

Operacje oszczędzające pierś u chorych na HER-dodatniego raka piersi są przeprowadzane w Polsce zbyt rzadko

Joanna Kufel-Grabowska^{1, 2}, Barbara Radecka^{3, 4}, Joanna Streb⁵, Agnieszka Jagiełło-Gruszfeld⁶, Joanna Hudała-Klecha⁴, Ewa Szombara⁶, Renata Sienkiewicz⁶, Bogumiła Czartoryska-Arlukowicz⁷, Piotr Witasik⁸, Katarzyna Sokołowska⁹, Wojciech M. Wysocki^{10, 11, 12}

¹Katedra i Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

²Oddział Chemioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

³Oddział Kliniczny Onkologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, Opole

⁴Oddział Onkologii Klinicznej z Odcinkiem Dziennym, Opolskie Centrum Onkologii im. Prof. Tadeusza Koszarowskiego, Opole

⁵Oddział Kliniczny, Klinika Onkologii, Szpital Uniwersytecki, Kraków

⁶Klinika Nowotworów Piersi i Chirurgii Rekonstrukcyjnej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

⁷Oddział Onkologii Klinicznej z Pododdziałem Chemioterapii Diennej, Białostockie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie, Białystok

⁸Oddział Onkologiczny z Pododdziałem Hematologicznym, Wojewódzki Szpital Zespolony im. dr. Romana Ostrzyckiego, Konin

⁹Roche Polska Sp. z o. o.

¹⁰Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Naczyniowej, S. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Kraków

¹¹Katedra Chirurgii, Wydział Lekarski i Nauk o Zdrowiu, Krakowska Akademia im. A. Frycza-Modrzewskiego, Kraków

¹²Redakcja Naukowa, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa

Rak piersi to najczęściej rozpoznawany nowotwór u kobiet zarówno w Polsce, jak i na świecie. Stanowi drugą (po raku płuca) przyczynę zgonów z powodu nowotworu. Raki HER2-dodatnie są rozpoznawane u 15–20% kobiet z rakiem piersi. Częściej niż inne podtypy dotyczą młodszych chorych i częściej tworzą przerzuty w narządach mięszszowych. Leki ukierunkowane na blokowanie receptora HER2 znacząco poprawiają rokowanie chorych, niezależnie od wyjściowego stopnia zaawansowania. Autorzy badania poddali retrospektywnej analizie dane 1503 chorych na HER2-dodatniego raka piersi we wszystkich stopniach zaawansowania (I–IV wg klasyfikacji TNM). U 482 zastosowano przedoperacyjne leczenie systemowe (chemio- lub hormonoterapię), w tym u 385 trastuzumab. Do operacji zakwalifikowano 1219 chorych, u 734 (60%) wykonano mastektomię, a u 485 (40%) zabieg oszczędzający pierś z następową radioterapią.

Słowa kluczowe: rak piersi, HER2-dodatni rak piersi, leczenie operacyjne, mastektomia, leczenie oszczędzające pierś

Wprowadzenie

Rak piersi to najczęściej rozpoznawany u kobiet nowotwór w Polsce i na świecie. Stanowi drugą (po raku płuca) przyczynę zgonów z powodu nowotworu. Rokowanie uzależnione jest m. in. od stopnia zaawansowania choroby w chwili rozpoznania, podtypu biologicznego raka, stanu ogólnego chorej, a także dostępu do różnych rodzajów terapii [1].

Okolo 15–20% spośród wszystkich zachorowań stanowią raki HER2-dodatnie, wykazujące nadekspresję receptora HER2 lub amplifikację genu kodującego to białko receptorowe. Ten podtyp biologiczny częściej niż inne podtypy rozpoznaje się u młodych chorych. Średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi okolo 50 lat, jest zatem wyraźnie niższy niż w ogólnej populacji chorych na raka piersi. Dominującą lokalizację prze-

Jak cytować / How to cite:

Kufel-Grabowska J, Radecka B, Streb J, Jagiełło-Gruszfeld A, Hudała-Klecha J, Szombara E, Sienkiewicz R, Czartoryska-Arlukowicz B, Witasik P, Sokołowska K, Wysocki WM. *Breast-conserving surgeries in HER-positive breast cancer patients are performed too rarely in Poland.* NOWOTWORY J Oncol 2020; 70: 225–229.

rtuzów odległych w przypadku raka HER2-dodatniego stanowi wątroba i ośrodkowy układ nerwowy [2]. W ciągu ostatnich kilku lat dzięki nowym lekom hamującym działanie receptora HER2 znacznie poprawiła się skuteczność leczenia zarówno wczesnej, jak i zaawansowanej choroby. Za najaktywniejsze uważa się obecnie stosowanie tzw. podwójnej blokady, czyli pertuzumabu i trastuzumabu – przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko receptorowi HER2 – w skojarzeniu z chemioterapią. Takie postępowanie jest standardem przedoperacyjnego leczenia u chorych na HER2-dodatniego raka piersi z guzem pierwotnym o średnicy ponad 2 cm lub z przerzutami w pachowych węzłach chłonnych. Uzyskanie całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej (tj. niestwierdzenie komórek raka inwazyjnego w preparacie pooperacyjnym) pod wpływem przedoperacyjnego leczenia wpływa na poprawę rokowania chorych [3]. Skuteczna terapia neoadjuwantowa zwiększa prawdopodobieństwo przeprowadzenia leczenia oszczędzającego piersi.

Powstaje pytanie, czy rosnąca efektywność leczenia przedoperacyjnego, prowadząca do zmniejszenia wielkości pierwotnego guza (*downsizing*) i obniżenia stopnia zaawansowania (*downstaging*), powoduje w Polsce rzeczywistą zmianę odsetka chorych na raka piersi leczonych oszczędzająco. Z tego powodu w niniejszym artykule przedstawiamy dane dotyczące rodzaju przeprowadzonych operacji piersi u chorych na HER2-dodatniego raka piersi leczonych w wybranych krajowych ośrodkach onkologicznych w okresie do stycznia 2014 roku do lipca 2017 roku.

Material i metody

Przeprowadzono analizę zebranych retrospektywnie danych klinicznych 1503 chorych na HER2-dodatniego raka piersi, leczonych w okresie od stycznia 2014 roku do lipca 2017 roku w 7 polskich ośrodkach onkologicznych (Wielkopolskie Centrum Onkologii, Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie, Białostockie Centrum Onkologii, Mazowiecki Szpital Onkologiczny Wieliszew, Opolskie Centrum Onkologii, Oddział Onkologiczny z Pododdziałem Hematologicznym Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Koninie, Szpital Uniwersytecki Uniwersytetu Jagiellońskiego). Lekarze z wymienionych ośrodków wypełnili przygotowaną i dystrybuowaną przez firmę Roche ankietę, w której uwzględniono wiek jako wartość kategoryzowaną (<40. r.ż., 41.–50., 51.–65., 66.–75., >75. r.ż.), masę ciała chorych, stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoznania raka, przebieg leczenia z uwzględnieniem rodzaju terapii systemowej, operacji oraz radioterapii uzupełniającej. Wszystkie dane dotyczące chorych były anonimowe oraz zostały zebrane w sposób zbiorczy, tzn. poprzez podanie liczby chorych z każdego ośrodka spełniających kryteria poszczególnych pytań ankiety. Taki sposób gromadzenia danych uniemożliwia prześledzenie losów poszczególnych chorych.

W ankiecie uwzględniono także opinię uczestniczących lekarzy w zakresie potencjalnej kwalifikacji do terapii w owym

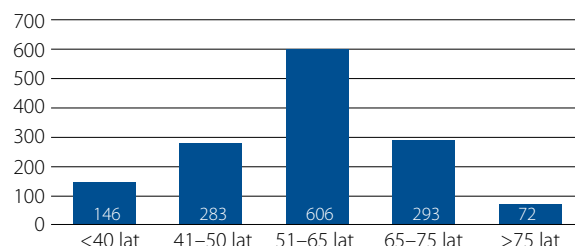
czasie w Polsce nie objętych refundacją, gdyby były one możliwe do zastosowania. Mowa tutaj o połączeniu trastuzumabu z pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym oraz w leczeniu choroby uogólnionej, a także trastuzumabu–emtanzyiny w leczeniu zaawansowanego raka piersi. W niniejszej analizie wybiórczo przedstawiono wyniki analizy danych dotyczących sposobu leczenia operacyjnego.

Wszystkie chore włączone do badania miały ukończone 18 lat i były w dobrym stanie sprawności (tj. Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] 0–2).

Wyniki

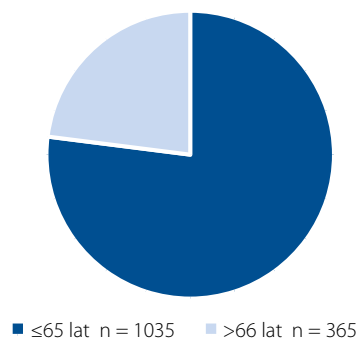
Ponad ¾ badanej grupy stanowiły chore w wieku poniżej 65 lat, co jest typowe dla populacji chorych na HER2-dodatniego raka piersi. Strukturę wiekową badanej grupy przedstawiono na rycinach 1 i 2.

W ocenianej grupie dominowały chore na wczesnego raka piersi, które stanowiły 68% (331 chorych w I stopniu klinicznego zaawansowania wg klasyfikacji TNM oraz 68% w II stopniu, co stanowi odpowiednio 22% i 46% całej grupy). U 327 chorych (22%) rozpoznano raka w III, a u 157 (10%) w IV stopniu (tab. I). W grupie kobiet, u których w chwili włączenia do badania stwierdzono przerzuty w narządach odległych, większość (62%, n = 98) stanowiły chore z pierwotnie uogólnioną chorobą, podczas gdy nawrót po wcześniejszym radykalnym leczeniu był udziałem 38% chorych (n = 59). W odniesieniu do tej ostatniej podgrupy chorych nie był



Rycina 1. Podział chorych według przedstawionych kategorii wiekowych, dane dla 1400 chorych

Kategorie wiekowe, dane dla 1400 chorych



Rycina 2. Podział chorych według dwóch kategorii wiekowych, dane dla 1400 chorych

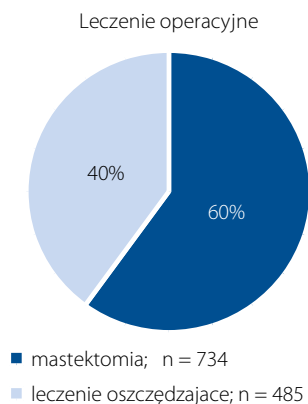
Tabela I. Podział chorych według stopnia zaawansowania raka piersi (TNM), n = 1503 (100%)

Stopień klinicznego zaawansowania	Liczba chorych	%
I		
T1N0	331	22%
IIA	397	
T0N1	2	26,4%
T1N1	113	
T2N0	282	
IIB	291	
T2N1	248	19,4%
T3N0	43	
IIIA		
T3N1	103	6,9%
IIIB	170	
T1N2	30	11,3%
T2N2	37	
T3N2	31	
T4N2	72	
IIIC	54	
T1N3	14	3,6%
T2N3	19	
T3N3	8	
T4N3	13	
IV	157	
pierwotne uogólnienie	98	10,4%
nawrót	59	

znany wyjściowy stopień zaawansowania, dlatego w analizie włączono je do stopnia IV.

Część chorych (n = 482) poddano przedoperacyjnemu leczeniu systemowemu: chemioterapii, hormonoterapii oraz leczeniu trastuzumabem. Chemioterapię zastosowano u ponad połowy chorych i odsetek leczonych w ten sposób był wyższy w grupie chorych w stopniu III niż w II (odpowiednio 68% i 50%). Trastuzumab zastosowano u około 60% chorych, również często u tych w stopniu II i III.

Spośród wszystkich chorych zakwalifikowanych do pierwotnego lub poprzedzonego terapią systemową leczenia operacyjnego (łącznie 1219 chorych), 734 (60%) osób poddano mastektomii, a 485 (40%) – leczeniu oszczędzającemu (ryc. 3).



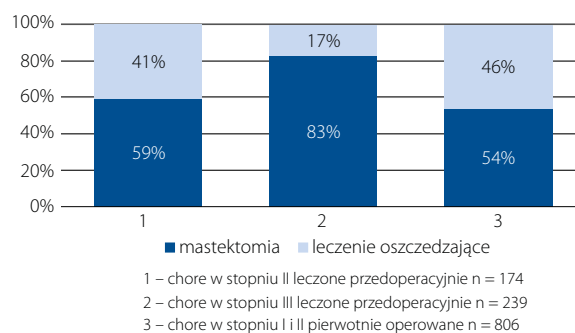
Rycina 3. Sposoby operacyjnego leczenia piersi, n = 1219

W grupie chorych poddanych przedoperacyjnemu leczeniu systemowemu (n = 413) mastektomię wykonywano znacznie częściej u kobiet z wyższym wyjściowym zaawansowaniem. U chorych w stopniu II (n = 174) mastektomię przeprowadzono w 59% przypadków (n = 102), a leczenie oszczędzające w 41% (n = 72) przypadków, podczas gdy u chorych w stopniu III (n = 239) – odpowiednio w 83% (n = 199) i 17% (n = 40) przypadków (ryc. 4). Ponad połowę chorych (54%, n = 806) poddano pierwotnemu leczeniu operacyjnemu. Były to wyłącznie kobiety, u których chorobę rozpoznano w I i II stopniu zaawansowania. W tej grupie także przeważały mastektomie nad leczeniem oszczędzającym pierś (odpowiednio 54%, n = 433 i 46%, n = 373).

Omówienie

Analizując przedstawione wyżej dane, należy w pierwszej kolejności zwrócić uwagę, iż odsetek zaawansowanych przypadków choroby nie jest tak duży, jak podnoszono wcześniej, w raporcie Polskiego Towarzystwa Badań nad Rakiem Piersi, gdzie wskazywano, że przekracza on 50% [4]. Tymczasem w analizowanym materiale, obejmującym łącznie >1500 chorych, u $\frac{2}{3}$ chorobę rozpoznano w I i II stopniu zaawansowania (łącznie 1019 chorych). Można by zatem oczekiwać, że odsetek chorych poddawanych leczeniu oszczędzającemu będzie w tej grupie wysoki. Leczenie takie było jednak udziałem zaledwie 40% z 1219 chorych zakwalifikowanych do operacji. Warto jednak podkreślić, że leczenie oszczędzające częściej było przeprowadzane u kobiet w niższych stopniach zaawansowania. Z uwagi na wspomniane wprowadzanie danych w sposób zbiorczy, a następnie ich całościową analizę, nie można prześledzić losów poszczególnych chorych. W ankiecie nie przedstawiono szczegółów kwalifikacji chirurgicznej i z tego powodu nie można ocenić przyczyn względnie niskiego odsetka chorych leczonych oszczędzająco. Odsetek ten znacząco odbiega od poziomu 60–80% rekomendowanego przez międzynarodowe towarzystwa naukowe [5, 6].

Nie należy jednak bezkrytycznie traktować odsetka chorych leczonych oszczędzająco jako samodzielnego wyznacznika jakości leczenia chorych na raka piersi w Polsce. Aktualna analiza z Australii i Nowej Zelandii wskazuje, że także w obu



Rycina 4. Sposoby leczenia operacyjnego zależnie od wyjściowego zaawansowania i przedoperacyjnego leczenia systemowego, n = 1219

tych krajach, dysponujących nowoczesnym i wydajnym systemem ochrony zdrowia, ten i temu podobne mierniki jakości nie są w sposób uniwersalny spełnione oraz znajdują się często poniżej wartości zalecanych w odpowiednich rekomendacjach [7]. Niezależnie jednak od tej obserwacji należy przywołać ubiegłoroczne zalecenia Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (European Society for Medical Oncology – ESMO), które jasno stanowią, że „leczenie oszczędzające jest chirurgicznym postępowaniem z wyboru w przypadku raka piersi” [6]. W Polsce – na co wskazują przedstawione wyniki – odsetek zabiegów oszczędzających pierś jest nadal względnie niski, mimo że u $\frac{2}{3}$ chorych chorobę rozpoznano we wczesnym stadium.

Odnotowany odsetek zabiegów oszczędzających, mimo że niezadowalający, jest jednak dwukrotnie wyższy od obserwowanego we wcześniejszych latach. Dane pochodzące z lat 2005–2007 wskazują bowiem, że w Polsce leczenie oszczędzające pierś przeprowadzono wówczas w około 21% przypadków (z geograficznym zróżnicowaniem w zakresie od 10% do 30%) [8]. Z tej perspektywy widoczny jest znaczący postęp.

Należy także zauważyć, że w okresie objętym badaniem w Polsce nie stosowano przedoperacyjnego leczenia ukierunkowanego u chorych na HER2-dodatniego raka piersi. 1 stycznia 2017 roku objęto takie leczenie refundacją ze środków publicznych w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia. Trastuzumab w połączeniu z chemioterapią mógł być od tego czasu stosowany u chorych na HER2-dodatniego raka piersi, jeśli wielkość pierwotnego guza wynosiła co najmniej 2 cm lub stwierdzano przerzuty w pachowych węzłach chłonnych. Zaledwie od kilku miesięcy refundowana jest kombinacja leków – trastuzumab i pertuzumab w połączeniu z chemioterapią – zalecana w terapii neoadjuwantowej HER2-dodatniego raka piersi przez europejskie oraz amerykańskie towarzystwa onkologiczne [6]. Wcześniej w Polsce chore otrzymywały przeciwciała przeciwko receptorowi HER2 tylko po operacji, a jeśli z uwagi na wyjściowe zaawansowanie wskazane było wstępne leczenie systemowe, stosowano wyłączną chemioterapię. Niewykluczone, że te ograniczenia mogły mieć wpływ na mniejszą skuteczność leczenia przedoperacyjnego i skutkować częstym wykonywaniem mastektomii, aczkolwiek jest to jedynie hipoteza. W metaanalizie 5 badań klinicznych z randomizacją wykazano, że dodanie trastuzumabu do chemioterapii przedoperacyjnej zwiększało szansę na osiągnięcie całkowitej odpowiedzi patomorfologicznej, bez zwiększenia toksyczności leczenia, jednak nie przełożyło się to na zmniejszenie liczby mastektomii [9].

Skuteczność leczenia chorych na raka piersi jest uzależniona m.in. od dobrze zorganizowanego i prawidłowo funkcjonującego ośrodka chorób piersi (*breast cancer unit* – BCU), struktury, która skupia specjalistów różnych dziedzin zaangażowanych w diagnostykę i leczenie oraz szeroko rozumianą (wsparcie psychologiczne, rehabilitacja) opiekę nad chorymi. W Polsce pierwszy akredytowany ośrodek BCU powstał

w Szczecinie w 2013 roku, następnie w Kielcach w 2015, od 2017 akredytację Międzynarodowego Towarzystwa Senologicznego (Senologic International Society – SIS) uzyskało 5 kolejnych ośrodków: Bydgoszcz (2017), Kraków (2017), Gdynia (2018), Warszawa (2018) oraz Opole (2019). Poprawa jakości i skuteczności diagnostyki i leczenia w ramach BCU jest związana ze ścisłą współpracą specjalistów różnych dziedzin, którzy wspólnie podejmują decyzje dotyczące poszczególnych etapów postępowania. Z roku na rok rośnie liczba akredytowanych ośrodków, które deklarują wykonywanie co najmniej 70% operacji oszczędzających pierś u chorych na raka. W ramach funkcjonujących w Polsce BCU znacznie poprawiła się w ostatnich latach dostępność i jakość zabiegów onkoplastycznych. Działające ośrodki podlegają regularnej ewaluacji, i po spełnieniu określonych kryteriów, reakredytacji.

W ostatnich latach w wielu krajach europejskich można zauważyć pożądany trend w kierunku zwiększenia odsetka operacji oszczędzających kosztem mastektomii. Pomiędzy 2005 a 2010 rokiem obserwowano spadek liczby wykonywanych mastektomii o około 4% każdego roku, przy średnim odsetku operacji oszczędzających wynoszącym 73% ogółu obserwowanych. Odmienne trendy obserwowane jest w Stanach Zjednoczonych, gdzie rośnie liczba obustronnych mastektomii – szczególnie wśród młodych chorych, a spada liczba operacji oszczędzających, przy zachowanym odsetku jednostronnych mastektomii. Zjawisko to tłumaczy się m.in. wzrostem popularności i dostępności badań genetycznych i wykonywaniem obustronnych mastektomii u chorych na raka piersi nosicielek mutacji germinalnych w genach *BRCA1/2*. Często wspomina się także, że preferowanie przez chore obustronnej mastektomii jest oparte na poczuciu większego bezpieczeństwa po usunięciu obu gruczołów. Takie przekonanie jest dość powszechnie spotykane. Podobnie jak przekonanie o większej skuteczności jednostronnej mastektomii w porównaniu z operacją z zaoszczędzeniem gruczołu piersiowego. Należy jednak podkreślić, że rokowanie po operacjach oszczędzających i mastektomii jest porównywalne dzięki coraz skuteczniejszemu leczeniu uzupełniającemu [10]. W tym kontekście niezwykle ważne jest rzetelne informowanie chorych o zaletach oraz możliwych powikłaniach wynikających z różnych zabiegów. Błędne postrzeganie przez kobiety mastektomii jako zabiegu bezpieczniejszego w zestawieniu z leczeniem oszczędzającym jest niepokojące i wymaga właściwej edukacji oraz odpowiedniego informowania chorej podczas procesu uzyskiwania świadomej zgody na leczenie.

W codziennej praktyce pomocne mogą być zwalidowane kwestionariusze wypełniane przez chorą przed i po operacji (np. BREAST Q), które mogą stanowić cenne źródło informacji na temat motywacji chorej przy wyborze rodzaju zabiegu operacyjnego oraz poziomu jej zadowolenia z przebytej operacji. Wnioski wyciągnięte z analizy takich danych powinny być dyskutowane przez cały zespół biorący udział w leczeniu i rehabilitacji chorych na raka piersi.

Rosnący odsetek operacji oszczędzających jest uzależniony m.in. od stopnia zaawansowania choroby, leczenia systemowego oraz dostępności zabiegów onkoplastycznych wykonywanych przez wykwalifikowanych chirurgów. U chorych na HER2-dodatniego raka piersi dodanie pertuzumabu do chemioterapii i trastuzumabu zwiększyło odsetek całkowitych odpowiedzi patomorfologicznych, czyniąc leczenie neoadjuwantowe skuteczniejszym [3]. Podwójna blokada receptora HER2 jest refundowana w Polsce od 2019 roku, dlatego pożądane są przyszłe analizy rodzajów operacji wybieranych przez chore oraz przez chirurgów.

Wnioski

Przedstawione dane wskazują, że odsetek chorych na raka piersi leczonych z zaoszczędzeniem gruczołu piersiowego jest w Polsce wciąż niski. Zabiegi takie są przeprowadzane u około 40% chorych, przy czym dane pochodzą głównie z referencyjnych ośrodków onkologicznych. Odsetek ten jest jednak dwukrotnie wyższy niż w poprzedniej dekadzie.

Wprowadzenie systemowego leczenia przedoperacyjnego ukierunkowanego na receptor HER może znacząco zwiększyć częstość zabiegów oszczędzających pierś. Kluczowe znaczenia ma współpraca interdyscyplinarna w ramach BCU oraz szczególna uważność podczas udzielania chorym informacji o planowanym leczeniu.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Joanna Kufel-Grabowska

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
Katedra i Zakład Elektroradiologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań
e-mail: joannakufel@gmail.com

Otrzymano: 30 czerwca 2020

Zaakceptowano: 5 lipca 2020

Piśmiennictwo

1. Tao Z, Shi A, Lu C, et al. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochem Biophys*. 2014; 72(2): 333–338, doi: [10.1007/s12013-014-0459-6](https://doi.org/10.1007/s12013-014-0459-6).
2. Cronin KA, Harlan LC, Dodd KW, et al. Population-based estimate of the prevalence of HER-2 positive breast cancer tumors for early stage patients in the US. *Cancer Invest*. 2010; 28(9): 963–968, doi: [10.3109/07357907.2010.496759](https://doi.org/10.3109/07357907.2010.496759), indexed in Pubmed: 20690807.
3. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6): 791–800, doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7), indexed in Pubmed: 27179402.
4. PTBR Sm, Mikułowska M, Komorowska A, Falkiewicz B, Gryglewicz J. Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. Sequence, Uczelnia Łazarskiego, Warszawa 2014.
5. Tan MP. Is there an Ideal Breast Conservation Rate for the Treatment of Breast Cancer? *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(9): 2825–2831, doi: [10.1245/s10434-016-5267-3](https://doi.org/10.1245/s10434-016-5267-3), indexed in Pubmed: 27177489.
6. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30(10): 1674, doi: [10.1093/annonc/mdz189](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz189), indexed in Pubmed: 31236598.
7. Salindera S, Ogilvy M, Spillane A. What are the appropriate thresholds for High Quality Performance Indicators for breast surgery in Australia and New Zealand? *Breast*. 2020; 51: 94–101, doi: [10.1016/j.breast.2020.01.007](https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.01.007), indexed in Pubmed: 32252005.
8. Herman K, Śliwczyński A, Wysocki W. Wyniki, metody i koszty leczenia raka piersi w Polsce (w latach 2005–2007). *Nowotwory. Journal of Oncology*. 2014; 64(1): 33–39, doi: [10.5603/njo.2014.0005](https://doi.org/10.5603/njo.2014.0005).
9. Valachis A, Mauri D, Polyzos NP, et al. Trastuzumab combined to neoadjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2011; 20(6): 485–490, doi: [10.1016/j.breast.2011.06.009](https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.06.009), indexed in Pubmed: 21784637.
10. Mamtani A, Morrow M. Why Are There So Many Mastectomies in the United States? *Annu Rev Med*. 2017; 68: 229–241, doi: [10.1146/annurev-med-043015-075227](https://doi.org/10.1146/annurev-med-043015-075227), indexed in Pubmed: 27576011.