



**Zastosowanie produktu leczniczego Etruzil[®] (letrozol)
w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego,
hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.**

Analiza problemu decyzyjnego.



Kraków, lipiec 2012



Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

EGIS Pharmaceutical PLC (Węgry)
ul. 17 Stycznia 45D
02-146 Warszawa

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.
Os. Mozarta 1/29
31 - 232 Kraków
e-mail: centrumhta@centrumhta.com
telefon: 0 607 345 792

Wkład pracy

[Redacted text block]

Konflikt interesów

Opracowanie finansowane przez EGIS Pharmaceutical PLC (Węgry)

[Redacted text block]

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania	4
Streszczenie	9
1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego.....	13
2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym.....	14
2.1. Opis problemu zdrowotnego	14
2.2. Klasyfikacja	14
2.3. Etiologia i czynniki ryzyka	19
2.4. Objawy i rozpoznanie	21
2.5. Epidemiologia.....	23
2.6. Rokowanie	28
2.7. Leczenie	31
2.8. Wytyczne praktyki klinicznej (<i>practice guidelines</i>)	38
3. Analizowana populacja	46
4. Oceniana interwencja.....	47
5. Komparatory – interwencje alternatywne	48
5.1. Potencjalne komparatory dla produktu leczniczego Etruzil®	48
5.2. Podsumowanie wyboru komparatorów	59
6. Efekty zdrowotne	63
7. Analiza rekomendacji technologii medycznych stosowanych w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie.....	64
7.1. Oceniana technologia medyczna oraz analogiczne technologie medyczne w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	64
7.2. Analiza rekomendacji dla ocenianej technologii medycznej oraz analogicznych technologii medycznych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii.....	65
8. Aspekty kosztowo-refundacyjne.....	71
8.1. Strategia finansowania ocenianej technologii lekowej.....	71
8.2. Koszt stosowania produktu leczniczego Etruzil®	73
8.3. Koszt stosowania anastrozolu.....	74
8.4. Koszt stosowania tamoksyfenu.....	76
8.5. Porównanie kosztów stosowania letrozolu (Etruzil®), anastrozolu i tamoksyfenu.....	77
8.6. Rynek sprzedaży letrozolu (Etruzil®), anastrozolu i tamoksyfenu.....	79
9. Podsumowanie.....	80
10. Bibliografia	84
11. Spis tabel i schematów	89
12. Aneks	91
12.1. Charakterystyka interwencji – produkt leczniczy Etruzil® (letrozol).....	91
12.2. Charakterystyka interwencji alternatywnej (komparator) – produkt leczniczy Arimidex® (anastrozol).....	93
12.3. Charakterystyka interwencji alternatywnej (komparator) – produkt leczniczy Nolvadex® (tamoksyfen)	95

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
ACS	ang. <i>American Cancer Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne
AJCC	ang. <i>The American Joint Committee on Cancer</i> ; Amerykańska Połączona Komisja do spraw Raka
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
aTNM	ang. <i>Autopsy classification The tumor-node-metastasis</i> ; Międzynarodowy System Klasyfikacji stopnia zaawansowania guzów litych - klasyfikacja na podstawie autopsji
BACC	Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą USG
Bcl2	ang. <i>B-cell lymphoma2</i> ; Grupa białek regulująca uwalnianie cytochromu c i AIF z mitochondriów
BCS	ang. <i>Breast-Conserving Surgery Rate</i> ; Odsetek zabiegów oszczędzających piersi
BCT	ang. <i>Breast-conserving therapy</i> ; Leczenie oszczędzające piersi
BIG 1-98	ang. <i>Breast International Group</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego stosowanie letrozolu z tamoksyfenem w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie
BMI	ang. <i>Body Mass Index</i> ; Wskaźnik masy ciała
CA 15-3	ang. <i>Cancer Antigen 15-3</i> ; Marker nowotworowy raka piersi
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CBCFS	ang. <i>Contralateral Breast Cancer Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od raka drugiej piersi

CEA	<i>ang. Carcinoembryonic Antigen;</i> Marker nowotworowy raka piersi
CHMP	<i>ang. Committee for Medicinal Products for Human Use;</i> Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
CMI	<i>ang. Cell Mediated Immunity;</i> Odporność komórkowa
CRR	<i>ang. Complete Response Rate;</i> Odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie
CTH	Chemioterapia
cTNM	<i>ang. Clinical classification the tumor-node-metastasis system;</i> Międzynarodowy System Klasyfikacji stopnia zaawansowania guzów litych- klasyfikacja kliniczna
CTX	Cyklofosfamid
DCIS	<i>ang. Ductal Carcinoma In Situ;</i> Rak przedinwazyjny przewodowy
DDFS	<i>ang. Distant Disease Free Survival;</i> Przeżycie wolne od odległych nawrotów choroby
DDP	Dwuchlorodwufenylotrójchloroetan
DFS	<i>ang. Disease Free Survival;</i> Przeżycie wolne od choroby nowotworowej
EBM	<i>ang. Evidence Based Medicine;</i> Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECCO	<i>ang. European Cancer Organisation;</i> Europejska Organizacja Onkologiczna
EMA	<i>ang. European Medicines Agency;</i> Europejska Agencja do spraw Leków
ER	Receptor estrogenowy
ESMO	<i>ang. European Society for Medical Oncology;</i> Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
5-FU	5-Fluorouracyl
FDA	<i>ang. Food and Drug Administration;</i> Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków
GnRH	<i>ang. Gonadotropin-releasing hormone;</i> Hormon gonadoliberyna

HAS	franc. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HER2	ang. <i>Human epidermal growth factor receptor – 2</i> ; Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IA	Inhibitory aromatazy
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecka Agencja Oceny Technologii Medycznych
KPS	ang. <i>Karnofsky Performance Status</i> ; Stan sprawności według wskaźnika Karnofsky'ego
LCIS	ang. <i>Lobular Carcinoma In situ</i> ; Rak przedinwazyjny zrazikowy
LHRH	ang. <i>Luteinizing hormone – releasing hormone</i> ; Hormon luliberyna
mg	Miligram
MMG	Mammografia
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> ; Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MSA	ang. <i>Mammary serum antygen</i> ; Surowiczy antygen piersi
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NC	ang. <i>No change</i> ; Brak zmian
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji <i>National Institutes of Health</i> , zajmujący się tematyką onkologiczną
NCIC CTG MA. 17	ang. <i>National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group</i> ; Akronim badania klinicznego porównującego stosowanie letrozolu z placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat
NHS	ang. <i>National Health Service</i> ; Narodowa Służba Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia i Jakości Klinicznej

NOS	<i>ang. Not otherwise specified;</i> Niesklasyfikowany
OS	<i>ang. Overall Survival;</i> Przeżycie całkowite
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	<i>ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;</i> Australijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PET	Pozytonowa Tomografia Emisyjna
PgR	Receptor progesteronowy
PICO	<i>ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome;</i> Populacja, interwencja, komparator, wynik
pTNM	<i>ang. Pathologic classification The tumor-node-metastasis;</i> Międzynarodowy System Klasyfikacji stopnia zaawansowania guzów litych- klasyfikacja patomorfologiczna
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
RCT	<i>ang. Randomized Clinical Trial;</i> Randomizowane badanie kliniczne
ROLL	<i>ang. Radio occult lesion localisation;</i> Technika znakowania radioizotopowego niebadalnych zmian w piersiach
rTNM	<i>ang. Classification of a recurrent tumor The tumor-node-metastasis;</i> Międzynarodowy System Klasyfikacji stopnia zaawansowania guzów litych- klasyfikacja w przypadku nawrotu choroby
SBU	<i>ang. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care;</i> Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SDFS	<i>ang. Systemic Disease Free Survival;</i> Przeżycie wolne od choroby systemowej
SEER	<i>ang. Surveillance Epidemiology and End Results;</i> Program <i>National Cancer Institute</i> , który jest źródłem informacji na temat zachorowań, śmiertelności, przeżycia na raka w Stanach Zjednoczonych
SEOM	<i>ang. Spanish Society of Medical Oncology;</i> Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
SERM	<i>ang. Selective estrogen receptor modulator;</i> Selektywne modulatory receptora estrogenowego
SIGN	<i>ang. Scottish Intercollegiate Guidelines Network;</i> Grupa przygotowująca wytyczne praktyki klinicznej dla <i>National Health Service</i> w Szkocji.

SLNB	ang. <i>Sentinel Lymph Node Biopsy</i> ; Biopsja węzła wartowniczego
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
SNB	ang. <i>Sentinel Node Biopsy</i> ; Biopsja węzła wartowniczego
SNOLL	ang. <i>Occult breast lesion localization plus sentinel node biopsy</i> ; Połączenie biopsji węzła wartowniczego i techniki radioizotopowego znakowania niebadalnych zmian w piersiach
TAG 12	ang. <i>Tumor associated glycoprotein 12</i> ; Glikoproteina towarzysząca nowotworom 12
TAM	Tamoksyfen
TNM	ang. <i>Tumor, Nodus, Metastases</i> ; System klasyfikacji stopnia zaawansowania guzów litych
TPS	ang. <i>Tissue polypeptide – specific antigen</i> ; Antygen tkankowo-specyficzny
TTDR	ang. <i>Time To distant Recurrence</i> ; Czas do odległego nawrotu choroby
TTR	ang. <i>Time To Recurrence</i> ; Czas do nawrotu choroby
UICC	ang. <i>International Union Against Cancer</i> ; Międzynarodowa Unia Walki z Rakiem
UK	ang. <i>United Kingdom</i> ; Wielka Brytania
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Ultrasonografia
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO w odniesieniu do produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) stosowanego w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie (leczenie uzupełniające pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie oraz przedłużone leczenie uzupełniające pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO (ang. *population, intervention, comparator, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) przedstawia się następująco:

- (P) populację docelową stanowią kobiety po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania (wczesny rak piersi został zdefiniowany jako „pierwotnie operowalny rak piersi” według definicji zaleceń PUO [stopień I, II, T3N1M0] [38] i rejestracyjnych badań klinicznych dla produktu leczniczego Etruzil® [badanie o akronimie BIG 1-98 [96] oraz badanie o akronimie NCIC CTG MA.17 [97]]),
- (I) ocenianą interwencją jest zastosowanie produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) w leczeniu uzupełniającym (podstawowym) pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie oraz przedłużonym (rozszerzonym) leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat,
- (C) komparatorem dla ocenianej technologii jest: tamoksyfen lub anastrozol podawane jako podstawowe leczenie uzupełniające pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie; ponadto w przypadku przedłużonego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we

wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które były wcześniej poddane terapii uzupełniającej tamoksyfenem przez 5 lat komparatorem dla ocenianej interwencji jest placebo,

- (O) do efektów zdrowotnych (istotnych klinicznie) uwzględnionych w niniejszej analizie należą: przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival; DFS*), przeżycie wolne od choroby systemowej (ang. *systemic disease free survival; SDFS*), czas do nawrotu choroby (ang. *time to recurrence; TTR*), czas do odległego nawrotu choroby (ang. *time to distant recurrence; TTDR*), przeżycie wolne od raka drugiej piersi (ang. *contralateral breast cancer free survival; CBCFS*), przeżycie wolne od odległych nawrotów choroby (ang. *distant disease free survival; DDFS*), przeżycie całkowite (ang. *overall survival; OS*), odsetek zgonów, jakość życia oraz ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, poważnych działań niepożądanych, rezygnacji z dalszego leczenia z powodu wystąpienia określonych działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Jest także przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet [38]. W patogenezie raka gruczołu piersiowego istotną rolę przypisuje się hormonom gonadowym: estrogenom i progesteronowi [34]. Najczęstszą przyczyną zgonów chorych leczonych radykalnie jest wystąpienie przerzutów odległych. W ciągu pierwszych 2 lat od rozpoczęcia leczenia około 20-25% chorych umiera z powodu progresji choroby [28].

W zależności od stadium zaawansowania klinicznego w przypadku raka piersi stosuje się: leczenie operacyjne, radioterapię, leczenie systemowe (chemioterapia, hormonoterapia), bądź leczenie celowane [24].

Spośród farmakologicznych metod hormonoterapii raka piersi w praktyce klinicznej wykorzystywane są głównie: selektywne modulatory receptora estrogenowego – SERM (tamoksyfen, toremifen, fulwestrant), inhibitory aromatazy (niesteroidowe – anastrozol i letrozol, steroidowe –

eksemestan), analogi gonadoliberyny [GnRH (goserelina, leuprolid)], progestageny (tj.: megestrol, madroksyprogesteron) [20]. W doborze metody leczenia raka piersi w odniesieniu do leczenia hormonalnego stosuje się ocenę ekspresji receptorów steroidowych [23].

Etruzil® (letrozol) jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazy poprzez kompetycyjne wiązanie się z hemem cytochromu P450 aromatazy prowadząc do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których jest obecny [1].

[REDACTED]

W przypadku leczenia wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie terapia uzupełniająca tamoksyfenem pozostaje akceptowalną opcją terapeutyczną, jednak możliwe są również inne metody leczenia: **terapia adjuwantowa** z zastosowaniem **anastrozolu lub letrozolu** przez 5 lat jako alternatywa dla 5-letniej terapii tamoksyfenem; **terapia uzupełniająca tamoksyfenem przez okres 2-3 lat a następnie kontynuacja** leczenia adjuwantowego **eksemestanem** przez 5 lat **lub anastrozolem** do 5 lat również jako alternatywa dla 5-letniej terapii uzupełniającej tamoksyfenem. Ponadto stosowanie **letrozolu** jako terapii adjuwantowej przez 5 lat powinno być rozważone w przypadku kobiet, które zakończyły 5 letni okres leczenia tamoksyfenem [79].

Ponadto według wytycznych *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *American Society of Medical Oncology*

(ASCO) kobiety po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi **po 2-3 letnim leczeniu tamoksyfenem powinny rozważyć przejście na terapię za pomocą inhibitorów aromatazy** [43], [44], [45], [49].

Podczas międzynarodowej konferencji w St. Gallen zarówno w 2009, jak i 2011 roku większość ekspertów wyraziła opinię, że u kobiet po menopauzie standardowa terapia hormonalna powinna zawierać **inhibitor aromatazy** (jako jedyne leczenie lub w sekwencji z tamoksyfenem), aczkolwiek nadal dopuszcza się także wyłączone leczenie tamoksyfenem [41], [42].

Dodatkowo według wytycznych Polskiej Unii Onkologii oraz *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) **w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania tamoksyfenu (tj.: zakrzepica, przerost błony śluzowej macicy) lub jego nietolerancji podaje się inhibitory aromatazy (II rzut hormonoterapii)** [38], [45].

Za odpowiednie komparatory dla letrozolu w terapii uzupełniającej pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie uznano **anastrozol i tamoksyfen** ze względu na:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto, za najbardziej odpowiedni komparator do porównania z letrozolem we wskazaniu przedłużonego leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat uznano **placebo**.

[REDACTED]

[REDACTED]

Aktualnie w Polsce produkty zawierające letrozol nie są współfinansowane ze środków publicznych w leczeniu uzupełniającym hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie [81].

Produkty letrozolu (w tym produkt leczniczy Etruzil®) nie są współfinansowane ze środków publicznych w leczeniu uzupełniającym hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie [81].

[REDACTED]

Podmiot odpowiedzialny, firma EGIS Pharmaceuticals PLC, wnioskuje o rozszerzenie wskazań, w których preparat Etruzil® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków; lek wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie [81] o jednostkę chorobową „wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii”.

Urzędowa cena zbytu produktu Etruzil® wynosi 105,84 zł (cena detaliczna wynosi 126,08 zł) za opakowanie (30 tabletek powlekanych); zgodnie z obowiązującym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [81] (proponowany sposób refundacji uwzględnia ceny Etruzil® na takim samym poziomie jak w przypadku jego refundacji we wskazaniu „rak piersi w II rzucie hormonoterapii”).

Spośród wybranych komparatorów w analizowanym wskazaniu współfinansowane ze środków publicznych są preparaty tamoksyfenu (finansowanie dla jednostki chorobowej „nowotwory złośliwe”) oraz preparaty anastrozolu (finansowanie dla jednostki chorobowej „wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii”) w ramach Wykazu refundowanych leków; leki wydawane świadczeniobiorcy bezpłatnie [81].

[REDACTED]

[REDACTED]

1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

2.1. Opis problemu zdrowotnego

Rak piersi

Rak piersi jest jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych. Wywodzi się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Należy do najczęstszych nowotworów złośliwych u kobiet w krajach rozwiniętych i stanowi główną przyczynę zgonów kobiet między 25 a 60 rokiem życia [37]. Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznana; w rozwoju choroby biorą udział czynniki genetyczne, środowiskowe i hormonalne [34]. Badanie przesiewowe, polegające na mammograficznej ocenie kobiet bez objawów klinicznych jest najlepszą metodą wczesnego wykrywania raka piersi [38].

Rak przewodowy, naciekający jest najczęstszym typem nowotworu i dotyczy około 70-80% przypadków. Raka zrazikowego rozpoznaje się u około 10-15% chorych, natomiast inne rzadkie typy nowotworu (m.in. rak: śluzotwórczy, rdzeniasty, cewkowy, brodawkowaty czy gruczołowotorbielowaty) występuje w 5-10% przypadków. Najczęstsza lokalizacja nowotworu (50% przypadków) dotyczy górno-zewnętrznego kwadrantu piersi. Kwadrant górno-wewnętrzny zajęty jest w 15% przypadków, dolno-zewnętrzny w 10%, dolno-wewnętrzny w 5%. Lokalizacja guza w okolicy zabrodawkowej (najtrudniejszej diagnostycznie) dotyczy około 17-20% chorych. Z kolei obecność zmian wielogniskowych stwierdza się u około 10-12% chorych [33].

Najczęstszą przyczyną zgonów chorych leczonych radykalnie jest wystąpienie przerzutów odległych. W ciągu pierwszych 2 lat od leczenia około 20-25% chorych umiera z powodu progresji choroby [28].

2.2. Klasyfikacja

Klasyfikacja NCI z 2009 roku

Zgodnie z klasyfikacją zaprezentowaną przez *National Cancer Institute* (NCI) w 2009 roku wyróżnić można pięć grup histologicznych raka piersi: przewodowy, zrazikowy, sutka, niezróżnicowany i niesklasyfikowany (ang. *not otherwise specified*, NOS) [29]. Poniżej przedstawiono szczegółową klasyfikację.

Zastosowanie produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie oraz przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat. Analiza problemu decyzyjnego.



Tabela 1. Histologiczna klasyfikacja raka piersi (według danych z NCI z 2009 roku) [29].

Rak przewodowy	In situ (we wczesnej postaci – w miejscu)
	Inwazyjny z dominującym elementem wewnątrzprzewodowym
	Inwazyjny
	Nieinwazyjna postać szopiasta
	O podłożu zapalnym
	Rdzeniasty z dominującym elementem wewnątrzprzewodowym
	Śluzowy/koloidalny
	Brodawkowaty
	Włóknisty
	Cewkowaty
	Pozostałe
Rak zrazikowy	In situ (we wczesnej postaci)
	Inwazyjny z dominującym elementem wewnątrzprzewodowym
	Inwazyjny
Rak sutka	Choroba Pageta
	Choroba Pageta z wewnątrzprzewodowym rakiem
	Choroba Pageta z inwazyjnym przewodowym rakiem
Inne	Nie zróżnicowane
Rak niesklasyfikowany, NOS (ang. <i>not otherwise specified</i>)	-

Klasyfikacja TNM - ocena stopnia zaawansowania klinicznego raka piersi

Do oceny stopnia zaawansowania raka piersi stosuje się anatomiczną klasyfikację TNM. Międzynarodowy System Klasyfikacji zaawansowania raka piersi TNM uwzględnia 3 elementy: guz pierwotny T (*tumor*), węzły chłonne N (*nodus*), przerzuty odległe M (*metastases*) [44], [66].

Istnieją cztery rodzaje klasyfikacji TNM stosowane na różnych etapach rozpoznania i leczenia:

- cTNM – klasyfikacja kliniczna,
- pTNM – klasyfikacja patomorfologiczna,
- rTNM – klasyfikacja ponowna w przypadku nawrotu choroby,
- aTNM – klasyfikacja na podstawie autopsji [66].

Stopień zaawansowania raka piersi potwierdzony patomorfologicznie na podstawie pooperacyjnego badania materiału (pTNM) ma najbardziej wiarygodne znaczenie prognostyczne [66]. Stopniowanie patologiczne zawiera informacje użyte dla ustalenia stopnia zaawansowania klinicznego i dane pochodzące z badania mikroskopowego guza pierwotnego, regionalnych węzłów chłonnych i ewentualnie przerzutów odległych.

W tabeli poniżej przedstawiono rozszerzoną klasyfikację raka piersi według zaawansowania klinicznego TNM.

Tabela 2. Klasyfikacja raka piersi według zaawansowania klinicznego TNM [44].

Guz pierwotny	
Tx	Rak utajony, guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak cech guza pierwotnego
Tis	Rak „ <i>in situ</i> ” – przedinwazyjny; <ul style="list-style-type: none"> ○ rak przewodowy przedinwazyjny (DCIS), ○ rak zrazikowy przedinwazyjny (LCIS), ○ choroba Pageta w obrębie brodawki bez cech guza.
T1	Guz o średnicy do ≤ 2 cm; <ul style="list-style-type: none"> T1<i>mic</i> – mikroinwazja o największym wymiarze $\leq 0,1$ cm, T1a – guz o największym wymiarze $> 0,1$ cm, ale nie $> 0,5$ cm, T1b – guz o największym wymiarze $> 0,5$ cm, ale nie $> 1,0$ cm, T1c – guz o największym wymiarze $> 1,0$ cm, ale nie $> 2,0$ cm.
T2	Guz o największym wymiarze $> 2,0$ cm, ale nie $> 5,0$ cm

T3	Guz o największym wymiarze > 5,0 cm
T4	Guz niezależnie od wymiaru z bezpośrednim zajęciem klatki piersiowej i/lub skóry; T4a – zajęcie ściany klatki piersiowej bez mięśnia piersiowego, T4b – obrzęk (włącznie z objawem skórki pomarańczy) lub owrzodzenie skóry piersi, guzki satelitarne skóry ograniczone do tej samej piersi, T4c – współistnienie cech T4a i T4b, T4d – rak zapalny.
Przerzuty węzłowe	
N0	Nie stwierdza się przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych
N1	Przerzuty w ruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza piersi
N2	Przerzuty wyłącznie w nieruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza piersi lub w klinicznie jawnych węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych, przy nieobecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych pachy; N2a – przerzuty w nieruchomych węzłach chłonnych pachy po stronie guza, N2b – przerzuty wyłącznie w klinicznie jawnych węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza, przy nieobecności klinicznych cech przerzutów w węzłach chłonnych pachy
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych podobojczykowych po stronie guza lub w klinicznie jawnych węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych po stronie guza; N3a – przerzuty w węzłach chłonnych podobojczykowych i węzłach chłonnych pachy po stronie guza, N3b – przerzuty w węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych i pachy po stronie guza, N3c – przerzuty w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza
pN[#]	Regionalne węzły chłonne; pNX – węzły chłonne nie mogą być ocenione (np. zostały wcześniej usunięte uprzednio lub pobrane do badania patologicznego), pN0 – nie stwierdzono przerzutów badaniem histologicznym, nie przeprowadzono dodatkowych badań w kierunku izolowanych komórek nowotworowych, pN1 – przerzuty w 1-3 węzłach chłonnych pachy i/lub piersiowych wewnętrznych, z mikroskopowo stwierdzonym zajęciem węzła chłonnego wartowniczego, ale niejawne klinicznie, pN2 – przerzuty w 4-9 węzłach chłonnych pachy lub w klinicznie jawnych węzłach piersiowych wewnętrznych, w przypadku nieobecności przerzutów w węzłach chłonnych pachy, pN3 – przerzuty w 10 lub więcej węzłach chłonnych pachy lub podobojczykowych lub przerzuty w klinicznie jawnych węzłach chłonnych piersiowych wewnętrznych
Przerzuty odległe	
MX	Przerzuty odległe nie mogą być ocenione
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Stwierdza się przerzuty odległe

klasyfikacja oparta na wycięciu węzłów chłonnych pachy z lub bez wycięcia węzła chłonnego wartowniczego.

Klasyfikacja TNM stanowi podstawę podziału klinicznego na stopnie zaawansowania klinicznego raka piersi (ang. *staging*) określając przy użyciu skali numerycznej stopień zaawansowania: miejscowego, regionalnego i ogólnoustrojowego nowotworu.

Ocena ta zależy od charakterystyki poszczególnych cech w klasyfikacji TNM i ma znaczenie przy wyborze metody leczenia choroby, a szczególnie w kwalifikacji pacjentki do leczenia operacyjnego. Stopnie zaawansowania raka piersi w klasyfikacji TNM przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Kliniczny podział stopni zaawansowania zgodnie z klasyfikacją TNM z 2010 roku [27].

Stopień	T	N	M
O	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1 ^a	N1mi	M0
IIA	T0	N1 ^b	M0
	T1 ^a	N1 ^b	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 ^a	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Dowolne T	N3	M0
IV	Dowolne T	Dowolne N	M1

^a T1 zawiera T1mi. ^b Guzy T0 i T1, którym towarzyszą jedynie mikroprzerzuty w węzłach chłonnych, są wyłączone ze stopnia IIA i klasyfikowane jako IB.

Stopień złośliwości nowotworu określany jest na podstawie: oceny skłonności do tworzenia struktur gruczołowych, nasilenia pleomorfizmu i liczby figur podziału. Ocena stopnia złośliwości (ang. *grading*; G1, G2, G3) jest istotnym parametrem brany pod uwagę w ustalaniu rokowania [38].

2.3. Etiologia i czynniki ryzyka

Etiopatogeneza raka gruczołu piersiowego jest złożona zależy od: uwarunkowań genetycznych, środowiskowych i hormonalnych. W patogenezie raka gruczołu piersiowego znaczącą rolę przypisuje się hormonom gonadowym: estrogenom i progesteronowi [34]. Zwiększona ekspozycja na endogenne i egzogenne estrogeny podwyższa ryzyko zachorowalności na raka gruczołu piersiowego [25]. Preferowany jest pogląd, że transformacja nowotworowa występuje pod bezpośrednim wpływem czynników rakotwórczych, natomiast hormony aktywują jedynie procesy tego wzrostu [34].

W niektórych rodzinach zaobserwowano dziedziczne występowanie raka piersi. Zlokalizowano *locus* na chromosomie 17q, w obrębie którego stwierdzono w tych rodzinach charakterystyczną mutację. *Locus* ten koduje białko supresorowe guza BRCA1. Mutacja ta wiąże się z ponad 50% prawdopodobieństwem wystąpienia raka piersi i dotyczy około 5% wszystkich zachorowań na raka piersi [22]. Należy jednak podkreślić, że istnieje duży odsetek (10-15%) fałszywie ujemnych wyników badań mutacji BRCA1, utrudniający proces identyfikacji pacjentek z grupy ryzyka. Negatywny wynik badania genetycznego w kierunku BRCA1 nie wyklucza istnienia mutacji w obrębie badanych genów [26].

Najważniejszymi czynnikami ryzyka zachorowania na raka piersi są: płeć żeńska, starszy wiek, pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zastępcza, ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi zwłaszcza w młodszym wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów (np. BRCA1 i BRCA2) [38].

Tabela 4. Czynniki ryzyka raka piersi [22], [26], [31], [32], [35], [37].

Czynnik ryzyka	Komentarz	Nr referencji
Płeć żeńska	Aż 99% raków gruczołu piersiowego rozwija się u kobiet zaś występowanie raka sutka u mężczyzn jest zjawiskiem niezwykle rzadkim. Rak gruczołu piersiowego u mężczyzn stanowi na świecie 1% spośród wszystkich rozpoznawanych raków piersi.	[31], [35]
Wiek	Ryzyko wzrasta wraz z wiekiem a następnie utrzymuje się na stałym poziomie lub zmniejsza się.	[22], [31], [32], [35], [37]
Rasa biała	-	[22]
Rak piersi wśród członków rodziny	Ryzyko zachorowania wzrasta co najmniej 2-krotnie,	[22], [26], [31], [37]

	jeżeli rak piersi wystąpił u matki, siostry, babki albo ciotki.	
Mutacje stwierdzone w genach BRCA1 lub BRCA2	-	[22], [26], [31], [32], [35], [37]
Wczesna pierwsza miesiączka	Przed 12 rokiem życia.	[22], [26], [32], [35], [37]
Późna menopauza	Po 55 roku życia.	[22], [26], [32], [35], [37]
Bezdzielnosc	-	[22], [32]
Nadwaga, otylosc	Dieta bogata w tłuszcz; stwierdzono zależność między wskaźnikiem masy ciała BMI, a ryzykiem raka piersi.	[22], [25], [26], [31], [32]
Niska aktywnosc fizyczna	-	[32], [35]
Alkohol	-	[26], [31], [35]
Palenie tytoniu	-	[26]
Nadmiernie wysoki wzrost	-	[22], [32]
Hiperinsulinemia	Wczesne wystąpienie pierwszej miesiączki związane jest wczesną hiperinsulinemią, a liczne badania kliniczno-kontrolne pokazują, że hiperinsulinemia na czczo jest czynnikiem zwiększonego ryzyka raka piersi.	[32]
Zwyrodnienie torbielowate gruczołu sutkowego	-	[22]
Rak macicy i jajników	-	[22]
Obecność łagodnych chorób rozrostowych piersi	-	[31], [37]
Długi okres suplementacji hormonalnej	>10 lat; ponadto istnieją pewne grupy kobiet, u których doustne środki hormonalne mogą zwiększyć ryzyko zachorowania na raka sutka nawet do 70%; największe ryzyko notuje się u kobiet, które dotychczas nie były w ciąży, a przyjmują preparaty antykoncepcyjne od wielu lat; stosowanie hormonalnej terapii zastępczej przez kobiety w okresie pomenopauzalnym według badań niesie ze sobą podwyższone ryzyko zachorowania na raka sutka, jednak korzyści wynikające ze stosowania tych preparatów przez okres do 10 lat wydają się przeważać nad zagrożeniem związanym ze wzrostem ryzyka raka sutka.	[31], [35], [37]

Dietylostilbestrol przyjmowany przez matkę w ciąży	-	[31]
Ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego	-	[22], [26], [35], [37]
Estrogeny zewnątrzpochodne	-	[22], [26]
Późny pierwszy poród	>35 roku życia	[37]
Rak piersi po stronie przeciwnej	-	[22]
Stopień cywilizacji	Ryzyko zwiększa się, jeśli jest on wyższy.	[22]

2.4. Objawy i rozpoznanie

Do najczęstszych objawów raka piersi należą: guz, wydzielina z brodawki sutkowej, bóle oraz wciągnięcie brodawki sutkowej czy objaw „skórki pomarańczy”. Najczęstszą przyczyną zgłaszania się pacjentek do Poradni Chorób Sutka jest zmiana w piersi wyczuwalna palpacyjnie. Najczęściej jest ona niebolesna i ruchoma. Bóle, uczucie ucisku lub napięcia piersi występują w około 20% przypadków raka piersi. Dłużej trwający lub silny ból, jak również dolegliwości niezwiązane z fazą cyklu miesięczkowego wymagają pogłębionej diagnostyki i odpowiedniego leczenia przyczynowego. Często objawy te towarzyszą zmianom łagodnym w gruczole piersiowym, mlekotokowi oraz stanom zapalnym sutka. W pierwszej kolejności wymagane jest jednak wykluczenie procesu rozrostowego. Wydzielina z brodawki sutka może przybierać charakter wydzieliny: mlecznej, ropnej, surowiczej, żółtej, różowej, krwistej lub o mieszanym charakterze. Rakowi sutka może towarzyszyć wydzielina surowicza lub krwista, szczególnie jeśli pojawia się w jednym sutku. Zmiana rosnąca, nacieka powięź lub skórę dając obraz „skórki pomarańczy” lub powodując wciągnięcie brodawki [31].

Wczesne wykrycie raka gruczołu piersiowego jest nadal najważniejszym czynnikiem zwiększającym szanse przeżycia chorych. Wśród dostępnych metod wczesnego wykrywania wymienia się: samobadanie, badanie palpacyjne, mammografię (MMG), ultrasonografię (USG) piersi, rezonans magnetyczny (MRI) i pozytronową emisyjną tomografię (PET). Wśród metod inwazyjnych największą rolę odgrywa biopsja cienkoigłowa (BACC), biopsja gruboigłowa, biopsja chirurgiczna i mammotomiczna. Coraz powszechniej stosowane są również nowoczesne metody oceny stopnia zaawansowania raka, takie jak: biopsja węzła wartowniczego (SLNB), metody wizualizacji niepalpacyjnego ogniska pierwotnego z użyciem techniki znakowania radioizotopowego (ROLL) i połączenie obu metod (tzw. SNOLL) [33].

Badanie podmiotowe dotyczy:

- zmian lub dolegliwości w obrębie piersi (pierwotny charakter i data wystąpienia),

- przebytych chorób piersi,
- pierwszej i ostatniej miesiączki (daty),
- 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 [38].

Badania przedmiotowe dotyczą:

- oceny stanu wydolności według skali WHO lub Karnofsky`ego,
- pomiaru masy ciała i wzrostu,
- badania palpacyjnego obu piersi i okolicznych węzłów chłonnych (pozycja tułowia pionowa i pozioma):
 - wyglądu skóry i brodawek oraz ich symetrii,
 - umiejscowienia guza i stosunek do ściany klatki piersiowej oraz skóry (ruchomość),
 - pomiaru guza (wskazane 2 wymiary),
 - oceny węzłów chłonnych pachowych i nadobojczykowych,
- oceny innych narządów [38].

Badania obrazowe to:

- mammografia,
- ultrasonografia,
- rezonans magnetyczny,
- mammoscycntygrafia,
- pozytonowa emisyjna tomografia (PET) [38].

Badania dodatkowe dotyczą:

- obustronnej mammografii (ewentualnie uzupełnionej innymi badaniami obrazowymi piersi),
- radiografii klatki piersiowej (projekcja tylnoprzodna i boczna),
- badania morfologii krwi z rozmazem,
- podstawowych badań biochemicznych określających wydolność wątroby,
- scyntygrafii kości i innych badań (w tym badania obrazowe jamy brzusznej, OUN) w zależności od wskazań klinicznych,
- badania ginekologicznego [38].

Metody weryfikacyjne

Mikroskopowe potwierdzenie obecności raka jest bezwzględnym warunkiem rozpoczęcia leczenia [38].
Wykryte w badaniach obrazowych guzy weryfikowane są cytologicznie za pomocą biopsji aspiracyjnej,

Zastosowanie produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie oraz przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, który otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat. Analiza problemu decyzyjnego.



cienkoigłowej pod kontrolą USG, MMG, MRI oraz histopatologicznie za pomocą oligobiopsji, biopsji mammotomicznej lub biopsji chirurgicznej [33].

Markery nowotworowe w diagnostyce raka piersi

Obecnie w diagnostyce raka piersi wykorzystuje się następujące markery nowotworowe: CA 15-3 (ang. *cancer antigen 15-3*), CEA (ang. *carcinoembryonic antigen*) i katepsynę D. Trwają intensywne badania nad wykorzystaniem innych markerów m.in.: TAG 12 (glikoproteina towarzysząca nowotworom 12, ang. *tumor associated glycoprotein 12*), MSA (surowiczy antygen piersi, ang. *mammary serum antigen*) oraz TPS (antygen tkankowo-specyficzny, ang. *tissue polypeptide – specific antigen*) [26]. Oceny surowiczych markerów raka piersi nie zaleca się jednak jako metody wrywania, rozpoznawania, oceny stopnia klinicznego zaawansowania, monitorowania przebiegu leczenia i badań kontrolnych po zakończeniu leczenia [38].

Badania przesiewowe raka piersi

Dotychczasowe badania wykazały, że w przypadku raka piersi w wielu krajach osiągnięto istotne efekty w postaci obniżenia umieralności o około 30%, wprowadzając populacyjne programy przesiewowe, które polegają na okresowym, systematycznym powtarzaniu mammografii [37].

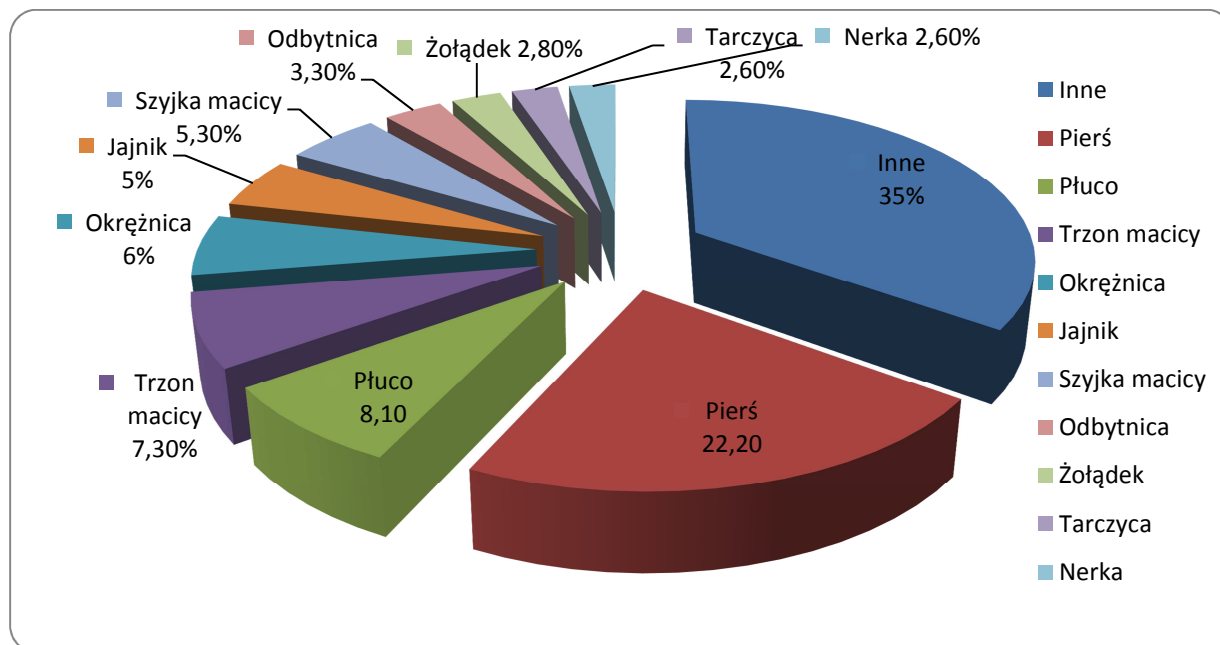
Najbardziej skuteczne metody diagnostyczne wykorzystywane podczas badań przesiewowych to: mammografia i ultrasonografia sutka. Pierwsze badanie mammograficzne powinno być wykonane u kobiety w wieku 35 lat. U kobiet między 40 a 50 rokiem życia badanie mammograficzne należy wykonywać co 2 lata, zaś o potrzebie częstszego wykonywania badania powinien decydować lekarz. Kobiety powyżej 50 roku życia powinny wykonywać mammografię jeden raz w roku [35]. Częstsze coroczne wykonywanie badań przynosi większą korzyść kobietom w wieku przed menopauzą oraz kobietom należącym do grup ryzyka [37].

2.5. Epidemiologia

2.5.1. Epidemiologia raka piersi w Polsce

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Jest także przyczyną największej liczby zgonów spowodowanych przez nowotwory złośliwe wśród kobiet [38]. Polska należy do krajów o średnim współczynniku zachorowalności na raka piersi, średnim tempie wzrostu umieralności, złej strukturze zaawansowania klinicznego i związanych z tym złych wynikach leczenia [22].

Według danych Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Polsce w 2008 roku: 22,2% kobiet zachorowało na raka piersi, 8,1% na raka płuc, 7,3% na raka trzonu macicy, 6% na raka okrężnicy, 5,3% na raka szyjki macicy, 5% na raka jajnika, 3,3% raka odbytnicy, 2,8% raka żołądka, 2,6% raka tarczycy oraz nerek, pozostałe 35% kobiet zachorowało na inne nowotwory [39].



Schemat 1. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w 2008 roku [39].

W 2008 roku raka piersi rozpoznano u ponad 14 500 kobiet. Nowotwory piersi powodują 13% zgonów (ponad 5300 zgonów, druga przyczyna zgonu po raku płuca). W ciągu ostatnich trzech dekad notuje się gwałtowny wzrost zachorowalności na raka piersi, co przy stabilnej umieralności świadczy o poprawie wyników leczenia w Polsce. W 2008 roku większość nowotworów piersi (57%) wystąpiła w grupie wiekowej 50-69 lat a więc w grupie, do której skierowane są populacyjne badania przesiewowe [39].

Dane dotyczące zachorowalności oraz śmiertelności na nowotwór złośliwy piersi w Polsce uzyskano ze statystyk zawartych w Krajowym Rejestrze Nowotworów Centrum Onkologii. Poniżej przedstawiono liczbę zachorowań oraz zgonów z powodu nowotworu złośliwego piersi w populacji polskiej w latach 2005-2009. Dane opierają się na raportach nadesłanych do Centrum Onkologii w Warszawie [16].

Według najnowszych danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce w 2009 roku na nowotwór złośliwy sutka zachorowało 112 mężczyzn, a standaryzowany współczynnik zachorowalności w populacji mężczyzn wyniósł 0,4 na 100 000 osób [16].

Tabela 5. Zachorowania na nowotwór złośliwy sutka (C50) w latach 2005-2009 w populacji mężczyzn [16].

Rok	Liczby bezwzględne	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
		na 100 000	
2005	98	0,5	0,4
2006	97	0,5	0,4
2007	87	0,5	0,3
2008	119	0,6	0,4
2009	112	0,6	0,4

Standaryzowany współczynnik zachorowalności na nowotwór złośliwy sutka w populacji kobiet w 2009 roku wyniósł 50,4 na 100 000 osób, co daje 15 752 nowych przypadków zachorowania na nowotwór złośliwy piersi [16].

Tabela 6. Zachorowania na nowotwór złośliwy sutka (C50) w latach 2005-2009 w populacji kobiet [16].

Rok	Liczby bezwzględne	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
		na 100 000	
2005	13 385	67,9	44,5
2006	13 322	67,6	44,2
2007	14 484	73,5	47,7
2008	14 576	74,0	47,1
2009	15 752	79,8	50,4

Według danych epidemiologicznych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2009 roku z powodu nowotworu złośliwego sutka zmarło 69 mężczyzn. Standaryzowany współczynnik umieralności na ten typ raka u mężczyzn w 2009 roku wyniósł 0,2 na 100 000 osób [16].

Tabela 7. Zgony z powodu nowotworu złośliwego sutka (C50) w latach 2005-2009 w populacji mężczyzn [16].

Rok	Liczby bezwzględne	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
		na 100 000	
2005	51	0,3	0,2
2006	43	0,2	0,2
2007	45	0,2	0,2
2008	37	0,2	0,1
2009	69	0,4	0,2

Liczba zgonów w 2009 roku z powodu nowotworu złośliwego sutka w populacji kobiet wyniosła 5 242. Standaryzowany współczynnik umieralności wśród kobiet w 2009 roku wyniósł 14,1 na 100 000 osób [16].

Tabela 8. Zgony z powodu nowotworu złośliwego sutka (C50) w latach 2005-2009 w populacji kobiet [16].

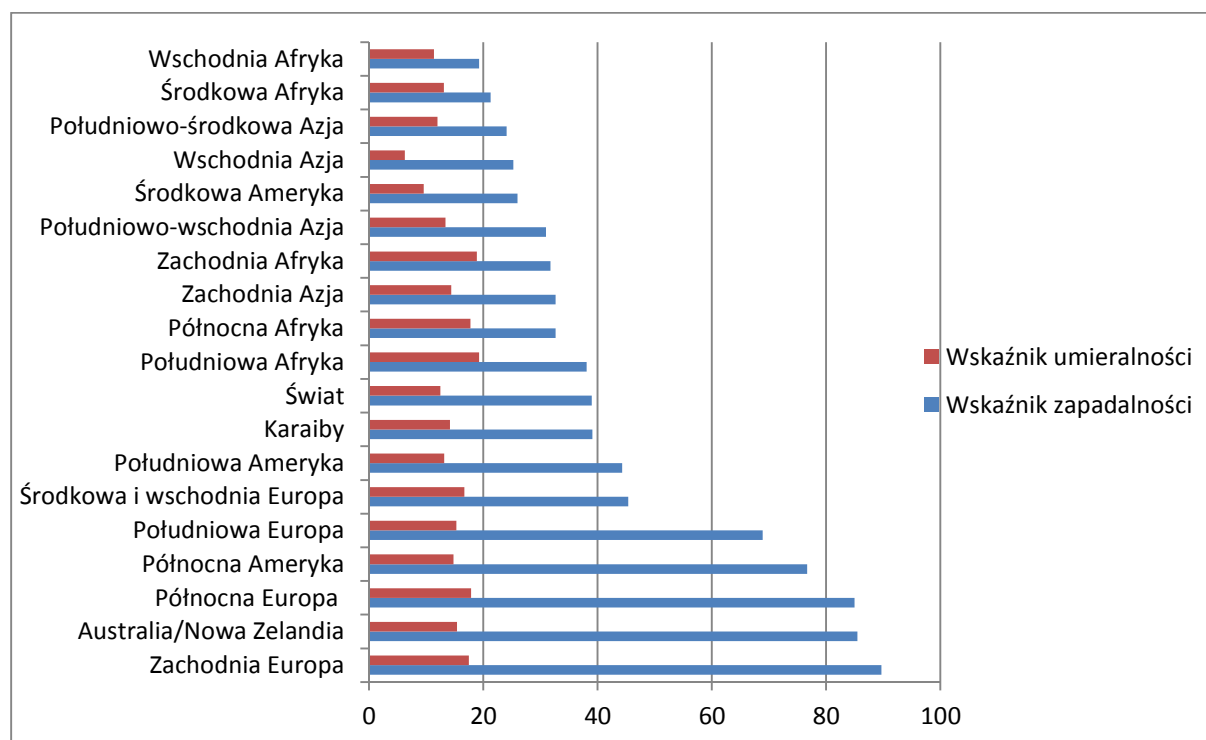
Rok	Liczby bezwzględne	Współczynnik surowy	Współczynnik standaryzowany
		na 100 000	
2005	5 112	25,9	14,9
2006	5 212	26,5	14,8
2007	5 255	26,7	14,5
2008	5 362	27,2	14,7
2009	5 242	26,6	14,1

Podsumowując dane epidemiologiczne (standaryzowane współczynniki zachorowań i zgonów) z lat 2005-2009, dotyczące nowotworu złośliwego sutka w Polsce można stwierdzić, iż obserwuje się:

- stałą liczbę zachorowań wśród mężczyzn w latach 2005-2009 (wyjątek stanowi spadek liczby zachorowań w 2007 roku),
- wzrost liczby zachorowań wśród kobiet w latach 2005-2009,
- stałą liczbę zgonów wśród mężczyzn w latach 2005-2009 (wyjątek stanowi spadek liczby zgonów w 2008 roku),
- spadek liczby zgonów wśród kobiet w latach 2005-2009 (wyjątek stanowi wzrost liczby zgonów w 2008 roku) [16].

2.5.2. Epidemiologia raka piersi na świecie

Poniżej przedstawiono wyniki badań dotyczących epidemiologii raka piersi, opublikowane przez organizację *Cancer Research UK* [17].



Schemat 2. Standaryzowany do wieku wskaźnik zapadalności i umieralności na raka piersi wśród kobiet (w przeliczeniu na 100 000 osób) w zależności od regionu świata [17].

Wysoka zapadalność na raka piersi występuje w Europie Zachodniej, Australii/Nowej Zelandii, Ameryce Północnej i północnej Europie. Z kolei średnia zapadalność w Ameryce Południowej i południowej Europie, a niska zapadalność występuje w krajach azjatyckich, Dalekiego Wschodu i Afryce. Wysoka umieralność związana z rakiem piersi charakteryzuje większość państw afrykańskich, z kolei niska umieralność występuje w krajach wschodniej Azji i środkowej Ameryki [17].

Choroba, która początkowo dotykała przeważnie białe, zamożne kobiety w uprzemysłowionych regionach Ameryki Północnej i Europy Zachodniej, obecnie jest rozpoznawana we wszystkich krajach świata. Do 2020 roku 70% wszystkich przypadków raka piersi na całym świecie będzie dotyczyło krajów rozwijających się [32].

Według danych programu SEER (ang. *Surveillance Epidemiology and End Results*) w 2011 roku w Stanach Zjednoczonych u 230 480 kobiet zdiagnozowano raka piersi, z czego 39 520 zmarło z powodu tego schorzenia [18].

Tabela 9. Współczynnik zapadalności na raka piersi w Stanach Zjednoczonych (w przeliczeniu na 100 000 osób) [18].

Rasa	Kobiety
Wszystkie	124,0
Biała	127,3
Czarna	119,9
Azjatycka	93,7
Amerykańska	77,9
Hiszpańska	92,1

Współczynnik zapadalności na raka piersi w Stanach Zjednoczonych wyniósł wśród kobiet 124,0/100 000 osób. Największy współczynnik zapadalności na raka piersi zaobserwowano w przypadku rasy białej, z kolei najniższy wśród rasy amerykańskiej [18].

Tabela 10. Współczynnik zgonów z powodu raka piersi w Stanach Zjednoczonych (w przeliczeniu na 100 000 osób) [18].

Rasa	Kobiety
Wszystkie	23,5
Biała	22,8
Czarna	32,0
Azjatycka	12,2
Amerykańska	17,2
Hiszpańska	15,1

Współczynnik zgonów z powodu raka piersi w Stanach Zjednoczonych wyniósł wśród kobiet 23,5/100 000. Największy współczynnik zgonów z powodu raka piersi zaobserwowano u kobiet rasy czarnej, natomiast najniższy u kobiet rasy azjatyckiej [18].

2.6. Rokowanie

Rak piersi rozwija się z komórek nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu piersiowego – gruczoł nacieka tworząc w obrębie piersi guz. Przy dalszym wzroście nacieka otaczające struktury anatomiczne: skórę lub mięśnie piersiowe. Komórki nowotworowe przez naczynia limfatyczne dostają się do okolicznych węzłów chłonnych tworząc przerzuty do węzłów: pachy, podobojczykowych, nadobojczykowych oraz przymostkowych (węzły chłonne zlokalizowane wzdłuż

brzegu mostka, wewnątrz klatki piersiowej). Równocześnie ze wzrostem guza pierwotnego w obrębie piersi mogą powstawać przerzuty drogą krwionośną do narządów odległych, najczęściej: kości, płuc, wątroby, mózgu [19]. Klinicznie jawne przerzuty do mózgu w przebiegu raka piersi stwierdza się u 6-16% chorych, choć dane z badań pośmiertnych sugerują, że rzeczywisty odsetek wynosi 30% [30].

Szansa wyleczenia raka o średnicy 5 cm wynosi 50%, podczas gdy raka o średnicy 1 cm ponad 80%. Nie ma żadnej dostępnej metody leczenia, która może zaoferować więcej szans na wyleczenie niż wczesne wykrycie raka. W krajach, w których dostępne są nowoczesne metody diagnostyczne, przeżycia chorych na raka piersi przekraczają 80% i sięgają 90%. W sytuacji, gdy są one niedostępne, odsetek chorych, u których rak piersi rozpoznawany jest w stadium umożliwiającym wyleczenie, nie przekracza 50% [32].

Do najważniejszych, powszechnie stosowanych czynników klinicznych o znaczeniu rokowniczym (określającym ryzyko nawrotu choroby lub zgonu) należą:

- wiek,
- stan menopauzalny,
- wielkość guza,
- typ histologiczny i stopień złośliwości raka,
- liczba zajętych przerzutami węzłów chłonnych pachy,
- stopień ekspresji receptorów estrogenowych (ER) i progesteronowych (PgR),
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych,
- stopień ekspresji receptora HER2 [38].

W 2000 roku *College American of Pathologists* przedstawił zmodyfikowany wykaz czynników prognostycznych w raku piersi z podziałem na 3 grupy. Do grupy I należą czynniki prognostyczne, których wartość prognostyczna jest w pełni udokumentowana i są one lub powinny być uwzględniane w planowaniu dalszego leczenia i określaniu rokowania. Grupa II to czynniki testowane obecnie w kontrolowanych badaniach klinicznych lub badane intensywnie drogą porównywania ich wartości z uznanymi czynnikami prognostycznymi. Grupa III to czynniki niespełniające kryteriów czynników zaliczanych do grup I i II, których praktyczna wartość prognostyczna nie została dotychczas udokumentowana [28]. Wykaz czynników prognostycznych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Klasyfikacja czynników prognostycznych w raku piersi według *College American of Pathologists* [28].

Grupa	Czynniki prognostyczne
I	Wielkość guza
	Stan węzłów chłonnych
	pTNM
	Typ (stan) histologiczny
	Ocena receptorów ER (estrogenowych) i PgR (progesteronowych)
II	Markery proliferacji (MIV1, faza S cyklu komórkowego)
	HER2/c-er-B2
	P53
	Inwazja naczyń limfatycznych i krwionośnych
III	Angiogeneza
	Nabłonkowy czynnik wzrostu
	<i>Transforming growth factor alfa</i>
	Bcl2
	pS2
	Katepsyna D

Czynniki predykcyjne

Istotne znaczenie w przypadku wyboru metody leczenia oraz w rokowaniu odgrywają czynniki predykcyjne, które wskazują na potencjalną odpowiedź na planowane leczenie [28].

Receptory dla hormonów płciowych

Najważniejszym czynnikiem predykcyjnym jest obecność w komórkach raka piersi receptorów dla hormonów płciowych. U około 60% chorych stwierdza się receptory estrogenowe (ER) i progesteronowe (PgR), a u około 20% tylko jeden z tych receptorów. Brak receptorów obserwuje się u pozostałych 20% chorych. Guzy ER(+) charakteryzują się wolniejszym wzrostem i są związane z lepszym rokowaniem oraz najczęściej wstępują u chorych w starszym wieku. W przypadku występowania receptorów ER i PgR oraz stwierdzenia wysokiej zawartości obu receptorów, odpowiedź na leczenie hormonalne wynosi około 80%. U chorych, u których brak jest tych receptorów szansę na uzyskanie remisji może osiągnąć mniej niż 10% leczonych [28].

Receptory HER2

Receptor dla ludzkiego, naskórkowego czynnika wzrostu jest śródbłonkowym białkiem i należy do rodziny HER. Białko HER2 należy do grupy receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej. HER2 odgrywa kluczową rolę w regulowaniu przeżycia komórek, ich proliferacji, różnicowaniu i tworzeniu przerzutów. Nadekspresja białka HER2, która jest zwykle konsekwencją amplifikacji genu HER2 jest obecna w około 30% przypadków raka piersi. U kobiet z HER2 dodatnimi nowotworami piersi obserwuje się guzy o bardzo agresywnym przebiegu, co ma znaczenie u chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych. Amplifikacja genu HER2 jest silnym i niezależnym czynnikiem związanym z krótszym czasem do nawrotu choroby we wszystkich stopniach zaawansowania, a u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych – także z krótszym czasem przeżycia całkowitego [28].

2.7. Leczenie

W zależności od typu nowotworu i stadium zaawansowania klinicznego w przypadku raka piersi stosuje się: leczenie operacyjne, radioterapię, leczenie systemowe (chemioterapia, hormonoterapia), leczenie celowane [24]. Największe znaczenie przy wyborze metody leczenia ma określenie, czy mamy do czynienia z czystą postacią raka przedinwazyjnego, czy z rakiem inwazyjnym.

W celach terapeutycznych w praktyce klinicznej stosuje się następujący podział raka piersi według stopnia zaawansowania:

- przedinwazyjny rak piersi (stopień 0):
 - przewodowy rak piersi *in situ* – DCIS,
 - zrazikowy rak piersi *in situ* – LCIS,
- inwazyjny rak piersi o zaawansowaniu miejscowo–regionalnym:
 - operacyjny (stopień I, II i część chorych w stopniu IIIA),
 - nieoperacyjny (część pacjentek w stopniu IIIA i wszystkie chore w stopniu IIIB),
- uogólniony (rozsiany) rak piersi (stopień IV) [38].

Podstawową metodą leczenia, stwarzającą największe szanse wyleczenia jest leczenie chirurgiczne. Pozostałe metody służą jako uzupełnienie zabiegów chirurgicznych lub są stosowane jako leczenie paliatywne.

2.7.1. Leczenie raka przedinwazyjnego (*in situ*)– stopień 0

Postępowanie terapeutyczne w raku przedinwazyjnym ma przede wszystkim na celu zapobieganie rozwojowi raka naciekającego (DCIS i LCIS) i uzyskaniu miejscowego wyleczenia (DCIS). W przypadku rozpoznania raka zrazikowego *in situ* (LCIS) zaleca się wyłącznie obserwację (badania kliniczne co 6-12 miesięcy przez 5 lat i następnie co 12 miesięcy oraz mammografię co 12 miesięcy), jako że typ ten

jest związany z korzystnymi rokowaniami. W przypadku raka przewodowego *in situ* (DCIS), postępowanie zależy od rozległości zmian i polega na:

- oszczędzającym leczeniu chirurgicznym (wycięcie zmiany z uzupełniającą radioterapią trwającą 6-7 tygodni) — może ono polegać tylko na szerokim lokalnym wycięciu (podczas którego rak usuwany jest z niewielkim marginesem otaczającej tkanki) lub kwadrantomii (podczas której usuwana jest mniej więcej jedna czwarta piersi),
- mastektomii prostej z procedurą węzła wartowniczego — w przypadku dużych zmian, zwłaszcza przy współistnieniu innych niekorzystnych czynników [38].

Powyższe metody leczenia są alternatywne, a ich wyniki u chorych ze zmianami ograniczonymi są podobne.

Radioterapia jest stosowana u wszystkich chorych poddanych leczeniu oszczędzającemu. Czasami jest poprzedzona chemioterapią. Pacjentki otrzymują radioterapię w dawce 50Gy/25 frakcji/5 tygodni [31].

2.7.2. Leczenie raka przedinwazyjnego – stopnie: I, IIA, IIB

2.7.2.1. Leczenie chirurgiczne

Zabieg chirurgiczny jest podstawową metodą leczenia raka piersi. U chorych na wczesnego, inwazyjnego raka sutka stosuje się dwie alternatywne metody leczenia: klasyczną - mastektomię, polegającą na amputacji sutka wraz z układem chłonnym pachy (znaną jako operacja Pateya lub Maddena) oraz leczenie oszczędzające (*Breast-conserving therapy* – BCT), polegające na wycięciu guza w granicach zdrowych tkanek, wycięciu układu chłonnego pachy oraz napromienianiu sutka [36].

2.7.2.2. Leczenie uzupełniające

Podstawą podjęcia decyzji dotyczącej leczenia pooperacyjnego oraz określenia rokowania jest uzyskanie następujących informacji z badania mikroskopowego:

- wymiary i położenie guza oraz jego odległość od skóry i powięzi,
- liczba ognisk raka,
- typ histologiczny i stopień złośliwości,
- naciekanie okołoguzowych naczyń chłonnych i żylnych,
- ogniska martwicy,
- stan marginesów chirurgicznych,
- ekspresja receptorów ER i PgR oraz HER2,

- liczba wyciętych węzłów chłonnych (każde piętro) i liczba węzłów chłonnych zawierających przerzuty (wiarygodna ocena wymaga wycięcia i oceny przynajmniej 10 pachowych węzłów chłonnych),
- naciekanie torebki węzłów chłonnych i tkanki tłuszczowej dołu pachowego,
- określenie stopnia zaawansowania w ocenie mikroskopowej (pTNM) [38].

Radioterapia stanowi konieczny element leczenia wszystkich chorych poddanych zabiegowi oszczędzającemu. Po amputacji piersi wskazaniem do napromieniowania jest obecność przerzutów w co najmniej 4 pachowych węzłach chłonnych, ale u młodych pacjentek oraz przy współistnieniu innych niekorzystnych czynników, radioterapię należy rozważyć także w przypadku przerzutów do 1-3 węzłów chłonnych [42].

Uzupełniające leczenie systemowe

Decyzja o rozpoczęciu systemowego leczenia uzupełniającego powinna opierać się na ocenie indywidualnego ryzyka nawrotu (określenie rokowania na podstawie znanych czynników rokowniczych) oraz potencjalnych korzyści związanych z takim leczeniem [38].

Zastosowanie systemowego leczenia uzupełniającego ma na celu zniszczenie klinicznie niewykrywalnych mikroprzerzutów, które mogą istnieć już we wstępnych fazach rozwoju raka piersi.

Według obecnych zaleceń, wskazania do systemowego leczenia uzupełniającego obejmują wszystkie pacjentki z przerzutami do pachowych węzłów chłonnych oraz większość chorych bez obecności przerzutów do węzłów chłonnych. Uzupełniające leczenie systemowe należy rozpocząć w ciągu 3 miesięcy od zabiegu operacyjnego, przy czym najwłaściwsze jest jego podjęcie w ciągu 2–4 tygodni [38].

Bardzo istotnym kryterium decydującym o wyborze metody leczenia systemowego jest przewidywana wrażliwość na leczenie hormonalne. Kwalifikacja do systemowego leczenia uzupełniającego chorych na raka piersi jest uzależniona od przynależności do jednej z grup ryzyka nawrotu choroby (niskiego, pośredniego, wysokiego).

W zależności od stopnia ekspresji receptorów ER i PgR oraz innych czynników, takich jak na przykład nadekspresja HER2, chore dzieli się na 3 kategorie:

- wysoka wrażliwość na hormonoterapię (HR+); większość komórek guza zawiera receptory steroidowe,
- niepełna wrażliwość na hormonoterapię (HR+/-); niższa ekspresja receptorów steroidowych lub brak ekspresji jednego z receptorów,
- brak wrażliwości na hormonoterapię (HR-); guz nie zawiera receptorów steroidowych [38].

Tabela 12. Leczenie uzupełniające w zależności od kategorii ryzyka nawrotu choroby i przewidywanej wrażliwości na hormonoterapię [38].

	Wysoka wrażliwość na hormonoterapię, HR+	Niepełna wrażliwość na hormonoterapię, HR +/-	Brak wrażliwości na hormonoterapię, HR-
HER2 (-)	1. hormonoterapia + chemioterapia, 2. chemioterapię należy rozważyć u chorych o wysokim ryzyku nawrotu choroby	1. hormonoterapia + chemioterapia, 2. chemioterapię należy rozważyć u chorych o wysokim ryzyku nawrotu choroby	1. chemioterapia
HER2 (+)	1. hormonoterapia + trastuzumab, 2. bez trastuzumabu jeśli: guz ≤ 1 cm i N(-) + chemioterapia, 3. chemioterapia do rozważenia u chorych o wysokim ryzyku nawrotu choroby lub otrzymujących trastuzumab	1. hormonoterapia + trastuzumab, 2. bez trastuzumabu jeśli: guz ≤ 1 cm i N(-) + chemioterapia, 3. chemioterapia do rozważenia u chorych o wysokim ryzyku nawrotu choroby lub otrzymujących trastuzumab	1. trastuzumab, 2. bez trastuzumabu jeśli: guz ≤ 1 cm i N(-) + chemioterapia

Hormonoterapia

Spośród farmakologicznych metod hormonoterapii raka piersi w praktyce klinicznej wykorzystywane są głównie: selektywne modulatory receptora estrogenowego – SERM (tamoksyfen, toremifen, fulwestrant), inhibitory aromatazy (niesteroidowe – anastrozol i letrozol, steroidowe – eksemestan), analogi gonadoliberyny [GnRH (goserelina, leuprolid)], progestageny (megestrol, medroksyprogesteron) [20]. W doborze metody leczenia raka piersi, w odniesieniu do leczenia hormonalnego, stosuje się ocenę ekspresji receptorów steroidowych [23].

Selektywne modulatory receptora estrogenowego

Najczęściej stosowanym lekiem jest tamoksyfen [31]. Tamoksyfen poprawia wyniki leczenia raka piersi zarówno u kobiet przed menopauzą, jak i po niej. Przyjmowany w dawkach 20 mg/d przez 5 lat redukuje roczne ryzyko wznowy o około 50%, a ryzyko zgonu w ciągu roku spada o około 25%. Korzyści ze stosowania takiej terapii są widoczne u kobiet z wykrytymi w guzie receptorami estrogenowymi, bez względu na leczenie chemioterapeutykami. Tamoksyfen w połączeniu z cytostatykami wydłuża czas przeżycia kobiet z zajętymi węzłami chłonnymi i ze stwierdzoną w guzie ekspresją receptorów estrogenowych. Ponadto, powoduje zmniejszenie ryzyka raka w drugiej piersi oraz ryzyka zgonu z powodu chorób serca [20].

Toremifen jest kolejnym antyestrogenem. Może być stosowany, jako jedna z metod leczenia raka piersi z przerzutami u kobiet po menopauzie. Podobnie jak tamoksyfen jest przyjmowany raz na dobę w postaci tabletek [76].

Innym selektywnym modulatorem receptora estrogenowego jest fulwestrant. Jest skuteczny w przypadku wystąpienia dłuższej lekooporności na tamoksyfen. Lek podaje się w postaci iniekcji raz na miesiąc. Do najczęściej występujących działań niepożądanych po podaniu fulwestrantu należą: uderzenia gorąca, nudności i zmęczenie [76].

Inhibitory aromatazy

Inhibitory aromatazy są coraz częściej stosowane w terapii uzupełniającej pierwszego rzutu. Nie należy stosować inhibitorów aromatazy w leczeniu uzupełniającym raka piersi bez ekspresji receptora ER oraz u chorych przed menopauzą [21].

Trzy leki należące do grupy inhibitorów aromatazy stosowane w raku piersi to: letrozol, anastrozol i eksemestan. Eksemestan jest steroidowym analogiem androstendionu, natomiast dwa pozostałe leki to związki niesteroidowe [75].

W przeprowadzonych badaniach klinicznych z randomizacją podjęto próby porównania skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania inhibitorów aromatazy z tamoksyfenem w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, chorych po menopauzie. Zastosowano różne preparaty (m.in. letrozol i anastrozol) oraz różne sekwencje leczenia. Porównywano skuteczność stosowania inhibitorów aromatazy zamiast tamoksyfenu (monoterapia), inhibitorów aromatazy podawanych łącznie z tamoksyfenem (leczenie skojarzone) i leków z obu grup zastosowanych w różnych sekwencjach:

- 2-3 lata leczenia tamoksyfenem potem 2-3 lata inhibitory aromatazy (sekwencja wczesna),
 - 5 lat leczenia tamoksyfenem potem 5 lat inhibitory aromatazy lub placebo (sekwencja późna)
- [21].

Agoniści LHRH

Trzecią grupę leków stanowią agoniści luliberyny (LHRH). Zahamowanie czynności hormonalnej jajników można uzyskać przez kastrację (ablację) lub farmakologiczną supresję jajników przy użyciu leków z grupy agonistów LHRH [76]. W Polsce zarejestrowanymi lekami z grupy analogów LHRH są: goserelina i leuproleina [38]. Oba leki są przyjmowane w postaci zastrzyków, zwykle co miesiąc i są skuteczne w leczeniu uzupełniającym raka piersi [76].

Progestageny

Innym sposobem leczenia jest podanie progestagenów (m.in.: octan megestrolu). Octan megestrolu jest lekiem stosowanym w terapii zaawansowanego raka piersi, zwykle u kobiet, które nie odpowiedziały dotychczas na inne leczenie hormonalne. Występuje w postaci tabletek doustnych [76].

Chemioterapia uzupełniająca

Do chemioterapii uzupełniającej (czas leczenia: 4–6 miesięcy; zazwyczaj nie więcej niż 6 cykli) kwalifikują się wszystkie chore z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu, bez ekspresji receptorów dla hormonów steroidowych (ER/PgR), niezależnie od stanu menopauzalnego. W grupie pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu z ekspresją ER/PgR (+) decyzja o zastosowaniu chemioterapii zależy od indywidualnej oceny ryzyka i prawdopodobieństwa odpowiedzi na hormonoterapię. W ramach chemioterapii stosuje się programy wielolekowe, oparte najczęściej na podawaniu cyklofosfamidu z antracyklinami (doksorubicyna, epirubicyna) lub w skojarzeniu z metotreksatem i 5-fluorouracylem (schemat o akronimie CMF), a u wybranych chorych z grupy najwyższego ryzyka nawrotu – schematy zawierające taksoidy [38].

2.7.3. Leczenie raka inwazyjnego – stopnie: III A i III B

Zasady rozpoznawania oraz oceny stopnia zaawansowania są podobne do stosowanych w przypadku I i II stopnia inwazyjnego raka piersi, z wyjątkiem konieczności przestrzegania następujących zaleceń:

- wykonanie w każdym przypadku scyntygrafii kości oraz badania obrazowego jamy brzusznej,
- wykonanie biopsji gruboigłowej lub otwartej w celu oznaczenia przed rozpoczęciem leczenia ekspresji ER, PgR i HER2,
- wykonanie biopsji cienkoigłowej podejrzanych klinicznie pachowych węzłów chłonnych (w przypadku wątpliwości klinicznych) [38].

Do celów terapeutycznych wśród ogółu chorych w stopniu zaawansowania IIIA wyróżnia się chore w stadium „pierwotnie operacyjnym” (T3N0–1M0) oraz „pierwotnie nieoperacyjnym” (T4N0–2M0, w tym „rak zapalny” lub każde TN2M0). U części chorych w stopniu T3N0—1M0 można zastosować leczenie podobne jak w stopniu I lub II. U większości chorych w tej grupie, podobnie jak u chorych w „nieoperacyjnym” stopniu IIIA i w stopniu IIIB, pierwszym etapem leczenia jest jednak chemioterapia (3–4 miesiące) poprzedzająca miejscowe metody leczenia [38].

2.7.4. Leczenie raka uogólnionego (stopień IV) i raka nawrotowego

Pacjentki z uogólnionym rakiem piersi oraz nawrotem raka piersi po leczeniu pierwotnym można podzielić na dwie kategorie tj.: chore z nawrotem miejscowym (wznowa) oraz pacjentki z uogólnieniem po leczeniu pierwotnym lub z uogólnieniem pierwotnym [38].

Postępowanie terapeutyczne w przypadku pacjentek, u których wystąpił jedynie nawrót miejscowy zależy od rodzaju pierwotnie zastosowanego leczenia. W odniesieniu do stanu po pierwotnej radykalnej mastektomii zaleca się wycięcie wznowy we wszystkich przypadkach kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego lub/i radioterapię okolicy ściany klatki piersiowej i okolicznych węzłów

chłonnych. W przypadku stanu po pierwotnym leczeniu oszczędzającym zaleca się wykonanie radykalnej mastektomii [38].

Leczenie raka piersi w stadium uogólnienia jest prowadzone w ramach postępowania paliatywnego mającego na celu wydłużenie i poprawę jakości życia pacjentek. W związku z tym, należy rozważyć zastosowanie w pierwszej kolejności hormonoterapii, o ile jest to uzasadnione, z uwagi na jej lepszą tolerancję niż chemioterapii. U pacjentek z nadekspresją receptora HER2 wskazane jest zastosowanie chemioterapii w skojarzeniu z trastuzumabem [38].

W przypadku hormonoterapii ogólną zasadą jest prowadzenie leczenia do wystąpienia progresji lub toksyczności, a w przypadku chemioterapii - do 6 miesięcy lub do wystąpienia progresji i/lub toksyczności [38].

W ramach hormonoterapii paliatywnej chorych po menopauzie stosuje się:

- leczenie pierwszego rzutu – tamoksyfen lub niesteroidowe inhibitory aromatazy,
- leczenie drugiego rzutu – inhibitory aromatazy niesteroidowe takie jak: anastrozol lub letrozol lub steroidowy inhibitor aromatazy (eksemestan),
- leczenie trzeciego rzutu – steroidowy inhibitor aromatazy (eksemestan) lub fulwestrant lub progestageny (octan megestrolu lub octan medroksyprogesteronu) [38].

2.7.5. Leczenie celowane

Do leków celowanych o udowodnionej aktywności w raku piersi należą dwa rekombinowane, humanizowane przeciwciała monoklonalne klasy IgG1 – trastuzumab i bewacyzumab [24].

Dołączenie trastuzumabu do pierwszego rzutu chemioterapii w zaawansowanym raku piersi pozwoliło istotnie zwiększyć udział częściowych i całkowitych remisji, a także wydłużyć czas do wystąpienia progresji choroby i czas przeżycia całkowitego [24]. Innym lekiem stosowanym w raku piersi jest bewacyzumab. Bewacyzumab jest podobnie jak trastuzumab humanizowanym, rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 [24].

Nowymi obiecującymi lekami u chorych z cechą HER2 są drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej. Przedstawicielem tej grupy jest lapatynib. Drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych mają wiele zalet, do których należą: doustna droga podawania, aktywność w stosunku do receptorów nieposiadających ECD z powodu mutacji lub procesów proteolitycznych, zdolność do blokowania licznych kinaz i szlaków sygnałowych oraz brak zależności od stężenia ligandu. Jednocześnie leki te nie mają zdolności degradacji receptora i nie pobudzają odporności komórkowej związanej z ADCC i odpornością komórkową (CMI – ang. *Cell Mediated Immunity*), a aktywność

niektórych z nich jest blokowana przez mutacje w domenie kinazy tyrozynowej. Podobnie jak przeciwciała monoklonalne inhibitory kinaz tyrozynowych są bardzo drogie [24].

2.7.6. Rehabilitacja po leczeniu raka piersi

Zabiegi rehabilitacyjne są nieodłączną częścią leczenia chirurgicznego. Pomagają w ewakuacji chłonki z kończyny górnej po wycięciu węzłów chłonnych dołu pachowego. Zapobiegają wystąpieniu zaburzeń w wyniku tworzenia się zbliznowaceń w miejscu operacji [31].

2.8. Wytyczne praktyki klinicznej (*practice guidelines*)

W celu uzyskania informacji o wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu chorych na raka piersi przeszukano strony internetowe:

- Polskiej Unii Onkologii (PUO) [38],
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [43],
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) [45],
- *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [51], [90],
- *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM) [49],
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [44],
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [50],
- *National Cancer Institute* (NCI) [46],
- *Alberta Health Services* [47],
- *Cancer Care Ontario* (CCO) [74], [79],
- *World Health Organization* (WHO) [48].

Wytyczne dotyczące leczenia chorych na raka piersi odnaleziono na wszystkich stronach internetowych przedstawionych powyżej organizacji. Dodatkowo w bazie medycznej PubMed odnaleziono zalecenia dotyczące leczenia raka piersi przedstawione na konferencji w St. Gallen w 2009 roku [42] oraz w 2011 roku [40], [41].

2.8.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej

Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO), 2009 [38]

W roku 2009 pod redakcją Macieja Krzakowskiego, przygotowano kompleksowe opracowanie pt. „Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych u dorosłych”, które zawiera między innymi wytyczne postępowania w raku piersi. Zalecenia reprezentują stanowisko autorów odnośnie najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi z zastrzeżeniem, że zalecenia powinny być rozpatrywane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej.

W zależności od stopnia zaawansowania choroby rekomendowane są różne metody leczenia. W stopniu 0 zalecana jest jedynie obserwacja lub leczenie chirurgiczne, natomiast w wyższych stopniach zaawansowania standardowym postępowaniem jest radioterapia i podjęcie leczenia uzupełniającego po zabiegu chirurgicznym: chemioterapia z trastuzumabem, hormonoterapia oraz ablacja lub farmakologiczna supresja jajników. Możliwe jest również leczenie chirurgiczne odtwórcze. W stopniu IV ważne jest przede wszystkim leczenie systemowe, obejmujące chemioterapię i hormonoterapię.

Według wytycznych Polskiej Unii Onkologii (PUO) do leków stosowanych w hormonoterapii raka piersi zaliczono: tamoksyfen (TAM) oraz inhibitory aromatazy (IA).

Tamoksyfen

Do leczenia tamoksyfenem (dawka 20 mg dziennie, czas leczenia 5 lat) kwalifikują się wszystkie chore z ekspresją ER i/lub PgR, niezależnie od wieku i stanu menopauzalnego, z wyjątkiem chorych bez przerzutów do pachowych węzłów chłonnych, zaliczonych do kategorii niskiego ryzyka nawrotu. Przeciwwskazaniami do stosowania tamoksyfenu są żylny zespół zatorowo-zakrzepowy w wywiadzie i przerost błony śluzowej macicy.

Inhibitory aromatazy

Leczenie inhibitorami aromatazy (niesteroidowe – anastrozol w dobowej dawce 1 mg, letrozol w dobowej dawce 2,5 mg, steroidowy – eksemestan w dobowej dawce 25 mg) może być stosowane wyłącznie u kobiet po menopauzie.

Tabela 13. Systemowe leczenie uzupełniające chorych po menopauzie*[38].

Grupa ryzyka	Wrażliwość na HTH	Leczenie
Niskie ryzyko nawrotu	Wysoka	TAM lub IA lub obserwacja
	Niespełna	TAM lub IA
	Niska	Nie dotyczy
Pośrednie ryzyko nawrotu	Wysoka	TAM lub IA lub CTH->TAM lub CTH->IA
	Niespełna	lub CTH->TAM lub CTH->IA
	Niska	CTH
Wysokie ryzyko nawrotu	Wysoka	CTH->TAM lub CTH->IA
	Niespełna	CTH->TAM lub CTH->IA
	Niska	CTH

*u chorych z nadekspresją /amplifikacją HER2 – dodatkowo trastuzumab według wskazań, TAM - tamoksyfen, IA - inhibitor aromatazy, CTH - chemioterapia.

Wyniki dotychczasowych badań klinicznych wskazują, że zastosowanie inhibitorów aromatazy zamiast tamoksyfenu (przez 5 lat) albo po 2-3 lub po 5 latach stosowania tamoksyfenu wiąże się z mniejszym ryzykiem nawrotu, ale bez istotnego wpływu na czas przeżycia. **Leki z grupy inhibitorów aromatazy należy stosować u chorych z przeciwwskazaniami do tamoksyfenu lub z toksycznością w trakcie leczenia tamoksyfenem (np. powikłania zatorowo-zakrzepowe, rak błony śluzowej macicy, przerost błony śluzowej macicy, uderzenia gorąca, zaćma).**

Stosowanie inhibitorów aromatazy w innych sytuacjach (np. zamiast tamoksyfenu od początku leczenia lub po 2- lub 5-letnim okresie stosowania tamoksyfenu), nawet pozostające w zgodzie z przepisami rejestracyjnymi dla poszczególnych leków, powinno się rozważyć indywidualnie, po dokładnym przedstawieniu chorym potencjalnych korzyści i możliwych działań niepożądanych związanych z długotrwałym stosowaniem inhibitorów aromatazy.

2.8.2. Światowe wytyczne praktyki klinicznej

Wytyczne *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, 2011 [43]

Wytyczne *European Society for Medical Oncology* dotyczące postępowania w raku piersi zostały zaktualizowane w 2011 roku. Podejmowane działania zazwyczaj obejmują:

- leczenie miejscowe, obejmujące leczenie chirurgiczne i radioterapię,
- leczenie systemowe: chemioterapia, hormonoterapia i stosowanie trastuzumabu.

U kobiety po menopauzie z ER+ lub PR+ inhibitory aromatazy mogą być stosowane przez okres 5 lat. W zaleceniach ESMO podkreślono, że nie zostało określone, który z inhibitorów aromatazy powinien być bezpośrednio zastosowany oraz w jak długim okresie czasu. Alternatywnie tamoksyfen pozostaje opcją terapeutyczną, z możliwością zmiany na inny z grupy inhibitorów aromatazy po 2-3 lub 5 latach.

W przypadku raka inwazyjnego w stopniu I-III jednym z rekomendowanych sposobów leczenia jest leczenie systemowe uwzględniające hormonoterapię. W przypadku tej metody leczenia możliwa jest jedna z poniższych opcji lub kombinacja dwóch poniższych opcji:

- **tamoksyfen,**
- **inhibitory aromatazy** (eksemestan, anastrozol, letrozol),
- analogi gonadoliberyny,
- usunięcie jajników.

Hormonoterapia stosowana w ramach leczenia systemowego w przypadku raka uogólnionego (stopień IV) u pacjentek z ekspresją receptorów hormonalnych (ER+ lub PR+) nie powinna być podawana równocześnie z chemioterapią. U chorych po menopauzie rekomendowanym sposobem leczenia jest podanie inhibitorów aromatazy (eksemestan, anastrozol, letrozol) jeśli nie były podawane w ostatnich

12 miesiącach. Ponadto stosuje się również tamoksyfen, fulwestrant, megestrol, androgeny. Inhibitory aromatazy mogą zostać także podane w przypadku zastosowania leczenia sekwencyjnego po 2-3 latach terapii za pomocą tamoksyfenu. Pięcioletnia monoterapia za pomocą tamoksyfenu jest metodą leczenia dla pacjentek z bardzo niskim ryzykiem nawrotu choroby. **Po 5-letniej terapii za pomocą tamoksyfenu dodanie inhibitorów aromatazy na okres 2-5 lat jest rekomendowane głównie dla pacjentek, u których doszło do przerzutów do węzłów chłonnych.** Całkowity czas trwania uzupełniającej terapii hormonalnej u chorych z rakiem piersi wynosi od 5-10 lat. Nie ma udowodnionej korzyści dla rutynowego stosowania inhibitorów aromatazy powyżej 5 lat.

Wytyczne opracowane podczas międzynarodowej konferencji w St. Gallen, 2011 [40], [41], 2009 [42]

Specjaliści zwracają przede wszystkim uwagę na konieczność zróżnicowania leczenia w zależności od typu raka piersi. Leczenie hormonalne zaleca się obecnie niemal wszystkim chorym z jakąkolwiek ekspresją receptora estrogenowego lub progesteronowego w komórkach guza [41].

Większość ekspertów wyraziła opinię, że u kobiet po menopauzie standardowa terapia hormonalna powinna zawierać **inhibitor aromatazy, szczególnie jeśli nastąpiły przerzuty do węzłów chłonnych** (jako jedyne leczenie lub w sekwencji z tamoksyfenem), aczkolwiek nadal dopuszcza się także wyłącznie leczenie tamoksyfenem. Nie ustalono ostatecznie optymalnego czasu trwania kuracji hormonalnej, albowiem dane dotyczące leczenia powyżej 5 lat są niewystarczające [42].

Ponadto, jak podkreślano, poszczególne podtypy raka charakteryzują się różnymi czynnikami ryzyka, różną historią naturalną i różną odpowiedzią na leczenie ogólne i miejscowe; dlatego też niezwykle ważne jest zróżnicowanie leczenia raka piersi w zależności od jego cech.

Wytyczne *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, 2009 [51], [90]

National Institute of Clinical Excellence (NICE) wydało w 2009 roku wytyczne postępowania terapeutycznego **w uzupełniającym leczeniu wczesnego raka piersi wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych, w których rekomenduje:**

- stosowanie anastrozolu jako pierwszego leku w hormonoterapii uzupełniającej trwającej 5 lat,
- stosowanie eksemestanu w sekwencyjnej terapii uzupełniającej po 2-3 latach podawania tamoksyfenu,
- stosowanie letrozolu jako pierwszego leku w terapii uzupełniającej lub w ramach kontynuacji hormonoterapii po zakończeniu 5-letniego leczenia tamoksyfenem.

Jak podkreślono w wytycznych, inhibitory aromatazy takie jak: letrozol, anastrozol lub eksemestan **zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi są rekomendowane jako skuteczna opcja terapeutyczna w uzupełniającym leczeniu wczesnego, hormonowrażliwego i inwazyjnego raka piersi u kobiet po menopauzie, natomiast wybór schematu leczenia**

powinien być oparty na analizie ryzyka i korzyści związanych ze stosowaniem określonego preparatu.

Ponadto stosowanie tamoksyfenu jest zalecane w przypadku leczenia uzupełniającego, gdy inhibitory aromatazy nie są tolerowane lub przeciwwskazane.

W wytycznych NICE z 2009 roku Agencja zaleca stosowanie inhibitorów aromatazy (niesteroidowych lub steroidowych) u kobiet po menopauzie z estrogenozależnym rakiem piersi, które nigdy wcześniej nie podjęły leczenia hormonalnego. Rekomendowane jest także stosowanie inhibitorów aromatazy u kobiet po menopauzie z estrogenozależnym rakiem piersi leczonych wcześniej za pomocą tamoksyfenu. Zalecenia oparte są na wysokiej jakości dowodach efektywności klinicznej i kosztowej. **Wszystkie inhibitory aromatazy są równie skuteczne w osiągnięciu pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest całkowite przeżycie.** W leczeniu pierwszego rzutu kobiet przed menopauzą i wieku okołomenopauzalnym z estrogenozależnym rakiem piersi powinno się stosować tamoksyfen lub supresję jajników, jeśli nie przyjmowano wcześniej tego leku.

Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, 2005 [45]

U kobiet w wieku pomenopauzalnym tamoksyfen pozostaje lekiem z wyboru w terapii uzupełniającej pierwszego rzutu raka piersi. **W przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania tamoksyfenu (wysokie ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, przerostu błony śluzowej macicy) lub jego nietolerancji podaje się inhibitory aromatazy.**

Kobiety po menopauzie mogą rozważyć przejście na leczenie inhibitorami aromatazy po każdych 2-3 lub 5 latach terapii tamoksyfenem.

U kobiet po menopauzie z zaawansowaną chorobą można rozważyć podanie inhibitorów aromatazy III generacji przed terapią tamoksyfenem lub octanem megestrolu.

Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, 2011 [44]

Zgodnie z amerykańskimi wytycznymi, przygotowanymi w 2011 roku przez *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* **w postępowaniu w raku piersi zaleca się stosowanie hormonoterapii jako leczenia uzupełniającego w przypadku raka piersi w I-III stopniu zaawansowania** oraz w raku piersi w IV stopniu zaawansowania.

Letrozol (podobnie jak inne inhibitory aromatazy: anastrozol, eksemestan) jest zalecany do stosowania w terapii pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi. Leczenie inhibitorami aromatazy powinno według wytycznych NCCN wynosić 5 lat, jednak optymalny czas trwania terapii w dalszym ciągu nie jest ostatecznie określony.

W przypadku kobiet po menopauzie chorych na raka piersi zaleca się stosowanie **inhibitorów aromatazy przez 5 lat** (według ekspertów trzy selektywne inhibitory aromatazy: **anastrozol, letrozol i eksemestan** mają podobną skuteczność w leczeniu nowotworów i charakteryzuje je podobny profil bezpieczeństwa). Pacjentki, które miały przeciwwskazania do stosowania inhibitorów aromatazy lub wykazywały nietolerancję w stosunku do tej grupy leków powinny przyjmować tamoksyfen przez okres 5 lat.

Ponadto leczenie inhibitorami aromatazy we wskazaniu leczenia uzupełniającego zalecane jest w ramach leczenia sekwencyjnego tj. tamoksyfen przez 2-3 lata, następnie inhibitory aromatazy do pełnych 5 lat terapii lub dłużej bądź w schemacie tamoksyfen przez 4,5-6 lat, a następnie inhibitory aromatazy przez 5 lat.

Wytyczne *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)*, 2010 [49]

Dotychczasowa uzupełniająca terapia hormonowrażliwego raka piersi u kobiet po menopauzie obejmuje tamoksyfen i inhibitory aromatazy trzeciej generacji: anastrozol, letrozol i eksemestan. Tamoksyfen jest standardową terapią uzupełniającą stosowaną w przypadku raka piersi, jednakże inhibitory aromatazy są skuteczniejsze w odniesieniu do redukcji ryzyka odległego nawrotu choroby.

Zaleca się stosowanie anastrozolu, letrozolu, a w ostatnim czasie także eksemestanu **jako leczenia uzupełniającego przez okres 5 lat**. Anastrozol lub eksemestan są także rekomendowane jako terapia sekwencyjna, uzupełniająca po 2-3 latach leczenia tamoksyfenem. **Uzupełniająca terapia za pomocą letrozolu może być stosowana po 5 latach leczenia adjuwantowego tamoksyfenem.**

Wytyczne *National Cancer Institute (NCI)*, 2011 [46]

Inhibitory aromatazy są terapią uzupełniającą pierwszego rzutu dla kobiet po menopauzie, jednakże z powodu braku dowodów świadczących o przewadze inhibitorów aromatazy w odniesieniu do przeżycia, tamoksyfen pozostaje nadal rozsądną alternatywą leczenia raka piersi.

Wytyczne *American Society of Medical Oncology (ASCO)*, 2010 [49]

Kobiety po menopauzie z rakiem piersi powinny rozważyć stosowanie inhibitorów aromatazy w trakcie leczenia uzupełniającego w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby albo w leczeniu podstawowym lub rozszerzonym - po 2-3 latach stosowania tamoksyfenu. Całkowity czas trwania terapii hormonalnej za pomocą inhibitorów aromatazy nie powinien przekroczyć 5 lat.

Wytyczne *Alberta Health Services*, 2006 (aktualizacja 2011 rok) [47]

Wytyczne opublikowane przez *Alberta Health Service* z 2006 roku dotyczyły leczenia uzupełniającego hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie.

U kobiet po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaleca się stosowanie inhibitorów aromatazy jako terapii uzupełniającej. Inhibitory aromatazy można traktować jako substytut tamoksyfenu przez okres 5 lat. Możliwe jest przejście po 2-3 latach stosowania tamoksyfenu na leczenie inhibitorami aromatazy (jeśli pacjenci nie tolerują leczenia za pomocą inhibitorów aromatazy mogą przyjmować z powrotem tamoksyfen po 2-3 latach przyjmowania inhibitorów aromatazy). **Kobiety po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania mogą także stosować przedłużone leczenie uzupełniające za pomocą inhibitorów aromatazy po 5 latach stosowania tamoksyfenu.**

Mężczyźni z rakiem piersi powinni być leczeni za pomocą tamoksyfenu w ramach terapii uzupełniającej.

Leczenie uzupełniające powinno się opierać na inhibitorach aromatazy ocenianych w badaniach klinicznych (anastrozol, letrozol, eksemestan). Kobiety po menopauzie nietolerujące któregoś leku z grupy inhibitorów aromatazy mogą rozważyć przejście na leczenie tamoksyfenem lub innym inhibitorem aromatazy.

Wytyczne *Cancer Care Ontario* (CCO), 2002 (aktualizacja 2003) [74], 2008 [79]

Na stronie *Cancer Care Ontario* zidentyfikowano wytyczne praktyki klinicznej z 2008 roku odnoszące się do leczenia wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie. Leczenie uzupełniające tamoksyfenem pozostaje akceptowalną opcją terapeutyczną w leczeniu wczesnego raka piersi u kobiet w wieku pomenopauzalnym, u których obecna jest ekspresja receptorów hormonalnych w guzie. Leczenie uzupełniające (adjuwantowe) z zastosowaniem anastrozolu w dawce 1 mg/dzień przez 5 lat lub letrozolu w dawce 2,5 mg dziennie przez 5 lat jest dopuszczalną alternatywną leczenia w porównaniu do 5-letniej terapii tamoksyfenem. Leczenie uzupełniające tamoksyfenem w dawce 20 mg przez okres 2-3 lat a następnie kontynuacja leczenia adjuwantowego eksemestanem (w dawce 25 mg/dzień przez 5 lat) lub anastrozolem (w dawce 1 mg/dzień do 5 lat) jest również możliwą alternatywą dla 5-letniego okresu leczenia uzupełniającego tamoksyfenem. Ponadto stosowanie letrozolu jako terapii adjuwantowej (w dawce 2,5 mg/dzień przez 5 lat) powinno być rozważone w przypadku kobiet, które zakończyły 5 letni okres leczenia tamoksyfenem [79].

Wytyczne *World Health Organization* (WHO), 2006 [48]

Przedstawione wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia dotyczą metod leczenia raka piersi (chemioterapii, radioterapii, hormonoterapii). W publikacji nie zamieszczono jednak szczegółowych danych dotyczących leczenia hormonalnego, rekomendowanych preparatów stosowanych u kobiet po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi.

2.8.3. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

Zarówno polskie wytyczne praktyki klinicznej: Polskiej Unii Onkologii (PUO), jak również zagraniczne wytyczne: *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *National Cancer Institute* (NCI), *Alberta Health Services*, *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *National Institute of Clinical Excellence* (NICE), *Cancer Care Ontario* (CCO) **rekomendują stosowanie inhibitorów aromatazy lub tamoksyfenu w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, wczesnego hormonozależnego raka piersi** [38], [43], [44], [45], [46], [47], [49], [49], [51], [79], [90].

Również podczas międzynarodowej konferencji w St. Gallen zarówno w 2009, jak i 2011 roku większość ekspertów wyraziła opinię, że u kobiet po menopauzie standardowa terapia hormonalna powinna zawierać **inhibitor aromatazy** (jako jedyne leczenie lub w sekwencji z tamoksyfenem), szczególnie u kobiet z dodatkimi węzłami chłonnymi, aczkolwiek nadal dopuszcza się także wyłączone leczenie tamoksyfenem [41], [42].

Ponadto według wytycznych *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *American Society of Medical Oncology* (ASCO) w przypadku kobiet po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi **po 2-3 letnim leczeniu tamoksyfenem powinno się rozważyć przejście na terapię za pomocą inhibitorów aromatazy** [43], [44], [45], [49].

Dodatkowo według wytycznych Polskiej Unii Onkologii oraz *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania tamoksyfenu (powikłania zakrzepowo-zatorowe, przerost błony śluzowej macicy) lub jego nietolerancji zalecane jest podanie inhibitorów aromatazy [38], [45].

3. Analizowana populacja

Populację docelową w ramach niniejszej analizy, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (letrozol, Etruzil®) stanowią kobiety po menopauzie z hormonozależnym rakiem piersi we wczesnym stadium zaawansowania [1] (wczesny rak piersi został zdefiniowany jako „pierwotnie operowalny rak piersi” według definicji zaleceń PUO [stopień I, II, T3N1M0] [38] i rejestracyjnych badań klinicznych dla produktu leczniczego Etruzil® [badanie o akronimie BIG 1-98 [96] oraz badanie o akronimie NCIC CTG MA.17 [97]]).

4. Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi podawanie produktu leczniczego Etruzil[®] (letrozol) jako leczenia **uzupełniającego pierwszego rzutu** (zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami dla produktu leczniczego Etruzil[®]) **rozumianego jako:**

- leczenie uzupełniające, u kobiet po menopauzie we wczesnym stadium zaawansowania raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych,
- przedłużone leczenie uzupełniające hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat [1].

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Etruzil[®] (letrozol) znajdują się w Aneksie niniejszego opracowania.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

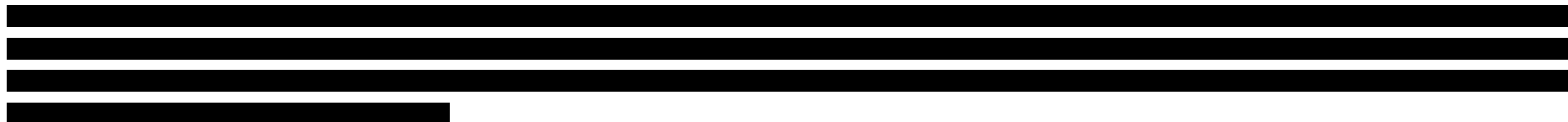
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

██████████ ██████████ ██████████	■	■	■	■	■	■	■	■
██████████ ██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	■	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████ ██████████	■	██████████	██████████	██████████	■	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	■	██████████	██████████	██████████
██████████ ██████████ ██████████ ██████████	■	■	■	■	■	■	■	■

(+) tak (-) nie

Wskazanie rejestracyjne - **A**: leczenie uzupełniające we wczesnym stadium zaawansowania, hormonozależnego raka piersi; **B**: przedłużone leczenie uzupełniające we wczesnym stadium zaawansowania, hormonozależnego raka piersi po wcześniejszym początkowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem przez 5 lat.

*w charakterystyce ujęte ogólnie jako „leczenie raka piersi”;

** subpopulacja kobiet po menopauzie z nadekspresją HER2.

***niesteroidowe, selektywne inhibitory aromatazy (IA) III generacji.

^ nadwrażliwość na letrozol lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, u kobiet przed menopauzą, w czasie ciąży lub karmienia piersią.

nd – nie dotyczy.

Wykazy – oznacza refundację na rynku ambulatoryjnym w ramach wykazów refundowanych leków [81].

Katalog – oznacza refundację na rynku szpitalnym w ramach Katalogu refundowanych leków stosowanych w programach zdrowotnych lub Katalogu refundowanych leków stosowanych w chemioterapii.

[Redacted text block]

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

██████████ ██████████	I	I	I	I	I	■	■
██████████ ██████████	██████	██████	██████	■	██████	██████	██████
██████████ ██████████ ██████████	████	████	████	I	████	████	████
██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	████	████	████	I	████	████	████
██████████ ██████████ ██████████ ██████████	■ ████	■ ████	■	■	■	■	■

(+) tak (-) nie

Wskazanie rejestracyjne - **A:** leczenie uzupełniające we wczesnym stadium zaawansowania hormonozależnego raka piersi; **B:** leczenie uzupełniające we wczesnym stadium zaawansowania hormonozależnego raka piersi po wcześniejszym początkowym leczeniu uzupełniającym tamoksyfenem przez 5 lat.

*w charakterystyce ujęte ogólnie jako „leczenie raka piersi”;

** subpopulacja kobiet po menopauzie z nadekspresją HER2.

***niesteroidowe, selektywne inhibitory aromatazy (IA) III generacji.

^ nadwrażliwość na letrozol lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, u kobiet przed menopauzą, w czasie ciąży lub karmienia piersią.

nd – nie dotyczy.

Wykazy – oznacza refundację na rynku ambulatoryjnym w ramach wykazów refundowanych leków [81].

5.1. Potencjalne komparatory dla produktu leczniczego Etruzil®.

Katalog – oznacza refundację na rynku szpitalnym w ramach Katalogu refundowanych leków stosowanych w programach zdrowotnych lub Katalogu refundowanych leków stosowanych w chemioterapii.

5.2. Podsumowanie wyboru komparatorów

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Takie podejście pozwoli na wykazanie skuteczności klinicznej letrozolu w analizowanym wskazaniu, jak również umożliwi wiarygodną ocenę profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii.

Poniżej zaprezentowano zestawienie najważniejszych informacji opracowanych na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych wybranych jako komparatory dla preparatu leczniczego Etruzil® (letrozol) [1] w jednym z analizowanych wskazań (leczenie uzupełniające pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie):

- Arimidex® (anastrozol) [2],
- Nolvadex® (tamoksyfen) [3].

Bardziej szczegółowe informacje dotyczące analizowanych preparatów zostały omówione w Aneksie niniejszego opracowania.

Tabela 16. Zestawienie informacji z Charakterystyk Produktów Leczniczych wybranych na komparatory dla porównania z letrozolem: Arimidex® (anastrozol), Nolvadex® (tamoksyfen) w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie [1], [2], [3].

Lek	Mechanizm działania	Populacja	Sposób podania oraz dawkowanie (u dorosłych, terapia dodana)	Wskazania (zgodnie z rejestracją EMA)	Przeciwwskazania
Letrozol Etruzil® [1]	Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazę poprzez kompetycyjne wiązanie się z hemem cytochromu P450 aromatazy prowadząc do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których jest obecny.	Dorośli.	Doustny. Zalecana dawka letrozolu wynosi 2,5 mg raz na dobę. W przypadku osób w podeszłym wieku modyfikacja dawki leku nie jest konieczna. Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentek z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny jest większy, niż 30 ml/min. Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentek z niewydolnością nerek i kliresem kreatyniny mniejszym, niż 30 ml/min oraz pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby.	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie we wczesnym stadium zaawansowania raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych, - przedłużone leczenie uzupełniające hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez pięć lat, - leczenie pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym hormonozależnym rakiem piersi, - leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie naturalnej lub wywołanej sztucznie, leczonych wcześniej antyestrogenami, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby. 	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, - status hormonalny przed menopauzą, - ciąża, - karmienie piersią.
Anastrozol Arimidex® [2]	Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej.	Dorośli	Doustny Jedna tabletką 1 mg doustnie raz na dobę.	<ul style="list-style-type: none"> - leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie, - leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego, - leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego, po 2-3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem. 	<ul style="list-style-type: none"> - status hormonalny przed menopauzą, - ciąża, - karmienie piersią, - ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny mniejszy, niż 20 ml/min), - umiarkowana i ciężka niewydolność wątroby, - nadwrażliwość na anastrozol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu, - jednoczesne przyjmowanie tamoksyfenu.

Tamoksyfen Nolvadex® [3]	<p>Tamoksyfen jest niesteroidową pochodną trifenylloetyleny. Zależnie od tkanki działa jako antagonistą lub agonistą estrogenów. U pacjentek z rakiem piersi tamoksyfen działa przede wszystkim jako antyestrogen. Wiążąc się z receptorem estrogenowym w guzie, uniemożliwia wiązanie się estrogenów z tym receptorem. W badaniach klinicznych u części pacjentek, pomimo braku receptora estrogenowego w guzie, tamoksyfen wykazuje również korzystne działania kliniczne.</p>	Dorośli	<p>Doustny</p> <p>Zalecana dawka dobową wynosi 20 mg. Podczas stosowania produktu leczniczego Nolvadex® w większych dawkach nie stwierdzono dodatkowych korzyści takich jak opóźnienie nawrotu choroby lub poprawa przeżycia pacjentek.</p> <p>Dawki leku stosowane u pacjentek w podeszłym wieku są takie same jak u innych pacjentek dorosłych.</p>	<p>- leczenie raka piersi</p>	<p>- ciąża, - nadwrażliwość na tamoksyfen lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.</p>
-------------------------------------	--	----------------	--	--------------------------------------	---

5. Efekty zdrowotne

Ocenianymi punktami końcowymi w niniejszej analizie są efekty leczenia uzupełniającego pierwszego rzutu (podstawowego oraz rozszerzonego), hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, istotne z klinicznego punktu widzenia:

- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival; DFS*),
- przeżycie wolne od choroby systemowej (ang. *systemic disease free survival; SDFS*),
- czas do nawrotu choroby (ang. *time to recurrence; TTR*),
- czas do odległego nawrotu choroby (ang. *time to distant recurrence; TTDR*),
- przeżycie wolne od raka drugiej piersi (ang. *contralateral breast cancer free survival; CBCFS*),
- przeżycie wolne od odległych nawrotów choroby (ang. *distant disease free survival; DDFS*),
- przeżycie całkowite (ang. *overall survival; OS*),
- odsetek zgonów,
- jakość życia.

W ramach oceny bezpieczeństwa, brano pod uwagę ryzyko:

- wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych,
- wystąpienia działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
- wystąpienia poważnych działań niepożądanych,
- rezygnacji z dalszego leczenia z powodu wystąpienia określonych działań niepożądanych,
- wystąpienia zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. Analiza rekomendacji technologii medycznych stosowanych w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie

7.1. Oceniana technologia medyczna oraz analogiczne technologie medyczne w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

A. Letrozol

Rada Konsultacyjna przy AOTM oraz Prezes AOTM nie wydali do tej pory (stan na: 24.01.2012) żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania letrozolu (Etruzil®) w leczeniu uzupełniającym (podstawowym oraz rozszerzonym) pierwszego rzutu, wczesnego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie [52].

B. Tamoksyfen

W Biuletynie Informacji Publicznej na stronie internetowej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) nie opublikowano dotychczas (stan na: 24.01.2012) żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania tamoksyfenu (Nolvadex®) w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, wczesnego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie [52]. Minister Zdrowia w dniu 5 stycznia 2010 roku zlecił przygotowanie rekomendacji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania lub warunków jego realizacji, która dotyczyła leczenia raka sutka przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną *tamoxifenum*. Ostatecznie jednak zlecenie to zostało wycofane [67].

C. Anastrozol

W dniu 6 kwietnia 2009 roku Rada Konsultacyjna przy AOTM wydała stanowisko dotyczące finansowania ze środków publicznych anastrozolu (Arimidex®) w *leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium* w ramach wykazu leków refundowanych pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu najtańszego odpowiednika w tej grupie [53]. Uzasadnieniem wydanej rekomendacji jest stwierdzenie wyższej skuteczności klinicznej anastrozolu w porównaniu z tamoksyfenem w pierwszym rzucie terapii uzupełniającej (adjuwantowej) raka piersi. Anastrozol w porównaniu do tamoksyfenu istotnie wydłuża czas przeżycia bez objawów choroby i czas do wystąpienia wznowy, ale jednocześnie nie poprawia ogólnego przeżycia ani jakości życia leczonych pacjentek. Ponadto, stosowanie anastrozolu wiąże się z istotnie częstszymi i cięższymi działaniami

niepożądanymi. Co więcej, preparat Arimidex[®] jest najdroższym preparatem w swojej grupie, wielokrotnie bardziej kosztownym od tamoksyfenu, co nie znajduje uzasadnienia w zdecydowanie lepszym profilu efektywności klinicznej, ani - tym bardziej - w profilu bezpieczeństwa [53].

Minister Zdrowia zlecił 11 maja 2010 roku przygotowanie oceny raportu oraz stanowiska Rady Konsultacyjnej przy AOTM w sprawie zasadności zakwalifikowania produktu leczniczego Egistrozol[®] (anastrozol) jako świadczenia gwarantowanego [68]. Zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej przy AOTM z dnia 23 sierpnia 2010 roku uznaje się za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Egistrozol[®] (anastrozol) *w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium* [54].

7.2. Analiza rekomendacji dla ocenianej technologii medycznej oraz analogicznych technologii medycznych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii

Przeszukano bazy danych następujących agencji oceny technologii medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla produktu leczniczego Etruzil[®] (letrozol) oraz analogicznych technologii medycznych – tamoksyfenu i anastrozolu:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja,
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja.

Decyzje wskazanych agencji oceny technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Etruzil[®] oraz analogicznych technologii medycznych (tamoksyfen, anastrozol) w analizowanym wskazaniu (leczenie uzupełniające pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie – rekomendacje dla: letrozolu, tamoksyfenu, anastrozolu; przedłużone leczenie uzupełniające pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat – rekomendacje dla: letrozolu) zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Aspekty kosztowo-refundacyjne

8.1. Strategia finansowania ocenianej technologii lekowej

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.2. Koszt stosowania produktu leczniczego Etruzil®.



8.3. Koszt stosowania anastrozol.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

8.3. Koszt stosowania anastrozolu.

8.4. Koszt stosowania tamoksyfenu.



[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

8. Podsumowanie

- I. Dokument został sporządzony w celu określenia kierunków i zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania letrozolu (Etruzil®) w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie (leczenie uzupełniające [podstawowe] pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie oraz przedłużone leczenie uzupełniające [rozszerzone] pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez okres 5 lat).

[Redacted text block]

(O) do efektów zdrowotnych (istotnych klinicznie) uwzględnionych w niniejszej analizie należą: przeżycie wolne od choroby (ang. *disease free survival; DFS*), przeżycie wolne od choroby systemowej (ang. *systemic disease free survival; SDFS*), czas do nawrotu choroby (ang. *time to recurrence; TTR*), czas do odległego nawrotu choroby (ang. *time to distant recurrence; TTDR*), przeżycie wolne od raka drugiej piersi (ang. *contralateral breast cancer free survival; CBCFS*), przeżycie wolne od odległych nawrotów choroby (ang. *distant disease free survival; DDFS*), przeżycie całkowite (ang. *overall survival; OS*), odsetek zgonów, jakość życia oraz ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych, działań niepożądanych związanych z

zastosowanym leczeniem, poważnych działań niepożądanych, rezygnacji z dalszego leczenia z powodu wystąpienia określonych działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

III. Rada Konsultacyjna przy AOTM oraz Prezes AOTM nie wydali do tej pory (stan na: 24.01.2012) żadnych stanowisk i/lub rekomendacji odnośnie stosowania letrozolu (Etruzil®) w leczeniu uzupełniającym (podstawowym czy rozszerzonym) pierwszego rzutu, wczesnego hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie [52].

[REDACTED]

[REDACTED]

- V. Produkty letrozolu (w tym produkt leczniczy Etruzil®) nie są współfinansowane ze środków publicznych w leczeniu uzupełniającym hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie [81].

Podmiot odpowiedzialny, firma EGIS Pharmaceuticals PLC, wnioskuje o rozszerzenie wskazań, w których preparat Etruzil® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków; lek wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie [81] o jednostkę chorobową „wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii”. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

9. Bibliografia

- [1] Charakterystyka Produktu Leczniczego Etruzil® (letrozol).
- [2] Charakterystyka Produktu Leczniczego Arimidex® (anastrozol).
- [3] Charakterystyka Produktu Leczniczego Nolvadex® (tamoksyfen).
- [4] Charakterystyka Produktu Leczniczego Aromasin® (eksemestan).
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego Fareston® (toremifen).
- [6] Charakterystyka Produktu Leczniczego Faslodex® (fulwestrant).
- [7] Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex® (octan gosereliny).
- [8] Charakterystyka Produktu Leczniczego Leuprorelin Regiomedica® (octan leuproreliny).
- [9] Charakterystyka Produktu Leczniczego Megastri® (octan megestrolu).
- [10] Charakterystyka Produktu Leczniczego Provera® (octan medroksyprogesteron).
- [11] Charakterystyka Produktu Leczniczego Herceptin® (trastuzumab).
- [12] Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin® (bewacyzumab).
- [13] Charakterystyka Produktu Leczniczego Tyverb® (lapatynib).
- [14] Charakterystyka Produktu Leczniczego Taxotere® (docetaksel).
- [15] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeloda® (kapecytabina).
- [16] Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/krn/>, lipiec 2012.
- [17] Cancer Research UK, <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/world/breast-cancer-world/>, styczeń 2012.
- [18] National Cancer Institute, SEER, Surveillance Epidemiology and End Results, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>, styczeń 2012.
- [19] Centrum Onkologii Kraków, Diagnostyka i leczenie raka piersi – informator dla chorych, 2011.
- [20] Lindert O., Skrzypulec-Plinta R., Chełmicki Z., et al. Zastosowanie hormonoterapii w ginekologii onkologicznej i terapii raka piersi. Przegląd Menopauzalny 2010; 2: 78-83.
- [21] Niwińska A., Litwiniuk M. Hormonoterapia uzupełniająca raka piersi. Współczesna Onkologia (2007), vol 11; 2 (82-88).
- [22] Markowski M., Połać I., Pertyński T. Estrogeny, a rak sutka. Przegląd Menopauzalny 2007; 3: 150-154.
- [23] Senkus-Konefka E. Czynniki predykcyjne w leczeniu raka piersi – terażniejszość i przyszłość. Obecny stan wiedzy przedstawiony na Kongresie ASCO 2007. Współczesna Onkologia, 2007, vol 11; 10:510-513.
- [24] Duchnowska R. Leczenie celowane – nowe nadzieje w leczeniu raka piersi. Onkologia w praktyce klinicznej, tom 3, nr 3, 128-134, Via Medica 2007.
- [25] Zbucka M., Leśniewska M., Knapp P., et al. Czy można wpływać na ryzyko wystąpienia raka piersi. Przegląd Menopauzalny 2005, 6: 70-75.
- [26] Zmorzyński Sz., Kaczmarek-Borowska B., Filip A. Molekularne markery kancerogenezy wykorzystywane w diagnostyce i planowaniu terapii nowotworu gruczołu piersiowego. Współczesna Onkologia, 2008, vol 12; 5, 205-211.
- [27] Komorowski A., Wysocka J., Wysocki W. Rak piersi. Nowa klasyfikacja TNM (2010r.). Medycyna Praktyczna Onkologia

- 2010/03,http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=52138&_tc=975222B2893B478D85B2EF93C08C5FBF, styczeń 2012.
- [28] Karczmarek-Borowska B.. Czynniki prognostyczne i predykcyjne dla raka piersi. Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego, Rzeszów 2009, 4, 350–355.
- [29] Kuźma-Richert A., Saczko J., Kulbacka J. Breast carcinoma - diagnostics, therapy and resistance. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2011; 20 (1) s.93-101.
- [30] Niwińska A. Przerzuty raka piersi do mózgu - nowe podejście terapeutyczne. *Nowotwory* 2009; 59 (6) s.464-470.
- [31] Lewicka A., Cendrowski K. Rak sutka. *Nowa Klin.* 2009; 16 (13) s.13029, 13031-13034, il., bibliogr. 20 poz., sum. - 12 Szkoła Interny Warszawa 29-31.05. 2009.
- [32] Janssens J. Ph., Vandeloo M. Rak piersi: bezpośrednie i pośrednie czynniki ryzyka związane z wiekiem i stylem życia. *Nowotwory* 2009; 59 (3) s.159-167.
- [33] Madej B. Współczesna diagnostyka raka gruczołu piersiowego. *Ogólnopol. Prz. Med.* 2009 (7) s.32, 34-36.
- [34] Stopińska-Głuszak U., Głuszak O. Rak gruczołu piersiowego: epidemiologia i patogeneza. *Post. Nauk Med.* 2008; 21 (3) s.159-164.
- [35] Antos E. Nowotwory piersi - czynniki ryzyka i metody wczesnego rozpoznania zmian w sutkach. *Pielęg. Położ.* 2007; 49 (9) s.5-8.
- [36] Kołodziejcki L. Chirurgia raka sutka. *Med. Prakt. Chir.* 2006 (1) s.82-88.
- [37] Wesołowska E. Wykrywanie i diagnostyka raka piersi. *Ogólnopol. Prz. Med.* 2006 (7) s.23-26.
- [38] Jassem J., Bobek-Billewicz B., Krzakowski M., et al. Rak piersi. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, *Via Medica* 2009, s. 187-226.
- [39] Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa 2010.
- [40] Goldhirsch A., Wood WC., Coates AS., et al. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011, *Annals of oncology*, 2011.
- [41] Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel)*. 2011;6(2), 136-141.
- [42] Jassem J. Leczenie wczesnego raka piersi. Zalecenia sformułowane na konferencji w St. Gallen w 2009 roku, <http://www.mp.pl/artykuly/?aid=45647>, styczeń 2012.
- [43] Aebi S., Davidson T., Gruber G., et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi12-vi24, 2011.
- [44] NCCN, National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, version 2.2011.
- [45] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of breast cancer in women, a national clinical guideline, 2005.
- [46] NCI, National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page6>, styczeń 2012.
- [47] Alberta Health Services, Aromase Inhibitors as adjuvant therapy in postmenopausal women with early-stage hormone receptor positive breast cancer, 2006.
- [48] WHO, World Health Organization, Guidelines for management of breast cancer, 2006.

- [49] Del Barco Berrón S., Gil E., Trias des Bes IT., et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of early breast cancer, *Clin Transl Oncol*, 2010, 12: 711-718.
- [50] Burstein HJ., Prestrud AA., Seidenfeld J., et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline: Update on Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 2010; 23: 3784-3796.
- [51] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment, 2009.
- [52] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, www.aotm.gov.pl, lipiec 2012.
- [53] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM nr 26/08/2009 z dnia 6 kwietnia 2009 roku w sprawie finansowania ze środków publicznych anastrozolu (Arimidex®) w leczeniu wspomagającym pierwszego rzutu wczesnego hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium.
- [54] AOTM, Agencja Oceny Technologii Medycznych, Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM nr 53/16/2010 z dnia 23 sierpnia 2010 roku w sprawie zgodności zakwalifikowania leku anastrozol (Egistrozol®) w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu, wczesnego hormonozależnego raka piersi jako świadczenia gwarantowanego.
- [55] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <http://cadth.ca/>, lipiec 2012.
- [56] SMC, Scottish Medicines Consortium (anastrozol), http://www.scottishmedicines.org.uk/files/anastrozole__Arimidex__198-05_.pdf, lipiec 2012.
- [57] SMC, Scottish Medicines Consortium (anastrozol), <http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Anastraxole.pdf>, styczeń 2012.
- [58] AMWSG, All Wales Medicines Strategy Group, <http://www.wales.nhs.uk/>, lipiec 2012.
- [59] HAS, Haute Autorité de Santé (tamoksyfen), http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/nolvadex_-_ct8528.pdf, lipiec 2012.
- [60] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <https://www.iqwig.de/>, lipiec 2012.
- [61] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, <http://www.sbu.se/en/>, lipiec 2012.
- [62] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public summary document Letrozole, November 2005.
- [63] HAS, Haute Autorité de Santé, Transparency committee opinion Femara® (letrozole), 3 January 2007.
- [64] SMC, Scottish Medicines Consortium, Advice letrozole 2,5 mg tablets Femara®, No. 152/05, 4 January 2005.
- [65] SMC, Scottish Medicines Consortium, Advice letrozole 2,5 mg tablets Femara®, No. 251/06, 7 April 2006.
- [66] Singletary S.E. Breast Cancer Staging: Working With the Sixth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:37-47.
- [67] http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=198&searched=Tamoxifenum&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1, lipiec 2012.
- [68] http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=247&searched=anastrozol&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1, lipiec 2012.
- [69] Charakterystyka Produktu Leczniczego Glandex® (eksemestan).
- [70] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary document Letrozole, tablet, 2.5 mg, Femara, July 2006.

- [71] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence, Hormonal therapies for the adjuvant treatment of early oestrogen-receptor-positive breast cancer, June 2009.
- [72] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, Medicines Not Meeting AWMSG Criteria For Appraisal, <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Medicines%20Not%20Meeting%20AWMSG%20Criteria%20For%20Appraisal%20updated%20Jan%202012.pdf>, styczeń 2012.
- [73] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-mar07-positive>, styczeń 2012.
- [74] Cancer Care Ontario, The Role of Aromatase Inhibitors in The Treatment of Postmenopausal Women with Metastatic Breast Cancer, Practice Guideline Report#1-5, 2002.
- [75] Benson JR., Ravisekar O., Aromatase Inhibitors For Treatment of Breast Cancer, Current Cancer Therapy Reviews, 2007, 3, 67-79.
- [76] [No authors listed]. Hormonal Therapy for Breast Cancer, Patient Pages, Cancer Journal for Clinicians, 2005, 55, 3, s. 195-198.
- [77] IGWIG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Systematische Leitlinienrecherche und-bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs, Abschlussbericht, 29.09.2008.
- [78] IGWIG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Systematische Leitlinienrecherche und-bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs, Vorbericht (vorläufige Leitlinienbewertung), 21.04.2008.
- [79] www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=13882, lipiec 2012.
- [80] http://www.sbu.se/upload/Publikationer/Content0/3/Aromatase_Inhibitors_Breast_Cancer_200503.pdf, styczeń 2012.
- [81] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r., <http://www.mz.gov.pl> (data aktualizacji: 7 lipca 2012 r.)
- [82] Paragraf 2 artykułu 41, rozdziału 1, działu VIII Ustawy z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2004 r., Nr 54, poz. 535, z późn. zm.), oraz załącznik 3 ww. ustawy, z pozycjami 72, 79, 83, 84, 86, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106 i 107.
- [83] Ustawa z dnia 26 listopada 2010 r. o zmianie niektórych ustaw związanych z realizacją ustawy budżetowej (Dz. U. Nr 238, poz. 1578).
- [84] Ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych z dnia 12 maja 2011 r. (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696).
- [85] The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (data aktualizacji: 7 lipiec 2012 r.)
- [86] Informator o lekach portalu internetowego Ministerstwa Zdrowia, <http://www.mz.gov.pl> (data aktualizacji: 7 lipiec 2012 r.)
- [87] Komunikat NFZ DGL z 27 czerwca 2012 roku dotyczący wartości refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do marca 2012 r. www.nfz.gov.pl (data aktualizacji: 7 lipiec 2012 r.).

- [88] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (tamoksyfen), <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/2110C>, lipiec 2012.
- [89] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (anastrozol), <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-anastrozole>, lipiec 2012.
- [90] NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12132/43314/43314.pdf>, lipiec 2012.
- [91] HAS, Haute Autorité de Santé (letrozol), http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/femara_-_ct-7211.pdf, lipiec 2012.
- [92] HAS, Haute Autorité de Santé (anastrozol), <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032268.pdf>, lipiec 2012.
- [93] SMC, Scottish Medicines Consortium (anastrozol), http://www.scottishmedicines.org.uk/files/anastrozole_1mgtablet_Arimidex_322_06.pdf, lipiec 2012.
- [94] Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych. Załącznik nr 1m do Zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [95] Katalog leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. Załącznik 1n do Zarządzenia Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
- [96] Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005 Dec 29;353(26):2747-57.
- [97] Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med.* 2003 Nov 6;349(19):1793-802.
- [98] Przeprowadzony przez Centrum HTA Sp. z o.o. sp. k. przegląd systematyczny badań klinicznych pod tytułem "Analiza kliniczna produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) stosowanego w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie" Kraków (lipiec 2012).
- [99] Pacou M, Gauthier A, Abrams K, Moore L, Jiang Y, McNamara S. Conducting a mixed treatment comparison (MTC) in a specific population: postmenopausal women with metastatic hormone receptor positive breast cancer which over-expresses her2. November 2010, ISPOR 13th Annual European Congress, Prague, Czech Rep., poster no MT2;
- [100] <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12337/52173/52173.pdf>
- [101] Barry M., Kell M.R. Enhancing the adjuvant treatment of hormone receptor positive breast cancer. *Breast J.* 2009; 15: 194-198.
- [102] Dixon J.M., Renshaw L., Langridge C. et al. Anastrozole and letrozole: an investigation.
- [103] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. Analiza ekonomiczna „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) w leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu wczesnego, hormonozależnego raka piersi u kobiet po menopauzie w warunkach polskich” Kraków, lipiec 2012 roku.

10. Spis tabel i schematów

Spis tabel

[Redacted content]



Spis schematów

Schemat 1. Struktura zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet w Polsce w 2008 roku [39].....	24
Schemat 2. Standaryzowany do wieku wskaźnik zapadalności i umieralności na raka piersi wśród kobiet (w przeliczeniu na 100 000 osób) w zależności od regionu świata [17].....	27

11. Aneks

12.1. Charakterystyka interwencji – produkt leczniczy Etruzil® (letrozol)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Etruzil® firmy EGIS Pharmaceutical PLC (Węgry) [1].

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory enzymów, niesteroidowy inhibitor aromatazy (inhibitor biosyntezy estrogenów), lek przeciwnowotworowy.

Kod ATC: L02B G04.

Mechanizm działania:

Letrozol jest niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Hamuje enzym aromatazy poprzez kompetycyjne wiązanie się z hemem cytochromu P450 aromatazy prowadząc do zmniejszenia biosyntezy estrogenów we wszystkich tkankach, w których jest obecny.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana, żółta, okrągła, dwustronnie wypukła powlekana, z napisem „L900” po jednej stronie i 2,5 po drugiej stronie. Każda tabletka zawiera 2,5 mg letrozolu (*letrozolum*).

Substancje pomocnicze: każda tabletka zawiera 61,5 mg jednowodnej laktozy.

Wskazania do stosowania:

- **leczenie uzupełniające u kobiet po menopauzie we wczesnym stadium zaawansowania raka piersi z obecnością receptorów hormonalnych,**
- **przedłużone leczenie uzupełniające hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez pięć lat,**
- leczenie pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie z zaawansowanym hormonozależnym rakiem piersi,
- leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie naturalnej lub wywołanej sztucznie, leczonych wcześniej antyestrogenami, u których doszło do nawrotu lub progresji choroby.

Nie stwierdzono skuteczności leku u pacjentek z rakiem piersi bez obecności receptorów hormonalnych.

Dawkowanie i sposób podawania:

Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku

Zalecana dawka letrozolu wynosi 2,5 mg raz na dobę. W przypadku osób w starszym wieku modyfikacja dawki leku nie jest konieczna.

Dzieci

Nie dotyczy.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek

Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentek z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny jest powyżej 30 ml/min. Nie ma wystarczających danych w odniesieniu do przypadków niewydolności nerek z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min lub pacjentek z ciężką niewydolnością wątroby.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- kobiety przed menopauzą,
- ciąża,
- karmienie piersią.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Etruzil® (letrozol) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. w Krakowie.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

EGIS Pharmaceuticals PLC, Keresztúri út 30-38, 1106 Budapeszt, Węgry.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15602.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
22.05.2009.

12.2. Charakterystyka interwencji alternatywnej (komparator) – produkt leczniczy Arimidex® (anastrozol)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Arimidex® firmy AstraZenca Pharma Poland Sp. z o.o. [2].

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory enzymów stosowane w hormonalnym leczeniu przeciwnowotworowym.

Kod ATC: L02B G03.

Mechanizm działania:

Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej.

Postać farmaceutyczna:

Tabletki powlekane, białe, okrągłe, dwuwypukłe, oznakowane logo po jednej stronie i dawką po drugiej stronie.

Jedna tabletkę zawiera 1 mg anastrozolu.

Wskazania do stosowania:

- leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie,
- **leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego,**
- leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego, po 2-3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.

Skuteczność anastrozolu nie została potwierdzona u pacjentek z guzami bez receptora estrogenowego, chyba że obserwowano u nich odpowiedź kliniczną na wcześniejsze leczenie tamoksyfenem.

Dawkowanie i sposób podawania:

Pacjentki dorosłe i w podeszłym wieku

Jedna tabletkę 1 mg doustnie raz na dobę.

Dzieci

Produkt leczniczy Arimidex® nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Pacjentki z niewydolnością nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek.

Pacjentki z niewydolnością wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z łagodną niewydolnością wątroby. U pacjentek z wczesnym rakiem piersi zaleca się leczenie przez 5 lat.

Przeciwwskazania:

- u pacjentek przed menopauzą,
- ciąża,
- karmienie piersią,
- ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny mniejszy, niż 20 ml/min),
- umiarkowana i ciężka niewydolność wątroby,
- nadwrażliwość na anastrozol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu,
- jednoczesne przyjmowanie tamoksyfenu.

Podczas leczenia produktem Arimidex® nie należy podawać leków zawierających estrogeny, gdyż mogą one przeciwdziałać farmakologicznemu działaniu anastrozolu.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Arimidex® (anastrozol) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. w Krakowie.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

AstraZenca UK Ltd., Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7567.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.03.1998.

Data przedłużenia pozwolenia: 01.04.2003, 31.07.2007.

12.3. Charakterystyka interwencji alternatywnej (komparator) – produkt leczniczy Nolvadex® (tamoksyfen)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Nolvadex® firmy AstraZenca Pharma Poland Sp. z o.o. [3].

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w terapii hormonalnej, antyestrogen.

Kod ATC: L02B A01.

Mechanizm działania:

Tamoksyfen jest niesteroidową pochodną trifenyloetylenu. Zależnie od tkanki działa jako antagonist lub agonista estrogenów. U pacjentek z rakiem piersi tamoksyfen działa przede wszystkim jako antyestrogen. Wiążąc się z receptorem estrogenowym w guzie, uniemożliwia wiązanie się estrogenów z tym receptorem. W badaniach klinicznych u części pacjentek, pomimo braku receptora estrogenowego w guzie, tamoksyfen wykazuje również korzystne działania kliniczne. W tych przypadkach mechanizm działania tamoksyfenu jest prawdopodobnie inny.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka powlekana.

Jedna tabletka powlekana zawiera 10 mg tamoksyfenu (w postaci cytrynianu tamoksyfenu – 15,2 mg).

Wskazania do stosowania:

- **leczenie raka piersi.**

Dawkowanie i sposób podawania:

Dorośli

Zalecana dawka dobową wynosi 20 mg. Podczas stosowania produktu leczniczego Nolvadex® w większych dawkach nie stwierdzono dodatkowych korzyści takich jak opóźnienie nawrotu choroby lub poprawa przeżycia pacjentek. Nie są dostępne istotne dane kliniczne uzasadniające stosowanie tamoksyfenu w dawce od 30 do 40 mg na dobę, chociaż część pacjentek z zaawansowaną chorobą otrzymywała tamoksyfen w tych dawkach.

Pacjentki w podeszłym wieku

Dawki leku stosowane u pacjentek w podeszłym wieku są takie same jak u innych pacjentek dorosłych. U niektórych pacjentek produkt Nolvadex® był stosowany jako jedyne leczenie.

Dzieci

Nie zaleca się stosowania produktu Nolvadex® u dzieci, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania w tej grupie wiekowej.

Przeciwwskazania:

- ciąża,
- nadwrażliwość na tamoksyfen lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem preparatu leczniczego Nolvadex® (tamoksyfen) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. w Krakowie.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

AstraZenca UK Ltd., Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/1273.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.07.1992.

Data przedłużenia pozwolenia: 05.05.1999, 09.07.2004, 30.06.2009.

Informacja o Centrum HTA

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.