



**Stanowisko  
Instytutu Ochrony Zdrowia  
w sprawie wykorzystania  
wielogenowych testów rokowniczych  
w doborze leczenia uzupełniającego  
we wczesnym raku piersi**

**Warszawa 2025**

ISBN 978-83-974890-1-1

© Copyright by Instytut Ochrony Zdrowia

Wszelkie prawa zastrzeżone. Autorem niniejszego opracowania jest Instytut Ochrony Zdrowia. Opracowanie jest chronione prawami autorskimi. Żadna część opracowania nie może być kopiowana bądź wykorzystywana przez jakąkolwiek osobę trzecią bez uzyskania pisemnej zgody Instytutu Ochrony Zdrowia. Cytowanie niewielkich fragmentów opracowania lub danych przedstawionych w opracowaniu nie wymaga zgody Instytutu Ochrony Zdrowia, powinno jednak zawierać adnotację o źródle. Instytut Ochrony Zdrowia nie ponosi odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne decyzje i ich skutki, jakie zostaną podjęte na podstawie niniejszego opracowania. Treści zawarte w niniejszym opracowaniu nie mają na celu promowania produktów leczniczych lub wyrobów medycznych i zostały zawarte jedynie w celach informacyjno-edukacyjnych.



**Instytut Ochrony Zdrowia**

ul. Filtrowa 70 lok. 5  
02-057 Warszawa  
e-mail: [biuro@ioz.org.pl](mailto:biuro@ioz.org.pl)  
[www.ioz.org.pl](http://www.ioz.org.pl)



**Stanowisko  
Instytutu Ochrony Zdrowia  
w sprawie wykorzystania  
wielogenowych testów rokowniczych  
w doborze leczenia uzupełniającego  
we wczesnym raku piersi**

**Warszawa 2025**

**Koalicja na rzecz wykorzystania wielogenowych testów rokowniczych (oceniających profil ekspresji genów) w doborze leczenia uzupełniającego we wczesnym raku piersi**

**prof. dr hab. n. med. Mariusz Bidziński**, konsultant krajowy w dziedzinie ginekologii onkologicznej, kierownik Kliniki Ginekologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy

**prof. dr hab. n. med. Renata Duchnowska**, kierownik Kliniki Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny – PIB

**prof. dr hab. n. med. Mariusz Gujski**, dziekan Wydziału Nauk o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Personalizowanej

**dr hab. n. med. Beata Jagielska**, dyrektor Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego

**prof. dr hab. n. med. Mateusz Jankowski**, kierownik Zakładu Zdrowia Populacyjnego Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Sekretarz Polskiego Towarzystwa Medycyny Personalizowanej

**dr hab. n. med. Michał Jarząb**, Centrum Diagnostyki i Leczenia Chorób Piersi, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy oddział w Gliwicach

**prof. UR dr hab. n. med. Tomasz Kubiатовski**, Klinika Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Ginekologii Onkologicznej, Szpital Uniwersytecki im. F. Chopina w Rzeszowie, Zakład Onkologii, Radioterapii i Medycyny Translacyjnej, Uniwersytet Rzeszowski

**dr n. med. Katarzyna Pogoda**, Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy

**dr hab. n. med. Barbara Radecka**, prof. UO, ordynator Kliniki Onkologii Opolskiego Centrum Onkologii i Uniwersytetu Opolskiego, wiceprezes zarządu Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

**C**elem niniejszego stanowiska Instytutu Ochrony Zdrowia jest zwrócenie uwagi środowiska medycznego i przedstawicieli administracji państwowej na niezaspokojoną potrzebę chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym (z ekspresją receptora estrogenowego lub/i progesteronowego i bez ekspresji naskórkowego czynnika wzrostu typu 2) w dostępie do wielogenowych testów rokowniczych. W międzynarodowych zaleceniach testy wielogenowe o znaczeniu prognostycznym i predykcyjnym są obecnie standardem w kwalifikacji do systemowego leczenia uzupełniającego.

W opinii grupy ekspertów Instytutu Ochrony Zdrowia następujące aspekty wymagają uwagi i podjęcia działań:

1. Decyzje kliniczne dotyczące leczenia uzupełniającego u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym oparte są wyłącznie na kryteriach kliniczno-patologicznych. **Obecnie w Polsce w doborze leczenia uzupełniającego we wczesnym raku piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym, nie są w wykorzystywane możliwości wynikające z zastosowania wielogenowych testów rokowniczych. Istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym zapewnienia dostępu do świadczeń opieki zdrowotnej, takich jak predykcyjne testy wielogenowe, które umożliwią wiarygodne przewidywanie korzyści z zastosowania chemioterapii w leczeniu uzupełniającym.**
2. U istotnego odsetka pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu zaleca się po zabiegu operacyjnym uzupełniająca chemioterapię. Jednak badania naukowe pokazują, że korzyść z chemioterapii odnosi tylko niewielka liczba chorych. **Brak wykorzystania wielogenowych testów rokowniczych w doborze leczenia uzupełniającego u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym znacząco utrudnia decyzję o odstąpieniu od chemioterapii. Kwalifikacja chorych do uzupełniającego leczenia z wykorzystaniem wielogenowych testów rokowniczych pozwala chorym uniknąć negatywnych skutków chemioterapii bez wpływu na przeżycie i ryzyko**



nawrotu w przyszłości. Z drugiej strony, u części chorych zastosowanie testu wielogenowego decyduje o dodaniu do schematu terapeutycznego chemioterapii, co pozwala uniknąć niedoleczenia i nawrotu choroby.

3. **Brak dostępu do wielogenowych testów rokowniczych w doborze leczenia uzupełniającego u chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym wpływa na różnorodne standardy postępowania w ośrodkach onkologicznych i prowadzi do zróżnicowanego leczenia chorych o podobnym stanie klinicznym, w różnych placówkach medycznych w Polsce.** Chore, u których chemioterapia nie będzie optymalną opcją leczenia, na podstawie decyzji terapeutycznej opartej wyłącznie na kryteriach kliniczno-patologicznych, otrzymują chemioterapię, co zwiększa ryzyko działań niepożądanych, wpływa na obniżenie jakości życia, zwiększa absencję chorobową, konieczność wizyty w podmiotach leczniczych i dodatkowe zaangażowanie personelu medycznego oraz koszty bezpośrednie i pośrednie związane z chemioterapią.

Rekomendacje Instytutu Ochrony Zdrowia w zakresie zapewnienia pacjentkom chorym na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym dostępu do metod diagnostycznych zapewniających dobór najbardziej właściwego leczenia uzupełniającego:

1. Z uwagi na częstość występowania raka piersi w Polsce oraz wyzwania kliniczne, związane z doбором leczenia uzupełniającego – chemioterapii u chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym, **niezbędne jest opracowanie nowych algorytmów postępowania, w ramach świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, pozwalających na oparcie decyzji terapeutycznych na wyniku wielogenowych testów rokowniczych.**
2. **Zapewnienie w ramach świadczenia opieki zdrowotnej z zakresu leczenia szpitalnego, finansowanego ze środków publicznych, dostępu do testu wielogenowego Oncotype DX o wartości prognostycznej i predykcyjnej w wybranych grupach chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym. Precyzyjne określenie, które chore odniosą korzyść z chemioterapii, a u których chemioterapia nie będzie optymalną opcją leczenia, pozwoli na uniknięcie zarówno nadmiernego, jak i niedostatecznego leczenia oraz ujednoczenie standardów postępowania w placówkach onkologicznych.** Bezpieczne i skuteczne odstępianie od chemioterapii wpływa na poprawę skuteczności leczenia, pozwala zapobiegać nadmiernemu leczeniu i skutkom ubocznym chemioterapii oraz ogranicza koszty związane z wizytami w placówce medycznej i przyjmowaniem chemioterapii. U chorych zakwalifikowanych do chemioterapii na podstawie wyniku testu wielogenowego, takie postępowanie wpływa na poprawę skuteczności leczenia, tj. zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby, poprawę parametrów, pozwala unikać wysokich kosztów leczenia zaawansowanych stadiów wznowy nowotworu.
3. **Należy dążyć do zapewnienia pacjentkom chorym na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym optymalnej formy leczenia uzupełniającego, przy jednoczesnym ograniczeniu ryzyka działań niepożądanych (ubocznych), pogorszenia jakości życia i stresu emocjonalnego wynikających z chemioterapii.** Wykorzystanie testów wielogenowych o wartości predykcyjnej i prognostycznej w doborze leczenia uzupełniającego u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym

HER2-ujemnym wpływa na zwiększenie pewności lekarza co do zasadności zalecanej terapii i co najważniejsze akceptacji terapii przez chore. Chore, u których można odstąpić od chemioterapii, nie są narażone na jej działania niepożądane, a jednocześnie bez wpływu na ryzyko nawrotu. Chore, u których istnieją wskazania do uzupełniającej chemioterapii, mogą się lepiej przygotować m.in. emocjonalnie, wiedząc, że ta forma leczenia jest u nich niezbędna.

### **O problemie:**

Instytut Ochrony Zdrowia jest niezależną organizacją typu think tank, działającą w szeroko zdefiniowanej sferze ochrony zdrowia. Głównym założeniem towarzyszącym powstaniu Instytutu jest potrzeba prowadzenia merytorycznej dyskusji na tematy związane ze zdrowiem w Polsce, opartej na wiarygodnych opracowaniach eksperckich. Instytut wspiera dyskusję i kluczowe procesy decyzyjne w ochronie zdrowia, a poprzez eksperckie analizy przyczynia się do wyznaczania i wskazywania priorytetów w obszarze zdrowia, zarówno w aspekcie medycznym, społecznym oraz systemowym. Myślą przewodnią pracy Instytutu jest analizowanie wybranych zagadnień z perspektywy zdrowotnej, społecznej oraz ekonomicznej, aby zapewnić możliwie pełny obraz sytuacji.

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Podtyp biologiczny nowotworu pozwala określić przebieg, rokowanie i odpowiedź na leczenie. Około 60–70% wszystkich nowych przypadków raka piersi to wczesny rak piersi luminalny, HER2-ujemny. U istotnego odsetka pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym w postępowaniu uzupełniającym stosuje się chemioterapię w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby. Jednak badania naukowe pokazują, że tylko ograniczona liczba chorych (około 10%) odnosi z niej korzyści.

Obecnie, w ramach publicznego systemu opieki zdrowotnej w Polsce, decyzje o zastosowaniu chemioterapii w leczeniu uzupełniającym bazują wyłącznie na kryteriach kliniczno-patologicznych i brak jest możliwości wykonania badania molekularnego (testu wielogenowego) oceniającego, czy chora odniesie korzyść z chemioterapii. Test Oncotype DX®, jako jedyny dostępny na rynku test wielogenowy, posiada zarówno wartość prognostyczną i predykcyjną, jak i pozwala na dokładną identyfikację chorych, które odniosą lub nie odniosą korzyści z chemioterapii, przez co umożliwia unikać zarówno nadmiernego, jak i niedostatecznego leczenia. Pomimo uwzględnienia wielogenowych testów rokowniczych w międzynarodowych wytycznych klinicznych oraz powszechnego użycia w Europie Zachodniej w wybranych populacjach chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym, HER2-ujemnym, w Polsce brak jest możliwości wykonania testu wielogenowego finansowanego ze środków publicznych.

## 1. Wstęp

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Stanowi około 24% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet i około 14% zgonów z tego powodu<sup>1</sup>. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), każdego roku w Polsce diagnozowanych jest około 21 tys. nowych zachorowań na raka piersi<sup>1</sup>.

Rak piersi występuje najczęściej u kobiet po 50. roku życia (75–80% pacjentek), ale może również wystąpić u młodszych kobiet<sup>1,2</sup>. U większości pacjentek w momencie rozpoznania raka piersi, zaawansowanie procesu nowotworowego ograniczone jest do gruczołu piersiowego oraz regionalnych węzłów chłonnych (wczesny rak piersi). Natomiast 5–10% raków piersi w Polsce w momencie rozpoznania to raki zaawansowane, czyli takie, które dały przerzuty do odległych części ciała (kości, wątroba, płuca)<sup>1</sup>.

Nowotwory piersi można podzielić ze względu na typy histologiczne, stopień zaawansowania choroby, obecność przerzutów lub podtyp biologiczny<sup>3</sup>. Podtyp biologiczny raka piersi można określić na podstawie występowania na powierzchni guza określonych białek, tak zwanych receptorów hormonalnych (HR), ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2) oraz odsetka komórek dzielących się (tzw. Indeks proliferacyjny Ki 67). Podtyp biologiczny pozwala określić przebieg, rokowanie i odpowiedź na leczenie<sup>3,4</sup>.

Szacuje się, że 60-70% wszystkich nowych przypadków raka piersi to wczesny rak piersi luminalny (hormonozależny; HR+), bez ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (HER2-)<sup>4,5</sup>.

Badania diagnostyczne w raku piersi rozpoczynają się od badania lekarskiego, mammografii i USG. W niektórych przypadkach zostanie również wykonane badanie rezonansu magnetycznego piersi (MRI) oraz badanie tomograficzne klatki piersiowej, jamy brzusznej z objęciem narządów miednicy mniejszej. Po stwierdzeniu obecności guza zostaje wykonana biopsja w celu określenia typu raka piersi<sup>4</sup>. Podstawą rozpoznania raka piersi jest wynik badania histopatologicznego – materiał biologiczny pobrany w trakcie biopsji<sup>4</sup>.

## 2. Leczenie uzupełniające we wczesnym raku piersi

Podstawowym sposobem leczenia chorych na raka piersi jest chirurgia (leczenie miejscowe). Leczenie miejscowe raka piersi zazwyczaj obejmuje chirurgiczne wycięcie guza z odpowiednim marginesem zdrowych tkanek w połączeniu z radioterapią na obszar piersi<sup>4,6</sup>. Niezależnie od wybranej metody leczenia miejscowego, po jego zakończeniu, u każdej chorej lekarze starannie rozważają argumenty przemawiające za lub przeciw zastosowaniu leczenia uzupełniającego (leczenie systemowe). Leczenie uzupełniające ma na celu zniszczenie pozostałych po wcześniejszym leczeniu mikrodepozytów komórek nowotworowych mogących prowadzić do nawrotu procesu nowotworowego. Działanie to ma więc na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu i zgonu z powodu raka piersi.

Do metod leczenia uzupełniającego należą:

- hormonoterapia,
- chemioterapia,
- terapia celowana,
- immunoterapia.



Leczenie hormonalne raka piersi (hormonoterapia) polega przede wszystkim na blokowaniu wytwarzania estrogenów lub na zmniejszeniu ich oddziaływania na tkankę guza, ponieważ estrogeny pobudzają wzrost guza<sup>4,6</sup>.

Chemioterapia u pacjentek chorych na raka piersi polega na podaniu leków cytostycznych, których zadaniem jest zniszczenie komórek nowotworowych w całym organizmie. Leczenie chemioterapią często trwa kilka miesięcy. Obecnie w Polsce, istotny odsetek chorych na wczesnego raka piersi otrzymuje uzupełniającą chemioterapię w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu<sup>4,6</sup>.

W doborze terapii celowanej kluczową rolę odgrywa podtyp biologiczny nowotworu. Terapie celowane<sup>4,6</sup> w raku piersi obejmują m.in.:

- przeciwciała monoklonalne anty-HER2 i koniugaty;
- inhibitory kinazy zależnej od cykliny 4 i 6 (inhibitory CDK4/6);
- inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP).

### 3. Rola badań molekularnych u pacjentek chorych na raka piersi

Badania molekularne (diagnostyka molekularna) pozwalają na oszacowanie ryzyka wystąpienia lub nawrotu raka piersi oraz na dobór personalizowanego leczenia<sup>7</sup>. Diagnostyka molekularna w kierunku mutacji w genach *BRCA1/2* (materiał do badań to najczęściej krew obwodowa) pozwala na identyfikację chorych, u których rak piersi ma podłoże genetyczne oraz determinuje wybór leczenia. W doborze personalizowanego leczenia istotną rolę odgrywa również profilowanie genomowe nowotworu na podstawie pobranej tkanki nowotworowej (guz pierwotny piersi). Badanie genetyczne tkanki nowotworowej polega na analizie sekwencji DNA w komórkach nowotworowych, zmierzającej do wykrycia mutacji, które mogą być związane z powstaniem i rozwojem nowotworu<sup>4,6,7</sup>. Na podstawie cech profilu ekspresji genów w tkance guza można oszacować ryzyko nawrotu choroby.

Obecny model opieki nad pacjentką chorą na raka piersi w Polsce uwzględnia możliwość wykonania badań molekularnych w celu kwalifikacji chorej do terapii celowanej (najczęściej w ramach programu lekowego).

U pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie HER2-ujemnym istnieje również możliwość wykonania testu wielogenowego<sup>8</sup>. Test wielogenowy to sposób profilowania genetycznego nowotworu, w którym bada się wiele genów w próbce tkanki guza, m.in. związane z ryzykiem nawrotu i progresji choroby. U chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym testy wielogenowe mogą być stosowane w celu zaplanowania leczenia lub prognozowania w zakresie ryzyka nawrotu lub progresji procesu nowotworowego<sup>8</sup>. Obecnie w Polsce brak jest możliwości wykonania wielogenowych testów rokowniczych w tej grupie chorych w ramach świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

#### 4. Testy wielogenowe u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi

Wielogenowe testy rokownicze pozwalają określić molekularny podtyp raka piersi (profilowanie genomowe nowotworów piersi) oraz oszacować ryzyko nawrotu choroby (zdolność prognostyczna)<sup>8,9</sup>.

Testy te wykonuje się przy zastosowaniu różnych technologii, a najbardziej znane z nich to: Oncotype DX®, MammaPrint™, Breast Cancer Index®, Prosigna™ i EndoPredict®<sup>8-10</sup>. Charakterystykę testów wielogenowych w raku piersi przedstawiono w Tabeli 1.

Cechy testu wielogenowego	Oncotype DX®	MammaPrint™	Prosigna™	EndoPredict®
Wartość prognostyczna testu (szacowanie ryzyka nawrotu raka piersi)	Tak	Tak	Tak	Tak
Wartość predykcyjna testu (szacowanie, czy chora odniesie korzyść z dodania chemioterapii w leczeniu uzupełniającym)	Tak	Nie	Nie	Nie
Liczba analizowanych genów	21	70	50	12
Skuteczność udowodniona w randomizowanych badaniach klinicznych	Tak	Tak	Nie	Nie
Walidacja u grupie chorych bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) lub 1–3 zajęzłymi węzłami chłonnymi (N1)	Tak	Tak	Tak	Tak
Walidacja w grupie chorych po menopauzie	Tak	Tak	Tak	Tak
Walidacja w grupie chorych przed menopauzą	Tak	Tak	Nie	Nie
Test rekomendowany w uznanych wytycznych klinicznych i poparty silnymi dowodami naukowymi	Tak	Tak	Nie	Nie

**Tabela 1.**

Charakterystyka testów wielogenowych w raku piersi

Źródło: Opracowanie własne na podstawie literatury naukowej<sup>8-10</sup>.

Dostępne testy wielogenowe u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym można podzielić w zależności od poziomu dowodów naukowych wskazujących na ich użyteczność kliniczną. Testy Oncotype DX® i MammaPrint™ to najważniejsze testy wielogenowe poparte prospektywnymi randomizowanymi badaniami klinicznymi<sup>8-10</sup>. Są one wymieniane również w głównych wytycznych klinicznych<sup>6,11-13</sup>. Testy wielogenowe różnią się między sobą pod względem liczby analizowanych genów, jak również zastosowania klinicznego. Dostępne na rynku testy wielogenowe posiadają zdolność prognostyczną, czyli pozwalają oszacować ryzyko nawrotu raka piersi. Natomiast tylko jeden test wielogenowy (Oncotype DX®) posiada udokumentowaną naukowo wartość predykcyjną, która określa, czy pacjentka chora na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym

HER2-ujemnym odniesie korzyść z chemioterapii w leczeniu uzupełniającym. Wartość predykcyjna testu wielogenowego Oncotype DX® sprawia, że jako jedyny dostępny na rynku test wielogenowy pozwala na dokładną identyfikację chorych, które odniosą lub nie odniosą korzyści z chemioterapii<sup>14,15</sup>. Ten test pozwala unikać zarówno nadmiernego, jak i niedostatecznego leczenia chemioterapią uzupełniająca u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym. W przypadku testu Oncotype DX® materiał do badań stanowi wycinek pooperacyjny guza lub materiał z biopsji guza<sup>14-16</sup>.

Obecnie dostępne w Polsce metody diagnostyki genetycznej pozwalają na oznaczenia m.in. profilu ekspresji genów u pacjentek z rakiem piersi oraz profilu genetycznego (identyfikacja mutacji na poziomie DNA i RNA) w tym przy wykorzystaniu metod sekwencjonowania następnej generacji (NGS). Niemniej jednak wielogenowe testy rokownicze, takie jak Oncotype DX® stanowią odrębną formę wykorzystania diagnostyki genetycznej, która oprócz oznaczenia profilu ekspresji genów, stanowi narzędzie interpretacji klinicznej, oparte na zwalidowanym algorytmie Breast Recurrence Score® (uwzględniającym zarówno ocenę profilu ekspresji genów jak również indywidualne cechy chorej), co pozwala na szacowanie, czy chora odniesie korzyść z dodania chemioterapii w leczeniu uzupełniającym.

Dostępne wyniki badań klinicznych (TAILORx, RxPONDER, NSABP B-20, SWOG-8814) wykazują, że test Oncotype DX® może być stosowany u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym bez zajęcia węzłów chłonnych (N0) niezależnie od wieku i stanu menopauzy oraz u chorych po menopauzie z zajęciem maksymalnie 1-3 węzłów chłonnych (N1)<sup>14,15</sup>.

## **5. Wykorzystanie wielogenowych testów rokowniczych w doborze leczenia uzupełniającego u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym**

W praktyce klinicznej w Polsce, w leczeniu uzupełniającym (adiuwantowym) wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym, a u części chorych stosuje się hormonoterapię w połączeniu z chemioterapią<sup>4,6,11</sup>. Podczas gdy chemioterapia jest często stosowana w leczeniu uzupełniającym raka piersi, badania naukowe pokazują, że nawet 85% pacjentek chorych na raka piersi HR+/HER2- może nie odnosić istotnych korzyści z chemioterapii<sup>5,16,17</sup>. Decyzje kliniczne dotyczące leczenia uzupełniającego oparte są na kryteriach kliniczno-patologicznych, w tym stopniu zaawansowania nowotworu (wielkość guza, stan zajęcia węzłów chłonnych), odsetku komórek dzielących się (wskaźnik Ki-67), stopniu złośliwości (cecha G)<sup>4</sup>. Oparcie decyzji o zastosowaniu chemioterapii w leczeniu uzupełniającym wyłącznie na kryteriach kliniczno-patologicznych może prowadzić do zróżnicowanego leczenia chorych o podobnym stanie klinicznym oraz braku pewności co do wyboru optymalnej metody leczenia.

Obecnie, z uwagi na brak finansowania ze środków publicznych narzędzi pozwalających na precyzyjnie określenie pacjentek chorych na wczesnego raka piersi, które odniosą korzyść z chemioterapii w leczeniu uzupełniającym, istotny odsetek chorych otrzymuje chemioterapię, która nie wpływa na zmniejszenie ryzyka nawrotu, ale związana jest z występowaniem skutków ubocznych leczenia (działań niepożądanych).

Wykonanie testu Oncotype DX® wpływa na decyzję terapeutyczną, czy u chorej można bezpiecznie odstąpić od chemioterapii (bez wpływu na przeżycie), czy też chemioterapia jest zalecana<sup>18,19</sup>. Dobór leczenia uzupełniającego u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi na podstawie testu Oncotype DX® pozwala uniknąć nadmiernego leczenia chorych. Chemioterapię otrzymają tylko chore, które mają wskazania do leczenia. Co więcej, takie działanie pozwala na ograniczenie negatywnych skutków chemioterapii<sup>20-22</sup>:

- skutki krótkoterminowe: łysienie, niedokrwistość, zaparcia/biegunki, zmęczenie, neutropenia, gorączka, bóle mięśni, nudności/wymioty, zapalenie jamy ustnej i posocznica;
- skutki długoterminowe: zaburzenia poznawcze, nieodwracalne łysienie, przewlekłe zmęczenie, kardiotoksyczność, uderzenia gorąca, niepłodność, nowotwory szpiku, ból, polineuropatia, niska jakość snu, przedwczesna menopauza, wtórne choroby nowotworowe, zaburzenia funkcji seksualnych;
- toksyczne skutki chemioterapii mogą utrzymywać się po zakończeniu leczenia.

Prognozowany wpływ testu wielogenowego Oncotype DX® na schemat doboru leczenia uzupełniającego przedstawiono na Rycinie 1.

## 6. Wpływ testu wielogenowego Oncotype DX® na decyzje kliniczne

Test Oncotype DX® jest wielogenowym testem rokowniczym (ang. *multigene assay*, MGA), który mierzy ilościowo ekspresję 21 genów (16 genów związanych z nowotworem i 5 genów kontrolnych) w tkance raka piersi, wykorzystując reakcję łańcuchową polimerazy z odwrotną transkryptazą (PCR-RT)<sup>5,14,15</sup>. Lekarz otrzymuje wynik w postaci Breast Recurrence Score®, przyjmującego wartość z zakresu 0–100<sup>14,15</sup>. Na podstawie wyniku pacjentkę przydziela się do grupy niskiego, umiarkowanego lub wysokiego ryzyka nawrotu choroby. Wyniki są dostarczane w czasie 7–10 dni od otrzymania próbki. Raporty z wynikami można uzyskać za pośrednictwem dedykowanego portalu internetowego.

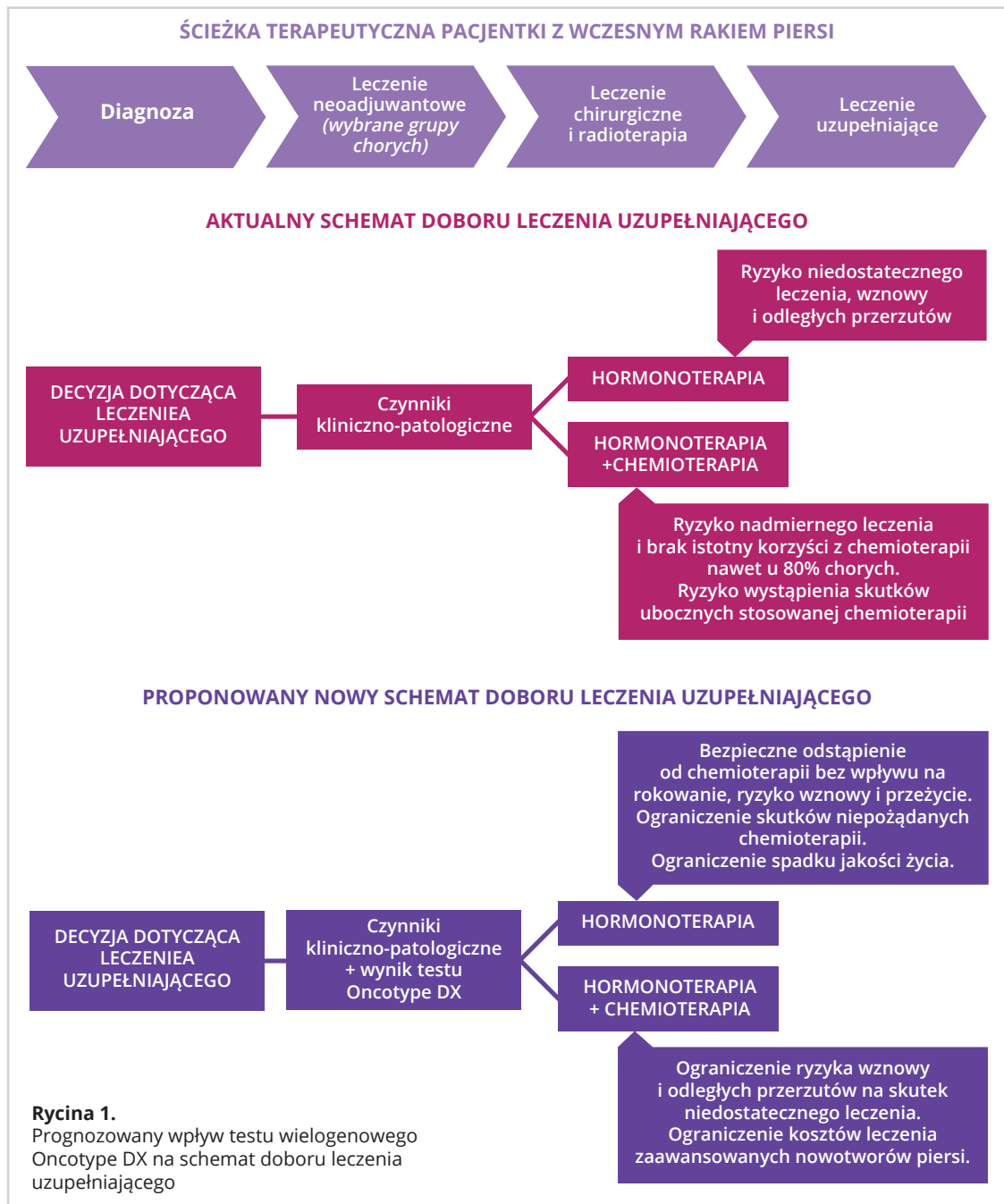
Interpretacja wyniku testu zależy od zajęcia węzłów chłonnych (zajęte węzły lub bez zajęcia węzłów) i statusu menopauzalnego (przed menopauzą lub po menopauzie).

W przypadku pacjentek chorych na wczesnego raka piersi HR+, HER2-, bez zajęcia węzłów chłonnych (N0): wynik Oncotype DX Breast Recurrence Score® wynoszący 0–25 wskazuje, że nie odniosą one korzyści z chemioterapii, a chore z wynikiem wynoszącym 26–100 odniosą znaczne korzyści z tego leczenia<sup>14</sup>.

W przypadku chorych na wczesnego raka piersi HR+, HER2-, z zajęciem 1–3 węzłów chłonnych (N1), wynik Recurrence Score® wynoszący 0–25 oznacza brak korzyści z zastosowania chemioterapii w leczeniu uzupełniającym. Równocześnie chore przed menopauzą na wczesnego raka piersi HR+/HER2- cechą N1 i wynikiem 0–25 odnoszą znaczne korzyści z chemioterapii<sup>15</sup>.

Na podstawie wartości wyniku Oncotype DX Breast Recurrence Score® lekarz podejmuje decyzję terapeutyczną, czy u chorych można bezpiecznie odstąpić od chemioterapii (bez wpływu na przeżycie), czy też chemioterapia jest zalecana.

Odstąpienie od chemioterapii u pacjentek, które nie odniosą korzyści z takiego leczenia, pozwala zapobiec nadmiernemu leczeniu z zastosowaniem chemioterapii i uniknięciu jej negatywnych skutków. Dodatkowo działanie to wpływa pozytywnie na jakość życia chorych.



Użycie testu wielogenowego Oncotype DX® do precyzyjnego różnicowania chorych, którzy odniosą korzyść z chemioterapii, pozwala na uniknięcie sytuacji, w której chemioterapia nie jest podawana chorym, dla których to leczenie będzie korzystne (niedoleczenie). Dodanie do schematu terapeutycznego chemioterapii na podstawie testu Oncotype DX – Breast Recurrence Score®, prowadzi do zmniejszenia ryzyka nawrotu, wpływa na poprawę przeżycia chorych, co pośrednio pozwala uniknąć wysokich kosztów leczenia związanych z zaawansowanym stadium wznowy nowotworu<sup>23–25</sup>.



Użycie testu o wartości predykcyjnej pozwala na zwiększenie poczucia pewności chorych w zakresie stosowanego schematu terapeutycznego i przekłada się na lepszą akceptację i tolerancję stosowanego leczenia. Chory jest bardziej świadomy leczenia i lepiej przygotowany nawet na ewentualne podanie chemioterapii, bo wie, że jej potrzebuje.

Oparcie decyzji terapeutycznej na wyniku testu Oncotype DX® zwiększa również poczucie pewności klinicysty co do zleconej terapii oraz prowadzi do zwiększenia jakości świadczeń i ograniczenia nierówności w zdrowiu, gdyż decyzje kliniczne dotyczące leczenia uzupełniającego podejmowane są na podstawie badań molekularnych, a nie subiektywnej oceny kryteriów kliniczno-patologicznych<sup>19</sup>.

Alternatywne testy wielogenowe (obecnie również nier refundowane w Polsce), takie jak MammaPrint®, Prosigna® i EndoPredict® posiadają jedynie wartość prognostyczną i nie pozwalają na określenie, czy pacjentka chora na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym odniesie korzyść z chemioterapii<sup>6,11</sup>.

Zgodnie z wynikami dostępnych badań naukowych oraz wskazaniami rejestracyjnymi testu grupa chorych, które mogą odnieść korzyść kliniczną z zastosowania testu Oncotype DX®, obejmuje chore na wczesnego raka piersi, luminalnego HER2-ujemnego.

Zgodnie z obecnym stanem wiedzy oraz praktykami stosowanymi w innych krajach, wydaje się, że największe korzyści kliniczne z zastosowania testu wielogenowego Oncotype DX® mogą odnieść następujące grupy chorych:

- 1) bez zajęcia węzłów chłonnych (N0), u których wielkość guza wynosi od 1,01 do 2 cm, stopień złośliwości guza wynosi G3 i ekspresja receptorów estrogenowych (ER) > 10%;
- 2) bez zajęcia węzłów chłonnych (N0), u których wielkość guza wynosi powyżej 2 cm, stopień złośliwości guza wynosi G2 lub G3, oraz ekspresja receptorów estrogenowych (ER) > 10%;
- 3) po menopauzie, z zajęтыми 1–3 węzłami chłonnymi (N1) i ekspresją receptorów estrogenowych (ER) > 10%.

## 7. Skuteczność testu Oncotype DX® w badaniach klinicznych

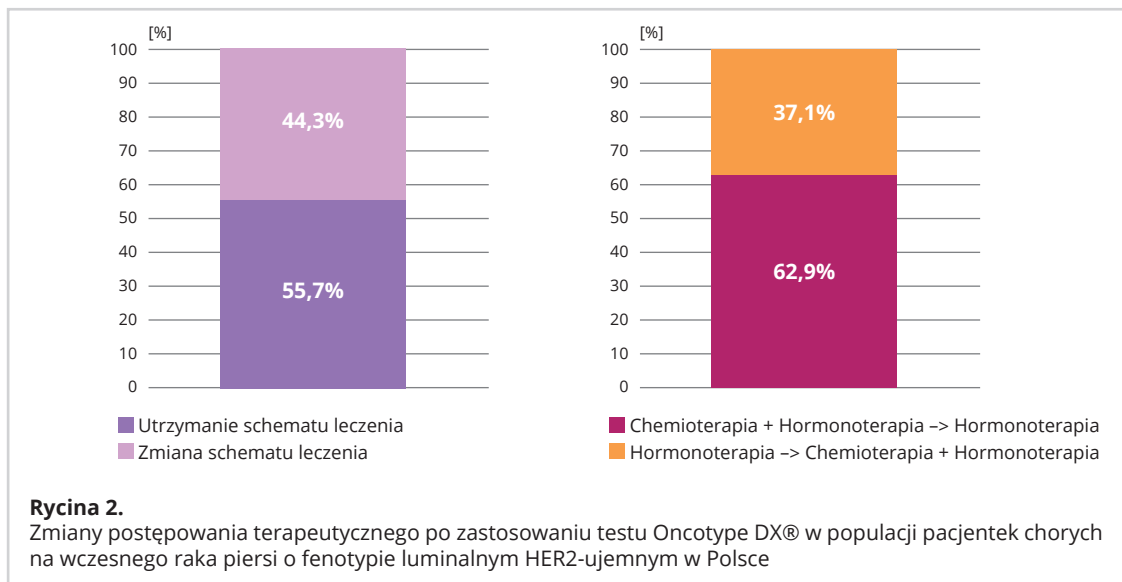
Skuteczność Oncotype DX® potwierdzono w kilku badaniach klinicznych, w których łącznie wzięło udział ponad 17 tysięcy pacjentów. Najważniejsze dane kliniczne dotyczące skuteczności testu Oncotype DX opisano w badaniach wieloośrodkowych TAILORx<sup>14</sup> i RxPONDER<sup>15</sup> oraz polskim badaniu PONDx<sup>5</sup>.

Badanie TAILORx wykazało, że dzięki zastosowaniu testu Oncotype DX® aż u 85% chorych na wczesnego raka piersi HR+/HER2-/N0 można w leczeniu uzupełniającym uniknąć chemioterapii (indeks 0–25)<sup>14</sup>.

Badanie RxPONDER wykazało, że u chorych po menopauzie (>50 lat) z zajęтыми 1–3 pachowymi węzłami chłonnymi (N1) i wartością indeksu Oncotype DX® Brest Recurrence Score® 0–25, chemioterapia nie przynosi dodatkowych korzyści klinicznych<sup>15</sup>.

Badanie PONDx Poland<sup>5</sup>, przeprowadzone w 8 ośrodkach onkologicznych w całej Polsce wśród 204 pacjentek chorych na wczesnego raka piersi HR+ / HER2- / N0, wykazało, że istnieje duża grupa, u których planowany schemat leczenia na podstawie cech kliniczno-

-patologicznych nie jest właściwy i nie niesie za sobą korzyści terapeutycznych. Wyniki wykazały, że zalecenia dotyczące leczenia uległy zmianie u 44,3% chorych na podstawie wyników Breast Recurrence Score®, a korzystanie z testu znacząco wpłynęło na decyzje dotyczące leczenia. Wśród chorych początkowo zakwalifikowanych do chemioterapii, po wykonaniu testu Oncotype DX® u 62,2% leczenie zostało złagodzone i zrezygnowano z chemioterapii. Wśród pacjentek początkowo zakwalifikowanych wyłącznie do hormonoterapii u 29,7% schemat terapeutyczny uzupełniono o chemioterapię. Zastosowanie testu wielogenowego pozwoliło na względną redukcję liczby chorych wymagających chemioterapii o 25,5%<sup>5</sup>. Wykonanie testu wielogenowego Oncotype DX® skutkowało zmianą decyzji terapeutycznej u 44,3% chorych i w tej grupie u 37,1% dodano chemioterapię do schematu leczenia, a u 62,9% odstąpiono od chemioterapii (Rycina 2).



Doświadczenia z Wielkiej Brytanii pokazują, że wdrożenie testu Oncotype DX® u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi HR+/HER2-/N1 pozwoliło na względną redukcję liczby chorych wymagających chemioterapii o 65%. Natomiast u 12,7% chorych zakwalifikowanych początkowo tylko do hormonoterapii, po wykonaniu testu Oncotype DX® podjęto decyzję o włączeniu do schematu leczenia chemioterapii<sup>19</sup>.

We Francji, wśród 882 pacjentek chorych na wczesnego raka piersi po wykonaniu testu Oncotype DX®, u 44% chorych zmieniono decyzje kliniczne co do schematu leczenia. Wśród chorych, u których zmieniono schemat leczenia po teście, u 90% chorych odstąpiono od chemioterapii, a u 10% w schemacie leczenia włączono chemioterapię. Łącznie zmniejszenie wskazań do chemioterapii o 36%<sup>18</sup>.

We Włoszech, wśród 1738 pacjentek chorych na wczesnego raka piersi z 27 placówek medycznych, po wykonaniu testu Oncotype DX® u 30% zmieniono decyzje kliniczne. Wśród 824 chorych początkowo zakwalifikowanych do chemioterapii i hormonoterapii, po wykonaniu testu Oncotype DX® u 49% zrezygnowano z chemioterapii. Wśród 859 początkowo zakwalifikowanych do hormonoterapii, po wykonaniu testu Oncotype DX® u 12% zdecydowano o dołączeniu chemioterapii do schematu leczenia. Łącznie zmniejszenie wskazań do chemioterapii o 36%<sup>26</sup>.

Wytyczne European Society For Medical Oncology (ESMO), konferencji uzgodnieniowej St. Gallen, jak i American Society of Clinical Oncology (ASCO) wskazują, że testy wielogenowe mogą być stosowane w przypadku niepewności co do wskazań do uzupełniającej chemioterapii u chorych na wczesnego luminalnego HER2-ujemnego raka piersi N0 i N1 (po rozważeniu wszystkich czynników klinicznych i patologicznych)<sup>6,11,12</sup>.

Wytyczne National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) wskazują test Oncotype DX® jako jedyny klinicznie zweryfikowany test wielogenowy, stosowany do przewidywania korzyści z dodania chemioterapii uzupełniającej w celu dalszego zmniejszenia ryzyka nawrotu nowotworu. Test Oncotype DX® jest również wymieniony w wersji wytycznych NCCN przygotowanych dla Polski we współpracy z Narodowym Instytutem Onkologii – PIB<sup>13</sup>.

Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku piersi autorstwa Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej również wskazują na użyteczność testu Oncotype DX® w doborze leczenia uzupełniającego u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym i jednocześnie podkreślają, że jedynym wielogenowym testem rokowniczym uwzględnionym w VIII edycji TNM jest Oncotype DX®<sup>4</sup>.

W ciągu ostatnich 4 lat znacząco wzrosła liczba dowodów naukowych i danych, które powinny być brane pod uwagę w odniesieniu do Rekomendacji nr 16/2020 z dnia 8 lipca 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Badanie całoeksomowe (WES, Whole Exome Sequencing) z zastosowaniem technologii sekwencjonowania następnej generacji (NGS, Next Generation Sequencing) w diagnostyce chorób genetycznie uwarunkowanych” jako świadczenia gwarantowanego. Istnieje potrzeba ponownej oceny testów wielogenowych o wartości prognostycznej i predykcyjnej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

## **8. Ekonomiczne i organizacyjne skutki powszechnego użycia wielogenowych testów rokowniczych**

Wielogenowe testy rokownicze w doborze leczenia uzupełniającego u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnego są finansowane ze środków publicznych przez systemy opieki zdrowotnej w kilku krajach Europy, w tym m.in. w Niemczech (Oncotype DX®), Wielkiej Brytanii (Oncotype DX®, Prosigna™, EndoPredict®), Belgii (Oncotype DX® i MammaPrint™), Francji (Oncotype DX®, MammaPrint™, Prosigna™ i EndoPredict®), Szwajcarii (Oncotype DX®, MammaPrint™, Prosigna™ i EndoPredict®), Holandii (Oncotype DX® i MammaPrint™) i Włoszech (Oncotype DX®).

Dostępne dane literaturowe potwierdzają pozytywny wpływ testu Oncotype DX® na organizację opieki nad chorym na wczesnego luminalnego HER2-ujemnego raka piersi oraz potwierdzają ekonomiczną zasadność stosowania testu Oncotype DX®<sup>18,19,25–27</sup>.

W Niemczech, oceniając efektywność ekonomiczną testu Oncotype DX® u chorych z zajęzonymi 1–3 pachowymi węzłami chłonnymi, wykazano, że po odjęciu kosztów badania testu Oncotype DX® uzyskano średnie oszczędności w wysokości 4272 euro na chorego. Bez kosztów badań największe oszczędności wynikały z obniżek bezpośrednich kosztów leczenia oraz kosztów wynikających z leczenia skutków ubocznych chemioterapii, które łącznie wyniosły średnio 6677 euro. Ukierunkowane zastosowanie chemioterapii po prze-

przewodzeniu badań skutkowało również nieco niższymi kosztami leczenia przerzutów odległych w przypadku nawrotu choroby<sup>25,28,29</sup>.

Analiza obejmująca wpływ różnych testów wielogenowych na koszty bezpośrednie i pośrednie leczenia u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym (testy Oncotype DX®, MammaPrint®, Prosigna® i EndoPredict®) wykazała, że tylko zastosowanie testu Oncotype DX® wiązało się z istotnymi oszczędnościami kosztów dla płatników i ogółu społeczeństwa (odpowiednio 5,9 mln euro i 253 mln euro). Analiza scenariuszy wykazała efektywność ekonomiczną stosowania testu Oncotype DX® zarówno u chorych o wysokim ryzyku klinicznym, ale niskim ryzyku genomycznym, jak i u chorych o niskim ryzyku klinicznym, ale wysokim ryzyku genomycznym<sup>25,28,29</sup>.

We Francji u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym z cechą N1 test Oncotype DX® zmniejszył wykorzystanie chemioterapii uzupełniającej o 55,2% i zaowocował przyrostem dodatkowych 0,337 lat życia skorygowanych o jakość (QALY) oraz oszczędnościami w wysokości 3412 euro na chorego w porównaniu ze standardowym postępowaniem bez testu<sup>27</sup>.

W Holandii oszacowano, że oszczędności wynikające ze stosowania testu Oncotype DX® wyniosły 8,2 mln euro w porównaniu z brakiem testów wielogenowych i 1,5 mln euro w porównaniu z testem MammaPrint®. Stosowanie testu Oncotype DX® skutkowało mniejszą liczbą chorych otrzymujących chemioterapię uzupełniającą, co wiązało się z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych, absencji chorobowej, hospitalizacji, co doprowadziło do ogólnych oszczędności w porównaniu z brakiem badań wielogenowych i testem MammaPrint®<sup>30</sup>.

W Wielkiej Brytanii oszacowano, że użycie testu Oncotype DX® do podjęcia decyzji klinicznych w zakresie chemioterapii u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym z cechą N1, w porównaniu do kryteriów kliniczno-patologicznych związane jest z dodatkowym QALY wynoszącym 0,02 i oszczędnością na poziomie 989 GBP<sup>23</sup>. W populacji chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnym z cechą N0 lub z mikroprzerzutami, użycie testu Oncotype DX® w porównaniu do kryteriów kliniczno-patologicznych związane było z dodatkowym QALY wynoszącym 0,17 i oszczędnością na poziomie 519 GBP<sup>23</sup>.

W Irlandii retrospektywne, przekrojowe badanie obserwacyjne u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnego z cechą N1, u których wykonano test Oncotype DX® w 5 największych ośrodkach onkologicznych w latach 2011–2022 wykazało, że test istotnie wpłynął na decyzje kliniczne i koszty terapii. Zastosowanie testu Oncotype DX® wiązało się z 58% redukcją podawania chemioterapii. Przyniosło to szacowane oszczędności w wysokości ponad 6 milionów euro w kosztach leczenia. Po odliczeniu kosztów testu osiągnięto szacowane oszczędności netto w wysokości ponad 3,3 miliona euro<sup>24</sup>.

W ocenie ekonomicznej testu Oncotype DX® należy brać pod uwagę fakt, iż bezpieczne i skuteczne odstępstwo od chemioterapii, pozwala na ograniczenie kosztów chemioterapii, kosztów leczenia działań niepożądanych, kosztów hospitalizacji, kosztów wynikających z absencji chorobowej i potrzeby dotarcia do placówki medycznej w celu podania chemioterapii. Ponadto u pacjentek, u których na podstawie wyniku testu Oncotype DX® zdecydowano o włączeniu chemioterapii do schematu leczenia uzupełniającego, wykonanie testu pozwala na ograniczenie kosztów nawrotów choroby oraz kosztów opieki paliatywnej.

#### ● SKUTKI KLINICZNE

- uniknięcie nadmiernego jak i niedostatecznego leczenia chemioterapią u pacjentek z wczesnym rakiem piersi
- poprawa skuteczności leczenia
- zmiana schematu terapeutycznego u >40% pacjentek
- zmniejszenie zużycia chemioterapii o 25%
- zwiększenie pewności klinicystów wobec zastosowanego leczenia
- ujednoczenie standardu leczenia uzupełniającego raka piersi w Polsce

#### ● SKUTKI EKONOMICZNE

- ograniczenie bezpośrednich i pośrednich kosztów leczenia raka piersi
- ograniczenie kosztów leczenia wznowy raka piersi i zaawansowanych stadiów choroby u pacjentek otrzymujących niedostateczne leczenie uzupełniające
- ograniczenie kosztów chemioterapii i związanych z tym wizyt w szpitalach
- ograniczenie kosztów opieki medycznej związanych z wizytami w celu podania chemioterapii
- ograniczenie kosztów absencji chorobowej pacjentek leczonych chemioterapią

#### ● SKUTKI DLA PACJENTEK

- uniknięcie nadmiernego leczenia i skutków ubocznych chemioterapii
- ograniczenie ryzyka nawrotu choroby w przypadku niedostatecznego leczenia
- ograniczenie spadku jakości życia na skutek zastosowanego leczenia
- wyższy poziom akceptacji terapii
- ograniczenie liczby wizyt w placówkach medycznych, absencji chorobowej i potrzeby wsparcia ze strony bliskich
- uzyskanie dostępu do sposobu leczenia rekomendowanego przez wiodące organizacje medyczne i naukowe

#### ● SKUTKI SPOŁECZNE

- zapewnienie kobietom w Polsce dostępu do nowoczesnych metod doboru terapii i ograniczenie ryzyka działań niepożądanych
- ograniczenie wpływu choroby na funkcjonowanie rodzin poprzez bezpieczne odstąpienie od chemioterapii i negatywnych doświadczeń emocjonalnych związanych z leczeniem
- ograniczenie absencji chorobowej pacjentek i absencji ich opiekunów z uwagi na potrzebę wizyt w szpitalu w związku z podaniem chemioterapii

#### Rycina 3.

Prognozowany wpływ dostępu do testu wielogenowego Oncotype DX® w ramach świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych u pacjentek chorych na wczesnego raka piersi o fenotypie luminalnym HER2-ujemnego



## Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN), Nowotwory złośliwe w Polsce w 2021 roku, dostępne z: [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-02/0\\_krn-2023-book-2024-02-13-pass.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2024-02/0_krn-2023-book-2024-02-13-pass.pdf) (dostęp: 19.01.2025).
2. Caetano Dos Santos F.L., Michalek I.M., Wojciechowska U., Didkowska J., *Changes in the survival of patients with breast cancer: Poland, 2000–2019*, „Breast Cancer Res Treat.” 2023;197(3), s. 623–631.
3. Masood S., *Breast cancer subtypes: morphologic and biologic characterization*, „Womens Health (Lond)” 2016;12(1), s. 103–19.
4. Jassem J., Krzakowski M., Bobek-Billewicz B. i wsp., *Breast cancer*, „Oncol Clin Pract” 2020; 16. doi: 10.5603/OCP.2020.0038.
5. Jarzab M., Litwiniuk M., Innis P. i wsp., *The utility of the 21-gene Oncotype DX Breast Recurrence Score® assay in node-negative breast cancer patients – the final analysis of the Polish real life survey PONDX*, „Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia”, 2024;28(3), s. 245–252.
6. Cardoso F., Kyriakides S., Ohno S. i wsp., *Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*, „Ann Oncol.” 2019;30(8), s. 1194–1220.
7. Yang T., Li W., Huang T., Zhou J., *Genetic Testing Enhances the Precision Diagnosis and Treatment of Breast Cancer*, „Int J Mol Sci” 2023;24(23), s. 16607.
8. Zeng C., Zhang J., *A narrative review of five multigenetic assays in breast cancer*, „Transl Cancer Res.” 2022;11(4), s. 897–907. doi: 10.21037/tcr-21-1920.
9. Harnan S., Tappenden P., Cooper K. i wsp., *Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis*, „Health Technol Assess.” 2019;23(30), s. 1–328.
10. Ontario Health (Quality), *Gene Expression Profiling Tests for Early-Stage Invasive Breast Cancer: A Health Technology Assessment*, „Ont Health Technol Assess Ser.” 2020;20(10), s. 1–234.
11. Andre F., Ismaila N., Allison K.H. i wsp., *Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update*, „J Clin Oncol.” 2022;40(16), s. 1816–1837.
12. Burstein H.J., Curigliano G., Thürlimann B. i wsp., *Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021*, „Ann Oncol.” 2021;32(10), s. 1216–1235.
13. Gradishar W.J., Moran M.S., Abraham J. i wsp., *NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023*, „J Natl Compr Canc Netw.” 2023;21(6), s. 594–608.
14. Sparano J.A., Gray R.J., Makower D.F. i wsp., *Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer*, „N Engl J Med.” 2018;379(2), s. 111–121.
15. Kalinsky K., Barlow W.E., Gralow J.R. i wsp., *21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer*, „N Engl J Med.” 2021;385(25), s. 2336–2347.
16. Kufel-Grabowska J., Lewandowska A., Marszałek A. i wsp., *Zastosowanie testu Oncotype DX Breast Recurrence Score w kwalifikacji do uzupełniającego leczenia u chorych na wczesnego, luminalnego HER2-ujemnego raka piersi*, „Onkol Prakt Klin Edukacja” 2023;9(5), s. 350–355.
17. Schaafsma E., Zhang B., Schaafsma M. i wsp., *Impact of Oncotype DX testing on ER+ breast cancer treatment and survival in the first decade of use*, „Breast Cancer Res.” 2021;23(1), s. 74.
18. Curtit E., Vannetzel J.M., Darmon J.C. i wsp., *Results of PONDX, a prospective multicenter study of the Oncotype DX® breast cancer assay: Real-life utilization and decision impact in French clinical practice*, „Breast” 2019;44, s. 39–45.
19. Holt S., Verrill M., Pettit L. i wsp., *A UK prospective multicentre decision impact, decision conflict and economic evaluation of the 21-gene assay in women with node+ve, hormone receptor+ve, HER2-ve breast cancer*, „Br J Cancer” 2024;130(7), s. 1149–1156.
20. Tao J.J., Visvanathan K., Wolff A.C., *Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer*, „Breast” 2015;24 Suppl 2(0 2), s. 149–53.
21. Battisti N.M.L., Reed M.W.R., Herbert E. i wsp., *Bridging the Age Gap in breast cancer: Impact of chemotherapy on quality of life in older women with early breast cancer*, „Eur J Cancer” 2021;144, s. 269–280.
22. Di Nardo P., Lisanti C., Garutti M. i wsp., *Chemotherapy in patients with early breast cancer: clinical overview and management of long-term side effects*, „Expert Opin Drug Saf.” 2022;21(11), s. 1341–1355.
23. Berdunov V., Millen S., Paramore A. i wsp., *Cost-effectiveness analysis of the Oncotype DX Breast Recurrence Score test in node-positive early breast cancer*, „J Med Econ.” 2022;25(1), s. 591–604.
24. Browne I.M., McLaughlin R.A., Weadick C.S. i wsp., *Irish national real-world analysis of the clinical and economic impact of 21-gene oncotype DX® testing in early-stage, 1-3 lymph node-positive, oestrogen receptor-positive, HER2-negative, breast cancer*, „Breast Cancer Res Treat.” 2024. doi: 10.1007/s10549-024-07486-5.
25. Lux M.P., Minartz C., Müller-Huesmann H. i wsp., *Budget Impact of the Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test in Patients with Early Primary Hormone-Receptor-Positive, HER2-Negative, Node-Positive Breast Cancer in Germany*, „Breast Care (Basel)” 2024;19(1), s. 27–33.
26. Cognetti F., Masetti R., Fabi A. i wsp., *PONDX: real-life utilization and decision impact of the 21-gene assay on clinical practice in Italy*, „NPJ Breast Cancer” 2021;7(1), s. 47.
27. Curtit E., Bellanger M.M., Nerich V. i wsp., *Genomic signature to guide adjuvant chemotherapy treatment decisions for early breast cancer patients in France: a cost-effectiveness analysis*, „Front Oncol.” 2023 23;13, s. 1191943.
28. Lux M.P., Minartz C., Müller-Huesmann H. i wsp., *Budget impact of the Oncotype DX® test compared to other gene expression tests in patients with early breast cancer in Germany*, „Cancer Treat Res Commun.” 2022;31, s. 100519.
29. Lux M.P., Minartz C., Müller-Huesmann H. i wsp., *Budget Impact of the Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test in Patients with Early Primary Hormone-Receptor-Positive, HER2-Negative, Node-Positive Breast Cancer in Germany*, „Breast Care (Basel)” 2024;19(1), s. 27–33.
30. Simons M.J.H.G., Machielsen P.M., Spoorendonk J.A. i wsp., *A cost-consequence model of using the 21-gene assay to identify patients with early-stage node-positive breast cancer who benefit from adjuvant chemotherapy in the Netherlands*, „J Med Econ.” 2024;27(1), s. 445–454.

