

**RAK PIERSI: PODSUMOWANIE ZALECEŃ OPRACOWANYCH
W RAMACH ADAPTACJI WYTYCZNYCH NCCN**

(POLAND EDITION BREAST CANCER VERSION 4.2024)

Zalecenie
<i>Siła zalecenia: wszystkie zalecenia posiadają kategorię 2a zgodnie z klasyfikacją NCCN chyba, że wskazano inaczej [przypis końcowy]</i>
1. Diagnostyka patomorfologiczna i molekularna
1.1 Bezwzględny warunkiem rozpoczęcia leczenia jest mikroskopowe rozpoznanie raka;
1.2 Raport patomorfologiczny musi zawierać ocenę najważniejszych czynników rokowniczych i predykcyjnych;
1.3 Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać biopsję gruboigłową lub otwartą w celu określenia typu histologicznego, stopnia złośliwości, stanu ekspresji ER, PR, ekspresji/amplifikacji HER2 i oceny wskaźnika Ki67; jeśli planuje się wstępne leczenie systemowe jest to bezwzględny wymóg;
1.4 W histopatologicznym rozpoznaniu pooperacyjnym należy określić pTNM lub ypTNM i podtyp biologiczny (oznaczenie ekspresji ER, PR, HER2 i Ki67), o ile nie ustalono go na podstawie biopsji lub gdy rozpoznanie na podstawie biopsji wymaga weryfikacji;
1.5 Dodatkowe oznaczenia immunohistochemiczne lub genetyczne należy wykonać (wg wskazań) wyłącznie w ramach kwalifikacji do terapii ukierunkowanych molekularnie;
1.6 Materiał tkankowy (biopsja gruboigłowa i jej odmiany) należy pobrać pod kontrolą USG, MR lub MMG, niezależnie od tego, czy zmiana jest wyczuwalna w badaniu palpacyjnym;
1.7 W ocenie materiału pooperacyjnego (guz pierwotny i pachowe węzły chłonne) należy dodatkowo ocenić zaawansowanie nowotworu w skali pTNM (VIII edycja klasyfikacji AJCC/UICC) i stan marginesów chirurgicznych.
2. Badania genetyczne
2.1 Chorym na raka piersi obciążonym wywiadem rodzinnym lub innymi czynnikami wskazującymi na możliwość genetycznego podłoża nowotworu należy zapewnić konsultację genetyczną;
2.2 U chorych obciążonych wywiadem rodzinnym lub z rozpoznaniem raka przed 45. r.ż. lub z rozpoznaniem trójjemnego raka piersi lub jeśli rozważa się leczenie inhibitorami PARP zaleca się wykonanie badania genetycznego w kierunku nosicielstwa patogennych wariantów genów związanych z rakiem piersi ¹ .
3. Ocena zaawansowania
3.1 W ocenie guza pierwotnego i regionalnych węzłów chłonnych należy wykonać badanie fizykalne, MMG i USG;
3.2 Uzupełnieniem diagnostyki może być MMG cyfrowa z tomosyntezą, a w sytuacjach przedstawionych poniżej – MR piersi z kontrastem;
3.3 Wskazania do przedoperacyjnego MR piersi u chorych na raka piersi (naciekającego lub DCIS) obejmują: <ul style="list-style-type: none">- rozpoznanie naciekającego raka zrazikowego;- wysokie ryzyko wystąpienia kolejnego raka piersi, np. u nosicieli patogennych wariantów genów, zwiększających ryzyko zachorowania na raka piersi;

<ul style="list-style-type: none"> - wiek < 60 lat z rozbieżnością (>1 cm) wielkości pomiędzy MMG i USG, przy spodziewanym wpływie na decyzję kliniczną; - rak Pageta oraz utajony guz pierwotny przy prawidłowej MMG i USG; - kwalifikacja do PBI.
3.4 Przy przeciwwskazaniach do MR alternatywą jest MMG z podaniem środka kontrastowego;
3.5 Regionalne węzły chłonne należy ocenić na podstawie badania klinicznego oraz USG (ew. z BAC lub BG i ew. z założeniem znacznika);
3.6 W stopniach zaawansowania I-IIb nie zaleca się wykonywania badań obrazowych innych okolic ciała, z wyjątkiem sytuacji, kiedy objawy kliniczne sugerują obecność przerzutów; wykonanie tych badań zaleca się u wszystkich chorych w stopniu III;
3.7 Chorem należy zapewnić konsultację psychoonkologiczną, a kobietom w wieku rozrodczym także poradę dotyczącą zachowania płodności po leczeniu.
4. Leczenie - wczesny rak piersi
4.1. Zabieg w obrębie piersi - zalecenia ogólne
4.1.1. Po BCS zaleca się śródoperacyjne badanie obrazowe wyciętego preparatu oraz oznaczenie metalowymi klipsami łoży po wyciętym guzie;
4.1.2. Bezwzględne przeciwwskazania do BCT: <ul style="list-style-type: none"> - brak możliwości resekcji R0; - rak zapalny, niezależnie od efektu przedoperacyjnej CHT; - istotne przeciwwskazania do uzupełniającej RT; - homozygotyczna (inaktywacja obu alleli) mutacja genu <i>ATM</i>² - rozpoznanie lub podejrzenie zespołu Li-Fraumeni³
4.1.3. Względne przeciwwskazania do BCT: <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsza RT ściany klatki piersiowej lub piersi; - aktywna choroba tkanki łącznej (zwłaszcza twardzina i toczeń); - ciąża (jeśli odroczenie pooperacyjnej RT może pogorszyć rokowanie); - rozpoznanie lub podejrzenie zespołu Li-Fraumeni³
4.1.4. Przeciwwskazaniem do BCT nie jest wysokie lub bardzo wysokie ryzyko kolejnego raka piersi wynikające z nosicielstwa patogennych wariantów genów lub obciążającego wywiadu rodzinnego.
4.1.5. Wskazania do amputacji piersi: <ul style="list-style-type: none"> - przeciwwskazania do BCT
4.1.6. Rekonstrukcja piersi: <p>4.1.6.1. Każdą chorą kwalifikowaną do amputacji piersi należy poinformować o możliwości wykonania zabiegu odtwórczego;</p> <p>4.1.6.2. Każda chora po amputacji piersi powinna otrzymać zewnętrzną protezę piersi;</p> <p>4.1.6.3. Planowana pooperacyjna RT nie stanowi bezwzględnego przeciwwskazania do natychmiastowej rekonstrukcji piersi.</p>
4.1.7. Marginesy resekcji guza w piersi <p>4.1.7.1. W DCIS bez komponentu naciekającego lub z mikronaciekaniem należy zachować margines 2 mm; jeśli w pooperacyjnym badaniu histopatologicznym margines chirurgiczny wynosi <2 mm (zwłaszcza, jeżeli nie planuje się pooperacyjnej RT) należy rozważyć poszerzenie resekcji;</p> <p>4.1.7.2. W raku naciekającym i raku naciekającym współistniejącym z DCIS należy wykonać resekcję R0.</p>
4.1.8. Po przedoperacyjnym leczeniu systemowym:

<p>4.1.8.1 BCS powinna objąć resztkową zmianę wskazaną w kontrolnym badaniu obrazowym, oznaczoną znacznikiem założonym przed rozpoczęciem leczenia; jeśli w kontrolnym badaniu obrazowym nie widać zmiany resztkowej, należy usunąć obszar wokół znacznika;</p> <p>4.1.8.2 Operację należy przeprowadzić w ciągu 4-8 tygodni od ostatniego cyklu leczenia systemowego.</p>
<p>4.1.9. Zakres operacji w dole pachowym – DCIS:</p> <p>4.1.9.1. Nie zaleca się rutynowego wykonywania SLNB i ALND;</p> <p>4.1.9.2. SLNB należy rozważyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku amputacji piersi i lokalizacji guza utrudniającej wykonanie SLNB - przy podejrzeniu mikronaciekania w obrębie DCIS (w biopsji gruboigłowej) - przy zwiększonym ryzyku współistnienia raka naciekającego (np. mikrozwapnienia na obszarze > 50 mm, duży guz w badaniu palpacyjnym lub obrazowym), - w DCIS rozpoznanym z biopsji i bez mikrozwapnień w MMG, - jeśli w preparacie pooperacyjnym rozpoznano raka inwazyjnego.
<p>4.1.10. Zakres operacji w dole pachowym – rak naciekający: ⁴</p> <p>4.1.10.1. Preferowaną metodą jest SLNB;</p> <p>4.1.10.2. SLNB można wykonać w stopniu zaawansowania cT1-4c, pT1mi, cN0 oraz rozważyć w przypadku podejrzanych ≤2 węzłów chłonnych w USG;</p> <p>4.1.10.3. Do identyfikacji SLN używa się ferromagnetyków lub techniki izotopowej z lub bez błękitu patentowego;</p> <p>4.1.10.4. Pobranie > 5 SLN nie poprawia dokładności badania;</p> <p>4.1.10.5. Cięża nie jest przeciwwskazaniem do SLNB, przy czym zaleca się podanie zmodyfikowanej dawki izotopu bez zieleni indocyjaninowej, niebieskiego barwnika lub barwnika ferromagnetycznego i wykonanie biopsji tego samego dnia;</p> <p>4.1.10.6. Z ALND można zrezygnować:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u chorych po pierwotnej BCS, u których stwierdzono makroprzerzuty w 1-2 SLN zakwalifikowanych do RT oraz u chorych po amputacji z zajęciem 1-3 SLN, zakwalifikowanych do RT z objęciem jamy pachowej; - u chorych z cechą ycN0 i pCR w SLNB po przedoperacyjnym leczeniu systemowym, pod warunkiem, że SLNB wykonano przy użyciu dwóch znaczników, pobrano ≥2 węzły chłonne lub węzeł oznaczony znacznikiem przed leczeniem systemowym oraz planuje się RT z objęciem jamy pachowej; - jeśli przed rozpoczęciem systemowego leczenia przedoperacyjnego stwierdzono cechę cN0, a po leczeniu znaleziono przerzut w węzle wartowniczym, należy usunąć pachowe węzły chłonne lub rozważyć w wielodyscyplinarnym zespole możliwość napromieniania pachy. <p>4.1.10.7. Od wykonania SLNB można odstąpić u chorych na raka HR+/HER2-, spełniających równocześnie następujące kryteria: cT1/2 cN0, wiek ≥70 lat i planowana pooperacyjna HT;</p> <p>4.1.10.8. Wskazaniami do ALND są przeciwwskazania do SLNB, ukryty rak piersi, zapalny rak piersi i nieudana identyfikacja SLN podczas próby wykonania SLNB.</p>
<p>4.1.11. Dodatkowe uwagi</p>

<p>4.1.11.1. Mięśaki, chłoniaki, guzy liściaste piersi oraz przerzuty do piersi nowotworów o innej lokalizacji przy niepodejrzanych węzłach chłonnych nie są wskazaniem do SLNB ani ALND;</p> <p>4.1.11.2. Każda chora po wykonanej ALND wymaga aktywnej rehabilitacji w celu zapobiegania obrzękowi kończyny i odzyskania właściwej sprawności fizycznej.</p>
<p>4.2. Okołooperacyjne leczenie systemowe – zalecenia ogólne ⁵</p>
<p>4.2.1. W okołooperacyjnym leczeniu systemowym stosuje się, w różnych skojarzeniach, CHT, HT, leki anti-HER2, IT, inhibitory PARP, inhibitory CDK4/6 i bisfosfoniary, a ich wybór zależy od biologicznego podtypu raka i ryzyka nawrotu;</p> <p>4.2.2. Okołooperacyjne leczenie systemowe można stosować przed lub po leczeniu chirurgicznym;</p> <p>4.2.3. Przedoperacyjne leczenie systemowe należy zastosować w stopniach zaawansowania IIB i III oraz rozważyć w stopniu II z cechą $\geq T2$ lub N1, zwłaszcza w podtypach trójjujemnym oraz HER2+, a także w sytuacjach, kiedy stwarza ono możliwość ograniczenia zasięgu leczenia miejscowego w obrębie piersi lub pachowych węzłów chłonnych;</p> <p>4.2.4. Pooperacyjne leczenie systemowe należy rozpocząć w ciągu 4–8 tygodni od operacji;</p> <p>4.2.5. W rakach o fenotypie HR+/HER2- po operacji leczeniem z wyboru jest HT;</p> <p>4.2.6. Wskazania do zastosowania dodatkowo CHT w tej grupie chorych należy określić indywidualnie na podstawie ryzyka nawrotu oraz preferencji chorych; w wątpliwych sytuacjach wskazania do CHT można oszacować na podstawie rokowniczych testów wielogenowych;</p> <p>4.2.7. U większości chorych na raka HER2+ należy zastosować CHT w skojarzeniu z leczeniem anti-HER2, a w przypadku równoczesnej cechy HR+ po zakończeniu CHT zastosować HT;</p> <p>4.2.8. Nie należy stosować równocześnie uzupełniającej CHT i HT, z wyjątkiem analogów LHRH podawanych w celu zmniejszenia ryzyka utraty płodności.</p>
<p>4.3. Okołooperacyjna hormonoterapia ⁶</p>
<p>4.3.1. Ogólne zalecenia</p> <p>4.3.1.1. HT stosuje się u chorych na raka piersi z ekspresją ER w $> 1\%$ komórek, przy czym w rakach z ekspresją ER 1-9% należy rozważyć dodatkowo CHT;</p> <p>4.3.1.2. W uzupełniającej HT stosuje się tamoksyfen, IA (anastrozol, letrozol i eksemestan) i goserelinę, a w wybranych przypadkach – chirurgiczną kastrację;</p> <p>4.3.1.3. Względnymi przeciwwskazaniami do stosowania tamoksyfenu są żylny zespół zakrzepowo-zatorowy lub zatorowość płucna w wywiadzie, a do stosowania IA – osteoporoza;</p> <p>4.3.1.4. W trakcie leczenia IA wskazana jest suplementacja wapnia i witaminy D3 oraz regularna ocena gęstości mineralnej kości.</p>
<p>4.3.2. Hormonoterapia przed menopauzą</p> <p>4.3.2.1. W pooperacyjnej HT stosuje się tamoksyfen, IA (anastrozol, letrozol i eksemestan) i goserelinę, a w wybranych przypadkach – chirurgiczną kastrację; ⁷</p>

<p>4.3.2.2. Nie należy stosować IA bez równoczesnej supresji jajników. Jeśli jednak w trakcie leczenia tamoksyfenem doszło do potwierdzonej biochemicznie menopauzy, można kontynuować HT z zastosowaniem IA; ⁸</p> <p>4.3.2.3. U chorych otrzymujących goserelinę i IA należy monitorować stężenie hormonów płciowych</p> <p>4.3.2.4. U chorych z pośrednim lub wysokim ryzykiem nawrotu można rozważyć HT dłuższą niż 5 lat;</p> <p>4.3.2.5. U chorych, u których do menopauzy doszło pod wpływem CHT, należy regularnie monitorować stężenie hormonów płciowych;</p> <p>4.3.2.6. Zastosowanie analogu GnRH w połączeniu z tamoksyfenem lub IA należy rozważyć u chorych o pośrednim lub wysokim ryzyku nawrotu, u chorych w wieku < 35 lat, a także u chorych, u których po uzupełniającej CHT nie doszło do menopauzy.</p>
<p>4.3.3. Hormonoterapia po menopauzie ⁹</p> <p>4.3.3.1. W pooperacyjnej HT stosuje się tamoksyfen, IA lub sekwencję tych leków;</p> <p>4.3.3.2. Pooperacyjną HT stosuje się przez 5–10 lat;</p> <p>4.3.3.3. Z wyjątkiem chorych o niskim ryzyku nawrotu, pooperacyjna HT powinna przynajmniej w części zawierać IA, który można stosować od początku albo po 2–5 latach leczenia tamoksyfenem;</p> <p>4.3.3.4. Przedłużenie HT powyżej 5 lat należy rozważyć u chorych z przerzutami w węzłach chłonnych lub z obecnością innych czynników podwyższonego ryzyka;</p> <p>4.3.3.5. Nie ma dostatecznego uzasadnienia dla rutynowego leczenia IA dłużej niż przez 5 lat.</p>
<p>4.4. Okołooperacyjna chemioterapia ¹⁰</p>
<p>4.4.1. Do okołooperacyjnej CHT kwalifikują się prawie wszystkie chore na raka trójjemnego lub HER2+ (z wyjątkiem podgrupy o bardzo niskim ryzyku nawrotu i niektórych specjalnych typów raka trójjemnego), a także część chorych na raka HR+/HER2- o niskim stopniu zróżnicowania, dużej masie guza, wysokim ryzyku genomowym lub obarczonych innymi czynnikami ryzyka;</p> <p>4.4.2. Okołooperacyjna CHT obejmuje 4–8 cykli podanych w całości przed lub po zabiegu w ciągu 3–6 miesięcy;</p> <p>4.4.3. Zaleca się sekwencyjne stosowanie schematów CHT opartych na antracyklinach lub taksoidach;</p> <p>4.4.4. U chorych z grup pośredniego ryzyka (HR+, N0-1) wystarczające może być podanie 4 cykli CHT;</p> <p>4.4.5. W miarę możliwości wskazane jest skrócenie przerw pomiędzy cyklami CHT zawierającej antracykliny (tzw. schematy <i>dose-dense</i>);</p> <p>4.4.6. W raku trójjemnym w większości przypadków należy zastosować przedoperacyjną CHT ew. z wykorzystaniem pochodnych platyny;</p> <p>4.4.7. U chorych na raka trójjemnego lub luminalnego B, u których po zastosowaniu przedoperacyjnej CHT nie uzyskano pCR, należy rozważyć podanie po operacji 6–8 cykli kapecytabiny;</p> <p>4.4.8. Wszystkie chore przed menopauzą, u których przewiduje się zastosowanie CHT, należy poinformować o możliwości utraty płodności oraz zaproponować zastosowanie metod zmniejszających to ryzyko;</p>

4.4.9.	U chorych w wieku rozrodczym w trakcie okołooperacyjnej CHT wskazane jest podawanie analogów GnRH w celu zmniejszenia ryzyka utraty płodności.
4.5. Okołooperacyjne leczenie anty-HER2	
4.5.1.	Leczenie anty-HER stosuje się wyłącznie u chorych z cechą HER2+ (nadmierna ekspresja HER2 lub amplifikacja <i>HER2</i>);
4.5.2.	W tej grupie zaleca się skojarzenie CHT z trastuzumabem; ¹¹
4.5.3.	Leczenie trastuzumabem należy prowadzić łącznie przez 12 miesięcy, w uzasadnionych sytuacjach, szczególnie u chorych z niskim ryzykiem nawrotu, można rozważyć skrócenie leczenia do 6 miesięcy; ¹²
4.5.4.	U chorych z grupy wysokiego ryzyka w leczeniu przedoperacyjnym można rozważyć skojarzenie CHT z trastuzumabem i pertuzumabem; ¹³
4.5.5.	Aby zmniejszyć ryzyko kardi toksyczności zaleca się sekwencyjne stosowanie antracyklin i trastuzumabu lub zastosowanie schematów CHT niezawierających antracyklin;
4.5.6.	Trastuzumab jest przeciwwskazany u chorych z udokumentowaną niewydolnością serca lub frakcją wyrzutową lewej komory < 50%;
4.5.7.	U chorych bez pCR po leczeniu przedoperacyjnym zawierającym skojarzenie CHT z trastuzumabem (ew. dodatkowo z pertuzumabem) należy rozważyć zastosowanie trastuzumabu-emtanzyny; ¹⁴
4.5.8.	U chorych w stopniu T1N0 po operacji zaleca się zastosowanie paklitakselu w skojarzeniu z trastuzumabem;
4.5.9.	U chorych HR+ otrzymujących CHT i przeciwciała anty-HER2 bezpośrednio po zakończeniu CHT należy rozpocząć HT;
4.5.10.	Nie ma przeciwwskazań do kojarzenia leczenia anty-HER2 z pooperacyjną RT lub HT.
4.6. Okołooperacyjne leczenie bisfosfonianami	
4.6.1.	U chorych w stopniu II (N1) i III po naturalnej lub indukowanej farmakologicznie menopauzie, oprócz innych metod leczenia okołooperacyjnego wskazane jest zastosowanie bisfosfonianów ¹⁵ .
4.7. Okołooperacyjne leczenie inhibitorami PARP	
4.7.1.	U chorych na raka HER2- z wysokim ryzykiem nawrotu i obciążonych nosicielstwem patogennych wariantów genów <i>BRCA1/2</i> , po ukończeniu pooperacyjnego leczenia można zastosować olaparyb przez jeden rok ¹⁶ .
4.8. Okołooperacyjna immunoterapia	
4.8.1.	U chorych na raka trójjemnego w stopniu II i III CHT można skojarzyć z pembrolizumabem podawanym przed operacją i kontynuowanym po operacji.
4.9. Pooperacyjna radioterapia	
4.9.1.	RT po zabiegu oszczędzającym
4.9.1.1.	RT jest integralną częścią oszczędzającego leczenia raka piersi i należy ją zastosować u większości chorych;
4.9.1.2.	Z RT można zrezygnować wyłącznie u chorych >70 lat, ER+, cN0, pT1, pN0 otrzymujących pooperacyjną HT. ¹⁷
4.9.1.3.	U większości chorych z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych wskazane jest RNI.

<p>4.9.1.4. Konieczna jest indywidualizacja planowania i realizacji RT oraz rutynowe planowanie trójwymiarowe pozwalające uzyskać optymalny rozkład dawek;</p> <p>4.9.1.5. Zaleca się stosowanie dodatkowych technik zwiększających ochronę zdrowych tkanek, takich jak RT na wdechu, RT sterowana obrazem, w pozycji na brzuchu czy z osłoną serca;</p> <p>4.9.1.6. W trakcie RT, celem weryfikacji dokładności ułożenia chorych, obrazowanie należy powtarzać co najmniej 1 raz w tygodniu, a w przypadku schematów ultra-hypofracjonowanych – przed każdą frakcją.</p>
<p>4.9.2. Napromienianie całej piersi</p> <p>4.9.2.1. Objętość napromieniana musi obejmować całą tkankę gruczołową piersi;</p> <p>4.9.2.2. Zaleca się dawkę 40-42,5 Gy w 15-16 frakcjach (dawkę 45-50,4 Gy w 25-28 frakcjach można zastosować u chorych otrzymujących dodatkowo RNI);</p> <p>4.9.2.3. U wybranych chorych można zastosować dawkę 26 Gy w 5 frakcjach codziennie;</p> <p>4.9.2.4. U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu zaleca się podanie dodatkowej dawki (<i>boost</i>) w dawce 10-16 Gy w 4-8 frakcjach z wykorzystaniem wiązki fotonowej, elektronowej lub brachyterapii; <i>boost</i> można także podać równocześnie z WBRT.</p>
<p>4.9.3. RT części piersi (PBI/APBI)</p> <p>4.9.3.1. PBI/APBI można zastosować u wybranych chorych bez nosicielstwa patogennych wariantów genów <i>BRCA1</i> lub <i>BRCA2</i> i spełniających wszystkie poniższe kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 50 lat; - naciekający rak przewodowy ≤ 2 cm (pT1) z marginesami chirurgicznymi ≥ 2 mm, bez zajęcia naczyń chłonnych i z ekspresją ER; - DCIS G1-2, o średnicy $\leq 2,5$ cm, wykryty w badaniach przesiewowych i z marginesem chirurgicznym ≥ 3 mm; <p>4.9.3.2. W PBI/APBI można wykorzystać wiązkę zewnętrzną lub brachyterapię;</p> <p>4.9.3.3. W RT wiązką zewnętrzną zaleca się podanie 26 Gy w 5 frakcjach codziennie lub 30 Gy w 5 frakcjach co drugi dzień.</p>
<p>4.9.4. RT po amputacji piersi - zaawansowanie pN0</p> <p>4.9.4.1. U chorych z guzem ≤ 5 cm i marginesem chirurgicznym ≥ 1 mm nie ma wskazań do RT;</p> <p>4.9.4.2. U chorych z guzem ≤ 5 cm, R0 i marginesem chirurgicznym < 1 mm należy rozważyć RT obejmującą ścianę klatki piersiowej;</p> <p>4.9.4.3. U chorych z guzem > 5 cm należy rozważyć RT obejmującą ścianę klatki piersiowej.</p>
<p>4.9.5. RT po amputacji piersi - przerzuty w 1-3 pachowych węzłach chłonnych</p> <p>4.9.5.1. U większości chorych wskazana jest RT obejmująca ścianę klatki piersiowej oraz RNI z objęciem nieoperowanej części pachy.</p>
<p>4.9.6. RT po amputacji piersi - przerzuty w ≥ 4 pachowych węzłach chłonnych</p> <p>4.9.6.1. U wszystkich chorych należy zastosować RT obejmującą ścianę klatki piersiowej oraz RNI z objęciem nieoperowanej części pachy. ¹⁸</p>
<p>4.9.7. RT po amputacji piersi - zabieg niedoszczętny (brak cechy R0)</p>

4.9.7.1. Zaleca się chirurgiczne poszerzenie marginesów, a jeżeli nie jest to możliwe - zastosowanie RT obejmującej ścianę klatki piersiowej oraz RNI z objęciem nieoperowanej części pachy.
4.9.8. RT po amputacji piersi - napromienianie ściany klatki piersiowej (także u chorych po jednoczasowej rekonstrukcji piersi)
4.9.8.1. RT powinna obejmować ścianę klatki piersiowej, skórną bliznę chirurgiczną i blizny po drenach (o ile są do tego wskazania);
4.9.8.2. Można zastosować kilka technik RT z użyciem wiązek fotonowych lub elektronowych;
4.9.8.3. W RT ściany klatki piersiowej stosuje się, niezależnie od ew. wcześniejszej rekonstrukcji piersi, dawki 45-50,4 Gy w 25-28 frakcjach lub 40-42,5 Gy w 15-16 frakcjach, z ew. dodatkiem na obszar podwyższonego ryzyka w dawce 10-16 Gy w 5-8 frakcjach.
4.9.9. RT po amputacji piersi - napromienianie okolicznych obszarów węzłowych
4.9.9.1. W RNI stosuje się, niezależnie od ew. wcześniejszej rekonstrukcji piersi, dawki 45-50,4 Gy w 25-28 frakcjach lub 40-42,5 Gy w 15-16 frakcjach;
4.9.9.2. U chorych z zajęтыми lub klinicznie powiększonymi węzłami chłonnymi (np. nadobojczykowymi lub zamostkowymi), które nie zostały usunięte chirurgicznie, można rozważyć dodatkową dawkę na ten obszar.
4.9.10. Kожарzenie RT z okołoooperacyjnym leczeniem systemowym
4.9.10.1. Nie zaleca się równoczesnego stosowania pooperacyjnej RT z CHT (wyjątkiem jest schemat CMF i kapecytabina), inhibitorami PARP i IT
4.9.10.2. RT można stosować równocześnie z HT i leczeniem anty-HER2.
5. Leczenie – miejscowo zaawansowany rak piersi – stopnie IIB (T3N0) oraz IIIA-IIIIC
5.1. Postępowaniem z wyboru u większości chorych jest systemowe leczenie poprzedzające metody miejscowe;
5.2. Na podstawie indywidualnych wskazań stosuje się HT, CHT oraz skojarzenie HT lub CHT z leczeniem anty-HER2;
5.3. Schematy systemowego leczenia w miejscowo zaawansowanym raku piersi są takie same, jak we wczesnym raku piersi;
5.4. U chorych z odpowiedzią na leczenie systemowe postępowaniem z wyboru jest radykalny zabieg operacyjny (amputacja piersi lub BCS);
5.5. Postępowanie w obrębie jamy pachowej zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej;
5.6. U większości chorych należy zastosować uzupełniającą RT;
5.7. Pooperacyjne leczenie systemowe prowadzi się według reguł obowiązujących we wcześniejszych stopniach zaawansowania;
5.8. Jeśli w trakcie przedoperacyjnego leczenia systemowego doszło do progresji, w zależności od sytuacji klinicznej należy zmienić schemat leczenia, wykonać operację lub zastosować RT;
5.9. Jeśli po wstępnym leczeniu systemowym leczenie operacyjne nie jest możliwe, należy zastosować RT.
6. Leczenie - nawrót raka piersi
6.1. Nawrót miejscowo-regionalny

6.1.1.	U każdej chorej z miejscowym nawrotem należy ponownie ocenić stopień zaawansowania nowotworu (rTNM) i (w miarę możliwości) określić stan ER, PR, HER2 i Ki67;
6.1.2.	U większości chorych należy zastosować skojarzone leczenie obejmujące metody miejscowe i systemowe; ich dobór zależy od indywidualnej sytuacji klinicznej;
6.1.3.	U chorych niekwalifikujących się do leczenia miejscowego należy zastosować wyłącznie metody systemowe.
6.2. Nawrót w piersi	
6.2.1.	W zależności od sytuacji klinicznej stosuje się amputację piersi (z ew. rekonstrukcją) lub (jeśli można zastosować pooperacyjną RT) – ponownie BCS;
6.2.2.	Jeśli nie są zajęte pachowe węzły chłonne, nie zaleca się operacji w obrębie dołu pachowego;
6.2.3.	U pacjentek po wcześniejszej SLNB można rozważyć jej powtórzenie.
6.3. Nawrót w regionalnych węzłach chłonnych	
6.3.1.	Jeśli nawrót dotyczy węzłów pachowych, należy rozważyć leczenie systemowe, a następnie - w miarę możliwości - ich resekcję; u chorych, które nie otrzymały wcześniej RT na tę okolicę, leczeniem z wyboru jest RNI;
6.3.2.	Jeśli nawrót dotyczy węzłów piersiowych wewnętrznych lub okolicy nad/podobojczykowej, należy rozważyć RT.
6.4. Nawrót uogólniony i pierwotnie rozsiany rak piersi	
6.4.1.	W momencie rozpoznania uogólnionego nawrotu zaleca się, w miarę możliwości, pobranie wycinka z przerzutu w celu potwierdzenia rozpoznania i określenia fenotypu guza;
6.4.2.	Kwalifikacja do leczenia ukierunkowanego molekularnie wymaga wykonania badań genetycznych w kierunku obecności patogennych zaburzeń germinalnych lub somatycznych
6.4.3.	W leczeniu rozsianego raka piersi stosuje się głównie systemowe metody: CHT, HT, IT i leczenie molekularnie ukierunkowane;
6.4.4.	W wyborze leczenia należy uwzględnić fenotyp raka, jego dynamikę wzrostu, rozległość i umiejscowienie przerzutów, wcześniej stosowane leczenie i uzyskaną odpowiedź, a także współchorobowość oraz stan ogólny i preferencje chorej;
6.4.5.	W trakcie systemowego leczenia należy obserwować działania niepożądane, stan ogólny chorej oraz odpowiedź na leczenie;
6.4.6.	Odpowiedź na leczenie należy oceniać co 2–4 miesiące, przy konsekwentnym stosowaniu tych samych metod oceny obrazowej;
6.4.7.	Jeśli w badaniach obrazowych nie można ocenić odpowiedzi lub jest ona niejednoznaczna, można rozważyć monitorowanie stężenia surowiczych biomarkerów raka piersi; w innych przypadkach są one nieprzydatne;
6.4.8.	Nie zaleca się stosowania wielogenowych testów predykcyjnych;
6.4.9.	Chorym należy zapewnić wielodyscyplinarną opiekę z udziałem onkologa klinicznego, specjalisty radioterapii, chirurga-onkologa, specjalisty medycyny paliatywnej, specjalisty rehabilitacji/fizjoterapii, wyspecjalizowanej pielęgniarki i psychologa klinicznego.
7. Raki luminalne HER2-ujemne	

7.1 U chorych z cechą HR+/HER2- należy zastosować HT w skojarzeniu (w 1. lub 2. linii HT) z inhibitorem CDK4/6; ¹⁹
7.2 U chorych z progresją na wcześniejszą HT i z obecnością mutacji <i>PIK3CA</i> w komórkach nowotworu, HT 2. linii można skojarzyć z inhibitorem szlaku PI3K;
7.3 Sposoby leczenia kobiet przed i po menopauzie są takie same, przy czym w pierwszej z tych grup konieczne jest zahamowanie czynności jajników;
7.4 CHT jest uzasadniona jedynie w przypadku oporności na HT oraz szybkiej progresji nowotworu z zagrażającym życiu masywnym zajęciem narządów miękkich; w tej drugiej sytuacji po zakończeniu CHT należy rozważyć HT; ²⁰
7.5 HT (ew. z dodatkiem inhibitora CDK4/6 lub inhibitora szlaku PI3K) należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności;
7.6 CHT i HT nie należy stosować jednocześnie. ²¹
8. Raki trójjemne
8.1. Leczeniem z wyboru jest CHT;
8.2. Zaleca się sekwencyjne stosowanie jednolekowych schematów;
8.3. Schematy wielolekowe można rozważyć wyłącznie wówczas, kiedy konieczne jest uzyskanie szybkiej odpowiedzi;
8.4. W 1. linii leczenia chorych z CPS PD-L1 >10 można rozważyć skojarzenie CHT z przeciwciałem monoklonalnym anti-PD-1;
8.5. W 2. i kolejnych liniach leczenia można rozważyć zastosowanie sacytuzumabu gowitekanu (koniugat przeciwciała monoklonalnego i leku cytotoksycznego) ²² ;
8.6. Przed każdym cyklem CHT należy wykonać ocenę morfologii krwi, a co 4–8 tygodni — badania biochemiczne;
8.7. CHT należy prowadzić do uzyskania oczekiwanego efektu terapeutycznego (w przypadku antracyklin do osiągnięcia dawki kumulacyjnej), wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności.
9. Raki HER2-dodatnie
9.1. Leczeniem z wyboru jest kojarzenie CHT z leczeniem anti-HER2 (przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinazy tyrozynowej HER2 lub koniugaty przeciwciała monoklonalnego i leku cytotoksycznego); ²³
9.2. U wybranych chorych z cechą HR+ można zastosować skojarzenie HT z leczeniem anti-HER2;
9.3. Zasady prowadzenia CHT są podobne do stosowanych w raku trójjemnym;
9.4. Nie należy stosować równocześnie antracyklin i przeciwciał monoklonalnych anti-HER2;
9.5. Leczenie anti-HER2 należy prowadzić do wystąpienia progresji lub nietolerowanej toksyczności.
10. Inne sytuacje kliniczne
10.1. U chorych z nosicielstwem patogennych wariantów genów <i>BRCA1</i> i <i>BRCA2</i> w 1. lub kolejnej linii leczenia można zastosować inhibitory PARP; ²⁴
10.2. U chorych z obecnością fuzji genu <i>NTRK</i> można zastosować leczenie z udziałem inhibitorów NTRK;
10.3. U chorych z przerzutami w kościach można zastosować leki modyfikujące metabolizm kostny (bisfosfoniary, denosumab). ²⁵

11. Obserwacja po leczeniu
11.1. Badania kontrolne po pierwszorazowym leczeniu z powodu raka piersi mają na celu wykrycie miejscowego i regionalnego nawrotu oraz wtórnych nowotworów, obserwację w kierunku późnych powikłań, poradnictwo psychologiczne i społeczne (w tym zachęcanie do aktywności fizycznej, abstynencji tytoniowej, alkoholowej i utrzymania właściwej masy ciała), motywowanie chorych do kontynuowania długotrwałego leczenia uzupełniającego, a także ocenę późnych efektów leczenia;
11.2. U chorych po radykalnym leczeniu 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/i MR piersi;
11.3. Nie ma wskazań do wykonywania rozszerzonego zakresu badań obrazowych lub laboratoryjnych w celu wcześniejszego wykrycia bezobjawowych przerzutów odległych, ponieważ nie ma to istotnego wpływu na czas i jakość życia.
12. Organizacja opieki
12.1. Zaleca się, aby chore na raka piersi objęte były wielodyscyplinarną opieką realizowaną w ośrodkach diagnostyki i leczenia raka piersi – tzw. <i>breast units</i> .

Wykaz skrótów:

ALND	limfadenektomia pachowa
APBI	skrócone napromienianie części piersi
BAC	biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BG	biopsja gruboigłowa
BCT	leczenie z oszczędzeniem piersi
BCS	zabieg chirurgiczny z oszczędzeniem piersi
CHT	chemioterapia
CPS	łączny wynik ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych i zapalnych
CPS + EG	wskaźnik uwzględniający stopień zaawansowania klinicznego i patomorfologicznego, ekspresję ER i stopień złośliwości nowotworu (cecha G)
DIBH	radioterapia w pozycji wdechowej
DCIS	przedinwazyjny przewodowy rak piersi
ER	receptor estrogenowy
GnRH	hormon uwalniający gonadotropiny
HER2	receptor naskórkowego czynnika wzrostu 2
HER2-	nieobecność nadmiernej ekspresji białka HER2 lub amplifikacji genu <i>HER2</i>
HER2+	obecność nadmiernej ekspresji białka HER2 lub amplifikacji genu <i>HER2</i>
HR	receptory hormonalne (ER i PR)
HR-	nieobecność receptorów hormonalnych
HR+	obecność receptorów hormonalnych
HT	hormonoterapia
IA	inhibitory aromatazy
IT	immunoterapia
MMG	mammografia
MR	badanie rezonansem magnetycznym
N	zaawansowanie guza w okolicznych węzłach chłonnych (c – zaawansowanie kliniczne; p – zaawansowanie oparte na badaniu histopatologicznym materiału operacyjnego; r – zaawansowanie kliniczne w momencie nawrotu);
<i>NTRK</i>	gen receptora kinazy tyrozynowej dla neurotrofin

pCR	całkowita remisja nowotworu potwierdzona badaniem histopatologicznym
PARP	polimeraza (poli-ADP)-rybozy
PR	receptor progesteronowy
RT	radioterapia
PD-1	receptor programowanej śmierci komórki typu 1
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci komórki typu 1
Resekcja R0	resekcja doszczętna w badaniu mikroskopowym
RS	wskaźnik ryzyka nawrotu (test <i>Oncotype DX</i>)
RNI	napromienianie regionalnych węzłów chłonnych
SLN	węzeł wartowniczy
SLNB	biopsja węzła wartowniczego
T	zaawansowanie guza w piersi (c – zaawansowanie kliniczne; p – zaawansowanie oparte na badaniu histopatologicznym materiału operacyjnego; r – zaawansowanie kliniczne w momencie nawrotu);
USG	badanie ultrasonograficzne
TK	badanie metodą tomografii komputerowej
WBRT	napromienia całej piersi
ypTNM	zaawansowanie oparte na badaniu histopatologicznym materiału operacyjnego po leczeniu systemowym

¹ Zalecenie 2.2 – Kategoria 2B

- [Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 21 lipca 2022 r.](#)

² Homozygotyczna (inaktywacja obu alleli) mutacja genu *ATM* - kategoria 2B

³ Rozpoznanie lub podejrzenie Zespołu Li-Fraumeni - kategoria 2B

⁴ W stopniu zaawansowania cT1–3, cN0 lub cN+, M0:

- przy rekomendowanym leczeniu z oszczędzaniem piersi z oceną stopnia zajęcia węzłów chłonnych pachowych (kategoria 1)
- przy rekomendowanej amputacji piersi z oceną stopnia zajęcia węzłów chłonnych pachowych (kategoria 1)

⁵ W raku przewodowym/NST, zrazikowym, mieszanym i mikrobrodawkowym:

- u chorych po menopauzie w stopniu zaawansowania T1-3, N0 lub N+:
 - dla HT w przypadku guzów <0,5 cm i N0 (kategoria 2B);
 - dla HT w przypadku guzów >0,5 cm lub N1mi (przerzuty w węzłach pachowych ≤2 mm) lub N1 (1-3 zajęte węzły chłonne) przy RS <26 (kategoria 1);
 - dla HT po CHT w przypadku guzów >0,5 cm lub N1mi (przerzuty w węzłach pachowych ≤2 mm) lub N1 (1-3 zajęte węzły chłonne) przy RS nieokreślonym lub ≥26 (kategoria 1);
 - dla HT po CHT w przypadku stopnia zaawansowania N2/N3 (≥4 przerzuty >2 mm) (kategoria 1).

-
- u chorych przed menopauzą w stopniu zaawansowania T1-3:
 - dla HT w przypadku guzów <0,5 cm i N0 (kategoria 2B);
 - dla HT po CHT +/- supresja lub ablacja jajników w guzach $\geq 0,5$ cm i cechą N0 przy niekreślonym RS lub z cechą N2/N3 (≥ 4 przerzuty >2 mm), niezależnie od wielkości guza (kategoria 1).

⁶ W raku przewodowym/NST, zrazikowym, mieszanym i mikrobrodawkowym u kobiet przed menopauzą w stopniu zaawansowania T1-3 z cechą HR+, HER2-:

- dla HT po CHT +/- supresja lub ablacja jajników w guzach $\geq 0,5$ cm i cechy N0 przy niekreślonym RS lub z cechą N2/N3 (≥ 4 przerzuty >2 mm), niezależnie od wielkości guza (kategoria 1).

⁷ Zalecenie 4.3.2.1. - kategoria 1

⁸ Zalecenie 4.3.2.2. - kategoria 1

⁹ Zalecenia 4.3.3.:

- dla IA stosowanych 2-3 lata lub 5 lat, a następnie tamoksyfenu przez kolejne 5 lat (kategoria 1);
- dla IA stosowanych po wcześniejszym leczeniu tamoksyfenem przez 2-3 lata do łącznego czasu HT wynoszącego 5 lat (kategoria 1);
- dla IA stosowanych przez 5 lat po wcześniejszym leczeniu tamoksyfenem przez 4,5-6 lat (kategoria 1);
- dla tamoksyfenu stosowanego przez 5 lat u chorych z przeciwwskazaniami do IA lub które odmówiły leczenia (kategoria 1);
- dla IA stosowanych przez 5 lat po wcześniejszym leczeniu tamoksyfenem przez 2-3 lata (kategoria 2B).

¹⁰ W raku przewodowym/NST, zrazikowym, mieszanym i mikrobrodawkowym:

- u kobiet po menopauzie w stopniu zaawansowania T1-3, N0 lub N+ z cechą HR+, HER2-:
 - dla HT po CHT w przypadku guzów >0,5 cm lub N1mi (przerzuty w węzłach pachowych ≤ 2 mm) lub N1 (1-3 zajęte węzły chłonne) przy RS nieokreślonym lub ≥ 26 (kategoria 1);
 - dla HT po CHT w stopniu zaawansowania N2/N3 (≥ 4 przerzuty >2 mm) (kategoria 1).
- U kobiet przed menopauzą w stopniu zaawansowania T1-3, z cechą HR+, HER2-:
 - dla HT po CHT +/- supresja lub ablacja jajników w przypadku guzów $\geq 0,5$ cm i cechy N0, przy niekreślonym RS lub z cechą N2/N3 (≥ 4 przerzuty >2 mm), niezależnie od wielkości guza. (kategoria 1).

¹¹ W przypadku guza > 1 cm oraz pN+ (≥ 1 przerzuty >2 mm) (HR+, HER2+; HR-, HER2+) (kategoria 1).

¹² Zalecenie 4.5.3 – kategoria 1

¹³ W przypadku wyjściowego zajęcia pachowych węzłów chłonnych (kategoria 1).

- Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A i wsp. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Third Interim Overall Survival Analysis With Efficacy Update. *J Clin Oncol.* 2024;42:3643-3651. doi: 10.1200/JCO.23.02505.

¹⁴ Zalecenie 4.5.7 – kategoria 1

¹⁵ Zalecenie 4.6.1 – Kategoria 2A

- Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M i wsp. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol.* 2023;34:970-986. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.017.

¹⁶ Zalecenie 4.7.1 – U chorych z zajęciem przerzutami ≥ 4 węzłów chłonnych, a w przypadku przedoperacyjnej chemioterapii – bez osiągnięcia pCR i ze wskaźnikiem CPS + EG ≥ 3 (kategoria 1).

- Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD i wsp. OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022 Dec;33:1250-1268. doi: 10.1016/j.annonc.2022.09.159.

¹⁷ Zalecenie 4.9.1.1 – kategoria 1

¹⁸ Zalecenie 4.9.6.1 – kategoria 1

¹⁹ Zalecenie 7.1 – kategoria 1

²⁰ Zalecenie 7.4 – kategoria 1

²¹ Zalecenie 7.6 – kategoria 1

²² Zalecenie 8.5 – Kategoria 1

- Bardia A, Rugo HS, Tolaney SM i wsp. Final Results From the Randomized Phase III ASCENT Clinical Trial in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer and Association of Outcomes by Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 and Trophoblast Cell Surface Antigen 2 Expression. *J Clin Oncol.* 2024;JCO2301409. doi: 10.1200/JCO.23.01409.

²³ W guzach >1 cm oraz pN+ (≥ 1 przerzuty >2 mm) (HR+/HER2+; HR-/HER2+) (kategoria 1)

²⁴ Zalecenie 10.1 – kategoria 1

²⁵ Zalecenie 10.3 – kategoria 1