- typ B — obecne rozsiane obszary o gęstości tkanki włóknisto-gruczołowej;
- typ C — piersi nierównomiernie „gęste”, z obszarami gęstej tkanki, która może przesłaniać małe zmiany ogniskowe;
- typ D — piersi bardzo „gęste”, czułość MG obniżona. Schemat badań kontrolnych zalecanych u kobiet bez objawów nowotworu oraz bez dodatkowych czynników

Tabela 2. Schemat badań kontrolnych 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

ryzyka zachorowania na raka piersi przedstawiono w tabeli 2. Kobiety z rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi oraz nosicielki mutacji związanych z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi powinny być objęte programem opieki według wytycznych przedstawionych w kolejnej części rozdziału.

### Rekomendacje

- Przesiewowe badania MG powinny być wykonywane rutynowo co 2 lata u kobiet w wieku 50–69 lat (I, A).
- Rozpoznawanie zmian wykrytych w MG 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 i patomorfologa (III, B).
- Zakres dalszych badań diagnostycznych powinien odpowiadać stopniowi ryzyka rozpoznania raka piersi (III, B).
- Kobiety z rodzin wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi oraz nosicielki mutacji wysokiego ryzyka związanych z rakiem piersi należy objąć programem opieki dostosowanym do 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 najwyższej, wysokiej i umiarkowanej predyspozycji genetycznej do zachorowania na raka piersi.

Zespół najwyższej predyspozycji wiąże się najczęściej z obecnością mutacji w genach supresorowych o wysokiej penetracji: *BRCA1* i *BRCA2* [5–7]. Nosicielstwo tych mutacji w ogólnej populacji chorych na raka piersi wynosi zaledwie 3–5%, ale wiąże się z ponad 10-krotnie wyższym ryzykiem zachorowania, co odpowiada ryzyku zachorowania na raka piersi do końca życia w zakresie 56–84% [5–7]. 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 [8]. Do innych genów supresorowych, których mutacje związane są z wysoką penetracją, należą *TP53* (zespół Li–Fraumeni), *CDH1*, *PTEN*, *PALB2*. Wysoka predyspozycja towarzyszy sytuacji, w której w badaniach genetycznych nie udaje się wykryć dziedzicznych mutacji, ale występuje silna agregacja zachorowań na raka w rodzinie. Do genów, których mutacje wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka piersi, należą także *ATM*, *NBN*, *NF1*, *CHEK2* i *STK11* [5–7].

### Zasady kwalifikacji do badań genetycznych

W kwalifikacji do badań genetycznych w kierunku nosicielstwa mutacji *BRCA1* i *BRCA2* najistotniejszym czynnikiem jest wywiad rodzinny. 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: Gaila, Clausa, Cuzicka–Tyrera, BRCAPRO, BOADICEA, Myriad 1 i 2 oraz Manchester [9]. W większości krajów progiem w kwalifikacji do wykonania badań w kierunku mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* jest prawdopodobieństwo ich wystąpienia na poziomie 10%.

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 mężczyzny;
- trójjemny rak piersi, czyli nieobecność ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR) oraz nieobecność nadmiernej ekspresji lub amplifikacji genu *HER2* 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) stanowią w Polsce około 0,5–1% ogólnej populacji kobiet i około 15% ogółu chorych na raka piersi [5].

Badanie nosicielstwa mutacji genów *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2* i *PALB2*

Diagnostykę i poradnictwo w zakresie profilaktyki onkologicznej powinny realizować poradnie genetyczne zatrudniające lekarza ze specjalizacją w dziedzinie genetyki klinicznej. Ośrodek kierujący na badanie powinien zapewnić badanej kobiecie opiekę psychologiczną oraz dysponować procedurami umożliwiającymi objęcie profilaktyką osób z nosicielstwem mutacji predysponujących do zachorowania na nowotwór. W ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych Ministerstwa Zdrowia (<http://www.mz.gov.pl/wwwmz>) podstawowe badania przesiewowe obejmują 5 najczęstszych mutacji *BRCA1* w populacji polskiej: p.Cys61Gly (c.181T>G, 300T/G), p.Gln1756Profs\*74 (c.5266dup, 5382insC), p.Glu1346Lysfs (c.4035delA, 4153delA), p.Glu23Valfs (c.68\_69delAG) i p.Ser1253Argfs (c.3756\_3759delGTCT), 3 najczęstsze mutacje skracające białko w genie *CHEK2* (1100delC; IVS+1G>A; del 5395) oraz 2 mutacje w genie *PALB2* (c.509\_510 delGA; c.172\_175 delTTGT).

W ramach Programu badania mutacji w genie *BRCA1* można przeprowadzić u:

- wszystkich chorych na raka jajnika/jajowodu/otrzewnej;
- wszystkich chorych na raka piersi;
- 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 osoby chorej na raka.

Do badań mutacji w genach *CHEK2* i *PALB2* kwalifikują się:

- wszystkie chore na raka piersi;
- krewni I stopnia chorych na raka piersi z rodzin spełniających kryteria wysokiego i najwyższego ryzyka raka piersi.

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* i *BRCA2* z zastosowaniem sekwencjonowania następnej generacji (NGS, *next generation sequencing*). Badanie to przeprowadza się u kobiet, w których prawdopodobieństwo wykrycia mutacji wynosi co najmniej 15%, co obejmuje następujące sytuacje:

- u chorej rozpoznano raka piersi lub raka jajnika i posiada ona co najmniej dwie krewnie I i/lub II stopnia,

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

Grupa najwyższego ryzyka		
Ryzyko zachorowania ponad 10-krotnie większe w porównaniu z ogólną populacją <sup>1</sup> :		
— potwierdzona mutacja <i>BRCA1/2</i>		
— 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. rż.	Do 80. rż.
Kobiety <sup>3</sup>		
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
Mężczyźni <sup>4</sup>		
Rak piersi:		
— <i>BRCA1</i>	Brak danych	1,2
— <i>BRCA2</i>	Brak danych	7

#### Grupa wysokiego ryzyka

Ryzyko zachorowania 4–10-krotnie większe 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. rż.

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

<sup>2</sup>Na podstawie Levy-Lahad E. i wsp. [10]

<sup>3</sup>Wzrost ryzyka zachorowania na 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

u których rozpoznano raka piersi i/lub raka jajnika i przynajmniej jedno z tych zachorowań wystąpiło przed 50. rż.;

- u chorej rozpoznano raka piersi przed 50. rż. lub raka jajnika w dowolnym wieku i posiada ona spokrewnioną osobę I i/lub II stopnia, u której rozpoznano raka piersi (rak piersi u mężczyzny) i/lub raka jajnika;
- u tej samej chorej rozpoznano raka piersi i raka jajnika lub obustronnego raka piersi, w tym w co najmniej jednym przypadku zdarzenie to nastąpiło poniżej 50. rż.,
- u chorej rozpoznano raka jajnika i posiada ona przynajmniej jedną krewną, u której raka piersi wykryto przed 50. rż. lub u której rozpoznano raka jajnika.

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

Badania obserwacyjne wskazują, że ryzyko zachorowania na raka piersi zmniejsza modyfikacja stylu życia obejmująca regularne ćwiczenia fizyczne, utrzymanie właściwej masy ciała, ograniczenie spożycia alkoholu, unikanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej i karmienie piersią. Podejmowanie takich działań 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, 11].

Rola tamoksyfenu w zapobieganiu zachorowaniu na raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA1/2* jest nadal dyskusyjna [5–7]. Obustronna profilaktyczna amputacja piersi zmniejsza w tej grupie ryzyko zachorowania o ponad 90% [12], z kolei obustronne usunięcie przydatków nie ma wpływu na ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA1*, natomiast zmniejsza po 5 latach o około 50% ryzyko raka piersi u nosicielek mutacji *BRCA2* [13].

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

#### Rekomendacje

- Osobom obciążonym wywiadem rodzinnym lub innymi czynnikami wskazującymi na możliwość genetycznego podłoża nowotworu należy zapewnić konsultację genetyczną (IV, A).
- Badania genetyczne w kierunku nosicielstwa mutacji związanych z rakiem piersi są uzasadnione m.in. u chorych z silnym obciążającym wywiadem rodzinnym, zachorowaniem na raka przed 40. rż. i zachorowaniem na trójjujemnego raka piersi przed 60. rż. (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 obciążonych 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 (w przypadku nosicielstwa mutacji *BRCA2*) (II, B);
  - profilaktyczne stosowanie tamoksyfenu (III, C).

**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 miesiącu

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>; MG 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 CA 125 (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 jajnika i jajowodów o 80%, zmniejszenie ryzyka raka piersi o 50% u nosicielek mutacji *BRCA2*)<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, nieustalony 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 MG oraz na bardzo niską czułość MG w tej populacji

<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 działania niepożądane tamoksyfenu; w Polsce nie ma rejestracji i refundacji tego leku w profilaktyce

Wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście

- Wybór postępowania w indywidualnej sytuacji powinien się opierać na oszacowanym stopniu ryzyka zachorowania na raka piersi z uwzględnieniem 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. Diagnostyka patomorfologiczna raka piersi, podobnie jak cała diagnostyka i leczenie, powinna się odbywać w wyspecjalizowanych jednostkach.

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

- najważniejsze dane z wywiadu;
- wyniki poprzednich biopsji;
- informacje dotyczące wcześniejszego leczenia (chirurgia, radioterapia — 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 terapii. Materiał do badania mikroskopowego należy uzyskać pod kontrolą MG, MR lub USG przed podjęciem pierwotnego leczenia, najlepiej przy użyciu biopsji gruboigłowej lub biopsji wspomaganą próżnią (VABB, *vacuum assisted breast biopsy*), a jeśli to niemożliwe — aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej (tylko w przypadku rozpoczynania leczenia od operacji). Jeśli planowane jest wstępne leczenie systemowe, należy zawsze wykonać biopsję gruboigłową, VABB lub otwartą, z oceną stopnia zróżnicowania wg *Nottingham Histologic Grade*, stanu ER, PgR i HER2 oraz wskaźnika proliferacji 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 innym znacznikiem, co ułatwia jej lokalizację śródoperacyjną. Oznaczoną w ten sposób zmianę należy po wycięciu poddać badaniu MG. W przypadku skupisk mikrozwapnień biopsję (gruboigłową lub VABB) należy wykonać pod kontrolą MG. Jeśli mikrozwapnienia budzą duże podejrzenie raka, najlepszą metodą jest wycięcie podejrzanego obszaru w całości. W przypadku zmian wieloogniskowych lub wielośrodkowych należy wykonać biopsję wszystkich zmian, pozostawiając znaczniki w każdej spośród nich.

Tak zwany niediagnostyczny wynik biopsji (brak materiału lub materiał nienadający się do oceny) jest wskazaniem do jej powtórzenia. Ciąża 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 uwzględniać klasyfikację pTNM ustaloną na podstawie badania całego usuniętego materiału. Jeśli zabieg chirurgiczny poprzedzało leczenie systemowe, w pooperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania należy podać cechę y (ypTNM).

### Klasyfikacja zmian rozrostowych piersi

Według klasyfikacji nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2019 roku (tab. 5) zmiany rozrostowe związane ze strukturami gruczołowymi (nabłonkowymi) piersi — zrazikami i przewodami — dzielą się na następujące kategorie:

- łagodne nabłonkowe proliferacje i prekursorzy;
- gruczolistość i łagodne zmiany stwardniające;
- gruczolaki;
- guzy nabłonkowo-mięśniowonabłonkowe;
- nowotwory brodawkowate;
- nienaciekająca neoplazja zrazikowa;
- rak przewodowy *in situ* (DCIS);
- naciekający rak piersi;
- nowotwory rzadkie i typu gruczołu ślinowego;
- nowotwory neuroendokrynne.

### Nienaciekające neoplazje piersi

Do nienaciekających neoplazji piersi należą przewodowe i zrazikowe raki *in situ*. Rozpoznanie raka przewodowego *in situ* (DCIS, *ductal carcinoma in situ*) powinno towarzyszyć wskazanie jego stopnia zróżnicowania (niski, pośredni, wysoki) lub stopnia jądrowego (NG1, NG2, NG3), a także podtypu histologicznego, wielkości zmiany, szerokości marginesów chirurgicznych i obecności ognisk martwicy. W różnicowaniu trudnych diagnostycznie zmian wewnątrzprzewodowych pomocne są badania immunohistochemiczne (IHC).

Osobną kategorię zmian wewnątrzprzewodowych stanowi neoplazja zrazikowa, w tym zwykła i atypowa hiperplazja zrazikowa oraz rak zrazikowy *in situ* (LCIS, *lobular carcinoma in situ*). Klasyfikacja WHO z 2019 roku wyróżnia 3 podtypy LCIS: (1) klasyczny, (2) *florid* oraz (3) pleomorficzny ze znaczną atypią charakterystyczną dla DCIS, jednak bez ekspresji e-kadheryny, która jest typowa dla rozrostów przewodowych. LCIS jest rozrostem obejmującym końcowe odcinki układu przewodowo-zrazikowego. Zmiana ta nie jest stanem przedrakowym, natomiast wyraźniej 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 rak zrazikowy, jak również rak naciekający przewodu (NOS, *no otherwise specified*). W odniesieniu do LCIS nie określa się kategorii T.

Tabela 5. Uproszczona klasyfikacja nowotworów piersi według WHO [14]

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa oraz kody ICD-O w wybranych przypadkach (nie wszystkie z poniższych zmian są nowotworami w sensie biologicznym — te nie mają kodu)	
Łagodne nabłonkowe proliferacje i prekursorzy	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Zwykła hiperplazja przewodowa</li> <li>— Zmiany walcowatokomórkowe, włącznie z płaską atypią nabłonkową</li> <li>— Atypowa hiperplazja przewodowa</li> </ul>	
Gruźlica i łagodne zmiany stwardniające	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Gruźlica stwardniająca</li> <li>— Gruźlica apokrynowa</li> <li>— Gruźlica mikrogruczołowa</li> <li>— Blizna promienista/złożona zmiana stwardniająca</li> </ul>	
Gruźlice	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Gruźlica cewkowa NOS</li> <li>— Gruźlica mleczna</li> <li>— Gruźlica przewodowa NOS</li> </ul>	
Guzy nabłonkowo-mięśniowo-nabłonkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Gruźlica wielopostaciowa</li> <li>— <i>Adenomyoepithelioma</i> NOS</li> <li>— <i>Adenomyoepithelioma</i> z rakiem</li> <li>— Rak nabłonkowo-mięśniowonabłonkowy</li> </ul>	
Nowotwory brodawkowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Brodawczak wewnątrzprzewodowy</li> <li>— Rak przewodowy <i>in situ</i>, brodawkowy</li> <li>— Otorebkowany rak brodawkowy</li> <li>— Otorebkowany rak brodawkowy z naciekiem</li> <li>— Łagodny rak brodawkowy <i>in situ</i></li> <li>— Łagodny rak brodawkowy z naciekiem</li> <li>— Wewnątrzprzewodowy rak gruczołowy brodawkowy z naciekiem</li> </ul>	
Nienaciekająca neoplazja zrazikowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Atypowa hiperplazja zrazikowa</li> <li>— Rak zrazikowy <i>in situ</i> NOS</li> <li>• Klasyczny rak zrazikowy <i>in situ</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Typ A</li> <li>— Typ B</li> </ul> </li> <li>• <i>Florid lobular carcinoma in situ</i></li> <li>• Rak zrazikowy <i>in situ</i>, pleomorficzny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>8520/2</li> <li>8519/2</li> </ul>
Rak przewodowy <i>in situ</i> (DCIS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS</li> <li>• DCIS z niskim stopniem jądrowym</li> <li>• DCIS ze średnim stopniem jądrowym</li> <li>• DCIS z wysokim stopniem jądrowym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>8500/2</li> </ul>
Naciekający rak piersi	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Rak naciekający przewodu NOS (<i>invasive duct carcinoma NOS</i>)</li> <li>— Rak onkocytny</li> <li>— Rak bogatofuszczykowy</li> <li>— Rak bogatoglikogenowy</li> <li>— Rak łojowy</li> <li>— Rak zrazikowy NOS</li> <li>— Rak cewkowy</li> <li>— Rak sitowaty NOS</li> <li>— Gruźlicakorak śluzowy</li> <li>— Torbielakogruźlicakorak śluzowy NOS</li> <li>— Rak mikrobrodawkowy naciekający piersi</li> <li>— Gruźlicakorak apokrynowy</li> <li>— Rak metaplastyczny NOS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>8500/3</li> <li>8520/3</li> <li>8211/3</li> <li>8480/3</li> <li>8507/3</li> <li>8401/3</li> <li>8575/3</li> </ul>

→



Tabela 5 cd. Uproszczona klasyfikacja nowotworów piersi według WHO [14]

Kategoria zmian	Jednostka chorobowa oraz kody ICD-O w wybranych przypadkach (nie wszystkie z poniższych zmian są nowotworami w sensie biologicznym — te nie mają kodu)	
Nowotwory rzadkie i typu gruczołu ślinowego	— <i>Acinar cell carcinoma</i>	
	— <i>Adenoid cystic carcinoma</i>	8200/3
	— Klasyczny <i>adenoid cystic carcinoma</i>	
	— Lito-bazaloidny <i>adenoid cystic carcinoma</i>	
	— <i>Adenoid cystic carcinoma</i> z transformacją <i>high-grade</i>	
	— Rak wydzielniczy	
	— Rak mukoepidermalny	
	— Gruczolakorak polimorficzny (złośliwy <i>tumor mixtus</i> )	
— Rak wysokokomórkowy z odwróconą polaryzacją		
Nowotwory neuroendokrynne	— Nowotwór neuroendokryny NOS	8240/3
	— Nowotwór neuroendokryny, stopień 1	8240/3
	— Nowotwór neuroendokryny, stopień 2	8249/3
	— Rak neuroendokryny NOS	8246/3
	— Rak neuroendokryny, drobnokomórkowy	8041/3
— Rak neuroendokryny, wielkokomórkowy	8013/3	
Nowotwory włóknistonabłonkowe i błędniaki ( <i>hamartoma</i> ) piersi	— Błędniak ( <i>hamartoma</i> )	
	— Gruczolakowłókniki NOS	9010/0
	— Guz liściasty NOS	9020/1
	— <i>Periductal stromal tumor</i>	
	— Guz liściasty łagodny	9020/0
— Guz liściasty graniczny	9020/1	
— Guz liściasty złośliwy	9020/3	
Nowotwory brodawki piersiowej	— <i>Syringoma</i> NOS	
	— Gruczolak brodawki piersiowej	
	— Choroba Pageta	8540/3
Nowotwory mezenchymalne piersi	— Nowotwory naczyniowe	
	— Nowotwory fibroblastyczne i miofibroblastyczne	
	— Nowotwory osłonek nerwów obwodowych	
	— Nowotwory mięśni gładkich	
	— Nowotwory komórek tłuszczowych	
	— Inne nowotwory mezenchymalne i stany nowotworopodobne	
Nowotwory hematolimfoidalne piersi	— <i>MALT lymphoma</i>	
	— <i>Follicular lymphoma</i> NOS	
	— <i>Diffuse large B-cell lymphoma</i> NOS	
	— <i>Burkitt lymphoma</i> NOS/ <i>Acute leukemia, Burkitt type</i>	
— <i>Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma</i>		
Nowotwory piersi u mężczyzn	— <i>Gynecomastia</i>	
	— <i>Florid gynecomastia</i>	
	— <i>Fibrous gynecomastia</i>	
	— Rak wewnątrzprzewodowy, nienaciekający, NOS	
	— Rak przewodowy <i>in situ</i>	
	— Rak zrazikowy <i>in situ</i>	
	— Choroba Pageta brodawki piersiowej	
— Naciekający rak przewodowy NOS		

ICD-O — *International Classification of Diseases for Oncology*. Wyjaśnienia pozostałych skrótów znajdują się w tekście

## Raki naciekające

Wśród raków naciekających najczęstszą postacią (70–80%) jest rak naciekający przewodu NOS, dawniej określany jako rak naciekający NST (*no special type*), a jeszcze wcześniej jako rak przewodowy. Drugim pod względem częstości (około 10%) jest rak zrazikowy. Ze względu na wyraźne różnice w biologicznych cechach raków piersi dodatkowo podaje się stopień ich złośliwości histologicznej (G, *grade*), przy czym nie dotyczy to raka mikroinwazyjnego. Obecnie WHO i AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) zalecają ocenę stopnia złośliwości histologicznej wyłącznie na podstawie klasyfikacji *Nottingham Histologic Grade*, opracowanej przez Blooma–Richardsona–Scarffa, w modyfikacji Elstona i Ellisa (tab. 6).

W klasyfikacji nowotworów piersi WHO z 2019 roku nie wyróżnia się raka rdzeniastego jako osobnego typu histologicznego. Raki o takiej morfologii stanowią obecnie spektrum raka naciekającego przewodu i należą do tzw. specjalnych wzorów morfologicznych (*special morphological patterns*) jako wzór rdzeniasty (*medullary pattern*). Rolę rokowniczą dla raków o takiej morfologii przejęło określanie limfocytów naciekających nowotwór (TILs, *tumor infiltrating lymphocytes*); wysokie wartości TILs (> 60%) obejmują raki dawniej należące do typu rdzeniastego. TILs zaleca się oceniać w każdym przypadku raka naciekającego.

Wśród naciekających raków piersi postaciami o lepszym rokowaniu są raki cewkowy, sitowaty i śluzowy. Postacie te rozpoznaje się wówczas, gdy struktury charakterystyczne dla tych nowotworów stanowią ponad 90% utkania w obrazie mikroskopowym. Istnieje do-

datkowo około trzydziestu innych postaci pierwotnego raka piersi, jednak stanowią one łącznie mniej niż kilka procent wszystkich raków piersi.

## Czynniki rokownicze i predykcyjne

Do najważniejszych czynników rokowniczych w raku piersi 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 okolicy naczyń chłonnych i żylnych;
- stan HER2;
- wskaźnik proliferacji Ki67;
- podtyp biologiczny (*intrinsic phenotype*);
- ekspresja TILs.

W kwalifikacji do leczenia hormonalnego każdy odczyn ER lub PgR w  $\geq 1\%$  komórek raka jest traktowany jako dodatni (w dalszej części rozdziału raki te będą nazywane „HR+”). Raki bez ekspresji ER i PgR klasyfikuje się jako niepodatne na hormonoterapię (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 określane jako „cecha HER2+”) jest wskazaniem do zastosowania terapii anty-HER2. Naciekanie przez nowotwór okolicy naczyń chłonnych i żylnych stanowi niezależny niekorzystny czynnik rokowniczy, bez względu na obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych. U chorych na raka trójjujemnego większy odsetek TILs ma korzystne znaczenie rokownicze, ale nie jest czynnikiem predykcyjnym.

Inne czynniki predykcyjne ocenia się wyłącznie w ramach kwalifikacji do terapii ukierunkowanych molekularnie. Ekspresja liganda receptora programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-L1, *programmed death-ligand 1*) na immunokompetentnych komórkach w mikrośrodowisku guza jest czynnikiem predykcyjnym dla leczenia inhibitorem PD-L1 — atezolizumabem [15]. Czynnikiem kwalifikującym do leczenia alpelisibem (inhibitor PI3K) jest somatyczna mutacja *PIK3CA* [16]. Obecność dziedzicznych mutacji *BRCA1* i *BRCA2* stanowi natomiast czynnik predykcyjny korzyści dla inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP, *poly ADP-ribose polymerase*) [17].

W wyborze pooperacyjnego leczenia systemowego chorych na raka piersi coraz częściej wykorzystuje się także wielogenowe molekularne profile (sygnatury) rokownicze. Testy te wykonuje się przy zastosowaniu różnych technologii, a najbardziej znane z nich to: Oncotype DX (Exact Sciences), MammaPrint (Agendia

Tabela 6. Ocena stopnia złośliwości histologicznej raka piersi według klasyfikacji *Nottingham Histologic Grade*

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

BV), Breast Cancer Index (Bio Theranostics), Genomic Grade Index (Ipsogen), Prosigna (Nanostring) i Endo-Predict (Sividon Diagnostics). Są one przydatne przede wszystkim w kwalifikacji chorych na niezaawansowanego raka luminalnego (HR+) do CHT uzupełniającej, oprócz rutynowo stosowanej w tej grupie HT. Jedynym wielogenowym testem rokowniczym uwzględnionym w VIII edycji TNM jest Oncotype DX. Testy te nie są w Polsce refundowane.

#### Elementy badania patomorfologicznego

Materiał uzyskany 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, powierzchnię i głębokość). Ponadto zaleca się wybarwienie powierzchni zmiany specjalnymi tuszami, co umożliwia mikroskopową ocenę marginesu chirurgicznego.

W ocenie stopnia zróżnicowania wg *Nottingham Histologic Grade* należy podać indeks mitotyczny na podstawie barwienia hematoksyliną i eozyną (HE). Dodatkowo należy ocenić ekspresję ER, 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 również 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 Allreda (0–8). Ponieważ w trakcie progresji nowotworu może dojść do zmiany stanu receptorów, zaleca się — w miarę możliwości — ich ponowną ocenę w zmianach wtórnych (wznowie lub przerzucie).

Ekspresję 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 2018 roku [18] 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) ma wartość graniczną (niejednoznaczna)

**Tabela 7. Skala oceny HER2 i interpretacja wg ASCO (2018) [18]**

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

ISH (*in situ hybridization*) — hybrydyzacja *in situ*

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. Badanie to powinny wykonywać wyłącznie pracownicy patomorfologiczne o dużym doświadczeniu i spełniające odpowiednie standardy jakości. Zaleca się również ponowną ocenę materiału pooperacyjnego, o ile wcześniejsza ocena budzi wątpliwości (np. HER2 ocenione jako 3+ w raku naciekającym przewodu NOS G1).

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

Rola oceny Ki67 jest obecnie większa, VIII edycja TNM uwzględnia bowiem stopień złośliwości histologicznej jako jedno z kryteriów potrzebnych do 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 komórek wybarwionych Ki67 w badaniu IHC. W takich przypadkach należy zlecić powtórna 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, rozstrzygającą jest ocena z wykorzystaniem materiału pooperacyjnego lub z ponownej biopsji.

Ocenę TILs przeprowadza się w preparatach histologicznych z raka w rutynowym barwieniu HE. Wynik to odsetek zrębu raka (komponentu nacie-

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

Test HER2 (komponent naciekający) walidowaną sondą ISH ( <i>dual probe</i> )		Wskaźnik HER2/CEP17 < 2,0										
Wskaźnik HER2/CEP17 ≥ 2,0		Wskaźnik HER2/CEP17 < 2,0										
Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3			Grupa 4	Grupa 5						
HER2 ≥ 4,0 sygnałów/ komórkę	HER2 < 4,0 sygnałów/komórkę	HER2 ≥ 6,0 sygnałów/komórkę	HER2 ≥ 4,0 i < 6,0 sygnałów/komórkę	HER2 < 4,0 sygnałów/komórkę	HER2 < 4,0 sygnałów/ komórkę							
Dodatni	IHC: HER2	0	1+	2+	3+	Ujemny						
0	1+	2+	3+	0	1+	2+	3+	0	1+	2+	3+	Ujemny
Ujemny, z komentarzem: 20 komórek	Drugi pomiar 20 komórek	Dodatni	Ujemny, z komentarzem: 20 komórek	Drugi pomiar 20 komórek	Dodatni	Ujemny, z komentarzem: 20 komórek	Dodatni	Ujemny, z komentarzem: 20 komórek	Drugi pomiar 20 komórek	Dodatni	Ujemny, z komentarzem: 20 komórek	Dodatni
Inny: ↑	Inny: ↑	Inny: ↑	Inny: ↑	Inny: ↑	Inny: ↑	Inny: ↑	Inny: ↑	Inny: ↑	Inny: ↑	Inny: ↑	Inny: ↑	Inny: ↑
Inna grupa	Inna grupa	Inna grupa	Inna grupa	Inna grupa	Inna grupa	Inna grupa	Inna grupa	Inna grupa	Inna grupa	Inna grupa	Inna grupa	Inna grupa
Taki sam:	Taki sam:	Taki sam:	Taki sam:	Taki sam:	Taki sam:	Taki sam:	Taki sam:	Taki sam:	Taki sam:	Taki sam:	Taki sam:	Taki sam:
Ujemny, z komentarzem:	Ujemny, z komentarzem:	Ujemny, z komentarzem:	Ujemny, z komentarzem:	Ujemny, z komentarzem:	Ujemny, z komentarzem:	Ujemny, z komentarzem:	Ujemny, z komentarzem:	Ujemny, z komentarzem:	Ujemny, z komentarzem:	Ujemny, z komentarzem:	Ujemny, z komentarzem:	Ujemny, z komentarzem:
Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w małej podgrupie przypadków ze współczynnikami HER2/CEP17 ≥ 2,0 i średnią liczbą kopii HER2 < 4,0/komórkę są ograniczone. W pierwszych badaniach klinicznych u chorych z tej podgrupy otrzymujących trastuzumab nie wykazano poprawy w zakresie DFS lub OS, ale z uwagi na małą liczbę przypadków nie można wyciągać pewnych wniosków. Stan HER2 należy określić na podstawie ekspresji IHC w uzupełnieniu do ISH. Jeżeli wynik IHC jest inny niż 3+, zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną	Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w małej podgrupie przypadków ze współczynnikami HER2/CEP17 ≥ 2,0 i średnią liczbą kopii HER2 < 4,0/komórkę są ograniczone. W pierwszych badaniach klinicznych u chorych z tej podgrupy otrzymujących trastuzumab nie wykazano poprawy w zakresie DFS lub OS, ale z uwagi na małą liczbę przypadków nie można wyciągać pewnych wniosków. Stan HER2 należy określić na podstawie ekspresji IHC w uzupełnieniu do ISH. Jeżeli wynik IHC jest inny niż 3+, zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną	Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w przypadku współczynnika HER2/CEP17 < 2,0 przy braku nadmiernej ekspresji białka, ponieważ tacy chorzy nie uczestniczyli w pierwszej generacji badań klinicznych z użyciem trastuzumabu. Przy równoczesnym ujemnym wyniku IHC (0-1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną	Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w przypadku współczynnika HER2/CEP17 < 2,0 przy braku nadmiernej ekspresji białka, ponieważ tacy chorzy nie uczestniczyli w pierwszej generacji badań klinicznych z użyciem trastuzumabu. Przy równoczesnym ujemnym wyniku IHC (0-1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną	Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w przypadku współczynnika HER2/CEP17 < 2,0 przy braku nadmiernej ekspresji białka, ponieważ tacy chorzy nie uczestniczyli w pierwszej generacji badań klinicznych z użyciem trastuzumabu. Przy równoczesnym ujemnym wyniku IHC (0-1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną	Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w przypadku współczynnika HER2/CEP17 < 2,0 przy braku nadmiernej ekspresji białka, ponieważ tacy chorzy nie uczestniczyli w pierwszej generacji badań klinicznych z użyciem trastuzumabu. Przy równoczesnym ujemnym wyniku IHC (0-1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną	Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w przypadku współczynnika HER2/CEP17 < 2,0 przy braku nadmiernej ekspresji białka, ponieważ tacy chorzy nie uczestniczyli w pierwszej generacji badań klinicznych z użyciem trastuzumabu. Przy równoczesnym ujemnym wyniku IHC (0-1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną	Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w przypadku współczynnika HER2/CEP17 < 2,0 przy braku nadmiernej ekspresji białka, ponieważ tacy chorzy nie uczestniczyli w pierwszej generacji badań klinicznych z użyciem trastuzumabu. Przy równoczesnym ujemnym wyniku IHC (0-1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną	Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w przypadku współczynnika HER2/CEP17 < 2,0 przy braku nadmiernej ekspresji białka, ponieważ tacy chorzy nie uczestniczyli w pierwszej generacji badań klinicznych z użyciem trastuzumabu. Przy równoczesnym ujemnym wyniku IHC (0-1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną	Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w przypadku współczynnika HER2/CEP17 < 2,0 przy braku nadmiernej ekspresji białka, ponieważ tacy chorzy nie uczestniczyli w pierwszej generacji badań klinicznych z użyciem trastuzumabu. Przy równoczesnym ujemnym wyniku IHC (0-1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną	Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w przypadku współczynnika HER2/CEP17 < 2,0 przy braku nadmiernej ekspresji białka, ponieważ tacy chorzy nie uczestniczyli w pierwszej generacji badań klinicznych z użyciem trastuzumabu. Przy równoczesnym ujemnym wyniku IHC (0-1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną	Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w przypadku współczynnika HER2/CEP17 < 2,0 przy braku nadmiernej ekspresji białka, ponieważ tacy chorzy nie uczestniczyli w pierwszej generacji badań klinicznych z użyciem trastuzumabu. Przy równoczesnym ujemnym wyniku IHC (0-1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną	Dowody na skuteczność terapii celowanej HER2 w przypadku współczynnika HER2/CEP17 < 2,0 przy braku nadmiernej ekspresji białka, ponieważ tacy chorzy nie uczestniczyli w pierwszej generacji badań klinicznych z użyciem trastuzumabu. Przy równoczesnym ujemnym wyniku IHC (0-1+) zaleca się, aby próbkę uznać za HER2-ujemną

 ISH (*in situ hybridization*) — hybrydyzacja *in situ*; DFS (*disease-free survival*) — czas wolny od nawrotu choroby; OS (*overall survival*) — całkowity czas przeżycia

kającego, bez martwicy) zajęty przez limfocyty. Wysokie wartości tego parametru ( $\geq 60\%$ ) wiążą się z lepszym rokowaniem i lepszą odpowiedzią na leczenie systemowe.

#### 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);
- dla raka *in situ*: określenie stopnia atypii jądrowej (nuclear grade), obecności martwicy i typu histologicznego;
- określenie odsetka utkania 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;
- największego wymiaru obszaru z obecnością raka *in situ*;
- szerokości najwęższego marginesu chirurgicznego wyciętej zmiany;
- stanu węzłów chłonnych (o ile były usunięte): liczby węzłów chłonnych i ewentualnej obecności przerzutów (w kilku procentach rozpoznania raka *in situ* występują przerzuty, których źródłem są ogniska mikronaciekania nieujawnione w badaniu histologicznym. W takich przypadkach należy korzystać z formularzy dla raków naciekających);
- 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 operację poprzedzało leczenie systemowe, 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 zastosowanej terapii;
- zmiany w węzłach chłonnych wynikające z zastosowanego leczenia.

W ocenie odpowiedzi na przedoperacyjne leczenie systemowe z użyciem CHT zaleca się stosowanie systemu RCB (*residual cancer burden*) [19], który jest dostępny pod adresem <https://www.mdanderson.org/for-physicians/clinical-tools-resources/clinical-calculators/residual-cancer-burden.html>, natomiast w odniesieniu do przedoperacyjnej HT stosuje się wskaźnik PEPI [20].

#### 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 patomorfologicznych (tab. 11) [21]. 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 różnicowania neuroendokrynnego, ale cecha ta nie ma istotnego znaczenia klinicznego. W wyborze uzupełniającego leczenia systemowego można natomiast dodatkowo uwzględnić wielogenową sygnaturę molekularną nowotworu.

#### Ocena zaawansowania

Ósma 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, ale ze względów praktycznych stosuje się go w codziennej praktyce w innych krajach (tab. 12). W pozostałych krajach zaleca się dokonywanie oceny rokowniczego stopnia zaawansowania klinicznego, uwzględniającej dodatkowo ocenę stopnia złośliwości (G), stanu receptorów ER, PgR i HER2, a także ewentualnie profilu molekularnego Oncotype DX — cechy te modyfikują kategorie anatomiczne (tab. 12a, dostępna w wersji elektronicznej).

#### Rekomendacje (opinia ekspertów)

- Bez względu na warunkiem rozpoczęcia leczenia jest mikroskopowe rozpoznanie raka (IV, A).
- Klinicysta powinien dostarczyć patomorfologowi w formie pisemnej 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 2019 Stopień złośliwości histologicznej (wraz z punktami za elementy składowe jego oceny) Wymiary raka naciekającego Wieloogniskowość 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	Szerokość największego marginesu chirurgicznego dla raka naciekającego oraz komponentu <i>in situ</i> , obecność lub brak obecności powięzi
6. Inne swoiste narządowo cechy mikroskopowe (oceniane warunkowo)	Zmiany towarzyszące (np. rak <i>in situ extensive vs. non-extensive</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 ISH 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 trójumny
11. Podtypy biologiczne naciekającego raka piersi (specjalne typy raka piersi)	Hormonozależne Hormononiezależne (np. rdzeniasty, metaplastyczny, apokrynowy)

AJCC/UICC — American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control; pCR (*pathological complete response*) — odpowiedź całkowita w badaniu patologicznym; pNR (*pathological no response*) — brak odpowiedzi całkowitej w badaniu patologicznym; pPR (*pathological partial response*) — patologiczna odpowiedź częściowa. Wyjaśnienia pozostałych skrótów znajdują się w tekście

- Jeśli planowane jest wstępne leczenie systemowe, należy zawsze wykonać biopsję gruboigłową lub otwartą z określeniem 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).

Tabela 10. Klasyfikacja pTNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (2017) [21]

<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	Owrzodzenie, 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 bądź $> 3$ pachowych i piersiowych wewnętrznych
N3a	Przerzuty w $\geq 10$ regionalnych węzłach chłonnych (pachowych) lub w węźle podobojczykowym (III piętro jamy pachowej)
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 patomorfologicznie)

AJCC/UICC — American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control. Wyjaśnienia pozostałych skrótów znajdują się w tekście

Tabela 11. Definicja podtypów naciekającego raka piersi na podstawie surogatów immunohistochemicznych

Cecha	Luminalne raki piersi				Raki nieluminalne	
	Luminalny A	Luminalny B		Rak HER2+	Rak trójjemny	
		HER2-	HER2+			
ER	+	+	+	+	-	-
PgR	+	Każdy	< 20%	Każdy	-	-
HER2	-	-	-	+	+	-
Ki67	< mediany dla ośrodka	≥ mediany dla ośrodka	Każdy	Każdy	Każdy	Każdy

Tabela 12. Stopień zaawansowania anatomicznego raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC [20]

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 dokonywanie oceny prognostycznego stopnia zaawansowania klinicznego, w której wersja anatomiczna jest wzbogacona o wyniki oceny stopnia złośliwości (G) i stan receptorów ER, PgR i HER2 oraz ewentualnie Oncotype DX (tab. 15)

— 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 określenie podtypu immunohistochemicznego: luminalnego A, luminalnego B, HER2+, trójjemnego (IV, A).  
 — W rakach luminalnych (HR+, HER2-) w stopniu pN0/N1 oprócz standardowej oceny histopatologicznej można uwzględnić wielogenowe testy predykcyjne (I, B).

### Diagnostyka

Zakres badań diagnostycznych u chorych na raka piersi przedstawiono w tabeli 13. W rutynowej praktyce nie powinno się wykonywać oznaczeń surowiczych markerów raka piersi (CA 15-3, CA 27.29, CEA i innych); mogą one odgrywać pomocniczą rolę jedynie w monitorowaniu przebiegu leczenia zaawansowanego raka piersi w przypadku zmian niemierzalnych lub trudnych do oceny. Chorem obciążonym wywiadem rodzinnym lub innymi czynnikami wskazującymi na możliwość genetycznego uwarunkowania nowotworu należy zapewnić konsultację genetyczną (wg zasad przedstawionych w rozdziale „Poradnictwo genetyczne”).

Diagnostyka obrazowa: mammografia (MG), ultrasonografia (USG), rezonans magnetyczny (MR), pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*)

W opisie każdego badania obrazowego piersi (MG, USG i MR) powinna się znaleźć informacja o budowie piersi, a w przypadku rozpoznania zmiany w piersi — określenie jej kategorii w skali BIRADS (tab. 1). W opisie badania MR należy podać informację o wzmocnieniu kontrastowym podścieliska.

### Mammografia

Mammografia w dwóch projekcjach (górną-dolną CC i skośną MLO) jest podstawową metodą diagnostyki obrazowej raka piersi i jedyną metodą przesiewową.

Dawka promieniowania powinna być możliwie mała (średnia dawka dla piersi o grubości 5,3 cm nie większa niż 2,5 mGy na jedną ekspozycję, dla mniejszej grubości



**Tabela 13. Zakres wstępnych badań diagnostycznych u chorych na raka piersi**

<b>Badanie podmiotowe<sup>1</sup> i przedmiotowe<sup>2</sup></b>
Badania laboratoryjne:
— morfologia krwi z rozmazem
— podstawowe badania biochemiczne (m.in. określające wydolność wątroby i nerek oraz stężenia wapnia i fosfatyzy alkalicznej)
Badania obrazowe piersi:
— obustronna MG
— obustronna USG piersi i węzłów pachowych
— w zależności od wskazań mammografia MR <sup>3</sup>
Badania mikroskopowe:
— biopsja cienkoigłowa <sup>4</sup>
— biopsja gruboigłowa (sposób preferowany) <sup>5</sup>
— biopsja otwarta
— biopsja cienkoigłowa lub gruboigłowa pod kontrolą USG podejrzanych węzłów pachowych
Konsultacja genetyczna u chorych obciążonych wywiadem rodzinnym lub innymi czynnikami warunkującymi podwyższone ryzyko genetycznego uwarunkowania nowotworu (np. młody wiek)
W rakach w stopniu III i rakach wysokiego ryzyka dodatkowo:
— badanie obrazowe klatki piersiowej (RTG lub TK) i jamy brzusznej (USG lub TK)
— badanie obrazowe kości <sup>6</sup>
— badanie PET/TK (jako alternatywa dla wszystkich wyżej wymienionych łącznie)
— badanie MR mózgu <sup>7</sup>

<sup>1</sup>Dotyczy zmian lub dolegliwości w obrębie piersi (pierwotny charakter i data wystąpienia), przebytych chorób piersi, pierwszej i ostatniej ciąży, 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 tułowia pionowa i pozioma), ocenę wyglądu skóry i brodawek oraz ich symetrii, ocenę umiejscowienia guza i jego stosunku do ściany klatki piersiowej oraz skóry (ruchomość), pomiar guza w 2 wymiarach, ocenę pachowych i nadobojczykowych węzłów chłonnych, ocenę innych narządów

<sup>3</sup>Pomocna w poszukiwaniu ogniska pierwotnego u chorych z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych lub w chorobie Pageta brodawki, w diagnostyce zmian w piersiach u nosicieli mutacji w genach *BRCA* i innych genach wysokiego ryzyka

<sup>4</sup>Nie powinna być rutynowo wykorzystywana w diagnostyce guza pierwotnego w piersi, z wyjątkiem bardzo małych zmian. Biopsję wykonuje się pod kontrolą USG lub MG, 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 patomorfologa)

<sup>5</sup>Konieczna w celu wiarygodnej oceny receptorów ER, PgR oraz HER2

<sup>6</sup>Ogniska podejrzane w scyntygrafii należy potwierdzić badaniem RTG, TK lub MR

<sup>7</sup>U chorych z objawami sugerującymi zajęcie OUN

Wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście

— odpowiednio mniejsza, dla większej — odpowiednio większa), a zdjęcia muszą mieć bardzo dobrą jakość (spełniać obowiązujące standardy).

Wszystkie elementy wyposażenia oraz czynności wykonywane przez personel pracowni MG muszą podlegać stałym procedurom kontroli jakości, a odpowiedzialność za właściwe funkcjonowanie pracowni spoczywa na radiologu.

Czułość MG 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 MG. Innymi istotnymi przyczynami niewykrycia raka w MG są błędy techniczne (głównie nieprawidłowe ułożenie piersi), błąd percepcji (przeoczenie zmiany) i błąd interpretacji (rozpoznanie zmiany jako niezłośliwej). Błąd percepcji częściowo eliminują nowoczesne systemy sztucznej inteligencji (AI, *artificial intelligence*) i/lub ocena zdjęcia dokonana przez dwóch radiologów, która pozwala w większym stopniu niż AI zmniejszyć ryzyko błędu interpretacji.

Mammografia cyfrowa może być rozszerzona o tomosyntezę (DBT, *digital breast tomosynthesis*) i MG spektralną ze wzmocnieniem kontrastowym (CESM, *contrast enhanced spectral mammography*). Tomosynteza pozwala uwidocznnić pierś na warstwach 1 mm, a więc znacznie dokładniej zbadać jej strukturę i ewentualne zmiany patologiczne. Jak we wszystkich obszarach anatomicznych, zdjęcia warstwowe pozwalają uniknąć wielu błędów wynikających z nakładania się struktur na zdjęciach sumacyjnych. Ze zdjęć warstwowych DBT można też uzyskać obraz sumacyjny 2D. Dzięki temu DBT może być nie tylko uzupełnieniem MG 2D, ale także samodzielnym badaniem. Pozwala to zmniejszyć dawkę promieniowania. CESM jest techniką dwuenergetyczną, obejmującą akwizycję niskoenergetyczną (23–32 kVp) i wysokoenergetyczną (45–49 kVp), a następnie subtrakcję. Badanie wykonuje się po dożylnym podaniu jodowego środka kontrastującego. Nowotworom, a więc także rakowi piersi, niemal zawsze towarzyszy neoangiogeneza. Przepuszczalność ścian naczyń zaopatrujących nowotwór jest większa niż przepuszczalność naczyń prawidłowych, co powoduje, że nowotwory w ogromnej większości wzmocniają się kontrastowo w badaniach obrazowych. W CESM oceniane są obrazy niskoenergetyczne, bardzo podobne do standardowej MG 2D, oraz obrazy subtrakcyjne, na których znacznie lepiej widoczne jest wzmocnienie kontrastowe. W badaniu CESM, w przeciwieństwie do MR, nie można ocenić kinetyki wzmocnienia kontrastowego, przez co mniejsza jest możliwość różnicowania zmian łagodnych i złośliwych. Nie istnieje jeszcze niezależny leksykon BIRADS dla CESM. W przypadku obrazów niskoenergetycznych zaleca się stosowanie terminologii

**Tabela 14. Wskazania do wykonywania MR u chorych na raka piersi (wg EUSOMA [22], z modyfikacjami)**

1. Przed leczeniem operacyjnym:
— naciekający rak zrazikowy, w celu wykluczenia wieloogniskowości i wielomiejsowości, u chorych kwalifikowanych do zabiegu oszczędzającego pierś
— różna wielkość guza w ocenie MG 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, MG 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 CHT przedoperacyjną w przypadku dużego, potencjalnie operacyjnego raka
4. Po leczeniu oszczędzającym z powodu raka piersi, jeżeli wyniki klasycznych badań są niejednoznaczne, szczególnie jeżeli nie można wykonać biopsji lub wynik biopsji jest niejednoznaczny
5. Po zabiegach 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 MG, szczególnie BIRADS 4A i 4B oraz ewentualnie BIRADS 3

Wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście

MG, a w odniesieniu do obrazów subtrakcyjnych — terminologii dotyczącej MR.

### Ultrasonografia

Ultrasonografia jest uzupełnieniem MG (szczególnie w różnicowaniu zmian torbielowatych i litych oraz 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. Jest w pełni bezpieczna, co pozwala na jej stosowanie u kobiet w młodym wieku i kobiet w ciąży. Czułość i swoistość USG zwiększa badanie z opcją dopplerowską i/lub wykorzystaniem podawanych dożylnie środków kontrastujących. Sonoelastografia jest pomocna w różnicowaniu zmian łagodnych i złośliwych. Pod kontrolą USG wykonuje się biopsje cienko- i gruboigłowe oraz punkcje torbieli. USG piersi — obok MG — należy wykonać w ramach wyjściowej oceny 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 biopsją aspiracyjną cienkoigłową lub biopsją gruboigłową podejrzanych węzłów.

Główną wadą USG jest duży subiektywizm — istotny wpływ na wynik mają zarówno technika badania, jak i doświadczenie badającego. Zależność od badającego, a także brak ustandaryzowanej dokumentacji zdjęciowej ograniczają wartość USG w sekwencyjnej ocenie zmian,

w tym w ocenie skuteczności przedoperacyjnego leczenia systemowego. Trudna może być także ocena dużych piersi przy użyciu USG. Ultrasonografii nie stosuje się w badaniach przesiewowych. ABUS (*automated breast ultrasound*) jest metodą badania USG umożliwiającą uwidocznienie piersi w trzech płaszczyznach, w tym także w płaszczyźnie czołowej, której nie da się uzyskać w klasycznym badaniu USG. Badanie to uważa się za bardziej powtarzalne niż klasyczne badanie USG, ale nie pozwala ono na ocenę jamy pachowej.

### Rezonans magnetyczny

Badanie MR, dzięki bardzo dobrej przestrzennej i czasowej rozdzielczości tkankowej, umożliwia dokładne zobrazowanie morfologii piersi, w tym zaburzeń ich architektury, i wykrycie małych guzków. Z drugiej strony badanie to względnie często przeszacowuje zasięg nowotworu, co skutkuje częstszym wykonywaniem amputacji piersi [22]. Wskazania do MR w raku piersi przedstawiono w tabeli 14 [23, 24]. 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 sekwencją dynamiczną, 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  $\leq 120$  s, najlepiej  $< 90$  s. Czułość metody w wykrywaniu naciekającego raka piersi wynosi ponad 98%, a swoistość 90–95%. Udział wyników nieprawdziwie dodatnich obniżają 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 i złośliwych i jest przydatna w ocenie odpowiedzi na CHT [25]. W niektórych sytuacjach klinicznych MR bywa zastępowane przez CESM [26, 27], ale w badaniach przesiewowych u kobiet z grup wysokiego ryzyka zachorowania na raka piersi, ocenie odpowiedzi na CHT indukcyjną czy rozległości nacieku nowotworowego, zwłaszcza naciekania ściany klatki piersiowej, MR jest nadal badaniem standardowym.

#### Pozytonowa tomografia emisyjna

Wskazania do badania PET z zastosowaniem deoksyglukozy znakowanej fluorem  $^{18}\text{F}$  (18FDG) w raku piersi są ograniczone [28], co wynika z wysokiego udziału rozpoznań nieprawdziwie ujemnych w odniesieniu do zmian  $< 1$  cm i o małym stopniu złośliwości, niskiej czułości wykrywania przerzutów w pachowych węzłach chłonnych i wysokiego udziału rozpoznań nieprawdziwie dodatnich [29]. W efekcie badanie 18FDG PET:

- nie jest przydatne w ocenie zaawansowania ogniska pierwotnego raka piersi i w wykrywaniu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych;
- może być wykorzystywane w rozpoznawaniu nawrotu po leczeniu radykalnym, kiedy wyniki innych badań obrazowych są niejednoznaczne;
- może być stosowane jako element wstępnej diagnostyki w kierunku rozsiewu w rakach wysokiego ryzyka i miejscowo zaawansowanych oraz w przypadku nawrotów.

#### Rekomendacje (opinia ekspertów)

- U każdej chorej na nowo rozpoznanego raka piersi należy wykonać MG oraz USG piersi i jam pachowych (o ile jest to technicznie możliwe) (IV, A).
- W specjalnych sytuacjach klinicznych i w przypadku wątpliwości diagnostycznych, zwłaszcza przed leczeniem oszczędzającym, można dodatkowo wykonać MG ze wzmocnieniem kontrastowym lub MR piersi (III, B).
- We wstępnej diagnostyce raka piersi należy wykonać badania podmiotowe i przedmiotowe, badania laboratoryjne, badania obrazowe piersi i RTG klatki piersiowej, a w stopniu II (w przypadku „agresyw-

nych” fenotypów) i stopniu III — dodatkowo TK klatki piersiowej, badanie kości oraz jamy brzusznej i miednicy. Inne badania obrazowe należy wykonać w zależności od wskazań klinicznych (III, A).

- Nie zaleca się oznaczania surowiczych markerów raka piersi (CA 15-3, CA 27.29, CEA i innych) w ramach wykrywania, rozpoznawania, oceny stopnia zaawansowania klinicznego i badań kontrolnych po zakończeniu leczenia (II, C).

## Leczenie

### Zasady ogólne

Rozpoznawaniem i leczeniem raka piersi powinny się zajmować zespoły wielospecjalistyczne w ramach tzw. *breast units* [30], w których rocznie otrzymuje leczenie nie mniej niż 150 nowych chorych na raka piersi. Jednostki takie powinny dysponować wielodyscyplinarnym zespołem specjalistów z zakresu chirurgii onkologicznej, chirurgii plastycznej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej, radiologii, patomorfologii, rehabilitacji i psychoonkologii, a także wyspecjalizowanych pielęgniarek senologicznych.

Wybór metod leczenia miejscowego lub systemowego 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 w obrębie guza pierwotnego oraz pachowych węzłów chłonnych, obecności, lokalizacji i rozległości przerzutów w narządach odległych, dolegliwości związanych z nowotworem, stanów stwarzających bezpośrednie zagrożenie życia, czasu od leczenia pierwotnego 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 terapii powinien opracować zespół złożony ze specjalistów chirurgii, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej i radiologii, a w miarę możliwości również patomorfologii, 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 zespoły wielospecjalistyczne w ramach tzw. *breast units*, w których rocznie otrzymuje leczenie nie mniej niż 150 nowych chorych na raka piersi. Jednostki takie powinny dysponować wielodyscyplinarnym zespołem specjalistów (specjalista chirurgii

onkologicznej, chirurgii plastycznej, radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej, radiologii, patomorfologii, rehabilitacji i psychoonkologii, pielęgniarka senologiczna) (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 i w pachowych węzłach chłonnych, obecności, lokalizacji i rozległości przerzutów w narządach odległych, dolegliwości związanych z nowotworem, stanów stwarzających bezpośrednie 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 (IV, A).
- Chorym w wieku rozrodczym należy przekazać informację o ewentualnym ryzyku utraty płodności i przedwczesnej menopauzie oraz o dostępnych metodach zmniejszających to ryzyko (III, A).

Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0)

#### Rak zrazikowy *in situ*

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 MG co 12 miesięcy. U chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka, na przykład nosicielstwem mutacji *BRCA1/2* lub obciążeniem wywiadem rodzinnym, można wykonać obustronną profilaktyczną amputację piersi z rekonstrukcją. Przypadkowe wykrycie LCIS towarzyszącego usuniętym zmianom łagodnym jest wskazaniem do wykonania obustronnej MG. Podtyp pleomorficzny LCIS oraz współwystępująca martwica mają biologię podobną do DCIS i w tej grupie chorych stosuje się, podobnie jak w DCIS, wycięcie zmiany uwidocznionej w MG.

#### Rak przewodowy *in situ*

Leczeniem z wyboru chorych na DCIS jest usunięcie zmiany widocznej w badaniach obrazowych lub wyczuwalnej palpacyjnie, uzupełnione RT, lub amputacja piersi (prosta lub podskórna, z ewentualną jednoczesną rekonstrukcją). Zabieg oszczędzający w obrębie piersi uważa się za wystarczająco doszczętny, jeśli margines tkanek wolnych od nowotworu wynosi  $\geq 2$  mm [31]. Jeżeli w badaniu histopatologicznym usuniętych tkanek oprócz DCIS obecne są ogniska naciekającego raka (w tym mikronaciekanie w obrębie DCIS), leczenie

prowadzi się zgodnie z zasadami stosowanymi w rakach naciekających. Połowa nawrotów miejscowych po zabiegu oszczędzającym ma charakter DCIS, a druga połowa — raka inwazyjnego. Z tego powodu w tej grupie rutynowo stosuje się pooperacyjną RT na obszar całej piersi w dawce 40 Gy w 15 frakcjach, co zmniejsza co najmniej o połowę względne ryzyko nawrotu miejscowego [32, 33]. U chorych z bardzo niskim ryzykiem nawrotu (równocześnie: wiek  $> 50$  lat, średnica guza  $< 10$  mm, cecha G1–2, margines chirurgiczny  $> 5$  mm) bezwzględna korzyść z zastosowania RT jest jednak niewielka i można z niej zrezygnować [34–37].

Amputację prostą z ewentualną rekonstrukcją wykonuje się w przypadkach, kiedy występują przeciwwskazania do zabiegu oszczędzającego lub do RT, albo na życzenie chorej. U chorych poddanych amputacji rutynowo nie stosuje się pooperacyjnej RT.

Z uwagi na niewielką częstość występowania przerzutów w węzłach chłonnych w DCIS nie wykonuje się rutynowo biopsji węzła wartowniczego (SLNB, *sentinel lymph node biopsy*). Badanie to przeprowadza się jedynie u chorych, u których ze względu na rozległość zmian (średnica  $> 4$  cm w MG) istnieje zwiększone ryzyko obecności ognisk mikronaciekania lub naciekania w obrębie DCIS, w przypadku planowanej amputacji piersi bez usuwania pachowych węzłów chłonnych oraz jeśli guz w piersi jest wyczuwalny klinicznie, znajduje się w obszarze spływu chłonnego (np. ogon Spence'a) lub jest nisko zróżnicowany (G3) [33].

U chorych z cechą HR+ 5-letnie leczenie tamoksyfenem, a po menopauzie także IA, zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej [38, 39]. Z tego powodu u każdej chorej na DCIS należy określić stan ER, natomiast określenie stanu HER2 nie ma wpływu na postępowanie i jest bezzasadne. Tamoksyfen zmniejsza także ryzyko rozwoju raka w przeciwległej piersi [38].

#### Rekomendacje

- Rak zrazikowy *in situ* jest zmianą łagodną, w większości przypadków niewymagającą leczenia (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 G1–2 i starszego wieku) (II, B).
- W przypadku miejscowego usunięcia zmiany należy zachować margines tkanek wolnych od nowotworu  $\geq 2$  mm. Jeśli nie uzyskano takiego marginesu, należy — w zależności od sytuacji klinicznej — poszerzyć margines wycięcia lub wykonać amputację piersi (III, B). W szczególnych przypadkach (współwystępowanie bardzo małego guza, cechy G1 i starszego wieku) można zaniechać dalszego leczenia operacyjnego i zastosować uzupełniającą RT (III, B).

- Amputację prostą z ewentualną rekonstrukcją należy wykonać w DCIS w przypadku (IV, B):
  - dużej rozległości zmian (wieloośrodkowe lub jednoośrodkowe z objęciem więcej niż jednego kwadrantu piersi);
  - przeciwwskazań do RT pooperacyjnej;
  - niekorzystnej proporcji pomiędzy wielkością zmian nowotworowych i wielkością piersi, niepozwalającej na uzyskanie zadowalającego efektu estetycznego po leczeniu oszczędzającym;
  - nieuzyskania zgody chorej na leczenie oszczędzające.
- Biopsję węzła wartowniczego w DCIS należy wykonywać jedynie w przypadku planowanej amputacji piersi bez usuwania pachowych węzłów chłonnych (III, B) oraz rozważyć, jeśli guz w piersi jest wyczuwalny klinicznie, nisko zróżnicowany (G3), zlokalizowany w przebiegu splotu chłonki lub jego średnica w MG przekracza 4 cm (III, B).
- U chorych z cechą HR+ należy zastosować pooperacyjną HT: tamoksyfen u chorych przed menopauzą, tamoksyfen lub IA u chorych po menopauzie (I, A).

#### Leczenie chorych w stopniach I i II

Strategię leczenia chirurgicznego chorych na naciekającego raka piersi przedstawiono na rycinie 1.

#### Leczenie z oszczędzeniem piersi

Leczenie z oszczędzeniem piersi (BCT, *breast conserving therapy*) we wczesnym raku piersi jest równie skuteczne jak amputacja i stanowi preferowane postępowanie [40, 41]. Obejmuje ono usunięcie fragmentu piersi, zabieg diagnostyczno-leczniczy w obrębie pach-

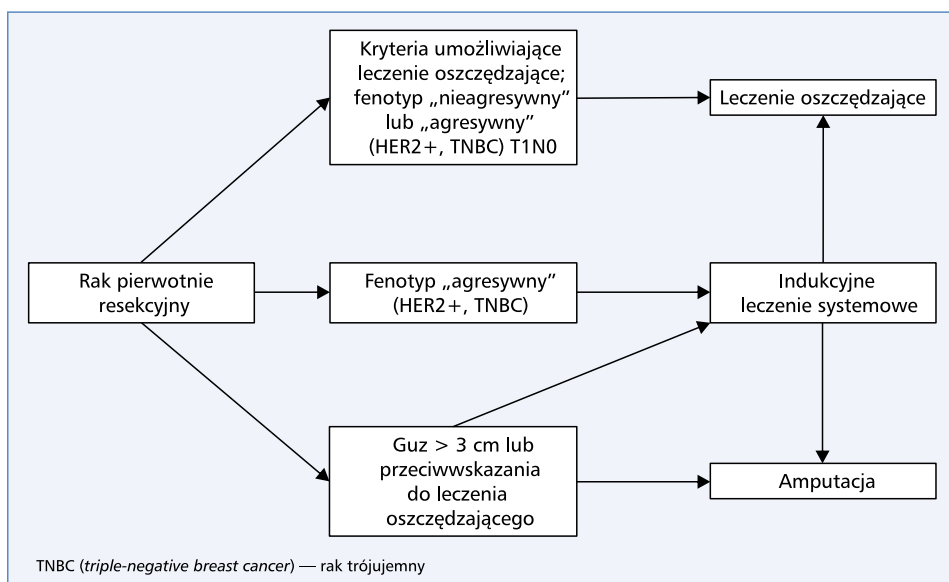
wych węzłów chłonnych oraz RT pooperacyjną. Można je prowadzić w ośrodkach, które dysponują możliwością współpracy chirurga, specjalisty radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej, radiologii i patomorfologii. Leczenie z oszczędzeniem piersi należy zaproponować każdej chorej bez przeciwwskazań do zastosowania tej metody (tab. 15).

Zabieg oszczędzający wymaga dokładnego oznakowania szwami lub kolorowymi znacznikami biegunów usuniętej zmiany w piersi. Umożliwia to precyzyjne wskazanie strony z ewentualnym niedostatecznym marginesem oraz określenie tkanek, które należy wyciąć w przypadku konieczności poszerzenia. Preparat musi zostać oznakowany w trakcie zabiegu. Wycięcie uważa się za doszczętne, jeżeli w badaniu histopatologicznym nie stwierdza się komórek nowotworowych w wybarwionej tuszem powierzchni usuniętej zmiany [42]. W przeciwnym wypadku poszerza się zakres wycięcia lub wykonuje amputację. Decyzja o dalszym postępowaniu powinna być podjęta przez zespół wielodyscyplinarny oraz omówiona z chorą.

W celu precyzyjnego zaplanowania RT pooperacyjnej granice łoży po usunięciu guza pierwotnym należy oznaczyć metalowymi znacznikami (po jednym na ścianach bocznych oraz piątym w dnie łoży).

Jeśli istnieje potrzeba poprawienia efektu estetycznego lub uzyskania symetrycznego kształtu obu piersi, równocześnie z usunięciem guza można wykonać korektę lezonej lub przeciwległej piersi [30].

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



Rycina 1. Strategia leczenia chirurgicznego w naciekającym raku piersi

Tabela 15. Wskazania i przeciwwskazania do oszczędzającego leczenia raka piersi

Wskazania do leczenia oszczędzającego	Przeciwwskazania do leczenia oszczędzającego
Zgoda chorej	Nosicielstwo mutacji <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> <sup>1</sup>
Stopień zaawansowania T1N0M0–T2N1M0 (wyjściowy lub po indukcyjnym leczeniu systemowym)	Rak wielośrodkowy (obejmujący więcej niż jeden kwadrant) <sup>1</sup>
Możliwość uzyskania doszczętności wycięcia guza pierwotnego	Przebyta wcześniej RT piersi lub klatki piersiowej
Możliwość uzyskania dobrego efektu estetycznego	Rozległe mikrozwapnienia widoczne w MG
Brak przeciwwskazań	Skórne postaci kolagenoz

<sup>1</sup>Przeciwwskazanie względne

Wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście

otoczka–brodawka wraz z wyczuwalnym guzem pierwotnym, z mikroskopowym marginesem niezmiennych tkanek.

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

Nosicielstwo mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2* uważa się za względne przeciwwskazanie do BCT, ponieważ ryzyko rozwoju kolejnego raka w obrębie piersi poddanej BCT lub zachorowania na raka drugiej piersi jest w tej grupie znacznie podwyższone. Chorem takim należy raczej zaproponować amputację zajętej piersi z ewentualną profilaktyczną amputacją drugiej piersi.

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

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

W ocenie odpowiedzi na przedoperacyjne leczenie systemowe i możliwości bezpiecznego wykonania BCT pomocne jest badanie MR piersi wykonane przed leczeniem przedoperacyjnym i po jego zakończeniu.

Obecnie coraz częściej przedoperacyjne leczenie systemowe stosuje się również w rakach kwalifikujących się pierwotnie do BCT, szczególnie w podtypach o wyższej agresywności [raki trójujemne (TNBC, *triple-negative breast cancer*) i 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:

- prostą;

- podskórną (*skin sparing*);
- podskórną z zachowaniem kompleksu otoczka–brodawka (*nipple sparing*);
- zmodyfikowaną radykalną według metody Maddena;
- radykalną według metody Halsteda.

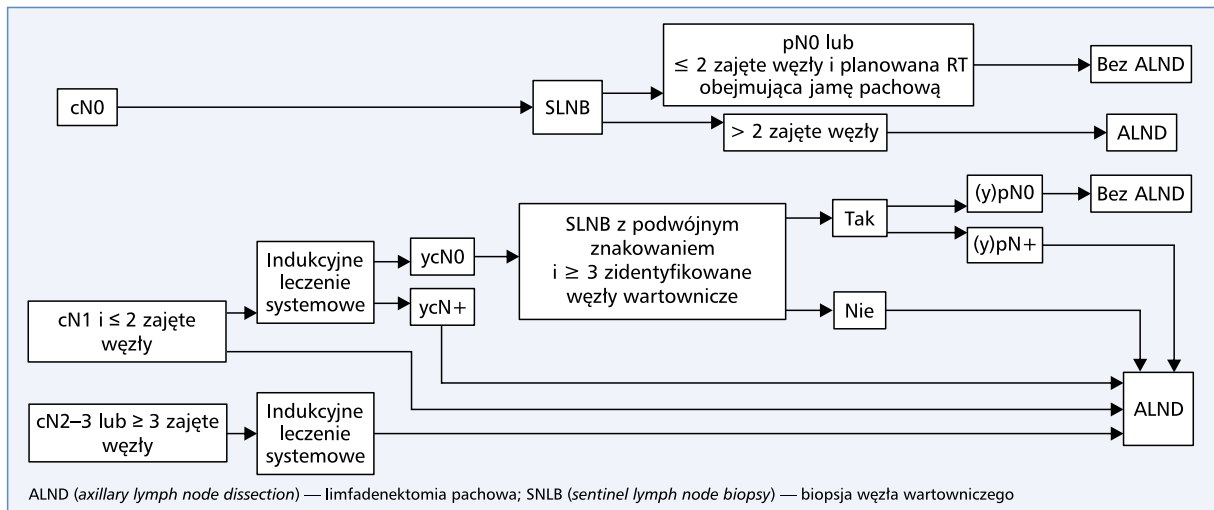
Amputacja prosta jest zabiegiem, w którym nie usuwa się węzłów pachowych.

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 nieinwazyjnych nowotworów zrazikowych (atypowej hiperplazji zrazikowej i LCIS) lub łagodnych nabłonkowych proliferacji i prekursorów (zwykła hiperplazja przewodowa, zmiany walcowatokomórkowe typu płaskiej atypii nabłonkowej, atypowa hiperplazja przewodowa), zwłaszcza u kobiet z rodzinnym występowaniem raka;
- nosicielstwa mutacji *BRCA1* i *BRCA2* (profilaktyczna amputacja podskórna w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia nowotworu piersi);
- chorych na raka piersi (T1–3, lokalizacja > 2 cm od brodawki, nieobecność naciekania brodawki w badaniach obrazowych i krwistego wysięku z brodawki), u których planuje się rekonstrukcję piersi (usunięcie gruczołu i ewentualnie kompleksu otoczka–brodawka).

Wskazaniem do amputacji metodą Maddena jest nowotwór w I, II lub III stopniu zaawansowania, który nie kwalifikuje się do zabiegu oszczędzającego ani podskórnej amputacji z jednoczasową rekonstrukcją. Radykalną amputację piersi według metody Pateya wykonuje się w przypadku obecności przerzutów w węzłach chłonnych drogi Rottera z naciekaniami na mięsień piersiowy mniejszy.

Jedynym wskazaniem do amputacji piersi metodą Halsteda (obecnie bardzo rzadko wykonywanej) jest rozległe naciekanie nowotworowe 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.



Rycina 2. Strategia postępowania w obrębie jamy pachowej

U chorych nieobciążonych wysokim ryzykiem raka przeciwległej piersi, związanym z nosicielstwem dziedzicznych mutacji lub wywiadem rodzinnym, nie ma wskazań do jej amputacji.

### Rekomendacje

- Leczeniem z wyboru chorych na wczesnego raka piersi jest usunięcie zmiany miejscowej, 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 efektu estetycznego 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 braku zgody na takie leczenie (II, B).
- Leczenie operacyjne po indukcyjnym leczeniu systemowym powinno odpowiadać ogólnym zasadom leczenia raka piersi (II, A).
- U chorych, u których planowane jest leczenie oszczędzające po indukcyjnym leczeniu systemowym, przed jego rozpoczęciem konieczne jest oznakowanie położenia guza (IV, A).

### Zabiegi w obrębie regionalnych węzłów chłonnych

Ogólne zasady postępowania w obrębie jamy pachowej przedstawiono na rycinie 2.

### Biopsja węzła wartowniczego

Biopsja węzła wartowniczego 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 [43]. Biopsja węzła wartowniczego umożliwi wiarygodną ocenę stanu pachowych węzłów chłonnych. Jeśli w węzle wartowniczym nie stwierdza się przerzutów, można bezpiecznie odstąpić od ich usunięcia. U chorych z cechą T1–2 i przerzutami w 1–2 węzłach wartowniczych RT z pól tangencjalnych z objęciem dolnej części jamy pachowej jest równie skuteczna jak limfadenektomia [44]. Radioterapia na okolicę pachy jest także równorzędna limfadenektomii (przy mniejszym ryzyku obrzęku ramienia) u chorych z przerzutami w 1–2 węzłach wartowniczych, które przeszły amputację lub zabieg oszczędzający [45]. Nie ma również potrzeby wykonywania limfadenektomii w przypadku wykrycia mikroprzerzutów (< 2 mm) w węzłach wartowniczych [46]. Limfadenektomia pachowa jest natomiast rutynowym postępowaniem w przypadku stwierdzenia zajęcia ≥ 3 węzłów wartowniczych [47]. Limfadenektomię pachową wykonuje się też zawsze, jeżeli chirurgowi w trakcie operacji nie udało się zidentyfikować i pobrać do badania węzła wartowniczego.

U chorych otrzymujących przedoperacyjne leczenie systemowe SLNB można wykonać przed lub po jego zakończeniu [47]. Jeśli wyjściowo zajęte były nie więcej niż 2 pachowe węzły chłonne, a po przedoperacyjnym leczeniu systemowym doszło do ich całkowitej remisji klinicznej, można wykonać SLNB. U chorych z cechą N2 lub wyjściowym zajęciem co najmniej 3 węzłów chłonnych, niezależnie od odpowiedzi na leczenie indukcyjne, nie wykonuje się SLNB. Właściwa ocena SLNB po leczeniu systemowym u chorych

z wyjściowym zajęciem węzłów chłonnych wymaga użycia podwójnego znakowania (barwnik + izotop) oraz identyfikacji przynajmniej 3 wartowniczych węzłów chłonnych [47].

Biopsję węzła wartowniczego można wykonywać jedynie w ramach ścisłej współpracy specjalistów medycyny nuklearnej, chirurgii i patomorfologii. 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 nieznaledzenia 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 lub III piętra pachy [30].

### Rekomendacje

- SLNB należy wykonywać 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, od limfadenektomii można odstąpić w przypadku leczenia oszczędzającego z zastosowaniem RT całej piersi (I, B).
- U chorych z przerzutami w 1–2 węzłach wartowniczych poddanych amputacji piersi lub zabiegowi oszczędzającemu alternatywą dla limfadenektomii pachowej jest RT pachy (I, A).
- U chorych z wyjściową cechą cN0 otrzymujących przedoperacyjne leczenie systemowe SLNB można wykonać przed lub po jego zakończeniu (II, B).
- SNLB można wykonać u chorych z wyjściową cechą pN+ (ocenioną na podstawie biopsji cienko- lub gruboigłowej), u których pod wpływem przedoperacyjnego leczenia systemowego uzyskano całkowitą remisję kliniczną zmian węzłowych, przy czym w tym przypadku konieczne są ocena co najmniej 3 węzłów chłonnych oraz

zastosowanie podwójnego znakowania węzłów wartowniczych (III, B).

- Jeśli u chorych z wyjściowym zajęciem pachowych węzłów chłonnych po przedoperacyjnym leczeniu systemowym nie stwierdza się przerzutów w węzłach wartowniczych, nie ma potrzeby wykonywania limfadenektomii; należy ją natomiast wykonać w każdym wypadku przetrwałych przerzutów w węzłach chłonnych (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 efekt estetyczny jest niezadowolający.

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

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

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

### Rekomendacje

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



## Radioterapia pooperacyjna

U chorych po zabiegu oszczędzającym pooperacyjna RT znacząco zmniejsza ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek nawrotu oraz ryzyko zgonu [48]. 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 [49]. Podobne wyniki można także uzyskać, podając 26 Gy w 5 frakcjach w ciągu 1 tygodnia [50]. U chorych leczonych z oszczędzeniem piersi podwyższenie dawki na okolicę łoża guza (*boost*) przy użyciu wiązki fotonowej, elektronowej lub brachyterapii zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego [51]. W niektórych grupach chorych (doszczętnie wycięty guz w stopniu T1, G1–2 bez rozległego komponentu DCIS oraz wiek powyżej 50. rż.) korzyść ta jest jednak niewielka, co uzasadnia rezygnację z podania dodatkowej dawki. W zależności od indywidualnej sytuacji dodatek na łożę guza można podać równocześnie z RT całej piersi (*simultaneous integrated boost*) lub po jej zakończeniu. U chorych z niskim ryzykiem nawrotu (guz < 2 cm, nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych, margines chirurgiczny  $\geq 2$  mm, wiek > 50 lat i rak przewodowy lub inne postacie o dobrym rokowaniu) alternatywą dla RT całej piersi jest przyspieszona RT części piersi (*accelerated partial breast irradiation*) [52–54]. U chorych w podeszłym wieku (> 80 lat) bez czynników wysokiego ryzyka nawrotu można zrezygnować z RT po oszczędzającym zabiegu chirurgicznym. U chorych poddanych zabiegowi oszczędzającemu z przerzutami do węzłów chłonnych lub z wysokim ryzykiem nawrotu napromienianie obszarów węzłowych (węzły zamostkowe, nadobojczykowe i pachowe) w uzupełnieniu napromieniania piersi zmniejsza ryzyko nawrotu, ale nie zmniejsza ryzyka zgonu [54].

Kliniczna korzyść z RT po amputacji piersi dotyczy wszystkich chorych z cechą T4 lub N+, niezależnie od liczby zajętych przerzutami węzłów chłonnych [55]. Wskazania do RT po amputacji obejmują dodatkowo obecność wąskich (< 1 mm) marginesów chirurgicznych. Rola RT uzupełniającej u chorych z cechą T3N0 jest dyskusyjna i stosuje się ją w zależności od innych czynników ryzyka. W RT po amputacji najczęściej podaje się dawkę 40 Gy w 15 frakcjach [56].

U chorych z cechą N+ napromienianie obszarów węzłowych zmniejsza ryzyko nawrotu miejscowego, choć nie ustalono jednoznacznie, które obszary powinny być napromieniane. Szczególne kontrowersje w związku z działaniem kardiotoksycznym budzi napromienianie węzłów zamostkowych [57]. Ryzyko nawrotu w obrębie operowanej pachy jest niewielkie, a RT zwiększa ryzyko obrzęku kończyny górnej. Napromienianie tego obszaru po zabiegu limfadenektomii jest wskazane jedynie u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu (np. masywne

przejście nacieku przez torebkę węzła czy obecność nacieku w linii cięcia chirurgicznego w tym obszarze).

Wskazania do RT pooperacyjnej u chorych po amputacji z jednoczesną rekonstrukcją piersi są identyczne jak u chorych bez rekonstrukcji, ale chore należy poinformować o większym ryzyku powikłań i możliwości gorszego efektu estetycznego.

W pooperacyjnej RT raka piersi stosuje się trójwymiarowe planowanie na podstawie obrazów TK. Najlepszą ochronę płuc i serca uzyskuje się przy użyciu techniki pól stycznych (tangencjalnych). W celu poprawy homogenności dawki można ją uzupełnić wiązkami łukowymi o geometrii zbliżonej do pól tangencjalnych i niewielkim obciążeniu. Stosowanie klasycznych technik IMRT/VMAT jest niewskazane ze względu na nienukionione podwyższenie dawki na serce i płuca.

Jeśli istnieje ryzyko podania wysokiej dawki na serce (przede wszystkim raki lewostronne, ale również RT węzłów zamostkowych po prawej stronie), wskazane jest napromienianie na głębokim wdechu. W niektórych sytuacjach zmniejszenie dawki na serce i płuca można uzyskać poprzez RT w pozycji na brzuchu.

## Rekomendacje

- Radioterapia pooperacyjna stanowi niezbędną składową leczenia chorych poddanych operacji z zachowaniem piersi (I, A).
- W RT pooperacyjnej raka piersi zaleca się dawkę 40 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni (I, A) lub (u chorych po zabiegu oszczędzającym) 26 Gy w 5 frakcjach w ciągu 1 tygodnia (wyłącznie u chorych napromienianych bez obszarów węzłowych, pod warunkiem uzyskania wysokiej homogenności dawki) (I, B).
- U chorych o podwyższonym ryzyku wznowy na łożę 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 (doszczętnie wycięty guz w stopniu T1, G1–2 bez rozległego komponentu DCIS oraz wiek powyżej 50. rż.) (II, B).
- U chorych z bardzo niskim ryzykiem nawrotu alternatywą 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, HR–, 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 regionalne węzły chłonne (II, A).
- U chorych po limfadenektomii pachowej przeciwwskazane jest rutynowe napromienianie jamy pachowej (II, B).
- Napromienianie węzłów zamostkowych można zastosować u chorych z przyśrodkowym lub centralnym umiejscowieniem guza i równoczesnym zajęciem przerzutami pachowych węzłów chłonnych (II, B).
- Wskazania do RT okolic węzłowych u osób poddanych zabiegom oszczędzającym są takie same jak u chorych po amputacji piersi (I, A).
- W RT pooperacyjnej zaleca się trójwymiarowe planowanie na podstawie obrazów TK wykonanej w pozycji terapeutycznej, a przy lewostronnej lokalizacji zmian — z zastosowaniem techniki na głębokim wdechu lub w pozycji na brzuchu (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).
- RT jest bezwzględnie przeciwwskazana podczas ciąży (IV, A).

#### Okolooperacyjne leczenie systemowe

##### Zasady ogólne

Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można stosować przed operacją lub po jej przeprowadzeniu. Skuteczność obu strategii w guzach pierwotnie resekcyjnych jest podobna [58]. W ostatnich latach istnieje jednak tendencja do częstszego stosowania przedoperacyjnego (indukcyjnego, neoadiuwantowego) leczenia systemowego, pozwala ono bowiem ograniczyć zakres operacji w obrębie piersi i pachy oraz ocenić indywidualną odpowiedź na zastosowaną metodę leczenia systemowego. Dłuższy czas do leczenia operacyjnego umożliwia też wykonanie w wybranych grupach chorych badań genetycznych w kierunku dziedzicznych mutacji związanych rakiem piersi i ewentualne zmodyfikowanie zabiegu. Ocena odpowiedzi na CHT w materiale pooperacyjnym pozwala na indywidualizację dalszego leczenia miejscowego i systemowego. Potencjalne zagrożenia związane z przedoperacyjnym leczeniem systemowym obejmują możliwość zarówno przeszacowania wyjściowego zaawansowania nowotworu i zastosowania przez to nadmiernego leczenia, jak i niedoszacowania zasięgu guza, co w przypadku późniejszej BCT może zwiększać ryzyko nawrotu miejscowego [59]. Przeciwwskazaniami do przed-

operacyjnego leczenia systemowego są rozległe zmiany typu DCIS uniemożliwiające dokładne określenie rozległości komponentu naciekającego i utrudniające kliniczną ocenę zasięgu choroby.

W przedoperacyjnym leczeniu systemowym stosuje się CHT, HT i leki ukierunkowane molekularnie. Warunki rozpoczęcia leczenia obejmują ustalenie pełnego rozpoznania histopatologicznego, oznaczenie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki67 w materiale z biopsji gruboigłowej lub otwartej oraz ocenę 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 IIB i III, a także — coraz częściej — również w stopniu zaawansowania IIA (cecha  $\geq T2$  lub N1), w podtypie trójjemnym i HER2+ i w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu leczenia miejscowego. W guzach wyjściowo nieoperacyjnych zastosowanie przedoperacyjnego leczenia systemowego pozwala u dużej części chorych wykonać zabieg doszczętny.

Decyzję o zastosowaniu systemowego leczenia okołooperacyjnego 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 działania niepożądane poszczególnych metod, stan sprawności, współistniejące choroby i indywidualne preferencje chorej. Skuteczność pooperacyjnej CHT maleje wraz z wpływem czasu między operacją a rozpoczęciem leczenia systemowego [60].

Rodzaj okołooperacyjnego 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 16. 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 HR+/HER2- leczeniem uzupełniającym z wyboru jest HT, a wskazania do zastosowania dodatkowo CHT określa się na podstawie indywidualnego ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych (tab. 17). Równoczesna uzupełniająca HT i CHT jest mniej skuteczna niż sekwencyjne stosowanie obu tych metod [nie dotyczy to analogów gonadoliberyny, hormonu uwalniającego gonadotropiny (LHRH, *luteinizing hormone-releasing hormone*) stosowanych w celu zmniejszenia ryzyka przedwczesnej menopauzy i utraty płodności] [61].

**Tabela 16. Wybór uzupełniającego leczenia systemowego z uwzględnieniem biologicznych podtypów raka, określonych na podstawie oceny IHC (wg 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 ± CHT (większość chorych)	Zastosowanie CHT i jej rodzaj są zależne od nasilenia ekspresji receptorów hormonalnych, stopnia ryzyka i preferencji chorych
Luminalny B, HER2+	CHT + trastuzumab + HT	Brak danych na temat leczenia bez zastosowania CHT
Nieluminalny HER2+	CHT + trastuzumab	Trastuzumab zalecany od stopnia T1b (średnica > 5 mm) <sup>1</sup> i u chorych z pN+
Rak trójuczynkowy, bez specjalnego typu (dawny przewodowy)	CHT	
Specjalne typy histologiczne (tab. 5)		
ER+	HT	
ER–	CHT	We wczesnym (T1–2N0) 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 znajdują się w tekście

**Tabela 17. Czynniki określające celowość zastosowania chemioterapii uzupełniającej (oprócz hormonoterapii) u chorych na hormonozależnego HER2-ujemnego raka piersi (na podstawie zaleceń konferencji St. Gallen 2009)**

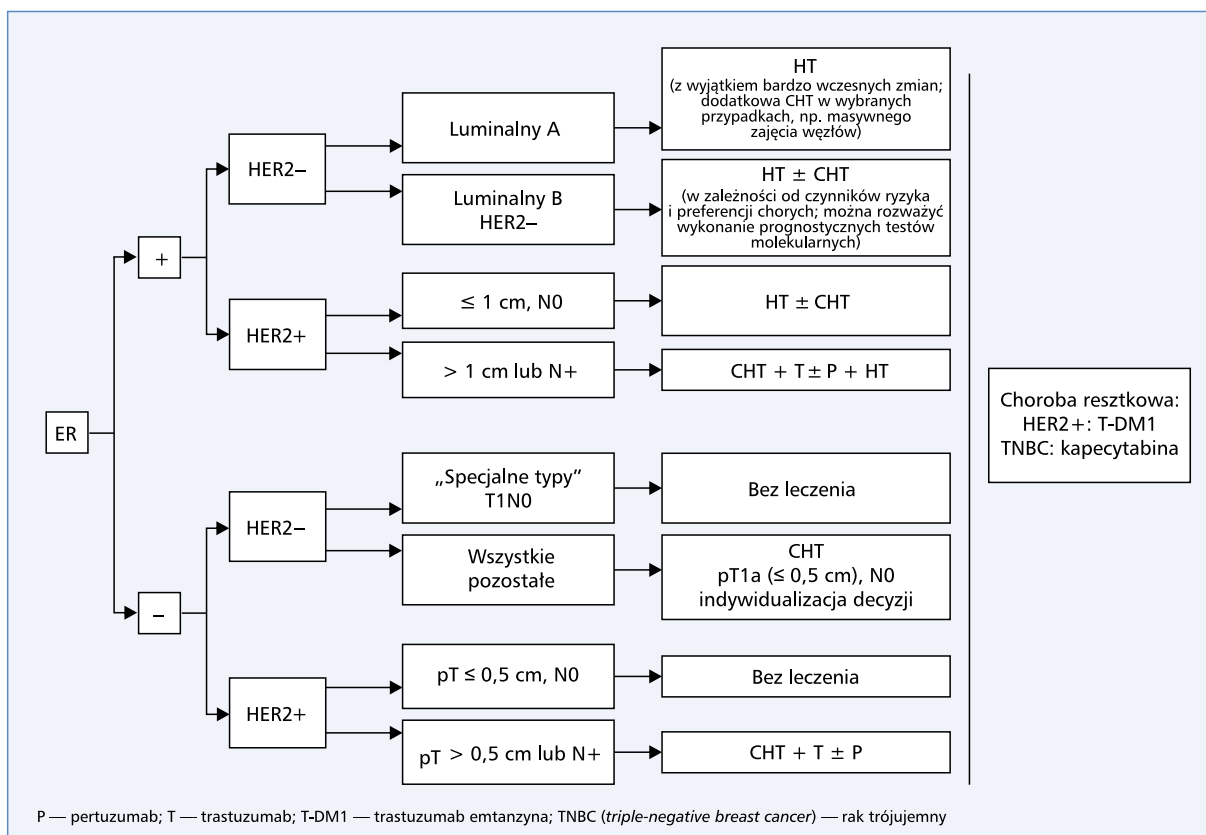
Cechy kliniczno-patologiczne	Za chemioterapią	Czynniki niewpływające na wybór	Przeciw chemioterapii
Ekspresja HR	Niska		Wysoka
Stopień złośliwości	3	2	1
Proliferacja	Wysoka	Pośrednia	Niska
Węzły chłonne	≥ 4N+	1–3N+	N–
pT	> 5 cm	2,1–5 cm	≤ 2 cm
Wybór chorej	Użycie wszystkich dostępnych metod leczenia		Uniknięcie działań niepożądanych CHT
Ryzyko na podstawie profilu molekularnego	Wysokie	Pośrednie	Niskie

Wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście

W wątpliwych sytuacjach w ocenie indywidualnego ryzyka nawrotu zastosowanie znalazły testy molekularne oparte na ekspresji wybranych genów, na przykład: OncotypeDX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict czy Breast Cancer Index, które jednak nie są refundowane. Alternatywną metodę stanowi zwalidowany względem OncotypeDX kalkulator Magee Equation (<http://path.upmc.edu/onlineTools/mageeequations.html>), uwzględniający klasyczne parametry histopatologiczne — średnicę guza, stopień złośliwości (suma punktów oceny wg *Nottingham Histologic Grade*), nasilenie ekspresji ER i PgR (wg *H-score* w skali 0–300), ekspresję HER2 oraz Ki67. Prospektywna walidacja testu OncotypeDX wskazuje, że z pooperacyjnej CHT w uzupełnieniu HT można bezpiecznie zrezygnować u chorych po menopau-

zie HR+/HER2– bez przerzutów do węzłów chłonnych i ze wskaźnikiem *recurrence score* (RS) ≤ 25, przy czym analiza cząstkowych danych z tego badania wskazuje, że chore w wieku < 50 lat mogą uzyskać pewną korzyść z CHT przy RS w granicach 16–25 [62]. CHT w uzupełnieniu HT nie przynosi również korzyści u chorych HR+/HER2– bez przerzutów w pachowych węzłach chłonnych i z przerzutami w ≤ 3 węzłach chłonnych, z niskim ryzykiem nawrotu w teście MammaPrint [63]. Z CHT można także zrezygnować u chorych na raka zrazikowego typu luminalnego A bez przerzutów węzłowych lub z przerzutami w ≤ 3 węzłach [47].

Ogólne zasady okołoperacyjnego leczenia systemowego chorych na raka piersi przedstawiono na rycinie 3 i w tabeli 16.



Rycina 3. Ogólne zasady okołooperacyjnego leczenia systemowego we wczesnym raku piersi

### Rekomendacje

- Leczenie systemowe w skojarzeniu z zabiegiem chirurgicznym można — w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej — stosować przed operacją lub po jej przeprowadzeniu (I, A).
- Przed rozpoczęciem przedoperacyjnego leczenia systemowego konieczne są ustalenie pełnego rozpoznania histopatologicznego, oznaczenie ekspresji ER, PgR, HER2 i Ki67 oraz ocena zaawansowania nowotworu (IV, A).
- Przedoperacyjne leczenie systemowe należy zastosować w stopniach zaawansowania IIB i III oraz rozważyć w II stopniu z cechą  $\geq T2$  lub  $N1$ , zwłaszcza w podtypach trójujemnym oraz HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu leczenia miejscowego (II, B).
- Pooperacyjne leczenie systemowe należy, w miarę możliwości, rozpocząć w ciągu 4–6 tygodni od operacji (szczególnie w przypadku raka trójujemnego) (III, C).
- Rodzaj okołooperacyjnego leczenia systemowego zależy od biologicznego podtypu raka (I, A).
- W rakach o fenotypie HR+/HER2– leczeniem uzupełniającym 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, gdy u chorych na raka HR+ istnieją wątpliwości dotyczące wskazań klinicznych do CHT, indywidualne ryzyko nawrotu można określić na podstawie testów molekularnych (np. Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna, EndoPredict czy Breast Cancer Index) lub Magee Equation (I, B).
- W rakach HER2+ u większości chorych należy zastosować CHT w skojarzeniu z leczeniem anti-HER2 (I, A), a w przypadku równoczesnej cechy HR+ — dodatkowo z późniejszą HT (II, A).
- W rakach trójujemnych u większości chorych należy zastosować CHT (I, A).
- Nie należy stosować równocześnie uzupełniającej CHT i HT (I, A), z wyjątkiem analogów LHRH podawanych w celu zmniejszenia ryzyka przedwczesnej menopauzy i utraty płodności (I, A).

### Hormonoterapia

Hormonoterapię 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 [64]. W uzupełniającej HT stosuje się są tamoksyfen, niesteroidowe inhibitory aromatazy (IA) — anastrozol i letrozol, steroidowy IA — eksemestan, analogi hormonu uwalniającego gonadotropinę (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) — gosereelinę, leuprorelinę i tryptorelinę oraz, w wybranych przypadkach, obustronne usunięcie przydatków (kastracja chirurgiczna).

### Hormonoterapia przed menopauzą

Podstawowym lekiem hormonalnym u chorych przed menopauzą jest tamoksyfen w dawce 20 mg/dziennie, przyjmowany przez 5–10 lat. U chorych, u których w trakcie leczenia tamoksyfenem doszło do potwierdzonej biochemicznie menopauzy, można kontynuować HT z zastosowaniem IA. Rola przedłużonego podawania tamoksyfenu jest niejednoznaczna; dostępne dane wskazują, że metoda ta pozwala uzyskać wydłużenie czasu do nawrotu (DFS, *disease-free survival*) i całkowitego czasu przeżycia (OS, *overall survival*) u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych [65, 66]. Wieloletnie podawanie HT wiąże się jednak z większym ryzykiem wystąpienia powikłań.

Dane dotyczące skuteczności HT przedoperacyjnej u chorych przed menopauzą są niewystarczające, aby uznać tę metodę za standardowe postępowanie. Przedoperacyjną HT można zastosować u wybranych chorych na raka luminalnego A, u których nie ma wskazań do CHT, a wielkość guza uniemożliwia przeprowadzenie optymalnego leczenia chirurgicznego. W takich przypadkach zalecane jest skojarzenie analogu GnRH (obecnie jedynym refundowanym lekiem w tym wskazaniu jest goserelina) z IA [67].

U chorych przed menopauzą w HT okołoperacyjnej nie można stosować IA bez równoczesnej supresji jajników. Analog GnRH w połączeniu z tamoksyfenem lub eksemestaniem wydłuża DFS i OS u chorych HR+, u których wcześniejsza uzupełniająca CHT nie wywołała menopauzy [68, 69]. Podawanie analogów GnRH w odstępach miesięcznych pozwala uzyskać lepszą supresję hormonalną. Nie ma danych na temat optymalnego czasu stosowania analogów GnRH, ale na ogół zaleca się 5-letnie leczenie [47]. Supresja jajników w połączeniu z doustnymi lekami hormonalnymi wiąże się z typowymi objawami menopauzy, pogorszeniem samopoczucia, obniżeniem libido oraz większym ryzykiem osteopenii i osteoporozy.

U chorych przed menopauzą, które mają przeciwwskazania do przyjmowania tamoksyfenu, stosuje się skojarzenie IA z analogami GnRH. W przypadku złej tolerancji zarówno tamoksyfenu, jak i IA, można kontynuować do 5 lat leczenie wyłącznie analogiem GnRH.

Zastosowanie analogów GnRH w trakcie okołoperacyjnej CHT obniża ryzyko utraty płodności i przedwczesnej menopauzy [70].

### Rekomendacje

- Podstawowym lekiem hormonalnym u chorych przed menopauzą jest tamoksyfen przyjmowany przez 5–10 lat (I, A).
- U chorych, u których w trakcie leczenia tamoksyfenem doszło do potwierdzonej biochemicznie menopauzy, można kontynuować HT z zastosowaniem IA (I, B).
- Przedłużenie stosowania HT powyżej 5 lat można zastosować 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 należy regularnie monitorować stężenie hormonów płciowych (III, B).
- Zastosowanie analogu GnRH w połączeniu z tamoksyfenem lub eksemestaniem jest uzasadnione u chorych w wieku < 35 lat, a także u chorych, u których wcześniejsza uzupełniająca CHT nie wywołała menopauzy (I, B).
- U chorych w wieku rozrodczym zastosowanie analogów GnRH w trakcie okołoperacyjnej CHT zmniejsza ryzyko przedwczesnej menopauzy i utraty płodności (I, B).

### Hormonoterapia po menopauzie

Stan menopauzy definiuje się, jeśli spełnione jest jedno z następujących kryteriów: wcześniejsze obustronne usunięcie przydatków, wiek  $\geq 60$  lat, wiek < 60 lat i brak miesiączki przez co najmniej 12 miesięcy bez stosowania CHT, tamoksyfenu lub GnRH bądź stężenia FSH i estradiolu w zakresie typowym dla menopauzy. Przedoperacyjną HT stosuje się u chorych po menopauzie z rozpoznaniem raka luminalnego A (szczególnie w przypadku mniej wrażliwego na CHT raka zrazikowego) oraz w wybranych przypadkach HER2– raka luminalnego B. Inhibitory aromatazy, zwłaszcza u chorych z cechą G3, wysokim wskaźnikiem Ki67 i rakiem zrazikowym, są bardziej skuteczne niż tamoksyfen [71–73]. Przedoperacyjną HT stosuje się przez 4–8 miesięcy lub do uzyskania maksymalnej odpowiedzi, a następnie kontynuuje po leczeniu chirurgicznym łącznie do 5–10 lat. U chorych bez odpowiedzi na HT przedoperacyjną można zastosować przedoperacyjną CHT.

W okołoperacyjnej HT u chorych po menopauzie stosuje się zarówno tamoksyfen, jak i IA. Czas trwania pooperacyjnego leczenia tamoksyfenem wynosi 5–10 lat. Wskazaniem do zastosowania przedłużonej HT jest stopień zaawansowania II lub III z cechą pN+.

W porównaniu z tamoksyfenem stosowanie IA wiąże się z nieznacznie mniejszym ryzykiem nawrotu [74] i zaleca się, aby u chorych z podwyższonym ryzykiem leki z tej grupy stanowiły przynajmniej część pooperacyjnej HT [47].

Kontynuowanie HT z zastosowaniem IA po 5 latach leczenia tamoksyfenem, a także stosowanie IA powyżej

5 lat po leczeniu sekwencyjnym (2–3 lata tamoksyfen + 2–3 lata IA lub TAM + 4,5–6 lat IA) nieznacznie wydłuża czas do nawrotu, ale nie ma istotnego wpływu na ryzyko zgonu [75–77].

W raku zrazikowym skuteczność IA wydaje się wyraźnie większa w porównaniu z tamoksyfenem, w odniesieniu do ryzyka zarówno nawrotu, jak i zgonu [78].

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 [71–73]. Względny przeciwwskazaniem do stosowania IA jest osteoporoza. Zwiększona aktywność fizyczna, oprócz zapobiegawczego wpływu na rozwój osteoporozy, istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu [79]. Typowymi działaniami niepożądanymi tamoksyfenu są: przerost błony śluzowej macicy, zwiększenie ryzyka raka endometrium, zaćma oraz żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, a u chorych przed menopauzą — także powstawanie torbieli jajników. Skuteczność leczenia tamoksyfenem obniża równoczesne stosowanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów enzymu CYP2D6, zwłaszcza leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny — fluoksetyny, paroksetyny, fluwoksaminy i sertraliny [80]. Niewielki wpływ na metabolizm tamoksyfenu ma natomiast wenlafaksyna. U kobiet po menopauzie tamoksyfen, dzięki częściowej aktywności agonistycznej w stosunku do ER, przeciwdziała demineralizacji kości oraz zmniejsza ryzyko zgonu z powodu zawału serca [81].

### Rekomendacje

- U chorych po menopauzie z rozpoznaniem luminalnego A lub luminalnego B HER2– raka piersi leczeniem z wyboru jest HT (I, A).
- W HT pooperacyjnej 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 i żylaki kończyn dolnych (II, B).
- U chorych leczonych tamoksyfenem należy unikać równoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów enzymu CYP2D6, zwłaszcza leków przeciwdepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny — fluoksetyny, paroksetyny, fluwoksaminy i sertraliny (III, A). Jeśli istnieją wskazania do stosowania tej grupy leków, najbezpieczniejszym spośród nich jest wenlafaksyna (III, B).
- Z wyjątkiem chorych o niskim ryzyku nawrotu HT pooperacyjna powinna przynajmniej w części zawierać IA (II, B).
- Względny przeciwwskazaniem do stosowania IA jest osteoporoza (II, B).
- W HT pooperacyjnej IA można stosować od początku oraz po 2–3 lub 5 latach leczenia tamoksyfenem (I, A).
- Przedłużenie HT powyżej 5 lat należy rozważyć u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych (II, B).
- Nie ma dostatecznego uzasadnienia dla rutynowego leczenia IA dłużej niż przez 5 lat (I, B).
- Na początku leczenia IA należy ocenić densytometrycznie wyjściową mineralną gęstość kości (BMD, *bone mineral density*), w trakcie leczenia wskazane jest zaś podawanie wapnia i witaminy D3 (1000 jednostek dziennie), a także regularne monitorowanie BMD (III, B).

### Chemioterapia

Do CHT okołooperacyjnej (trwającej 3–6 miesięcy) kwalifikują się prawie wszystkie chore na raka trój-ujemnego lub HER2+ (z wyjątkiem podgrupy o bardzo niskim ryzyku nawrotu i niektórych specjalnych typów raka trójujemnego), a także część chorych na raka luminalnego o fenotypie HR+/HER2–.

Skuteczność CHT okołooperacyjnej związana jest z utrzymaniem jej założonej intensywności (należyne dawki leków, odpowiednie odstępy pomiędzy cyklami) [82]. Intensywność CHT okołooperacyjnej powinna być dostosowana do ryzyka nawrotu.

W CHT przedoperacyjnej i pooperacyjnej stosuje się leki alkilujące, antracykliny i taksoidy, najczęściej w schematach wielolekowych (tab. 18). Schematy z użyciem antracyklin (AC i EC) na ogół podaje się w 4 cyklach. Dodanie fluorouracylu do schematów zawierających antracykliny i taksoidy zwiększa toksyczność leczenia i nie przynosi korzyści klinicznych [83]. U chorych na wczesnego HER2– raka piersi (HR– lub N+) schematy oparte na sekwencyjnym stosowaniu antracyklin i taksoidów są nieco skuteczniejsze od schematu 6 × TAC (docetaksel, doksorubicyna i cyklofosfamid) [84]. Po podaniu 4 cykli AC paklitaksel podaje się co tydzień w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> (12 razy), a docetaksel — co 3 tygodnie w dawce 75–100 mg/m<sup>2</sup> (4 razy) [85]. Spośród dwóch wymienionych schematów lepiej tolerowany jest schemat zawierający paklitaksel [85]. Można również zastosować odwróconą sekwencję antracyklin i taksoidów.

U chorych o pośrednim ryzyku nawrotu wystarczające może być podanie 4 cykli dwulekowego schematu opartego na antracyklinach lub taksoidach. W przypadku raka HER2+ z grupy niskiego ryzyka (pT1N0) można zastosować monoterapię paklitaksellem w skojarzeniu z trastuzumabem. Skrócenie przerw pomiędzy cyklami CHT (głównie AC lub EC) — na ogół z 3 do 2 tygodni — w skojarzeniu z czynnikami pobudzającymi wzrost kolonii granulocytarnych (tzw. *dose-dense chemotherapy*) pozwala uzyskać wydłużenie DFS w porównaniu z konwencjonalnymi schematami, zwłaszcza u chorych

Tabela 18. Schematy chemioterapii okołoperacyjnej stosowane w raku piersi

Zalecane schematy u chorych na HER2-ujemnego raka piersi	Schematy u chorych na HER2-dodatniego raka piersi
<b>AC/EC</b> DOX 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. lub Epi 75–90 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 <b>AC/EC → P*</b> DOX 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. lub Epi 75–90 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. CTX 600 mg/m <sup>2</sup> <i>m i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni, a następnie PXL 80 mg/m <sup>2</sup> co tydzień przez 12 tygodni <b>AC/EC → T*</b> DOX 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. lub Epi 75–90 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., 4 cykle co 21 dni <b>ddAC/EC → P*</b> DOX 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. lub Epi 75–90 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 <b>ddAC/EC → T*</b> DOX 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. lub Epi 75–90 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 75–100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1., 4 cykle co 21 dni <b>TC</b> 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 <b>CMF</b> CTX 100 mg/m <sup>2</sup> <i>p.o.</i> dni 1.–14. MTX 40 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dni 1. i 8. FU 600 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dni 1. i 8., 6 cykli co 28 dni <b>Leczenie postindukcyjne u chorych z guzem resztkowym</b> Kapecytabina 1250 mg/m <sup>2</sup> 2 razy na dobę w dniach 1.–14., 6–8 cykli co 21 dni	<b>AC/EC → T + H (± P)</b> DOX 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. lub Epi 75–90 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. T: 8 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub T: 600 mg <i>s.c.</i> dzień 1. co 21 dni ± P: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) <i>i.v.</i> dzień 1. 4 cykle co 21 dni (T łącznie przez rok, P 3–6 cykli w leczeniu przedoperacyjnym) <b>AC/EC → P + H (± P)</b> DOX 60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. lub Epi 75–90 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 T: 8 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub T: 600 mg <i>s.c.</i> dzień 1. co 21 dni ± P: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) <i>i.v.</i> dzień 1. co 3 tygodnie (T łącznie przez rok, P 3–6 cykli w leczeniu przedoperacyjnym) <b>TCH ± P</b> DXL 75 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. KBPL AUC6 <i>i.v.</i> dzień 1. T: 8 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub T: 600 mg <i>s.c.</i> dzień 1. co 21 dni ± P: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) <i>i.v.</i> dzień 1. co 3 tygodnie (T łącznie przez rok, P 3–6 cykli w leczeniu przedoperacyjnym) <b>PCH ± P</b> PXL 80 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dni 1., 8., 15. KBPL AUC2 <i>i.v.</i> dni 1., 8., 15. 6 cykli co 21 dni T: 8 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka podtrzymująca) dzień 1. co 21 dni lub T: 600 mg <i>s.c.</i> dzień 1. co 21 dni ± P: 840 mg (dawka nasycająca) dzień 1. → 420 mg (dawka podtrzymująca) <i>i.v.</i> dzień 1. co 3 tygodnie (T łącznie przez rok, P 3–6 cykli w leczeniu przedoperacyjnym) <b>PH**</b> PXL 80 mg/m <sup>2</sup> co tydzień przez 12 tygodni równocześnie z T 8 mg/kg <i>i.v.</i> (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg <i>i.v.</i> dzień 1. (T łącznie przez rok) lub T: 600 mg <i>s.c.</i> dzień 1. co 21 dni <b>Leczenie postindukcyjne u chorych z guzem resztkowym</b> T-DM1: 3,6 mg/kg dzień 1. co 21 dni (14 cykli)

\*Można także zastosować odwrotną sekwencję

\*\*Schemat stosowany u chorych w stopniu zaawansowania I, w Polsce refundowany w stopniu Ic

CTX — cyklofosamid; DOX — dokсорubicyna; DXL — docetaksel; KBPL — karboplatyna; MTX — metotreksat; T — trastuzumab, P — pertuzumab, PXL — paklitaksel

z cechą HR– i u chorych na raka luminalnego B z grup wysokiego ryzyka [86]. Zastosowanie pochodnych platyny u nosicieli mutacji genów *BRCA1* lub *BRCA2* nie poprawia znacząco wyników okołooperacyjnej CHT [87, 88]. U chorych na raka trójjemnego niebędących nosicielkami mutacji *BRCA1/2* zastosowanie w przedoperacyjnej CHT pochodnych platyny zwiększa odsetek całkowitych remisji w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym (pCR, *pathological complete response*), choć wpływ na wyniki odległe jest niejasny [89, 90].

U chorych na raka trójjemnego i luminalnego B, u których nie uzyskano pCR pod wpływem CHT przedoperacyjnej (ogniska naciekającego raka > 1 cm lub cecha N+), podanie po operacji 6–8 cykli kapecytabiny wydłuża OS [91]. Korzyść ta jest największa w rakach trójjemnych, zwłaszcza z cechą pN+.

U części kobiet przed menopauzą pod wpływem CHT dochodzi do utraty płodności, przy czym ryzyko to zwiększa się z wiekiem. Z tego powodu każdą chorą w wieku rozrodczym należy poinformować o możliwości zastosowania metod zwiększających szansę zachowania płodności (zamrożenie komórek jajowych, fragmentu jajnika lub zarodka). Ryzyko przedwczesnej menopauzy i utraty płodności zmniejsza także podawanie GnRH w trakcie CHT, przy czym postępowanie to nie jest równorzędne z wymienionymi metodami i nie powinno ich zastępować.

### Rekomendacje

- Okołooperacyjną CHT należy stosować przez 3–6 miesięcy (4–8 cykli) (I, A).
- U większości chorych w CHT przedoperacyjnej i pooperacyjnej zaleca się sekwencyjne stosowanie wielolekowych schematów opartych na antracyklinach i taksoidach (I, A).
- U chorych z grup pośredniego ryzyka (HR+, N0) wystarczające może być podanie 4 cykli CHT (AC, EC lub TC) (I, B).
- Nie zaleca się jednoczesowego stosowania antracyklin i taksoidów (np. AT, TAC) (III, B).
- W leczeniu okołooperacyjnym nieuzasadnione jest stosowanie schematów zawierających fluorouracyl (np. FAC czy FEC) (I, B).
- U chorych na raka HR– i luminalnego B, zwłaszcza w młodym wieku, wskazane jest skrócenie przerw pomiędzy cyklami CHT zawierającej antracykliny (tzw. schematy *dose-dense*) (I, B).
- W raku trójjemnym można zastosować przedoperacyjną CHT z użyciem pochodnych platyny (I, B).
- W leczeniu okołooperacyjnym nosicieli mutacji *BRCA1/2* nie zaleca się stosowania pochodnych platyny, natomiast chore te, oprócz antracyklin i taksoidów, powinny otrzymać cyklofosfamid (II, C).
- Zaplanowaną CHT przedoperacyjną, niezależnie od stopnia regresji guza, należy podać w całości przed

zabiegiem, nie należy jej dzielić na okres przed operacją i po niej (III, B).

- Jeśli w trakcie CHT przedoperacyjnej dojdzie do progresji, należy rozważyć wykonanie operacji, zastosowanie radykalnej RT lub innego schematu CHT, potencjalnie niewykazującego krzyżowej oporności z zastosowanym pierwotnie (III, C).
- U chorych na raka trójjemnego lub luminalnego B, u których po zastosowaniu przedoperacyjnej CHT nie uzyskano pCR, należy rozważyć podanie po operacji 6–8 cykli kapecytabiny (I, B).
- Wszystkie chore przed menopauzą, u których przewiduje się zastosowanie CHT, powinny zostać poinformowane o jej potencjalnym wpływie na płodność oraz o metodach zmniejszających to ryzyko (III, A).

### Leczenie anty-HER2

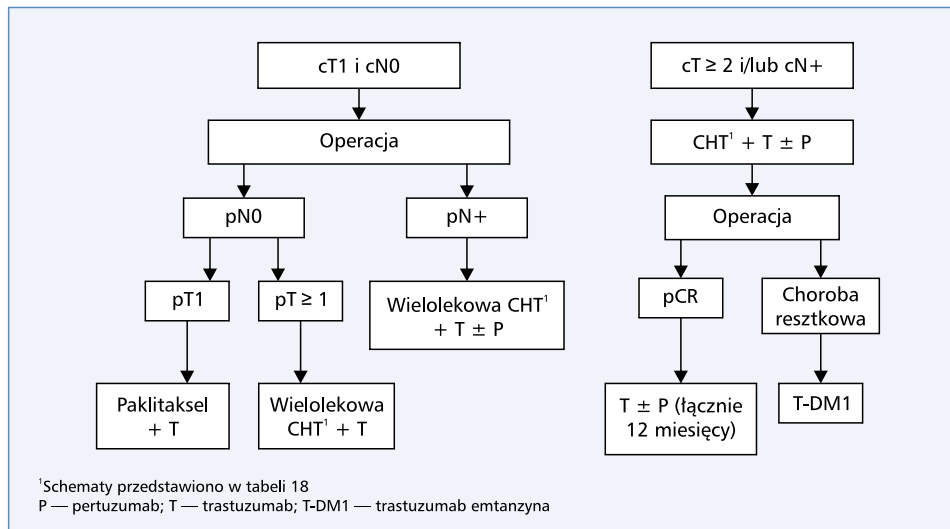
Skojarzenie przed- lub pooperacyjnej CHT z trastuzumabem u chorych z cechą HER2+ istotnie zmniejsza ryzyko nawrotu nowotworu i zgonu w porównaniu z wyłączną CHT [92–94]. W rutynowym leczeniu okołooperacyjnym trastuzumab podaje się przez 12 miesięcy, ale skrócone schematy (6 miesięcy) mają bardzo podobną skuteczność i można je rozważyć w indywidualnych sytuacjach [95–98]. Alternatywą dla trastuzumabu są jego biopodobne odpowiedniki, przy czym należy je stosować zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami [99]. W leczeniu przedoperacyjnym dodanie pertuzumabu do schematu zawierającego taksoid i trastuzumab pozwala uzyskać wyższy odsetek pCR, bez udowodnionego wpływu na DFS [100].

Z uwagi na kardiotoksyczne działanie trastuzumabu nie podaje się go równocześnie z antracyklinami. U chorych otrzymujących sekwencyjną CHT rozpoczynającą się od podania antracyklin (np.  $4 \times AC \rightarrow 4 \times DXL$  lub  $4 \times AC \rightarrow 12 \times PXL$ ) równoczesne rozpoczęcie podawania trastuzumabu i taksoidów jest skuteczniejsze niż odroczenie podawania trastuzumabu do czasu zakończenia CHT [101]. Leczenie anty-HER2 stosuje się równocześnie ze schematami CHT bez antracyklin, na przykład schematem zawierającym docetaksel i karboplatynę (TC), który jest równie skuteczny jak schemat  $4 \times AC \rightarrow 4 \times DXL$ , przy mniejszej kardiotoksyczności [93].

Podawanie trastuzumabu równocześnie z HT i/lub RT jest bezpieczne i nie zwiększa toksyczności leczenia [92–94].

Leczenie anty-HER2 wiąże się z podwyższonym ryzykiem czynnościowych zaburzeń serca i jest przeciwwskazane u chorych z udokumentowaną niewydolnością serca lub frakcją wyrzutową lewej komory < 50%. W trakcie terapii ocenia się regularnie czynność serca. W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności serca przerywa się podawanie trastuzumabu i stosuje





Rycina 4. Strategia leczenia okołoperacyjnego w raku piersi z cechą HER2+

standardowe leczenie farmakologiczne, które u większości chorych umożliwia wznowienie podawania leku. Nie ma dowodów uzasadniających stosowanie trastuzumabu jako jedynego leczenia lub w skojarzeniu z wyłączną HT (bez CHT). U chorych na raka piersi z cechą HER2+ z grup najniższego ryzyka (T1N0) 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 [102].

U chorych na raka piersi HER2+, u których nie uzyskano pCR pod wpływem leczenia przedoperacyjnego, zastosowanie w leczeniu pooperacyjnym trastuzumabu emtanzyny (T-DM1) zmniejsza o połowę względne ryzyko nawrotu (postępowanie nierefundowane) [103].

W leczeniu pooperacyjnym dodanie lapatynibu do trastuzumabu i CHT nie zwiększa skuteczności terapii [104], natomiast dodanie pertuzumabu nieznacznie zmniejsza ryzyko nawrotu u chorych z cechą N+ [105]. Zastosowanie w leczeniu uzupełniającym neratynibu przez rok po zakończeniu leczenia trastuzumabem nieznacznie wydłuża DFS u chorych z cechą N+, przy czym dotyczy to wyłącznie grupy z cechą HR+, a leczenie obarczone jest znaczącą toksycnością ze strony przewodu pokarmowego [106]. Pertuzumab i neratynib nie są w tym wskazaniu refundowane.

Strategię leczenia okołoperacyjnego chorych z cechą HER2+ przedstawiono na rycinie 4, a schematy leczenia w tabeli 18.

#### Rekomendacje

— W leczeniu okołoperacyjnym chorych z cechą HER2+ zaleca się kojarzenie CHT z leczeniem anti-HER2 podawanym łącznie przez rok, jeśli

wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia działań niepożądanych o istotnym znaczeniu klinicznym (I, A). W uzasadnionych przypadkach można rozważyć skrócenie leczenia anti-HER2 do 6 miesięcy (I, B).

- 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 tygodnie) (I, A).
- Aby zmniejszyć ryzyko kardiotoxyczości, zaleca się sekwencyjne stosowanie antracyklin i trastuzumabu, a w przypadku leczenia równoczesnego — zastosowanie schematów niezawierających antracyklin (TC, PC) (I, A).
- U chorych otrzymujących sekwencyjne schematy zawierające antracykliny, a następnie taksoidy leczenie anti-HER2 należy rozpocząć równocześnie z rozpoczęciem stosowania taksoidów (I, B).
- Leczenie anti-HER2 można stosować równocześnie z CHT niezawierającą antracyklin, na przykład skojarzeniem docetakselu i karboplatyny (I, B).
- U chorych z grupy wysokiego ryzyka w leczeniu przedoperacyjnym można rozważyć tzw. podwójną blokadę z użyciem trastuzumabu i pertuzumabu w skojarzeniu z CHT (I, B).
- U chorych, u których po leczeniu przedoperacyjnym zawierającym skojarzenie CHT z trastuzumabem lub trastuzumabem i pertuzumabem nie uzyskano pCR, po operacji należy zastosować T-DM1 (I, A).
- U chorych z cechą N+ w leczeniu pooperacyjnym można rozważyć tzw. podwójną blokadę z użyciem trastuzumabu i pertuzumabu (I, C).
- U chorych w stopniu T1N0 w leczeniu pooperacyjnym wystarczające jest podanie wyłącznie

paklitakselu (80 mg/m<sup>2</sup> co tydzień przez 12 tygodni) w skojarzeniu z trastuzumabem przez 12 miesięcy (II, B).

- U chorych HR+ otrzymujących CHT i leczenie anty-HER2 bezpośrednio po zakończeniu CHT należy rozpocząć HT (II, B).
- Nie ma przeciwwskazań do kojarzenia leczenia anty-HER2 z pooperacyjną RT lub HT (II, B).
- Trastuzumab jest przeciwwskazany u chorych z udokumentowaną niewydolnością serca lub frakcją wyrzutową lewej komory < 50% (II, A).
- W trakcie leczenia anty-HER2 należy co 3 miesiące oceniać wydolność mięśnia sercowego (III, A). W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności serca należy przerwać leczenie anty-HER2 i zastosować standardowe leczenie farmakologiczne (III, B).

### Bisfosfoniary

Osteoporoza związana z degradacją struktur kostnych przez osteoklasty i uwalnianiem w tym procesie szeregu molekularnych czynników sygnalizacyjnych stwarza korzystne warunki dla przeżycia i proliferacji komórek nowotworowych, co uzasadnia stosowanie w raku piersi leków modulujących obrót kostny. U chorych przed menopauzą zastosowanie bisfosfoniarów w leczeniu uzupełniającym nie przynosi korzyści klinicznych. Z kolei u chorych po menopauzie (naturalnej lub indukowanej farmakologicznie) bisfosfoniary znamienne zmniejszają ryzyko przerzutów w kościach i zgonu z powodu raka piersi [107]. Korzyści te są niezależne od rodzaju bisfosfoniaru i jego dawkowania, stopnia zaawansowania nowotworu, ekspresji HR oraz wcześniejszego leczenia systemowego. Podawanie bisfosfoniarów, oprócz poprawy rokowania, zapobiega powikłaniom towarzyszącym jatrogennej utracie masy kostnej (szczególnie u chorych otrzymujących IA). W leczeniu uzupełniającym najczęściej stosuje się kwas zoledronowy 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. Nie ma uzasadnienia zastępowanie bisfosfoniarów denosumabem. Zastosowanie bisfosfoniarów w leczeniu uzupełniającym nie jest w Polsce refundowane. W trakcie stosowania bisfosfoniarów należy przyjmować witaminę D3 i wapń.

### Rekomendacje

- U chorych po naturalnej lub indukowanej farmakologicznie menopauzie, oprócz innych metod leczenia uzupełniającego, uzasadnione jest zastosowanie bisfosfoniarów, szczególnie w przypadku podwyższonego ryzyka nawrotu (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 (I, B).

### Leczenie uzupełniające chorych w ciąży

Rozpoznanie raka piersi, zwłaszcza 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 porodu. U chorych na raka piersi rozpoznanego w trakcie ciąży bezpieczna wydaje się (zwłaszcza w II i III trymestrze) CHT oparta na antracyklinach i taksoidach. Zastosowanie RT, antymetabolitów, HT i leczenia anty-HER2 wiąże się z istotnym ryzykiem uszkodzenia płodu.

### Rekomendacje

- W II i III trymestrze ciąży w okołoperacyjnej CHT można względnie bezpiecznie stosować antracykliny, leki alkilujące oraz taksoidy (III, B).
- W czasie całej ciąży przeciwwskazane jest stosowanie RT, antymetabolitów, HT i leczenia anty-HER2 (III, A).

### Uzupełniające leczenie chorych w starszym wieku

U chorych „biologicznie starych” z cechą HR+ stosuje się na ogół HT, natomiast u chorych z cechą HR– można zastosować CHT po uwzględnieniu stanu ogólnego i wieku „biologicznego” oraz przebytych i współwystępujących chorób. U chorych kwalifikujących się do standardowej uzupełniającej CHT monoterapii docetaksemem lub kapecytabiną jest mniej skuteczna od klasycznych schematów (AC, CMF) [108, 109]. U pozostałych chorych można rozważyć schematy RT o mniejszej toksyczności.

### Rekomendacje

- Wiek metrykalny nie powinien być kryterium wyboru leczenia. Rodzaj i intensywność terapii należy dostosować do zaawansowania nowotworu i jego typu, wieku biologicznego, obecności schorzeń towarzyszących i preferencji chorych (II, A).
- U chorych w starszym wieku w dobrym stanie ogólnym, u których istnieją wskazania do CHT, zaleca się stosowanie standardowych schematów wielolekowych w pełnych należnych dawkach (II, A).

### Uzupełniające leczenie chorych na raki piersi o tzw. specjalnych typach histologicznych

Większość raków sitowatych, cewkowych i śluzowych cechuje hormonozależność, co w przypadku cechy HR+ uzasadnia stosowanie HT uzupełniającej (przy braku ekspresji HR wskazane jest zweryfikowanie rozpoznania). W rakach HR– o dużym ryzyku nawrotu (np. rak metaplastyczny) należy stosować CHT. Leczenie raka piersi o wzorze rdzeniastym jest takie samo jak w przypadku naciekającego raka przewodów NOS. W rzadkich podtypach, takich jak *secretory juvenile*, rak apokrynowy czy raki gruczołowo-torbielowe z cechą N0, można odstąpić od CHT.

**Rekomendacje**

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

**Leczenie uzupełniające raka piersi u mężczyzn**

Rak piersi u mężczyzn stanowi około 1% ogółu zachorowań na ten nowotwór. Większość raków piersi u mężczyzn wykazuje ekspresję HR. W tej grupie standardowym postępowaniem pooperacyjnym jest podawanie tamoksyfenu przez 5–10 lat. Z uwagi na niewystarczające hamowanie wytwarzania estradiolu nie zaleca się wyłącznego stosowania IA [110]. U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia tamoksyfenem stosuje się IA, jednak zawsze w połączeniu z analogami GnRH.

**Rekomendacje**

- W HT uzupełniającej u mężczyzn należy podawać tamoksyfen przez 5–10 lat (III, A).
- Pozostałe zasady leczenia uzupełniającego 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) 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, wykonuje się MR piersi i/lub PET/TK. Leczenie miejscowe w obrębie pachy polega zazwyczaj na usunięciu węzłów chłonnych. W obrębie piersi podobne wyniki uzyskuje się przy zastosowaniu amputacji lub radykalnej RT; obie metody są znacznie skuteczniejsze od leczenia obejmującego wyłącznie limfadenektomię [111].

**Rekomendacje**

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

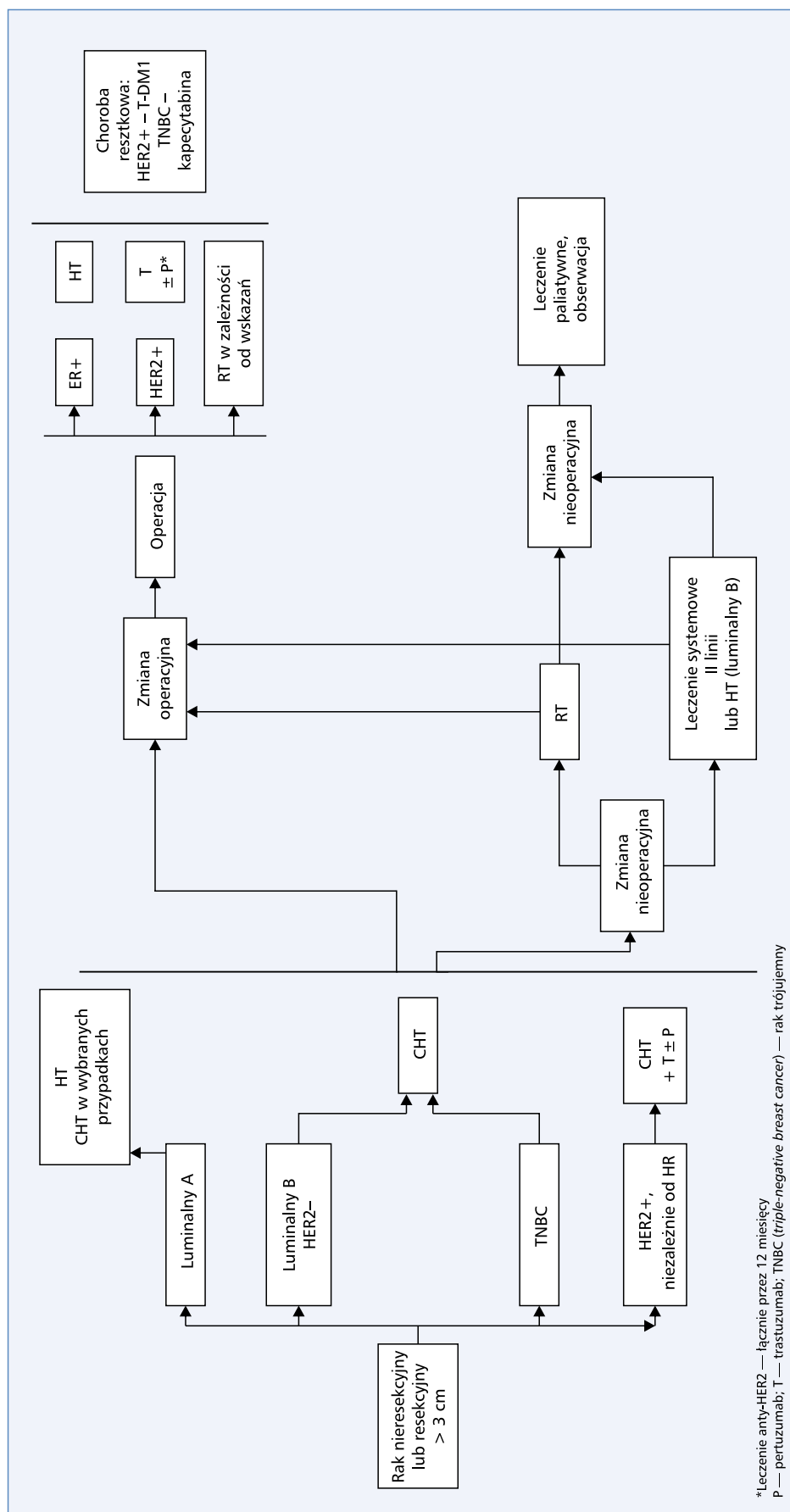
Leczenie chorych w stopniach T3N0 i III

Terminem „miejscowo zaawansowany rak piersi” określa się nowotwór w stadiach IIB (T3N0) i IIIA–IIIC. U większości chorych w tej grupie stosuje się wstępne leczenie systemowe, a następnie chirurgię w połączeniu z RT lub radykalną RT.

W przedoperacyjnym i pooperacyjnym leczeniu systemowym tej grupy chorych stosuje się takie same metody jak u chorych na wczesnego raka piersi. Wybór metody leczenia miejscowego (chirurgii lub RT) zależy od odpowiedzi na indukcyjne leczenie systemowe (ryc. 5). U chorych z wyjściowym zaawansowaniem T4, kwalifikujących się po leczeniu systemowym do operacji na ogół wykonuje się amputację piersi. W pozostałych przypadkach, w zależności od uzyskanej odpowiedzi, sytuacji anatomicznej i preferencji chorej, wykonuje się amputację lub zabieg oszczędzający. U wszystkich chorych z wyjściową cechą T4 i/lub  $\geq$  N2 stosuje się pooperacyjną RT.

**Rekomendacje**

- Przed rozpoczęciem leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi oprócz rutynowych badań stosowanych we wczesnym raku piersi należy wykonać badania obrazowe płuc, jamy brzusznej i kości oraz ocenę czynności szpiku, wątroby i nerek, a u chorych z objawami sugerującymi zajęcie ośrodkowego układu nerwowego — dodatkowo badanie obrazowe mózgu (tab. 14) (III, A).
- Większość chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wymaga wstępnego leczenia systemowego poprzedzającego chirurgię i RT (ryc. 4) (I, A).
- W leczeniu systemowym miejscowo zaawansowanego raka piersi stosuje się takie same zasady kwalifikacji i metody jak w pierwotnie resekcyjnym raku piersi (II, A).
- Wybór metody leczenia miejscowego (chirurgii lub RT) zależy od wyjściowego zaawansowania nowotworu i odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe (II, B).
- Rodzaj operacji (amputacja lub zabieg oszczędzający) u chorych kwalifikujących się do zabiegu chirurgicznego zależy od wyjściowego zaawansowania nowotworu, uzyskanej odpowiedzi, sytuacji anatomicznej i preferencji chorych (II, B).
- U wszystkich chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi należy zastosować uzupełniającą RT, która po zabiegu oszczędzającym obejmuje pierś, natomiast po amputacji — ścianę klatki piersiowej, w obu wypadkach z węzłami chłonnymi okolicy nadobojczykowej (I, A).
- Decyzja o objęciu RT okolicy pachowej i zamostkowej zależy od typu zastosowanego leczenia chirurgicznego w obrębie pachy i ryzyka nawrotu określonego indywidualnie na podstawie zasięgu nowotworu przed rozpoczęciem leczenia indukcyjnego i w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym (II, B).
- U chorych na raka zapalnego kwalifikujących się do operacji po indukcyjnym leczeniu systemowym postępowaniem z wyboru jest amputacja piersi bez jednoczesowej rekonstrukcji (III, A).



\*Leczenie anly-HER2 — łącznie przez 12 miesięcy  
P — pertuzumab; T — trastuzumab; TNBC (triple-negative breast cancer) — rak trójjemny

Rycina 5. Strategia leczenia w miejscowo zaawansowanym raku piersi

**Tabela 19. Leczenie przeciwwymiotne chorych otrzymujących chemioterapię o działaniu średnio lub silnie emetogennym (na podstawie zaleceń ESMO/MASCC [112])**

W dniu CHT:
— aprepitant 125 mg (doustnie 1 godz. przed CHT)
— ondansetron 8 mg co 8 godz.
— deksametazon 4 mg (w godz. popołudniowych)
— olanzapina 5 mg 1 × dz.
W 1. i 2. dniu po CHT:
— aprepitant 80 mg (doustnie)
— deksametazon 2 × 4 mg (rano i w godz. popołudniowych)
— olanzapina 5 mg 1 × dz.
W 3. dniu po CHT:
— deksametazon 2 × 4 mg (rano i w godz. popołudniowych)
— olanzapina 5 mg 1 × dz.
W razie potrzeby:
— ondansetron 8 mg co 8 godz.
— tietyloperazyna 6,5 mg (tabletki lub czopek) co 8 godz.
Opóźnione wymioty:
— metoklopramid 3 × 10 mg

- U chorych, które po indukcyjnym leczeniu systemowym nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego, postępowaniem z wyboru jest radykalna RT (III, A).

#### Leczenie wspomagające chorych otrzymujących leczenie systemowe

Emetogenne działanie CHT zmniejszają leki przeciwwymiotne stosowane zgodnie z zaleceniami ESMO/MASCC (*European Society for Medical Oncology/Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) [112] (tab. 19). Ryzyko utraty włosów pod wpływem CHT obniżą czepki chłodzące [113], a ryzyko neuropatii — systemy powodujące czasowe niedokrwienie dłoni i stóp (ciasne rękawiczki chirurgiczne lub systemy chłodzące) [114]. Ryzyko powikłań kostnych u chorych otrzymujących HT prowadzącą do obniżenia stężenia estrogenów (kastacja chirurgiczna, analogi LHRH, IA) zmniejsza przyjmowanie wapnia i witaminy D3, a u chorych z obniżoną gęstością mineralną kości — wczesne wdrożenie leczenia bisfosfonianami lub denosumabem [115].

#### Rekomendacje

- U chorych otrzymujących CHT o pośrednim i wysokim potencjale emetogennym wskazane jest stosowanie leków przeciwwymiotnych (I, A).
- U chorych otrzymujących CHT związaną z ryzykiem utraty włosów można zastosować czepki chłodzące (II, B).

- U chorych leczonych taksoidami i pochodnymi platyny można zastosować metody wywołujące czasowe niedokrwienie dłoni i stóp (ucisk, niska temperatura) (II, B).
- U chorych otrzymujących leczenie obniżające stężenie estrogenów wskazane jest podawanie wapnia i witaminy D3, a u chorych z obniżoną gęstością mineralną kości — wczesne wdrożenie leczenia bisfosfonianami lub denosumabem (I, A).

#### Leczenie nawrotów miejscowych lub regionalnych

Postępowanie u chorych z nawrotem wyłącznie miejscowym lub regionalnym zależy od rodzaju leczenia pierwotnego, fenotypu nowotworu, czasu do nawrotu, objętości i lokalizacji guza (ryc. 6, 7).

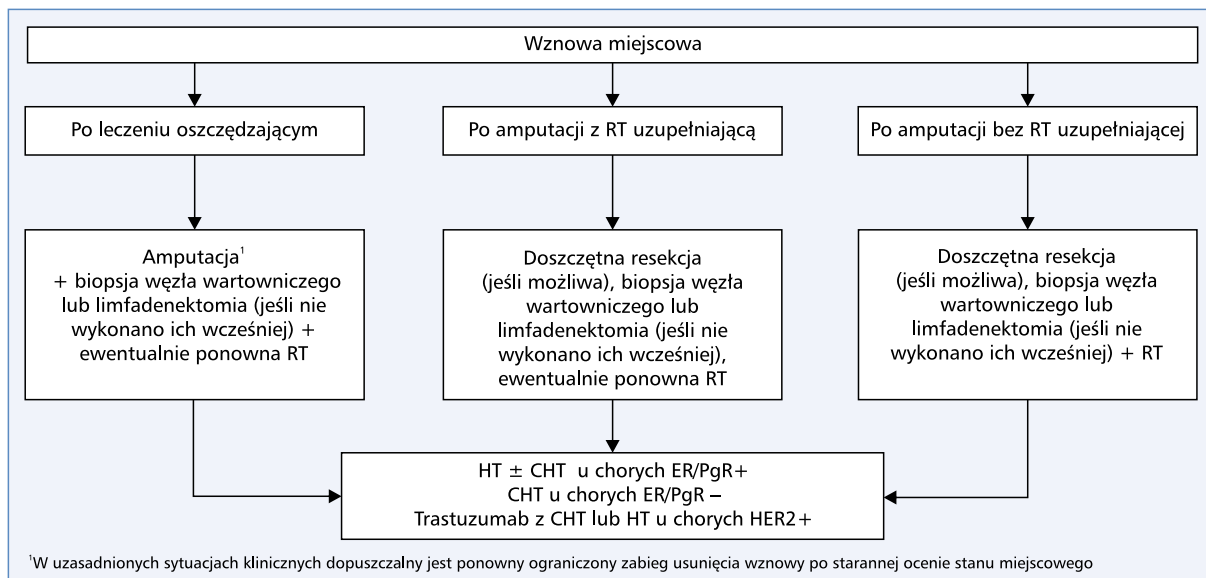
U większości chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym wykonuje się amputację z limfadenektomią pachową, jeżeli nie została przeprowadzona wcześniej. W wybranych przypadkach alternatywą może być ponowny zabieg oszczędzający.

U chorych z nawrotem po amputacji piersi, które kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, stosuje się wycięcie wznowy i następnie RT obejmującą całą ścianę klatki piersiowej, z ewentualnym dodatkiem na okolicę łoża po usuniętej wznowie i okoliczne węzły chłonne. U chorych po wcześniejszej RT uzupełniającej 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, RT radykalną ( $\geq 50$  Gy) z dodatkiem na okolicę wznowy lub RT paliatywną.

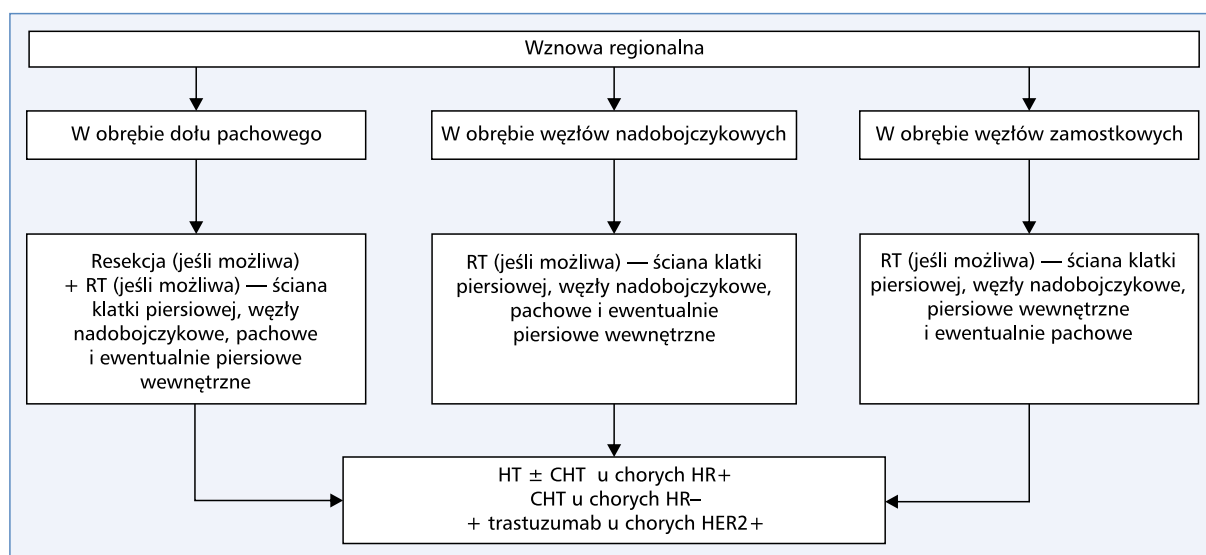
Leczenie systemowe w nawrotach miejscowych i regionalnych, podobnie jak we wczesnym raku piersi, zależy od fenotypu nowotworu. U chorych z cechą HR– uzupełniająca CHT poprawia odległe wyniki leczenia [116], a chorych z cechą HR+ w uzupełnieniu leczenia miejscowego należy zastosować HT [117].

#### Rekomendacje

- U chorych z nawrotem miejscowym lub regionalnym przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania obrazowe płuc, jamy brzusznej i kości oraz ocenę czynności szpiku, wątroby i nerek, a u chorych z objawami sugerującymi zajęcie ośrodkowego układu nerwowego — badanie obrazowe mózgu (ryc. 8) (II, A).
- W przypadku nawrotów miejscowych i regionalnych należy zawsze rozważyć możliwość zastosowania leczenia o intencji radykalnej (ryc. 6, 7) (II, A).
- U większości chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym należy wykonać amputację (II, A). Ponowny zabieg oszczędzający



Rycina 6. Strategia leczenia chorych z nawrotem miejscowym



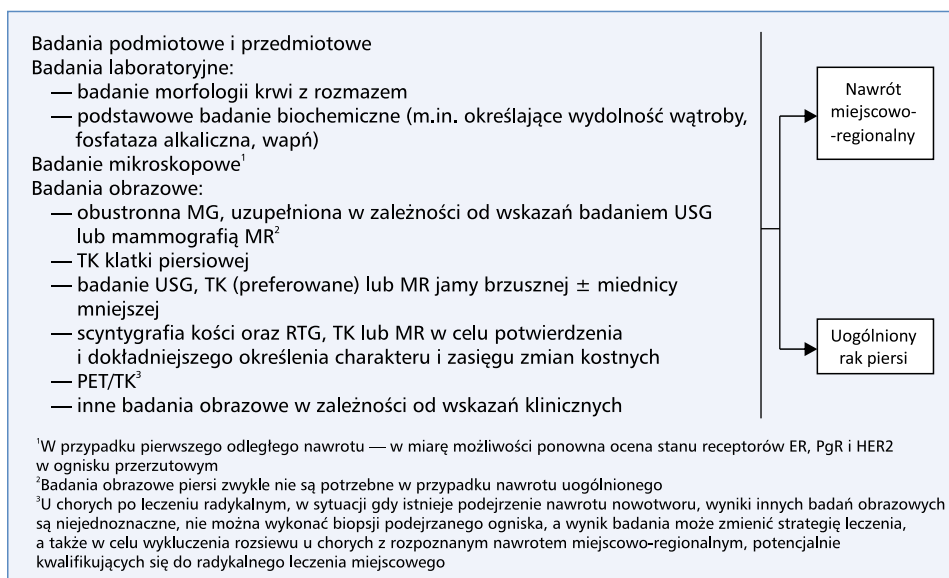
Rycina 7. Strategia leczenia chorych z nawrotem regionalnym

można rozważyć w wybranych przypadkach, w zależności od wielkości i lokalizacji nawrotu oraz preferencji chorej (III, C).

- U chorych z nawrotem ograniczonym do piersi, które w ramach pierwotnego leczenia nie zostały poddane SLNB lub limfadenektomii, można wykonać SLNB. W przypadku wcześniejszego zabiegu w obrębie pachy, braku identyfikacji węzła wartowniczego lub stwierdzenia obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych należy wykonać limfadenektomię (III, C).
- U chorych z nawrotem w ścianie klatki piersiowej, które kwalifikują się do leczenia chirurgicznego,

zaleca się wycięcie wznowy, zabieg węzłowy według kryteriów opisanych powyżej i (o ile nie stosowano jej wcześniej) RT obejmującą całą ścianę klatki piersiowej i okoliczne węzły chłonne (III, B).

- U chorych poddanych wcześniej RT uzupełniającej na okolicę ściany klatki piersiowej można ponownie zastosować RT na ograniczony obszar (III, C).
- W przypadku nawrotu w obrębie jamy pachowej zaleca się leczenie chirurgiczne uzupełnione RT (III, A).
- W przypadku nawrotu w okolicy nadobojczykowej lub w okolicy węzłów piersiowych wewnętrznych zaleca się RT (III, C).



Rycina 8. Zakres badań diagnostycznych u chorych z nawrotem lub uogólnionym rakiem piersi

- U chorych, które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, należy rozważyć RT radykalną lub paliatywną (III, B).
- U chorych HR– z miejscowym lub regionalnym nawrotem w uzupełnieniu leczenia miejscowego należy zastosować CHT (II, B).
- U chorych z cechą HR+ w uzupełnieniu leczenia miejscowego 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 leczeniu uzupełniającym 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 radykalnych metod miejscowych (III, C).
- czas wolny od nawrotu po leczeniu pierwotnym;
- dynamika rozwoju zmian nowotworowych;
- wcześniej stosowane leczenie systemowe i odpowiedź na nie;
- stan menopauzalny;
- przebyte i współistniejące choroby oraz ich leczenie;
- stan sprawności ogólnej;
- wiek biologiczny;
- preferencje chorej i uwarunkowania psychospołeczne;
- wskaźniki farmakoeconomiczne i możliwości finansowania.

Leczenie chorych w stopniu IV

### Zasady ogólne

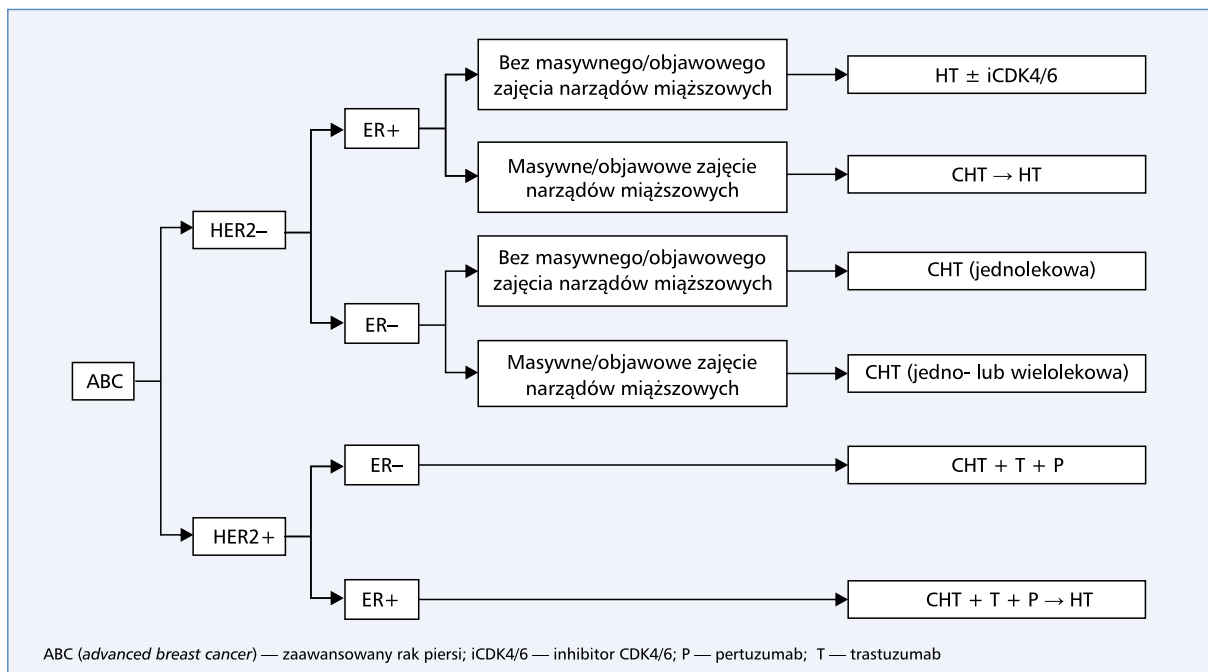
W leczeniu rozsianego raka piersi stosuje się systemowe i miejscowe metody leczenia. U większości chorych leczenie ma charakter paliatywny, ale u części z nich udaje się uzyskać wieloletnie przeżycie. Główne cele terapii obejmują wydłużenie życia i poprawę jego jakości. Czynniki, które decydują o wyborze leczenia chorych na raka piersi w stopniu IV, są:

- liczba, objętość i umiejscowienie zmian nowotworowych;
- obecność i nasilenie dolegliwości związanych z nowotworem;
- ekspresja HR i stan HER2 w ognisku pierwotnym (i/lub przerzutowym);

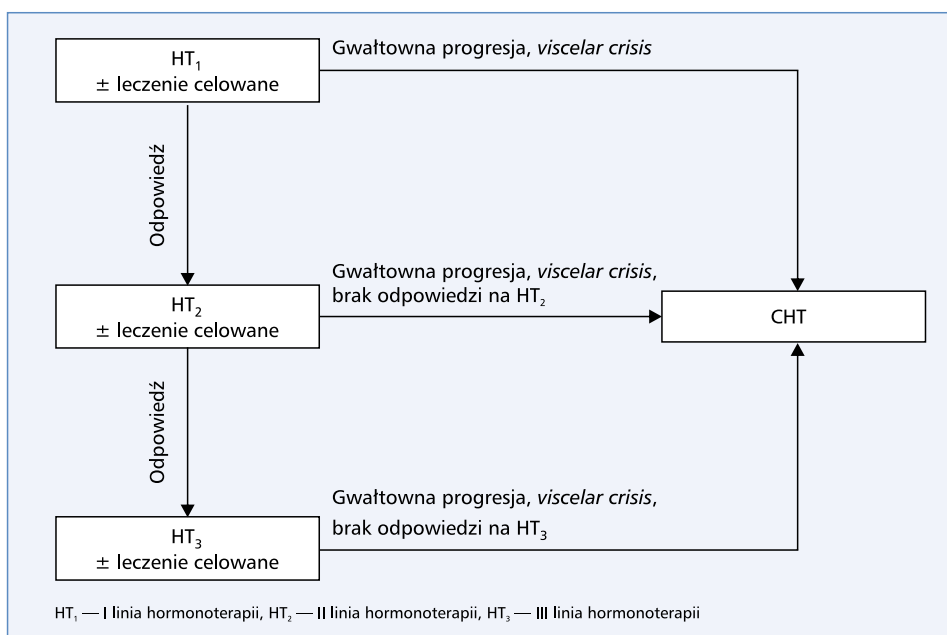
U chorych na rozsianego raka piersi z cechą HR+ najczęściej stosuje się HT, ewentualnie w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6. W tej grupie CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów miękkich (tzw. *visceral crisis*), na przykład *lymphangiosis carcinomatosa*. Z kolei CHT jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą HR– oraz u chorych z cechą HR+, u których wyczerpano możliwości HT (ryc. 9, 10).

Rodzaj HT zależy od rodzaju HT uzupełniającej i czasu, jaki upłynął od jej zakończenia. W przypadku uzyskania obiektywnej odpowiedzi lub długotrwałej stabilizacji pod wpływem HT I linii stosuje się kolejne linie HT. Łączenie kilku rodzajów HT nie zwiększa skuteczności leczenia; wyjątek stanowi kojarzenie kastracji chirurgicznej lub farmakologicznej z innymi formami HT u chorych przed menopauzą, które jest skuteczniejsze od jednolekowej HT [118].

Sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CHT cechuje się — w porównaniu ze schematami wielolekowymi — podobną do nich skutecznością i mniejszą toksycznością [119].



Rycina 9. Pierwszorazowe leczenie systemowe w zaawansowanym raku piersi



Rycina 10. Ogólne zasady leczenia w zaawansowanym raku piersi z cechą ER+

U chorych z cechą HER2+ dodanie leczenia anti-HER2 do niezawierającej antracyklin CHT wydłuża OS i czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, *progression free survival*) [120].

**Rekomendacje**

— Chore na uogólnionego raka piersi powinny być objęte opieką wielodyscyplinarną z udziałem

onkologa klinicznego, specjalisty radioterapii, chirurga-onkologa, specjalisty medycyny paliatywnej, specjalisty rehabilitacji/fizjoterapii, wyspecjalizowanej pielęgniarki i psychologa klinicznego (IV, A).

— W wyborze leczenia zaawansowanego raka piersi należy uwzględnić typ nowotworu, jego rozległość i lokalizację zmian, dynamikę wzrostu, wcześniej



zastosowane leczenie i odpowiedź na nie oraz stan ogólny, schorzenia współistniejące i preferencje chorych (ryc. 9) (I, A).

- W momencie uogólnienia choroby w miarę możliwości zaleca się pobranie wycinka ze zmiany przerzutowej w celu potwierdzenia rozpoznania i określenia jej fenotypu (III, B).
- U chorych z cechą HR+ należy w pierwszej kolejności zastosować leczenie oparte na HT (II, A).
- U kobiet przed menopauzą zaleca się podobną HT jak u chorych po menopauzie, przy czym w tej grupie konieczne jest uzyskanie skutecznego zahamowania czynności jajników (II, B).
- U chorych z cechą HR+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia masywnego zajęcia narządów mięszowych (tzw. *visceral crisis*) (III, B).
- Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (III, B).
- CHT jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą HR— oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT (II, A).
- Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CHT (I, B). CHT wielolekową należy stosować wyłącznie w sytuacjach, kiedy konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B).
- Jeśli u chorych z cechą HR+ 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 anti-HER2 (I, A).
- W wybranych przypadkach można kojarzyć HT z leczeniem anti-HER2 (II, C).
- Odpowiedź w trakcie HT i CHT należy oceniać co 2–4 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (IV, A).
- HT i leczenie anti-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (II, B), a CHT — do osiągnięcia oczekiwanego 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).
- Nie zaleca się stosowania wielogenowych testów predykcyjnych (II, B).

### Rak piersi HR-dodatni, HER2-ujemny

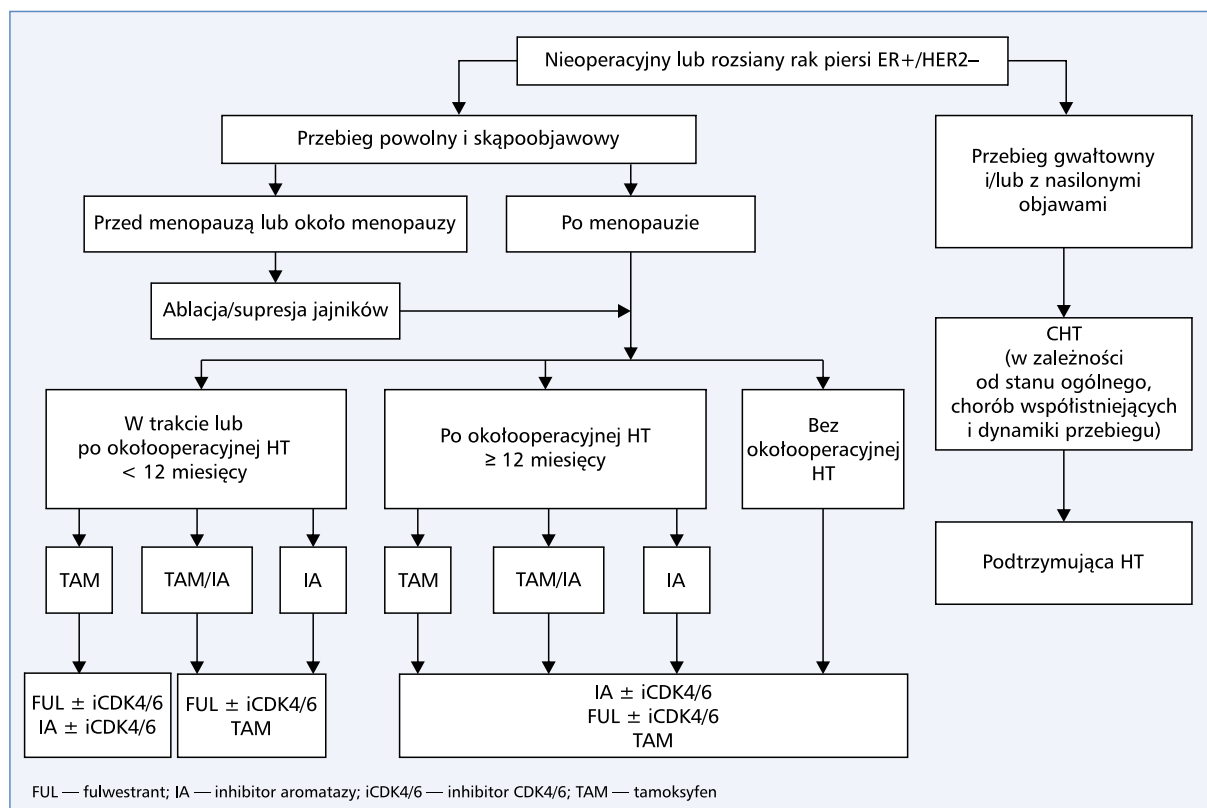
Sekwencję HT u chorych z cechą HR+ przedstawiono na rycinie 11. U chorych przed menopauzą kastracja chirurgiczna lub farmakologiczna (analog GnRH) hamuje mitogenne działanie estrogenu oraz pozwala rozszerzyć zakres HT o leki stosowane u chorych po menopauzie; z tego powodu kastracja powinna być integralną częścią postępowania u wszystkich chorych w tej grupie.

Pozostałe leki stosowane w HT zaawansowanego raka piersi obejmują 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 przypadku HT w leczeniu okołoperacyjnym). Całkowity czas przeżycia chorych otrzymujących w I linii leczenia IA jest nieznacznie dłuższy w porównaniu z leczonymi tamoksyfenem [121]. Zastosowanie fulwestrantu pozwala uzyskać dłuższy PFS w porównaniu z leczeniem letrozolem [122]. Znamienne wydłużenie PFS (i w części badań OS) w I i II linii HT umożliwiła dodanie do IA lub fulwestrantu jednego z inhibitorów cyklicznych kinaz 4/6 (CDK4/6) — palbocyklibu, rybocyklibu czy abemacyklibu [123–130]. U chorych przed menopauzą skojarzenie IA lub fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 można zastosować po farmakologicznym lub chirurgicznym zahamowaniu czynności jajników. U chorych z progresją w trakcie leczenia niesteroidowym IA połączenie eksemestanu z inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR — ewerolimusem (lek nierefundowany) — pozwala uzyskać dłuższy PFS w porównaniu z monoterapią eksemestanem, kosztem większej toksyczności i bez istotnego wpływu na OS [131]. U chorych z mutacją *PIK3CA*, u których doszło do progresji po wcześniejszej HT z użyciem IA, dodanie do fulwestrantu alpelisibu (lek nierefundowany) wydłuża PFS, kosztem znaczącej toksyczności leczenia [132].

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

### Rekomendacje

- U chorych na zaawansowanego raka piersi HR+ przed menopauzą wskazane jest wykonanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji (I, B).
- W I linii leczenia zaawansowanego raka piersi HR+/HER2— można zastosować tamoksyfen (I, B), a u chorych z potwierdzonym stanem menopauzy — fulwestrant (I, B), IA (I, B) oraz skojarzenie IA lub fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (I, A).
- U chorych po menopauzie z progresją w trakcie pooperacyjnej HT tamoksyfenem lub w ciągu 12 miesięcy od jej zakończenia w II linii można zasto-



Rycina 11. Strategia systemowego leczenia pierwszej linii w zaawansowanym raku piersi z cechą ER+/HER2-

sować fulwestrant (I, B) lub IA (II, B) w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 (I, A).

- U chorych z progresją w trakcie pooperacyjnego leczenia IA lub w ciągu 12 miesięcy od jego zakończenia można zastosować skojarzenie fulwestrantu z inhibitorem CDK4/6 (I, B), tamoksyfen (III, C), eksemestan w połączeniu z ewerolimusem (I, B) lub (u chorych z mutacją PIK3CA) — alpelisib z fulwestrantem (I, B).
- W kolejnych liniach leczenia, w zależności od wcześniej zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen, fulwestrant, octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (II, B).

### Rak piersi HER2-dodatni

U chorych na zaawansowanego raka piersi z cechą HER2+ pierwszorazowe leczenie trastuzumabem w połączeniu z CHT znacząco wydłuża PFS i OS [133]. Oryginalny trastuzumab można zastąpić jego biopodobnymi zamiennikami, pod warunkiem ich stosowania zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami [99]. Dodanie pertuzumabu do skojarzenia docetakselu z trastuzumabem znacząco wydłuża PFS i OS [134]. Czas trwania CHT w skojarzeniu z przeciwciałami anti-HER2 zależy od uzyskanej odpowiedzi i tolerancji leczenia; na ogół podaje się ją przez 4–6 miesięcy [135].

Leczenie przeciwciałami anti-HER2 kontynuuje się do momentu wystąpienia progresji lub nietolerancji leczenia. U chorych po menopauzie z fenotypem guza HR+/HER2+ skojarzenie trastuzumabu z anastrozolem lub lapatynibu z letrozolem wydłuża PFS w porównaniu z wyłączną HT [136, 137]. Dodanie pertuzumabu lub lapatynibu do skojarzenia trastuzumabu z HT wydłuża PFS (schematy nier refundowane) [138, 139]. Skojarzenie przeciwciał anti-HER2 z HT w I linii leczenia nie jest jednak alternatywą dla kojarzenia CHT z przeciwciałami anti-HER2 i nie powinno być rutynowo stosowane. Postępowanie to można natomiast rozważyć w przypadku pogarszającej się tolerancji CHT, przy zadowalającej kontroli nowotworu.

U chorych z progresją po leczeniu taksoidami w skojarzeniu z trastuzumabem zastosowanie T-DM1 pozwala uzyskać dłuższe OS i PFS w porównaniu ze skojarzeniem lapatynibu z kapecytabiną, przy mniejszej toksyczności [140]. W kolejnej linii (po lapatynibie skojarzonym z kapecytabiną) zastosowanie T-DM1 pozwala uzyskać dłuższe PFS i OS w porównaniu z leczeniem wybranym przez lekarza, przy lepszej tolerancji [141].

Skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną znacząco wydłuża PFS w porównaniu z monoterapią kapecytabiną [142]. Nie ma danych na temat skuteczności tego schematu u chorych, które wcześniej otrzymały CHT w skojarzeniu z trastuzumabem i pertuzumabem.

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, 2</sup>	1 mg codziennie <i>p.o.</i>
Letrozol <sup>2, 3</sup>	2,5 mg codziennie <i>p.o.</i>
Eksemestan <sup>2, 4</sup>	25 mg codziennie <i>p.o.</i>
Goserelina	3,6 mg co 28 dni <i>s.c.</i>
Fulwestrant <sup>2</sup>	500 mg w dniach 1., 14. i 28., a następnie co 28 dni <i>i.m.</i>
Octan megestrolu	160 mg codziennie <i>p.o.</i>
Leczenie skojarzone*	
Palbocyclob 125 mg/dobę 1.–21. dzień cyklu co 28 dni <i>p.o.</i> z letrozolem 2,5 mg/dobę <i>p.o.</i> <sup>2</sup> lub anastrozolem 1 mg/dobę <i>p.o.</i> <sup>2</sup> lub fulwestrantem 500 mg <i>i.m.</i> dni 1., 15., 28. → dzień 1. co 28 dni <sup>2</sup>	
Rybocyclob 600 mg/dobę 1.–21. dzień cyklu co 28 dni z letrozolem 2,5 mg/dobę <i>p.o.</i> <sup>2</sup> lub anastrozolem 1 mg/dobę <i>p.o.</i> <sup>2</sup> lub fulwestrantem 500 mg <i>i.m.</i> dni 1., 15., 28. → dzień 1. co 28 dni <sup>2</sup>	
Abemacyclob 2 × 150 mg/dobę <i>p.o.</i> z letrozolem 2,5 mg/dobę <i>p.o.</i> <sup>2</sup> lub anastrozolem 1 mg/dobę <i>p.o.</i> <sup>2</sup> lub fulwestrantem 500 mg <i>i.m.</i> dni 1., 15., 28. → dzień 1. co 28 dni <sup>2*</sup>	
Eksemestan 25 mg i everolimus 10 mg codziennie <i>p.o.</i> <sup>2*</sup>	
Alpelisib 300 mg/dobę <i>p.o.</i> z fulwestrantem 500 mg <i>i.m.</i> dni 1., 15., 28. → dzień 1. co 28 dni <sup>2, 5</sup>	

\*Należy sprawdzić aktualne zasady refundacji leków w Polsce

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

<sup>2</sup>U chorych przed menopauzą z analogiem GnRH (goserelina 3,6 mg co 28 dni)

<sup>3</sup>U chorych z cechą HER2+ można kojarzyć z lapatynibem (należy sprawdzić aktualne zasady refundacji w Polsce)

<sup>4</sup>U chorych z opornością na niesteroidowy inhibitor aromatazy (nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia uzupełniającego oraz progresja choroby w czasie do 1 miesiąca po zakończeniu leczenia paliatywnego)

<sup>5</sup>U chorych z mutacją *PIK3CA*

Skojarzenie trastuzumabu z lapatynibem (schemat nierefundowany) u chorych z progresją po leczeniu uzupełniającym z użyciem trastuzumabu pozwala uzyskać dłuższe OS i PFS w porównaniu z leczeniem wyłącznie lapatynibem [143]. Lapatynib jest przeciwwskazany u chorych z zaburzeniami wchłaniania oraz u otrzymujących leki wchodzące z nim w interakcję (wpływające na aktywność enzymów systemu CYP3A4).

U chorych po niepowodzeniu leczenia trastuzumabem, pertuzumabem i T-DM1 dołączenie selektywnego inhibitora kinazy tyrozynowej HER2 — tukatynibu (lek nierefundowany) — do skojarzenia trastuzumabu z kapecytabiną wydłuża PFS i OS, przy akceptowalnej toksyczności [144]. Z kolei zastosowanie trastuzumabu derukstekanu (koniugat trastuzumabu z lekiem cytotoksycznym z grupy inhibitorów topoizomerazy I, lek nierefundowany) u chorych leczonych wcześniej m.in. T-DM1 pozwala uzyskać 61% odpowiedzi [145]. Zastąpienie lapatynibu neratynibem (lek nierefundowany) w skojarzeniu z kapecytabiną u chorych po co najmniej dwóch liniach leczenia anty-HER2 pozwala wydłużyć PFS i zmniejszyć ryzyko objawowych przerzutów do mózgu [146].

Schematy CHT stosowane u chorych na rozsialego raka piersi HER2+ przedstawiono w tabeli 21, nato-

miast zasady leczenia anty-HER2 w pierwszej i kolejnych liniach — na rycinach 12 i 13.

### Rekomendacje

- Leczenie anty-HER2 u chorych HER2+ należy rozpocząć w momencie uogólnienia raka piersi (I, A).
- W pierwszej linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu (I, A).
- W przypadku progresji podczas pierwszorazowego leczenia trastuzumabem wskazane jest kontynuowanie leczenia anty-HER2 w kolejnych liniach leczenia (II, B).
- W drugiej lub kolejnych liniach leczenia należy zastosować T-DM1 (I, A).
- W dalszych liniach leczenia można zastosować skojarzenie lapatynibu z kapecytabiną (I, B) lub trastuzumabem (II, B), trastuzumabu z kapecytabiną i tukatynibem (I, B) lub trastuzumab derukstekan (II, 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 HR+/HER2+ po zakończeniu CHT skojarzonej z leczeniem anty-HER2 należy

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

**Pierwsza 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: 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**

T-DM1: 3,6 mg/kg dzień 1. co 21 dni

PXL/T

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

T: 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  
lub

T: 600 mg s.c. 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.* dni 1. i 8. co 21 dni

lub

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

T: 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni

KAP/T

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

T: 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni

LAP/KAP\*

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

LAP/T\*

LAP: 1000 mg *p.o.* dziennie, dni 1.–21.T: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 21 dni  
lub

T: 600 mg s.c. dzień 1. co 21 dni

Neratynib + KAP\*

Neratynib: 240 mg *p.o.* dziennie, dni 1.–21.KAP: 750 mg/m<sup>2</sup> *p.o.* 2 × dziennie, dni 1.–14. co 21 dni

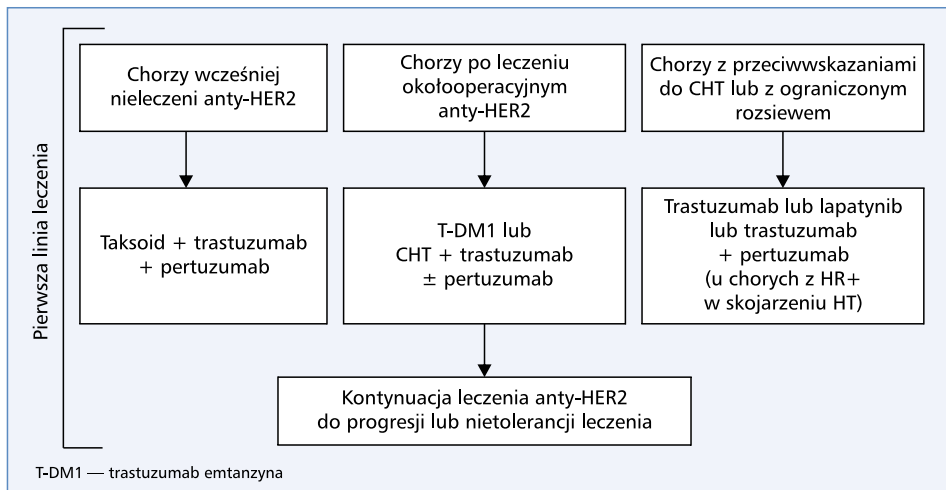
Tukatynib + T + KAP\*

Tukatynib: 300 mg *p.o.* 2 × dziennie, dni 1.–21.T: 8 mg/kg *i.v.* (dawka nasycająca) dzień 1. → 6 mg/kg *i.v.* dzień 1. (dawka podtrzymująca) co 21 dni  
lubKAP: 1000 mg/m<sup>2</sup> *p.o.* 2 × dziennie, dni 1.–14. co 21 dni

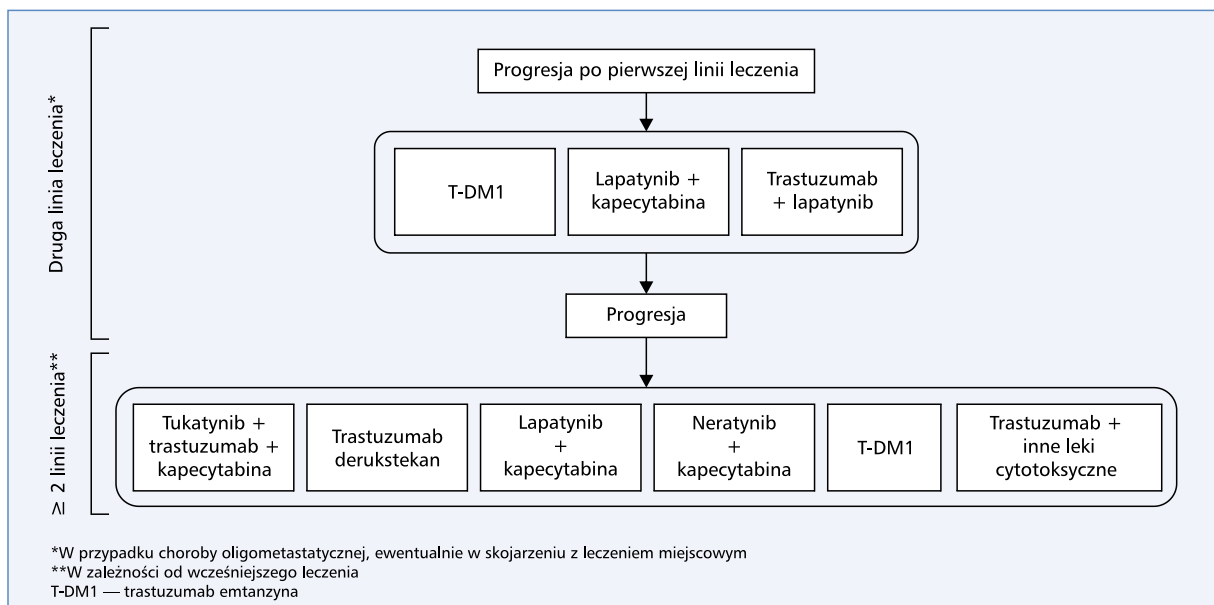
Trastuzumab derukstekan\*: 5,5 mg/kg dzień 1. co 21 dni

\*Należy sprawdzić aktualne zasady refundacji leków w Polsce

DXL — docetaksel; KAP — kapecytabina; LAP — lapatynib; P — pertuzumab; PXL — paklitaksel; 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; T-DM1 — trastuzumab emtanzyna; VRB — winorelbina



Rycina 12. Schemat leczenia pierwszej linii w zaawansowanym raku piersi z cechą HER2+



Rycina 13. Schemat leczenia drugiej i kolejnych linii w zaawansowanym raku piersi z cechą HER2+

kontynuować leczenie anty-HER2 w skojarzeniu z HT (III, B).

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

Oporność na HT może mieć charakter pierwotny i wtórny. Pierwotna oporność oznacza nawrót nowotworu w ciągu pierwszych 2 lat HT pooperacyjnej, a w zaawansowanym raku — progresję podczas pierwszych 6 miesięcy HT pierwszorazowej. Jako wtórną oporność określa się nawrót nowotworu po ponad 2 latach HT pooperacyjnej lub po upływie 12 miesięcy od jej zakończenia, a w zaawansowanym raku piersi — progresję później niż w ciągu pierwszych 6 miesięcy HT. U chorych

opornych na HT, podobnie jak w rakach HR-, stosuje się CHT. Decyzja o wyborze jedno- lub wielolekowej CHT zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej. Sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków pozwala — w porównaniu ze schematami wielolekowymi — uzyskać podobną skuteczność przy mniejszej toksyczności i jest preferowane [147]. Wielolekowa CHT ma zastosowanie jedynie w sytuacji, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi. W rozsiałym raku piersi stosuje się antracykliny, taksoidy, kapecytabinę, winorelbinę, erybulinę (nierefundowana w Polsce), pochodne platyny, gemcytabinę, cyklofosamid i metotreksat (tab. 22).

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

Monoterapia	Schematy wielolekowe (do stosowania wyłącznie w wybranych przypadkach)
<b>DOX</b> 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	<b>AC</b> 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
<b>EPI</b> 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	<b>EC</b> EPI 75–90 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
<b>PXL</b> 80 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	<b>CMF</b> CTX 100 mg/m <sup>2</sup> <i>p.o.</i> dni 1.–14. MTX 40 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dni 1. i 8. FU 600 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dni 1. i 8. co 28 dni
<b>DXL</b> 60–100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. co 21 dni	<b>NA</b> VRB 25 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dni 1. i 8. DOX 50 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. lub 25–30 mg/m <sup>2</sup> dni 1. i 8. co 21 dni
<b>KAP</b> 850–1250 mg/m <sup>2</sup> <i>p.o.</i> 2 × dziennie, dni 1.–14. co 21 dni	<b>MC<sup>1</sup></b> Doksorubicyna liposomalna 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
<b>GCB</b> 800–1200 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dni 1., 8., i 15. co 28 dni	<b>NK</b> VRB 80 mg <i>p.o.</i> dni 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, dni 1.–14. co 21 dni
<b>VRB</b> 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	<b>DXL/KAP</b> DXL: 75 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dzień 1. KAP: 950 mg/m <sup>2</sup> <i>p.o.</i> 2 × dziennie, dni 1.–14. co 21 dni
<b>Erybulina*</b> 1,4 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dni 1. i 8. co 21 dni	<b>Nab-PXL/ATEZO*</b> (w TNBC z ekspresją PDL1 <sup>2</sup> ) NAB-PXL: 100 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dni 1., 8. i 15. ATEZO: 840 mg <i>i.v.</i> dni 1. i 15. co 28 dni
<b>CBDCA</b> AUC6 <i>i.v.</i> dzień 1. co 21–28 dni lub AUC2 <i>i.v.</i> dzień 1. co 7 dni	<b>Schematy metronomiczne</b>
<b>Cisplatyna</b> 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	<b>CTX</b> 50 mg <i>p.o.</i> dziennie, leczenie bez przerw
<b>Nab-PXL*</b> 100–125 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> dni 1., 8. i 15. co 28 dni	<b>CTX + MTX</b> CTX 50 mg <i>p.o.</i> dziennie i MTX 5 mg 2 × w tygodniu, leczenie bez przerw
<b>Sacituzumab govitecan-hziy</b> (w TNBC) 10 mg/kg <i>i.v.</i> dni 1. i 8. co 21 dni	<b>KAP</b> 500 mg <i>p.o.</i> 3 × dziennie po posiłku, leczenie bez przerw
	<b>VRB</b> 50 mg <i>p.o.</i> (poniedziałek, środa, piątek) 30 mg <i>p.o.</i> co 2. dzień (u chorych w podeszłym wieku)
	<b>VK</b> 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
	<b>VEK</b> 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 aktualne zasady refundacji leków w Polsce

<sup>1</sup>Leczenie z użyciem antracyklin liposomalnych należy rozważyć u chorych z obciążeniami kardiologicznymi<sup>2</sup>Ocena ekspresji PD-L1 na komórkach układu immunologicznego w mikrośrodowisku guza; test VENTANA SP142 IHC ≥ 1% punkt odcięciaATEZO — atezolizumab; CBDCA — karboplatyna; CTX — cyklofosamid; DOX — doksorubicyna; DXL — docetaksel; EPI — epirubicyna; FU — fluorouracyl; KAP — kapecytabina; MTX — metotreksat; Nab-PXL — paklitaksel w postaci nanocząsteczkowego kompleksu z albuminą; PXL — paklitaksel; TNBC (*triple-negative breast cancer*) — trójujemny rak piersi; VRB — winorelbina

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 RT obejmującej serce lub obciążonych wysokim ryzykiem (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>. W trakcie leczenia antracyklinami należy monitorować czynność serca.

Względnie dobry efekt paliatywny można uzyskać przy zastosowaniu metronomicznej CHT niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny [148]. Metoda ta wydaje się szczególnie uzasadniona u chorych, które nie wymagają uzyskania szybkiego zmniejszenia masy nowotworu.

U chorych na trójjemnego raka piersi po wcześniejszej CHT uzupełniającej z użyciem antracyklin i ewentualnie taksoidów karboplatyna i docetaksel wykazują podobną skuteczność, przy lepszej tolerancji karboplatyny, przy czym w podgrupie chorych z dziedziczną mutacją *BRCA1/2* karboplatyna pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi [149]. U chorych na raka HER2- (trójjemnego lub HR+, opornego na HT) z dziedziczną mutacją *BRCA1/2* zastosowanie inhibitorów PARP (olaparybu lub talazoparybu; leki nierefundowane) w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia pozwala w porównaniu ze standardową CHT jednolekową uzyskać dłuższy PFS, przy mniejszej toksyczności, lepszej jakości życia i podobnym OS [17, 150] (tab. 23). W pierwszej linii leczenia chorych na raka trójjemnego dodanie do nab-paklitakselu przeciwciała anty-PD-L1 — atezolizumabu (lek nierefundowany) — pozwala uzyskać dłuższy PFS, szczególnie w podgrupie chorych z ekspresją PD-L1 [15]. U chorych na raka trójjemnego po wielu liniach leczenia uzyskuje się około 30% odpowiedzi pod wpływem leku sacituzumab-govitecan-hziy, który jest koniugatem przeciwciała przeciwko ludzkiemu antygenowi powierzchniowemu trofoblastu-2 i SN-38 (aktywnego metabolitu irynotekanu) [151]. Lek ten nie jest refundowany.

#### Rekomendacje

- U większości chorych otrzymujących CHT preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków (I, A).
- Wielolekową CHT można rozważyć jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B).
- U chorych z nawrotem po wcześniejszej pooperyacyjnej CHT zawierającej antracykliny lub taksoidy można rozważyć zastosowanie kapecytabiny, winorelbiny lub erybuliny (lek nierefundowany). Antracykliny lub taksoidy można zastosować ponownie, jeżeli od zakończenia ich podawania minęło co najmniej 12 miesięcy i (w przypadku antracyklin)

**Tabela 23. Leki ukierunkowane molekularnie (inhibitory PARP) stosowane u chorych na zaawansowanego raka piersi z obecnością mutacji greminalnej *BRCA1/2***

Lek	Dawkowanie
Olaparyb*	300 mg p.o. 2 × dziennie co 28 dni
Talazoparyb*	1 mg p.o. dziennie co 28 dni

\*Należy sprawdzić aktualne zasady refundacji leków w Polsce

- nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka życiowa (III, 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 z ekspresją PD-L1 w pierwszorazowym leczeniu można zastosować skojarzenie nab-paklitakselu i atezolizumabu (I, B).
- U chorych na raka trójjemnego lub na podłożu mutacji *BRCA1/2* w pierwszorazowym leczeniu można zastosować pochodne platyny (II, B).
- U chorych na raka HER2- na podłożu mutacji *BRCA1/2* w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia można zastosować inhibitory PARP (I, B).

#### Specjalne sytuacje kliniczne

U chorych na raka piersi z cechą HER2+ z przerzutami w 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) [152].

U mężczyzn chorych na raka piersi HR+ lekiem o najlepiej poznanej skuteczności jest tamoksyfen [153, 154]. U chorych z przeciwwskazaniami lub z progresją po leczeniu tamoksyfenem korzyść kliniczną można uzyskać pod wpływem IA, ale zawsze w połączeniu z analogiem GnRH lub orchidektomią [155].

#### Rekomendacje

- U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów (tzw. choroba oligometastatyczna) oprócz leczenia systemowego można rozważyć miejscowe leczenie ablastyczne (chirurgia, RT stereotaktyczna, termoablacja, CHT dotętnicza) (III, C).
- U chorych na raka piersi z cechą HER2+ z przerzutami w mózgu, u których nie doszło do progresji w ogniskach pozaczaszkowych, po leczeniu miejscowym należy rozważyć kontynuację leczenia anty-HER2 (III, C).
- Jeśli przerzutom w mózgu towarzyszy równoczesna progresja pozaczaszkowa, oprócz leczenia miejscowego należy rozważyć kolejną linię leczenia systemowego (III, C).

— U mężczyzn chorych na raka piersi z cechą HR+ w pierwszej linii leczenia należy stosować tamoksyfen (III, A), a w przypadku przeciwwskazań lub progresji po jego zastosowaniu — IA w skojarzeniu z analogiem GnRH lub kastracją chirurgiczną (III, C).

#### Leczenie wspomagające w przerzutach kostnych

Bisfosfoniany stosowane u chorych z przerzutami w kościach obniżają ryzyko oraz opóźniają wystąpienie związanych z nimi powikłań, zmniejszają nasilenie bólu i poprawiają jakość życia [156–158]. Oprócz przerzutów w kościach wskazaniem do stosowania bisfosfonianów (w formie dożylniej) są ostra hiperkalcemia (stężenie wapnia w surowicy krwi > 3 mmol/l) oraz towarzyszące jej wielonarządowe objawy kliniczne. Jeżeli nie ma przeciwwskazań, bisfosfoniany stosuje się w skojarzeniu z preparatami wapnia (1200–1500 mg dziennie) i witaminą D3 (400–800 j.m. dziennie) (II, A). Dawkę i czas podawania bisfosfonianów należy dostosować do parametrów czynności nerek. Głównymi przeciwwskazaniami do stosowania bisfosfonianów są niewydolność nerek (stężenie kreatyniny > 3,0 mg/dl) oraz czynne procesy zapalne i planowane zabiegi inwazyjne w obrębie szczęki lub żuchwy. Najważniejszymi działaniami niepożądanymi leczenia bisfosfonianami są uszkodzenie nerek i martwica kości żuchwy. Bisfosfoniany stosuje się w następujących dawkach: kwas zoledronowy 4 mg *i.v.*, wlew 15-minutowy co 3–12 tygodni [159]; kłodronian 1600 mg *p.o.* (w 1–2 dawkach) codziennie. Optymalny czas trwania terapii bisfosfonianami nie został ustalony.

Denosumab — przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw ligandowi receptora RANK (lek nierefundowany) — zmniejsza ryzyko i opóźnia występowanie powikłań kostnych w porównaniu z zoledronianem, ale nie ma istotnego wpływu na PFS i OS [160]. Podczas stosowania denosumabu częściej niż w przypadku zoledronianu występują hipokalcemia oraz martwica kości szczęki, natomiast w przypadku niewydolności nerek nie ma potrzeby modyfikowania dawki. Denosumab podaje się w dawce 120 mg co 4 tygodnie w iniekcji podskórnej, w skojarzeniu z preparatami wapnia i witaminą D3. Optymalny czas leczenia nie jest określony.

#### Rekomendacje

- U chorych z przerzutami w kościach należy stosować leki modyfikujące metabolizm kostny (bisfosfoniany, denosumab) (I, A).
- Podstawą kwalifikacji do stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny jest rozpoznanie przerzutów w kościach w badaniu radiologicznym (RTG, TK, MR). Leków tych nie należy stosować, jeśli zmiany w kościach widoczne są wyłącznie w scyntygrafii (III, B).
- Leki modyfikujące metabolizm kostny można łączyć z leczeniem przeciwnowotworowym (III, A).

- Leki modyfikujące metabolizm kostny należy stosować razem z preparatami wapnia i witaminą D3 (II, A).
- Przed rozpoczęciem stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny należy przeprowadzić sanację jamy ustnej (III, A).
- Podczas stosowania leków modyfikujących metabolizm kostny należy — w miarę możliwości — unikać zabiegów dentystycznych naruszających ciągłość błony śluzowej. Jeśli wykonanie takiego zabiegu jest konieczne, należy przerwać stosowanie bisfosfonianów na okres co najmniej 4 tygodni przed zabiegiem i 4 tygodni po jego wykonaniu. 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 (III, A).

#### Leczenie wspomagające chorych otrzymujących leczenie systemowe

Postępowanie wspomagające zostało opisane w części dotyczącej leczenia raka piersi w stopniach I–III.

#### Rola innych metod leczenia

U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów w mózgu, w dobrym stanie ogólnym i bez pozamózgowych ognisk nowotworu najlepsze efekty przynosi resekcja zmian lub radiochirurgia. W przypadku mnogich przerzutów stosuje się RT całego mózgu lub leczenie objawowe. Radioterapia pozwala uzyskać dobry efekt paliatywny w nieoperacyjnych wznowach miejscowych i regionalnych, zespołach uciskowych oraz w bolesnych lub zagrażających złamaniem przerzutach w kościach. W przypadku przerzutów w kościach pojedyncze wysokie dawki RT są równie skuteczne co schematy frakcjonowane i mniej od nich uciążliwe [161].

Leczenie radioizotopami stosuje się w mnogich bolesnych przerzutach, zwłaszcza niekwalifikujących się do RT. Postępowanie to wykorzystywane jest jednak rzadko w związku ze znaczną toksycznością hematologiczną, mogącą utrudniać podanie kolejnych linii leczenia systemowego [162].

U chorych z nowotworowym objawowym wysiękiem w jamie opłucnej oprócz leczenia systemowego stosuje się drenaż jamy opłucnej z ewentualną pleurodezą z użyciem talku. Drenaż, ewentualnie z podaniem bleomycyny, lub perikardiocentezę przeprowadza się w przypadku wysięku nowotworowego do worka osierdziowego.

Paliatywne leczenie chirurgiczne obejmuje zabiegi łagodzące, na przykład wycięcie wrzodziejących zmian, zespolenie patologicznych złamań kości czy wytworzenie przetoki pokarmowej.

Rola amputacji piersi u chorych w stadium rozsiewu nie jest jednoznacznie określona i nie ma podstaw do jej rutynowego wykonywania [163, 164]. Amputację paliatywną (tzw. amputację toaletową) przeprowadza się w celu usunięcia krwawiącego lub owrzodzonego



guza pierwotnego u chorych po niepowodzeniu leczenia systemowego i RT.

### Rekomendacje

- U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów w mózgu, w dobrym stanie ogólnym i bez pozamózgowych ognisk nowotworu leczeniem z wyboru jest resekcja zmian lub RT stereotaktyczna (II, B).
- W przypadku mnogich przerzutów w mózgu 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 (II, A).
- W RT ograniczonych przerzutów kostnych zaleca się stosowanie pojedynczych wysokich dawek (I, B).
- W mnogich bolesnych przerzutach kostnych, zwłaszcza niekwalifikujących się do RT, można zastosować leczenie radioizotopami (II, B).
- W ograniczonych przerzutach w płucach, wątrobie i kościach można zastosować RT stereotaktyczną (II, B).
- U chorych w stadium rozsiewu pierwotnego rutynowe wykonywanie amputacji piersi jest nieuzasadnione (II, C).
- Paliatywne leczenie chirurgiczne można zastosować 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. Jej celem 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. Pomoc psychologiczna powinna dotyczyć zarówno chorej, jak i jej bliskich. Wykorzystuje się metody psychoedukacji, krótko- i długotrwałą terapię indywidualną chorych i ich rodzin oraz społeczną aktywność w grupach wsparcia.

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

- uzyskanie pełnej sprawności ruchowej w obrębie pasa barkowego po chirurgicznym leczeniu raka piersi;
- zapobieganie wtórnym obrzękom limfatycznym kończyny po stronie operowanej;
- prowadzenie kompleksowej terapii zachowawczej obręzków;
- zapobieganie i leczenie zachowawcze 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 rehabilitacji fizycznej i psychicznej (III, A).
- Pomoc psychologiczna w formie psychoedukacji, krótko- i długotrwałej terapii indywidualnej oraz społecznej aktywności w grupach wsparcia powinna dotyczyć zarówno chorej, jak i jej bliskich (III, A).
- Rehabilitacja fizyczna powinna obejmować zapobieganie wtórnym obrzękom limfatycznym kończyny po stronie operowanej, uzyskanie pełnej sprawności ruchowej w obrębie pasa barkowego po leczeniu chirurgicznym, kompleksową terapię zachowawczą obręzków oraz zapobieganie i leczenie zachowawcze wad postawy wynikających z amputacji piersi (III, A).
- W ramach rehabilitacji należy zapewnić dobór zewnętrznych protez piersi, peruk w trakcie CHT oraz rękawów uciskowych po terapii obrzęku limfatycznego kończyn górnych (IV, A).
- Niezależnie od leczenia niekorzystnych następstw terapii onkologicznej konieczne jest zapewnienie możliwości usprawniania w przebiegu ewentualnych chorób współistniejących; rozpoznanie raka piersi nie stanowi przeciwwskazania do stosowania fizjoterapii (III, A).

## Modyfikacja stylu życia po rozpoznaniu raka piersi

Aktywność fizyczna o umiarkowanej intensywności, zarówno przed, jak i po rozpoznaniu nowotworu, zmniejsza ryzyko zgonu i zgonu z powodu raka piersi [165]. Zwiększenie aktywności fizycznej u chorych na raka piersi poprawia także jakość życia, stan emocjonalny i aktywność społeczną chorych oraz zmniejsza niepokój [166]. Przyrost masy ciała pogarsza rokowanie. W porównaniu z chorymi utrzymującymi wyjściową masę ciała ( $\pm 5\%$ ) przyrost masy ciała po rozpoznaniu raka piersi o  $\geq 10\%$  wiąże się ze wzrostem względnego ryzyka zgonu o 23% (różnica znamienne) i wzrostem ryzyka zgonu z powodu raka piersi o 17% (różnica nieznamienna) [167].

Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej u kobiet po leczeniu z powodu raka piersi znacząco zwiększa ryzyko nawrotu raka piersi [168].

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 efektami leczenia są sprzeczne.

U chorych palących tytoń zaprzestanie palenia po rozpoznaniu raka piersi znacząco poprawia 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 [169].

U chorych na nowotwory nie ma zasadniczych przeciwwskazań do szczepień ochronnych, z wyjątkiem okresów głębokiej immunosupresji związanej z leczeniem.

### Rekomendacje

- Chorym po rozpoznaniu raka piersi należy zalecić regularną aktywność fizyczną (II, B).
- Chorym należy zalecić zapobieganie przyrostowi masy ciała i utrzymanie wskaźnika masy ciała w przedziale 20–25 (II, B).
- U chorych po leczeniu z powodu raka piersi przeciwwskazane jest stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (I, A).
- Chorym należy zalecić ograniczenie spożycia alkoholu (III, A).
- Palącym chorym należy zalecić zaprzestanie palenia tytoniu i udzielić im pomocy w wyjściu z nałogu (II, A).
- U chorych na raka piersi nie ma przeciwwskazań do szczepień ochronnych (II, B).

### Obserwacja po leczeniu

Badania kontrolne po leczeniu pierwotnym z powodu raka piersi mają na celu wczesne wykrycie miejscowego i regionalnego nawrotu choroby oraz nowotworów wtórnych, obserwację w kierunku późnych powikłań, poradnictwo psychologiczne i społeczne (w tym zachęcanie do aktywności fizycznej, abstynencji tytoniowej i utrzymania właściwej masy ciała), motywowanie chorych do kontynuowania długotrwałego leczenia uzupełniającego, a także ocenę późnych wyników leczenia. Większość nawrotów raka piersi wykrywa się na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego oraz MG [170–172] i te trzy elementy są nieodzowną częścią badań kontrolnych [173, 174]. Wykonywanie rozszerzonego zakresu badań obrazowych lub laboratoryjnych w celu wcześniejszego wykrycia bezobjawowych przerzutów odległych nie ma istotnego wpływu na czas i jakość życia [174]. Szczegółowe zasady dotyczące obserwacji chorych po leczeniu przedstawiono w tabeli 24.

### Rekomendacje

- U chorych po leczeniu z intencją radykalną zaleca się comiesięczne samobadanie piersi, okresową kontrolę lekarską obejmującą badanie podmiotowe

Tabela 24. Zalecenia dotyczące obserwacji po leczeniu radykalnym z powodu raka piersi

Badania zalecane	Częstość
Samobadanie	Co miesiąc
Wywiad i badanie przedmiotowe, edukacja chorych w zakresie typowych objawów nawrotu nowotworu	Pierwsze 2 lata co 3–4 miesiące <sup>1</sup> 3–5 lat co 6–8 miesięcy > 5 lat co 12 miesięcy
MG <sup>2</sup> (w razie potrzeby uzupełniona o USG)	Co 12 miesięcy U chorych po BCT pierwsze badanie po 6 miesiącach
Badania obrazowe i laboratoryjne	Tylko ze wskazań klinicznych
Ocena stanu mineralizacji kości (densytometria) <sup>3</sup>	Co 12–24 miesiące
Ocena masy ciała	Zalecane utrzymanie wskaźnika masy ciała w przedziale 20–25
<b>Badania niezalecane</b>	
Morfologia krwi	
Badania biochemiczne krwi	
Krążące markery nowotworowe	
Badanie RTG klatki piersiowej	
Inne badania obrazowe (TK, MR, PET)	
USG przezpochwowa <sup>4</sup>	

<sup>1</sup>W przedinwazyjnym 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>Dotyczy chorych o wysokim ryzyku osteoporozy związanej z leczeniem inhibitorami aromatazy lub z zahamowaniem czynności hormonalnej jajników — patrz leczenie wspomagające

<sup>4</sup>U chorych bez objawów ze strony narządu rodowego nie ma wskazań do USG przezpochwowej oraz biopsji endometrium

Wyjaśnienia skrótów znajdują się w tekście

i przedmiotowe oraz powtarzaną co rok MG, 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 cech klinicznych sugerujących nawrót nowotworu (IV, B).

## Konflikt interesów

JJ — funkcje doradcze: AstraZeneca, BMS, Pfizer, MSD, Takeda; koszty podróży: Roche, Pfizer. MK — funkcje doradcze: Pierre Fabre, AstraZeneca, Roche, Novartis, Lilly. RD — wyjazdowe stypendia naukowe: Roche, Teva, GSK, Pfizer, AstraZeneca; członkostwo w radach naukowych: AstraZeneca, Novartis, Teva, Roche, Lilly. ESK — honoraria: Amgen, AstraZeneca, Clinigen, Egis, Eli Lilly, Genomic Health, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sandoz, TLC Biopharmaceuticals; koszty podróży: Amgen, AstraZeneca, Egis, Novartis, Pfizer, Roche; badania kliniczne: Amgen, AstraZeneca, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, Samsung; pakiet akcji: Eli Lilly. PW — konsultant, wykładowca: Roche, Pfizer, Novartis, Eli Lilly, AstraZeneca. BBB, AJ, WO, HTK — nie zgłaszają konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

- Didkowska J, Wojciechowska U, Czaderny K, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2019.
- Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(9): 1165–1172, doi: [10.1016/S1470-2045\(20\)30398-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30398-3), indexed in Pubmed: [32800099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800099/).
- Perry N, Broeders M, de Wolf C. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis European Commission. Ed. 4. European Commission, Office for Official Publications of the European Communities, Luksemburg 2006.
- Spak DA, Plaxco JS, Santiago L, et al. BI-RADS fifth edition: A summary of changes. *Diagn Interv Imaging.* 2017; 98(3): 179–190, doi: [10.1016/j.diii.2017.01.001](https://doi.org/10.1016/j.diii.2017.01.001), indexed in Pubmed: [28131457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131457/).
- Brożek I, Limon J. Poradnictwo genetyczne w dziedzicznym raku piersi. In: Jassem J, Krzakowski M (ed.). *Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy.* Via Medica, Gdańsk. 2009: 20–31.
- 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).
- 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/).
- 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/).
- Antoniou AC, Hardy R, Walker L, et al. Predicting the likelihood of carrying a BRCA1 or BRCA2 mutation: validation of BOADICEA, 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/).
- 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/).
- 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. *J Clin Oncol.* 2005; 23(33): 8469–8476, doi: [10.1200/jco.2004.00.4960](https://doi.org/10.1200/jco.2004.00.4960).
- 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/).
- Mavaddat N, Antoniou AC, Mooij TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy, natural menopause, and breast cancer risk: an international prospective cohort of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2020; 22(1): 8, doi: [10.1186/s13058-020-1247-4](https://doi.org/10.1186/s13058-020-1247-4), indexed in Pubmed: [31948486](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31948486/).
- Tan PH, Ellis I, Allison K, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the breast. *Histopathology* 2020; 77: 181–185.
- Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(22): 2108–2121, doi: [10.1056/NEJMoa1809615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615), indexed in Pubmed: [30345906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345906/).
- Wang M, Li J, Huang J, et al. The Predictive Role of Mutation Status on Inhibitors in Breast Cancer Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 1598037, doi: [10.1155/2020/1598037](https://doi.org/10.1155/2020/1598037), indexed in Pubmed: [32461963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32461963/).
- Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): 523–533, doi: [10.1056/NEJMoa1706450](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706450), indexed in Pubmed: [28578601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578601/).
- Wolff A, Hammond M, Allison K, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2018; 142(11): 1364–1382, doi: [10.5858/arpa.2018-0902-sa](https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0902-sa).
- Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007; 25(28): 4414–4422, doi: [10.1200/JCO.2007.10.6823](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.6823), indexed in Pubmed: [17785706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17785706/).
- Ellis MJ, Tao Yu, Luo J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(19): 1380–1388, doi: [10.1093/jnci/djn309](https://doi.org/10.1093/jnci/djn309), indexed in Pubmed: [18812550](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18812550/).
- Amin BA, Edge SB. *AJCC cancer staging manual.* 8th ed. Springer, New York 2017.
- Miller BT, Abbott AM, Tuttle TM. The influence of preoperative MRI on breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(2): 536–540, doi: [10.1245/s10434-011-1932-8](https://doi.org/10.1245/s10434-011-1932-8), indexed in Pubmed: [21751044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751044/).
- 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/).
- 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/).
- 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/).
- 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/).
- 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/).
- 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.
- Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006; 98(3): 267–274, doi: [10.1007/s10549-006-9159-2](https://doi.org/10.1007/s10549-006-9159-2), indexed in Pubmed: [16555126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16555126/).

30. Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, et al. The requirements of a specialist breast centre. *Breast*. 2020; 51: 65–84, doi: [10.1016/j.breast.2020.02.003](https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.02.003), indexed in Pubmed: [32217457](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217457/).
31. 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/).
32. Goodwin A, Parker S, Ghera D, et al. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 11: CD000563.
33. 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/).
34. 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/).
35. 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/).
36. 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/).
37. 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/).
38. Cuzick J, Sestak I, Pinder S, 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).
39. Margolese R, Cecchini R, Julian T, 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. *The Lancet*. 2016; 387(10021): 849–856, doi: [10.1016/s0140-6736\(15\)01168-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01168-x).
40. 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/).
41. 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/).
42. 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/).
43. 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/).
44. 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/).
45. Donker M, Tienhoven Gv, Straver M, 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).
46. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(4): 297–305, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70035-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70035-4), indexed in Pubmed: [23491275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23491275/).
47. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Members of the St. Gallen International Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2019. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol*. 2019; 30(10): 1541–1557, doi: [10.1093/annonc/mdz235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz235), indexed in Pubmed: [31373601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31373601/).
48. 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: 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/).
49. 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/).
50. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2020; 395: 1613–1626, doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30932-6).
51. Bartelink H, Maingon P, Poortmans P, et al. 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. *The Lancet Oncology*. 2015; 16(1): 47–56, doi: [10.1016/s1470-2045\(14\)71156-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71156-8).
52. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet*. 2019; 394(10215): 2155–2164, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32514-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32514-0), indexed in Pubmed: [31813636](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813636/).
53. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. RAPID Trial Investigators. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10215): 2165–2172, doi: [10.1016/S0140-6736\(19\)32515-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32515-2), indexed in Pubmed: [31813635](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813635/).
54. Whelan TJ, Olivetto IA, Levine MN, et al. MA.20 Study Investigators. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 373(4): 307–316, doi: [10.1056/NEJMoa1415340](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415340), indexed in Pubmed: [26200977](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200977/).
55. 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. 2014; 383: 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/).
56. Wang SL, Fang H, Song YW, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(3): 352–360, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30813-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30813-1), indexed in Pubmed: [30711522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30711522/).
57. 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/).
58. 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/).
59. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018; 19: 27–39.
60. 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/).
61. Albain K, Barlow W, Ravdin P, et al. 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).
62. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379(2): 111–121, doi: [10.1056/NEJMoa1804710](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804710), indexed in Pubmed: [29860917](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29860917/).

63. Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(8): 717–729, doi: [10.1056/NEJMoa1602253](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602253), indexed in Pubmed: 27557300.
64. 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/ndu053](https://doi.org/10.1093/annonc/ndu053), indexed in Pubmed: 24562447.
65. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. 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).
66. Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. Miller TW (ed.). *PLoS ONE*. 2014; 9: e88238.
67. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(4): 345–352, doi: [10.1016/S1470-2045\(11\)70373-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70373-4), indexed in Pubmed: 22265697.
68. Pagani O, Regan MM, Walley 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.
69. 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: 107–118, doi: [10.1056/NEJMoa1404037](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404037), indexed in Pubmed: 24881463.
70. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists During Chemotherapy for Preservation of Ovarian Function and Fertility in Premenopausal Patients With Early Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient-Level Data. *J Clin Oncol*. 2018; 36(19): 1981–1990, doi: [10.1200/JCO.2018.78.0858](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.0858), indexed in Pubmed: 29718793.
71. 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 "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer*. 2006; 106(10): 2095–2103, doi: [10.1002/cncr.21872](https://doi.org/10.1002/cncr.21872), indexed in Pubmed: 16598749.
72. 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.
73. 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: 1527–1532, doi: [10.1023/a:1013128213451](https://doi.org/10.1023/a:1013128213451), indexed in Pubmed: 11822750.
74. 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: 1341–1352, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1), indexed in Pubmed: 26211827.
75. 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.
76. Jakesz R, Greil R, Gnani 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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. *N Engl J Med*. 1995; 332(14): 901–906, doi: [10.1056/NEJM199504063321401](https://doi.org/10.1056/NEJM199504063321401), indexed in Pubmed: 7877646.
83. Del Ma, De PI, 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: 1863–1872, doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)62048-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62048-1), indexed in Pubmed: 25740286.
84. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, et al. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials-USOR 06-090, NSABP B-46-I/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), indexed in Pubmed: 28398846.
85. 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.
86. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019; 393(10179): 1440–1452, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)33137-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33137-4), indexed in Pubmed: 30739743.
87. Golshan M, Cirincione CT, Sikov WM, et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015; 33(1): 13–21, doi: [10.1200/JCO.2014.57.0572](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.0572), indexed in Pubmed: 25092775.
88. Tung N, Arun B, Hacker MR, et al. TBCRC 031: Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Cisplatin Versus Doxorubicin-Cyclophosphamide in Germline Carriers With HER2-Negative Breast Cancer (the INFORM trial). *J Clin Oncol*. 2020; 38(14): 1539–1548, doi: [10.1200/JCO.19.03292](https://doi.org/10.1200/JCO.19.03292), indexed in Pubmed: 32097092.
89. Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrightNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(4): 497–509, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30111-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30111-6), indexed in Pubmed: 29501363.
90. Loibl S, Weber KE, Timms KM, et al. Survival analysis of carboplatin added to an anthracycline/taxane-based neoadjuvant chemotherapy and HRD score as predictor of response-final results from GeparSixto. *Ann Oncol*. 2018; 29(12): 2341–2347, doi: [10.1093/annonc/ndy460](https://doi.org/10.1093/annonc/ndy460), indexed in Pubmed: 30335131.
91. 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.
92. 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: 1021–1028, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)61094-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61094-6), indexed in Pubmed: 23871490.
93. 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.
94. 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 randomized controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 640–647, doi: [10.1016/s1470-2045\(14\)70080-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70080-4).
95. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, et al. Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: The SOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4(9): 1199–1206, doi: [10.1001/jamaoncol.2018.1380](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1380), indexed in Pubmed: 29852043.

96. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. PHARE trial investigators, PHARE trial investigators. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14(8): 741–748, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70225-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70225-0), indexed in Pubmed: [23764181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23764181/).
97. Dieci MV, Conte P, Bisagni G, et al. Association of tumor-infiltrating lymphocytes with distant disease-free survival in the ShorTHER randomized adjuvant trial for patients with early HER2+ breast cancer. *Ann Oncol.* 2019; 30(3): 418–423, doi: [10.1093/annonc/mdz007](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz007), indexed in Pubmed: [30657852](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30657852/).
98. Earl HM, Hiller L, et al. Vallier A-L PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 506.
99. Taberner J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open.* 2016; 1(6): e000142, doi: [10.1136/esmoopen-2016-000142](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000142), indexed in Pubmed: [28848668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28848668/).
100. 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: 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/).
101. 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/).
102. 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/).
103. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. KATHERINE Investigators. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(7): 617–628, doi: [10.1056/NEJMoa1814017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814017), indexed in Pubmed: [30516102](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30516102/).
104. 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/).
105. Piccart M, Procter M, Fumagalli D i wsp. A randomised multi-center, double-blind, placebo-controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2019; abstract GS1-04*.
106. Martin M, Holmes F, Ejlersten B, et al. 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).
107. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2015; 386(10001): 1353–1361, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)60908-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60908-4).
108. 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/).
109. 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/).
110. Giordano S. Breast Cancer in Men. *N Engl J Med.* 2018; 378(24): 2311–2320, doi: [10.1056/nejmra1707939](https://doi.org/10.1056/nejmra1707939).
111. 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/).
112. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol.* 2016; 27(suppl 5): v119–v133, doi: [10.1093/annonc/mdw270](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw270), indexed in Pubmed: [27664248](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664248/).
113. Nangia J, Wang T, Osborne C, et al. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 317(6): 596–605, doi: [10.1001/jama.2016.20939](https://doi.org/10.1001/jama.2016.20939), indexed in Pubmed: [28196254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28196254/).
114. Tsuyuki S, Yamagami K, Yoshibayashi H, et al. Effectiveness and safety of surgical glove compression therapy as a prophylactic method against nanoparticle albumin-bound-paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Breast.* 2019; 47: 22–27, doi: [10.1016/j.breast.2019.06.008](https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.06.008), indexed in Pubmed: [31302389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302389/).
115. Grossmann M, Ramchand SK, Milat F, et al. Assessment and Management of Bone Health in Women With Oestrogen Receptor-Positive Breast Cancer Receiving Endocrine Therapy: Position Statement of the Endocrine Society of Australia, the Australian and New Zealand Bone & Mineral Society, the Australasian Menopause Society and the Clinical Oncology Society of Australia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018; 89: 280–296.
116. 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: 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/).
117. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, et al. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. *Ann Oncol.* 2003; 14(8): 1215–1221, doi: [10.1093/annonc/mdg347](https://doi.org/10.1093/annonc/mdg347), indexed in Pubmed: [12881382](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12881382/).
118. 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/).
119. 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/).
120. 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/).
121. 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. *Lancet.* 2016; 388: 2997–3005, doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32389-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32389-3).
122. Gibson LJ, Dawson CK, Lawrence DH, 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/).
123. Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 381(4): 307–316, doi: [10.1056/NEJMoa1903765](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903765), indexed in Pubmed: [31166679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166679/).
124. Turner NC, Finn RS, Martin M, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1925–1936, doi: [10.1056/NEJMoa1607303](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303), indexed in Pubmed: [27959613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959613/).
125. 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/).
126. 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: 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/).
127. 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/).
128. Cristofanilli M, Turner N, 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).
129. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epi-

- dermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2020; 36: 2465–2472.
130. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 6: 116-124.
  131. 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](#), indexed in Pubmed: [22149876](#).
  132. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for -Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(20): 1929–1940, doi: [10.1056/NEJMoa1813904](#), indexed in Pubmed: [31091374](#).
  133. Balduzzi S, Mantarro S, Guarnieri V, et al. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(6): CD006242, doi: [10.1002/14651858.CD006242.pub2](#), indexed in Pubmed: [24919460](#).
  134. Swain S, Miles D, Kim SB, et al. End-of-study analysis from the phase III, randomized, double-blind, placebo (Pla)-controlled CLEOPATRA study of first-line (1L) pertuzumab (P), trastuzumab (H), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2019; 37(15\_suppl): 1020, doi: [10.1200/jco.2019.37.15\\_suppl.1020](#).
  135. 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](#), indexed in Pubmed: [29112701](#).
  136. 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](#), indexed in Pubmed: [19786670](#).
  137. Johnston S, Pippen J, Pivov 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](#), indexed in Pubmed: [19786658](#).
  138. Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, et al. PERTAIN Study Group. First-Line Trastuzumab Plus an Aromatase Inhibitor, With or Without Pertuzumab, in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive and Hormone Receptor-Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer (PERTAIN): A Randomized, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018; 36(28): 2826–2835, doi: [10.1200/JCO.2017.76.7863](#), indexed in Pubmed: [30106636](#).
  139. Johnston SRD, Hegg R, Im SA, et al. Phase III, Randomized Study of Dual Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Blockade With Lapatinib Plus Trastuzumab in Combination With an Aromatase Inhibitor in Postmenopausal Women With HER2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: ALTERNATIVE. *J Clin Oncol.* 2018; 36(8): 741–748, doi: [10.1200/JCO.2017.74.7824](#), indexed in Pubmed: [29244528](#).
  140. Verma S, Miles D, Gianni L, 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](#), indexed in Pubmed: [23020162](#).
  141. Krop I, Kim SB, Martin A, 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](#).
  142. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 112(3): 533–543, doi: [10.1007/s10549-007-9885-0](#), indexed in Pubmed: [18188694](#).
  143. 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](#), indexed in Pubmed: [22689807](#).
  144. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(7): 597–609, doi: [10.1056/NEJMoa1914609](#), indexed in Pubmed: [31825569](#).
  145. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020; 382(7): 610–621, doi: [10.1056/NEJMoa1914510](#), indexed in Pubmed: [31825192](#).
  146. Saura C, Oliveira M, Feng YH, et al. Neratinib + capecitabine versus lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ metastatic breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-directed regimens: Findings from the multinational, randomized, phase III NALA trial. *J Clin Oncol.* 2019; 37(15\_suppl): 1002, doi: [10.1200/jco.2019.37.15\\_suppl.1002](#).
  147. Sledge GW, Neuberger D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol.* 2003; 21(4): 588–592, doi: [10.1200/JCO.2003.08.013](#), indexed in Pubmed: [12586793](#).
  148. 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](#), indexed in Pubmed: [26241939](#).
  149. Tutt A, Tovey H, Cheang MC, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med.* 2018; 24(5): 628–637, doi: [10.1038/s41591-018-0009-7](#), indexed in Pubmed: [29713086](#).
  150. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med.* 2018; 379(8): 753–763, doi: [10.1056/NEJMoa1802905](#), indexed in Pubmed: [30110579](#).
  151. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, et al. Sacituzumab govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(8): 741–751, doi: [10.1056/NEJMoa1814213](#), indexed in Pubmed: [30786188](#).
  152. Ramakrishna N, Temin S, Chandrapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with 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](#), indexed in Pubmed: [24799487](#).
  153. 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](#), indexed in Pubmed: [6824391](#).
  154. 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](#), indexed in Pubmed: [10902781](#).
  155. 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](#), indexed in Pubmed: [25850534](#).
  156. 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](#), indexed in Pubmed: [21343561](#).
  157. 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/jama-oncol.2016.6316](#), indexed in Pubmed: [28125763](#).
  158. 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](#).
  159. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 317(1): 48–58, doi: [10.1001/jama.2016.19425](#), indexed in Pubmed: [28030702](#).
  160. 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](#), indexed in Pubmed: [21060033](#).
  161. 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](#), indexed in Pubmed: [27663933](#).
  162. Finlay I, Mason M, 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](#).
  163. 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/).
164. Khan SA, Zhao F, Solin LJ, et al. A randomized phase III trial of the value of Elary local therapy for the intact primary tumor in patients with metastatic breast cancer: ECOG-ACRIN 2108. *J Clin Oncol* 2020; LBA2.
165. Lee J. A meta-analysis of the association between physical activity and breast cancer mortality. *Cancer Nurs*. 2019; 42(4): 271–285, doi: [10.1097/NCC.0000000000000580](https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000580), indexed in Pubmed: [29601358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29601358/).
166. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, et al. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 1: CD011292, doi: [10.1002/14651858.CD011292.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011292.pub2), indexed in Pubmed: [29376559](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29376559/).
167. 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/).
168. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et al. HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100(7): 475–482, doi: [10.1093/jnci/djn058](https://doi.org/10.1093/jnci/djn058), indexed in Pubmed: [18364505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18364505/).
169. 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/).
170. 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/).
171. 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/).
172. 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/).
173. 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/).
174. Jassem J, Duchnowska R, Kawecki A, et al. Badania kontrolne po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych. *Nowotwory J Oncol*. 2014; 64(5): 415–435, doi: [10.5603/njo.2014.0070](https://doi.org/10.5603/njo.2014.0070).



Tabela 12a. Grupy prognostycznego stopnia zaawansowania klinicznego (STAGE) według AJCC/UICC [21]

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 12a cd. Grupy prognostycznego stopnia zaawansowania klinicznego (STAGE) według AJCC/UICC [21]

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 12a cd. Grupy prognostycznego stopnia zaawansowania klinicznego (STAGE) według AJCC/UICC [21]

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 12a cd. Grupy prognostycznego stopnia zaawansowania klinicznego (STAGE) według AJCC/UICC [21]

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