Projekt z dnia 21.06.2018 r.

**OBWIESZCZENIE**

**MINISTRA ZDROWIA** [[1]](#footnote-2))

**z dnia .................... 2018 r.**

**w sprawie zaleceń postępowania**

Na podstawie art. 11 ust. 3 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.[[2]](#footnote-3)2)) ogłasza się zalecenia postępowania dotyczące diagnostyki i leczenia w zakresie świadczeń finansowanych ze środków publicznych, stanowiące załącznik do obwieszczenia.

|  |  |
| --- | --- |
|  | **MINISTER ZDROWIA** |

**Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia**

**z dnia ….. (poz …)**

Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Rak piersi

Redakcja:

**Jacek Jassem, Maciej Krzakowski**

Zespół autorski:

**Jacek Jassem, Maciej Krzakowski, Barbara Bobek-Billewicz, Renata Duchnowska, Arkadiusz Jeziorski, Wojciech Olszewski, Elżbieta Senkus-Konefka, Hanna Tchórzewska-Korba, Piotr Wysocki**

Przedstawione w opracowaniu wytyczne oparte są na obecnym stanie wiedzy i międzynarodowych zaleceniach dotyczących rozpoznawania i leczenia raka piersi, z uwzględnieniem polskich warunków. Wytyczne te należy zawsze interpretować w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej i z uwzględnieniem aktualnego stanu refundacji poszczególnych procedur.

# Epidemiologia, etiologia i profilaktyka pierwotna

* Aby obniżyć ryzyko raka piersi zaleca się:
* unikanie nadwagi i otyłości (II, B),
* aktywność fizyczną (II, B),
* ograniczanie spożycia alkoholu (II, B),
* unikanie palenia tytoniu (III, B),
* ograniczanie stosowania hormonalnej terapii zastępczej (I, A).
* W grupach bardzo wysokiego ryzyka, oprócz ww. działań stosuje się (wg indywidualnych wskazań):
* profilaktyczne zabiegi operacyjne (usunięcie jajników z jajowodami) (III, B)

# Badania przesiewowe

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

# Poradnictwo genetyczne

* Kobietom obciążonych wywiadem rodzinnym lub innymi czynnikami wskazującymi na możliwość genetycznego podłoża nowotworu należy zapewnić konsultację genetyczną (IV, A).
* Do badań genetycznych w kierunku mutacji w genach *BRCA1* i *BRCA2* należy kierować kobiety, u których oszacowane prawdopodobieństwo obecności patogennej mutacji wynosi ≥10% (IV, B).
* Przed wykonaniem badania należy przeprowadzić analizę wywiadu rodzinnego obejmującą krewnych I–III stopnia, udzielić informacji o ograniczeniach testów oraz uzyskać pisemną zgodę probantki na badanie (IV, A).
* Badane kobiety powinny mieć zapewnioną opiekę psychologiczną (IV, A).
* Możliwości postępowania u kobiet z wysokim ryzykiem zachorowania na raka piersi obejmują:
* modyfikację stylu życia i diety (IV, B),
* intensywne badania przesiewowe (III, B),
* profilaktyczne usunięcie przydatków (II, B).
* Wybór postępowania w indywidualnej sytuacji powinien się opierać na oszacowanym stopniu ryzyka zachorowania na raka piersi oraz woli pacjentki (IV, A).

# Patomorfologia

## Raport patomorfologiczny

### Bezwzględnym warunkiem rozpoczęcia leczenia jest mikroskopowe rozpoznanie raka (IV, A).

* Klinicysta powinien dostarczyć patologowi w pisemnej formie wszystkie istotne informacje dotyczące chorej i zmiany w piersi (IV, A).
* Jeśli planowane jest wstępne leczenie systemowe, należy zawsze wykonać gruboigłową lub otwartą biopsję z oceną typu histologicznego, stopnia złośliwości, stanu ER, PgR, HER2 i Ki67 (IV, A).
* W przypadku podejrzenia przerzutów w pachowych węzłach chłonnych konieczna jest ich biopsja (IV, A).
* Raport patomorfologiczny musi zawierać ocenę najważniejszych czynników rokowniczych i predykcyjnych (IV, A).
* Zawartość raportu jest zależna od rodzaju materiału dostarczonego do oceny, rozpoznania patomorfologicznego oraz wcześniej zastosowanego leczenia (IV, A).
* Raport z biopsji musi zawierać (IV, A):
* typ histologiczny,
* stopień złośliwości nowotworu,
* stopień ekspresji receptorów steroidowych,
* stopień ekspresji/amplifikacji HER2 (tylko w przypadku raków naciekających).
* W raporcie pooperacyjnym konieczne jest dodatkowo określenie zaawansowania nowotworu w skali pTNM (guz pierwotny i węzły chłonne) i stanu marginesów chirurgicznych (IV, A).
* Rozpoznanie powinno uwzględniać podział na określone immunohistochemicznie podtypy: luminalny A i B, HER2-dodatni, trójujemny (IV, A).
* W niezaawansowanych rakach luminalnych (ER/PgR+, HER2-), oprócz standardowej oceny histopatologicznej, można uwzględnić wielogenowe testy predykcyjne (I, B).

# Diagnostyka

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

# Leczenie

## Zasady ogólne

* Chorym na nowotwory piersi należy zapewnić kompleksową opiekę w specjalistycznych jednostkach zajmujących się rozpoznawaniem i leczeniem tego nowotworu (IV, B).
* Wybór metod leczenia opiera się na ocenie klinicznej i patomorfologicznej, z uwzględnieniem typu histologicznego i stopnia złośliwości nowotworu, ekspresji ER/PgR, HER2 i Ki67, zaawansowania ogniska w piersi, obecności przerzutów w pachowych węzłach chłonnych, obecności, lokalizacji i rozległości przerzutów w odległych narządach, dolegliwości związanych z nowotworem, stanów stwarzających bezpośrednie zagrożenie życia, stanu menopauzalnego i wieku chorej, stanu sprawności, przebytych i współistniejących chorób oraz ich leczenia, a także preferencji chorych (I, A).
* Wszystkie decyzje dotyczące leczenia powinny być podejmowane przy świadomym udziale chorej, po przekazaniu jej pełnej informacji i przedstawieniu wszystkich możliwości (V, A).
* Chorym w wieku rozrodczym należy przekazać informację o ewentualnym ryzyku utraty płodności i przedwczesnej menopauzy oraz dostępnych metodach postępowania zapobiegawczego (V, A).

## Leczenie raków przedinwazyjnych (stopień 0)

* LCIS jest zmianą łagodną, w większości przypadków nie wymagającą postępowania miejscowego (I, A).
* Leczeniem z wyboru chorych na DCIS jest miejscowe usunięcie zmiany uzupełnione RT (I, A).
* W przypadku miejscowego usunięcia zmiany należy zachować margines tkanek wolnych od nowotworu ≥2 mm (IV, B).
* Amputację prostą z ew. rekonstrukcją należy wykonać w DCIS w przypadku (V, B):
* nieuzyskania zgody chorej na oszczędzające leczenie;
* rozległości zmian (DCIS wieloośrodkowo lub jednoośrodkowo z objęciem więcej niż jednego kwadrantu piersi);
* przeciwwskazań do pooperacyjnej RT;
* niekorzystnej proporcji pomiędzy wielkością zmian nowotworowych i wielkością piersi, niepozwalającej na uzyskanie zadowalającego estetycznego efektu po oszczędzającym leczeniu.
* Biopsję węzła wartowniczego w DCIS należy wykonać jedynie w przypadku planowanej amputacji piersi bez usunięcia pachowych węzłów chłonnych (III, B) oraz rozważyć, jeśli guz w piersi jest wyczuwalny klinicznie lub jego średnica w MMG przekracza 4 cm (III, B).
* U chorych z cechą ER+poddanych oszczędzającemu leczeniu wskazana jest uzupełniająca HT: tamoksyfen u chorych przed menopauzą, tamoksyfen lub inhibitor aromatazy (IA) u chorych po menopauzie (I, A).

## Rak naciekający

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

## Zabiegi w obrębie regionalnych węzłów chłonnych

### Biopsja węzła wartowniczego

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

## Zabiegi rekonstrukcyjne piersi

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

## Pooperacyjna radioterapia (RT)

* Pooperacyjna RT stanowi niezbędną składową leczenia wszystkich chorych poddanych zabiegowi operacyjnemu z zachowaniem piersi (I, A).
* W RT po zabiegu oszczędzającym zaleca się dawkę 40 Gy w 15 frakcjach w ciągu 3 tygodni (I, A).
* Na lożę po wyciętym guzie należy podać dodatkową dawkę (*boost*) 10–15 Gy (wiązka fotonowa, elektronowa lub brachyterapia) (I, A). Z postępowania tego można zrezygnować w grupach o niskim ryzyku nawrotu (np. doszczętnie wycięty mały guz ER+ bez przerzutów w węzłach chłonnych i bez rozległego komponentu DCIS uchorych powyżej 60. rż.) (II, B).
* U chorych z bardzo niskim ryzykiem nawrotu alternatywą dla RT całej piersi jest zastosowanie RT części piersi (II, B).
* RT po amputacji należy zastosować:
* u wszystkich chorych z cechą T4 lub z obecnością przerzutów w co najmniej 4 pachowych węzłach chłonnych (I, A).
* u chorych z przerzutami w 1–3 węzłach pachowych, zwłaszcza jeśli towarzyszą im inne niekorzystne czynniki (wiek do 40 lat, ER-, G3 lub naciekanie naczyń limfatycznych) (II, B).
* w przypadku wąskich (<1 mm) marginesów chirurgicznych (III, B).
* u chorych z cechą T3N0 i dodatkowymi czynnikami ryzyka (III, B).
* Napromieniany obszar po amputacji powinien zawsze obejmować ścianę klatki piersiowej, a u chorych z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych — także przyśrodkową część okolicy nadobojczykowej (II, A).
* Przeciwwskazane jest rutynowe napromienianie dołu pachowego (II, B).
* Napromienianie węzłów zamostkowych można rozważyć u chorych z przyśrodkowym lub centralnym umiejscowieniem guza i równoczesnym zajęciem przerzutami pachowych węzłów chłonnych (II, B).
* W RT po amputacji piersi stosuje się dawkę 50 Gy po 2 Gy dziennie lub 40 Gy w 15 frakcjach (II, B).
* Wskazania do RT okolic węzłowych u osób poddanych zabiegom oszczędzającym są takie same jak u chorych po amputacji piersi (I, A).
* W pooperacyjnej RT zaleca się trójwymiarowe planowanie na podstawie obrazów KT wykonanej w pozycji terapeutycznej (II, B).
* Uzupełniającą RT należy przeprowadzić po zakończeniu uzupełniającej CHT (II, B).
* Uzupełniającą RT można stosować równocześnie z uzupełniającą HT i leczeniem trastuzumabem (II, B).
* RT jest bezwzględnie przeciwwskazana podczas ciąży (IV, A).

## Okołooperacyjne leczenie systemowe

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

### Hormonoterapia (HT)

### HT przed menopauzą

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

### HT po menopauzie

* U chorych po menopauzie z rozpoznaniem raka luminalnego A lub zrazikowego raka piersi (ER+ HER2-) przedoperacyjnym leczeniem z wyboru jest HT z zastosowaniem IA (I, A).
* W uzupełniającej HT chorych po menopauzie stosuje się tamoksyfen (przez 5-10 lat), IA lub sekwencję tych leków (I, A).
* Względnymi przeciwwskazaniami do stosowania tamoksyfenu są żylny zespół zakrzepowo-zatorowy w wywiadzie, żylaki kończyn dolnych i przerost błony śluzowej macicy (II, B).
* U chorych leczonych tamoksyfenem należy unikać równoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów enzymu CYP2D6, zwłaszcza stosowanych w leczeniu „uderzeń gorąca”– leków antydepresyjnych z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny – fluoksetyny, paroksetyny, citalopramu czy fluwoksaminy i sertraliny (III, A). Jeśli istnieją wskazania do stosowania tych leków, należy wybrać wenlafaksynę (III, B).
* Stosowanie uzupełniającego leczenia IA jest wskazane szczególnie u chorych z podwyższonym ryzykiem nawrotu i w raku zrazikowym (II, B).
* Względnym przeciwwskazaniem do stosowania IA jest osteoporoza (II, B).
* IA mogą być stosowane od początku oraz po 2-3 lub 5 latach leczenia tamoksyfenem (I, A).
* Przedłużenie HT należy rozważyć u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych (II, B).
* Nie ma dostatecznego uzasadnienia dla rutynowego stosowania przedłużonego (>5 lat) leczenia IA (I, B).
* Na początku leczenia IA należy ocenić densytometrycznie wyjściową mineralną gęstość kości (BMD), a w trakcie leczenia wskazane jest podawanie wapnia i witaminy D oraz regularne monitorowanie BMD (III, B).

### Chemioterapia (CHT)

* Okołooperacyjną CHT należy stosować przez 3-6 miesięcy (4-8 cykli) (I, A).
* U większości chorych w przedoperacyjnej i pooperacyjnej CHT zaleca się sekwencyjne stosowanie wielolekowych schematów opartych na antracyklinach i taksoidach (I, A).
* U chorych z grup niższego ryzyka (ER+, N0) wystarczające może być podanie 4 cykli CHT (AC lub EC) (I, B).
* Alternatywą dla schematu 4xAC/EC jest schemat zawierający taksoid bez antracyklin (np. 4xTC) (II, B).
* Nie zaleca się jednoczasowego stosowania antracyklin i taksoidów (np. AT, TAC) (III, B).
* Po podaniu 4 cykli AC paklitaksel należy stosować w dawce 80 mg/m2 co tydzień (12 razy), a docetaksel w dawce 100 mg/m2 co 3 tygodnie (4 razy) (I, A).
* W okołooperacyjnym leczeniu nieuzasadnione jest stosowanie schematów zawierających fluorouracyl (np. FAC czy FEC) (II, B).
* U chorych ER- z cechą N+ można rozważyć zastosowanie schematów typu „*dose-dense”* (I, B).
* U nosicielek mutacji *BRCA1/2* należy rozważyć zastosowanie przedoperacyjnej CHT z udziałem pochodnych platyny (I, B).
* W pooperacyjnym leczeniu nosicielek mutacji *BRCA1/2* nie zaleca się rutynowego stosowania pochodnych platyny, natomiast chore te, oprócz antracyklin i taksoidów, powinny otrzymać cyklofosfamid w ramach schematów 4xAC/EC 🡪 12xPXL/4xDXL (II, C).
* Zaplanowaną przedoperacyjną CHT, niezależnie od stopnia regresji guza, należy podać w całości przed zabiegiem, tj. nie należy jej dzielić na okres przed i po zabiegu (III, B).
* Jeśli w trakcie przedoperacyjnej CHT dojdzie do progresji, należy rozważyć wykonanie zabiegu operacyjnego, radykalnej RT lub zastosowanie innego schematu, potencjalnie niewykazującego krzyżowej oporności z pierwotnie zastosowanym (III, C).
* U chorych (szczególnie z postacią raka trójujemnego), u których po zastosowaniu przedoperacyjnej CHT stwierdzono chorobę resztkową, należy rozważyć podanie po operacji 6-8 cykli kapecytabiny (I, B). W przypadku raków z ekspresją ER, kapecytabina może być stosowana równolegle z hormonoterapią (III, B).
* Wszystkie chore przed menopauzą, u których przewiduje się zastosowanie chemioterapii, powinny być poinformowane o jej potencjalnym wpływie na płodność oraz o możliwościach zmniejszenia tego ryzyka (IV, A).

### Leczenie anty-HER2

* W okołooperacyjnym leczeniu chorych z cechą HER2+ zaleca się kojarzenie CHT z trastuzumabem podawanym łącznie przez 1 rok, jeśli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym (I, A).
* Trastuzumab należy podawać dożylnie co 3 tygodnie (w dawce nasycającej 8 mg/kg, a następnie w dawce 6 mg/kg) lub podskórnie (w stałej dawce 600 mg co 3 tyg.) (I, A).
* Aby zmniejszyć ryzyko kardiotoksyczności zaleca się sekwencyjne stosowanie antracyklin i trastuzumabu lub schematów bez udziału antracyklin (TCH, PCH) (I, A).
* U chorych otrzymujących sekwencyjne schematy zawierające antracykliny a następnie taksoidy, leczenie trastuzumabem należy rozpocząć równocześnie z rozpoczęciem stosowania taksoidów (I, B).
* Trasuzumab można kojarzyć ze schematami CHT niezawierającymi antracyklin, np. schematem zawierającym docetaksel i karboplatynę (I, B).
* U chorych na raka piersi z cechą HER2+ z grup najniższego ryzyka (guz 1 - <2 cm, N0, ER+) wystarczające może być podanie wyłącznie paklitakselu (80 mg/m2 co tydzień przez 12 tygodni) w skojarzeniu z trastuzumabem podawanym przez 12 miesięcy, jeśli wcześniej nie doszło do progresji lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym(II, B).
* Nie ma przeciwwskazań do kojarzenia trastuzumabu z pooperacyjną RT lub HT (II, B).
* U chorych z cechą ER+ otrzymujących trastuzumab bezpośrednio po zakończeniu CHT należy rozpocząć HT. Wybór HT powinien być oparty na ogólnych zasadach (II, B).
* Leczenie trastuzumabem wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia czynnościowych zaburzeń serca i jest przeciwwskazane u chorych z udokumentowaną niewydolnością serca lub frakcją wyrzutową lewej komory <50% (II, A).
* W trakcie leczenia trastuzumabem należy co 3 miesiące oceniać czynność serca (III, A). W przypadku wystąpienia objawowej niewydolności serca należy przerwać podawanie trastuzumabu i zastosować standardowe leczenie farmakologiczne (III, B).
* W leczeniu okołooperacyjnym nie ma uzasadnienia dla kojarzenia trastuzumabu z pertuzumabem, lapatynibem czy neratynibem (I, B).

### Uzupełniające leczenie chorych w ciąży

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

### Uzupełniające leczenie chorych w starszym wieku

* Wiek metrykalny nie powinien być kryterium wyboru leczenia. Intensywność leczenia należy dostosować do wieku biologicznego, obecności schorzeń towarzyszących i preferencji chorych (II, A).
* U chorych starszym wieku w dobrym stanie ogólnym zaleca się stosowanie schematów wielolekowych w pełnych należnych dawkach (II, C).

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

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

### Uzupełniające leczenie w rakach piersi u mężczyzn

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

### Ukryty rak piersi

* Leczeniem z wyboru ukrytego raka piersi jest usunięcie pachowych węzłów chłonnych i amputacja lub napromienianie piersi (III, B).

## Leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi (stopień T3N0 i III)

* Przed rozpoczęciem leczenia chorych na miejscowo zawansowanego raka piersi, oprócz rutynowych badań wykonywanych we wczesnym raku piersi, należy wykonać badania obrazowe płuc, jamy brzusznej i kości oraz ocenę czynności szpiku, wątroby i nerek (ryc. 1) (III, A).
* Większość chorych na miejscowo zawansowanego raka piersi wymaga wstępnego leczenia systemowego, a następnie chirurgii, RT lub obu tych metod (ryc. 5) (I, A).
* W leczeniu systemowym miejscowo zawansowanego raka piersi stosuje się takie same zasady kwalifikacji i metody jak w pierwotnie operacyjnym raku piersi (II, A).
* Wybór metody miejscowego leczenia (chirurgii lub RT) zależy przede wszystkim od odpowiedzi na wstępne leczenie systemowe (II, B).
* U chorych kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego, jego rodzaj (amputacja lub zabieg oszczędzający) zależny jest od uzyskanej odpowiedzi, sytuacji anatomicznej i preferencji chorej (II, B).
* U niemal wszystkich chorych na miejscowo zaawansowanego raka piersi wskazana jest uzupełniająca RT, która po zabiegu oszczędzającym obejmuje pierś, natomiast po amputacji – ścianę klatki piersiowej, w obu wypadkach z okolicą nadobojczykową (I, A).
* Decyzja o objęciu RT okolicy pachowej i zamostkowej zależy od ryzyka nawrotu (określonego indywidualnie na podstawie zasięgu nowotworu sprzed leczenia indukcyjnego i wyniku badania histopatologicznego) (II, B).
* U chorych na raka zapalnego kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego po indukcyjnym leczeniu systemowym, postępowaniem z wyboru jest amputacja piersi bez jednoczasowej rekonstrukcji (III, A).
* U chorych na raka piersi niekwalifikującego się do leczenia operacyjnego po indukcyjnym leczeniu systemowym postępowaniem z wyboru jest radykalna RT (III, A).
* U chorych bez odpowiedzi na indukcyjną HT uzasadnione jest zastosowanie pooperacyjnej CHT z użyciem standardowych schematów (III, C).

## Leczenie miejscowych lub regionalnych nawrotów

* Przed rozpoczęciem leczenia chorych z nawrotem należy wykonać badania obrazowe płuc, jamy brzusznej i kości oraz ocenę czynności szpiku, wątroby i nerek (II, A).
* W przypadku miejscowych i regionalnych nawrotów należy zawsze rozważyć możliwość zastosowania leczenia o radykalnej intencji (II, A)
* U większości chorych z nawrotem w piersi po pierwotnym leczeniu oszczędzającym należy wykonać amputację z limfadenektomią pachową, jeżeli nie została wykonana wcześniej (II, A). Ponowny zabieg oszczędzający można rozważyć w wybranych przypadkach, w zależności od wielkości i lokalizacji nawrotu oraz preferencji chorej (III, C).
* U chorych z nawrotem w ścianie klatki piersiowej lub okolicznych węzłach chłonnych, które kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, zaleca się wycięcie wznowy i następnie (o ile nie stosowano jej wcześniej) RT obejmującą całą ścianę klatki piersiowej i okoliczne węzły chłonne (III, B).
* U chorych poddanych wcześniej uzupełniającej RT na okolicę ściany klatki piersiowej można ponownie zastosować RT na ograniczony obszar (III, C).
* U chorych, które nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego, należy zawsze rozważyć radykalną lub paliatywną RT (III, C).
* U chorych z cechą ER- z miejscowym lub regionalnym nawrotem, w uzupełnieniu miejscowego leczenia należy zastosować CHT (I, B).
* U chorych z cechą ER/PgR+, w uzupełnieniu miejscowego leczenia należy zastosować HT (II, B).
* U chorych z cechą HER2+, wskazane jest zastosowanie trastuzumabu, zwłaszcza jeżeli od zakończenia jego podawania w uzupełniającym leczeniu upłynęło więcej niż 12 miesięcy (II, B).
* Wyłączne leczenie systemowe chorych z miejscowym lub regionalnym nawrotem raka piersi jest dopuszczalne jedynie wówczas, gdy nie ma możliwości zastosowania miejscowych metod (III, C).

## Leczenie uogólnionego raka piersi (stopień IV)

### Zasady ogólne

* Chore na uogólnionego raka piersi powinny być objęte wielodyscyplinarną opieką z udziałem onkologa klinicznego, specjalisty radioterapii, chirurga-onkologa, pielegniarki i psychologa klinicznego (IV, A).
* W wyborze leczenia zaawansowanego raka piersi należy uwzględnić typ nowotworu, jego rozległość i lokalizację zmian, dynamikę wzrostu, uprzednio zastosowane leczenie i odpowiedź na nie oraz stan ogólny, schorzenia towarzyszące i preferencje chorych (ryc. 9) (I, A).
* Jeśli jest to możliwe, w momencie uogólnienia choroby zaleca się pobranie wycinka z przerzutowej zmiany celem potwierdzenia rozpoznania i określenia jej fenotypu (II, B).
* U chorych z cechą ER+ należy w pierwszej kolejności zastosować HT (II, A).
* Zaleca się stosowanie podobnej HT u kobiet przed- i po menopauzie, przy czym u chorych przed menopauzą konieczne jest zapewnienie skutecznej supresji jajników (II, B).
* U chorych z cechą ER+ CHT stosuje się jedynie w przypadku szybkiej progresji nowotworu i stanowiącego bezpośrednie zagrożenie życia, masywnego zajęcia narządów miąższowych (tzw. *visceral* *crisis*) (III, B).
* Nie należy stosować jednocześnie CHT i HT (III, B).
* CHT jest leczeniem z wyboru u chorych z cechą ER- oraz u chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na wcześniejszą HT (I, A).
* Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów CHT zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (I, B). Wyjątkiem są chore, u których konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi (III, B).
* Jeśli u chorych z cechą ER+ leczenie rozpoczęto od CHT, po jej zakończeniu należy rozważyć zastosowanie podtrzymującej HT (IV, C).
* U chorych z cechą HER2+ wskazane jest kojarzenie CHT niezawierającej antracyklin z leczeniem anty-HER2 (I, A).
* W wybranych przypadkach można rozważyć skojarzenie HT (IA) z leczeniem anty-HER2 (II, C).
* Odpowiedź w trakcie HT i CHT należy oceniać co 2–3 miesiące, z uwzględnieniem ewentualnych przerw w leczeniu, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej (IV, A).
* HT i leczenie anty-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności (II, B), a CHT — do osiągnięcia zadowalającego efektu terapeutycznego, wystąpienia progresji i/lub nietolerowanej toksyczności (I, B).
* Leczenie systemowe wymaga śledzenia działań niepożądanych, ogólnego stanu chorej oraz odpowiedzi. Przed każdym cyklem CHT należy wykonać ocenę morfologii krwi, a co 4–8 tygodni - badania biochemiczne (III, A).
* Jeśli przy użyciu metod obrazowych nie można ocenić odpowiedzi lub jest ona niejednoznaczna, pomocne bywa monitorowanie stężenia surowiczych biomarkerów raka piersi (II, C).
* W rutynowym postępowaniu nie zaleca się stosowania wielogenowych testów predykcyjnych (II, B).

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

* U chorych przed menopauzą wskazane jest wykonanie chirurgicznej lub farmakologicznej kastracji (I, B).
* W pierwszej linii leczenia zaawansowanego ER+/HER2- raka piersi można zastosować tamoksyfen (I, B), fulwestrant w wysokiej dawce (I, B) lub IA (I, B).
* U chorych z progresją w trakcie leczenia tamoksyfenem lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym, w drugiej linii można zastosować fulwestrant w wysokiej dawce (I, B) lub IA (II, B).
* U chorych z progresją w trakcie leczenia IA lub w okresie krótszym niż 12 miesięcy od jego zakończenia w leczeniu uzupełniającym, można zastosować tamoksyfen (III, C) lub fulwestrant w wysokiej dawce (I, B), skojarzenie fulwestrantu w wysokiej dawce.
* W kolejnych liniach leczenia, w zależności od uprzednio zastosowanej terapii, stosuje się niesteroidowe lub steroidowe IA, tamoksyfen lub fulwestrant (II, B). W wybranych przypadkach można zastosować octan megestrolu, octan medroksyprogesteronu lub estrogeny (III, C).

### Rak piersi HER2-dodatni

* Leczenie anty-HER2 należy rozpocząć w momencie rozpoznania uogólnienia raka piersi (I, A).
* W pierwszej linii leczenia najbardziej skuteczne jest skojarzenie docetakselu, trastuzumabu i pertuzumabu (I, A).
* W drugiej linii leczenia zaleca się stosowanie skojarzenia lapatynibu z kapecytabiną (I, A) lub trastuzumabem (I, A).
* Z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych nie należy kojarzyć trastuzumabu z antracyklinami (II, B).
* W trakcie leczenia trastuzumabem należy monitorować czynność serca (III, A).

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

* U większości chorych otrzymujących CHT preferowane jest sekwencyjne stosowanie pojedynczych leków (I, B).
* Zastosowanie wielolekowej CHT jest uzasadnione jedynie wówczas, kiedy ze względu na dolegliwości, dużą objętość przerzutów lub gwałtowną progresję konieczne jest uzyskanie szybkiej remisji (III, B).
* U chorych, które otrzymały antracykliny lub taksoidy w ramach uzupełniającej CHT, można rozważyć ich ponownie zastosowanie, jeżeli czas do nawrotu choroby przekracza 12 miesięcy i ustąpiły objawy polineuropatii (w przypadku stosowania taksoidów) lub nie została osiągnięta maksymalna kumulacyjna dawka życiowa (w przypadku stosowania antracyklin) (II, B).
* W kolejnych liniach leczenia można zastosować jednolekową lub wielolekową metronomiczną CHT niskimi dawkami cyklofosfamidu i metotreksatu, kapecytabiny lub winorelbiny (II, B).
* U chorych na trójujemnego raka lub raka na podłożu mutacji *BRCA1/2* w pierwszej linii leczenia należy rozważyć zastosowanie pochodnych platyny (II, B).

### Specjalne sytuacje kliniczne

* U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów (tzw. choroba oligometastatyczna) można rozważyć miejscowe leczenie ablacyjne (chirurgia, stereotaktyczna RT, termoablacja, dotętnicza CHT) (III, C).
* Jeśli przerzutom do mózgu towarzyszy równoczesna progresja pozaczaszkowa, po zastosowaniu leczenia miejscowego należy rozważyć kolejną linię systemowego leczenia (III, C).
* U mężczyzn chorych na raka piersi z ekspresją ER w I linii leczenia należy stosować tamoksyfen (III, A), a w przypadku przeciwwskazań do tamoksyfenu lub z progresją po leczeniu tamoksyfenem – IA w skojarzeniu z analogiem GnRH lub orchidektomią (III, C).

### Leczenie wspomagające w przerzutach kostnych

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

### Rola miejscowych metod

* U chorych z ograniczoną liczbą przerzutów w mózgu, w dobrym stanie ogólnym i bez pozamózgowych ognisk nowotworu, leczeniem z wyboru jest chirurgiczna resekcja zmian lub stereotaktyczna RT (II, B).
* W przypadku mnogich przerzutów można zastsować RT całego mózgu lub leczenie objawowe (II, B).
* Paliatywna RT jest postępowaniem z wyboru w nieoperacyjnych wznowach miejscowych, regionalnych, zespołach uciskowych i bolesnych lub zagrażających złamaniem przerzutach kostnych (I, A).
* W RT przerzutów kostnych zaleca się stosowanie pojedynczych wysokich dawek (I, A).
* W mnogich bolesnych przerzutach kostnych, zwłaszcza niekwalifikujących się do RT, można rozważyć leczenie radioizotopami (III, C).
* W ograniczonych przerzutach w płucach, wątrobie i kościach należy rozważyć zastosowanie stereotaktycznej RT lub innych miejscowych metod ablacyjnych (II, B).
* Nie zaleca się rutynowegp wykonywania amputacji piersi u chorych w stadium uogólnienia nowotworu (I, C).
* Paliatywne leczenie chirurgiczne należy rozważyć w celu łagodzenia objawów nowotworu, jeśli nie można tego osiągnąć innymi metodami (III, B).

# Rehabilitacja

* Wszystkie chore na raka piersi powinny mieć pełen dostęp do fizycznej i psychicznej rehabilitacji (III, A).
* W okresie obserwacji po pierwotnym leczeniu konieczne jest zapewnienie możliwości usprawniania z powodu ewentualnych współistniejących chorób; rozpoznanie raka piersi nie stanowi przeciwwskazania do fizjoterapii (pełen zakres zabiegów) (III, A).

# Modyfikacja stylu życia po rozpoznaniu raka piersi

* Chorym po rozpoznaniu raka piersi należy zalecić regularną aktywnośc fizyczną (min. 150 minut/tydzień) (I, A).
* Chorym należy zalecić zapobieganie przyrostowi masy ciała i utrzymanie jej w przedziale BMI 20-25 (II, B).
* Chorym należy zalecić ograniczenie spożycia alkoholu (III, A).
* Palącym chorym należy zalecić zaprzestanie palenia tytoniu (III, A).

# Obserwacja po leczeniu

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

Piśmiennictwo

1. Didkowska J,, Wojciechowska U. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2013 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2015.
2. Perry N., Broeders M., de Wolf C. i wsp. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis European Commission. Wyd. 4. European Commission, Office for Official Publications of the European Communities, Luksemburg 2006.
3. D’Orsi C.J., Sickles E.A., Mendelson E.B. i wsp. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.
4. Brożek I., Limon J. Poradnictwo genetyczne w dziedzicznym raku piersi. W: Jassem J, Krzakowski M (red). Rak piersi. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk, 2009; 20-31.
5. NCCN Clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high risk assessment: breast & ovarian. Version 2.2016 ed2016. www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/genetics\_screening.pdf (dostęp: 24.10.2017).
6. Paluch-Shimon S., Cardoso F., Sessa C. i wsp. ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in *BRCA* mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann. Oncol*. 2016; 27 (supl. 5): v103-v110.
7. Kurian A.W., Hare E.E., Mills M.A. i wsp. Clinical evaluation of a multiplegene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2001–2009.
8. Antoniou A., Hardy R., Walker L. i wsp. Predicting the likelihood of carrying a *BRCA1* or *BRCA2* mutation: validation of BOADICEA, BRCAPRO, IBIS, Myriad and the Manchester Scoring System using data from UK genetics clinics. *J. Med. Genet.* 2008; 45: 425–431.
9. Levy-Lahad E, Friedman E. Cancer risks among *BRCA1* and *BRCA2* mutations carriers. *Br. J. Cancer.* 2007; 96: 11-15.
10. Kuhl C.K., Schrading S., Leutner C.C. i wsp. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8469–8476.
11. De Felice F., Marchetti C., Musella A. i wsp. Bilateral risk-reduction mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. [*Ann. Surg. Oncol.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=De+Felice+F%2C+Marchetti+C%2C+Musella+A%2C+et+al.+Bilateral+Risk-Reduction+Mastectomy+in+BRCA1+and+BRCA2+Mutation+Carriers%3A+A+Meta-analysis.+Ann+Surg+Oncol+2015.) 2015; 22: 2876-80.
12. Rebbeck T.R., Kauff N.D., Domchek S.M. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingooophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009;101:80-87.
13. CuriglianoG., BursteinH.J., Winer E.P. i wsp. De-escalating and escalating treatments for early stage breast cancer: The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann. Oncol.* 2017; 28: 1700-1712.
14. Amin B.A., Edge S.B. (red). AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
15. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J. i wsp. WHO Classification of tumours of the breast, Lyon, France: IARC Press; 2013.
16. [Singh K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Singh%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27180259)., [Tantravahi U](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tantravahi%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27180259)., [Lomme M.M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lomme%20MM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27180259).i wsp. Updated 2013 College of American Pathologists/American Society of Clinical Oncology (CAP/ASCO) guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) fluorescent in situ hybridization (FISH) testing increase HER2 positive and HER2 equivocal breast cancer cases; retrospective study of HER2 FISH results of 836 invasive breast cancers. [*Breast Cancer Res. Treat.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27180259) 2016; 15: 405-411.
17. Pinder S.E., Provenzano E., Earl H., Ellis I.O. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology* 2007; 50: 409–417.
18. Sardanelli F., Fallenberg E.M., Clauster P. i wsp Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women. *Insight Imaging* 2017; 8: 11-18.
19. Bhimani C., Matta D., Roth R.G. Contrast-enhanced spectral mammography: technique, indications and clinical applications. *Acad. Radiol*. 2017; 24: 84-88.
20. Sardanelli F., Boetes C., Borisch B. i wsp. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur. J. Cancer* 2010; 46: 1296-1316.
21. Mann R.M., Balleyguier C., Baltzer P.A. i wsp. Breast MRI: EUSOBI recommendations for women’s information. *Eur. Radiol.* 2015; 25: 3669-3678.
22. Morrow M., Waters J., Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis and treatment. *Lancet* 2011; 378: 1804–1811.
23. Iacconi Ch. Diffusion and perfusion of the breast. *Eur. J. Radiol.* 2010; 76: 386–390.
24. Krzakowski M., Rutkowski P., Jassem J. i wsp. Recommendations on the application of positron emission tomography in oncology. *Oncol. Clin. Pract.* 2015; 11: 155–171.
25. Nowecki Z.I., Jeziorski A. (red.). Chirurgiczne leczenie zmian nowotworowych piersi. Konsensus Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. *Onkol. Prakt. Klin. Edu.* 2017; 3: 93-153.
26. Morrow M., Van Zee K.J., Solin L.J. i wsp. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 4040-4046.
27. Goodwin A., Parker S., Ghersi D. i wsp. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. Cochrane Database Syst. Rev. 2013; 11: CD000563.
28. Sagara Y., Freedman R.A., Vaz-Luis I. i wsp. Patient prognostic score and associations with survival improvement offered by radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ: a population-based longitudinal cohort study. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 1190-1196.
29. Stuart K.E., Houssami N, Taylor R. i wsp. Long-term outcomes of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *BMC Cancer* 2015; 15: 890.
30. Mitchell K.B., Kuerer H. Ductal carcinoma in situ: treatment update and current trends. *Curr. Oncol. Rep.* 2015; 17: 48.
31. Wapnir I.L., Dignam J.J., Fisher B. i wsp. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 478-488.
32. Narod S.A., Iqbal J., Giannakeas V. i wsp. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol.* 2015; 1: 888-896.
33. Cuzick J., Sestak I., Pinder S.E. i wsp. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 21-29.
34. Margolese R.G., Cecchini R.S., Julian T.B. i wsp. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women with ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSABP B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2016; 387: 849-856.
35. Fisher B., Anderson S., Bryant J. i wsp. Twenty-year followup of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1233-1241.
36. Veronesi U., Cascinelli N., Mariani L. i wsp. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1227-1232.
37. Moran M.S., Schnitt S.J., Giuliano A.E. i wsp. Society of Surgical Oncology - American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 1507-1515.
38. Lyman G.H., Temin S., Edge S.B. i wsp. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 1365-1383.
39. [Giuliano A. E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Giuliano%20AE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28898379)., [Ballman K. V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ballman%20KV%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28898379)., [McCall L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McCall%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28898379). i wsp. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. [*JAMA*.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28898379) 2017;318 :918-926.
40. Donker M., van Tienhoven G., Straver M.E. i wsp. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 1303-1310.
41. Jeziorski A. (red.). Węzeł chłonny wartowniczy. Via Medica, Gdańsk 2014.
42. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S., McGale P., Correa C. i wsp. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707-1716.
43. Smith B.D., Bentzen S.M., Correa C.R. i wsp. Fractionation for whole breast irradiation: an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81: 59-68.
44. Bartelink H., Maingon P., Poortmans P. i wsp., European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 47-56.
45. Strnad V., Ott O.J., Hildebrandt G. i wsp., Groupe Européen de Curiethérapie of European Society for Radiotherapy and Oncology (GEC-ESTRO). 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 229-238.
46. Vaidya J.S., Wenz F., Bulsara M. i wsp. TARGIT trialists' group. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT – A randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 603-613.
47. Veronesi U., Orecchia R., Maisonneuve P. i wsp. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 1269-1277.
48. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P., Taylor C., Correa C. i wsp. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 2127–2135.
49. Poortmans P.M., Collette S., Kirkove C. i wsp. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 2015; 373: 317-327.
50. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J.P.A. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst*. 2005; 97: 188-194.
51. Gagliato de M., Gonzalez-Angulo A.M., Lei X. i wsp. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 735-744.
52. Albain K.S., Barlow W.E., Ravdin P.M. i wsp. Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 2055-2063.
53. Yi M., Huo L., Koenig K.B. i wsp. Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9639 patients. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 1004–1011.
54. Davies C., Pan H., Godwin J. i wsp. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805-816.
55. Al-Mubarak M., Tibau A., Templeton A.J. i wsp. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. Miller T.W. (red.). *PLoS ONE* 2014; 9: e88238.
56. Pagani O., Regan M.M., Walley B.A. i wsp. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371: 107-118.
57. Francis P.A., Regan M.M., Fleming G.F. i wsp. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 436-446.
58. Munhoz R.R., Pereira A.A., Sasse A.D. i wsp. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian function preservation in premenopausal women undergoing chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016; 2: 65-73.
59. Cataliotti L., Buzdar A.U., Noguchi S. i wsp. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006; 106: 2095-2103.
60. Smith I.E., Dowsett M., Ebbs S.R. i wsp. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5108-5116.
61. Eiermann W., Paepke S., Appfelstaedt J. i wsp. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann. Oncol.* 2001; 12: 1527-1532.
62. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Dowsett M., Forbes J.F., Bradley R. i wsp. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1341-1352.
63. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. i wsp. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: Updated findings from NCIC CTG MA.17. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 1262–1271.
64. Jakesz R., Greil R., Gnant M. i wsp. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J. Natl. Cancer Inst*. 2007; 99: 1845-1853.
65. Goss P.E., Ingle J.N., Pritchard K.I. i wsp. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 209-219.
66. Metzger-Filho O., Giobbie-Hurder A., Mallon E. i wsp. Relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 trial. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 2772-2779.
67. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: a meta-analysis of published studies. Med Oncol 2011;28:753e65.
68. Desmarais J.E., Looper K.J. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J. Clin. Psychiatry*. 2009; 70: 1688-1697.
69. Braithwaite R.S., Chlebowski R.T., Lau J. i wsp. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J. Gen. Intern. Med.* 2003; 18: 937–947.
70. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. i wsp. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 1995; 332: 901-906.
71. Del Mastro L., De Placido S., Bruzzi P. i wsp. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 × 2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385: 1863-1872.
72. Martin M., Segui M.A., Anton A. i wsp. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2200-2210.
73. Blum J.L., Flynn P.J., Yothers G. i wsp. Interim joint analysis of the ABC (anthracyclines in early breast cancer) phase III trials (USOR 06-090), NSABP B-46I/USOR 07132, NSABP B-49 [NRG Oncology]) comparing docetaxel + cyclophosphamide v anthracycline/taxane-based chemotherapy regimens in women with high-risk HER2-negative breast cancer*. J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (supl.): abstr. 1000.
74. Sparano J.A., Zhao F., Marino S. i wsp. Long-term follow-up of the E1199 Phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer*. J Clin. Oncol.* 2015; 33: 2353-2360.
75. Bonilla L., Ben-Aharon I., Vidal L. i wsp. Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102: 1845-1854.
76. von Minckwitz G., Schneeweiss A., Loibl S. i wsp. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 747-756.
77. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U. i wsp. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 1796-1804
78. Masuda N., Lee S.-J., Othani S. i wsp. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 2147-2159.
79. [Goldhirsch A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goldhirsch%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23871490)., [Gelber R.D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gelber%20RD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23871490)., [Piccart-Gebhart M.J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Piccart-Gebhart%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23871490). i wsp. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. [*Lancet*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23871490) 2013; 382: 1021-1028
80. Slamon D., Eiermann W., Robert N. i wsp. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1273-1283.
81. Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. i wsp. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 3366-3373.
82. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V. i wsp. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 640-647.
83. Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. i wsp. [5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27179402) Lancet Oncol. 2016; 17: 791-800.
84. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E. i wsp. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4491-4497.
85. Tolaney S. M., Barry W. T., Dangi C. T. i wsp, Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 134-141.
86. Piccart-Gebhart M., Holmes E., Baselga J. i wsp. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1034–1042.
87. von Minckwitz G., Procter M., de Azambuja E. i wsp. [Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28581356) *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 122-131.
88. [Martin M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Martin%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29146401)., [Holmes F.A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Holmes%20FA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29146401)., [Ejlertsen B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ejlertsen%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29146401). i wsp. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. [*Lancet Oncol*.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29146401) 2017; 18: 1688-1700.
89. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Coleman R., Powles T., Paterson A. i wsp. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1353-1361.
90. Muss H.B., Berry D.A., Cirrincione C.T. i wsp. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 2055-2065.
91. Perrone F., Nuzzo F., Di Rella F. i wsp. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older  
    women with early breast cancer: final results of the randomized phase III ELDA trial. *Ann. Oncol*. 2015; 26:   
    675-682.
92. Wu S.G., Zhang W.W., Sun J.Y. i wsp.. Comparable survival between additional radiotherapy and local surgery in occult breast cancer after axillary lymph node dissection: A population-based analysis. *J. Cancer*. 2017; 8: 3849-3855.
93. Aebi S., Gelber S., Anderson S.J., i wsp. Chemotherapy for isolated locoregional recurrence of breast cancer (CALOR): a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 156-163.
94. Cardoso F., Costa A., Senkus E. i wsp. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann. Oncol.* 2017; 28: 16-33.
95. Klijn J.G., Blamey R.W., Boccardo F. i wsp. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta- analysis of four randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 343-353.
96. [Dear R. F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dear%20RF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24347031)., [McGeechan K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McGeechan%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24347031)., [Jenkins M. C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jenkins%20MC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24347031). i. wsp. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. [Cochrane Database Syst Rev.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dear+RF+Cochrane+Database+Syst+Rev+2013%3B+%3ACD008792.) 2013;(12):CD008792. doi: 10.1002/14651858.CD008792.pub2.
97. Slamon D.J., Leyland-Jones B, Shak S i wsp. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344:783-792
98. Andre F., Bachelot T., Commo F. i wsp. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *Lancet Oncol*. 2014; 15: 267-274.
99. Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E. i wsp. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2997-3005.
100. Gibson L., Lawrence D., Dawson C. i wsp. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD003370.
101. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. i wsp. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 2016; 375: 1738-1748.
102. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S. i wsp. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 2016; 375: 1925-1936.
103. Turner N.C., Ro J., Andre F. i wsp. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med*. 2015; 373: 209-219.
104. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. i wsp. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet. Oncol.* 2015; 16: 25-35.
105. Goetz M.P., Toi M., Campone M. i wsp. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 3638-3646.
106. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. i wsp. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet. Oncol*. 2016; 17: 425-439.
107. Sledge G.W., Toi M., Neven P. i wsp. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35: 2875-2884.
108. Baselga J., Campone M., Piccart M. i wsp. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 520-529
109. Balduzzi S., Mantarro S., Guarneri V. i wsp. Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014; 6: CD006242.
110. Swain S.M., Baselga J., Kim S.B. i wsp. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 724-734.
111. Miles D., Im Y.H., Fung A. i wsp. Effect of docetaxel duration on clinical outcomes: exploratory analysis of CLEOPATRA, a phase III randomized controlled trial. *Ann. Oncol.* 2017; 28: 2761-2767.
112. Kaufman B., Mackey J.R., Clemens M.R. i wsp. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J. Clin. Oncol*. 2009; 27: 5529-5537.
113. Johnston S., Pippen J. Jr, Pivot X. i wsp. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5538-5546.
114. von Minckwitz G., du Bois A., Schmidt M. i wsp Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German Breast Group 26/breast international group 03-05 study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1999-2006.
115. Cameron D., Casey M., Oliva C. i wsp. Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist* 2010; 15: 924-934.
116. Blackwell K.L., Burstein H.J., Storniolo A.M, i wsp. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 2585-2592.
117. Verma S., Miles D., Gianni L. i wsp. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1783- 1791.
118. Krop I.E., Kim S.B., Martin A.G. i wsp. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 743-754.
119. Munzone E., Colleoni M. Clinical overview of metronomic chemotherapy in breast cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2015; 12: 631–644.
120. Tutt A., Ellis P., Kilbum L. i wsp. TNT: a randomized phase III trial of carboplatin compared to docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple-negative or BRCA1/2 breast cancer. *Cancer. Res.* 2015; 75 (9 Supl.): S3–01.
121. Ramakrishna N., Temin S., Chandarlapaty S. i wsp. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J. Clin. Oncol.* 2014; 32: 2100-2108.
122. Kantarjian H., Yap H.Y., Hortobagyi G. i wsp. Hormonal therapy for metastatic male breast cancer. *Arch. Intern. Med*. 1983; 143: 237–240.
123. Mauras N., O’Brien K.O., Klein K.O. i wsp.. Estrogen suppression in males: metabolic effects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 2370–2377.
124. [Zagouri F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zagouri%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25850534)., [Sergentanis T.N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sergentanis%20TN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25850534)., [Azim H.A. Jr](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Azim%20HA%20Jr%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25850534) i wsp. Aromatase inhibitors in male breast cancer: a pooled analysis. [*Breast Cancer Res. Treat*.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25850534) 2015; 151: 141-147.
125. Van Poznak C.H., Temin S., Yee G.C. i wsp*.* American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29:1221-1277.
126. [Hortobagyi G.N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hortobagyi%20GN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28125763)., [Van Poznak C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Van%20Poznak%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28125763)., [Harker W. G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Harker%20WG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28125763).i wsp. Continued treatment effect of zoledronic acid every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone: The OPTIMIZE-2 randomized clinical trial. [*JAMA Oncol.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=OPTIMIZE-2+trial)2017; 3: 906-912.
127. [Amadori D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Amadori%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23684411)., [Aglietta M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Aglietta%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23684411)., [Alessi B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alessi%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23684411). i wsp. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. [*Lancet Oncol*.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684411) 2013; 14 :663-670
128. Stopeck A.T., Lipton A., Body J.J. i wsp. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 5132-5139.
129. Lutz S., Balboni T., Jones J. i wsp. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. Pract Radiat Oncol. 2017; 7: 4-12.
130. Finlay I.G., Mason M.D., Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 392-400.
131. Thomas A., Khan S.A., Chrischilles E.A. i wsp. Initial surgery and survival in stage IV breast cancer in the United States, 1988-2011. *JAMA Surg.* 2016; 151: 424–431.
132. Playdon M.C., Bracken M.B., Sanft T.B. i wsp. Weight gain after breast cancer diagnosis and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2015; 107: djv275.
133. Passarelli M.N., Newcomb P.A., Hampton J.M. i wsp. Cigarette smoking before and after breast cancer diagnosis: mortality from breast cancer and smoking-related diseases. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34: 1315-1322.
134. [de Bock G.H., Bonnema J., van der Hage J. i wsp. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4010-4418.](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-following-treatment-for-breast-cancer/abstract/8)
135. [Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. *Br. J. Cancer* 2007; 97: 1632-1641.](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-following-treatment-for-breast-cancer/abstract/9)
136. [Lu W., de Bock G.H., Schaapveld M i wsp. The value of routine physical examination in the follow up of women with a history of early breast cancer. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 676-682.](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-following-treatment-for-breast-cancer/abstract/10)
137. [Moschetti I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moschetti%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27230946)., [Cinquini M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cinquini%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27230946)., [Lambertini M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lambertini%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27230946). i wsp. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. [*Cochrane Database Syst. Rev.*](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27230946) 2016; 5: CD001768.
138. Jassem J, Duchnowska R., Kawecki A. i wsp. Badania kontrolne po leczeniu w najczęstszych nowotworach litych u dorosłych. *Nowotwory J. Oncol.* 2014; 64: 415–435.
139. Rosselli Del Turco M., Palli D. i wsp. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994; 271: 1593-1597.
140. The GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1994; 271: 1587-1592.

1. ) Minister Zdrowia kieruje działem administracji rządowej - zdrowie, na podstawie § 1 ust. 2 rozporządzenia Prezesa Rady Ministrów z dnia 10 stycznia 2018 r. w sprawie szczegółowego zakresu działania Ministra Zdrowia (Dz. U. poz. 95). [↑](#footnote-ref-2)
2. 2) Zmiany tekstu jednolitego wymienionej ustawy zostały ogłoszone w Dz. U. z 2017 r. poz. 2110, 2217, 2361 i 2434 oraz z 2018 r. poz. 107, 138, 650, 697, 730, 771, 858, 912 i 932. [↑](#footnote-ref-3)