

Klīniskās vadlīnijas

**Krūts vēža (C50, D05)
diagnostika, stadijas noteikšana,
ārstēšana un novērošana**

**Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas
Latvijas Onkoloģijas centrs
Vadlīniju izstrādes darba grupa**

**Rīga
2014**

Vadlīniju izstrādātājs

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra vadlīniju izstrādes darba grupa

Darba grupas vadītājs

Dr.med. Jānis Eglītis, ķirurgs, onkologs ķīmijterapeits, Latvijas Onkologu asociācijas prezidents, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas galvenais speciālists onkoloģijā, Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes docents

Darba grupa

Dr. Viesturs Krūmiņš, ķirurgs, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra galvenais ārsts

Dr. Mihails Timofejevs, ķirurgs, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra Onkoķirurģijas klīnikas Krūts ķirurģijas nodaļas ārsts

Dr.med. Olga Utehina, radiologs terapeits, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Terapeutiskās radioloģijas un medicīnas fizikas klīnikas vadītāja, Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes docente

Dr.med. Alinta Hegmane, onkologs ķīmijterapeits, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Ķīmijterapijas un hematoloģijas klīnikas ārsts, Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes docente

Dr.med. Armands Sīviņš, ķirurgs, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra Onkoķirurģijas klīnikas vadītājs, Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes asociētais profesors

Dr. Guntis Ancāns, LU MF doktorants (specialitāte – onkoloģija, ķirurģija), Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra Onkoķirurģijas klīnikas Abdominālās un mīksto audu ķirurģijas nodaļas ārsts stažieris

Dr. Laima Graudiņa, ārste statistiķe, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Statistikas daļa

Vadlīniju mērķis

Multidisciplināras pieejas ietvaros veicināt krūts vēža diagnostikas, stadiju noteikšanas, ārstēšanas un pacientu novērošanas kvalitātes paaugstināšanos, tādējādi uzlabojot ārstēšanas rezultātus, tai skaitā pacientu dzīvildzi.

Vadlīniju uzdevumi

- Sniegt informāciju par multidisciplināras pieejas iespējām krūts vēža ārstniecībā.
- Sniegt ieteikumus ārstniecības personām par vienotiem krūts vēža diagnostikas, stadiju noteikšanas, ārstēšanas un novērošanas principiem.

Paredzamie vadlīniju lietotāji

- Ķirurgi (P03)*
- Ginekologi, dzemdību speciālisti (P14)*
- Onkoloģijas ginekologi (A142)*
- Onkologi ķīmijterapeiti (P16)*
- Radiologi terapeiti (P31)*
- Radiologi diagnostiski (P32)*
- Patologi (P33)*
- Ģimenes (vispārējās prakses) ārsti (P02)*
- Plastiskie ķirurgi (P09)*
- Atbilstošu specialitāšu rezidenti
- Medicīnas studenti (kā informatīvo materiālu apmācību procesa ietvaros)

Ieguvumi, ievērojot vadlīniju ieteikumus

Medicīniskie ieguvumi:

- savlaicīga un precīza krūts vēža diagnostika un ārstēšana;
- vienota krūts vēža stadiju noteikšanas sistēma, kas atvieglos terapijas izvēli un ļaus korekti salīdzināt ārstēšanas rezultātus starp ārstniecības iestādēm Latvijā un pasaulē;
- optimizēta krūts vēža pacientu nosūtīšana uz atbilstoša profila ārstniecības iestādi;
- uzlabota krūts vēža pacientu novērošanas kvalitāte.

Sociālie ieguvumi:

- pilnīgas izārstēšanās iespēju palielināšanās, savlaicīgi diagnosticējot krūts vēzi;
- dzīvildzes pagarināšanās pacientiem ar ielaistu krūts vēzi;
- krūts vēža pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanās;
- ielaistu krūts vēža gadījumu un ārstēšanas komplikāciju radītās invaliditātes un nāves gadījumu skaita samazināšanās.

* Ārstu pamatspecialitāšu un apakšspecialitāšu kodi atbilstoši 2009.gada 24.februāra MK noteikumu Nr.192 "Ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība" 2.pielikuma "Klasifikatori, kas izmantojami ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra uzskaites kartes un ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra izmaiņu lapas aizpildīšanā" 5.punkta "Ārstu un zobārstu specialitāšu klasifikators (pēcdiploma izglītība)" 5.1.apakšpunktam "pamatspecialitātes un apakšspecialitātes"

Finansiālie ieguvumi:

- medicīniski pamatota ārstniecībai paredzēto naudas līdzekļu izlietošana;
- ar ielaistiem vai neadekvāti ārstētiem krūts vēža gadījumiem saistīto izmaksu samazināšanās.

Blakusefekti un riski, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus**Krūts vēža pacientu vispusīga izmeklēšana:**

- var sadārdzināt ārstēšanu;
- var pagarināt laiku līdz ārstēšanas uzsākšanai stacionārā.

Ķīmijterapijas izraisītie nevēlamie blakusefekti:

- infūzijas reakcijas (t.i., ādas reakcijas, kardiovaskulāras reakcijas, augšējo vai apakšējo elpceļu spazmas);
- dažādas pakāpes alerģiskas reakcijas, tai skaitā anafilaktiskais šoks.

Staru terapijas izraisītie nevēlamie blakusefekti:

- tūskas, nespēks, ādas apdegums, saistaudu fibroze, ādas sausums, limfostāze, fistulas.

Hormonterapijas izraisītie nevēlamie blakusefekti:

- karstuma viļņi, svišana naktīs un maksts sausums;
- ar muskuļu un skeleta sistēmu saistīti simptomi, osteoporoze un palielināts kaulu lūzumu risks;
- endometrija hiperplāzija, palielināts dzemdes ķermeņa vēža risks;
- dziļo vēnu trombozes risks.

Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa

Pacienti, kuri saņem ķirurgu (P03), plastisko ķirurgu (P09), ģimenes (vispārējās prakses) ārstu (P02), ginekologu, dzemdību speciālistu (P14) vai onkoloģijas ginekologu (A142), radiologu terapeitu (P31) un radiologu diagnostu (P32), kā arī patologu (P33) sniegtos ambulatoros veselības aprūpes pakalpojumus, un stacionāru nodaļās hospitalizētie pacienti, kuru diagnozes kods saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas pieņemto Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakciju (SSK-10)) ir **C50** (50.0; 50.1; 50.2; 50.3; 50.4; 50.5; 50.6; 50.8; 50.9) (krūts ļaundabīgs audzējs), **D05** (05.0; 05.1; 05.7; 05.9) (krūts karcinoma *in situ*).

Pierādījumu informācijas avoti un kritēriji to izvēlei**Informācijas avoti:**

- NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013 (NCCN Klīniski praktiskās vadlīnijas onkoloģijā, Krūts vēzis, versija 3.2013) (turpmāk – NCCN vadlīnijas).
- ESMO (*European Society for Medical Oncology*) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up: Breast cancer – ESMO (Eiropas Onkologu ķīmijterapiju biedrības) klīniskās prakses vadlīnijas primāra krūts vēža

diagnostikā, adjuvantā terapijā un novērošanā (pēdējā redakcija 20.09.2012.) (turpmāk – ESMO vadlīnijas).

Kritēriji:

- NCCN vadlīnijas ir izvēlētas kā pašreiz jaunākās klīniskās vadlīnijas krūts vēža diagnostikā, ārstēšanā un pacientu novērošanā, kurās ir veikta plaša pētījumu analīze par krūts vēzi un definētas kategorijas (*NCCN Categories of Evidence and Consensus*).
- ESMO vadlīnijas izvēlētas kā ļoti kvalitatīvas un plašas vadlīnijas dažādu vēža lokalizāciju, t.sk. krūts vēža, diagnostikā, adjuvantā terapijā un novērošanā Eiropas Savienības valstīs ar plašu krūts vēža pētījumu analīzi un plašu ieteikumu klāstu vēža ārstēšanas standartu uzlabošanai, pamatojoties uz pierādījumiem balstītu medicīnu, kurās definēti ieteikumu (rekomendāciju) pierādījumu līmeņi (*levels of evidence of recommendation*) un ieteikumu pārliecinošuma pakāpe (*grade (strength) of recommendation*).

Ieteikumu pierādījumu līmenis

NCCN vadlīnijās:

- definētas pierādījumu un konsensusa kategorijas (*NCCN Categories of Evidence and Consensus*) 1, 2A, 2B un 3 un sniegts šo kategoriju raksturojums;
- visi NCCN ieteikumi atbilst kategorijai 2A, ja nav norādīts citādi.

ESMO vadlīnijās:

- definēti ieteikumu pierādījumu līmeņi (*levels of evidence of recommendation*) I, II, III, IV, V un sniegts šo līmeņu raksturojums;
- definētas ieteikumu pārliecinošuma pakāpes (*grade (strength) of recommendation*) A, B, C, D, E un sniegts šo pakāpju (*grade*) raksturojums.

Latvijā atbilstoši 2010.gada 25.maija MK noteikumiem Nr.469 „Kārtība, kādā izstrādā, izvērtē, reģistrē un ievieš klīniskās vadlīnijas” (turpmāk – Noteikumi Nr.469) ieteikumi ārstniecības personai pamatojami ar konkrētu ieteikumu pierādījumu līmeņu iedalījumu A, B, C un D līmeņos.

1.tabulā sniegts Noteikumos Nr.469, NCCN vadlīnijās un ESMO vadlīnijās definēto kategoriju un pierādījumu līmeņu raksturojums un norādīta to orientējošā savstarpējā atbilstība.

1.tabula. Noteikumos Nr.469 definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi, NCCN vadlīnijās definētās pierādījumu un konsensusa kategorijas (*NCCN Categories of Evidence and Consensus*) un ESMO vadlīnijās definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi (*levels of evidence of recommendations*) un ieteikumu pārliecinošuma pakāpes (*grade of recommendations*) un to orientējošā savstarpējā atbilstība

<i>NCCN vadlīnijās definētās kategorijas (NCCN Categories of Evidence and Consensus)</i>	<i>Noteikumos Nr.469 definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi</i>	<i>ESMO vadlīnijās definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi (levels of evidence of recommendations)</i>	<i>ESMO vadlīnijās definētās ieteikumu pārliecinošuma pakāpes (grade of recommendations)*</i>
<p>Kategorija 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Pierādījumi ar augstu ticamību (high-level evidence) NCCN ekspertu pilnīgs konsensuss par izvēlētas rīcības taktikas piemērotību 	<p>A</p> <p>Pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejausinātos klīniskos pētījumos, par kuriem veikta metaanalīze</p>	<p>I</p> <p>Pierādījumi no vismaz viena liela randomizēta, kontrolēta labas metodoloģiskās kvalitātes (zems vērtējuma kļūdu potenciāls) pētījums vai veiksmīgi vadītu randomizētu, kontrolētu pētījumu bez heterogenitātes metaanalīzes</p>	<p>A</p> <p>Ļoti pārliecinoši efektivitātes pierādījumi ar būtisku klīnisku ieguvumu, pārliecinošas rekomendācijas</p>
<p>Kategorija 2A</p> <ul style="list-style-type: none"> Pierādījumi ar zemāku ticamību (lower-level evidence) NCCN ekspertu pilnīgs konsensuss par izvēlētas rīcības taktikas piemērotību 	<p>B</p> <p>Pierādījumi ar vidēju ticamību, kas iegūti atsevišķos labas kvalitātes nejausinātos klīniskos pētījumos vai metaanalīzē par vairākiem labi organizētiem pētījumiem ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejausināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)</p>	<p>II</p> <p>Mazi vai lieli randomizēti, kontrolēti pētījumi ar zemāku metodoloģisko kvalitāti (aizdomas par vērtējuma kļūdu iespēju) vai šādu pētījumu metaanalīzes, vai metaanalīzes par pētījumiem ar redzamu heterogenitāti</p>	<p>B</p> <p>Pārliecinoši vai mēreni efektivitātes pierādījumi, bet ar ierobežotu klīnisku ieguvumu, ir ieteikumi vispārējai pielietošanai</p>
<p>Kategorija 2B</p> <ul style="list-style-type: none"> Pierādījumi ar zemāku ticamību (lower-level evidence) NCCN ekspertu konsensuss par izvēlētas rīcības taktikas piemērotību 		<p>III</p> <p>Prospektīvi kohortas pētījumi</p>	<p>C</p> <p>Nepietiekami efektivitātes pierādījumi, vai arī ieguvums nepārspēj neizdevīgumu (nelabvēlīgs iznākums, ārstēšanas izmaksas u.c.) risku; pielietošana pēc izvēles</p>
<p>Kategorija 3</p> <ul style="list-style-type: none"> Pierādījumi ar jebkuru ticamību (any level of evidence) NCCN ekspertu vienota konsensusa trūkums par izvēlētas rīcības taktikas piemērotību 	<p>C</p> <p>Pierādījumi ar zemu ticamību, kas iegūti atsevišķos pētījumos ar kontroles grupu (klīniski pētījumi bez nejausināšanas, gadījumu kontroles pētījumi, kohortu pētījumi)</p>	<p>IV</p> <p>Retrospektīvi kohortas pētījumi vai gadījumu kontroles pētījumi</p>	<p>D</p> <p>Mēreni pierādījumi par efektivitātes trūkumu vai nelabvēlīgu iznākumu; nav ieteikumu vispārējai pielietošanai</p>
	<p>D</p> <p>Nepietiekami pierādījumi, kas iegūti gadījumu sēriju novērojumos vai par kuriem saņemts vienprātīgs ekspertu ieteikums</p>	<p>V</p> <p>Pētījumi bez kontroles grupām, ziņojumi par klīniskajiem gadījumiem un ekspertu viedoklis</p>	<p>E</p> <p>Pārliecinoši pierādījumi par efektivitātes trūkumu vai nelabvēlīgu iznākumu; netiek ieteikti</p>

* ESMO ieteikumu pierādījumu līmeņi (*levels of evidence of recommendation*) var nekorelēt ar ESMO ieteikumu pārliecinošuma pakāpēm (*grade (strength) of recommendation*) vai citās vadlīnijās definētajām kategorijām/līmeņiem.

Klīniskajās vadlīnijās „Krūts vēža (C50, D05) diagnostika, stadijas noteikšana, ārstēšana un novērošana” lietoti Noteikumos Nr.469 definētie ieteikumu pierādījumu līmeņi A, B un C, līdzās norādot orientējoši atbilstošās NCCN vadlīnijās definētās kategorijas (*NCCN Categories of Evidence and Consensus*) 1, 2A, 2B un 3, kā arī ESMO ieteikumu pierādījumu līmeņi (*levels of evidence of recommendation*) I, II, III, IV, V un ieteikumu pārliecinošuma pakāpes (*grade (strength) of recommendation*) A, B, C, D, E.

Vadlīnijās izmantoto ieteikumu sasaiste ar pierādījumiem, norādot konkrētas atsauces

Vadlīnijās:

- konkrētie literatūras avoti, uz kuriem pamatotas atsauces, uzskaitīti vienotā sarakstā teksta beigās (pirms algoritmiem);
- pierādījumu literatūras avotu kārtas numerācija veikta atbilstoši šo avotu secībai, aiz katra literatūras avota kvadrātiņā norādot kārtas numuru, kurš attiecīgajam avotam ir NCCN/ESMO vadlīniju oriģinālā, piemēram:
 1. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985;312:146-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3965932>. [nccn 5]

Vadlīniju izstrādes finansētājs

Latvijas Republikas Veselības ministrijas Nacionālais veselības dienests (VM NVD).

Vadlīnijās ietvertās Latvijā apstiprinātās medicīniskās tehnoloģijas

Vadlīnijās ietverto Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts iekļauts vadlīniju projekta 4.pielikumā „*Vadlīnijās ietverto Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts*”.

SATURA RĀDĪTĀJS

SAĪSINĀJUMI UN TERMINU SKAIDROJUMI	11
IEVADS.....	20
1. VALSTS ORGANIZĒTAIS KRŪTS VĒŽA SKRĪNINGS	22
2. OPTIMĀLAS KRŪTS VĒŽA ĀRSTĒŠANAS PRIEKŠNOSACĪJUMI	25
2.1. Krūts vienība	25
2.2. Multidisciplinārie konsiliji	26
2.3. Pacienta informēšana par diagnozi un iespējamo ārstēšanu	26
3. KRŪTS VĒŽA STADIJAS NOTEIKŠANA.....	27
3.1. Krūts vēža primārā audzēja (T) novērtēšana	27
3.2. Reģionālo limfmezglu (N) stāvokļa novērtēšana	28
3.3. Krūts vēža attālo metastāžu (M) novērtēšana	31
3.4. Krūts vēža stadijas (TNM klasifikācija).....	32
4. KRŪTS VĒŽA MORFOLOĢISKĀ IZMEKLĒŠANA	34
4.1. Histoloģiskās izmeklēšanas principi	34
4.2. Krūts vēža morfoloģiskās malignitātes/histoloģiskās diferenciācijas pakāpe (Grade (G))	35
4.3. Krūts vēža histoloģiskā klasifikācija	36
4.4. Rezekcijas līniju novērtēšana vadu (duktālas) karcinomas <i>in situ</i> (DCIS) gadījumā	37
4.5. Rezekcijas līniju novērtēšana invazīva krūts vēža gadījumā	37
4.6. Gēnu testēšanas iespējas	38
5. KRŪTS VĒŽA ĀRSTĒŠANAS VISPĀRĒJIE PRINCIPI	39
6. NEINVAZĪVA KARCINOMA (0 stadija)	40
6.1. Daiviņu (lobulāra) karcinoma <i>in situ</i> (LCIS) (0 stadija, Tis N0 M0)	40
6.2. Vadu (duktāla) karcinoma <i>in situ</i> (DCIS) (0 stadija, Tis N0 M0)	41
7. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS	44
7.1. Invazīvs krūts vēzis: I, IIA, IIB vai T3 N1 M0 stadija	44
7.1.1. <i>Stadijas noteikšana un izmeklējumi</i>	44
7.1.2. <i>Lokāli reģionāla ārstēšana</i>	46
7.1.3. <i>Lielu lokāli izplatītu audzēju pirmsoperācijas ķīmijterapija (klīniskā stadija IIA un IIB un T3 N1 M0)</i>	52
7.1.4. <i>Staru terapija pēc mastektomijas</i>	53
7.1.5. <i>Lokāla un lokāli izplatīta krūts vēža sistēmiska adjuvanta terapija</i>	54
7.1.6. <i>Lokāla un lokāli izplatīta krūts vēža sistēmiska neoadjuvanta terapija</i>	59
7.2. Invazīvs krūts vēzis: III stadija	61
7.2.1. <i>Stadijas noteikšana un izmeklējumi</i>	61
7.2.2. <i>Operabls lokāli izplatīts krūts vēzis (klīniskā stadija T3 N1 M0)</i>	61
7.2.3. <i>Inoperabls lokāli izplatīts krūts vēzis (klīniskā stadija IIIA [izņemot T3 N1 M0], klīniskā stadija IIIB vai IIIC)</i>	62
7.3. Novērošana pēc terapijas un kontrole	63

7.4.	Metastātisks vai recidivējošs krūts vēzis: IV stadija	65
7.4.1.	<i>Stadijas noteikšana un izmeklējumi</i>	65
7.4.2.	<i>Slimības IV stadijā vai recidivējošas metastātiskas slimības ārstēšana (sistēmiska terapija)</i>	66
7.4.3.	<i>Metastātiskas slimības monitorings (kontrolē)</i>	71
8.	RETIE GADĪJUMI.....	74
8.1.	Pedžeta (<i>Paget</i>) slimība	74
8.2.	Krūts vēzis un grūtniecība	75
8.3.	Inflamators krūts vēzis.....	77
9.	KRŪTS VĒŽA PACIENTU REHABILITĀCIJA	79
9.1.	Psihosociālais atbalsts pacientam un viņa tuviniekiem	79
9.2.	Dzīves kvalitāte un tās uzlabošana	80
10.	LITERATŪRAS AVOTI	81
11.	INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Klīniskā stadija, izmeklējumi; 1.algoritms</i>	98
12.	INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Lokāli reģionāla ārstēšana: slimības klīniskā stadija I, IIA vai IIB vai T3 N1 M0; 2.algoritms</i>	100
13.	INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Lokāli reģionāla ārstēšana: slimības klīniskā stadija I, IIA vai IIB vai T3 N1 M0; 3.algoritms</i>	102
14.	INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Histoloģija. Hormonreceptoru statuss. HER-2 statuss. Sistēmiska adjuvantā terapija;</i> 4.algoritms	104
15.	INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Pirmsoperācijas ķīmijterapijas vadlīnijas;</i> 5.algoritms	105
16.	INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Pirmsoperācijas ķīmijterapija: Krūts un paduses novērtēšana;</i> 6.algoritms	107
17.	INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Pirmsoperācijas ķīmijterapijas vadlīnijas. Primārā terapija. Atbildes reakcija;</i> 7.algoritms	108
18.	INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Lokāli reģionāla ārstēšana: slimības klīniskā stadija I, IIA vai IIB vai T3 N1 M0; 8.algoritms</i>	109
19.	INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Lokāli izplatīts invazīvs krūts vēzis. Klīniskā stadija, izmeklējumi;</i> 9.algoritms.....	110
20.	INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Lokāli izplatīta invazīva (neinflamatora) krūts vēža pirmsoperācijas ķīmijterapija;</i> 10.algoritms	112
21.	INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Klīniskā stadija, izmeklējumi;</i> 11.algoritms.....	113
22.	INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Recidīvi/IV stadija;</i> 12.algoritms	114
23.	INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Recidīvu vai slimības IV stadijā sistēmiska terapija;</i> 13.algoritms.....	115
24.	INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Recidīvu vai slimības IV stadijā sistēmiska terapija. ER un/vai PR pozitīvs; HER-2 negatīvs vai pozitīvs;</i> 14.algoritms	117

25. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Recidīva vai slimības IV stadijā sistēmiska terapija. ER un PR negatīvs; vai ER un/vai PR pozitīvs un rezistence pret endokrīno terapiju; HER-2 negatīvs</i> , 15.algoritms	119
26. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Recidīva vai slimības IV stadijā sistēmiska terapija. ER un PR negatīvs; vai ER un/vai PR pozitīvs un rezistence pret endokrīno terapiju; HER-2 pozitīvs</i> , 16.algoritms.....	120
27. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Recidīva vai slimības IV stadijā endokrīnās terapijas kontrole</i> , 17.algoritms	121
28. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>HER-2 noteikšanas principi</i> , 18.algoritms.....	122
29. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Kirurģiska paduses limfmezglu statusa noteikšana: I, IIA, IIB stadija un IIIA stadija T3, N1, M0</i> , 19.algoritms.....	123
30. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: <i>Adjuvanta endokrīnā terapija</i> , 20.algoritms	124
31. INFLAMATORS KRŪTS VĒZIS (1); 21.algoritms	126
32. INFLAMATORS KRŪTS VĒZIS (2); 22.algoritms	128
33. PEDŽETA SLIMĪBA (<i>Paget's Disease</i>) (1); 23.algoritms	129
34. PEDŽETA SLIMĪBA (<i>Paget's Disease</i>) (2); 24.algoritms	130
35. VADU (DUKTĀLA) KARCINOMA <i>IN SITU</i> (DCIS) (1); 25.algoritms.....	132
36. VADU (DUKTĀLA) KARCINOMA <i>IN SITU</i> (DCIS) (2); 26.algoritms.....	133
37. DAIVIŅU (LOBULĀRA) KARCINOMA <i>IN SITU</i> (LCIS); 27.algoritms	134
38. KRŪTS VĒZIS GRŪTNIECĪBAS LAIKĀ; 28.algoritms.....	135
<i>1.pielikums „Piena dziedzera morfoloģiskās izmeklēšanas protokols”</i>	137
<i>2.pielikums „Piena dziedzera (limfmezgla) biopsijas materiāla mikroskopiskā izmeklēšana”</i>	140
<i>3.pielikums „Krūts audzēju histoloģiskā klasifikācija”</i>	141
<i>4.pielikums „Vadlīnijās ietvertu Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts”</i>	144

SAĪSINĀJUMI UN TERMINU SKAIDROJUMI

Adjuvanta terapija	Terapija (ķīmijterapija; staru terapija), kuru saņem pēc diagnosticētā ļaundabīgā audzēja radikālas ķirurģiskas ārstēšanas, lai iznīcinātu iespējamo nediagnosticējamo atlieku audzēju, ja ir izteikts mikrometastāžu esamības risks.
AC	doxorubicin/cyclophosphamide
AI	Aromatāzes inhibitori
AJCC	angl. <i>American Joint Committee on Cancer</i> latv. Amerikas Apvienotā pretvēža komiteja
ALAT	Alanīnaminotransferāze
APBI	angl. <i>Accelerated partial breast irradiation</i> latv. paātrināta daļēja krūts apstarošana
ASAT	Aspartātaminotransferāze
ASTRO	angl. <i>American Society of Radiation Oncology</i> latv. Amerikas Onkoloģijas staru terapijas biedrība
Audzēja šūnu depozīti	s. satelīti ir makro- vai mikroskopiski perēkļi vai mezgliņi primārās karcinomas limfātiskās drenāžas zonā.
Bolus	Vienmomenta injekcija, izmantojot pilnšļirci
BRCA1, BRCA 2	angl. <i>Breast cancer gene 1, Breast cancer gene 2</i> latv. Krūts vēža gēns 1 un 2 – cilvēka gēni, kas producē audzēja supresorproteīnus
CAF/FAC	cyclophosphamide/doxorubicin/fluorouracil (fluorouracil/doxorubicin/cyclophosphamide)
CAP	angl. <i>College of American Pathologists</i> latv. Amerikas patologu koledža
CEA	angl. <i>Carcinoembryonic antigen</i> latv. Karcinoembrionālais antigēns – šūnu adhēzijas procesā iesaistīts glikoproteīns (kodē ar karcinoembrionālo antigēnu saistīto šūnu adhēzijas molekulu grupas pārstāvi), kura normāla producēšana notiek embrija attīstības laikā un beidzas pirms bērna piedzimšanas. Pieaugušiem cilvēkiem ar kolorektālo karcinomu, kuņģa, plaušu un krūts karcinomu, kā arī vairogdziedzera medulāru karcinomu CEA līmenis serumā ir augstāks nekā veseliem indivīdiem.
CMF	cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil
CR	angl. <i>Complete response</i> latv. Pilnīga atbildes reakcija
CRM	angl. <i>Circumferential resection margin</i> latv. Cirkulārās rezekcijas līnija (mala)
CT (diagnostikā)	angl. <i>Computed tomography</i>

	latv. Kompjūtertomogrāfija; datortomogrāfija
CT (ķīmijterapijā)	cyclophosphamide/docetaxel
DCIS	angl. <i>Ductal cancer in situ</i> latv. Vadu vēzis <i>in situ</i>
Diagnostikas (testa) metodes:	
– jutība	Iespēja (slimo indivīdu īpatsvars) slimību precīzi identificēt ar attiecīgās diagnostikas metodes (testa) palīdzību (pozitīvs testa rezultāts).
– specifiskums	Iespēja (veselo indivīdu īpatsvars) slimības neesamību precīzi identificēt ar attiecīgās diagnostikas metodes (testa) palīdzību.
DNS	Dezoksiribonukleīnskābe – ģenētisko datu glabātuve (repozitārijs). Molekula sastāv no divām nukleotīdu ķēdēm, kas savienojas antiparalēla veidā ar ūdeņraža saites palīdzību un veido dubulto spirāli.
Dzīvildze (angl. <i>survival</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Brīvais intervāls s. no slimības brīvā dzīvildze (<i>disease-free survival</i> (DFS)) s. bezrecidīvu dzīvildze (<i>relapse-free survival</i> (RFS)) – laika periods pēc primārās vēža terapijas pabeigšanas, kurā pacientam nav nekādu šīs vēža lokalizācijas simptomu vai pazīmju. • Bezprogresijas dzīvildze (<i>progression-free survival</i> (PFS)) – laika periods vēža ārstēšanas laikā un pēc tās, kurā pacientam ir slimība, bet nenotiek tās pasliktināšanās (progresija). • Dzīvildzes līmenis (angl. <i>survival rate</i>) (arī – kopējā dzīvildze (angl. <i>overall survival</i>)) – pacientu īpatsvars (%) pētījumā vai terapijas grupā, kuri ir dzīvi noteiktu laika periodu pēc diagnozes apstiprināšanas vai ārstēšanas uzsākšanas; onkoloģijā – no diagnozes apstiprināšanas brīža līdz mūža beigām. Visbiežāk nosaka 5 gadu dzīvildzes līmeni – to pacientu īpatsvaru, kuri ir dzīvi 5 gadus pēc diagnozes apstiprināšanas brīža.
EBCTCG	angl. <i>The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group</i> latv. Agrīna krūts vēža pētnieku sadarbības grupa
EC	epirubicin/cyclophosphamide
EICs	angl. <i>Extensive Intraductal Components</i> latv. Invazīva karcinoma ar dominējošu intraduktālu (neinvazīvu) komponentu
ERAF	Eiropas Reģionālās attīstības fonds
ESMO	angl. <i>European Society for Medical Oncology</i> latv. Eiropas Onkologu ķīmijterapiju biedrība
FAC/CAF	fluorouracil/doxorubicin/cyclophosphamide (cyclophosphamide/doxorubicin/fluorouracil)

FEC/CEF	fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (cyclophosphamide/epirubicin/fluorouracil)
Fertilitāte	Sievietes auglība, spēja radīt bērnus
Frakcionēšana	Staru terapijā – kopējās apstarošanai paredzētās starojuma dozas (devas) sadale mazākās dozās atkarībā no ļaundabīgā audzēja tipa noteiktā laika periodā (<i>spreading out over time</i>), kas ļauj apstarošanas starplaikos (1) atveseļoties (<i>recover</i>) normālajām šūnām pēc kārtējās apstarošanas, (2) apstarojuma relatīvās rezistences šūnu cikla fāzē esošām audzēja šūnām nonākt cikla sensitīvajā fāzē pirms nākošās starojuma dozas (frakcijas) saņemšanas, (3) hroniski vai akūti hipoksiskām (un tādēļ pret apstarojumu rezistentākām) audzēja šūnām atkal oksigenizēties, tādējādi veicinot audzēja šūnu bojāeju.
Frakcionēšanas shēmas (staru terapijā)	Kopējās apstarošanai paredzētās starojuma dozas (devas) sadale mazākās dozās atkarībā no ļaundabīgā audzēja tipa noteiktā laika periodā + apstarošanas biežums vienas dienas laikā + staru terapijas kursa ilgums
FDG	Fluordezoksiglikoze (PET kontrastviela)
FNA	angl. <i>Fine-needle aspiration</i> latv. Aduatas aspirācijas biopsija
FSH	Folikulus stimulējošais hormons
5-FU	5-fluoruracils
Gēns	DNS daļa, kas kontrolē vienu iedzimto īpašību un parasti atbilst vienai mRNS, kura darbojas kā šablons proteīnu sintēzes laikā.
Gēnu mutācijas	Stabilas izmaiņas nukleotīdu sekvencē kļūdainas replikācijas rezultātā.
Grade (krūts vēzim)	Morfoloģiskās malignitātes/histoloģiskās diferenciācijas pakāpe – ar šo terminu apzīmē ne tikai audzēja histoloģiskās diferenciācijas pakāpi, bet arī citus ar audiem saistītos parametrus (prediktīvos faktorus) – šūnu kodolu pleomorfismu, mitožu skaitu, tubuļu veidošanos. Atšķirībā no daudziem citiem ļaundabīgiem audzējiem krūts vēža morfoloģiskās malignitātes/histoloģiskās diferenciācijas pakāpju (Grade) noteikšana notiek saskaņā ar speciālu Notingemas kombinēto histoloģiskās diferenciācijas pakāpju sistēmu , kurā minēto pakāpju raksturojums ir šāds: <ul style="list-style-type: none"> • GI (Grade 1)/Low-grade – zema morfoloģiskās malignitātes/kombinētās histoloģiskās diferenciācijas pakāpe (favourable – prognostiski labvēlīga) jeb augstu diferencēts* (well differentiated) ļaundabīgs audzējs;

* Latvijā pieņemtais krūts ļaundabīgu audzēju malignitātes/histoloģiskās diferenciācijas pakāpes raksturojums

	<p>novērtējuma kopīgais punktu skaits 3-5 atbilstoši Notingemas sistēmai;</p> <ul style="list-style-type: none"> • GII (Grade 2)/Intermediate-grade – vidēja morfoloģiskās malignitātes/kombinētās histoloģiskās diferenciācijas pakāpe (moderately favourable – prognostiski mēreni labvēlīga) jeb mēreni diferencēts (moderately differentiated) ļaundabīgs audzējs; novērtējuma kopīgais punktu skaits 6-7 atbilstoši Notingemas sistēmai; • GIII (Grade 3)/High-grade – augsta morfoloģiskās malignitātes/kombinētās histoloģiskās diferenciācijas pakāpe (unfavourable – prognostiski nelabvēlīga) jeb zemu diferencēts (poorly differentiated) ļaundabīgs audzējs; novērtējuma kopīgais punktu skaits 8-9 atbilstoši Notingemas sistēmai.
GT	gemcitabine/docetaxel
HER2	<p>angl. <i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i> (HER2) latv. Cilvēka epidermālā augšanas faktora receptors 2 (HER2) (arī – ERBB2, HER-2, HER-2/neu, NEU, NGL, TKR1 and c-erb B2) ir proteīns, kurš izraisa lielāku agresivitāti (biežāki recidīvi, sliktāka prognoze) krūts vēža gadījumā.</p>
IBTR	<p>angl. <i>Ipsilateral Breast Tumor Recurrence (IBTR!)</i> latv. <i>Ipsilaterāla krūts audzēja recidīvs (IBTR!)</i> – interneta (<i>web</i>) rīks (ar individuālu datubāzi), kurš aprēķina krūts vēža lokāla recidīva prediktīvu 10 gadu risku pēc krūts saudzējošas terapijas saņemšanas. Tajā integrēti 7 prognostiskie faktori – pacienta vecums, rezekcijas līniju stāvoklis, limfovaskulāra invāzija, audzēja lielums, morfoloģiskās diferenciācijas pakāpe (<i>grade</i>), ķīmijterapijas un endokrīnās terapijas lietošana.</p>
Intensitātes modulēta staru terapija	<p>angl. <i>Intensity modulated radiotherapy (IMRT)</i> latv. Intensitātes modulēta staru terapija – specializēts konformālas staru terapijas veids, kur starojumu var regulēt, lai variētu dažādām orgāna daļām pievadāmā starojuma devas.</p>
ISH	<p>angl. <i>In situ Hybridization</i> latv. Hibridizācija <i>in situ</i> – gēnu ekspresijas analīzes tehnoloģija</p>
Kohortu pētījums	Metode potenciāli nozīmīga ekspozīcijas faktora ietekmes noskaidrošanai uz slimības attīstību līdz šim veselām personām, salīdzinot viņu saslimstību ar neeksponētiem indivīdiem (regulāri novērojot šo personu veselību ilgākā laika periodā)
Konformāla staru terapija	Staru terapija, datorizēti radot audzēja 3-dimensiju attēlu, lai apstarotu audzēju iespējami precīzi ar visaugstāko iespējamo staru devu, iespējami maksimāli saudzējot normālos audus (atšķirībā no konvencionālās staru terapijas)
LCIS	<p>angl. <i>Lobular Carcinoma in situ</i> latv. Daiviņu karcinoma <i>in situ</i></p>

<i>Log-rank tests</i>	Neparametriskis hipotēzes tests divu paraugu dzīvildzes sadalījuma salīdzināšanai, plaši lietots klīniskos pētījumos, lai noteiktu jaunās terapijas metodes efektivitāti salīdzinājumā ar kontrolterapiju.
Menarhe (<i>menarche</i>)	Sievietes pirmais menstruālais periods.
Metastāzes	Audzēja šūnu grupas, kas „aizceļojušas” no audzēja rašanās vietas uz citām ķermeņa daļām
Mitoze	Somatiskās šūnas un tās kodola dalīšanās, nodrošinot nemainīga hromosomu skaita saglabāšanos meitšūnās. Hromosomas mitozē spiralizējas, iegūst raksturīgu individuālu morfoloģiju un likumsakarīgi sadalās pa meitšūnām, nodrošinot precīzu mātsūnas ģenētiskās informācijas nodošanu šūnu paaudžu maiņā.
Monitorings	Medicīnā – regulāra pacienta veselības stāvokļa novērošana un kontrole dinamikā, lai noskaidrotu, vai ir notikušas izmaiņas.
Monoklonālās antivielas	Antiviela (proteīna veids), kuru ir producējis viens noteikts šūnu klons un kura atpazīst noteiktu specifisku organisma struktūru – antigēnu – un pievienojas tai, izraisot šūnu apoptozi, tādējādi palīdzot pacienta imūnsistēmai atpazīt un iznīcināt vēža šūnas. Monoklonālās antivielas lieto noteiktu vēža slimību terapijā.
MRI, MR	angl. <i>Magnetic resonance imaging</i> latv. MR – magnētiskā rezonanse (neinvazīva attēldiagnostikas metode, kas ļauj vizualizēt audu un orgānu formu un metabolismu)
mRNS	angl. <i>messenger RNA</i> latv. mesenģera RNS; matricas RNS; informācijas RNS; iRNS – ribonukleīnskābes molekula, kura sintezēta pēc DNS kodētās informācijas un pārnes ģenētisko informāciju uz ribosomām, kur pēc mRNS ģenētiskā koda tiek sintezēti proteīni.
mTOR	angl. <i>The mammalian target of rapamycin</i> latv. Rapamicīna mērķis zīdītājos – serīna/treonīna proteīnkināze, kas regulē šūnu augšanu, proliferāciju, kustīgumu, šūnu izdzīvotību, proteīnu sintēzi un transkripciju.
Mutācijas	Dabiskas vai mākslīgas stabilas izmaiņas bioloģiskajās struktūrās, kuras atbild par iedzimtas informācijas glabāšanu un nodošanu.
NAC	angl. <i>Nipple-areolar complex</i> latv. Krūtsgala-areolas komplekss
NCCN	angl. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> latv. Nacionālā visaptverošā vēža organizācija

Neoadjuvanta terapija	Ķīmijterapija, kuru sākotnēji saņem pacientes/pacienti ar lokalizētu vēzi, lai samazinātu audzēja masu/izplatību pirms cita veida ārstēšanas uzsākšanas.
Onkogēns	Modificēts gēns vai nukleotīdu komplekts, kas kodē proteīnu, kurš paaugstina audzēja šūnas malignitāti. Daži onkogēni, kas parasti iesaistīti audzēja attīstības agrīnajās stadijās, palielina iespēju normālai šūnai pārveidoties par audzēja šūnu.
OR	angl. <i>Odds ratio s. relative odds</i> latv. Izredžu attiecība – vienas grupas ietvaros esošā gadījuma varbūtība (iespējamība) salīdzinājumā ar tā paša gadījuma varbūtību (iespējamību) citā grupā; onkoloģijā – šis rādītājs visbiežāk tiek lietots gadījuma-kontroles (retrospektīvos) pētījumos, lai konstatētu, vai noteiktu faktoru iedarbība palielina vēža attīstības risku.
P	paklitaxel
p (pT, pN, pM)	Patoloģiskā stadija – ļaundabīgā audzēja stadija, kas noteikta, izmeklējot audzēju histoloģiski (pēc operācijas) un nosakot pT, pN, pM kategoriju.
Paredzes s. prediktīvie marķieri	Molekulas, kuras tiek novērtētas, lai paredzētu iespējamo atbildi uz specifisku ārstēšanu (piem., estrogēnreceptoru noteikšana, lai paredzētu iespējamo atbildi uz endokrīnu terapiju krūts vēža pacientēm/pacientiem).
PBI	angl. <i>Partial breast irradiation</i> latv. Daļēja krūts apstarošana
PCR	angl. <i>Polymerase chain reaction</i> latv. Polimerāzes ķēdes reakcija – dažādās bioloģijas un medicīnas nozarēs, kā arī diagnostikā, DNS fragmentu pavairošanā, mutāģenēzē un sekvenēšanā plaši izmantota metode, kuras pamatā ir DNS amplifikācija, ko veic termostabila (Taq) polimerāze; ar PCR palīdzību no maza DNS daudzuma (dažām molekulām) iespējams iegūt vairākus mikrogramus DNS, 20-40 reižu atkārtojot DNS sintēzes ciklus. Ar katru nākamo ciklu DNS daudzums pieaug divas reizes.
PET	angl. <i>Positron emission tomography</i> latv. Pozitronu emisijas tomogrāfija – attēldiagnostikas tehnika, kas rada ķermeņa audu metaboliskās aktivitātes datorizētu attēlu, izmantojot radioaktīvu elementu.
Pleomorfisms	Daudzveidība, daudzveidīgums, dažādība
Prediktīvie s. paredzes marķieri	Molekulas, kuras tiek novērtētas, lai paredzētu iespējamo atbildi uz specifisku ārstēšanu (piem., estrogēnreceptoru noteikšana, lai paredzētu iespējamo atbildi uz endokrīnu terapiju krūts vēža pacientēm/pacientiem).

Prognoze	Iespējamais slimības iznākums vai gaita; izveseļošanās/izārstēšanās vai slimības recidīva iespējas.
Prognostiskie faktori	Faktori, kurus var izmantot, lai novērtētu izveseļošanās/izārstēšanās vai slimības recidīva iespējas.
Prognostiskā grupa	Pacientu grupa, kuras pacientiem ir līdzīgas vai vienādas iespējas izveseļoties/izārstēties vai slimībai recidivēt.
pTNM kategorijas	Kategorijas, kuras lieto audzēja histopatoloģiskajā klasifikācijā (pēcoperācijas patohistoloģiskās izmeklēšanas rezultātu klasifikācijā); tās nosaka, balstoties uz izmeklēšanas datiem, kas iegūti pirms ārstēšanas un papildināti ar operācijas datiem un operācijas materiāla patohistoloģiskās izmeklēšanas rezultātiem. pT, pN un pM kategorijas atbilst T, N un M kategorijām.
RANK ligands (RANKL)	angl. <i>Receptor activator of nuclear factor-κB ligand</i> latv. Nukleārā faktora κB liganda receptoraktivators
Randomizēts kontrolēts pētījums	Klīniskais pētījums dažādu terapijas veidu efektivitātes izpētei un salīdzināšanai, veicot pacienšu/pacientu randomizāciju – nejaušinātu iedalīšanu dažādās pētījuma grupās.
RECIST	angl. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> latv. Atbildes novērtēšanas kritēriji solidu audzēju gadījumos – tas ir publicētu nosacījumu komplekss, kas nosaka, kad vēža pacientēm/pacientiem ir uzlabošanās („atbilde, atbildes reakcija”), turpinās līdzšinējais stāvoklis („stabilis, stabilitāte”) vai notiek pasliktināšanās („progresija”) terapijas laikā.
Rezekcijas līnijas	Audzēja ekscīzijas (griezuma) līnijas: <ul style="list-style-type: none"> • tīras (t.s. negatīvās) rezekcijas līnijas • audzēja šūnas vai šūnu kompleksi rezekcijas līnijās (t.s. pozitīvās rezekcijas līnijas)
RNS	Ribonukleīnskābes – ģenētisko datu pārnesēji jeb translatori.
RR	angl. <i>Relative risk s. Risk ratio</i> latv. Relatīvais risks – relatīvais risks (RR) raksturo kāda faktora nozīmi slimības izcelsmē un tās varbūtības palielināšanās pakāpi – tas ir statistisks jēdziens, kas mēra to, kā konkrētais faktors maina eksponēto personu saslimstību – raksturo, cik reižu palielinās slimības incidence konkrētās ekspozīcijas dēļ, resp., cik reižu biežāk eksponētās personas saslimst.
Riska faktors	Riska faktors ir jebkura definējama iedzimta vai iegūta organisma īpašība, indivīda uzvedības vai dzīvesveida īpatnība vai ārēju faktoru ietekme, kas palielina kādas slimības rašanās varbūtību. Riska faktors nav droši uzskatāms par slimības cēloni, jo šādas pazīmes esamība tikai palielina varbūtību, ka personai var attīstīties noteikta slimība, bet tai nebūt obligāti nav jāattīstīstās.

s.	lat. <i>sive</i> latv. jeb
Sekvence	šeit: sekvence, secība, epizode
Sargmezgls	(angl. <i>Sentinel node</i> (SNL)) Pirmais limfmezgls/limfmezgli, kurā nokļūst limfas plūsma no primārā audzēja. Metastāžu atrade sargmezglā liecina, ka arī citos limfmezglos varētu būt audzēja šūnas.
SREs	angl. <i>Skeletal-related events</i> (SREs) latv. Skeleta kaulu bojājumi pieaugušiem pacientiem ar solīdu audzēju metastāzēm kaulos (patoloģiski lūzumi, kaulu apstarošana vai operācija, vēža izraisīta muguras smadzeņu kompresija)
Stratifikācijas sistēma (vadlīnijās)	Datu kopas (iegūtas pētījumu vai mērījumu rezultātā) iedalījums kategorijās un apakškategorijās, par pamatu izvēloties vienu vai vairākus kritērijus.
Stadiju noteikšanas sistēma	Sistēma, kas ļauj noteikt audzēja stadiju atbilstoši izveidotajai audzēju TNM vai pTNM klasifikācijai: <ul style="list-style-type: none"> • klīniskā klasifikācija TNM pamatojas uz klīniskajām, attēldiagnostikas, endoskopijas, biopsijas, ķirurģisko un citām izmeklēšanas metodēm; • histopatoloģiskā klasifikācija pTNM (pēcoperācijas pato-histoloģiskās izmeklēšanas klasifikācija), kura balstās uz izmeklēšanas datiem, kas iegūti pirms ārstēšanas un papildināti ar operācijas datiem un operācijas materiāla izmeklēšanas rezultātiem.
T	docetaxel
TAC	docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide
TC	docetaxel/cyclophosphamide
TCH	docetaxel/carboplatin/trastuzumab
T-DM1	Trastuzumaba emtansīns (Trastuzumab emtansine) – antivielas un ķīmijpreparāta konjugāts, kurā monoklonālā antivielā trastuzumabs (Herceptīns), kas kavē vēža šūnu augšanu, piesaistoties HER2/neu receptoriem, ir saistīts ar citotoksisku preparātu mertansīnu (DM1), kas iznīcina vēža šūnas, piesaistoties tubulīnam.
TI	Ticamības intervāls – intervāls, kurā ar pieņemto ticamības līmeni atrodas ģenerālkopas statistiskais rādītājs, resp., ticamības intervāls ir vērtību diapazons; izlases vidējais x ir šī diapazona centrā, un diapazons ir $x \pm$ Ticamība (<i>Confidence</i>). Ticamības intervāla robežas raksturo attiecīgo ģenerālkopas rādītāju – sniedz tā vērtējumu. Izlasē kāda parametra vidējo vērtību var attiecināt uz ģenerālkopu tikai ar kādu ticamības pakāpi (ļoti bieži ar 95%), jo nevar izmērīt pilnīgi visu ģenerālkopu.

	angl. <i>Confidence interval (CI)</i>
Ticamības līmenis	Ticamības līmenis norāda varbūtību, ar kādu var tikt atklāta pētāmā parādība. Parasti izmanto 95 % ticamību.
TNM kategorijas	Komponenti, kuri ir TNM klasifikācijas pamatā un ļauj iegūt vienotu priekšstatu par klīniskajiem datiem audzēja izplatībā: <ul style="list-style-type: none"> • T – par primārā audzēja anatomisko izplatību; • N – par reģionālo limfmezglu stāvokli (metastāžu esamību/neesamību reģionālajos limfmezglos); • M – par attālo metastāžu esamību/neesamību.
TNM un pTNM klasifikācija	Ļaundabīgo audzēju anatomiskā klasifikācija, kas raksturo primārā audzēja anatomisko izplatību (T), reģionālo limfmezglu (N) stāvokli (metastāžu esamību/neesamību reģionālajos limfmezglos) un attālo metastāžu (M) esamību/neesamību: <ul style="list-style-type: none"> • T/pT: primārā audzēja klīniskā un patoloģiskā klasifikācija pamatā sakrīt (izņēmums ir vulvas audzēji, daži acu audzēji un bērnu ļaundabīgie audzēji); • N/pN: reģionālo limfmezglu klīniskā un patoloģiskā klasifikācija. N un pN ir līdzīgas (atšķirības starp N un pN ir krūts vēža un bērnu ļaundabīgo audzēju gadījumā); • M/pM: attālo metastāžu klīniskā un patoloģiskā klasifikācija.
Transkripcija	Proteīnu sintēzes sastāvdaļa – ģenētisko datu kopēšanas process, kad noteiktais DNS fragments kopējas komplementārajā RNS ķēdē.
Translācija	Proteīnu sintēzes sastāvdaļa – kuras laikā notiek ģenētiskās informācijas nolasišana, kas ir ierakstīta mRNS molekulā, un proteīna izveidošana ar ģenētiskā koda palīdzību.
UICC	ital. <i>Union Internationale Contra Cancrum</i> angl. <i>Union International of Cancer Comprehension</i> latv. Starptautiskā pretvēža apvienība
Ultrasonoskopija, ultrasonogrāfija	Orgānu izmeklēšanas metodes ķermeņa struktūru un orgānu attēlu iegūšanai, izmantojot augstfrekvences skaņu viļņus.
Vēža sindromi	Vēža izraisītu simptomu kopums
Viltus negatīvs	Diagnostiskā testa rezultāts neliecina par slimību (ir negatīvs), bet indivīds patiesībā ir slims.
Viltus pozitīvs	Diagnostiskā testa rezultāts liecina par slimību (ir pozitīvs), bet indivīds patiesībā ir vesels.
zoledronskābe	s. zoledronāts – bisfosfonātu grupas preparāts, lietojams kaulu lūzumu profilaksē un sāpju mazināšanai kaulos onkoloģiskiem pacientiem, kuriem ir metastāzes kaulos.

IEVADS

Krūts vēzis ir viens no visbiežāk sastopamajiem vēžu veidiem Latvijā un pasaulē. 2011.gadā tas bija otrs biežāk sastopamais ļaundabīgais audzējs Latvijā – 1253 saslimšanas gadījumi sievietēm (112,4 uz 100000 sieviešu), 10 gadījumi vīriešiem, bet 2012.gadā – ceturtais biežāk sastopamais ļaundabīgais audzējs Latvijā: 1097 gadījumi (1093 – sievietēm (99,4 uz 100000 sieviešu), 4 – vīriešiem). Latvijā, tāpat kā visā Rietumu pasaulē, vērojama tendence pieaugt saslimstībai ar šīs lokalizācijas vēzi. Šīs lokalizācijas audzēju agrīnai diagnostikai vai pat to attīstības novēršanai valstī kopš 2009.gada uzsākta skrīninga programma (skrīninga mamogrāfija), kura pagaidām aptver tikai ~1/3 no mērķpopulācijas (sievietes vecumā no 50 līdz 69 gadiem), tādēļ ir liels ielaisto gadījumu (slimība III-IV stadijā) īpatsvars (apmēram trešā daļa no kopīgā jaunatklāto gadījumu skaita), kas ievērojami sadārdzina ārstēšanos un ne vienmēr dod pacientam cerības uz pilnīgu izveseļošanos (Slimību profilakses un kontroles centra „Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs par pacientiem, kuri slimo ar onkoloģiskām slimībām” dati; <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika>).

Mirstības rādītājiem ir vērojama tendence stabilizēties vai pat nedaudz samazināties (Slimību profilakses un kontroles centra „Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs par pacientiem, kuri slimo ar onkoloģiskām slimībām” dati; <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika>).

Lielākoties krūts vēža etioloģija nav zināma, bet ir noteikti daudzi šīs slimības riska faktori:

- sieviešu dzimums;
- pacienta vecums (vecāka gadagājuma indivīdi);
- ģimenes anamnēzē krūts vēzis agrīnā vecumā;
- agrīna menarhe;
- vēlīna menopauze;
- pirmā dzīvā bērna piedzimšana lielākā vecumā;
- ilgstoša hormonaizstājterapija;
- agrāk saņemta staru terapija krūškurvim;
- labdabīga proliferatīva krūts slimība;
- mamogrāfiski – palielināts krūts audu blīvums;
- BRCA1/2gēnu mutācijas.

Šie riska faktori (izņemot sieviešu dzimumu un vecāku gadagājumu) ir saistīti tikai ar krūts vēžu mazāko daļu. Sievietes ar nelabvēlīgu krūts vēža ģimenes anamnēzi būtu vērtējamas saskaņā ar NCCN Vadlīnijām ģenētiskā/ģimenes augsta riska novērtēšanā. Sievietēm ar paaugstinātu krūts vēža risku (parasti tām, kurām ir $\geq 1,67\%$ 5-gadu krūts vēža attīstības risks saskaņā ar riska novērtēšanu pēc Geila (*Mitchell H. Gail*) modeļa) var apsvērt riska samazināšanas stratēģiju.

Krūts proliferatīvas slimības parasti ir saistītas ar daiviņu (*lobular*) un vadu (*ductal*) epitēliju. Gan daiviņu (*lobular*), gan vadu (*ductal*) epitēlijā iespējamās dažādas proliferatīvas pārmaiņas, tai skaitā hiperplāzija, atipiska hiperplāzija, karcinoma *in situ* un invazīva karcinoma [1]. Apmēram 85-90% invazīvo karcinomu ir vadu (duktālas) karcinomas [2]. Invazīvajām vadu karcinomām ir arī reti sastopami varianti – tādi kā

mucinoza, adenoīdcistiska un tubulāra karcinoma, kurām ir labdabīgāks bioloģiskais potenciāls.

Klīniskajās vadlīnijās (turpmāk – vadlīnijas) sniegti ieteikumi krūts vēža diagnostikā, stadiju noteikšanā, ārstēšanā un pacientu novērošanas taktikā, kā arī veikts ieskats valsts organizētajā vēža skrīninga programmā un pēcārstēšanas rehabilitācijā.

1. VALSTS ORGANIZĒTAIS KRŪTS VĒŽA SKRĪNINGS

Latvijā kopš 2009.gada, pamatojoties uz Ministru kabineta 2006.gada 19.decembra Noteikumu Nr.1046 "Veselības aprūpes organizēšanas un finansēšanas kārtība" 37.pielikumu "Valsts organizētais vēža skrīnings", ir ieviesta valsts organizēta un apmaksāta krūts vēža sijājošās diagnostikas metode – skrīnings ar mamogrāfijas metodi, kura viens no galvenajiem mērķiem ir samazināt krūts vēža izraisīto mirstību.

No 2014.gada 1.janvāra krūts vēža skrīnings Latvijā tiek organizēts atbilstoši Ministru kabineta 2013.gada 17.decembra Noteikumu Nr.1529 "Veselības aprūpes organizēšanas un finansēšanas kārtība" 7.pielikumam "Valsts organizētais vēža skrīnings" (turpmāk – Noteikumi Nr.1529).

Lai nodrošinātu krūts vēža organizēto skrīningu, reizi divos gados mērķa grupas sievietēm (vecumā no 50 līdz 69 gadiem) sūta uzaicinājuma vēstuli.

Uzaicinājuma vēstule **netiek** nosūtīta sievietei, kurai (1) saskaņā ar SSK-10 ir diagnoze C50 (krūts ļaundabīgs audzējs), (2) mamogrāfijas izmeklējums ir veikts ārpus valsts organizētās krūts audzēju agrīnās diagnostikas programmas saskaņā ar centra vadības informācijas sistēmā esošo informāciju gada laikā līdz uzaicinājuma vēstules sagatavošanas datumam, (3) uzaicinājuma vēstules sagatavošanas brīdī nav deklarētas dzīvesvietas Latvijas Republikas teritorijā.

Saskaņā ar Noteikumiem Nr.1529 krūts vēža skrīningu ar mamogrāfijas metodi Latvijā ir tiesīgi veikt sertificēti radiologi diagnosti.

Valsts organizētais krūts vēža skrīnings – tā ir mamogrāfija abām krūtīm (katrai divās projekcijās) reizi divos gados sievietēm vecumā no 50 līdz 69 gadiem, ko veic radiologa asistents (vai radiologs diagnost). Mamogrāfijas aprakstu abām krūtīm (katrai divās projekcijās) (manipulācija 50101) un mamogrāfijas aprakstu papildu projekcijām (manipulācija 50102), ja izdarīta standartmamogrāfijai sekojoša papildu mamogramma ar lokālu kompresiju, palielinājumu vai citādu nestandarta projekciju (manipulācija 50097), veic divi speciālisti (radiologi diagnosti).

Katru gadu izlases kārtībā, pamatojoties uz Iedzīvotāju reģistra datiem, Nacionālais veselības dienests (turpmāk – NVD) atlasa mamogrāfijas izmeklējumiem sievietes, kurām attiecīgajā gadā paliek 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68 gadi, un nosūta šīm sievietēm uzaicinājuma vēstules izmeklējumu veikšanai par valsts budžeta līdzekļiem. Uzaicinājuma vēstules tiek nosūtītas uz personas deklarēto dzīvesvietas adresi trīs mēnešu laikā, skaitot no dienas, kad iestājas iepriekš minētais vecums. Vecuma grupas noteiktas, pamatojoties uz ārstu profesionālo asociāciju rekomendācijām, kā arī Eiropas Komisijas rekomendācijām par valsts organizētā un apmaksātā krūts dziedera un dzemdes kakla ļaundabīgo audzēju savlaicīgas atklāšanas programmas ieviešanu dalībvalstīs. Pēc Eiropas Komisijas rekomendācijām, katrai dalībvalstij ieteicams ieviest valsts organizētu vēža skrīningprogrammu, kuras ietvaros vēlams veikt mamogrāfijas izmeklējumu sievietēm vecumā no 50 līdz 69 gadiem un dzemdes kakla citoloģisko izmeklēšanu sievietēm ne agrāk kā 20 gadu vecumā, bet ne vēlāk kā 30 gadu vecumā (*Screening and early detection of cancer. World Health Organization, WHO Health topics 2011* (www.who.int/cancer/detection/en/)).

Informāciju par organizētā vēža skrīninga izmeklējumu rezultātiem šī pakalpojuma sniedzējs – sertificētais radiologs diagnost ievada NVD Vadības

informācijas sistēmā, lai nodrošinātu precīzu izmeklēto personu, sniegto pakalpojumu un izmeklējumu rezultātu uzskaiti, kā rezultātā pakalpojuma sniedzējs saņem likumā paredzēto atlīdzību.

Pacientei, atkārtoti ierodoties pie minētajām ārstniecības personām saņemt skrīninga izmeklējuma rezultātus, tiek sniegta informācija arī par turpmāk paredzēto novērošanas programmu, ja tāda nepieciešama atbilstoši izmeklējumu rezultātiem (2.tabula):

- normālas vai potenciāli labdabīgas atrades/atsevišķa labdabīga veidojuma gadījumā pacients turpina piedalīties organizētajā skrīningā pēc 2 gadiem;
- patoloģiskas atrades gadījumā (krūts ļaundabīgs audzējs, neprecizēts (C50.9); neprecizēts veidojums krūtī (N63); citas krūts slimības (N64), piemēram, krūts zirniša plaisa un fistula (N64.0), krūts tauku nekroze (N64.1), krūts atrofija (N64.2), ar dzemdībām nesaistīta galaktoreja (N64.3), mastodīnija (N64.4), krūts indurācija, izdalījumi no krūts gala, krūts zirniša ievilkums (N64.5), galaktocēle, krūts involūcija pēc laktācijas perioda (N64.8) vai cita) – konsultācijas pie ģimenes ārsta vai speciālistiem onkoloģijā un izmeklējumi (papildu attēldiagnostiski izmeklējumi un vajadzības gadījumā – biopsija), tajā skaitā atkārtoti izmeklējumi pēc pacienta novērošanas vai ārstēšanas;
- pierādītas malignitātes/ļaundabīgas atrades gadījumā – atbilstoša ārstēšana specializētā ārstniecības iestādē.

2.tabula. Sievietes izmeklēšanas algoritms pēc mamogrāfijas izmeklējuma rezultāta nolasišanas (Ministru kabineta 2013.gada 17.decembra Noteikumi Nr.1529, 7.pielikums)

<i>Mamogrāfijas attēla izvērtēšanas rezultāts</i>	<i>Novērošanas programma, ko nodrošina radiologs diagnostis un ģimenes ārsts</i>
R1 – norma	Nav ieteikumu. Turpina piedalīties organizētajā skrīningā pēc 2 gadiem
R2 – potenciāli labdabīga atrade/atsevišķs labdabīgs veidojums	Nav ieteikumu. Turpina piedalīties organizētajā skrīningā pēc 2 gadiem
R3 – aizdomas par patoloģiju/lokālas patoloģiskas izmaiņas	Veikt papildu attēla izmeklējumus un, iespējams, biopsiju
R4 – potenciāla malignitāte/aizdomas par ļaundabīgu veidojumu	Veikt papildu attēla izmeklējumus un biopsiju
R5 – pierādīta malignitāte/ļaundabīga atrade	Nepieciešama ārstēšana

Lai apzinātu pacienta ar krūts ļaundabīgu audzēju (diagnozes kods C50 saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas pieņemto Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10.redakciju (SSK-10)), kurām netiek sūtīta uzaicinājuma vēstule, NVD veic datu apmaiņu starp Vadības informācijas sistēmu un Slimību profilakses un kontroles centra *Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistru* par pacientiem, kuri slimo ar onkoloģiskām slimībām. NVD nodrošina pacientu uzaicināšanu uz nākamo skrīninga raundu pēc 2 gadiem programmas ietvaros.

Veiksmīgi attīstot skrīninga programmu valstī, būs iespējams ar mamogrāfiskās izmeklēšanas palīdzību veicināt izmaiņu savlaicīgu diagnosticēšanu krūts dziedzerī un to savlaicīgu adekvātu ārstēšanu, tādējādi mazinot krūts vēža vēlīnu diagnostiku.

2. OPTIMĀLAS KRŪTS VĒŽA ĀRSTĒŠANAS PRIEKŠNOSACĪJUMI

2.1. Krūts vienība

Atbilstoši starptautiskām rekomendācijām krūts vēža ārstēšanai jānotiek t.s. krūts vienībās – specializētos centros vai nodaļās, kur koncentrējas liels krūts vēža pacientu skaits un terapiju nodrošina multidisciplināra krūts vēža speciālistu vienība, kuras pamatsastāvā ir tādi speciālisti kā ķirurgs, radiologs terapeits, onkologs ķīmijterapeits, radiologs diagnostis un patologs (histologs), kuri specializējas tieši šīs patoloģijas diagnostikā un ārstēšanā. Atkarībā no katras konkrētās medicīnas iestādes iespējām šo multidisciplināro komandu var papildināt ar plastisko ķirurgu, psihologu, fizioterapeitu, ģenētiķi un medicīnas māsām, kas specializējušās krūts slimību jomā (t.s. krūts māsām) [Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; Annals of Oncology 0: 1-17, 2013, <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/22/annonc.mdt284.full.pdf>].

Krūts vienībā gada laikā būtu jāaprūpē ne mazāk par 150 jaundiagnosticētiem krūts vēža gadījumiem (neatkarīgi no pacientu vecuma un slimības stadijas). Ja diagnoze uzstādīta un/vai specifiskā terapija uzsākta citā ārstniecības iestādē un pacients pārvests vai izvēlēties citu ārstniecības iestādi tālākai ārstēšanas saņemšanai, tad šos gadījumus nevajadzētu pieskaitīt krūts vienības kopējam pacientu skaitam. Visai specifiskajai terapijai jānotiek krūts vienības ietvaros un tās uzraudzībā (operācijas veicamas vienības ietvaros, adjuvantā terapija apstiprināma vienības multidisciplinārajā konsijā). Minimālais ārstēto pacientu skaits krūts vienībā definēts, lai nodrošinātu katra komandas speciālista pietiekamu pieredzi šajā jomā un krūts vienības darba optimālu kvalitāti un finansiālu efektivitāti [266].

Krūts vienības vadītājs var būt jebkuras specialitātes ārsts no krūts vienības pamatsastāva, un viņš ir atbildīgs par šīs vienības darba koordināciju.

Krūts vienībā ir jābūt vismaz diviem ķirurģiem, kuri specializējušies krūts ķirurģijas jomā. Katram no viņiem gada laikā ir jāveic vismaz 50 operācijas pacientiem ar primāru krūts vēzi. Par specializējušos var saukt ķirurgu, kurš vismaz 50% sava darba laika darbojas krūts slimību jomā (operācijas, pirmreizējo pacientu ambulatorās pieņemšanas, pacientu novērošana). Krūts vienības ķirurģiem būtu vēlamas iemaņas rekonstruktīvo un onkoplastisko operāciju veikšanā [266].

Krūts vienībā jābūt sargmezglu (*sentinel nodes*) noteikšanas iespējai.

Krūts vienībai iespēju robežās vēlama sadarbība ar plastiskajiem ķirurģiem (P09), kas specializējušies galvenokārt krūts rekonstruktīvajās operācijās.

Krūts vienībai jānodrošina konsultācijas un, ja nepieciešams, ārstēšana arī pacientēm ar labdabīgām krūts slimībām, piemēram, cistām, fibroadenomām, mastalģiju, krūts iekaisīgām slimībām, krūts gala fistulu un filoīdiem audzējiem.

Krūts vienībai jādarbojas saskaņā ar noteiktu protokolu krūts vēža diagnostikā un ārstēšanā jebkurā stadijā (gan primāras, gan izplatītas slimības gadījumā). Protokols jāapstiprina visiem krūts vienības pamatsastāva biedriem. Jaunumi vai izmaiņas protokolā apspriežami krūts vienības pamatsastāva darba novērtēšanas sanāksmēs.

Krūts vienībai ir ieteicams veidot datubāzi, kurā reģistrēt jaunus saslimšanas gadījumus – pilnīgu diagnozi, pielietoto ārstēšanu, novērošanas rezultātus. Šī informācija ļautu novērtēt krūts vienības darba kvalitāti dinamikā. Vēlams, lai krūts vienībā būtu konkrēts darbinieks, kas atbild par informācijas ievadi datubāzē.

Multidisciplināra pieeja ārstēšanai ļauj izvēlēties katrā konkrētajā gadījumā piemērotāko ārstēšanas veidu, jo nereti vienu un to pašu audzēju var ārstēt ar dažādām metodēm – gan ķirurģiski, gan ar staru terapiju un ķīmijterapiju, turklāt lielākā daļa onkoloģisko pacientu saņem kombinētu ārstēšanu. Terapijas taktikas izvēle multidisciplināras vienības ietvaros notiek efektīvāk un izraisa mazāk komplikāciju īstermiņā un ilgtermiņā [266].

2.2. Multidisciplinārie konsiliji

Multidisciplinārajos konsīlijos (turpmāk – MDK) apspriežami vismaz 90% saslimšanas gadījumu. Konsiliji notiek vismaz reizi nedēļā un to norise tiek protokolēta. Konsīlijā piedalās visi krūts vienības pamatsastāva locekļi (ķirurgs, radiologs terapeits, onkologs ķīmijterapeits, radiologs diagnostis, patologs (histologs)), kā arī t.s. krūts māsa (ja tāda ir). Tālākā ārstēšanas plāna izstrādes nolūkā vēlams apspriest visus morfoloģiski verificētos gadījumus (veikta *core* biopsija vai atvērtā tipa biopsija) [266].

2.3. Pacienta informēšana par diagnozi un iespējamo ārstēšanu

Mūsdienās, kad visbiežāk izmantotā biopsijas metode ir *core* biopsija, vēža diagnozi nav iespējams uzstādīt primārās vizītes laikā. Tomēr ir vēlams iespējami ātrāk paziņot pacientam par ļaundabīga audzēja diagnozi. Primārā terapija ir jāuzsāk četrus nedēļus laikā no diagnozes verificācijas brīža. Katrs speciālists savas kompetences ietvaros var apspriest ar pacientu uzstādīto diagnozi, bet vienam ārstam ir jāizklāsta pacientam MDK izstrādātais un apstiprinātais ārstēšanas plāns. Vēlams, lai būtu pieejama medicīnas māsa, kas specializējusies krūts slimību jomā (vai cita persona), kas spēj sniegt profesionālu psiholoģisku palīdzību, pārrunāt ārstēšanas iespējas un sniegt pacientam (kā arī viņa piederīgajiem) emocionālu atbalstu. Katram pacientam ir jābūt pilnībā informētam par katru diagnostikas un ārstēšanas procesa posmu, un ir jābūt pietiekami ilgam laikam, lai pacients spētu pieņemt lēmumu par ārstēšanos [266].

Minētos priekšnosacījumus ieteicams ievērot arī Latvijā.

3. KRŪTS VĒŽA STADIJAS NOTEIKŠANA

Visiem pacientiem ar krūts vēzi ir jānosaka slimības klīniskā stadija un, ja iespējams, arī patoloģiskā stadija. Stadijas rutīnas noteikšana dod iespēju izvēlēties lokālās terapijas variantu un palīdz izvēlēties sistēmisko ārstēšanu, nodrošina pamatinformāciju prognozes noteikšanai, ļauj salīdzināt dažādu institūciju un klīnisko pētījumu rezultātus.

3.1. Krūts vēža primārā audzēja (T) novērtēšana

3.tabulā raksturota krūts ļaundabīga primārā audzēja (T) izplatība pēc **AJCC 2010** un **UICC 2009** klasifikācijas. Tabula adaptēta, izmantojot tās nosaukumā norādītos literatūras avotus.

3.tabula. **Krūts vēža primārā audzēja (T) izplatības raksturojums (klasifikācija) (UICC 2009, 7.pārskats [3]; AJCC 2010, 7.pārskats [4])***

Primārais audzējs (T)	
Primārā audzēja T klasifikācija ir vienmēr vienāda neatkarīgi no tā, vai tā balstīta uz klīniskiem vai histoloģiskiem, vai abu veidu kritērijiem. Lielums mērāms līdz tuvākajam milimetram. Ja audzējs ir mazliet mazāks vai lielāks nekā konkrētās kategorijas T robežlielums, ir ieteicams to noapaļot līdz robežlielumam vistuvākā milimetra nolasījumam. Piemēram, 1,1 mm lielu audzēju apzīmē kā 1 mm lielu vai 2,01 cm lielu audzēju apzīmē kā 2,0 cm lielu. Apzīmējumu veido, pievienojot apakšrakstā modifikatoru „c” vai „p”, lai norādītu, vai T klasifikācija ir noteikta klīnisko (fizikāli vai radioloģiski izmeklējumi) vai histoloģisko izmeklējumu rezultātā. Kopumā T biežāk ir noteikta histoloģisko izmeklējumu rezultātā.	
Tx	Primāro audzēju nav iespējams novērtēt
T0	Nav datu par primāru audzēju
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> : intraepiteliāls audzējs vai audzēja invāzija <i>lamina propria</i> ^a
Tis (DCIS)	Duktāla (vadu) karcinoma <i>in situ</i> .
Tis (LCIS)	Lobulāra (daiviņu) karcinoma <i>in situ</i> .
Tis (Pedžeta)	Krūtsgala Pedžeta slimība, kas nav saistīta ar invazīvu karcinomu un/vai karcinomu <i>in situ</i> (DCIS un/vai LCIS) krūts parenhīmā. Ar Pedžeta slimību saistītās karcinomas krūts parenhīmā klasificē pēc lieluma u.c. parenhīmas slimības raksturlielumiem, tomēr ir jāatzīmē Pedžeta slimības klātbūtne.
T1	Audzējs 20 mm vai mazāks (≤ 20 mm) lielākajā dimensijā
T1mi	Audzējs 1 mm vai mazāks (≤ 1 mm) lielākajā dimensijā (resp., mikroinvāzija)
T1a	Audzējs lielāks par 1 mm, bet ne lielāks par 5 mm (>1 , bet ≤ 5 mm) lielākajā dimensijā
T1b	Audzējs lielāks par 5 mm, bet ne lielāks par 10 mm (>5 , bet ≤ 10 mm) lielākajā dimensijā
T1c	Audzējs lielāks par 10 mm, bet ne lielāks par 20 mm (>10 , bet ≤ 20 mm) lielākajā dimensijā
T2	Audzējs lielāks par 20 mm, bet ne lielāks par 50 mm (>20 , bet ≤ 50 mm) lielākajā dimensijā

* Pašreiz starp abām TNM klasifikācijām (UICC 2009 un AJCC 2010) nav būtisku atšķirību.

T3	Audzējs lielāks par 50 mm (>50 mm) lielākajā dimensijā
T4	Jebkura lieluma audzējs ar tiešu izplatību krūškurvja sienā un/vai ādā (izčūlojums vai ādas mezgliņi)
<i>Piezīme:</i>	Invāzija vienīgi ādā (dermā) netiek kvalificēta kā T4
T4a	Audzēja izplatība krūškurvja sienā, nav iekļauta vienīgi ieaugšana <i>m.pectoralis maior</i>
T4b	Ādas izčūlojums un/vai ipsilaterāli satelītmezgliņi krūts ādā un/vai ādas pietūkums (t.sk. „apelsīna miziņa” (<i>peau d’orange</i>)), kas neatbilst inflamatorajam (iekaisuma) krūts vēzim
T4c	Abi = T4a + T4b
T4d	Inflamatorais (iekaisuma) vēzis

3.2. Reģionālo limfmezglu (N) stāvokļa novērtēšana

4.tabulā uzskaitītas krūts vēža procesā iesaistīto reģionālo limfmezglu grupas.

4.tabula. **Krūts vēža procesā iesaistīto reģionālo limfmezglu grupas (UICC 2009, 7.pārskats [3]; AJCC 2010, 7.pārskats [4])***

1. Paduses (aksilārie) limfmezgli (primārā audzēja pusē s. ipsilaterālie)
I līmenis – paduses bedrītes (<i>cavum axillare</i>) apakšējā daļa (laterāli no <i>m.pectoralis minor</i> laterālās malas);
II līmenis – paduses bedrītes (<i>cavum axillare</i>) vidējā daļa (starp <i>m.pectoralis minor</i> mediālo un laterālo malu), arī interpektorālie Roterā (<i>Rotter</i>) limfmezgli;
III līmenis – paduses bedrītes (<i>cavum axillare</i>) apikālā daļa (apikālie limfmezgli un limfmezgli, kuri atrodas mediāli no <i>m.pectoralis minor</i> mediālās malas, izņemot tos, kuri apzīmēti kā subklavikulārie jeb infraklavikulārie).
<i>Piezīme:</i> Parasternālos limfmezglus klasificē kā paduses limfmezglus.
2. Infraklavikulārie jeb subklavikulārie limfmezgli (primārā audzēja pusē s. ipsilaterālie).
3. Ipsilaterālie parasternālie (jeb <i>lymphoglandulae mammae internae – gar a.mammaria interna</i>): limfmezgli, kuri atrodas starpribu spraugās gar krūškaula (<i>sternum</i>) malu krūškurvja iekšējā fascijā (<i>fascia endothoracica</i>).
4. Supraklavikulārie limfmezgli (ipsilaterālie).
<i>Piezīme:</i> Metastāzes jebkuros citos limfmezglos, tai skaitā kakla vai pretējās puses (kontralaterālajos) parasternālajos limfmezglos, klasificējamās kā attālas metastāzes (M1).

Trūkst konkrētu datu par labāku dzīvildzi paduses limfadenektomijas rezultātā, tādēļ paduses limfadenektomiju var uzskatīt par neobligātu metodi (1) pacientiem, kam ir mēreni labvēlīgi audzēji, (2) pacientiem, kam adjuvantas sistēmiskās terapijas izvēli nav iespējams ietekmēt, (3) gados vecākiem pacientiem vai (4) pacientiem ar nopietnām blakusslimībām.

Ja nav masīvu metastāžu paduses II līmeņa limfmezglos, limfadenektomijas laterālā robeža ir *m.latissimus dorsi* un mediālā robeža – *m.pectoralis minor* mediālā

* Pašreiz starp abām TNM klasifikācijām (UICC 2009 un AJCC 2010) nav būtisku atšķirību.

mala (I/II līmenis). III līmeņa paduses limfadenektomija līdz paduses bedrītes mediālajam stūrim (mediāli no *m.pectoralis minor* mediālās robežas) būtu veicama tikai tad, ja II līmeņa limfmezglos ir masīvas metastāzes.

Nosakot paduses limfmezglu stāvokli, priekšroka dodama sargmezglu (*sentinel node*) biopsijai, ja ir speciālistu grupa ar pieredzi sargmezglu biopsijas veikšanā un ja pacients ir piemērots kandidāts sargmezglu biopsijai (skat. **19.algoritmu Kirurģiska paduses limfmezglu stāvokļa noteikšana: I, IIA, IIB stadija un IIIA stadija T3 N1 M0**).

5.tabulā raksturots krūts vēža procesā iesaistīto reģionālo limfmezglu (N) klīniskais stāvoklis.

5.tabula. Krūts vēža reģionālo limfmezglu (N) klīniskā stāvokļa raksturojums (klasifikācija) (UICC 2009, 7.pārskats [3]; AJCC 2010, 7.pārskats [4])*

■ Reģionālie limfmezgli (N)	
N_x	Reģionālos limfmezglus nav iespējams novērtēt (piem., izoperēti agrāk)
N₀	Nav metastāžu reģionālajos limfmezglos
N₁	Ir metastāzes kustīgos ipsilaterālos paduses I-II līmeņa limfmezglos(ā)
N₂	Ir metastāzes ipsilaterālos paduses I-II līmeņa limfmezglos(ā), kas ir klīniski pierādīti kā fiksēti limfmezgli vai to konglomerāts; vai klīniski konstatētos* ipsilaterālos parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos, ja nav klīniski pierādītu metastāžu paduses limfmezglos
N2a	Ir metastāzes ipsilaterālos paduses I-II līmeņa limfmezglos(ā), kuri ir saauguši savstarpēji vai ar citām struktūrām
N2b	Ir metastāzes tikai klīniski konstatētos* ipsilaterālos parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos, ja nav klīniski pierādītu metastāžu paduses I-II līmeņa limfmezglos
N₃	Ir metastāzes ipsilaterālos infraklavikulāros (paduses III līmeņa) limfmezglos(ā) ar vai bez metastāzēm ipsilaterālos paduses I-II līmeņa limfmezglos(ā); vai klīniski konstatētos* ipsilaterālos parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos, kad ir klīniski pierādītas metastāzes arī paduses I-II līmeņa imfmezglos; vai metastāzes ipsilaterālos supraklavikulāros limfmezglos(ā), kad ir (vai nav) metastāzes arī paduses limfmezglos vai parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos
N3a	Ir metastāzes ipsilaterālos infraklavikulāros limfmezglos(ā)
N3b	Ir metastāzes ipsilaterālos parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos un paduses limfmezglos(ā)
N3c	Ir metastāzes ipsilaterālos supraklavikulāros limfmezglos(ā)
* <i>Piezīme:</i>	Par klīniski konstatētām uzskata metastāzes, kas atklātas ar attēldiagnostikas metodēm (izņemot limfoscintigrāfiju) vai izmeklējot klīniski un kurām atrade ir ļoti aizdomīga attiecībā uz malignitāti, vai citoloģiski ir konstatētas makrometastāzes adatas aspirācijas (FNA) biopsijas materiālā.

6.tabulā raksturota krūts vēža procesā iesaistīto reģionālo limfmezglu patoloģiskā (pēcoperācijas) s. histoloģiskā klasifikācija (pN).

* Pašreiz starp abām TNM klasifikācijām (UICC 2009 un AJCC 2010) nav būtisku atšķirību.

6.tabula. Krūts vēža procesā iesaistīto reģionālo limfmezglu patoloģiskā (pēcoperācijas) s. histoloģiskā klasifikācija (pN) (UICC 2009, 7.pārskats [3]; AJCC 2010, 7.pārskats [4])*

■ Reģionālie limfmezgli: patoloģiskā (pēcoperācijas) s. histoloģiskā klasifikācija (pN)*	
pNx	Reģionālos limfmezglus nav iespējams novērtēt (piem., izoperēti agrāk vai nav paņemti histoloģiskai izmeklēšanai)
pN0	Histoloģiski nav pierādītas metastāzes reģionālajos limfmezglos
<i>Piezīme:</i>	Izolētus audzēju šūnu sakopojumus (klasterus) definē kā mazus, ja (1) tie nav lielāki par 0,2 mm vai (2) ir atsevišķas audzēja šūnas, vai (3) vienā histoloģiskā šķērs griezumā atrastajā klasterī ir mazāk par 200 audzēja šūnām. Izolētus audzēju šūnu sakopojumus var konstatēt ar standarta histoloģiskajiem izmeklējumiem vai ar imunohistoķīmijas (IHC) metodēm. Limfmezglus, kuros ir tikai izolēti audzēju šūnu sakopojumi, izslēdz no N klasifikācijai domātā kopīgā metastātisko limfmezglu skaita, bet ieskaita kopīgajā novērtēto limfmezglu skaitā.
pN0(i-)	Histoloģiski nav pierādītas metastāzes reģionālajos limfmezglos, nav atrastas ar imunohistoķīmijas (IHC) metodēm
pN0(iI+)	Ir ļaundabīgas šūnas reģionālajos limfmezglos(ā) – audzēja šūnu depoziiti ne lielāki par 0,2 mm (konstatēti ar hematoksilīna-eozīna krāsojumu (H&E) vai ar imunohistoķīmijas (IHC) metodēm, ieskaitot izolētus audzēju šūnu sakopojumus).
pN0(mol-)	Histoloģiski nav pierādītas metastāzes reģionālajos limfmezglos, negatīva molekulārā atrade (RT-PCR)**.
pN0(mol+)	Pozitīva molekulārā atrade ar RT-PCR**, bet histoloģiski vai ar imunohistoķīmijas (IHC) metodēm nav pierādītas metastāzes reģionālajos limfmezglos
*	Klasifikācija ir balstīta uz paduses limfmezglu izņemšanu ar sargmezglu (SN) biopsiju vai bez tās. Klasifikāciju, kas balstīta tikai uz sargmezglu (SN) biopsiju bez sekojošas paduses limfmezglu izņemšanas, apzīmē ar (sn) (sentinel node – sargmezgls), piem., pN0(sn)
**	RT-PCR: atgriezeniskā (reversā) transkriptāzes/polimerāzes ķēdes reakcija
pN1	Mikrometastāzes; vai metastāzes 1-3 paduses limfmezglos; un/vai parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos ar metastāzēm, kuras noteiktas sargmezglos pēc to biopsijas, bet nav konstatētas klīniski***.
pN1mi	Mikrometastāzes (audzēja šūnu depoziiti lielāks par 0,2 mm un/vai vairāk nekā 200 šūnas, bet ne lielāks par 2,0 mm).
pN1a	Metastāzes 1-3 paduses limfmezglos, no kuriem vismaz vienā limfmezglā audzēja šūnu depoziiti ir >2,0 mm.
pN1b	Metastāzes parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos ar mikrometastāzēm vai makrometastāzēm, kuras noteiktas sargmezglos, veicot biopsiju, bet nav konstatētas klīniski***.
pN1c	Metastāzes 1-3 paduses limfmezglos un parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos ar mikrometastāzēm vai makrometastāzēm, kuras noteiktas sargmezglos, veicot biopsiju, bet nav konstatētas klīniski.
pN2	Metastāzes 4-9 paduses limfmezglos; vai konstatētas klīniski**** parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos, ja nav metastāžu paduses limfmezglos.
pN2a	Metastāzes 4-9 paduses limfmezglos (vismaz viens audzēja šūnu depoziiti ir >2,0 mm).

* Pašreiz starp abām TNM klasifikācijām (UICC 2009 un AJCC 2010) nav būtisku atšķirību.

pN2b	Metastāzes klīniski konstatētas parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos, ja nav metastāžu paduses limfmezglos.
pN3	Metastāzes 10 vai vairāk paduses limfmezglos; vai infraklavikulārajos (paduses III līmeņa) limfmezglos; vai konstatētas klīniski**** ipsilaterālajos parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos, ja ir metastāzes vienā vai vairākos paduses I, II līmeņa limfmezglos; vai vairāk nekā 3 paduses limfmezglos un parasternālajos limfmezglos ar mikrometastāzēm vai makrometastāzēm, kuras noteiktas sargmezglos, veicot biopsiju, bet nav konstatētas klīniski***; vai metastāzes ipsilaterālajos supraklavikulārajos limfmezglos.
pN3a	Metastāzes 10 vai vairāk paduses limfmezglos (vismaz viens audzēja šūnu depoziits ir >2,0 mm); vai infraklavikulārajos (paduses III līmeņa) limfmezglos.
pN3b	Metastāzes konstatētas klīniski**** ipsilaterālajos parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos, ja ir metastāzes vienā vai vairākos paduses I, II līmeņa limfmezglos; vai vairāk nekā 3 paduses limfmezglos un parasternālajos limfmezglos ar mikrometastāzēm vai makrometastāzēm, kuras noteiktas sargmezglos, veicot biopsiju, bet nav konstatētas klīniski***.
pN3c	Metastāzes ipsilaterālajos supraklavikulārajos limfmezglos.
***	Par klīniski nekonstatējamām uzskata metastāzes, kas nav atklātas ar attēldiagnostikas metodēm (izņemot limfoscintigrāfiju) vai izmeklējot klīniski.
****	Par klīniski konstatētām uzskata metastāzes, kas atklātas ar attēldiagnostikas metodēm (izņemot limfoscintigrāfiju) vai izmeklējot klīniski un kurām ir ļoti aizdomīga atrade attiecībā uz malignitāti, vai histoloģiski ir konstatētas makrometastāzes adatas aspirācijas (<i>fine-needle aspiration</i>) biopsijas materiālā.

3.3. Krūts vēža attālo metastāžu (M) novērtēšana

7.tabulā raksturotas krūts vēža attālās metastāzes.

7.tabula. **Krūts vēža attālās metastāzes (M) (UICC 2009, 7.pārskats [3]; AJCC 2010, 7.pārskats [4])***

Attālās metastāzes (M)	
M0	Nav klīnisku vai radioloģisku pierādījumu par attālām metastāzēm.
cM0(I+)	Nav klīnisku vai radioloģisku pierādījumu par attālām metastāzēm, bet ir molekulāri vai mikroskopiski konstatēti audzēja šūnu depoziiti, ne lielāki par 0,2 mm, cirkulējošās asinīs, kaulu smadzenēs vai citos neregionālo limfmezglu audos pacientiem, kam nav metastāžu simptomu vai pazīmju.
M1	Ir klīniski vai radioloģiski pierādītas attālas metastāzes un/vai histoloģiski pierādītas attālas metastāzes, kam audzēja šūnu depoziiti lielāki par 0,2 mm.

* Pašreiz starp abām TNM klasifikācijām (UICC 2009 un AJCC 2010) nav būtisku atšķirību.

3.4. Krūts vēža stadijas (TNM klasifikācija)

8.tabulā uzskaitītas krūts vēža stadijas atbilstoši TNM klasifikācijai, raksturota ļaundabīgā audzēja izplatība katras krūts vēža stadijas gadījumā.

8.tabula. **Krūts vēža stadijas saskaņā ar TNM klasifikāciju, šo stadiju raksturojums un atbilstība kategorijām T, N, M (UICC 2009, 7.pārskats [3]; AJCC 2010, 7.pārskats [4])***

Stadija	UICC 2009/AJCC 2010		
	T	N	M
0 stadija	Tis	N0	M0
IA stadija	T1*	N0	M0
IB stadija	T0	N1mi	M0
	T2	N1mi	M0
IIA stadija	T0	N1**	M0
	T1*	N1**	M0
	T2	N0	M0
IIB stadija	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA stadija	T0	N2	M0
	T1*	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB stadija	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC stadija	Tjebkurš	N3	M0
IV stadija	T jebkurš	N jebkurš	M1

- * T1 iekļauts T1mi
- ** T0 un T1 audzēji, kuriem ir tikai mikrometastāzes reģionālajos limfmezglos, tiek klasificēti kā IB stadija, nevis IIA stadija
- * M0 ietverts M0(i+)
- * Apzīmējums pM0 nav pamatots; katram M0 jābūt konstatējamam klīniski
- * Ja pacientam konstatē M1 pirms neoadjuvantās sistēmiskas terapijas uzsākšanas, stadiju definē kā IV stadiju un tāda tā paliek neatkarīgi no atbildes reakcijas uz neoadjuvantu terapiju
- * Stadijas apzīmējumu var mainīt, ja, veicot attēldiagnostiskos izmeklējumus pēc ķirurģiskās ārstēšanas, tiek konstatētas attālas metastāzes, tiek veikti izmeklējumi 4 mēnešu laikā pēc diagnozes apstiprināšanas un pacientam nav slimības progresijas, un tiek nodrošināts, ka pacients nesāņem neoadjuvantu terapiju.
- * Pēcneoadjuvantās terapijas apzīmējumam izmanto priedēkli „yc” vai „yp”. Jāatzīmē, ka stadija netiek definēta, ja ir pilnīga histoloģiska atbildes reakcija (CR).

TNM klasifikācijā izmantoti īsi apzīmējumi, kuri sniedz vienotu priekšstatu par klīniskajiem datiem audzēja izplatībā – tā raksturo ļaundabīgo audzēju izplatību, kuras

* Pašreiz starp abām TNM klasifikācijām (UICC 2009 un AJCC 2010) nav būtisku atšķirību.

pamatā ir trīs komponenti:

- 1) kategorija T – primārā audzēja izplatība;
- 2) kategorija N – metastāžu esamība/neesamība reģionārajos limfmezglos;
- 3) kategorija M – attālu metastāžu esamība/neesamība.

TNM klasifikācijā lieto ciparus, kas apzīmē ļaundabīgā audzēja izplatību:

- 1) Tx, T0, Tis, T1, T2, T3, T4;
- 2) Nx, N0, N1, N2, N3;
- 3) M0, M1.

Ļaundabīgā audzēja stadija tiek noteikta, apvienojot attiecīgi T1, T2, T3, T4 un N0, N1, N2, N3, kā arī M0 un M1. Ja nepieciešama audzēja izplatības detalizācija, pamatkategorijas var sadalīt sīkāk, piem., T4a, T4b, T4c, T4d; N2a, N2b, N3a, N3b, N3c.

Sargmezgls (*sentinel node*) ir pirmais limfmezgls, kurā nokļūst limfas plūsma no primārā audzēja. Metastāžu konstatēšana sargmezglā liecina, ka arī citos limfmezglos varētu būt audzēja šūnas. Ja sargmezglā metastāzes nekonstatē, arī citos limfmezglos, domājams, audzēja šūnu nebūs. Reizēm ir atrodams vairāk nekā viens sargmezgls.

Sargmezgla klasifikāciju, kura balstīta uz sargmezgla biopsiju, neveicot sekojošu paduses limfmezgla izņemšanu, apzīmē ar **(sn)**:

- **pNX(sn)** Sargmezglus nav iespējams novērtēt.
- **pN0(sn)** Nav metastāžu sargmezglos.
- **pN1(sn)** Ir metastāzes sargmezglos.

TNM klasifikāciju var papildināt ar simboliem **m, y, r**:

- Piedēkli **m**, liekot iekavās, lieto vairāku vienlaicīgu vienas lokalizācijas primāro audzēju esamības apzīmēšanai. Klasificēšanu veic atbilstoši lielākajam audzējam (lielākajai kategorijai T), iekavās norādot audzēju daudzskaitlīgumu (m), piem., T2(m), vai atsevišķo audzēju skaitu, piem., T2(5). Pāra orgānu vienlaicīga abpusēja vēža gadījumā katras puses audzējs klasificējams atsevišķi.
- Ar piedēkli **y** apzīmē cTNM vai pTNM kategoriju, ja klasifikāciju veic sākotnējās kompleksās terapijas laikā vai pēc tās, lai raksturotu audzēja izplatību tieši šīs izmeklēšanas laikā (ypTNM, ycTNM); y kategorija nav domāta audzēja izplatības novērtēšanai pirms kompleksās ārstēšanas.
- Ar piedēkli **r** apzīmē audzēja recidīvu pēc brīvā intervāla.

Mikrometastāzes apzīmē ar **mi**, piemēram, pN(mi).

Apzīmējums **i**:

- (i-) – metastāzes nav pierādītas histoloģiski, nav atrastas ar imunohistoķīmijas (IHC) metodēm, piemēram, pN0(i-);
- (iI+) – reģionālajos limfmezglos(ā) atrasti audzēja šūnu depozīti (t.sk. izolēti audzēju šūnu sakopojumi), ne lielāki par 0,2 mm, – konstatēti ar hematoksilīna-eozīna krāsojumu (H&E) vai ar imunohistoķīmijas (IHC) metodēm, piemēram, pN0(iI+).

Ar **mol** apzīmē molekulāro atradi, veicot atgriezenisko (reverso) transkriptāzes/polimerāzes ķēdes reakciju (*RT-PCR: reverse transcriptase/polymerase chain reaction*)).

4. KRŪTS VĒŽA MORFOLOĢISKĀ IZMEKLĒŠANA

4.1. Histoloģiskās izmeklēšanas principi

Sekmīgā krūts vēža ārstēšanā noteicošais ir pilnīgas zināšanas par slimības plašumu un bioloģiskajām īpašībām. Šie faktori sekmē slimības stadijas noteikšanu, palīdz novērtēt vēža recidīva risku un nodrošina informāciju paredzei par atbildes reakciju uz terapiju (piemēram, hormonreceptori, HER2). Šos faktorus nosaka, izmeklējot izņemtos audus un rezultātus fiksējot rakstiski histologa slēdzienā. Precīzam histologa slēdzienam ir nepieciešama klīnicista un histologa komunikēšana jautājumos par pacienta anamnēzi, agrāk veiktām krūts biopsijām un krūts apstarošanām, grūtniecības esamību, biopsijā iegūto substrātu raksturojumu (piem., palpējams veidojums, mamogrāfijā – mikrokalcināti), limfmezglu klīnisko stāvokli, iekaisīgām vai cita veida izmaiņām ādā, kā arī jebkuru agrāk saņemto terapiju (piemēram, ķīmijterapija, staru terapija).

Latvijā, izmantojot ārzemju pieredzi krūts morfoloģisko izmeklējumu protokolu izstrādē [265], izveidoti krūts operācijas materiālu un krūts un limfmezglu biopsijas materiālu izmeklēšanas protokoli:

- *Piena dziedzera morfoloģiskās izmeklēšanas protokols* (skat. **1.pielikumu**);
- protokols *Piena dziedzera (limfmezgla) biopsijas materiāla mikroskopiska izmeklēšana* (skat. **2.pielikumu**).

Audu paraugu histoloģiskos izmeklējumus nosaka atbilstoši izstrādātajam *Piena dziedzera morfoloģiskās izmeklēšanas protokolam*, konkrēti biomarkieri (piemēram, ER, PR un HER2) ir nosakāmi atbilstoši protokolam *Piena dziedzera (limfmezgla) biopsijas materiāla mikroskopiskā izmeklēšana*. Patologa (histologa) slēdzieni formulējami skaidri un konkrēti atbilstoši attiecīgā protokola prasībām.

Estrogēnreceptoru (ER) stāvoklis ir jānosaka visos vadu (duktālas) karcinomas *in situ* (DCIS) paraugos un estrogēnreceptoru (ER) un progesteronreceptoru statuss ir jānosaka visos invazīva krūts vēža audu paraugos, kā arī jānosaka atkārtoti pirmā recidīva vietās, ja agrāk tas nav bijis zināms vai rezultāts bijis negatīvs. Audzēja estrogēnreceptoru (ER) un progesteronreceptoru statusu parasti nosaka ar imunohistoķīmijas (IHC) metodi. Šo metodi uzskata par uzticamu, ja to veic pieredzējis speciālists, bet ir vairāki ziņojumi, kas liecina, ka ER un PR rezultātu ticamība var plaši variēt atkarībā no tā, kurā laboratorijā šīs analīzes veiktas [5-7]. Krūts vēži ir uzskatāmi par ER-pozitīviem, ja vismaz 1% šūnu ir ER-pozitīvs krāsojums [8, 9].

Kad vien iespējams, līdztekus ER un PR statusam ir jānosaka arī audzēja HER2 statuss (skat. **18.algoritmu HER-2 noteikšanas principi**) visu jaundiagnosticēto invazīvo krūts vēžu un krūts vēža pirmo recidīvu gadījumos, ja agrāk tas nav bijis zināms vai arī rezultāts bijis negatīvs. HER2 statusu var novērtēt, nosakot *in situ* hibridizācijā (ISH) izmantoto HER2 gēnu kopiju skaitu, vai ar komplementāru metodi, kurā ar imunohistoķīmijas (IHC) metodi ir noteikts šūnas virsmas HER2 receptoru daudzums [10].

Par HER2-pozitīviem uzskata krūts vēžus, kuriem ar imunohistoķīmijas metodi ir pierādīta HER2 gēna amplifikācija vai ar šo metodi iegūtais rezultāts ir vērtējams kā 3+.

Paraugi, kuriem ar IHC metodi iegūtais rezultāts ir 2+, tiek definēti kā šaubīgi

(robežvariants). Šiem paraugiem būtu veicama atgriezeniska komplementāra testēšana (*reflex testing*) ar ISH metodi, lai noteiktu HER2 statusu. Ja arī turpmākie rezultāti ir šaubīgi, HER2 statusa noteikšanai iesaka veikt atgriezenisku komplementāru testēšanu ar IHC metodi. HER2 noteikšana ir jāveic medicīnas laboratorijās, kuras ir piemērotas standartizētu HER2 noteikšanas procedūru veikšanai un kuru personāla profesionalitāte tiek periodiski novērtēta.

Slēdzienā par HER2 rezultātu iekļaujama arī šāda informācija (t.sk. arī Latvijā):

- audzēja lokalizācija;
- parauga veids (*core* biopsija, FNA, vaļējas biopsijas materiāls);
- audzēja histoloģiskais tips;
- paraugu fiksācijas metode un ilgums;
- izmeklēto audu paraugu (bloku) numuri;
- lietotā(s) HER2 noteikšanas metode(s).

Klīnicistiem ir jāpārzina šo kritēriju nozīme, veicot individualizētus klīniskos ieteikumus (rekomendācijas) katram atsevišķam pacientam.

4.2. Krūts vēža morfoloģiskās malignitātes/histoloģiskās diferenciācijas pakāpe (Grade (G))

Visām invazīvajām krūts karcinomām jānosaka morfoloģiskās diferenciācijas pakāpe. Tiek ieteikta Notingemas (*Nottingham*) kombinētā histoloģiskās diferenciācijas pakāpe (*Scarff-Bloom-Richardson* pakāpju sistēmas *Elston-Ellis* modifikācija) [11, 12]. Audzēja diferenciācijas pakāpi nosaka, novērtējot morfoloģiskās īpašības (tubuļu veidošanos, kodolu pleomorfismu un mitožu skaitu (*mitotic count*), katrai īpašībai nosakot vērtību no 1 (labvēlīgs/*favourable*) līdz 3 (nelabvēlīgs/*unfavourable*) un saskaitot kopā visu triju kategoriju vērtējumu (punktus). Kopējo rezultātu no 3 līdz 5 punktiem definē kā 1.pakāpi (*grade 1*); kopējo rezultātu no 6 līdz 7 punktiem definē kā 2.pakāpi (*grade 2*); kopējo rezultātu no 8 līdz 9 punktiem definē kā 3.pakāpi (*grade 3*) (9.tabula).

9.tabula. Krūts vēža morfoloģiskās malignitātes/histoloģiskās diferenciācijas pakāpes (G) (s. Notingemas kombinētās histoloģiskās diferenciācijas pakāpes (novērtējums punktos)) (UICC 2009, 7.pārskats [3]; AJCC 2010, 7.pārskats [4])*

Grade (pakāpe)	Krūts ļaundabīgā audzēja histoloģiskās diferenciācijas pakāpes raksturojums	Novērtējums (kopējais punktu skaits)**
Gx	Histoloģiskās diferenciācijas pakāpe nav nosakāma	–
GI	Augsti diferencēts *** ļaundabīgs audzējs jeb Zemas kombinētās histoloģiskās diferenciācijas pakāpes audzējs (prognostiski labvēlīgs)	3-5
GII	Mēreni diferencēts *** ļaundabīgs audzējs jeb Vidējas kombinētās histoloģiskās diferenciācijas pakāpes audzējs (prognostiski mēreni labvēlīgs)	6-7
GIII	Zemu diferencēts *** ļaundabīgs audzējs jeb Augstas kombinētās histoloģiskās diferenciācijas pakāpes audzējs (prognostiski nelabvēlīgs)	8-9

* pašreiz starp abām TNM klasifikācijām (UICC 2009 un AJCC 2010) nav būtisku atšķirību.

** pēc Notingemas kombinēto histoloģiskās diferenciācijas pakāpju sistēmas (Skārfa-Blūma-Ričardsona pakāpju sistēmas Elstona-Elisa modifikācija)

*** Latvijā pieņemtais krūts ļaundab.audz. malignitātes/histoloģ. diferenciācijas pakāpes raksturojums

4.3. Krūts vēža histoloģiskā klasifikācija

Informācijai par audzēju histoloģisko tipu var būt nozīmīga ietekme jautājumos, saistītos ar krūts vēža ārstēšanas stratēģiju un taktiku. 10.tabulā uzskaitīti NCCN Vadlīnijās apkopotie krūts vēža histoloģiskie tipi.

10.tabula. **Krūts vēža histoloģiskie tipi** (NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013)

Karcinomas <i>in situ</i>
<ul style="list-style-type: none">• Karcinoma, neprecizēta• Intraduktāla (neinvazīva) karcinoma• Pedžeta (<i>Paget's</i>) slimība un intraduktāla karcinoma
Invazīvas karcinomas
<ul style="list-style-type: none">• Karcinoma, neprecizēta• Vadu (duktāla) karcinoma• Inflammatora (iekaisuma) karcinoma• Medulāra karcinoma, neprecizēta• Medulāra karcinoma ar limfoīdu stromu• Mucinoza karcinoma• Papilāra (galvenokārt mikropapilāra)• Tubulāra karcinoma• Lobulāra karcinoma• Pedžeta slimība un infiltratīva karcinoma• Nediferencēta karcinoma• Plakanšūnu (<i>squamous</i>) karcinoma• Adenoīdcistiska karcinoma• Sekretora karcinoma• Kribriforma karcinoma

Jaunveidojumu (neoplazmu) morfoloģiskā tipa klasifikācijā var izmantot morfoloģijas kodus, kurus veido 5 cipari – pirmie 4 cipari apzīmē histoloģisko tipu un piektais cipars aiz slīpsvītras – audzēja dabas (*behaviour*) kodu:

- /0 – labdabīgi audzēji;
- /1 – robežvarianta vai neskaidras dabas audzēji;
- /2 – karcinoma *in situ* un intraepiteliāla neoplāzija, *grade 3*;
- /3 – ļaundabīgi audzēji.

3.pielikumā parādīta Pasaules veselības organizācijas audzēju klasifikācijā [13] definētā krūts audzēju histoloģiskā klasifikācija ar atbilstošiem morfoloģijas kodiem/audzēju dabas kodiem.

4.4. Rezekcijas līniju novērtēšana vadu (duktālas) karcinomas *in situ* (DCIS) gadījumā

Ir būtiskas pretrunas jautājumā par tīru rezekcijas līniju definīciju DCIS gadījumā. Pretrunu cēloņi ir slimības heterogenitāte, grūtības atšķirt hiperplastiskos stāvokļus, rezekcijas līniju anatomiskās lokalizācijas precizēšana un neadekvāti prospektīvie dati par DCIS prognostiskajiem faktoriem.

Ja rezekcijas līnijas attālums līdz audzēja malai ir lielāks par 10 mm, līniju parasti uzskata par tīru (negatīvu) (tomēr attālums var būt pārāk liels un var novest pie mazāk optimāla kosmētiskā iznākuma). Ja rezekcijas līnijas attālums līdz audzēja malai ir mazāks par 1 mm, to uzskata par nepietiekamu. Ja rezekcijas līnijas attālums līdz audzēja malai ir mazāks par 10 mm un lielāks par 1 mm, uzskata, ka kopumā lokāla recidīva iespēja ir mazāka. Tomēr mazāks attālums (<1 mm) krūts (krūškurvja sienas vai ādas) fibroglandulārajā robežā nav obligāts priekšnosacījums atkārtotai ekscīzijai, bet var būt kā indikācija lielākai staru terapijas papildu dozei audzēja ložā pēc veidojuma izņemšanas (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)). [NCCN vadlīnijas, sadaļa *Margin Status in DCIS*]

4.5. Rezekcijas līniju novērtēšana invazīva krūts vēža gadījumā

Krūts saudzējošas terapijas rezultātā ir jābūt tīrām rezekcijas līnijām. Ja rezekcijas līnijās ir konstatētas audzēja šūnas, jāveic tālāka ķirurģiska ārstēšana – reekscīzija, lai rezekcijas līnijās nebūtu audzēja šūnu, vai mastektomija. Ja krūts saglabājošas terapijas gadījumā reekscīzija ir tehniski iespējama, tā veicama, (1) rezecējot līniju ar audzēja šūnām, vadoties pēc sākotnējā rezekcijā iegūtā preparāta, vai (2) veicot visa sākotnējās (oriģinālās) ekscīzijas dobuma reekscīziju. Ja vairākās līnijās joprojām ir audzēja šūnas, optimālas lokālās kontroles nodrošināšanai var būt nepieciešama mastektomija.

Atsevišķos gadījumos var veikt krūts saudzējošu ķirurģisku ārstēšanu, ja rezekcijas līnijā mikroskopiski redz audzēja šūnu kompleksus, bet trūkst plaša specifiska intraduktāla (neinvazīva) komponenta¹. Šiem pacientiem jāapsver audzēja ložas apstarošana ar lielāku papildu staru dozu.

Rezekcijas līnijas jānovērtē visos krūts saudzējošas operācijas laikā iegūtajos preparātos. Prasības optimālai rezekcijas līniju novērtēšanai:

- ar morfoloģiem atrunāta preparātu orientācija vai marķēšana;
- makroskopiskā un mikroskopiskā rezekcijas līniju stāvokļa apraksts;
- audzēja (invazīva vai DCIS) attāluma, orientācijas un tipa apraksts attiecībā pret tuvāko rezekcijas līniju. [NCCN vadlīnijas, sadaļa *Margin Status in Infiltrating Carcinoma*]

¹ Par plašu intraduktālo komponentu uzskata infiltratīvu vadu (duktālo) vēzi, kad DCIS aizņem 25% audzēja tilpuma un izplatās aiz invazīvā vēža apkārtējā normālajā krūts parenhīmā.

4.6. Gēnu testēšanas iespējas

Būtiski svarīga ir krūts vēža augsta riska populācijas apzināšana un savlaicīga tās novērošana, kontrolēšana. Agrīna šādu slimnieku atklāšana dotu daudz labākus ārstēšanas rezultātus vai pat pilnīgi novērstu saslimšanu ar krūts vēzi. Pēc literatūras datiem, 5-10% krūts vēža gadījumu šī slimība, iespējams, ir autosomāli dominanti pārmantota un saistīta ar ģimenes krūts un/vai olnīcu vēža sindromu, kura cēlonis visbiežāk ir patogēna mutācija BRCA1 un BRCA2 gēnā.

Ja uzskata, ka pacientam ir augsts pārmantota krūts vēža attīstības risks, ir nepieciešama ģenētiska konsultācija.

Latvijā ģenētisko konsultēšanu un izmeklēšanu augsta riska personām iespējams veikt ar multidisciplināru konsiliju lēmumu, atsevišķos gadījumos ar onkologa ķīmijterapieta vai ģimenes (vispārējās prakses) ārsta nosūtījumu.

Ieteikumi BRCA1 gēna ciltstēva mutāciju testēšanā Latvijā:

- ģenētiskā testēšana parasti būtu veicama pacientēm līdz 50 gadu vecumam;
- ja ģimenes anamnēzē ir krūts vēža gadījumi, ģenētiskā testēšana būtu veicama visām attiecīgajām pacientēm neatkarīgi no vecuma.

5. KRŪTS VĒŽA ĀRSTĒŠANAS VISPĀRĒJIE PRINCIPI

Konceptuāli krūts vēža ārstēšanā iekļauta lokālās slimības ķirurģiska ārstēšana, staru terapija vai abas metodes un sistēmiskas slimības ārstēšana ar citotoksisku ķīmijterapiju, endokrīno terapiju, bioloģisko terapiju vai šo metožu kombināciju. Vajadzību pēc dažādiem lokālu vai sistēmisku terapiju veidiem un to izvēli pamato vairāki prognostiskie un prediktīvie faktori:

- audzēja histoloģija;
- primārā audzēja klīniskās un morfoloģiskās īpašības;
- paduses limfmezglu stāvoklis;
- audzēja hormonreceptoru daudzums;
- audzēja HER2 statuss;
- daudzu gēnu ekspresijas testi;
- nosakāma metastātiskā slimība (tās esamība vai neesamība);
- pacienta blakusslimības;
- pacienta vecums;
- menopauzes statuss (esamība vai neesamība).

Krūts vēzis var būt arī vīriešiem, un vīrieši tiek ārstēti līdzīgi sievietēm menopauzē, tikai aromatāžu inhibitoru lietošana nav efektīva, ja līdztekus netiek nomākta sēklinieku steroīdu ģenēze [14, 15]. Lēmuma pieņemšanas procesā galvenā nozīme ir pacienta vēlmēm, it īpaši tad, ja dažādu terapijas metožu lietošanas gadījumos dzīvildze ir vienāda.

6. NEINVAZĪVA KARCINOMA (0 stadija)

Gan LCIS, gan DCIS var būt grūti atšķirt no atipiskas hiperplāzijas vai no invazīvas karcinomas ar agrīnu invāziju, tādēļ visos gadījumos iesaka sagatavot patologa slēdzienu [16, 17]. Lai noteiktu multiplu primāru audzēju esamību un novērtētu neinvazīvā bojājuma plašumu, ir veicama abpusēja diagnostiska mamogrāfija. Ja uzskata, ka pacientam ir augsts pārmantota krūts vēža attīstības risks, ir nepieciešama ģenētiķa konsultācija. Netiek atbalstīta gēnu mutāciju noteikšana bez ģenētiķa slēdziena (skat. **4.6.apakšnodalu Gēnu testēšanas iespējas**).

Tiras karcinomas *in situ* terapijas mērķis ir invazīvas slimības rašanās novēršana vai audzēja invazīvā komponenta attīstības diagnostika, kamēr šis audzējs vēl lokalizēts krūtī.

6.1. Daiviņu (lobulāra) karcinoma *in situ* (LCIS) (0 stadija, Tis NO M0)

(skat. **27.algoritmu DAIVIŅU (LOBULĀRA) KARCINOMA IN SITU (LCIS)**)

Izmeklējumi

LCIS stadijas noteikšanai ieteicamie pasākumi (t.sk. arī Latvijā):

- anamnēzes ievākšana;
- pacientes fizikāla izmeklēšana;
- abpusēja diagnostiska mamogrāfija;
- patologa slēdziens par histoloģisko atradi.

Primārā terapija

NCCN vadlīnijās pausts viedoklis, ka ir pamatoti veikt *core* biopsijas materiālā diagnosticētas LCIS ekscīziju, lai izslēgtu ar to saistītu invazīvu vēzi vai DCIS. Vairāk nekā četri LCIS fokusi biopsijas materiālā var palielināt risku biežāk noteikt lielāku stadiju (*upstaging*). Tiek ieteikts *core* biopsijas rezultātā atrastajai LCIS (ar mazāk nekā 4 terminālām dukālām lobulārām vienībām vienas vienīgas *core* biopsijas materiālā, kas paņemts pēc kalcinātu rutīnas skrīninga) pēc ārstēšanas veikt novērošanu ar attēldiagnostikas metodēm. Klīnicisti var apsvērt pleomorfas LCIS pilnīgas ekscīzijas veikšanu, nodrošinot tīras rezekcijas līnijas. Tomēr trūkst datu par pleomorfas LCIS pacientu ārstēšanu. Pacientes ar apstiprinātu LCIS diagnozi ir jāapspriež konsīlijā jautājumā par invazīva vēža attīstības risku.

Latvijā pacientēm LCIS gadījumā ieteicama primārā perēkļa ekscīzija, atsevišķos gadījumos (multifokālu formu gadījumos) veicama subkutāna mastektomija.

LCIS pacientu novērošana (t.sk. arī Latvijā):

- simptomu apzināšana par laikposmu starp diviem ārsta apmeklējumiem;
- fizikāli izmeklējumi ik pēc 6-12 mēnešiem;
- diagnostiskā mamogrāfija reizi gadā.

6.2. Vadu (duktāla) karcinoma *in situ* (DCIS) (0 stadija, Tis N0 M0)

(skat. **25.algoritmu** VADU (DUKTĀLA) KARCINOMA IN SITU (DCIS) (1),
26.algoritmu VADU (DUKTĀLA) KARCINOMA IN SITU (DCIS) (2))

Izmeklējumi

DCIS stadijas noteikšanā ieteicamie pasākumi (t.sk. arī Latvijā):

- anamnēzes ievākšana;
- pacienta fizikāla izmeklēšana;
- abpusēja diagnostiska mamogrāfija;
- patologa slēdziens par histoloģisko atradi;
- audzēja ER noteikšana.

Ja uzskata, ka pacientam ir augsts pārmantota krūts vēža attīstības risks, ir ieteicama ģenētiķa konsultācija (skat. **4.6.apakšodaļu** *Gēnu testēšanas iespējas*).

HER2 statusam ir prognostiska nozīme invazīva vēža gadījumā, bet tā nozīme DCIS gadījumā nav izskaidrota. Zināšanas par HER2 statusu DCIS pacientiem nemaina ārstēšanas stratēģiju, un ikdienā HER2 nav jānosaka [18-21].

Prospektīvos pētījumos ir pierādīts, ka zemu diferencētas (*high-grade*) DCIS gadījumā magnētiskās rezonanses (MR) metodes jutība ir līdz 98% [22].

Veicama arī abpusēja krūts MR, lai noskaidrotu pacientu piemērotību daļējai krūts apstarošanai [23].

Ir nepieciešami plaši prospektīvi klīniskie pētījumi, lai novērtētu MR klīnisko nozīmi DCIS diagnostikā un tālākā MR izpētē, lai analizētu ietekmi uz recidīvu biežumu vai mirstību. NCCN ekspertu padome ir iekļāvusi krūts MR DCIS sākotnējā diagnostikā.

MR izmeklējumus var izmantot arī DCIS diagnostikā Latvijā, indikācijas šiem izmeklējumiem nosaka radiologs diagnost.

Primārā terapija

Neapšaubāmu DCIS *core* adatas biopsijas materiālā atrod apmēram 25% pacientu, kuriem ekscīzijas laikā konstatēts invazīvs vēzis [24].

Lielākajai daļai pacientu ar lokalizētu slimību, kam sākotnējā ekscīzijā vai atkārtotā ekscīzijā bija tīras rezekcijas līnijas, piemērota ir krūts saudzējoša ķirurģiska ārstēšana vai totāla mastektomija (atbilstoši pacienta vēlmēm). Lai gan mastektomija nodrošina maksimālu lokālu kontroli, ilgtermiņa cēloņspecifiskā dzīvildze mastektomijas gadījumā līdzinās to pacientu dzīvildzei, kam veikta ekscīzija un visas krūts apstarošana [25-27].

Pacientiem ar DCIS un pierādījumiem par plaši izplatītu slimību (t.i., slimību divos vai vairāk kvadrantos) mamogrāfiski vai ar citām attēldiagnostikas metodēm, fizikālajos izmeklējumos vai biopsijas materiālā ir nepieciešama totāla mastektomija bez limfadenektomijas.

Prospektīvos randomizētos pētījumos ir pierādīts, ka visas krūts apstarošana pēc DCIS radikālas ekscīzijas (ar tīrām rezekcijas līnijām) samazina recidīva attīstības iespēju pašā krūtī, bet neietekmē kopējo dzīvildzi [25, 26, 28-32] vai dzīvildzi bez attālām metastāzēm (*distant metastasis-free survival*) [33]. Visas krūts staru terapija pēc krūts

saudzējošas operācijas apmēram uz pusi samazina lokāla recidīva risku krūtī. Veicot visas krūts apstarošanu, iesaka apstarot audzēja ložu ar papildu dozu (fotonu režīms, brahiterapija vai elektronu režīms), lai nodrošinātu maksimālu lokālu kontroli, it īpaši pacientiem 50 gadu vecumā un jaunākiem.

Nav veikti prospektīvi randomizēti pētījumi, lai noskaidrotu, vai DCIS gadījumā rezekcijas līnijas lielāks attālums no audzēja malas spēj aizstāt vajadzību pēc staru terapijas. Virkne retrospektīvu pētījumu apliecināja, ka, ja šis attālums ir 10 mm vai lielāks, staru terapija nav nepieciešama, lai samazinātu jau tā zemo lokāla recidīva risku (4%) pat 8 gadus pēc terapijas [34]. Ja attālums bija 1-9 mm, staru terapijas rezultātā lokālu recidīvu riska samazināšanās bija statistiski nenozīmīga. Bet, ja attālums bija mazāks par 1 mm, staru terapija ievērojami samazināja lokālo recidīvu risku [34].

Daudzi faktori, tai skaitā pacienta vecums, audzēja lielums, audzēja diferenciācijas pakāpe un rezekcijas līnijas attālums līdz audzēja malai, ietekmē recidīva risku. DCIS gadījumā nav stingri noteikts tīras (negatīvas) rezekcijas līnijas attālums. Ir vienots viedoklis, ka pietiekams ir attālums, kas lielāks par 10 mm, bet nepietiekams, kas mazāks par 1 mm, tomēr nav vienota viedokļa par 1-10 mm attālu rezekcijas līniju statusu. Rezekcijas plašas atkāpes (≥ 2 mm) gadījumā var negūt vēlamo kosmētisko rezultātu, un tas nedod papildu labumu pacientiem ar DCIS, kas pēc krūts saudzējošas terapijas saņem staru terapiju. Nesen veiktā plašā retrospektīvā pētījumā konstatēja, ka rezekcijas līniju nelielu attālumu (< 2 mm) gadījumā lokāli recidīvi neveidojas biežāk kā gadījumos, kad rezekcijas līnijas attālums ir 2 mm (un lielāks) [35].

Lokālas terapijas izvēle neietekmē ar slimību saistīto dzīvildzi, bet pacienti ir jābrīdina un jāņem vērā katra pacienta vēlme attiecībā uz ķirurģiskās ārstēšanas apjomu sakarā ar iespējamu (potenciālu) lokāla recidīva riska pieaugumu.

Būtu jāveic audu parauga rezekcijas līniju analīze un audu parauga rentgenogrāfiska izmeklēšana, lai pārlicinātos, ka visas mamogrāfiski konstatējamās DCIS (specifiskie mikrokalcināti) ir ekscidētas. Piedevām ir jāapsver mamogrāfijas veikšana pēc ekscīzijas, ja nepieciešams (piemēram, paraugā nav skaidri saskatāms veidojums un/vai mikrokalcināti) [36].

Pacientiem ar DCIS neiesaka veikt paduses limfadenektomiju – viņiem reti kad ir metastāzes paduses limfmezglos [37]. Tomēr nelielai daļai pacientu ar sākotnējā biopsijā apstiprinātu DCIS galīgās ķirurģiskās ārstēšanas laikā atrod invazīvu krūts vēzi, un tādā gadījumā ir nepieciešama paduses limfmezglu statusa noteikšana [**2.algoritms**]. Sargmezgla meklēšanu var apsvērt pacientiem ar DCIS, ja tiek veikta mastektomija vai ekscīzija anatomiskās lokalizācijas vietā (piemēram, krūts dziedzeru astes daļā (galotnē)), kas varētu traucēt sargmezgla meklēšanas procedūru turpmākajā laikā [38-40].

Saskaņā ar NCCN vadlīnijās minēto, pacientiem ar DCIS primārā izvēles terapija ir sektorāla rezekcija (*lumpectomy*) + staru terapija (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469)), totāla mastektomija ar rekonstrukciju vai bez tās (**NCCN kategorija 2A** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)) vai sektorāla rezekcija viena pati ar sekojošu klīnisku novērošanu (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)). Nav pierādījumu, ka šo trīs ārstēšanas metožu gadījumos dzīvildze būtu atšķirīga.

Minēto terapijas principu ievērošana ieteicama arī Latvijā.

Ārstēšana pēc operācijas

EBCTCG (*The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*) pārskata analīze liecināja, ka sievietēm ar ER-pozitīviem vai nezināma receptora statusa invazīviem audzējiem pēc 5 gadu terapijas ar tamoksifēnu invazīva krūts vēža recidīvi tika konstatēti par 39% retāk nekā pacientēm kontroles grupā [12].

Saskaņā ar NCCN vadlīnijās minēto, terapiju ar tamoksifēnu var apsvērt kā stratēģiju ipsilaterāla krūts vēža recidīva riska samazināšanai sievietēm ar ER-pozitīvu DCIS, kuras saņēmušas krūts saudzējošu terapiju (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469) pacientēm, kuras saņēmušas krūts saudzējošu terapiju un tai sekojošu staru terapiju; **NCCN kategorija 2A** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469) pacientēm, kurām veikta tikai un vienīgi ekscīzija). ER-negatīva DCIS gadījumā nav zināms ieguvums no terapijas ar tamoksifēnu.

Minēto terapijas principu ievērošana ieteicama arī Latvijā.

DCIS pacienšu novērošana (t.sk. arī Latvijā):

- simptomu apzināšana par laikposmu starp diviem ārsta apmeklējumiem;
- fizikāli izmeklējumi ik pēc 6-12 mēnešiem 5 gadus un pēc tam reizi gadā;
- diagnostiskā mamogrāfija reizi gadā; pacientēm, kuras saņēmušas krūts saudzējošu terapiju, pirmā kontroles mamogrāfija jāveic 6-12 mēnešus pēc krūts saudzējošas staru terapijas pabeigšanas (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469));
- pacientes, kuras riska samazināšanai saņem tamoksifēnu, ir regulāri novērojamas, veicot izmeklējumus ar ultraskaņu mazajam iegurnim reizi gadā vai pēc indikācijām.

Lielākā daļa DCIS recidīvu veidojas pašā krūtī pēc krūts saudzējošas terapijas – galvenokārt tuvu primārā audzēja vietai. Sievietēm, kurām sākotnēji DCIS ārstēta tikai ar ekscīziju, DCIS recidīva ārstēšana ir līdzīga primārā audzēja ārstēšanai. Sievietēm, kurām sākotnēji DCIS ārstēta ar krūts saudzējošu terapiju un tai sekojošu staru terapiju, DCIS recidīva ārstēšanai parasti ir nepieciešama mastektomija. Pēc DCIS pacientēm veiktās mastektomijas lokāli recidīvi ārstējami, veicot plašu lokālu ekscīziju un apsverot krūškurvja apstarošanu.

Kopumā pēc tīras DCIS sākotnējās ārstēšanas apmēram puse lokālo recidīvu atkal ir DCIS, pārējie ir invazīvi vēži. Ja lokālais recidīvs ir invazīvs vēzis, pacientēm ir jāsaņem sistēmiska terapija kā jaundiagnosticēta invazīva krūts vēža gadījumā.

Latvijā pacientes, kam diagnosticēta DCIS, nosūtāmas terapijas saņemšanai uz ārstniecības iestādēm, kas specializējušās krūts vēža ārstēšanā. Parasti tiek veiktas krūts saudzējošas operācijas. Atsevišķos gadījumos pēc pacientes vēlmēm vai paaugstināta riska grupas pacientēm veic piena dziedera amputāciju ar rekonstrukciju vai bez tās. Pēcoperācijas periodā turpmākās staru terapijas iespējas ir apsveramas krūts vienības MDK. Novērošana pēc specifiskās terapijas pabeigšanas notiek saskaņā ar **11.algoritmu** „Novērošana pēc ārstēšanas/kontrole”.

Rehabilitācija nozīmējama individuāli pēc vajadzības – pārsvarā pacientēm pēc piena dziedzeru amputācijas un paduses limfadenektomijas (skat. **9.nodaļu** *Krūts vēža pacientu rehabilitācija*).

7. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS

7.1. Invazīvs krūts vēzis: I, IIA, IIB vai T3 N1 M0 stadija

7.1.1. Stadijas noteikšana un izmeklējumi

(skat.**1.algoritmu** INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: *Klīniskā stadija, izmeklējumi*)

Izmeklējumi

Ieteicamie pasākumi, kas ietilpst invazīvā krūts vēža diagnostikā un stadijas noteikšanā (t.sk. arī Latvijā):

- anamnēzes ievākšana;
- pacienta fizikāla izmeklēšana;
- laboratoriskie izmeklējumi – pilna asins analīze, aknu funkcionālās raudzes;
- abpusēja diagnostiska mamogrāfija;
- krūts izmeklēšanu ar ultraskaņas metodēm (ja nepieciešams);
- audzēja estrogēnreceptoru (ER) un progesteronreceptoru (PR) noteikšana,
- audzēja HER2 statusa noteikšana;
- patologa slēdziens (par histoloģisko atradi biopsijas materiālā);
- ģenētiskā konsultācija – ieteicama pacientiem ar augstu pārmantota krūts vēža risku;
- atsevišķos gadījumos veicama krūts MR (it īpaši pacientēm, jaunākām par 40 gadiem), lai izslēgtu iespējamo audzēju multicentriskumu, ja tiek apsvērta krūts saudzējoša terapija. Ierobežojumus krūts MR veikšanai nosaka lielais viltus pozitīvo atražu īpatsvars [41-43]. Tādēļ krūts MR izmantošana krūts vēža stadijas noteikšanā ir apsverama tām pacientēm, kam nav iespējams adekvāti novērtēt mamogrāfisko un ultrasonogrāfisko atradi (piemēram, sievietēm ar ļoti blīviem krūts audiem; sievietēm ar metastāzēm paduses limfmezglos un okultu primāro audzēju, kura iespējamā izcelsmes vieta ir krūts; lai novērtētu krūškurvja sienu) [44].

Fertilitāte

Daudzos epidemioloģiskos pētījumos ir pierādīts, ka grūtniecība pēc invazīva krūts vēža ārstēšanas nepalielina krūts vēža recidīva vai mirstības no tā risku [45]. Grūtniecību iznākums pēc krūts vēža ārstēšanas neliecina par iedzimtu defektu vai citu nopietnu bērnu slimību lielāku īpatsvaru. Tomēr krūts vēža ārstēšana, it īpaši ar citotoksiskiem preparātiem, var vājināt fertilitāti. Tādēļ ir pamatoti un piemēroti apsvērt fertilitātes saglabāšanu pirms krūts vēža terapijas uzsākšanas jaunām sievietēm, kuras vēlas dzemdēt bērnu pēc krūts vēža terapijas [46-50]. Nav augsta līmeņa pierādījumu par to, ka olnīcu funkcijas nomākšana (supresija) vai cita veida iejaukšanās samazinātu citotoksiskās ķīmijterapijas toksisko ietekmi uz olnīcām premenopauzē [51].

Fertilitāte un dzimstības kontrole pēc krūts vēža adjuvantas terapijas

- Visas pacientes premenopauzē ir jāinformē par ķīmijterapijas potenciālo ietekmi uz fertilitāti un jāuzdod jautājumi par viņu vēlēšanos attiecībā uz potenciālajām grūtniecībām nākotnē. Pacientēm, kuras vēlētos grūtniecības iestāšanos nākotnē, pirms ķīmijterapijas uzsākšanas būtu jāgriežas pie ginekologa vai ģimenes (vispārējās prakses) ārsta, kuri specializējušies fertilitātes jautājumos [50, 53].

- Lai gan ķīmijterapijas laikā vai pēc tās bieži vien iestājas amenoreja, ir redzams, ka lielākajai daļai sieviešu, jaunāku par 35 gadiem, mēnešreizes atsākas 2 gadu laikā pēc adjuvantās ķīmijterapijas pabeigšanas [52].
- Mēnešreizes un fertilitāte nav obligāti savstarpēji saistītas. Regulāru mēnešreizu trūkums, it īpaši, ja paciente lieto tamoksifēnu, ne vienmēr nozīmē neauglību. Un otrādi – menstruāciju esamība negarantē fertilitāti. Ir ierobežots datu daudzums par fertilitātes ilgstošu saglabāšanos pēc ķīmijterapijas.
- Pacientēm augļa drošības labad nebūtu vēlama grūtniecības iestāšanās staru terapijas, ķīmijterapijas vai endokrīnās terapijas laikā.
- Lai gan datu ir maz, vēža patientes būtu jāatrunā no hormonālas dzimstības kontroles neatkarīgi no hormonreceptoru statusa.
- Dzimstības kontroles alternatīvās metodes ir intrauterīnas spirāles, barjeras metodes vai, ja patientes nevēlas grūtniecību nākotnē, olvadu nosiešana vai vazektomija partnerim.
- Nav zināmi fertilitāti saglabājoši ķīmijterapijas varianti.
- Pēc krūts saudzējošas konservatīvas terapijas barošana ar krūti nav kontraindicēta. Tomēr šādas krūts producētā piena daudzums var nebūt pietiekams un tā kvalitāte var būt pazemināta, jo šajā krūts pienā var trūkt dažu nepieciešamo barības komponentu. Barošana ar krūti nav ieteicama aktīvas ķīmijterapijas un endokrīnās terapijas laikā.

Menopauzes definīcija

Klīniskajos pētījumos par krūts vēzi izmantotas dažādas menopauzes definīcijas. Kopumā menopauze tiek definēta kā menstruāciju galīga (permanenta) izbeigšanās, un šo terminu lieto, raksturojot spēcīgu un permanentu estrogēnu sintēzes samazināšanos olnīcās [NCCN vadlīnijas, sadaļa *Definition of Menopause*].

Pie pamatotiem menopauzes definēšanas kritērijiem pieder jebkurš no tālākminētajiem:

- agrāk veikta abpusēja ooforektomija;
- vecums 60 gadi un vairāk (≥ 60);
- vecums mazāks par 60 gadiem (< 60) un amenoreja pēdējos 12 vai vairāk mēnešus, kaut gan šajā laikā nav saņemta ķīmijterapija, tamoksifēns, toremifēns vai veikta olnīcu funkciju supresija un FSH un estradiols ir menopauzes līmenī;
- ja lieto tamoksifēnu vai toremifēnu līdz 60 gadu vecumam, tad FSH un estradiola līmenis plazmā atbilst tā līmenim menopauzē.

Nav iespējams runāt par menopauzi sievietēm, kuras saņem LHRH agonistus vai antagonistus. Ja sievietēm ir premenopauze, uzsākot adjuvantu ķīmijterapiju, amenoreja nav drošs menopauzes indikators, jo olnīcas funkcijas vēl var būt neskartas vai atsākušās, neraugoties uz anovulāciju/amenoreju pēc ķīmijterapijas. Apsverot aromatāžu inhibitoru lietošanu kā endokrīnās terapijas sastāvdaļu, šīm sievietēm ar terapijas inducētu amenoreju ir nepieciešami FSH un/vai estradiola līmeņa sērijveida mērījumi, lai pārliecinātos par menopauzi. [NCCN vadlīnijas, sadaļa *Definition of Menopause*]

Papildu izmeklējumi slimības I-IIB stadijā

Pacientiem ar slimību I-IIB stadijā atkarībā no pazīmēm un simptomiem var apsvērt papildu izmeklējumu veikšanu:

- kaulu scintigrāfija – indicēta pacientiem ar lokalizētām sāpēm kaulos vai paaugstinātu sārmainās fosfatāzes līmeni;
- diagnostiska CT krūškurvim – indicēta pacientiem ar plaušu simptomātiku;
- diagnostiska CT vai MR vēderdobumam – indicēta pacientiem ar paaugstinātu sārmainās fosfatāzes līmeni, izmaiņām aknu funkcionālo raudžu rezultātos, vēdera simptomātiku vai patoloģisku atradi vēderdobuma vai iegurņa orgānu fizikālās izmeklēšanas laikā.

NCCN vadlīnijās nav ieteikts izmantot PET vai PET/CT stadijas noteikšanai šiem pacientiem [54-59].

Latvijas apstākļos sākotnēji ieteicama vēderdobuma un mazā iegurņa orgānu izmeklēšana ar ultraskaņas metodēm.

Papildu izmeklējumi slimības IIIA stadijā (T3 N1 M0)

Pacientiem ar slimību IIIA stadijā (T3 N1 M0) ir apsverami papildu izmeklējumi:

- kaulu scintigrāfija vai PET ar kontrastvielu (NCCN **kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)) (skat. **1.algoritmu Invazīvs krūts vēzis: Klīniskā stadija, izmeklējumi**);
- diagnostiska CT vai MR vēderdobuma orgāniem;
- diagnostiska CT krūškurvim.

7.1.2. Lokāli reģionāla ārstēšana

Kirurģiska ārstēšana

*(skat. **2.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Lokāli reģionāla ārstēšana: slimības klīniskā stadija I, IIA vai IIB vai T3 N1 M0; 3.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Lokāli reģionāla ārstēšana: slimības klīniskā stadija I, IIA vai IIB vai T3 N1 M)***

Randomizētos pētījumos ir pierādīts, ka krūts vēža I un II stadijas pacientēm primāri veiktas mastektomijas ar paduses limfadenektomiju un krūts saudzējošas terapijas ar sektorālu rezekciju un paduses limfadenektomiju un visas krūts apstarošanu rezultāti ir līdzvērtīgi (NCCN **kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469)) [60-63].

Krūts saudzējoša operācija: īpaši apsvērumi staru terapijas lietošanā

Kontrindikācijas staru terapijai krūts saudzējošas operācijas gadījumā:

- Absolūtās kontrindikācijas:
 - agrāk veikta krūts vai krūškurvja sienas apstarošana;
 - grūtniecība;
 - ļaundabīga izskata difūzi mikrokalcināti vai aizdomas par tādu esamību;
 - plaši izplatīts audzējs, kuru nav iespējams ekscidēt veselo audu robežās, veicot vienu ādas griezienu un nodrošinot apmierinošu kosmētisku rezultātu;
 - audzēja šūnas rezekcijas līnijās (atlieku audzējs) [11].

- Relatīvās kontrindikācijas:
 - aktīva saistaudu slimība, kad skarta arī āda (it īpaši skleroderma un *lupus erythematoses*);
 - audzēji >5 cm (NCCN **kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem nr.469));
 - audzēja šūnu kompleksi (depozīti) rezekcijas līnijā (skat. **4.5.apakšnodalu Rezekcijas līniju novērtēšana invazīva krūts vēža gadījumā**) [11];
 - sievietes ar pierādītu krūts vēža attīstības ģenētisku predispozīciju vai aizdomām par to:
 - krūts saudzējošas terapijas gadījumā iespējams paaugstināts vēža recidīva risks slimajā krūtī vai vēža attīstība otrā krūtī (kontralaterāli);
 - riska mazināšanas nolūkā apsverama profilaktiska abpusēja mastektomija.

Sargmezglu noteikšana un rezekcija

Lai novērtētu paduses limfmezglu histoloģisko stāvokli un ķirurģiski precizētu slimības stadiju pacientiem ar krūts vēzi I vai II stadijā, kam paduses limfmezglos metastāzes klīniski nav konstatētas, ir ieteikts noteikt sargmezglus un veikt to rezekciju [40, 78-86].

Sargmezglu noteikšanu un rezekciju ir tiesīgi veikt speciālisti ar pieredzi sargmezglu noteikšanā un biopsijā – ķirurgi, radiologi terapeiti, kas specializējušies šajā jomā [87, 88]. Pacientiem ar slimību I vai II klīniskajā stadijā, kam nebija iespējama tūlītēja sargmezglu noteikšana, vēlams griezties ārstniecības iestādē, kur būtu iespējams noteikt sargmezglus un veikt galīgo paduses limfmezglu stāvokļa izvērtēšanu. Sargmezglu noteikšana un ekscīzija ir indicēta pacientiem bez klīniski konstatētām metastāzēm paduses limfmezglos vai bez audzēja šūnām jebkuru klīniski aizdomīgu paduses limfmezglu *core* vai adatas aspirācijas (FNA) biopsijas materiālā.

Ja pacientam, kam ir T1 vai T2 audzējs, 1-2 sargmezglos ir atrastas audzēja šūnas un nav bijusi neoadjuvanta terapija, tiek veikta krūts saudzējoša operācija un ir plānota visas krūts apstarošana, tiek ieteikts atturēties no paduses limfadenektomijas.

Pacientiem ar krūts vēzi III stadijā stadijas noteikšanai ir ieteicama I vai II līmeņa paduses limfadenektomija. Paduses limfadenektomija tāpat ir indicēta pacientiem, kam sargmezgla biopsijas laikā atrod vēža šūnas vairāk nekā 2 paduses limfmezglos. Tradicionāli I un II līmeņa paduses limfmezglu precīza stāvokļa noteikšanai ir nepieciešams histoloģiski izmeklēt vismaz 10 limfmezglos [90, 91]. Ja II līmeņa limfmezglos konstatē masīvas metastāzes, ir jāizmeklē arī III līmeņa paduses limfmezgli.

Tā kā nav konkrētu datu par labāku dzīvildzi paduses limfadenektomijas vai sargmezglu rezekcijas gadījumā, tad sargmezglu rezekcijas veikšanu var apsvērt pacientiem ar īpaši labvēlīgas norises audzējiem, pacientiem, kam adjuvantas sistēmiskas terapijas izvēli neietekmēs šīs procedūras rezultāti, gados vecākiem pacientiem un pacientiem ar nopietnām blakusslimībām. Ja netiek veikta paduses limfadenektomija vai paduses limfmezglu apstarošana, ir paaugstināts recidīva risks ipsilaterālajos limfmezglos [92].

Ja nav klīniskas un radioloģiskas norādes par paduses limfmezglu iesaisti patoloģiskajā procesā, paduses stāvokļa izvērtēšanai Latvijā būtu jāuzsāk sargmezgla noteikšana un ekscīzija.

Staru terapija

*(skat. **2.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Lokāli reģionāla ārstēšana: slimības klīniskā stadija I, IIA vai IIB vai T3 N1 M0; 3.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Lokāli reģionāla ārstēšana: slimības klīniskā stadija I, IIA vai IIB vai T3 N1 M)***

Tiek ieteikts veikt visas krūts apstarošanu, lai aptvertu lielāko daļu krūts audu; krūts apstarošana būtu veicama saskaņā ar kompjūtertogrammiski noteiktu terapijas plānu, lai ierobežotu sirds un plaušu apstarošanu un nodrošinātu primārā audzēja un operācijas ložas adekvātu pārklājumu. Tālākai plānošanai tiek ieteikts izmantot tādas tehnoloģijas un ierīces kā ķīļus, segmentus vai intensitātes modulētu staru terapiju (IMRT) [64]. Prospektīvos pētījumos ir novērtēti dozu/frakcijas režīmi gan 50 Gy 25 frakcijās 35 dienu laikā, gan 42,5 Gy 16 frakcijās 22 dienu laikā, un tie ir salīdzināmi attiecībā uz no slimības brīvo intervālu un kopējo dzīvildzi pētījumā par sievietēm ar krūts vēzi agrīnā stadijā bez metastāzēm reģionālajos limfmezglos un vidējo pēcārstēšanas novērošanas ilgumu 69 mēneši [65].

Randomizētajos pētījumos pierādīts, ka, apstarojot audzēja ložu ar papildu dozu (fotonu režīms, brahiterapija vai elektronu režīms), recidīvu veidošanās tieši krūtī notiek retāk [66, 67]. Apstarojot ar papildu dozu, pacientiem 40-59 gadu vecumā lokāla recidīva riska relatīva samazināšanās attiecīgajās vecuma grupās notika līdzīgi, bet gados jaunākām pacientiem bija daudz labāka lokālā kontrole. Ir pierādījumi par palielinātas dozas labvēlīgo efektu personām ar metastāzēm reģionālajos limfmezglos, limfovaskulāru invāziju vai nelielu rezekcijas līniju attālumu no audzēja malas. Tomēr papildu doza būtiski nepazemināja recidīva risku personām ar tīrām rezekcijas līnijām [68].

Pēc sektorālās rezekcijas un tai sekojošas visas krūts apstarošanas tiek ieteikts apsvērt audzēja ložas papildu apstarošanu. Staru terapija visai krūtij ar vai bez audzēja ložas papildu apstarošanas pēc sektorālās rezekcijas (lumpektomijas) ir pirmās kategorijas (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469)) ieteikums pacientiem ar metastāzēm reģionālajos limfmezglos un otrās kategorijas (**NCCN kategorija 2A** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)) ieteikums pacientiem bez metastāzēm reģionālajos limfmezglos augsta riska grupā (jaunākām par 50 gadiem un ar zemu diferencētu (*high-grade*) audzēju) [69]. NCCN vadlīnijās sniegts ieteikums pacientiem, kam izdarīta krūts saudzējoša operācija, veikt tādu pašu reģionālo limfmezglu apstarošanu kā pacientiem, kas saņēmuši staru terapiju pēc mastektomijas. Infraklavikulārā reģiona un supraklavikulārā reģiona apstarošana tiek rekomendēta pacientiem ar metastāzēm četros vai vairāk reģionālajos limfmezglos (**NCCN kategorija 2A** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)) un ir stingri apsverama, ja ir metastāzes 1-3 reģionālajos limfmezglos (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)). Piedevām ir jāapsver parasternālo limfmezglu apstarošana (**NCCN kategorija 2A** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)) [69].

Krūts saudzējoša ķirurģiska ārstēšana ir kontrindicēta pacientēm, (1) kuras agrāk saņēmušas vidēju vai augstu dozu staru terapiju krūtij vai krūškurvja sienai; (2) ir stāvoklī un varētu būt nepieciešama apstarošana grūtniecības laikā; (3) mamogrāfiski redz difūzus aizdomīgus vai ļaundabīga izskata mikrokalcinātus; (4) ir plaši izplatīta slimība, kuru nevar likvidēt, veicot lokālu ekscīziju ar vienu vienīgu griezienu un panākot apmierinošu kosmētisko rezultātu; (5) ir audzēja šūnas rezekcijas līnijās (pozitīvas

rezekcijas līnijas). Ja konstatētas audzēja šūnas rezekcijas līnijās, pacientēm parasti būtu veicama atkārtota ekscīzija (reekscīzija), lai rezekcijas līnijas būtu tīras (negatīvas). Ja pēc atkārtotas ekscīzijas/atkārtotām ekscīzijām rezekcijas līnijās joprojām konstatē audzēja šūnas, var būt nepieciešama mastektomija optimālai lokālai procesa kontrolei. Lai adekvāti novērtētu rezekcijas līnijas pēc sektorālās rezekcijas, tiek ieteikts atzīmēt ķirurģisko preparātu ņemšanas vietu un patologam aprakstīt audzēja lielumu, rezekcijas līniju mikroskopisko stāvokli un attālumu no audzēja malas, audzēja orientāciju un tipu (invazīvs vēzis vai DCIS) attiecībā pret tuvāko rezekcijas līniju.

Relatīvas kontrindikācijas krūts saudzējošai terapijai ir (1) aktīva saistaudu slimība (it īpaši skleroderma un *lupus*), kurā iesaistīta āda; (2) audzēji, lielāki par 5 cm (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)); (3) rezekcijas līnijas ar audzēja šūnu konglomerātiem. Pacientiem, kam konstatēti audzēja šūnu konglomerāti rezekcijas līnijās un netiek veikta atkārtota ekscīzija, ir jāapsver audzēja ložas papildu apstarošana augstākā dozā.

Dažos pētījumos ir ziņots, ka pēc pilnīgas krūts perēkļa ekscīzijas drīzāk veicama paātrināta daļēja krūts apstarošana (APBI), nevis pilnīga krūts apstarošana. NCCN ekspertu padome uzskata paātrinātu daļēju krūts apstarošanu (APBI) par pētāmu un mudina to lietot augstas kvalitātes prospektīvu klīnisko pētījumu ietvaros [70]. Amerikas Onkoloģiskās staru terapijas biedrība (ASTRO) norāda, ka, ja pacientes nav piemērotas pētījumam, atlasītām pacientēm ar krūts vēzi agrīnā stadijā var būt piemērota paātrināta daļēja krūts apstarošana (APBI) un tā ir salīdzināma ar visas krūts standarta staru terapiju [71]. Paātrinātai daļējai krūts apstarošanai (APBI) var būt piemērotas sievietes 60 gadu vecumā un vecākas, kuras nav zināmas kā BRCA 1/2 mutācijas nēsātājas un kam ir primāri ķirurģiski ārstēts ER-pozitīvs vienfokusa (unifokāls) krūts vēzis I stadijā. Vajadzētu būt invazīviem vadu (duktāliem) audzējiem vai labvēlīgai histoloģiskai atradei; audzējiem nevajadzētu būt saistītiem ar plašu intraduktālu (neinvazīvu) komponentu vai LCIS un to rezekcijas līnijām vajadzētu būt tīrām (negatīvām). Audzēja ložai tiek ieteikta brahiterapija 34 Gy 10 frakcijās 2 reizes dienā vai distances staru terapija fotonu režīmā 38,5 Gy 10 frakcijās 2 reizes dienā. Citas frakcionēšanas shēmas vēl tiek pētītas. Pētījumos ir norādīts, ka ASTRO stratifikācijas vadlīnijās var nebūt norādījumu par iespēju adekvāti noteikt IBTR pēc APBI [72, 73]. Novērošana pēc ārstēšanas ir ierobežota, un pētījumi turpinās.

Ne visām sievietēm 70 gadu vecumā un vecākām ir nepieciešama visas krūts apstarošana kā krūts saudzējošas terapijas sastāvdaļa. Pētījumā par ER-pozitīvu krūts vēzi I stadijā sievietēm, kam diagnosticēšanas brīdī bija 70 gadu un vairāk (≥ 70), pacientes tika nejaušīgi iedalītas dažādās pētījuma grupās (randomizētas), lai veiktu radikālu ekscīziju (*lumpectomy*) un visas krūts apstarošanu vai vienīgi radikālu ekscīziju, abās grupās lietojot tamoksifēnu 5 gadus. Grupā, kur pacientēm tika veikta radikāla ekscīzija (*lumpectomy*), visas krūts apstarošana un terapija ar tamoksifēnu, lokāli reģionāli recidīvi attīstījās 1% gadījumu, bet grupā, kur pacientēm tika veikta radikāla ekscīzija un terapija ar tamoksifēnu, – 4% gadījumu. Kopējā dzīvildze (*overall survival*), no slimības brīvais intervāls (*disease-free survival*) vai nepieciešamība veikt mastektomiju abās grupās neatšķīrās [75].

NCCN vadlīnijas pieļauj veikt krūts saudzējošu operāciju (ja histoloģiski ir tīras rezekcijas līnijas) + terapiju ar tamoksifēnu vai aromatāžu inhibitoru bez krūts apstarošanas 70 gadus vecām un vecākām ER-pozitīvām sievietēm ar T1 krūts vēzi bez

klīniski konstatējamām metastāzēm reģionālajos limfmezglos (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469)) [75]. Par kontralaterālās krūts mastektomijas ietekmi uz dzīvildzi ir maz datu [74].

Ir ieteikums 35 gadu vecām un jaunākām krūts vēža pacientēm premenopauzē, kuras ir zināmu BRCA1/2 mutāciju nesējas, apsvērt riska samazināšanas papildu stratēģiju pēc pienācīgas riska novērtēšanas un konsīlija. Izņemot vadlīnijās aprakstītās īpašās indikācijas, eksperti nerekomendē veikt profilaktisku pretējās puses (veselās) krūts mastektomiju pēc slimās krūts mastektomijas (skat. NCCN vadlīnijas par krūts vēža riska samazināšanu un NCCN vadlīnijas par Pārmantota Krūts un olnīcu vēža augsta riska novērtēšanu).

Ja pēc krūts saudzējošas operācijas ir indicēta adjuvanta ķīmijterapija, staru terapija ir veicama pēc ķīmijterapijas pabeigšanas [76, 77].

Kreisās puses krūts vēža vai bilaterāla krūts vēža gadījumā Latvijā tiek izmantota ar pacientes elpošanu sinhronizēta staru terapija, kas būtiski samazina jonizējošā starojuma dozu sirdij un plaušām un līdz ar to – staru terapijas izraisīto komplikāciju biežumu.

NCCN vadlīniju nodaļā *Invasive Breast Cancer* ir apkopoti staru terapijas principi (sadaļa *Principles of Radiation Therapy*), kuri tiek ievēroti arī Latvijā:

- Visas krūts apstarošana
- Krūškurvja priekšējās sienas apstarošana (t.sk. pēc krūts rekonstrukcijas)
- Reģionālo limfmezglu apstarošana
- Paātrināta daļēja krūts apstarošana (*Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI)*)
- Individualizētās staru terapijas (jonizējošā starojuma) pievades optimizācija
- Staru terapija pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas

Visas krūts apstarošana

Apstarojamais apjoms ir lielākā daļa krūts audu, un šo apjomu vislabāk iespējams noteikt, veicot gan klīnisko novērtēšanu, gan kompjūtertomoģrafiju (CT) terapijas plānošanai. Galvenie uzdevumi ir iespējami vienmērīgāka jonizējošā starojuma dozas sadale (distribūcija) un minimāla toksiska ietekme uz normālajiem audiem – to nodrošina, izmantojot dažādus tehnoloģiskos paņēmienus un ierīces kā, piemēram, ķīļus, segmentus un intensitātes modulētu staru terapiju (IMRT), sinhronizāciju ar elpošanu (*respiratory gating (RG)*), starošanas pozīciju, gulot uz muguras vai uz vēdera.

Krūtij jāsaņem apstarošana 45-50 Gy dozā (1,8-2 Gy frakcijā) vai 42,5 Gy dozā (2,66 Gy frakcijā). Pacientiem ar paaugstinātu risku (jaunākām par 50 gadiem vai ar citiem augsta lokālā recidīva attīstības riska faktoriem, zemi diferencētu audzēju) tiek ieteikta audzēja ložas apstarošana ar papildu devu (*boost*). To iespējams nodrošināt, veicot brahiterapiju vai distances staru terapiju elektronu vai fotonu režīmā. Standarta dozas ir 10-16 Gy (frakcijā 2 Gy). Apstarošana visos dozu režīmos ir veicama 5 dienas nedēļā (klasiskā frakcionēšana).

Krūškurvja priekšējās sienas apstarošana (t.sk. pēc krūts rekonstrukcijas)

Apstarojamais apjoms ir krūškurvja siena slimās krūts pusē, mastektomijas rēta un, ja iespējams, arī ķirurģisko drenu vietas. Atkarībā no tā, vai pacientēm ir vai nav veikta krūts rekonstrukcija, piemērotas ir dažādas apstarošanas metodes fotonu vai

elektronu režīmā. Veicama kompjūtertomoģrafijas (CT) trīsdimensiju plānošana, lai noteiktu plaušu un sirds apjomus un minimalizētu jonizējošā starojuma dozu blakusorgānos. Veicot apstarošanu fotonu režīmā, var izmantot audu ekvivalenta materiālu (bolus), lai nodrošinātu adekvātu jonizējošā starojuma dozu ādā.

Reģionālo limfmezģļu apstarošana

Apstarojamā apjoma noteikšanai terapijas plānošanā izmantojama kompjūtertomoģrafijas (CT) trīsdimensiju plānošana. Paraklavikulāro (supra- un infraklavikulāro) un padušu limfmezģļu atrašanās vieta un dziļums variē atkarībā no pacienta/pacienta konstitūcijas. Parasternālo limfmezģļu noteikšanai kā anatomisko orientieri izmanto a.parasternalis un v.parasternalis, jo tie parasti nav vizualizējami.

Apstarošanas doza ir 50-50,4 Gy – 1,8-2 Gy frakcijā (\pm rētai papildu doza 2 Gy frakcijā līdz pat 60 Gy kopīgai devai); apstarošana visos dozu režīmos ir veicama 5 dienas nedēļā. Parasternālie limfmezģļi ir jāapstaro, ja tajos ir klīniski vai histoloģiski verificētas metastāzes. Pārējos gadījumos parasternālo limfmezģļu profilaktiskā apstarošana ir ārstējošā radiologa terapeita (onkoloģijas staru terapeita) kompetencē. Visos gadījumos, kad tiek nozīmēta staru terapija parasternālajiem limfmezģļiem, terapijas plānošanā ir izmantojama kompjūtertomoģrafijas (CT) trīsdimensiju plānošana.

Paātrināta daļēja krūts apstarošana (APBI – accelerated partial breast irradiation)

Līdzšinējie pētījumi par paātrinātu daļēju krūts apstarošanu liecina, ka rūpīgi izvēlētajiem pacientiem ar krūts vēzi agrīnā stadijā lokālās kontroles varbūtība (*rates*) ir salīdzināma ar šo varbūtību pacientiem, kam veikta visas krūts standarta apstarošana. Tomēr ilgstoša novērošana ir ierobežota un pētījumi vēl turpinās. Pacientes tiek mudinātas piedalīties klīniskajos pētījumos. Ja nav piemērota pētījuma atbilstoši Amerikas Radiācijas onkoloģijas biedrības (*ASTRO – American Society for Radiation Oncology*) rekomendācijām, paātrināta daļēja krūts apstarošana varētu būt piemērota pacientiem 60 gadu vecumā un vecākiem, kam nav BRCA 1/2 mutāciju nesējas, kam veikta T1 N0 ER-pozitīva (estrogēnreceptorpozitīva) unifokāla vēža primāra ķirurģiska ārstēšana. Histoloģiski jābūt verificētam invazīvam vadu (duktālam) vai prognostiski labvēlīga histoloģiskā tipa vadu (duktālam) vāzim un nav jābūt saistībai ar EICs vai LCIS, un bez audzēja šūnām rezekcijas līnijās (negatīvas rezekcijas līnijas). Audzēja ložu var apstarot ar brahiterapiju 34 Gy 10 frakcijās 2 reizes dienā vai ar distances staru terapiju fotonu režīmā 38,5 Gy 10 frakcijās 2 reizes dienā. Citas frakcionēšanas shēmas pašreiz tiek pētītas.

Individualizētās staru terapijas (jonizējošā starojuma) pievades optimizācija

Ir svarīgi individualizēt jonizējošā starojuma pievadi un apsvērt tādus paņēmienus kā pacienta pozicionēšana apstarošanas laikā (t.i., guļus stāvokli uz vēdera vai muguras).

Staru terapija pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas

Ja saņemta neoadjuvanta ķīmijterapija, indikācijas staru terapijai un apstarojamos apjomus nosaka atbilstoši audzēja stadijai pirms ķīmijterapijas saņemšanas.

Minēto terapijas principu ievērošana ieteicama arī Latvijā.

7.1.3. Lielu lokāli izplatītu audzēju pirmsoperācijas ķīmijterapija (klīniskā stadija IIA un IIB un T3 N1 M0)

Pirmsoperācijas ķīmijterapija nav indicēta, kamēr nav apstiprināts invazīvs krūts vēzis. Pirmsoperācijas ķīmijterapija būtu apsverama sievietēm ar plašiem audzējiem klīniskajā IIA stadijā, IIB stadijā un T3 N1 M0, kuras atbilst krūts saudzējošas terapijas kritērijiem un vēlas veikt krūts saudzējošu terapiju. Pieejamajos klīniskajos pētījumos par pirmsoperācijas ķīmijterapiju norādīts, ka pirmsoperācijas periodā veicamas tikai *core* adatas biopsija vai FNA materiāla citoloģiska izmeklēšana. Tādēļ, saskaņā ar NCCN ekspertu padomes viedokli, pacientēm, kam paredzēta pirmsoperācijas ķīmijterapija, ir jāapsver krūts audzēja *core* biopsija un attēldiagnostikā saskatāmu marķieru izvietošana, lai noteiktu audzēja ložas demarkācijas līniju jebkuras turpmākās (pēc ķīmijterapijas) ķirurģiskās ārstēšanas gadījumam [96].

Sargmezglu noteikšana un rezekcija pirms neoadjuvantas ķīmijterapijas

(skat. 19.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Ķirurģiska paduses limfmezglu statusa noteikšana: I, IIA, IIB stadija un IIIA stadija T3, N1, M0)

Ja nav klīniski konstatējama metastāžu paduses limfmezglos, paduses limfmezglu izvērtēšana jāsāk ar sargmezglu noteikšanu un to biopsiju. Ja ir klīniski aizdomīgi paduses limfmezgli, ir ieteicams apsvērt *core* biopsijas vai FNA veikšanu šiem limfmezgliem, kā arī sargmezglu biopsiju, ja FNA vai *core* biopsijas materiālā neatrod audzēja šūnas [93].

Sargmezglu noteikšanu un rezekciju klasificē kā izvēles metodi, kurai dodama priekšroka, nosakot paduses limfmezglu stāvokli pirms pirmsoperācijas ķīmijterapijas sievietēm bez klīniski konstatējamām metastāzēm ipsilaterālajos paduses limfmezglos. Ja sargmezglos audzēja šūnas histoloģiski neatrod, var neveikt I-II līmeņa paduses limfadenektomiju. Ja sargmezglos histoloģiski atrod audzēja šūnas, galīgās ķirurģiskās ārstēšanas laikā ir jāveic I un II līmeņa paduses limfadenektomija. Ja pirms ķīmijterapijas nav veikta sargmezgla ekscīzija, galīgās ķirurģiskās ārstēšanas laikā ir jāveic I un II līmeņa paduses limfadenektomija (vai sargmezglu ekscīzija un I un II līmeņa paduses limfadenektomija, ja sargmezglos atrastas audzēja šūnas). Viltus negatīvo sargmezglu biopsiju īpatsvars ir neliels gan pirms, gan pēc ķīmijterapijas saņemšanas [83, 94, 95]. Tomēr joprojām pastāv iespēja, ka pēc ķīmijterapijas histoloģiski konstatējama pilnīga atbildes reakcija limfmezglu metastāzēs, kuras pirms tam netika atrastas klīniskajā izmeklēšanā. Tādēļ ir ieteicams izdarīt sargmezglu ekscīziju pirms ķīmijterapijas, jo tādējādi tiek iegūta papildu informācija lēmuma pieņemšanai par lokālu un sistēmisku terapiju. Ja sargmezglu rezekciju veic pēc pirmsoperācijas ķīmijterapijas, lokāla recidīva riska noteikšanai jāizmanto gan limfmezglu klīniskā stadija pirms ķīmijterapijas, gan histoloģiskā atrade limfmezglos pēc ķīmijterapijas saņemšanas. Plānojot pirmsoperācijas ķīmijterapijas stratēģiju, īpaša nozīme ir multidisciplinārās speciālistu vienības, t.sk. patologa, savstarpējai komunikācijai.

Ja uz pirmsoperācijas (neoadjuvanto) ķīmijterapiju ir pilnīga vai daļēja atbildes reakcija, pēc tās parasti veic lokālu ķirurģisku ārstēšanu – sektorālu rezekciju, ja iespējams, reizē nosakot arī paduses limfmezglu stāvokli. Ja sektorāla rezekcija nav iespējama vai arī ir diagnosticēta slimības progresija, veic mastektomiju reizē ar

ķirurģisku paduses limfmezglu stāvokļa noteikšanu un krūts rekonstrukciju (vai bez tās). Ķirurģiska paduses limfmezglu stāvokļa noteikšana var ietvert sargmezgla biopsiju vai I/II līmeņa limfadenektomiju. Ja sargmezgla biopsiju veic pirms pirmsoperācijas ķīmijterapijas un audzēja šūnas neatrod, tālāka paduses limfmezglu stāvokļa noteikšana nav nepieciešama; ja sargmezglā tiek atrastas audzēja šūnas, tad veic I/II līmeņa limfadenektomiju.

7.1.4. Staru terapija pēc mastektomijas

*(skat. **2.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Lokāli reģionāla ārstēšana: slimības klīniskā stadija I, IIA vai IIB vai T3 N1 M0; 3.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Lokāli reģionāla ārstēšana: slimības klīniskā stadija I, IIA vai IIB vai T3 N1 M0)***

Pacientiem ar metastāzēm reģionālajos limfmezglos

Trijos randomizētos klīniskos pētījumos ir pierādīts, ka labāka no slimības brīvā dzīvildze un kopējā dzīvildze ir gadījumos, kad veikta krūškurvja sienas un reģionālo limfmezglu apstarošana pacientiem, kam pēc mastektomijas konstatētas metastāzes paduses limfmezglos un izdarīta paduses limfadenektomija [158-162]. Šajos pētījumos pacientiem tika apstarota slimās puses krūškurvja siena un lokāli reģionālie limfmezgli. Pamatojoties uz šiem pētījumiem, pašreizējās vadlīnijās ir ieteikumi veikt apstarošanu pēc mastektomijas pacientiem ar metastāzēm četros vai vairāk paduses limfmezglos un stingri apsvērt apstarošanu pēc mastektomijas pacientiem ar metastāzēm 1-3 paduses limfmezglos. Divas retrospektīvas analīzes liecina, ka labums no staru terapijas bija tikai atsevišķiem pacientiem, kas saņēma pirmsoperācijas staru terapiju pirms mastektomijas [100, 101].

Ir ieteicams lēmumus par staru terapijas nozīmēšanu pacientiem, kas saņem neoadjuvantu ķīmijterapiju, pieņemt atkarībā no audzēja īpašībām pirms ķīmijterapijas saņemšanas, neatkarīgi no audzēja atbildes reakcijas uz pirmsoperācijas ķīmijterapiju (t.i., staru terapiju iesaka pacientiem ar slimību III klīniskajā stadijā un histoloģiski apstiprinātu pilnīgu atbildes reakciju uz neoadjuvantu ķīmijterapiju).

Pacientiem, kurām ir metastāzes četros vai vairāk paduses limfmezglos, ir būtiski paaugstināts slimības lokāli reģionāla recidīva attīstības risks. Šajā gadījumā profilaktiska krūškurvja sienas apstarošana būtiski samazina lokāla recidīva attīstības risku [61]. Tiek ieteikta krūškurvja sienas apstarošana pēc mastektomijas, pēc ķīmijterapijas un reģionālo limfmezglu apstarošana (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469)).

Ieteikums stingri apsvērt krūškurvja un supraklavikulārā rajona apstarošanu pacientiem ar metastāzēm 1-3 paduses limfmezglos pašreiz ir diskutabls [61, 97-99, 102]. Pacientiem ar metastāzēm 1-3 paduses limfmezglos un audzējiem, lielākiem par 5 cm, vai ar audzēja šūnām rezekcijas līnijā pēc mastektomijas būtu veicama krūškurvja sienas un supraklavikulārā rajona apstarošana.

Ir ieteicams arī stingri apsvērt staru terapiju ipsilaterālajam parasternālajam laukam pacientiem ar metastāzēm paduses limfmezglos (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)). Randomizētā NCIC-CTG MA.20 pētījuma rezultāti liecina, ka reģionālo limfmezglu papildu apstarošana samazina lokāli

reģionālā un attālinātā recidīva attīstības risku un uzlabo no slimības brīvo intervālu (*disease-free survival*) [69].

Apstarošana pēc mastektomijas būtu veicama, izmantojot staru terapijas plānošanu ar CT, lai nodrošinātu mazāku starojuma dozu sirdij un plaušām. Ieteicamais apstarojums ir 50 Gy pa 1,8-2,0 Gy frakcijā ipsilaterālajai krūškurvja sienai, mastektomijas rētai un drenāžas vietām. Mastektomijas rētu var papildus apstarot ar palielinātu staru dozu (piemēram, 2 Gy frakcionēti 5 dozās, parasti elektronu režīmā). Reģionālo limfmezglu apstarojuma doza ir 50 Gy pa 1,8-2,0 Gy frakcijā.

Pacientiem bez metastāzēm reģionālajos limfmezglos

Ja nav metastāžu reģionālajos limfmezglos, augsta lokāla recidīva riska paredzes faktori ir primārie audzēji, lielāki par 5 cm, rezekcijas līnijas nelielā attālumā (mazāk par 1 mm) no audzēja malas vai histoloģiski konstatējamās audzēja šūnas rezekcijas līnijās. Šādiem pacientiem ieteikts veikt krūškurvja sienas apstarošanu [103]. Būtu jāapsver arī slimās puses supraklavikulārā rajona un parasternālā rajona apstarošana (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)), it īpaši pacientiem ar neadekvātu paduses rajona novērtējumu vai plašu limfovaskulāru invāziju. Pēc mastektomijas staru terapija netiek ieteikta pacientiem, kam (1) bijušas tīras rezekcijas līnijas, (2) krūts audzējs bijis mazāks par 5 cm un (3) nav bijušas metastāzes paduses limfmezglos.

Tiek ieteikts lēmumus par staru terapijas nozīmēšanu pacientiem, kas saņem pirmsoperācijas ķīmijterapiju, pieņemt atkarībā no audzēja īpašībām pirms neoadjuvantās ķīmijterapijas neatkarīgi no audzēja atbildes reakcijas uz to.

Staru terapija pēc mastektomijas un krūts rekonstrukcija

Izvēle veikt staru terapiju pēc mastektomijas var ietekmēt lēmumus par krūts rekonstrukciju, jo, izdarot apstarošanu pēc mastektomijas, ievērojami palielinās implanta kapsulas kontraktūras veidošanās risks. Pēc mastektomijas staru terapijai var būt arī negatīva kosmētiskā ietekme uz tūlītēju autologu krūts rekonstrukciju ar audu lēveri, un tas var traucēt staru terapijas precizitāti, veicot tūlītēju rekonstrukciju gan ar autologiem audiem, gan ar implantiem. [105, 106]. Dažos pētījumos tomēr nav konstatēta izteikta pēc mastektomijas staru terapijas ietekme uz krūts kosmētisko izskatu [107]. Tomēr nav vienota viedokļa par to, kādai pieejai būtu dodama priekšroka šo pacientu grupā.

Minēto terapijas principu ievērošana ieteicama arī Latvijā.

7.1.5. Lokāla un lokāli izplatīta krūts vēža sistēmiska adjuvanta terapija

Lēmums par sistēmisku adjuvantu terapiju tiek pieņemts, novērtējot (1) paredzamo jutību pret konkrētu terapiju un ieguvumu no tās lietošanas un (2) individuālo recidīva risku. Tiek ņemtas vērā arī (1) paredzamās terapijas komplikācijas, (2) personas bioloģiskais vecums un (3) vispārējais veselības stāvoklis, (4) blakusslimības, kā arī (5) paša pacienta izvēle. Adjuvantu sistēmisku terapiju vēlams uzsākt 2-6 nedēļu laikā pēc operācijas, jo ir pierādīts, ka, uzsākot terapiju vēlāk, adjuvantās terapijas efektivitāte ir būtiski mazāka [108].

EBCTCG (*The Early Breast Cancer Trial's Collaborative Group*) pārskats liecina, ka adjuvanta ķīmijterapija un tamoksifēns krūts vēža pacientiem samazina recidīva un nāves risku visās vecuma grupās [109]. Tomēr vecums viens pats nevar būt noteicošais faktors, pieņemot lēmumu par vai pret adjuvantas ķīmijterapijas nozīmēšanu. Lēmumu par adjuvantu terapiju pieņem, novērtējot:

- slimības recidīva risku lokālas terapijas vienas pašas gadījumā,
- ieguvumu no adjuvantās terapijas,
- terapijas toksicitāti,
- pacienta blakusslimības.

Nav iespējams sniegt universālus ieteikumus ķīmijterapijas nozīmēšanai personām, vecākām par 70 gadiem; terapija tiek individualizēta atbilstoši personas vispārējam veselības stāvoklim un blakusslimībām.

Lai nozīmētu adjuvantu terapiju, notiek pacientu stratifikācija grupās atkarībā no jutības pret endokrīno terapiju un trastuzumabu. Turpmākā stratifikācija atkarīga no recidīva riska, ko nosaka anatomiski un patoloģiski riska faktori (*skat. 4.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒŽIS: Histoloģija. Hormonreceptoru statuss. HER-2 statuss. Sistēmiska adjuvantā terapija*). Nozīmīgākie faktori krūts vēža recidīva un nāves riska prognozēšanā ir:

- pacienta vecums;
- blakusslimības;
- audzēja lielums;
- malignitātes pakāpe (G);
- metastātisko paduses limfmezglu skaits;
- un, iespējams, HER2 ekspresija.

Pilnveidojoties DNS analīzēm, ir kļuvis iespējams krūts vēzi klasificēt atkarībā no gēnu ekspresijas profila [110]. Atkarībā no gēnu ekspresijas identificē piecus galvenos krūts vēža apakštipes [111-113]:

1. ER pozitīvs/HER2 negatīvs (luminālais A un luminālais B apakštipes).
2. ER negatīvs/HER2 negatīvs (bazālais apakštipes).
3. HER2 pozitīvs.
4. Audzēji, kuru gēnu ekspresijas profils ir līdzīgs normāliem krūts audiem.

Retrospektīvos pētījumos ir pierādīts, ka dažādiem gēnu ekspresijas apakštipiem raksturīga atšķirīga bezrecidīva dzīvildze un kopējā dzīvildze. Šiem apakštipiem, kuriem raksturīga noteiktu gēnu ekspresija, ir pierādīta korelācija ar ER, PR un HER2 ekspresiju imunohistoķīmiskā izmeklēšanā.

Rūpnieciski radīts tests *OncotypeDx* analizē 21 gēna ekspresiju, lietojot reversās transkriptāzes polimerāzes ķēdes reakciju, izmantojot no parafinā fiksētiem krūts vēža audiem izolētu RNS. Retrospektīvi analizējot divus pētījumus par sievietēm ar ER-pozitīvu invazīvu krūts vēzi bez metastāzēm paduses limfmezglos, ir pierādīts, ka ar šo testu iespējams noteikt recidīva risku kā nepārtrauktu, pastāvīgu (*continuous*) mainīgo lielumu un paredzēt atbildes reakciju uz terapiju ar tamoksifēnu un ķīmijterapiju ar CMF [114, 115].

Gēnu ekspresijas testā *MammaPrint* [116-122] izmanto 70 gēnu ekspresijas profilu svaigā saldētā krūts vēža audu paraugā, lai identificētu agrīna krūts vēža pacientes ar lielāku vēža metastazēšanās risku. FDA ir apstiprinājis *MammaPrint* testu

augsta vai zema recidīva/attālu metastāžu riska noteikšanai personām, jaunākām par 61 gadu, nevis adjuvantas sistēmiskas terapijas rezultāta paredzēšanai. Notiek prospektīvi pētījumi, lai novērtētu *OncotypeDx* un *MammaPrint* testu prognostisko un prediktīvo vērtību pacientēm ar agrīnu krūts vēzi, nosakot ieguvumus no adjuvantas ķīmijterapijas pacientēm ar vidēju risku [123, 124, 125].

Ja audzēji ir mazi (līdz 0,5 cm garākajā izmērā) un pacientēm **nav metastāžu reģionālajos (paduses) limfmezglos**, prognoze ir tik laba, ka ieguvums no adjuvantas terapijas ir minimāls, tādēļ to neiesaka lietot invazīva krūts vēža ārstēšanā. Lai mazinātu kontralaterāla krūts vēža risku, it īpaši ER-positīva krūts vēža gadījumā, var apsvērt hormonterapijas lietošanu.

Pacientēm ar invazīvu vadu vai daiviņu vēzi 0,6-1,0 cm diametrā bez metastāzēm reģionālajos limfmezglos formāli recidīva risks ir mazs, bet nelabvēlīgu prognostisko faktoru gadījumā apsverama adjuvanta ķīmijterapija. Par nelabvēlīgu prognozi liecina tādas pazīmes kā (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)) (*skat. 4.algoritmu*):

- audzēja invāzija asinsvados un limfvados,
- zema audzēja diferenciācija,
- pozitīva HER2 atrade un negatīva hormonreceptoru atrade.

Ķīmijterapijas un hormonterapijas izvēle šajā relatīvi zema riska grupā tiek balstīta uz prognozēto absolūtā riska mazināšanu un katram pacientam mērķa sasniegšanai pieļaujamo iespējamo terapijas toksicitāti.

Pacienti ar **metastāzēm reģionālos limfmezglos vai audzējiem, kuri lielāki par 1 cm**, ir kandidāti adjuvantai sistēmiskai terapijai (**NCCN kategorija 1** (*skat. 4.algoritmu*); **ESMO I, A** [108] (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469)).

Tiek nozīmēta adjuvanta ķīmijterapija un ER-positīvos gadījumos – arī adjuvanta endokrīnā terapija (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469)).

Adjuvanta endokrīnā terapija

(*skat. 4.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Histoloģija. Hormonreceptoru statuss. HER-2 statuss. Sistēmiska adjuvantā terapija; 20.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Adjuvanta endokrīnā terapija*)

Adjuvanta endokrīnā terapija ir indicēta visām pacientēm ar ER ekspresiju $\geq 1\%$ (**ESMO I, A** [108] (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469)) neatkarīgi no tā, vai pacientei nozīmēta ķīmijterapija un/vai mērķterapija [12, 108, 37, 38]. Medikamenta izvēle galvenokārt atkarīga no pacientes reproduktīvā statusa (ir menopauze vai nav). Ja nozīmēta gan ķīmijterapija, gan endokrīnā terapija, endokrīnā terapija uzsākama pēc ķīmijterapijas pabeigšanas.

Pacientēm **reproduktīvā vecumā ar ER-positīvu krūts vēzi** izvēles terapija ir tamoksifēns 5 gadus (**ESMO I, A** [108] (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469)).

Olnīcu funkcijas bloķēšanas nozīme ir neskaidra [126-128]. Olnīcu ablāciju panāk, veicot ovariectomiju vai olnīcu staru terapiju. Olnīcu funkcijas nomākšanai izmanto LHRH agonistus (goserelīna injekcija reizi mēnesī). Optimāls olnīcu funkcijas

supresijas ilgums nav zināms, parasti šo terapiju nozīmē 2-5 gadus [129]. Pacientēm, kurām tamoksifēns kontraindicēts, var nozīmēt tikai LHRH agonistus vai LHRH agonistus kombinācijā ar aromatāžu inhibitoriem (**ESMO II, C** [108] (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)).

Pētījumi par olnīcu supresiju/ablāciju pacientēm reproduktīvā vecumā salīdzinājumā ar CMF ķīmijterapiju demonstrē vienādu rezultātu pacientēm ar HR-pozitīviem audzējiem (**ESMO II, A** [108, 131] (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)). Lielāks ieguvums varētu būt tieši gados jaunākām pacientēm (vecumā līdz 40 gadiem) [130-138].

Pētījumos par olnīcu ablāciju/supresiju plus terapiju ar tamoksifēnu salīdzinājumā ar ķīmijterapiju vienu pašu netika novērota atšķirība recidīva riskos un dzīvildzēs abu terapijas veidu saņēmējām.

Pacientēm **menopauzē** pamatota izvēle ir aromatāžu inhibitori (AI) (gan steroīdie, gan nesteroidie) vai tamoksifēns. Pētījumos AI lietotājām novērots garāks bezrecidīva periods, bet nav novērotas nozīmīgas atšķirības dzīvildzē [108, 139, 40-43]. Aromatāžu inhibitorus var nozīmēt jau pašā sākumā vai pēc 2-3 gadus ilgas tamoksifēna lietošanas, vai kā adjuvantās hormonterapijas prolongēšanu pēc 5 gadu tamoksifēna lietošanas [44, 140]. Randomizētos adjuvantas terapijas pētījumos nav pierādīta nozīmīga efektivitātes vai toksicitātes atšķirība trīs dažādu aromatāžu inhibitoru preparātu lietošanas gadījumos. Pacientēm menopauzē tiek ieteiktas sekojošas terapijas stratēģijas, kuras tiek ievērotas arī Latvijā:

1. Aromatāžu inhibitori 5 gadus (**NCCN kategorija 1** (skat. 20.algoritmu)
(pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469))

vai

2. Tamoksifēns 2-3 gadus un turpmākajā laika periodā – aromatāžu inhibitori:

- a) aromatāžu inhibitori 2-3 gadus, līdz pabeigta 5 gadu adjuvantā hormonterapija (**NCCN kategorija 1** (skat. 20.algoritmu); **ESMO I, B** [108] (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469));
- b) AI vēl 5 gadus pēc 2-3 gadu tamoksifēna terapijas (**NCCN kategorija 2B** (skat. 20.algoritmu) (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469));
- c) tamoksifēns 4,5-6 gadus, pēc tam aromatāžu inhibitori (AI) 5 gadus (**NCCN kategorija 1** (skat. 20.algoritmu) (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469))

vai

3. Tamoksifēns 5-10 gadus (**NCCN kategorija 1** (skat. 20.algoritmu)
(pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469)).

Lietojot tamoksifēnu un aromatāžu inhibitorus, blaknes ir atšķirīgas. Abas preparātu grupas var izraisīt karstuma viļņus, svīšanu naktīs un maksts sausumu. Aromatāžu inhibitoru gadījumā biežāk novēro ar muskuļu un skeleta sistēmu saistītus simptomus, osteoporozi un palielinātu kaulu lūzumu risku, bet tamoksifēna lietošana ir saistīta ar palielinātu endometrija hiperplāzijas, dzemdes ķermeņa vēža un dziļo vēnu trombozes risku.

Adjuvanta ķīmijterapija

(skat. **4.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Histoloģija. Hormonreceptoru statuss. HER-2 statuss. Sistēmiska adjuvantā terapija**)

Adjuvanta ķīmijterapija ir indicēta, ja:

- primārais audzējs ir lielāks par 1cm vai ir metastāzes reģionālajos limfmezglos (**NCCN kategorija 1** (skat. *4.algoritmu*); **ESMO I, A** [108] (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469));
- nav metastāžu reģionālajos limfmezglos un ir hormonreceptor**negatīvi** audzēji, kuri lielāki par 1 cm (**NCCN kategorija 1** (skat. *4.algoritmu*); **ESMO I, A** [108] (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469));
- nav metastāžu reģionālajos limfmezglos un ir hormonreceptor**pozitīvi** audzēji, kuri lielāki par 1 cm, kad pēc ķīmijterapijas rekomendē sekojošu endokrīno terapiju (**NCCN kategorija 1** (skat. *4.algoritmu*); **ESMO I, A** [108] (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469)).

Krūts vēža adjuvantajā terapijā var nozīmēt dažādas ķīmijterapijas shēmas.

Ieteicamās krūts vēža adjuvantās ķīmijterapijas shēmas ir:

- blīvās devās (*dose dense* (*dd*)) doksorubicīns un ciklofosfamīds reizi 2 nedēļās (*ddAC*) ar sekojošu paklitakselu reizi 2 nedēļās (*ddP*);
- *ddAC* ar sekojošu paklitakselu reizi nedēļā (*wP* (*weekly Paclitaxel*)) [141];
- *AC-wP* [142];
- docetaksels, ciklofosfamīds (*TC*) [143];
- aktīvas shēmas ir arī:
 - *AC*;
 - fluorouracils, doksorubicīns, ciklofosfamīds (*FAC/CAF*);
 - fluoruracils, epirubicīns, ciklofosfamīds (*FEC/CEF*);
 - epirubicīns, ciklofosfamīds (*EC*);
 - ciklofosfamīds, metotreksāts, fluoruracils (*CMF*);
 - *AC* ar sekojošu docetakselu reizi 3 nedēļās;
 - doksorubicīns, paklitaksels;
 - *FEC-docetaksels* vai *wP*;
 - docetaksels, doksorubicīns, ciklofosfamīds (*TAC*).

Adjuvanta anti-HER2 terapija

(skat. **4.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Histoloģija. Hormonreceptoru statuss. HER-2 statuss. Sistēmiska adjuvantā terapija; 18.algoritmu HER-2 noteikšanas principi**)

Trastuzumabs ir monoklonāla antivielā, kas piesaistās pie HER2 ekstracelulārā domēna. Trastuzumabs adjuvantajā terapijā ir indicēts HER2 pozitīva krūts vēža gadījumā [144-149].

Visi pētījumi par trastuzumaba adjuvantu lietošanu pierādīja, ka pacientēm, kuras adjuvantajā terapijā saņēma trastuzumabu, bija labāka bezprogresijas dzīvildze nekā tām, kuras trastuzumabu nebija saņēmušas. Apvienotā NSABP B31 un NCCTG 9831 pētījumu un HERA pētījuma rezultāti liecina, ka labāka dzīvildze ir augsta riska HER2-pozitīva krūts vēža pacientēm, kuras terapijā saņēmušas trastuzumabu. Ieguvums no trastuzumaba nav atkarīgs no ER statusa [147, 148].

Trastuzumabu iesaka visām pacientēm ar HER2-pozitīviem audzējiem, kuri lielāki par 1 cm (**NCCN kategorija 1** (skat. 4.algoritmu; 18.algoritmu); **ESMO I, A** [108] (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469)). Var apsvērt trastuzumaba nozīmēšanu arī pacientēm ar HER2-pozitīvu 0,6-1,0 cm lielu krūts vēzi bez metastāzēm reģionālajos limfmezglos [150, 151]. Ieteicamā shēma ir trastuzumabs 1 gadu, to uzsākot vienlaicīgi ar paklitakselu pēc AC ķīmijterapijas.

7.1.6. Lokāla un lokāli izplatīta krūts vēža sistēmiska neoadjuvanta terapija

(skat. **5.algoritmu** INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Pirmsoperācijas ķīmijterapijas vadlīnijas; **6.algoritmu** INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Pirmsoperācijas ķīmijterapija: Krūts un paduses novērtēšana; **7.algoritmu** INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Pirmsoperācijas ķīmijterapijas vadlīnijas. Primārā terapija. Atbildes reakcija; **8.algoritmu** INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Lokāli reģionāla ārstēšana: slimības klīniskā stadija I, IIA vai IIB vai T3 N1 M; **10.algoritmu** INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Lokāli izplatīta invazīva (neinflamatorā) krūts vēža pirmsoperācijas ķīmijterapija)

Absolūta indikācija pirmsoperācijas sistēmiskai terapijai ir krūts vēzis IIIA (izņemot T3 N1 M0), IIIB, IIIC stadijā. Šādos gadījumos standartterapija ir pirmsoperācijas ķīmijterapija ar antraciklīniem un ar vai bez taksāniem [152]. Pacientēm ar lokāli izplatītu HER2-pozitīvu audzēju pirms operācijas jāsaņem arī terapija ar trastuzumabu. Pirmsoperācijas ķīmijterapiju var nozīmēt arī pacientēm ar lieliem klīniskās IIA, IIB stadijas un T3 N1 M0 stadijas audzējiem, kurām iespējama krūti saglabājoša operācija, ja sistēmiskās terapijas rezultātā ir samazinājies primārā audzēja lielums. Ja pacientēm plāno neoadjuvanto terapiju, ir jāveic *core* biopsija un jāmarķē primārā audzēja vieta.

Nav pierādīts, ka pacientēm ar krūts vēzi II stadijā [153], kuras saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju, dzīvildze būtu labāka nekā pacientēm, kuras saņēma adjuvantu ķīmijterapiju (**ESMO II, C** [108] (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)).

Ja pēc dažiem neoadjuvantas ķīmijterapijas kursiem (1) nav panākta pietiekama atbildes reakcija, (2) tā ir minimāla vai (3) slimība progresē, nozīmējama alternatīva sistēmiska terapija ar sekojošu lokālu terapiju, parasti mastektomiju.

Pēc operācijas adjuvanti tiek pabeigta plānotā ķīmijterapija, ja visa plānotā ķīmijterapija nav saņemta pirms operācijas, ar sekojošu endokrīno terapiju sievietēm ar ER-pozitīvu krūts vēzi un trastuzumaba terapija līdz 1 gadam HER2-pozitīva audzēja gadījumā.

Neoadjuvanta ķīmijterapija

Ir pētītas vairākas neoadjuvantas terapijas shēmas. Shēmas, kuras akceptētas lietošanai adjuvantajā terapijā, ir pieņemamas arī neoadjuvantajā terapijā.

Neoadjuvanta endokrīnā terapija

Neoadjuvantu endokrīno terapiju var nozīmēt sievietēm menopauzē ar ER-pozitīvu krūts vēzi. Pētījumos salīdzināts objektīvās atbildes reakcijas biežums un krūti saglabājošas operācijas veikšanas biežums. Anastrozola vai letrozola lietošanas gadījumā objektīvā atbildes reakcija bija novērojama biežāk (**ESMO I, A** [108])

(pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)) nekā tamoksifēna lietošanas gadījumā.

Neoadjuvanta anti-HER2 terapija

*(skat. **4.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Histoloģija. Hormonreceptoru statuss. HER-2 statuss. Sistēmiska adjuvantā terapija; 18.algoritmu HER-2 noteikšanas principi)***

Pacientēm ar HER2-pozitīvu lokāli izplatītu krūts vēzi, kurām neoadjuvantai ķīmijterapijai tika pievienots trastuzumabs, daļējo atbildes reakciju (pCR) novēroja daudz biežāk nekā pacientēm, kuras trastuzumabu nebija saņēmušas [154-157]. Nav pārliecinošu datu par ieguvumu no dubultas HER2 blokādes [158].

Endokrīno terapiju un trastuzumabu var nozīmēt vienlaicīgi ar staru terapiju.

Neoadjuvantas/adjuvantas ķīmijterapijas shēmas bez trastuzumaba (visas atbilst NCCN kategorijai 1 (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469)) (skat. NCCN vadlīniju sadaļu "Neoadjuvanta/Adjuvanta ķīmijterapija" (Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy))

Shēmas, kam tiek dota priekšroka:

- AC (doxorubicin/cyclophosphamide) ik pēc 2 nedēļām, kam seko paklitaksels ik pēc 2 nedēļām;
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide) ik pēc 2 nedēļām, kam seko paklitaksels reizi nedēļā;
- TC (docetaxel un cyclophosphamide).

Citas shēmas:

- AC (doxorubicin/cyclophosphamide);
- FAC/CAF (fluorouracil/doxorubicin/cyclophosphamide);
- FEC/CEF (cyclophosphamide/epirubicin/fluorouracil);
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil);
- AC, kam seko docetaksels ik pēc 3 nedēļām;
- EC (epirubicin/cyclophosphamide);
- FEC/CEF, kam seko T (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide, kam seko docetaksels) vai (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide, kam seko paklitaksels reizi nedēļā);
- FAC, kam seko T (fluorouracil/doxorubicin/cyclophosphamide, kam seko paklitaksels reizi nedēļā);
- TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide).

Neoadjuvantas/adjuvantas ķīmijterapijas shēmas ar trastuzumabu^{1,2,3,4,5} (visas atbilst NCCN kategorijai 1 (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469)) (skat. NCCN vadlīniju sadaļu "Neoadjuvanta/Adjuvanta ķīmijterapija" (Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy))

Shēmas, kam tiek dota priekšroka:

- AC, kam seko T + vienlaikus ar trastuzumab (doxorubicin/cyclophosphamide, kam seko paklitaxel + trastuzumab, dažādi režīmi);
- TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab).

Citas shēmas:

- docetaxel + trastuzumab, kam seko FEC (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide);
- AC, kam seko docetaxel + trastuzumab.

Tikai neoadjuvanta ķīmijterapija:

- T + trastuzumab, kam seko FEC + trastuzumab (paclitaxel + trastuzumab, kam seko cyclophosphamide/epirubicin/fluorouracil + trastuzumab).

- ¹ Retrospektīvi dati liecina, ka ķīmijterapijas shēmas ar antraciklīniem var būt pārākas par shēmām bez antraciklīniem pacientēm ar HER-2 pozitīviem audzējiem.
- ² Pacientēm ar HER-2 pozitīviem audzējiem un metastāzēm paduses limfmezglos adjuvantajā terapijā ir jāiekļauj trastuzumabs (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469))). Trastuzumabu var dot vai nu vienlaikus ar paklitakselu AC/T shēmas sastāvā, vai arī pēc ķīmijterapijas pabeigšanas. Trastuzumabs nebūtu jādod vienlaikus antraciklīniem toksiskās ietekmes uz miokardu dēļ, izņemot gadījumos ar neoadjuvantu trastuzumaba+paklitaksela terapiju ar sekojošu CEF shēmu. Trastuzumabs būtu jādod vienu gadu (izņemot terapiju ar docetakselu + trastuzumabu, kam seko FEC shēma, kurā trastuzumabu dod 9 nedēļas), veicot sirds monitoringu, ievadot vai nu reizi nedēļā, vai ik pēc 3 nedēļām.
- ³ CMF un staru terapiju var dot vienlaikus, vai arī CMF var dot kā pirmo. Visas citas ķīmijterapijas shēmas dodamas pirms staru terapijas.
- ⁴ Tamoksifēns kā adjuvanta terapija būtu dodams pēc ķīmijterapijas.
- ⁵ Randomizētu klīnisko pētījumu dati liecina, ka taksānu pievienošana ķīmijterapijai ar antraciklīniem uzlabo terapijas rezultātus.

Ķīmijterapija krūts vēža pacientēm – BRCA1 gēna ciltstēva mutācijas nesējām

Pacientēm – BRCA1 mutācijas nesējām ir apsverama platīna preparātu iekļaušana ķīmijterapijas shēmās (šīs grupas preparātu lietošanai ir bijuši labi rezultāti klīnisko pētījumu ietvaros).

7.2. Invazīvs krūts vēzis: III stadija

7.2.1. Stadijas noteikšana un izmeklējumi

*(skat. **6.algoritmu** INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Pirmsoperācijas ķīmijterapija: Krūts un paduses novērtēšana; **9.algoritmu** Lokāli izplatīts invazīvs krūts vēzis. Klīniskā stadija, izmeklējumi; **10.algoritmu** INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Lokāli izplatīta invazīva (neinflamatora) krūts vēža pirmsoperācijas ķīmijterapija)*

Tādi izmeklējumi kā krūts MR, skeleta scintigrāfija (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)) un vēderdobuma diagnostiska CT (ar iegurņa CT vai bez tās) vai MR (visos gadījumos **NCCN kategorija 2A** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)) veicami atsevišķos gadījumos, ja vien nav simptomi vai konstatētas izmaiņas citos izmeklējumos. PET/CT arī ir izmantojama kā papildu izmeklējums neskaidros gadījumos (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)). Ja PET/CT izmeklējumos konstatē šaubīgas vai aizdomīgas vietas, ir jāveic to vietu biopsija diagnozes apstiprināšanai, ja vien iespējams, jo slimības izplatības izmaiņas var ietekmēt ārstēšanas kursu.

7.2.2. Operabls lokāli izplatīts krūts vēzis (klīniskā stadija T3 N1 M0)

Pacientus ar slimību III stadijā (klīniskā stadija T3 N1 M0) var tālāk iedalīt:

- 1) pacientus, kam diez vai būs iespējams ar tūlītēju ķirurģisku ārstēšanu veiksmīgi likvidēt visu veidojumu vai nodrošināt ilgtermiņa lokālu kontroli;
- 2) pacientus, kam varētu būt iespējams ar pamatotu tūlītēju ķirurģisku ārstēšanu nodrošināt tīras rezekcijas līnijas un ilgtermiņa lokālu kontroli.

7.2.3. Inoperabls lokāli izplatīts krūts vēzis (klīniskā stadija IIIA [izņemot T3 N1 M0], klīniskā stadija IIIB vai IIIC)

(skat. **10.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Lokāli izplatīta invazīva (neinflamatora) krūts vēža pirmsoperācijas ķīmijterapija**)

Pacientiem ar sākumā **neoperablu, neinflamatoru, lokāli izplatītu krūts vēzi**, sākotnējā standartterapija ir pirmsoperācijas ķīmijterapija ar antraciklīniem ar vai bez taksāniem [152]. **HER2-pozitīviem** pacientiem **ar lokāli izplatītu krūts vēzi** būtu jāsaņem sākotnējās ķīmijterapijas programma, kurā iekļauta trastuzumaba lietošana pirms operācijas. Lokālās ķirurģiskās ārstēšanas pamatā ir mastektomija.

Ja saņemta neoadjuvanta ķīmijterapija, indikācijas staru terapijai un apstarojamos apjomus nosaka atbilstoši audzēja stadijai pirms ķīmijterapijas saņemšanas.

Būtu jāapsver, vai pēc lokālas ķirurģiskas ārstēšanas pacientam ir pietiekami liels lokāla recidīva risks, lai attaisnotu krūškurvja (vai krūts) un supraklavikulāro limfmezglu apstarošanu. Ja ir skarti parasternālie limfmezgli, arī tie ir jāapstaro. Ja nav diagnosticētas metastāzes parasternālajos limfmezglos, var apsvērt parasternālo limfmezglu iekļaušanu apstarojamā laukā (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)). Adjuvantā terapija var ietvert arī plānotā ķīmijterapijas režīma kursa pabeigšanu, ja visi kursi nav saņemti pirms operācijas, un tam sekojošu endokrīno terapiju pacientiem ar hormonreceptorpozitīvu slimību. Ja audzējs ir HER2-pozitīvs, pilnīga trastuzumaba terapija būtu jāpabeidz viena gada laikā (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469)). Endokrīno terapiju un trastuzumabu var dot vienlaicīgi ar staru terapiju, ja ir indikācijas.

Pacientiem ar neoperablu audzēju III stadijā un slimības progresiju pirmsoperācijas ķīmijterapijas laikā ir apsverama paliatīva krūts staru terapija, lai mēģinātu uzlabot lokālo kontroli.

Par standartu uzskata tālāku sistēmisku adjuvantu ķīmijterapiju pēc lokālās terapijas visās pacientu apakšgrupās:

- pacientiem ar hormonreceptorpozitīviem audzējiem būtu pievienojams tamoksifēns (vai aromatāžu inhibitori pacientēm menopauzē);
- pacientiem ar HER2-pozitīviem audzējiem būtu pievienojams trastuzumabs.

Kontrole pēc slimības III stadijā ārstēšanas ir tāda pati kā pacientiem ar invazīvu krūts vēzi agrīnā stadijā.

Minēto terapijas principu ievērošana ieteicama arī Latvijā.

7.3. Novērošana pēc terapijas un kontrole

(skat. **11.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Klīniskā stadija, izmeklējumi**)

Novērošanu pēc terapijas vislabāk veic multidisciplinārās krūts vienības speciālisti; šajā novērošanā iekļauta:

- regulāra anamnēzes vākšana;
- fizikāli izmeklējumi ik pēc 4-6 mēnešiem pirmos 5 gadus pēc primārās terapijas un pēc tam reizi gadā;
- mamogrāfija reizi gadā.

Sārmainās fosfatāzes noteikšana un aknu funkcionālo raudžu veikšana netiek ieteikti kā rutīnas pasākumi [159-161]. Nav pārlicinošu pierādījumu par to, ka „audzēju marķieru” noteikšana krūts vēža gadījumā un rutīnas skeleta scintigrāfija, CT, MR, PET vai izmeklējumi ar ultraskaņu asimptomātiskiem pacientiem nevarētu uzlabot dzīvildzes rādītājus vai spēju paredzēt slimības recidīvu [57, 162].

Augsta riska abpusēja krūts vēža pacientēm, tādām kā BRCA 1/2 mutāciju nesējās, krūts MR veikšanu var apsvērt kā pēcterapijas novērošanas un kontroles metodi, jo ir ziņojumi, ka krūts vēža attīstības risks kontralaterālajā krūti pēc krūts saudzējošas terapijas sievietēm ar BRCA 1/2 mutācijām ir augstāks nekā pacientēm ar sporādisku krūts vēzi [163-165].

Pacientēm ar veselu dzemdi, kuras saņem tamoksifēnu adjuvanti, iesaka reizi gadā veikt ginekoloģiskus izmeklējumus un ātri novērtēt jebkurus izdalījumus no dzimumceļiem, jo sievietēm menopauzē, lietojot tamoksifēnu, ir palielināts endometrija vēža attīstības risks [166]. Asimptomātiskām sievietēm neiesaka veikt endometrija rutīnas biopsiju vai ultrasonogrāfiju.

Pēcārstēšanas novērošanā ir jāizvērtē, vai pacientes stingri ievēro medikamentozās terapijas, piem., endokrīnās terapijas, režīmu. Ar medikamentozo terapiju saistītās blakusparādības un pacienšu nepilnīga izpratne par labumu, ko sniedz regulāra zāļu lietošana, var novest pie nepilnvērtīgas režīma ievērošanas, kā rezultātā terapijas efektivitāte var būt mazāka [167]. Ir ieteikts ieviest vienkāršu stratēģiju šī režīma ievērošanas veicināšanai, piemēram, pacienšu tiešu iztaujāšanu ambulatoro apmeklējumu laikā, kā arī īsu, skaidru paskaidrojumu sniegšanu par regulāras zāļu lietošanas nozīmi un ilgstošākas endokrīnās terapijas terapeitisko nozīmi.

Pierādījumi liecina, ka veselīgs dzīvesveids var uzlabot krūts vēža ārstēšanas rezultātus. Optimāla vispārējā veselības stāvokļa un krūts vēža ārstēšanas rezultātu nodrošināšanai tiek ieteikts aktīvs dzīvesveids un optimāla ķermeņa svara uzturēšana (KMI 20-25).

Daudzām jaunām sievietēm pēc krūts vēža ārstēšanas saglabājas vai atjaunojas olnīcu funkcijas. Šīm sievietēm neiesaka lietot hormonālo kontracepciju neatkarīgi no audzēja hormonreceptoru statusa [168]. Tiek ieteiktas alternatīvas kontracepcijas metodes, tajā skaitā dzemdes spirāles, barjeru metodes un, ja turpmāk netiek plānota grūtniecība, *tuba uterina* nosiešana vai vazektomija partnerim. Nav vēlams barot zidaini ar krūti endokrīnās vai ķīmijterapijas laikā, jo tas rada risku bērnam. Pēc krūts saudzējošas terapijas krūts barošana nav kontrindicēta. Tomēr laktācija no apstarotās krūts var nebūt iespējama vai arī laktācijas apjoms var būt samazināts [168, 169].

Sievietēm, kuras adjuvanti lieto aromatāžu inhibitorus vai kurām ir traucētas olnīcu funkcijas pēc ārstēšanas, ir ieteicams novērot kaulu veselību, nosakot kaulu minerālo blīvumu sākumā un periodiski pēc ārstēšanas.

Krūts MR pārbaudes principi

(skat. NCCN vadlīniju sadaļu "Krūts MR izmeklēšanas principi" (Principles of dedicated breast MRI testing))

Nepieciešamais personāls, tehniskās iespējas un aprīkojums:

- Krūts MR izmeklējumi ir jāveic un jāinterpretē krūts attēldiagnostikas speciālistam, strādājot kopā ar multidisciplināro krūts vienību.
- Krūts MR izmeklējumu veikšanai ir nepieciešama pielāgota krūts dziedzera spole un radiologi diagnosti, kuri pārziņa optimālās izmeklēšanas sekvences un citas attēla interpretācijai nepieciešamās tehniskās detaļas un spēj veikt adatas biopsiju MR kontrolē un/vai ar marķieru (stieples/āķa) palīdzību lokalizēt ar MR konstatēto atradi.

Klīniskās indikācijas MR pielietojumam:

- Var lietot stadijas novērtēšanai, lai noteiktu vēža izplatību – multifokālu vai multicentrisku vēzi slimajā krūtī, vai izmantot kā kontralaterālās krūts vēža skrīningdiagnostikas metodi sākotnējās diagnostikas laikā (NCCN **kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)). Nav augsta ticamības līmeņa (*high-level*) datu, ka MR rezultātu izmantošana paātrinātu lēmuma pieņemšanu par lokālās terapijas izvēli un samazinātu lokālo recidīvu attīstības iespēju vai uzlabotu dzīvildzi [170].
- Var palīdzēt veikt krūts vēža novērtēšanu pirms un pēc neoadjuvantās terapijas, lai noteiktu slimības izplatību, atbildes reakciju uz ārstēšanu un krūts saudzējošas terapijas iespējamību.
- Var noderēt citu krūts slimību/procesu/stāvokļu noteikšanā sievietēm ar radioloģiski (mamogrāfiski) blīvām krūtīm.
- Var noderēt primārā krūts vēža identificēšanai pacientēm ar metastāzēm paduses limfmezglos vai krūtsgala Pedžeta slimību, kad krūts audzējs nav primāri konstatēts mamogrāfiski, ultrasonogrāfiski vai veicot fizikālu izmeklēšanu.
- Krūts MR attēlos bieži mēdz būt viltus pozitīva atrade, tādēļ lēmumi par ķirurģisku ārstēšanu nav balstāmi tikai un vienīgi uz MR atradi. Ir ieteicama audu papildu paraugu ņemšana (biopsija MR kontrolē) no MR identificētajām šaubīgajām vietām krūtī.
- Nav pierādīta MR lietderība novērošanā pēc ārstēšanas pacientēm ar agrāk konstatētu primāru krūts vēzi. Šī metodes lietošana būtu rūpīgi apsverama vienīgi tām pacientēm, kurām otra primārā vēža attīstības risks dzīves laikā būtu lielāks par 20% (loti atkarīgs no ģimenes anamnēzes), kā arī tām pacientēm, kurām ir pārmantota ģenētiska krūts vēža attīstības predispozīcija (BRCA1/2).

Latvijā invazīva krūts vēža ārstēšanu I un II stadijas, T3 N1 M0 slimības gadījumos lielākoties uzsāk ar operāciju, tomēr atsevišķos gadījumos, kad paciente vēlas krūts saglabājošu operāciju, ārstēšanu uzsāk ar sistēmisku terapiju (visbiežāk ķīmijterapiju). Veic krūts saglabājošu operāciju ar paduses limfmezglu stāvokļa izvērtēšanu, šo izvērtēšanu uzsākot ar sargmezgla noteikšanu un rezekciju. Ja

sargmezglis nav metastāžu, limfadenektomiju neveic, bet, ja tajos ir makrometastāze (>2 mm), izdara limfadenektomiju; ķirurģiskajai ārstēšanai lokālās kontroles nodrošināšanai seko adjuvanta staru terapija. Var veikt arī piena dziedzera amputāciju, izvērtējot sargmezglu, kā minēts iepriekš, un makrometastāzes (>2 mm) gadījumā izdara limfadenektomiju.

Pēc amputācijas var veikt gan vienmomenta, gan atliktas krūts rekonstruktīvas operācijas pēc ķīmijterapijas un/vai staru terapijas pabeigšanas.

Adjuvantu sistēmiska terapija tiek nozīmēta pacientēm atbilstoši iepriekš minētajām rekomendācijām, par pamatu ņemot:

- audzēja parametrus:
 - audzēja lielumu;
 - diferenciacijas pakāpi (G);
 - hormonreceptoru statusu;
 - HER2 receptoru statusu;
 - metastātisko limfmezglu skaitu;
- pacientes parametrus:
 - vecumu;
 - menopauzes statusu (esamību/neesamību);
 - blakusslimības.

Novērošana pēc terapijas un slimības kontrole Latvijā tiek veikta atbilstoši NCCN vadlīnijās sniegtajiem ieteikumiem.

7.4. Metastātisks vai recidivējošs krūts vēzis: IV stadija

7.4.1. Stadijas noteikšana un izmeklējumi

*(skat. **9.algoritmu** Lokāli izplatīts invazīvs krūts vēzis. Klīniskā stadija, izmeklējumi; **10.algoritmu** INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Lokāli izplatīta invazīva (neinflamatora) krūts vēža pirmsoperācijas ķīmijterapija; **11.algoritmu** INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Klīniskā stadija, izmeklējumi; **12.algoritmu** INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Recidīvi/IV stadija)*

Izmeklējumi

Metastātiska vai recidivējoša krūts vēža stadijas noteikšanas pasākumi (t.sk. arī Latvijā):

- anamnēzes ievākšana;
- pacienta fizikāla izmeklēšana;
- laboratoriskie izmeklējumi – pilna asins analīze, aknu funkcionālās raudzes;
- krūškurvja diagnostiska CT;
- skeleta scintigrāfija – būtu veicama skeleta daļām, kuras ir sāpīgas vai ar rentgenogrāfiski redzamām izmaiņām;
- vēderdobuma diagnostiskas CT apsvērsana (ar iegurņa diagnostisku CT vai bez tās) vai vēderdobuma MR;
- jebkura, it īpaši pirmā, recidīva biopsēšana un histoloģiska izmeklēšana (ja tā iespējama);
- PET/CT ar kontrastvielu (FDG) – veicama tikai atsevišķos gadījumos (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)) un

- visnoderīgākā ir gadījumos, kad standartizmeklējumu rezultāti ir šaubīgi vai aizdomīgi. Nav daudz pierādījumu (galvenokārt no retrospektīviem pētījumiem), kas pamatotu PET/CT izmantošanu terapijas plānošanā, nosakot slimības plašumu atsevišķiem pacientiem ar recidivējošu vai metastātisku slimību [57, 58, 171, 172];
- šaubīgo vai aizdomīgo vietu audu biopsija precīzas stadijas noteikšanai; pacientiem ar sākotnēji diagnosticētu metastātisku slimību IV stadijā vai slimības pirmo recidīvu biopsijas veikšana nodrošina metastātiskas/recidivējošas slimības un audzēja histoloģijas precīzu noteikšanu, biomarkieru noteikšanu un piemērotas ārstēšanas izvēli (precīzas stadijas noteikšanā šaubīgo vai aizdomīgo vietu audu biopsiju uzskata par vairāk piemērotu nekā PET/CT);
 - hormonreceptoru (ER un PR) un HER2 statusa atkārtota noteikšana gadījumos, kad (1) tas iepriekš nav bijis zināms, (2) bijis sākotnēji negatīvs vai (3) nav bijusi HER2 hiperekspressija. ER un PR pārbaudes rezultāti var būt negatīvi vai pozitīvi, un ir iespējama to atšķirība starp primāriem un metastātiskiem audzējiem [173, 174]. Šo atšķirību var izraisīt vairāki faktori: (1) slimības bioloģija, (2) audzēja heterogenitāte vai (3) nepietiekama analīzes precizitāte un atkārtošana, kā arī (4) atšķirīga iepriekšējās ārstēšanas ietekme uz audzēja šūnu klona apakštipiem [174]. Šāda rakstura atšķirības primāras un recidivējošas slimības receptoru statusā ir aprakstītas daudzos pētījumos [175-182].

Minēto izmeklēšanas principu ievērošana ieteicama arī Latvijā.

7.4.2. Slimības IV stadijā vai recidivējošas metastātiskas slimības ārstēšana (sistēmiska terapija)

Sistēmiska terapija pacientiem ar recidivējošu vai metastātisku krūts vēzi pagarina dzīvi un uzlabo dzīves kvalitāti, tomēr pilnīga izārstēšanās nav iespējama. Tādēļ priekšroka dodama mazāk toksiskai terapijai. Ja vien iespējams, izvēles metode ir endokrīnā terapija, nevis ķīmijterapija.

Terapiju izvēlas vispirms atkarībā no tā, ir vai nav metastāzes kaulos, tad atkarībā no hormonreceptoru un HER2 atrades.

Atbalsta terapija personām ar metastāzēm kaulos

*(skat. **13.algoritmu** INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Recidīvu vai slimības IV stadijā sistēmiska terapija; **14.algoritmu** INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Recidīvu vai slimības IV stadijā sistēmiska terapija. ER un/vai PR pozitīvs; HER-2 negatīvs vai pozitīvs; **17.algoritmu** INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Recidīva vai slimības IV stadijā endokrīnās terapijas kontrole)*

Terapija, kas ietekmē osteoklastu aktivitāti, samazina ar skeletu saistīto nevēlamo notikumu (kaulu lūzumi, sāpes, kuru gadījumā nepieciešama staru terapija, muguras smadzeņu nospieduma sindroms) iespēju [183-186]. Šādā nolūkā lieto bisfosfonātus (piemēram, zoledronskābe s. zoledronāts, ibandronāts, pamidronāts) un RANK ligandu denosumabu. Metastātiskajai slimībai jābūt apstiprinātai radioloģiski (Rtg, CT vai MR), pirms bisfosfonātu vai denosumaba terapijas uzsākšanas jānosaka kalcija, kreatinīna, fosfora un magnija līmenis asinīs. Vienlaicīgi ar bisfosfonātu terapiju pacientiem ir jālieto kalcijs 1200-1500 mg/dienā un D3 vitamīns 400-800 IU/dienā.

Terapija ir simptomātiska, tā neietekmē pacientu dzīvildzi. Optimālais terapijas ilgums nav zināms. Bisfosfonātu lietošana ir saistīta ar žokļa osteonekrozes risku.

Paliatīva endokrīnā terapija

Pacientēm, kurām ir ER un/vai PR-pozitīvi audzēji, sākotnēji ir ieteicama endokrīnā terapija.

Pacientēm menopauzē izvēles preparāti ir nesteroīdie aromatāžu inhibitori (letrozols, anastrozols) (**ESMO II, A** [270] (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)), steroīdais aromatāžu inhibitors (eksemestāns), ER modulētāji (tamoksifēns, toremifēns), fulvestrants, progestīni (megestrola acetāts), androgēni (fluoksimesterols) un estrogēns (etinilestradiols) lielā devā. Nav ieteikumu par endokrīnās terapijas secību pēc otrās līnijas terapijas saņemšanas.

Pacientēm, kuras nav saņēmušas antiestrogēnu terapiju vai pēc tās pagājis vairāk nekā gads, var izvēlēties aromatāžu inhibitorus, selektīvos ER modulētājus vai fulvestrantu. Dažos pētījumos aromatāžu inhibitori ir efektīvāki par tamoksifēnu, tomēr atšķirība nav liela [187-189], arī dzīvildzes atšķirība nav liela [190].

Pacientēm reproduktīvā vecumā var nozīmēt selektīvos ER modulētājus (tamoksifēns, toremifēns), LHRH agonistus (goserelīns, leuprolīds), ķirurģisku vai staru ovarektomiju, progestīnus (megestrola acetāts), androgēnus (fluoksimesterols) un estrogēnu (etinilestradiolu) lielā devā. Vairumam pacienšu reproduktīvā vecumā tiek nozīmēta olnīcu supresija vai ablācija kombinācijā ar endokrīno terapiju [191].

Pacientēm ar hormonreceptorpozitīvu krūts vēzi bieži veidojas rezistence pret endokrīno terapiju. Viens no rezistences mehānismiem pret endokrīno terapiju ir mTOR signālceļa aktivācija. Ir veikti vairāki randomizēti pētījumi, lai pētītu aromatāžu inhibitorus kombinācijā ar mTOR inhibitoriem [192, 193, 194]. Everolimus kopā ar eksemestānu ir pamatota izvēle pacientēm menopauzē ar ER-pozitīvu krūts vēzi, kurām slimība ir progresējusi pēc aromatāžu inhibitoru (AI) lietošanas.

Lai panāktu maksimālu terapijas efektu, dažādus endokrīnās terapijas preparātus var lietot secīgi.

Endokrīnā terapija sistēmiskas slimības gadījumā

Pacientēm premenopauzē ar estrogēnreceptorpozitīvu (ER+) slimību būtu veicama olnīcu ablācija/supresija (**ESMO I, B** [270] (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)) un kontrolējams reproduktīvās sistēmas fizioloģiskais stāvoklis.

Pacientēm postmenopauzē:

- nesteroīds aromatāžu inhibitors (anastrozols, letrozols);
- steroīdu aromatāžu inaktivators (eksemestāns)²;
- fulvestrants (*fulvestrant*);
- tamoksifēns (*tamoxifen*) vai toremifēns (*toremifene*);

² Viens vienīgs pētījums (BOLERO-2) par sievietēm ar hormonreceptorpozitīvu, HER-2 negatīvu metastātisku krūts vēzi un sākotnējo terapiju ar nesteroīdu aromatāžu inhibitoru demonstrēja labāku bezprogresijas dzīvildzi (progression-free survival), pievienojot everolimus (mTOR inhibitoru) eksemestānam (HR 0,43; 95% TI, 0,35-0,54; log-rank $P < 0,001$), un ar toksicitātes pieaugumu. Dzīvildzes analīze nav pieejama. Apsvērt everolimus pievienošanu eksemestānam sievietēm, kuras atbilst BOLERO-2 piemērotības kritērijiem.

- megestrola acetāts;
- fluoksimesterons (*fluoxymesterone*);
- etinila estradiols (*ethinyl estradiol*).

Paliatīva ķīmijterapija

(skat. **15.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Recidīva vai slimības IV stadijā sistēmiska terapija. ER un PR negatīvs; vai ER un/vai PR pozitīvs un rezistence pret endokrīno terapiju; HER-2 negatīvs**)

Indikācijas paliatīvai ķīmijterapijai:

- endokrīnās terapijas refraktāri (rezistenti) hormonreceptornegatīvi audzēji
- vai hormonreceptorpozitīvi audzēji, kuri progresē uz hormonterapijas fona.

Salīdzinājumā ar monokīmijterapiju polikīmijterapijas shēmu lietošanas gadījumos parasti objektīvā audzēja atbildes reakcija novērojama biežāk un ir ilgāks laiks līdz slimības progresijai. Tomēr polikīmijterapijas gadījumā toksicitāte ir lielāka, bet dzīvildzes palielinājums minimāls [195-199]. Lietojot secīgi atsevišķus ķīmijterapijas preparātus, samazinās iespēja pēc nepieciešamības reducēt ķīmijpreparātu devas.

Monokīmijterapijas izvēles preparāti ir antraciklīni (doksorubicīns, epirubicīns un pegilētais liposomālais doksorubicīns), taksāni (paklitaksels, docetaksels), antimetabolīti (kapecitabīns, gemcitabīns) un ne-taksānu mikrotubuļu inhibitori (eribulīns, vinorelbīns). Var nozīmēt arī ciklofosfamīdu, karboplatīnu, cisplatīnu, iksabepilonu.

Ieteicamas ir polikīmijterapijas shēmas FAC, FEC, AC, EC, CMF, docetaksels un kapecitabīns, gemcitabīns un paklitaksels, gemcitabīns un karboplatīns, paklitaksels un bevacizumabs.

Paliatīva anti-HER2 terapija

(skat. **16.algoritmu INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: Recidīva vai slimības IV stadijā sistēmiska terapija. ER un PR negatīvs; vai ER un/vai PR pozitīvs un rezistence pret endokrīno terapiju; HER-2 pozitīvs**)

Metastātiska HER2 pozitīva krūts vēža gadījumā ir ieguvums, lietojot HER2 mērķterapiju (**ESMO I, A** [270] (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)).

Pirmās līnijas terapija metastātiska HER2 pozitīva krūts vēža gadījumā – ieteicamās shēmas:

Pertuzumabs ir monoklonāla antivielas, kas bloķē no liganda atkarīgo HER2 receptora dimerizāciju. Pertuzumabs un trastuzumabs piesaistās dažādiem HER2 receptora epitopiem, to darbības mehānismi viens otru papildina. HER2-pozitīva audzēja gadījumā lietoti kopā, tie nodrošina labāku darbību pret audzēju nekā katrs atsevišķi [200, 201]. Randomizētā III fāzes klīniskā pētījumā pacientēm ar HER2-pozitīvu metastātisku krūts vēzi, kuras terapijā saņēma docetakselu, trastuzumabu un pertuzumabu, bezrecidīva dzīvildze [202] un kopējā dzīvildze [203] bija būtiski labākas nekā pacientēm, kuras saņēma docetakselu un trastuzumabu. Pertuzumabs, trastuzumabs un docetaksels ir ieteicamā pirmās līnijas shēma (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469)).

Citas shēmas:

Trastuzumabs kopā ar ķīmijterapiju [204] vai trastuzumabs monoterapijā [205, 206] ir nozīmējams pacientiem ar HER2-pozitīvu metastātisku krūts vēzi. Trastuzumabu var nozīmēt kopā ar paklitakselu un karboplatīnu [204, 207, 208, 209], docetakselu [208], vinorelbīnu [208] vai kapecitabīnu [210, 211] vai bez tiem. Pacientiem ar hormonreceptorpozitīvu metastātisku krūts vēzi kā sākumterapija piemērota ir hormonterapija.

Pacientiem ar metastātisku HER2-pozitīvu krūts vēzi, kuri iepriekš ir saņēmuši trastuzumabu, iesaka turpināt HER2 blokādi arī slimības progresijas gadījumā [212-213].

Ado-trastuzumabs emtansīns (T-DM1) ir antivielas un citotoksiska mikrotubuļu inhibitora konjugāts. Pacientiem, kas saņēma T-DM1, bezrecidīva dzīvildze un kopējā dzīvildze bija būtiski labāka nekā pacientiem, kas saņēma lapatinību un kapecitabīnu [214].

Efektīva ir arī terapija ar pertuzumabu un trastuzumabu [215] ar ķīmijterapiju (vinorelbīns vai taksāni) vai bez tās, ar kapecitabīnu un lapatinību [216] vai bez tiem, ar trastuzumabu un lapatinību [217, 218] vai bez tiem.

Pacientiem ar metastātisku krūts vēzi bieži mēdz būt multiorgānu bojājumi, kad lokālas apstarošanas, operācijas vai reģionālas ķīmijterapijas (piemēram, metotreksāts intratekāli leptomeningeālas karcinomatozes gadījumā) rezultātā iespējama simptomu mazināšanās vai izzušana.

Ķīmijterapija shēmas recidivējoša vai metastātiska krūts vēža³ gadījumā (skat. NCCN vadlīniju sadaļu "Ķīmijterapijas shēmas recidivējoša vai metastātiska krūts vēža gadījumā" (Chemotherapy regimens for recurrent or metastatic breast cancer))

Monoterapija, kam tiek dota priekšroka:

Antraciklīni

- doksorubicīns;
- pegilētais liposomālais doksorubicīns.

Taksāni

- paklitaksels.

Antimetabolīti

- kapecitabīns (capecitabine);
- gemcitabīns (gemcitabine).

Citi mikrotubuļu inhibitori

- vinorelbīns (vinorelbine);
- eribulīns (eribulin).

Monoterapija ar citiem preparātiem:

- ciklofosfamīds (cyclophosphamide);
- karboplatīns (carboplatin);
- docetaksels;
- ar albumīnu saistītais paklitaksels;
- cisplatīns (cisplatin);

³ Nav pārliciecinātu pierādījumu, ka shēmas ar kombinācijām ir pārākas par attiecīgu monoterapiju.

- epirubicīns (epirubicin);
- iksabepilons (ixabepilone).

Ķīmijterapijas kombinācijas:

- CAF/FAC (cyclophosphamide/doxorubicin/fluorouracil);
- FEC (fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide);
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide);
- EC (epirubicin/cyclophosphamide);
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil);
- docetaxel/capecitabine;
- GT (gemcitabine/paclitaxel);
- gemcitabine/carboplatin;
- paclitaxel/bevacizumab⁴.

Pirmās līnijas preparāti, kam tiek dota priekšroka HER-2 pozitīvas slimības gadījumā:

- pertuzumab + trastuzumab + docetaxel (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469));
- pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel.

Citi pirmās līnijas preparāti HER-2 pozitīvas slimības gadījumā:

- paclitaxel ± carboplatin;
- docetaxel;
- vinorelbine;
- capecitabine.

Preparāti, kam tiek dota priekšroka HER-2 pozitīvas slimības gadījumā, ja pacienti iepriekš ir saņēmuši trastuzumabu:

- ado-trastuzumab emtansine (**T-DM1**).

Citi preparāti HER-2 pozitīvas slimības gadījumā, ja pacienti iepriekš ir saņēmuši trastuzumabu:

- lapatinib + capecitabine;
- trastuzumab + capecitabine;
- trastuzumab + lapatinib (bez citotoksiskas terapijas);
- trastuzumab + citi preparāti.

Minēto ķīmijterapijas principu ievērošana ieteicama arī Latvijā.

⁴ Randomizēti klīniskie pētījumi par metastātisku krūts vēzi dokumentējuši, ka bevacizumaba pievienošana dažiem pirmās vai otrās līnijas ķīmijpreparātiem mazliet pagarina laiku līdz progresijai un uzlabo atbildes reakcijas līmeni, bet neuzlabo kopējo dzīvildzi. Ietekme uz laiku līdz progresijai dažādiem citotoksiskiem preparātiem ir atšķirīga, lielākā ietekme ir bevacizumabam kombinācijā ar paklitakselu reizi nedēļā.

Attālas recidīva vietas, kam nepieciešams apsvērt metastāžu lokālu terapiju

Lokālas klīnikas – smadzeņu metastāžu, leptomeningeālas slimības, dzīslenes metastāžu (*choroid metastases*), izsvīduma pleiras dobumā, izsvīduma perikarda dobumā, žultsceļu obstrukcijas, urīnceļu obstrukcijas, draudoša patoloģiska lūzuma, sirds kompresijas, lokalizētu sāpju kaulos vai mīksto audu slimības – gadījumā var būt indicēta operācija, staru terapija vai reģionāla ķīmijterapija (piem., intratekāli metotreksāts) pēc vajadzības.

7.4.3. Metastātiskas slimības monitorings (kontrolē)

(skat. NCCN vadlīniju sadaļu "Metastātiskas slimības monitoringa principi"
(Principles of monitoring metastatic disease))

Metastātiska krūts vēža ārstēšanas monitorings – tas ir plašs novērtējumu klāsts, un ir nepieciešams ārsts (onkologs ķīmijterapeits, ģimenes (vispārējās prakses) ārsts), lai integrētu dažādus atšķirīgus informācijas veidus, noteiktu ārstēšanas efektivitāti un pieņemamos toksicitātes līmeņus.

Monitoringā nepieciešamā informācija (t.sk. arī Latvijā):

- pacienta tiešie novērojumi, tajā skaitā simptomi, fiziskās aktivitātes statuss (*performance status*), svara izmaiņas;
- pacienta fizikālie izmeklējumi;
- laboratoriskie izmeklējumi – sārmainā fosfatāze, aknu funkcionālās raudzes, asinsanalīze un kalcija līmenis;
- rentgenoloģiskā attēldiagnostika;
- funkcionālā attēldiagnostika;
- vajadzības gadījumā – audzēja biomarkieru noteikšana asinīs.

Monitoringa rezultāti tiek kopumā klasificēti kā (1) atbildes reakcija uz terapiju, (2) stabila slimība, (3) neskaidrs slimības statuss vai (4) slimības progresija. Ārstam parasti ir jānovērtē un jāsabalansē daudz dažādi informācijas veidi, lai noskaidrotu, vai slimība tiek kontrolēta un vai terapijas toksicitāte ir pieņemama. Reizēm šī informācija var būt pretrunīga.

Ir ieteicams ziņojumos par atbildes reakciju, stabilitāti un slimības progresiju lietot plaši pieņemtus kritērijus – tādus kā RECIST kritērijus [219] un PVO kritērijus, [220], kā arī vienmēr lietot vienu un to pašu novērtēšanas metodi. Piemēram, ja sākotnēji izmaiņas atrastas, veicot diagnostisku krūškurvja CT, tad monitoringa laikā šis izmeklējums ir jāatkārto.

Izmeklējumu atkārtēšanas optimālais biežums nav noteikts un tas primāri ir balstīts galvenokārt uz krūts vēža klīniskajos pētījumos lietotajām monitoringa stratēģijām. Monitoringa biežumam ir jāsabalansē vajadzība noteikt slimības progresiju, izvairīties no jebkuras neefektīvas terapijas izraisītas nevajadzīgas toksicitātes un resursu izmantošanas. 11.tabulā uzskaitīti NCCN vadlīniju sadaļā *Metastātiskas slimības kontroles principi (Principles of monitoring metastatic disease)* minētie galvenie ieteikumi par monitoringa biežumu un veidu kā pamatfaktoriem pirms jaunas terapijas uzsākšanas, citotoksiskās ķīmijterapijas un endokrīnās terapijas efektivitātes kontrolei un novērtēšanai, ja ir pierādījumi par slimības progresiju. Ir norādīts, ka pacientiem ar ilgstoši stabiliu slimību monitoringa biežums ir samazināms. Šos norādījumus var

modificēt individuāli katram pacientam, balstoties uz slimības lokalizāciju, slimības bioloģiju, terapijas ilgumu utt., izmantojot klīnisko novērtējumu, it īpaši ilgstoši stabilas slimības vai atbildes reakcijas gadījumā. Slimības aktivitātes atkārtota noteikšana būtu veicama pacientiem ar jauniem slimības simptomiem un pazīmēm vai to pasliktināšanos neatkarīgi no laika intervāla kopš iepriekšējiem izmeklējumiem.

11.tabula. Ieteicamie kontroles intervāli pacientiem ar metastātisku slimību⁵

<i>Monitoringa veids</i>	<i>Bāzes terapija pirms jaunas terapijas saņemšanas</i>	<i>Ķīmijterapija</i>	<i>Endokrīnā terapija</i>	<i>Atkārtota stadijas noteikšana, ja ir bažas par slimības progresiju</i>
Simptomu novērtēšana	Jā	Pirms katra cikla	Ik pēc 2-3 mēnešiem	Jā
Fizikālie izmeklējumi	Jā	Pirms katra cikla	Ik pēc 2-3 mēnešiem	Jā
Fiziskās aktivitātes statuss	Jā	Pirms katra cikla	Ik pēc 2-3 mēnešiem	Jā
Ķermeņa masa	Jā	Pirms katra cikla	Ik pēc 2-3 mēnešiem	Jā
Bioķīmiskās analīzes, pilna asins analīze	Jā	Pirms katra cikla	Ik pēc 2-3 mēnešiem	Jā
CT krūškurvim/ vēderdobumam/ iegurnim	Jā	Ik pēc 2-4 cikliem	Ik pēc 2-6 mēnešiem	Jā
Kaulu scintigrāfija	Jā	Ik pēc 4 cikliem	Ik pēc 4-6 mēnešiem	Jā
PET/CT	Pēc izvēles	Nav zināms	Nav zināms	Pēc izvēles
Audzēju marķieri	Pēc izvēles	Pēc izvēles	Pēc izvēles	Pēc izvēles

Pacientu simptomu un vēža smaguma kontrolei metastātiska krūts vēža ārstēšanas laikā ir nozīme nosakot, vai ārstēšanai ir labvēlīgs efekts un vai pacientiem nav toksicitātes parādību no neefektīvas terapijas.

Slimības progresijas noteikšana:

Ir nepieciešami neapstrīdami slimības progresijas pierādījumi – viens no minētajiem faktoriem vai vairāki, lai noteiktu slimības progresiju neefektīvas terapijas rezultātā vai pret lietoto terapiju iegūtās rezistences dēļ. Slimības progresiju var noteikt, ja ir pierādījumi par slimības attīstību vai pasliktināšanos jau agrāk zināmajās ķermeņa vietās un/vai jaunu metastāžu rašanos.

Atrade, kas liecina par slimības progresiju:

- tādu simptomu kā sāpes vai elpas trūkums intensitātes pieaugums;
- fizikālo izmeklējumu rezultāti liecina par slimības pasliktināšanos vai jaunu slimību;
- fiziskās aktivitātes spēju samazināšanās;
- neizskaidrojams svara zudums;
- pieaug sārmainās fosfatāzes, ALAT, ASAT vai bilirubīna līmenis;
- hiperkalciēmija;
- izmeklējot radioloģiski, jauna patoloģiska atrade vai agrākās patoloģiskās atrades izmēru palielināšanās;

⁵ Ja slimība ir ilgstoši stabila, monitoringa biežumu var samazināt.

- izdarot funkcionālos attēldiagnostiskos izmeklējumus (piemēram, kaulu scintigrāfiju, PET/CT), konstatē jaunas patoloģisku pārmaiņu vietas;
- audzēja marķieru (piemēram, CEA, CA15-3, CA27.29) līmeņa pieaugums⁶.

Objektīvo kritēriju izmantošana atbildes reakcijas/slimības stabilitātes/slimības progresijas noteikšanā:

- Visprecīzākie slimības aktivitātes vērtējumi parasti ir tad, kad sērijveidā un regulāri tiek atkārtoti agrākie izmeklējumi, kuros bija konstatēta patoloģiska atrade. Vispār vienmēr būtu jālieto viena un tā pati vērtēšanas metode (piemēram, ja patoloģija tika konstatēta krūškurvja CT, tad monitorings veicams, atkārtoti izdarot krūškurvja CT).
- Visos sērijveida izmeklējumos būtu veicami dažādu patoloģisko pārmaiņu mērījumi dinamikā. Tādēļ tiek veicināta tādu objektīvu un plaši pieņemtu kritēriju kā atbildes reakcija, slimības stabilitāte un progresija izmantošana – tie ietverti arī vadlīnijās „Atbildes novērtēšanas kritēriji solīdu audzēju gadījumā (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)*)” (*Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247*) – un PVO kritēriji (*Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, and Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981;47:207-214*);
- Funkcionālā attēldiagnostika, piemēram, skeleta scintigrāfija un PET, ir īpaši problemātiska atbildes reakcijas novērtēšanā:
 - izmeklējot kaulus, atbildes reakcijas gadījumā ir iespējams palielinātas aktivitātes uzplaiksnījums attēlā, ko var kļūdaini interpretēt kā slimības progresiju, it īpaši pirmajā kontroles attēlā pēc jaunas terapijas uzsākšanas;
 - PET ir problemātiska, jo trūkst reproducējama, apstiprināta un plaši pieņemta standartu komplekta slimības aktivitātes novērtēšanai.

Latvijā pacientiem ar metastātisku krūts vēzi parasti tiek uzsākta paliatīva sistēmiska terapija. Staru terapiju pielieto simptomātiskos nolūkos verificētu attālu metastāžu gadījumos. Ķirurģisku ārstēšanu var veikt ļoti rūpīgi atlasītiem pacientiem paliatīvā nolūkā un dzīves kvalitātes uzlabošanai (piemēram, audzēja liela apjoma vai eksulcerācijas gadījumā).

⁶ Audzēja marķieru (piemēram, CEA, CA15-3, CA27.29) līmeņa paaugstināšanās liecina par audzēja progresiju, bet tas var notikt arī gadījumos, kad ir atbildes reakcija uz terapiju. Audzēju marķieru līmeņa viena paša paaugstināšanos būtu reti jāizmanto slimības progresijas noteikšanai. Izmānās kaulos bieži vien ir grūti novērtēt radioloģisko izmeklējumu plānajos griezumos vai šķēsgriezumos vai kaulu scintigrāfijas attēlos. Šo iemeslu dēļ simptomi un audzēja marķieru līmenis serumā var būt noderīgāki pacientiem ar metastātisko slimību, kas dominējoši ir kaulos.

8. RETIE GADĪJUMI

8.1. Pedžeta (*Paget*) slimība

(skat. **23.algoritmu** PEDŽETA SLIMĪBA (*Paget's Disease*) (1), **24.algoritmu** PEDŽETA SLIMĪBA (*Paget's Disease*) (2))

Krūtsgala Pedžeta (*Paget*) slimība ir reti sastopama krūts vēža forma, kurai raksturīga neoplastisko šūnu klātbūtne krūtsgala-areolas kompleksa (NAC) epidermā [221]. Visbiežākās šīs slimības izpausmes ir areolas ekzēma, asiņošana, izčūlojums, krūtsgala nieze. Diagnoze bieži vien ir novēlota dēļ retās saslimstības un līdzības ar citām dermatoloģiskām saslimšanām. 80-90% gadījumu ir vēža komponenti arī kādā citā krūts daļā [222-224]. Šiem asociētajiem vēžiem nav obligāti jābūt līdzās krūtsgala-areolas kompleksam, un tie var būt gan DCIS, gan invazīvs vēzis.

Izmeklējumi

Ja simptomi raisa aizdomas par Pedžeta slimību, ieteicamie pasākumi ir (t.sk. arī Latvijā):

- pilnīgas anamnēzes ievākšana;
- pacienta fizikāla izmeklēšana;
- krūts attēldiagnostiska izmeklēšana;
- krūtsgala-areolas kompleksa ādas biopsija visā epidermas biezumā, ietverot vismaz vienu daļu katra klīniski iesaistīta krūtsgala-areolas kompleksa;
- ja NAC biopsijā apstiprinās Pedžeta slimība, ir ieteicama krūts MR, lai noteiktu slimības plašumu un identificētu papildu slimību [224, 225].

Nav kategorijas 1 (pierādījumu līmeņa A pēc MK noteikumiem Nr.469) datu, kas specifiski attiektos uz Pedžeta slimības lokālu ārstēšanu. Sistēmiska terapija balstās uz jebkura asociēta vēža stadiju un bioloģiskajām īpašībām, un to apstiprina pierādījumu līmenis, kurš citēts atbilstošās stadijspecifiskas krūts vēža ārstēšanas vadlīnijās.

Tradicionāli Pedžeta slimības ārstēšana ir totāla mastektomija ar paduses limfadenektomiju. Pamatota izvēle joprojām ir totāla mastektomija neatkarīgi no asociēta krūts vēža esamības [223]. Dati liecina, ka apmierinošu lokālu kontroli var panākt ar krūts saudzējošu operāciju, tai skaitā ar jebkura asociēta vēža ekscīziju, nodrošinot tīras rezekcijas līnijas, līdztekus veicot krūtsgala-areolas kompleksa rezekciju ar sekojošu visas krūts apstarošanu [226-230]. Pēc krūts saudzējošas krūtsgala-areolas kompleksa rezekcijas un staru terapijas ar asociētu krūts vēzi vai bez tā recidīva risks ipsilaterālajā krūtī ir līdzīgs riskam pacientiem ar tipisku invazīvu vai *in situ* vēzi, kam veikta krūts saudzējoša operācija un staru terapija.

Ja Pedžeta slimības gadījumā nav asociēta vēža (t.i., nav palpējama veidojuma vai izmaiņu attēldiagnostiskos izmeklējumos), iesaka veikt krūts saudzējošu ķirurģisku ārstēšanu, rezecējot visu krūtsgala-areolas kompleksu un nodrošinot asociētajos krūts audos tīras rezekcijas līnijas.

Ja kaut kur krūtī ir asociētais vēzis, ķirurģiski ir jālikvidē krūtsgala-areolas komplekss, nodrošinot tīras rezekcijas līnijas, un jāveic perifēriskā vēža ekscīzija, izmantojot standarta krūts saudzējošu tehniku, lai nodrošinātu tīras rezekcijas līnijas. Nav nepieciešams likvidēt krūtsgala-areolas kompleksu un perifērisko vēzi vienotā blokā.

Mastektomija arī ir piemērota ārstēšanas metode, kaut arī šis krūts vēža formas gadījumā tā uzskatāma par ultraradikālu metodi.

Ja krūts saudzējošu terapiju lieto Pedžeta slimības ārstēšanā pacientiem ar asociētu DCIS un nav pierādījumu par invazīvu vēzi klīniskajos izmeklējumos, attēldiagnostiskajos izmeklējumos un skartā krūtsgala-areolas kompleksa ādas biopsijā visā ādas dziļumā, tad nav nepieciešams noteikt paduses limfmezglu stāvokli.

Ja krūts saudzējošā operācijā konstatēts arī invazīvs krūts vēzis vai DCIS, veicama sargmezgla biopsija un/vai paduses limfadenektomija. Tas ir tādēļ, ka mastektomijas substrātā galīgajā histoloģiskajā izmeklēšanā var atklāt invazīvu vēzi, kura gadījumā ir obligāta paduses limfmezglu stāvokļa izvērtēšana. Divos retrospektīvos pētījumos ir pierādīta augsta precizitāte sargmezglu noteikšanā Pedžeta slimības gadījumā [231, 232].

Ja pacientiem bijusi krūts saudzējoša ārstēšana, ir jāveic visas krūts apstarošana. Ja ir arī invazīvs krūts vēzis un metastāzes limfmezglos, ir veicama reģionālo limfmezglu lauku apstarošana tāpat kā jebkura cita krūts vēža gadījumā. Ir apsverama apstarošana ar papildu devu (*boost*) rezecētā krūtsgala-areolas kompleksa ložai un jebkura rezecētā asociētā vēža ložai, ja iespējams to veikt.

Asociēta invazīva krūts vēža gadījumā ir metastāžu attīstības risks, tādēļ ir nozīmējama adjuvanta sistēmiska terapija atbilstoši slimības stadijai un hormonreceptoru statusam. Sievietēm ar Pedžeta slimību, kuras saņēmušas krūts saudzējošu terapiju un kurām nav asociēta vēža, vai tām, kurām ir asociēts ER-pozitīvs DCIS, ir nozīmējams tamoksifēns riska samazināšanai.

8.2. Krūts vēzis un grūtniecība

(skat. **28.algoritmu KRŪTS VĒZIS GRŪTNIECĪBAS LAIKĀ**)

Grūtniecības laikā krūts vēzis ir reti sastopams. Tieši grūtniecības laikā krūts vēža pacientēm visbiežāk ir sastopamas metastāzes paduses limfmezglos un ir lielāks primārā audzēja izmērs. Histoloģiski audzēji ir zemu diferencēti (poorly differentiated), daudz biežāk tie ir ER/PR-negatīvi un apmēram 30% gadījumu – HER2-pozitīvi [233, 234]. Diagnoze bieži vien ir novēlota, jo ne pacientēm, ne ārstam nav aizdomu par ļaundabīgu audzēju.

Izmeklējumi

Ja ir aizdomas par krūts vēzi grūtniecēm, ir jāveic (t.sk. arī Latvijā):

- pacientes fizikāla izmeklēšana, pievēršot īpašu uzmanību krūtij un reģionālajiem limfmezgliem;
- mamogrāfija krūtij, izmantojot aizsargekrānu (ziņojumos ir teikts, ka precizitāte ir lielāka par 80%);
- krūts un reģionālo limfmezglu izmeklēšana ar ultraskaņu, lai novērtētu slimības plašumu un arī veiktu tēmētu biopsiju;
- aizdomīgā krūts veidojuma (audzēja vai limfmezgla) citoloģiska novērtēšana – priekšroka dodama *core* adatas biopsijai, bet var veikt arī adatas aspirācijas biopsiju (FNA).

Novērtējot krūts vēža stadiju grūtniecēm, ir jāvadās pēc slimības klīniskās stadijas. Izmeklējumiem jābūt tādiem, kas līdz minimumam samazinātu apstarojuma dozu auglim.

Ja T1-T2 audzēja gadījumā klīniski nekonstatē metastāzes reģionālajos limfmezglos,) ir veicami (t.sk. arī Latvijā):

- krūškurvja rentgenogrāfiski izmeklējumi (izmantojot aizsargekrānu);
- aknu un nieru funkciju novērtēšana;
- pilna asins analīze.

Ja klīniski konstatē metastāzes reģionālajos limfmezglos vai T3 krūts audzēju, ir veicami (t.sk. arī Latvijā):

- krūškurvja rentgenogrāfiski izmeklējumi (izmantojot aizsargekrānu);
- aknu un nieru funkciju novērtēšana;
- pilna diferencēta asins analīze;
- aknu izmeklējumi ar ultraskaņu;
- jāapsver sijājošās (skrīninga) MR veikšana bez kontrastvielas mugurkaula krūškurvja (torakālajam) un jostasvietas (lumbārajam) rajonam.

Metastāžu konstatēšana var mainīt ārstēšanas plānu un ietekmēt pacientes lēmumu par grūtniecības saglabāšanu.

Dzemdību datuma aprēķināšana palīdzēs plānot sistēmisko ķīmijterapiju. Nepieciešams novērtēt augļa un sistēmiskās terapijas mijiedarbības riskus, lai konsilijā varētu lemt par grūtniecības saglabāšanu vai pārtraukšanu.

Krūts saudzējoša operācija ir iespējama, ja staru terapiju var atlikt līdz pēcdzemdību periodam [235] un krūts saudzējošai terapijai grūtniecības laikā nav nelabvēlīgas ietekmes uz dzīvildzi [235, 236]. Ja operāciju veic 25.gestācijas nedēļā vai vēlāk, dzemdību speciālistiem ir jābūt līdzās un nekavējoties pieejamiem pēkšņas dzīvotspējīga augļa piedzimšanas gadījumā.

Indikācijas sistēmiskai ķīmijterapijai grūtniecēm ir tādas pašas kā pārējām krūts vēža pacientēm, tomēr ķīmijterapija nebūtu jānozīmē grūtniecības pirmā trimestra laikā. Plašākā pieredze ir antraciklīnu un alkilējošu ķīmijterapijas preparātu lietošanā grūtniecības laikā [237, 238]. Savāktie dati par ķīmijterapijas preparātu uzkrāšanos dzemdē liecina, ka pirmajā trimestrī ir vislielākais augļa attīstības traucējumu veidošanās risks [239, 240]. Grūtniecības laikā ķīmijterapija nav dodama vēlāk par grūtniecības 35. nedēļu vai ne tuvāk kā trīs nedēļas pirms plānotajām dzemdībām, lai izvairītos no potenciālām hematoloģiskām komplikācijām dzemdību laikā.

Par trastuzumaba lietošanu grūtniecības laikā ir tikai gadījumu apraksti [241-248]. Ja ir indicēta trastuzumaba lietošana, tas jādara pēcdzemdību periodā; netiek rekomendēta tā lietošana grūtniecības laikā.

Grūtniecības laikā ir kontraindicēta endokrīnā terapija un staru terapija. Ja ir indikācijas to lietošanai, tās jāuzsāk pēcdzemdību periodā.

8.3. Inflamators krūts vēzis

(skat. **22.algoritmu INFLAMATORS KRŪTS VĒZIS (2)**)

Inflamators krūts vēzis ir reti sastopama, agresīva krūts vēža forma (piemēram, ASV tā sastopama 1-6% visu krūts vēža gadījumu) [249, 250]. Inflamators krūts vēzis tiek diagnosticēts klīniski – ir nepieciešama vismaz vienas trešdaļas vai vairāk krūts ādas eritēma un ādas tūska (*peau d'orange*) un palpējama eritēmas robeža.

Inflamators krūts vēzis parasti ir hormonreceptornegatīvs un ir biežāk HER2-positīvs nekā parasts vadu krūts vēzis. Inflammatora krūts vēža gēnu ekspresijas profilēšanas pētījumos ir pierādīts, ka inflamatoram krūts vēzim mēdz būt visi apakštīpi, bet visbiežāk ir sastopams bazālais vēzis un vēzis ar HER2 hiperekspressiju [251-254].

Saskaņā ar *AJCC Cancer Staging Manual 7*.redakciju [4] inflamatoro krūts vēzi klasificē kā IIIB, IIIC vai IV stadijas krūts vēzi atkarībā no reģionālo limfmezglu izmaiņu pakāpes un attālo metastāžu esamības/neesamības. Primāro inflamatoro krūts vēzi klasificē kā T4d pēc definīcijas, pat ja nav specifiska veidojuma krūtī. Attēldiagnostiskajos izmeklējumos var konstatēt ādas sabiezējumu un dažos gadījumos – zem tā esošu veidojumu. Lai gan tiek lietots termins „inflammators”, inflammatora krūts vēža raksturīgās īpatnības veidojas, audzēja embolam bloķējot ādas limfvadus. Lai gan vēža klātbūtnes novērtēšanai krūts audos un ādas limfvados ir nepieciešama biopsija, inflammatora krūts vēža diagnozes uzstādīšana balstīta uz klīnisko atradi un morfoloģisko verifikāciju (visbiežāk limfmezglos) [255, 256]. Jāveic diferenciāldiagnoze ar iekaisīgām krūts slimībām (N61 pēc SSK-10).

Hormonreceptorpozitīva inflammatora krūts vēža gadījumā prognoze ir nedaudz labvēlīgāka [253, 257], bet HER2 hiperekspressija ir saistīta ar sliktu prognozi [263, 258].

Inflammatora krūts vēža gadījumā pacientēm ir jāsaņem kombinēta terapija, pirmsoperācijas ķīmijterapija ar sekojošu ķirurģisku ārstēšanu (mastektomiju) un staru terapiju [249].

Standartterapija ir pirmsoperācijas ķīmijterapija ar antraciklīniem un taksāniem [259]. Visu plānoto ķīmijterapiju vēlams pabeigt pirms mastektomijas, tomēr, ja tas nav izdarīts, terapiju pabeidz pēc operācijas.

Visām pacientēm ar HR-positīvu inflamatoru krūts vēzi pēc ķīmijterapijas ir jāsaņem endokrīnā terapija.

Pacientēm ar HER2-positīvu audzēju trastuzumaba pievienošana ķīmijterapijai nodrošina izteiktāku atbildes reakciju [260-264].

Krūts vēzis: stadija T4d, N0-N3, M0

(skat. **21.algoritmu INFLAMATORS KRŪTS VĒZIS (1)**)

Izmeklējumi

Klīniski/histoloģiski apstiprinātas inflammatora krūts vēža diagnozes gadījumā ir rūpīgi jānosaka slimības stadija.

Inflamatorā krūts vēža stadijas noteikšanas pasākumi (t.sk. arī Latvijā):

- anamnēzes ievākšana (obligāti);
- pacienta fizikāla izmeklēšana;

- laboratoriskie izmeklējumi – t.sk. pilna asins analīze, trombocītu skaita noteikšana;
- patologa slēdziens par audzēja histoloģiju;
- audzēja hormonreceptoru un HER2 receptoru noteikšana pirms ķīmijterapijas – HER2 ir prediktīva nozīme, nosakot, kurām personām ar inflamatoru krūts vēzi būs labums no HER2 mērķterapijas;

gan audzēja histoloģijas, gan receptoru statusa aprakstīšanā tiek atzīts Amerikas Patologu koledžas (*College of American Pathologists (CAP)*) *Histopatoloģisko izmeklējumu apraksta protokols* (www.cap.org) un atbalstīts histoloģisko izmeklējumu kvalitātes audits [265];

Latvijā izmantojami šādi krūts operācijas materiālu un krūts un limfmezglu biopsijas materiālu izmeklēšanas protokoli:

- *Piena dziedera morfoloģiskās izmeklēšanas protokols* (skat. **1.pielikumu**);
 - protokols *Piena dziedera (limfmezgla) biopsijas materiāla mikroskopiska izmeklēšana* (skat. **2.pielikumu**).
- attēldiagnostika lokāli reģionālas slimības attēla iegūšanai un attālu metastāžu noteikšanai;
 - biopsija attēldiagnostikas kontrolē;
 - ja ir aizdomas par inflamatoru krūts vēzi, visām sievietēm ir jāizdara abpusēja diagnostiska mamogrāfija:
 - nepieciešamības gadījumā papildus – izmeklējumi ar ultraskaņu;
 - MR – vajadzības gadījumā;
 - lai noteiktu attālu metastāžu esamību asimptomātiskām pacientēm, ir jāveic:
 - aknu funkcionālās raudzes,
 - skeleta scintigrāfija
 - vai PET/CT ar kontrastvielu (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469); **NCCN kategorija 2A** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469) diagnostiskai krūškurvja CT, ja ir plaušu simptomātika).

Staru terapija

Pēc mastektomijas un pabeigtas plānotās ķīmijterapijas ir ieteicama staru terapija.

Sievietēm ar inflamatoru krūts vēzi ir liela lokāli reģionālo limfmezglu iesaistes iespēja. Lai samazinātu lokāla recidīva risku, tiek ieteikta staru terapija krūškurvim un supraklavikulārajam reģionam. Ja klīniski vai histoloģiski konstatē parasternālā(o) limfmezgla(u) iesaisti, ir jāapstaro arī parasternālais reģions. Ja klīniski vai histoloģiski nekonstatē parasternālā(o) limfmezgla(u) iesaisti, parasternālā reģiona apstarošana paliek staru terapeita ziņā (**NCCN kategorija 3** (pierādījumu līmenis C pēc MK noteikumiem Nr.469)). HER2-pozitīvas slimības gadījumā vienlaicīgi ar staru terapiju var dot trastuzumabu.

9. KRŪTS VĒŽA PACIENTU REHABILITĀCIJA

Pacientu rehabilitācija ir pasākumu kopa, kas palīdz pacientam pielāgoties jauniem dzīves apstākļiem pēc krūts vēža diagnosticēšanas. Līdztekus vēža specifiskajai terapijai vai arī pēc tās pabeigšanas pacientiem var piedāvāt:

- fizikālo medicīnu (masāžu, limfodrenāžu, elastīgo manžeti, rokas saitēšanu (ko veic otra persona) u.tml.);
- fizioterapiju (1) ar masāžas elementiem, (2) ar pozicionēšanas elementiem, (3) ar ergonomijas elementiem;
- medicīnisko profesionālo teipošanu (limfostāzes un sāpju mazināšanai, kustību amplitūdas palielināšanai);
- psiholoģisko palīdzību, t.sk. psihosociālo rehabilitāciju.

Galvenie rehabilitācijas aspekti:

- psihosociālais atbalsts pacientam un viņa tuviniekiem (pacienta informēšana par slimību un tās norisi);
- pacienta dzīves kvalitātes uzlabošana, tostarp arī fizikālās medicīnas, fizioterapijas, teipošanas izmantošana un fiziskā rehabilitācija (krūts ārējās protēzes, krūts rekonstruktīvās operācijas);
- ķirurģiskās ārstēšanas, staru terapijas un sistēmiskās terapijas (ķīmijterapija, hormonterapija) rezultātā radušos komplikāciju novēršana.

9.1. Psihosociālais atbalsts pacientam un viņa tuviniekiem

Onkoloģiskas slimības diagnozes paziņošana pacientam ir smags emocionāls pārdzīvojums, tādēļ to veic:

- mierīgos apstākļos un klusā telpā;
- atvēlot sarunai nepieciešamo laiku;
- pasniedzot informāciju vienkārši un godīgi;
- iedrošinot pacientu izpaust savas emocijas;
- atbildot pacientam ar iejūtību un empātiju;
- dodot plašu laika intervālu prognozēm;
- izvairoties no apgalvojuma, ka neko nevar darīt;
- atvēlot laiku situācijas izvērtēšanai;
- pārrunājot ārstēšanas iespējas;
- piedāvājot atbalstu sniegt ziņas citiem tuviniekiem (ģimenes locekļiem);
- nodrošinot informāciju par atbalsta pakalpojumiem;
- nodrošinot arī vizuālu informāciju.

Vairums pacientu vēlas zināt iespējami vairāk par savu slimību, bieži vien – tuvinieku vai tuvu draugu klātbūtnē [267]. Iespēja saprast savas slimības būtību un apspriest ar ārstu tālāko ārstēšanu pacientiem var būt pat svarīgāka par sākotnējo diagnozi [268]. Ziņa par smagu slimību izraisa pacientos trauksmes sajūtu, neskaidrība un nenoteiktība sarunā ar pacientu šo situāciju var ievērojami pasliktināt [269].

Informācija, kura būtu jāzina zināma krūts vēža slimniekam:

- slimības iespējamie iemesli un izplatība;
- izmeklēšanas un ārstēšanas plāns, tostarp arī informācija par potenciāliem ieguvumiem un iespējamām komplikācijām;
- informācija par iespējamām sekām, piekrītot vai atsakoties no ārstēšanas;

- ārstēšanai nepieciešamais laiks;
- iespējamās izmaksas;
- ārstēšanas ietekme uz sociālo uzvedību un seksuālajām attiecībām;
- tipiskas emocionālas reakcijas;
- ķirurģiskās ārstēšanas izraisītās pārmaiņas izskatā;
- kur iegūt speciālās aprūpes ierīces (krūts ārējās protēzes);
- kur iegūt papildu informāciju par vēža ārstēšanu;
- priekšrocības, kuras pacients iegūst, piedaloties klīniskos pētījumos.

9.2. Dzīves kvalitāte un tās uzlabošana

Vairāk nekā pusei krūts vēža pacientu mēdz būt psiholoģisks stress un diskomforts, trauksmes sajūta gan pēc operācijas, gan tālākajā ārstēšanas procesā un pēcārstēšanas novērošanas laikā, traucēta dzimumdzīve, stress saistībā ar vientulību, kropļojošas operācijas un ārējā izskata pārmaiņu izraisīts zems pašnovērtējums [268, 269].

Ārstēšanas komplikāciju novēršana

- Sāpju, audu rigiditātes un locītavu stīvuma, kustību ierobežojuma, limfas atces traucējumu/limfostāzes pazīmju izvērtēšana un fiziskās aktivitātes novērtēšana.
- Pacienta un viņa tuvinieku informēšana un izglītošana par pēcoperācijas komplikāciju veidošanos un to mazināšanu/novēršanu.
- Limfas atces traucējumu/limfostāzes un pleca locītavas specifiskā stīvuma/funkciju traucējuma gadījumā:
 - fizikālā medicīna (masāža, limfodrenāža, elastīgā manžete, rokas saitēšana u.tml.);
 - kompresijas pārsēji un apģērbs (piemēram, kompresijas piedurknes), vakuumsūkņi, lai novērstu papildu šķidruma uzkrāšanos audos;
 - fizioterapija (ar masāžas elementiem, ar pozicionēšanas elementiem, ar ergonomijas elementiem);
 - medicīniskā profesionālā teipošana (limfostāzes un sāpju mazināšanai, kustību amplitūdas palielināšanai);
 - ādas kopšana.
- Ar vēzi saistīta noguruma gadījumā:
 - fizikālā medicīna;
 - fizioterapija;
 - veselīgs dzīvesveids – atteikšanās no kaitīgiem ieradumiem, mērena fiziskā aktivitāte, sabalansēts dienas režīms un uzturs u.tml.
- Kropļojošas operācijas un ārējā izskata pārmaiņu izraisīto psiholoģisko problēmu gadījumā:
 - psiholoģiskā palīdzība pacientiem un viņu tuviniekiem (psihoterapeita, psihologa konsultācijas);
 - kropļojošas operācijas rezultātā izveidojušos ārējā izskata izmaiņu fiziska korigēšana ar speciālās aprūpes ierīcēm (krūts ārējām protēzēm) un krūts rekonstruktīvajām operācijām.

10. LITERATŪRAS AVOTI

1. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985;312:146-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3965932>. [nccn 5]
2. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. N Engl J Med 1985;312:146-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3965932>.
3. UICC Ļaundabīgo audzēju TNM klasifikācija, 7.pārskats, 2009 (adaptācija latviešu valodā) (UICC TNM Classification of Malignant Tumours, Seventh Edition, 2009). [nccn 6]
4. AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition, 2010 (Amerikas Apvienotās pretvēža komitejas Vēža stadiju noteikšanas rokasgrāmata, 7.pārskats, 2010).
5. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. Mod Pathol 1998;11:155-168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9504686>. [nccn 10]
6. Rhodes A, Jasani B, Barnes DM, et al. Reliability of immunohistochemical demonstration of oestrogen receptors in routine practice: interlaboratory variance in the sensitivity of detection and evaluation of scoring systems. J Clin Pathol 2000;53:125-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10767828>. [nccn 11]
7. Rudiger T, Hofler H, Kreipe HH, et al. Quality assurance in immunohistochemistry: results of an interlaboratory trial involving 172 pathologists. Am J Surg Pathol 2002;26:873-882. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131154>. [nccn 12]
8. Allred DC, Carlson RW, Berry DA, et al. NCCN Task Force Report: Estrogen receptor and progesterone receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. J Natl Compr Canc Netw 2009;7 Suppl 6:S1-S21; quiz S22-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755043>. [nccn 13]
9. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol 2010;28:2784-2795. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404251>. [nccn 14]
10. Wang S, Saboorian MH, Frenkel E, et al. Laboratory assessment of the status of Her-2/neu protein and oncogene in breast cancer specimens: comparison of immunohistochemistry assay with fluorescence in situ hybridisation assays. J Clin Pathol 2000;53:374-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889820>. [nccn 15]
11. American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta GACS, 2012. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>. [nccn 1]
12. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>. [nccn 2] [esmo(2013) 64]
13. World Health Organization (WHO)/International Agency for Research on Cancer (IARC) Classification of Tumours. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Edited by Fattaneh A. Tavassoli & Peter Devilee, IARC Press-WHO, Lyon, France 2003. [WHO]
14. Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Breast cancer in men. Ann Intern Med 2002;137:678-687. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12379069>. [nccn 24]
15. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. Am J Clin Oncol 2002;25:235-237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040279>. [nccn 25]
16. Rosai J. Borderline epithelial lesions of the breast. Am J Surg Pathol 1991;15:209-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1847606>. [nccn 26]
17. Schnitt SJ, Connolly JL, Tavassoli FA, et al. Interobserver reproducibility in the diagnosis of ductal proliferative breast lesions using standardized criteria. Am J Surg Pathol 1992;16:1133-1143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1463092>. [nccn 27]

18. Kerlikowske K, Molinaro AM, Gauthier ML, et al. Biomarker expression and risk of subsequent tumors after initial ductal carcinoma in situ diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:627-637. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427430>. [nccn 37]
19. Stackiewicz R, Paran H, Bernheim J, et al. Prognostic significance of HER-2/neu expression in patients with ductal carcinoma in situ. *Isr Med Assoc J* 2010;12:290-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929083>. [nccn 38]
20. Zhou W, Jirstrom K, Johansson C, et al. Long-term survival of women with basal-like ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2010;10:653. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118480>. [nccn 39]
21. Lari SA, Kuerer HM. Biological Markers in DCIS and Risk of Breast Recurrence: A Systematic Review. *J Cancer* 2011;2:232-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552384>. [nccn 40]
22. Kuhl CK, Schrading S, Bieling HB, et al. MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet* 2007;370:485-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17693177>. [nccn 41]
23. Kowalchik KV, Vallow LA, McDonough M, et al. The role of preoperative bilateral breast magnetic resonance imaging in patient selection for partial breast irradiation in ductal carcinoma in situ. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:206342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22655183>. [nccn 42]
24. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology* 2011;260:119-128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21493791>. [nccn 43]
25. Bijker N, Meijnen P, Peterse JL, et al. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten-year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853--a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *J Clin Oncol* 2006;24:3381-3387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16801628>. [nccn 44]
26. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998;16:441-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469327>. [nccn 45]
27. Vargas C, Kestin L, Go N, et al. Factors associated with local recurrence and cause-specific survival in patients with ductal carcinoma in situ of the breast treated with breast-conserving therapy or mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1514-1521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16005576>. [nccn 46]
28. Emdin SO, Granstrand B, Ringberg A, et al. SweDCIS: Radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. Results of a randomised trial in a population offered mammography screening. *Acta Oncol* 2006;45:536-543. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16864166>. [nccn 47]
29. Houghton J, George WD, Cuzick J, et al. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:95-9102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12867108>. [nccn 48]
30. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group. *Lancet* 2000;355:528-533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683002>. [nccn 49]
31. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol* 2011;12:21-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145284>. [nccn 50]
32. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:478-488. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21398619>. [nccn 51]

33. Holmberg L, Garmo H, Granstrand B, et al. Absolute risk reductions for local recurrence after postoperative radiotherapy after sector resection for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 2008;26:1247-1252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18250350>. [nccn 52]
34. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999;340:1455-1461. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10320383>. [nccn 56]
35. Groot G, Rees H, Pahwa P, et al. Predicting local recurrence following breast-conserving therapy for early stage breast cancer: the significance of a narrow (≤ 2 mm) surgical resection margin. *J Surg Oncol* 2011;103:212-216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21337549>. [nccn 61]
36. Waddell BE, Stomper PC, DeFazio JL, et al. Postexcision mammography is indicated after resection of ductal carcinoma-in-situ of the breast. *Ann Surg Oncol* 2000;7:665-668. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11034243>. [nccn 62]
37. Julian TB, Land SR, Fourchette V, et al. Is sentinel node biopsy necessary in conservatively treated DCIS? *Ann Surg Oncol* 2007;14:2202-2208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17534687>. [nccn 63]
38. Cody HS, Van Zee KJ. Point: sentinel lymph node biopsy is indicated for patients with DCIS. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1:199-206. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768878>. [nccn 64]
39. Edge SB, Sheldon DG. Counterpoint: sentinel lymph node biopsy is not indicated for ductal carcinoma in situ. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1:207-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768879>. [nccn 65]
40. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703-7720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157938>. [nccn 66]
41. Esserman L. Integration of Imaging in the Management of Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1601-1602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15755961>. [nccn 71]
42. Gundry KR. The application of breast MRI in staging and screening for breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:159-169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15770888>. [nccn 72]
43. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3248-3258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474876>. [nccn 73]
44. Lehman CD, DeMartini W, Anderson BO, Edge SB. Indications for breast MRI in the patient with newly diagnosed breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:193-201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19200417>. [nccn 74]
45. Kranick JA, Schaefer C, Rowell S, et al. Is pregnancy after breast cancer safe? *Breast J* 2010;16:404-411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20522097>. [nccn 77]
46. Cruz MR, Prestes JC, Gimenes DL, Fanelli MF. Fertility preservation in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a systematic review. *Fertil Steril* 2010;94:138-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339000>. [nccn 78]
47. Dunn L, Fox KR. Techniques for fertility preservation in patients with breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:68-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19125006>. [nccn 79]
48. Oktem O, Oktay K. Fertility preservation for breast cancer patients. *Semin Reprod Med* 2009;27:486-492. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806518>. [nccn 80]
49. Redig AJ, Brannigan R, Stryker SJ, et al. Incorporating fertility preservation into the care of young oncology patients. *Cancer* 2011;117:4-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21235031>. [nccn 81]
50. Lee S, Ozkavukcu S, Heytens E, et al. Value of early referral to fertility preservation in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:4683-4686. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20876425>. [nccn 82]

51. Lobo RA. Potential options for preservation of fertility in women. *N Engl J Med* 2005;353:64-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000356>. [nccn 83]
52. Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. *Cancer* 2010;116:3102-3111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564648>. [nccn 84]
53. Peate M, Meiser B, Friedlander M, et al. It's now or never: fertility-related knowledge, decision-making preferences, and treatment intentions in young women with breast cancer--an Australian fertility decision aid collaborative group study. *J Clin Oncol* 2011;29:1670-1677. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444865>. [nccn 85]
54. Carr CE, Conant EF, Rosen MA, et al. The impact of FDG PET in the staging of breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2006;24:Abstract 530. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/530. [nccn 88]
55. Khan QJ, O'Dea AP, Dusing R, et al. Integrated FDG-PET/CT for initial staging of breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18):Abstract 558. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/25/18_suppl/558. [nccn 89]
56. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, et al. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98:267-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16555126>. [nccn 90]
57. Podoloff DA, Advani RH, Allred C, et al. NCCN task force report: positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) scanning in cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5 Suppl 1:1-1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509259>. [nccn 91]
58. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics* 2007;27 Suppl 1:S215-229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18180228>. [nccn 92]
59. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG. Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:277-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722036>. [nccn 93]
60. Arriagada R, Le MG, Rochard F, Contesso G. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14:1558-1564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8622072>. [nccn 94]
61. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-2106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360786>. [nccn 95] [esmo(2013) 48]
62. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa022152>. [nccn 96]
63. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1227-1232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393819>. [nccn 97]
64. Pignol J, Olivetto I, Rakovitch E, et al. Plenary 1: Phase III randomized study of intensity modulated radiation therapy versus standard wedging technique for adjuvant breast radiotherapy [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(Suppl 1):S1. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T7X-4M3HN2Y-G/2/884fa5eebd14ea7b80e38fc3ea39664c>. [nccn 98]
65. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1143-1150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165639>. [nccn 99]
66. Antonini N, Jones H, Horiot JC, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007;82:265-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126434>. [nccn 100]

67. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001;345:1378-1387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11794170>. [nccn 101]
68. Jones H, Antonini N, Colette L, et al. The impact of boost dose and margins on the local recurrence rate in breast conserving therapy: results from the EORTC boost-no boost trial [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(Suppl 1):Plenary 4, S2-S3. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T7X-4PS4X0B-J/2/7d5dbc43cc2c8a8e18450de19bc8ecc4>. [nccn 102]
69. Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I, et al. NCIC-CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2011;29 (18_suppl):LBA1003. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/29/18_suppl/LBA1003. [nccn 103]
70. McCormick B. Partial-breast radiation for early staged breast cancers: hypothesis, existing data, and a planned phase III trial. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3:301-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002002>. [nccn 110]
71. Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:987-1001. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19545784>. [nccn 111]
72. Shaitelman SF, Vicini FA, Beitsch P, et al. Five-year outcome of patients classified using the American Society for Radiation Oncology consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation: an analysis of patients treated on the American Society of Breast Surgeons MammoSite Registry Trial. *Cancer* 2010;116:4677-4685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20602483>. [nccn 112]
73. Vicini F, Arthur D, Wazer D, et al. Limitations of the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel Guidelines on the Use of Accelerated Partial Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510540>. [nccn 113]
74. Recht A. Contralateral prophylactic mastectomy: caveat emptor. *J Clin Oncol* 2009;27:1347-1349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19224834>. [nccn 114]
75. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15342805>. [nccn 116]
76. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:1934-1940. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15774786>. [nccn 119]
77. Recht A, Come SE, Henderson IC, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1356-1361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8614420>. [nccn 120]
78. Bass SS, Lyman GH, McCann CR, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy. *Breast J* 1999;5:288-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11348304>. [nccn 121]
79. Cox CE. Lymphatic mapping in breast cancer: combination technique. *Ann Surg Oncol* 2001;8:67S-70S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11599905>. [nccn 122]
80. Cox CE, Nguyen K, Gray RJ, et al. Importance of lymphatic mapping in ductal carcinoma in situ (DCIS): why map DCIS? *Am Surg* 2001;67:513-519. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409797>. [nccn 123]
81. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med* 1998;339:941-946. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753708>. [nccn 124]
82. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Primary outcome results of NSABP B-32, a randomized phase III clinical trial to compare sentinel node resection (SNR) to conventional axillary dissection (AD) in clinically node-negative breast cancer patients [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 18): Abstract LBA505. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/18_suppl/LBA505. [nccn 125]

83. Kuehn T, Vogl FD, Helms G, et al. Sentinel-node biopsy for axillary staging in breast cancer: results from a large prospective German multi-institutional trial. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:252-259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028305>. [nccn 126]
84. McMasters KM, Giuliano AE, Ross MI, et al. Sentinel-lymph-node biopsy for breast cancer--not yet the standard of care. *N Engl J Med* 1998;339:990-995. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753717>. [nccn 127]
85. O'Hea BJ, Hill AD, El-Shirbiny AM, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: initial experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *J Am Coll Surg* 1998;186:423-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9544956>. [nccn 128]
86. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:546-553. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12904519>. [nccn 129]
87. Cox CE, Salud CJ, Cantor A, et al. Learning curves for breast cancer sentinel lymph node mapping based on surgical volume analysis. *J Am Coll Surg* 2001;193:593-600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11768674>. [nccn 131]
88. Dupont E, Cox C, Shivers S, et al. Learning curves and breast cancer lymphatic mapping: institutional volume index. *J Surg Res* 2001;97:92-96. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11319887>. [nccn 132]
89. Cote R, Giuliano AE, Hawes D, et al. ACOSOG Z0010: A multicenter prognostic study of sentinel node (SN) and bone marrow (BM) micrometastases in women with clinical T1/T2 N0 M0 breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28: Abstract CRA504. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/18_suppl/CRA504. [nccn 133]
90. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. The Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Eur J Cancer* 1992;28A:1415-1418. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1515262>. [nccn 143]
91. Kiricuta CI, Tausch J. A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer* 1992;69:2496-2501. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568171>. [nccn 144]
92. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985;312:674-681. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3883168>. [nccn 145]
93. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a study of 115 cases with cytologic-histologic correlation. *Cancer* 2008;114:89-93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18286535>. [nccn 146]
94. Classe JM, Bordes V, Campion L, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2009;27:726-732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114697>. [nccn 147]
95. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730235>. [nccn 148]
96. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:2672-2685. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704717>. [nccn 149]
97. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641-1648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10335782>. [nccn 160]
98. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:116-126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657341>. [nccn 161]

99. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1539-1569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11230499>. [nccn 162]
100. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:4691-4699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570071>. [nccn 163]
101. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1004-1009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17418973>. [nccn 164]
102. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007;82:247-253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306393>. [nccn 165]
103. Nielsen HM, Overgaard M, Grau C, et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006;24:2268-2275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16618947>. [nccn 166]
104. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, et al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998;5:620-626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9831111>. [nccn 173]
105. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: a critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:395-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19644254>. [nccn 174]
106. Tran NV, Chang DW, Gupta A, et al. Comparison of immediate and delayed free TRAM flap breast reconstruction in patients receiving postmastectomy radiation therapy. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:78-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11420508>. [nccn 175]
107. Mehta VK, Goffinet D. Postmastectomy radiation therapy after TRAM flap breast reconstruction. *Breast J* 2004;10:118-122. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15009038>. [nccn 176]
108. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013; 24 (Supplement 6): vi7-vi23.
109. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012; 379: 432-444. [esmo(2013) 55]
110. Jeffrey SS, Lunning PE, Hillner BE. Genomics-based prognosis and therapeutic prediction in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2005;3:291-300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002001>. [nccn 207]
111. Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:9212-9217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10430922>. [nccn 208]
112. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10869-10874. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11553815>. [nccn 209]
113. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8418-8423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829800>. [nccn 210]
114. Paik S, Shak S, Tang G, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2817-2826. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15591335>. [nccn 211] [esmo(2013) 59]

115. Paik S, Tang G, Shak S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-3734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16720680>. [nccn 212] [esmo(2013) 60]
116. Glas AM, Floore A, Delahaye LJM, et al. Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. *BMC Genomics* 2006;7:278-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17074082>. [nccn 215]
117. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1999-2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12490681>. [nccn 216]
118. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002;415:530-536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823860>. [nccn 217]
119. Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120:655-661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20204499>. [nccn 218]
120. Kunz G. Use of a genomic test (MammaPrint) in daily clinical practice to assist in risk stratification of young breast cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:597-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20383789>. [nccn 219]
121. Ishitobi M, Goranova TE, Komoike Y, et al. Clinical utility of the 70-gene MammaPrint profile in a Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:508-512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20110242>. [nccn 220]
122. Mook S, Knauer M, Bueno-de-Mesquita JM, et al. Metastatic potential of T1 breast cancer can be predicted by the 70-gene MammaPrint signature. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1406-1413. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20094918>. [nccn 221]
123. Trial ID NCT01272037. Available at: www.clinicaltrials.gov. [nccn 222]
124. Trial ID: NCT00567190. Available at: www.clinicaltrials.gov. [nccn 223]
125. Trial ID: NCT00433589. Available at: <http://www.clinicaltrial.gov/ct2/results?term=MINDACT>. [nccn 224]
126. Pritchard KI. Ovarian suppression/ablation in premenopausal ER-positive breast cancer patients. Issues and recommendations. *Oncology (Williston Park)* 2009;23:27-33. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19283918>. [nccn 243]
127. Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. *Breast* 2009;18 Suppl 3:S122-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19914530>. [nccn 244]
128. Tan SH, Wolff AC. The role of ovarian ablation in the adjuvant therapy of breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2008;10:27-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18366958>. [nccn 245]
129. Kuerer H.M., Newman L.A., Smith T.L., et al. Clinical Course of Breast Cancer Patients With Complete Pathologic Primary Tumor and Axillary Lymph Node Response to Doxorubicin-Based Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17(2): 460-469.
130. Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, et al. Use of luteinising-hormone-releasing hormone agonists as adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of individual patient data from randomised adjuvant trials. *Lancet* 2007;369:1711-1723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512856>. [nccn 246]
131. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005;23:5973-5982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16087950>. [nccn 247] [esmo(2013) 67]
132. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, et al. Similar efficacy for ovarian ablation compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: from a randomized comparison of premenopausal patients with node-positive, hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4956-4962. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075113>. [nccn 248]

133. Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821328>. [nccn 249]
134. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, et al. Survival analyses from the ZEBRA study. goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1711-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12888366>. [nccn 250]
135. Schmid P, Untch M, Wallwiener D, et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) versus hormonal ablation with leuporelin acetate as adjuvant treatment of node-positive, premenopausal breast cancer patients: preliminary results of the TABLE-study (Takeda Adjuvant Breast cancer study with Leuporelin Acetate). *Anticancer Res* 2002;22:2325-2332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12174922>. [nccn 251]
136. Thomson CS, Twelves CJ, Mallon EA, Leake RE. Adjuvant ovarian ablation vs CMF chemotherapy in premenopausal breast cancer patients: trial update and impact of immunohistochemical assessment of ER status. *Breast* 2002;11:419-429. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14965706>. [nccn 252]
137. von Minckwitz G, Graf E, Geberth M, et al. CMF versus goserelin as adjuvant therapy for node-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in premenopausal patients: a randomised trial (GABG trial IV-A-93). *Eur J Cancer* 2006;42:1780-1788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16765589>. [nccn 253]
138. Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN, et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1833-1846. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679153>. [nccn 254]
139. Allred DC, Bryant J, Land S, et al. Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: Findings from the NSABP Protocol B-24 [abstract]. [nccn 70]
140. Fischer U, Zachariae O, Baum F, et al. The influence of preoperative MRI of the breasts on recurrence rate in patients with breast cancer. *Eur Radiol* 2004;14:1725-1731. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15248080>. [nccn 75]
141. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 2003;21:1431-1439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668651>. [nccn 298] [esmo(2013) 86]
142. Sparano J, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1663-1671. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18420499>. [nccn 301]
143. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research trial 9735. *J Clin Oncol* 2009;27:1177-1183. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204201>. [nccn 302] [esmo(2013) 85]
144. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495393>. [nccn 198] [esmo(2013) 91]
145. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-1672. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236737>. [nccn 199]
146. Goldhirsch A, Piccart-Gebhart M, Procter M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. *Cancer Research* 2012;72:S5-2. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/S5-2. [nccn 200]

147. Romond E, Perez E, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-1684. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236738>. [nccn 201]
148. Romond E, Suman V, Jeong J-H, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *Cancer Research* 2012;72:S5-5. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/S5-5. [nccn 202]
149. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-1283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21991949>. [nccn 203] [esmo(2013) 89]
150. Norris B, Chia S, Cheang M, et al. Poor 10 yr breast cancer specific survival and relapse free survival for HER2 positive T1N0 tumors [abstract]. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2006:Abstract 2031*. [nccn 329]
151. Gonzalez-Angulo AM, Litton JK, Broglio KR, et al. High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol* 2009;27:5700-5706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884543>. [nccn 330] [esmo(2013) 90]
152. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. [nccn 343]
153. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006;24:2019-2027. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16606972>. [nccn 150]
154. Buzdar A.U., Valero V., Ibrahim N.K., et al. Neoadjuvant Therapy with Paclitaxel followed by 5-Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Chemotherapy and Concurrent Trastuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Operable Breast Cancer: An Update of the Initial Randomized Study Population and Data of Additional Patients Treated with the Same Regimen. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 228-233.
155. von Minckwitz G., Untch M., Blohmer J.U., et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30(15):1796-804.
156. von Minckwitz G., Kaufmann M., Kümmel S., et al. Integrated meta-analysis on 6402 patients with early breast cancer receiving neoadjuvant anthracycline-taxane +/- trastuzumab containing chemotherapy. *Cancer Res* 2009; 69(2 Suppl.): 79 (Abstract).
157. Gianni L., Eiermann W., Semiglazov V., et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet* 2010; 375(9712): 377-384.
158. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS and Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013; 24(9): 2206-2223. [esmo(2013) 20]
159. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. *JAMA* 1994;271:1587-1592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8182811>. [nccn 344]
160. Rosselli Del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. *JAMA* 1994;271:1593-1597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7848404>. [nccn 345]
161. Smith TJ, Davidson NE, Schapira DV, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:1080-1082. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071303>. [nccn 346]

162. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-1878. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11251019>. [nccn 347]
163. Kirova YM, Stoppa-Lyonnet D, Savignoni A, et al. Risk of breast cancer recurrence and contralateral breast cancer in relation to BRCA1 and BRCA2 mutation status following breast-conserving surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:2304-2311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140006>. [nccn 348]
164. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004;22:2328-2335. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197194>. [nccn 349]
165. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2437-2443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16636335>. [nccn 350]
166. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:1475-1478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738185>. [nccn 351]
167. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079372>. [nccn 360]
168. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Human Reproduction Update* 2009;15:323-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174449>. [nccn 363]
169. Moran MS, Colasanto JM, Haffty BG, et al. Effects of breast-conserving therapy on lactation after pregnancy. *Cancer J* 2005;11:399-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16259870>. [nccn 364]
170. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, Irwig L. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3248-3258. [nccn 73]
171. Eubank WB, Mankoff D, Bhattacharya M, et al. Impact of FDG PET on defining the extent of disease and on the treatment of patients with recurrent or metastatic breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:479-486. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15269044>. [nccn 365]
172. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, et al. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:431-435. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9529287>. [nccn 366]
173. Arslan C, Sari E, Aksoy S, Altundag K. Variation in hormone receptor and HER-2 status between primary and metastatic breast cancer: review of the literature. *Expert Opin Ther Targets* 2011;15:21-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21105765>. [nccn 367]
174. Pusztai L, Viale G, Kelly CM, Hudis CA. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncologist* 2010;15:1164-1168. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041379>. [nccn 368]
175. Bogina G, Bortesi L, Marconi M, et al. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. *Virchows Arch* 2011;459:1-10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21643691>. [nccn 369]
176. Fabi A, Di Benedetto A, Metro G, et al. HER2 protein and gene variation between primary and metastatic breast cancer: significance and impact on patient care. *Clin Cancer Res* 2011;17:2055-2064. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307144>. [nccn 370]
177. Karlsson E, Lindström LS, Wilking U, et al. Discordance in hormone receptor status in breast cancer during tumor progression [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28:(15_Suppl):Abstract 1009. Available at: http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=74&abstractID=47385. [nccn 371]
178. Sari E, Guler G, Hayran M, et al. Comparative study of the immunohistochemical detection of hormone receptor status and HER-2 expression in primary and paired recurrent/metastatic lesions

- of patients with breast cancer. *Med Oncol* 2011;28:57-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20099049>. [nccn 372]
179. Simmons C, Miller N, Geddie W, et al. Does confirmatory tumor biopsy alter the management of breast cancer patients with distant metastases? *Ann Oncol* 2009;20:1499-1504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19299408>. [nccn 373]
 180. Gong Y, Booser DJ, Sneige N. Comparison of HER-2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:1763-1769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15786420>. [nccn 374]
 181. Tapia C, Savic S, Wagner U, et al. HER2 gene status in primary breast cancers and matched distant metastases. *Breast Cancer Res* 2007;9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17511881>. [nccn 375]
 182. Lindstrom LS, Karlsson E, Wilking UM, et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol* 2012;30:2601-2608. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711854>. [nccn 376]
 183. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN task force report: Bone health in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 3:1-1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19555589>. [nccn 381]
 184. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4042-4057. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12963702>. [nccn 382]
 185. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-5139. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060033>. [nccn 383] [esmo(2012) 40]
 186. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9568710>. [nccn 384]
 187. Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078487> Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3758-3767. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078488>. [nccn 404]
 188. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:4883-4890. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794551>. [nccn 406]
 189. Vergote I, Bonnetterre J, Thurlimann B, et al. Randomised study of anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women. *Eur J Cancer* 2000;36 Suppl 4:S84-85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11056332>. [nccn 407]
 190. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821307>. [nccn 408] [esmo(2012) 23]
 191. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19:343-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208825>. [nccn 422]
 192. Bachelot T, Bourcier c, Cropet C, et al. TAMRAD: A GINECO randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone in patients (pts) with hormone-receptor positive, HER2 negative metastatic breast Cancer (MBC) with prior exposure to aromatase inhibitors (AI) [abstract]. *Cancer Res* 2010;70(24 Supplement):Abstract: S1-6. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/70/24_MeetingAbstracts/S1-6. [nccn 425]

193. Chow L, Sun Y, Jassem J, et al. Phase 3 study of temsirolimus with letrozole or letrozole alone in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100(Suppl 1):6091. [nccn 426]
194. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149876>. [nccn 427] [esmo(2012) 7]
195. Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival [Abstract]. *J Clin Oncol* 2004;22:Abstract 510 Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/510. [nccn 428]
196. Carrick S, Parker S, Wilcken N, et al. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846660>. [nccn 429]
197. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002;20:2812-2823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12065558>. [nccn 430] [esmo(2012) 32]
198. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003;21:588-592. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12586793>. [nccn 431]
199. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29:2144-2149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21464403>. [nccn 432] [esmo(2012) 20]
200. Scheuer W, Friess T, Burtscher H, et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res* 2009;69:9330-9336. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19934333>. [nccn 447]
201. Baselga J, Cortes J, Im S-A, et al. Biomarker analyses in CLEOPATRA: A phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in HER2-positive, first-line metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research* 2012;72:S5-1. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/S5-1. [nccn 448]
202. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22149875>. [nccn 449] [esmo(2012) 8]
203. Swain S, Kim S-B, Cortes J, et al. Confirmatory overall survival (OS) analysis of CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study with pertuzumab (P), trastuzumab (T), and docetaxel (D) in patients (pts) with HER2-positive first-line (1L) metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Research* 2012;72:P5-18-26. Available at: http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/meeting_abstract/72/24_MeetingAbstracts/P5-18-26. [nccn 450]
204. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11248153>. [nccn 205] [esmo(2012) 38]
205. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639-2648. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561337>. [nccn 204]
206. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-726. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821453>. [nccn 206]
207. Seidman A, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2

- overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008;26:1642-1649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375893>. [nccn 445]
208. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, et al. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007;110:965-972. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17614302>. [nccn 456]
209. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2786-2792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782917>. [nccn 457]
210. Schaller G, Bangemann N, Weber J, et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in a German multicentre phase II study of pre-treated metastatic breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl 16):Abstract 717. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/717. [nccn 458]
211. Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K, et al. A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN) 00 Trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:509-514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17516068>. [nccn 459]
212. Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al. Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3853-3858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679724>. [nccn 461]
213. Von Minckwitz G, Zielinski C, Maarteense E, et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl 15):Abstract 1025. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/1025. [nccn 463]
214. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-1791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23020162>. [nccn 464]
215. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1138-1144. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124182>. [nccn 465]
216. Geyer C, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733-2743. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17192538>. [nccn 467] [esmo(2012) 21]
217. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1124-1130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124187>. [nccn 468] [esmo(2012) 9]
218. O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Burstein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26 (Suppl_15): Abstract 1015. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/1015. [nccn 469]
219. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>. [nccn 479] [esmo(2012) 16]
220. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7459811>. [nccn 480]
221. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev* 2001;27:9-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237774>. [nccn 481]
222. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg* 1998;187:171-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704964>. [nccn 482]

223. Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:153-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990209>. [nccn 483]
224. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg* 2008;206:316-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222386>. [nccn 484]
225. Frei KA, Bonel HM, Pelte M-F, et al. Paget disease of the breast: findings at magnetic resonance imaging and histopathologic correlation. *Invest Radiol* 2005;40:363-367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15905723>. [nccn 485]
226. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, et al. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2001;91:472-477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11169928>. [nccn 486]
227. Kawase K, Dimaio DJ, Tucker SL, et al. Paget's disease of the breast: there is a role for breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 2005;12:391-397. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15915373>. [nccn 487]
228. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, et al. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer* 2003;97:2142-2149. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12712465>. [nccn 488]
229. Pierce LJ, Haffty BG, Solin LJ, et al. The conservative management of Paget's disease of the breast with radiotherapy. *Cancer* 1997;80:1065-1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9305706>. [nccn 489]
230. Singh A, Sutton RJ, Baker CB, Sacks NP. Is mastectomy overtreatment for Paget's disease of the nipple? *Breast* 1999;8:191-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14731439>. [nccn 490]
231. Laronga C, Hasson D, Hoover S, et al. Paget's disease in the era of sentinel lymph node biopsy. *Am J Surg* 2006;192:481-483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16978954>. [nccn 491]
232. Sukumvanich P, Bentrem DJ, Cody HS, et al. The role of sentinel lymph node biopsy in Paget's disease of the breast. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1020-1023. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195914>. [nccn 492]
233. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology (Williston Park)* 2001;15:39-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11271981>. [nccn 502]
234. Middleton LP, Amin M, Gwyn K, et al. Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer* 2003;98:1055-1060. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942575>. [nccn 503]
235. Kuerer HM, Gwyn K, Ames FC, Theriault RL. Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery* 2002;131:108-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11812971>. [nccn 505]
236. Annane K, Bellocq JP, Brettes JP, Mathelin C. Infiltrative breast cancer during pregnancy and conservative surgery. *Fetal Diagn Ther* 2005;20:442-444. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16113569>. [nccn 506]
237. Germann N, Goffinet F, Goldwasser F. Anthracyclines during pregnancy: embryo-fetal outcome in 160 patients. *Ann Oncol* 2004;15:146-150. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679135>. [nccn 513]
238. Johnson PH, Gwyn K, Gordon N, et al. The treatment of pregnant women with breast cancer and the outcomes of the children exposed to chemotherapy in utero [abstract]. *J Clin Oncol* 2005;23(Suppl 16):Abstract 540. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/16_suppl/540. [nccn 514]
239. Doll DC, Ringenberg QS, Yarbrow JW. Antineoplastic agents and pregnancy. *Semin Oncol* 1989;16:337-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2678485>. [nccn 515]
240. Ebert U, Loffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997;74:207-220. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336023>. [nccn 516]

241. Bader AA, Schlembach D, Tamussino KF, et al. Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007;8:79-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196514>. [nccn 522]
242. Fanale MA, Uyei AR, Theriault RL, et al. Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clin Breast Cancer* 2005;6:354-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16277887>. [nccn 523]
243. Pant S, Landon MB, Blumenfeld M, et al. Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *J Clin Oncol* 2008;26:1567-1569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349415>. [nccn 524]
244. Sekar R, Stone PR. Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:507-510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17666645>. [nccn 525]
245. Shrim A, Garcia-Bournissen F, Maxwell C, et al. Favorable pregnancy outcome following Trastuzumab (Herceptin) use during pregnancy--Case report and updated literature review. *Reprod Toxicol* 2007;23:611-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17399946>. [nccn 526]
246. Waterston AM, Graham J. Effect of Adjuvant Trastuzumab on Pregnancy. *J Clin Oncol* 2006;24:321-322. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16401684>. [nccn 527]
247. Watson WJ. Herceptin (trastuzumab) therapy during pregnancy: association with reversible anhydramnios. *Obstet Gynecol* 2005;105:642-643. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738038>. [nccn 528]
248. Witzel ID, Müller V, Harps E, et al. Trastuzumab in pregnancy associated with poor fetal outcome. *Ann Oncol* 2008;19:191-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18084047>. [nccn 529]
249. Dawood S, Cristofanilli M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? *Oncology* 2007;21:673-679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564325>. [nccn 531]
250. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992;10:1014-1024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1588366>. [nccn 532]
251. Bertucci F, Finetti P, Rougemont J, et al. Gene expression profiling identifies molecular subtypes of inflammatory breast cancer. *Cancer Res* 2005;65:2170-2178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781628>. [nccn 533]
252. Van Laere SJ, Van den Eynden GG, Van der Auwera I, et al. Identification of cell-of-origin breast tumor subtypes in inflammatory breast cancer by gene expression profiling. *Breast Cancer Res Treat* 2006;95:243-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16261404>. [nccn 534]
253. Zell JA, Tsang WY, Taylor TH, et al. Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): analysis of 2,014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. *Breast Cancer Res* 2009;11:R9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228416>. [nccn 535]
254. Parton M, Dowsett M, Ashley S, et al. High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer. *Breast* 2004;13:97-103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019688>. [nccn 536]
255. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th Edition. New York: Springer; 2010. [nccn 7] [esmo(2013) 112]
256. Haagensen CD. Inflammatory Carcinoma. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: WB Saunders; 1956:488-498. [nccn 537]
257. Li J, Gonzalez-Angulo AM, Allen PK, et al. Triple-negative subtype predicts poor overall survival and high locoregional relapse in inflammatory breast cancer. *Oncologist* 2011;16:1675-1683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22147002>. [nccn 542]
258. Dawood S, Broglio K, Gong Y, et al. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. *Cancer* 2008;112:1905-1911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300243>. [nccn 543]
259. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin*

- Breast Cancer 2004;4:415-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023242>. [nccn 550]
260. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet* 2010;375:377-384. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609619644>. [nccn 553]
261. Hurley J, Doliny P, Reis I, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1831-1838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549824>. [nccn 554]
262. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol* 2003;21:46-53. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12506169>. [nccn 555]
263. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, et al. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1232-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296975>. [nccn 556]
- 264.557. Van Pelt AE, Mohsin S, Elledge RM, et al. Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results. *Clin Breast Cancer* 2003;4:348-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14715110>. [nccn 557]
265. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:118-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159189>. [nccn 23]
266. Wilson A.R.M., Marotti L., Bianchi S., Biganzoli L., Claassen S., Decker T., Frigerio A., Goldhirsch A., Gustafsson E.G., Mansel R.E., Orecchia R., Ponti A., Poortmans P., Regitnig P., Rosselli Del Turco M., Rutgers E.J.Th., van Asperen C., Wells C.A., Wengström Y., Cataliotti L. *The requirements of a specialist Breast Centre*. *European Journal of Cancer* Volume 49, Issue 17, November 2013, Pages 3579–3587. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.07.017>
267. Butow, P.N., et al. *When the diagnosis is cancer: patient communication experiences and preferences*. *Cancer*, 1996. 77(12): p. 2630-7.
268. Lind, S.E., et al. *Telling the diagnosis of cancer*. *J Clin Oncol*, 1989. 7(5): p. 583-9.
269. Dunn, S.M., et al., *Cancer by another name: a randomized trial of the effects of euphemism and uncertainty in communicating with cancer patients*. *J Clin Oncol*, 1993. 11(5): p. 989-96.
270. Cardoso E, Narbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012; 23 (Supplement 7): vii11–vii19. doi:10.1093/annonc/mds232

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas
galvenais speciālists onkoloģijā,
Vadlīniju izstrādes darba grupas vadītājs



Dr.med. Jānis Eglītis
Rīgā, 05.09.2014.

11. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: *Klīniskā stadija, izmeklējumi*

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013

KLĪNISKĀ STADIJA

IZMEKLĒJUMI

I stadija T1, N0, M0 vai IIA stadija T0, N1, M0 T1, N1, M0 T2, N0, M0 vai IIB stadija T2, N1, M0 T3, N0, M0 vai IIIA stadija T3, N1, M0	<ul style="list-style-type: none"> Anamnēze un fizikālā izmeklēšana Pilna asins analīze, trombocīti Asins bioķīmiskās analīzes (t.sk. aknu funkcionālās raudzes un sārmainā fosfatāze) Abpusēja mamogrāfija, izmeklējumi ar ultraskaņu, ja nepieciešams Histoloģiskā izmeklēšana^a Audzēja estrogēnreceptoru/progesteronreceptoru (ER/PR) un HER-2 statusa noteikšana^b Ģenētiskā konsultācija personām ar augstu pārmantota krūts vēža risku^c Krūts MR^d (atsevišķos gadījumos), ja ir neskaidra mamogrāfiskā atrade Apsvērt konsultāciju pie speciālista fertilitātes jautājumos, ja nepieciešams^e <p>Ja ir klīniskā stadija I-IIB, apsvērt papildu izmeklējumus tikai tad, ja ir attiecīgas pazīmes un simptomi:^f</p> <ul style="list-style-type: none"> Skeleta scintigrāfija ir indicēta, ja ir lokālas sāpes kaulos vai paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis Krūškurvja ± iegurņa diagnostiska CT vai MR ir indicēta, ja ir paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, izmaiņas aknu funkcionālajās raudzēs, abdominālā simptomātika vai patoloģiska atrade, veicot vēderdobuma vai iegurņa fizikālo izmeklēšanu Krūškurvja diagnostiska CT (ja ir plaušu simptomātika) <p>Ja ir klīniskā stadija IIIA (T3, N1, M0), apsvērt šādu izmeklējumu veikšanu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rentgenogramma thoracis Krūškurvja diagnostiska CT Izmeklējumi ar ultraskaņu vēderdobumam un mazajam iegurnim Vēderdobuma ± mazā iegurņa diagnostiska CT vai MR Skeleta scintigrāfija vai PET/CT ar kontrastvielu^g (NCCN kategorija 2B (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem Nr.469)) FDG PET/CT^{h,i} (atsevišķos gadījumos; NCCN kategorija 2B (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem Nr.469)) 	Skat. <i>Lokāli reģionāla ārstēšana</i> (2.algoritms)
--	---	---

^a Tiek atzīts visu invazīvo un neinvazīvo krūts karcinomu Amerikas Patologu koledžas histopatoloģisko izmeklējumu apraksta protokols. <http://www.cap.org>.

^b Skat. HER-2 noteikšanas principi (18.algoritms).

^c Skat. NCCN vadlīnijas par ģenētiskā/ģimenes augsta riska novērtēšanu: Krūts un olnīcu vēzis.

^d Skat. Krūts MR izmeklēšanas principi.

^e Skat. Fertilitātes un dzimstības kontrole pēc krūts vēža adjuvantas terapijas.

^f Rutīnas sistēmiskas stadijas noteikšana nav indicēta agrīna krūts vēža gadījumā, ja trūkst simptomu.

^g Ja ir veikta FDG PET/CT un ir skaidras norādes par metastāzēm kaulos gan PET, gan CT, kaulu scintigrāfija vai PET/CT ar kontrastvielu var nebūt nepieciešamas.

^h FDG PET/CT var veikt vienlaicīgi ar diagnostisko CT. PET vai PET/CT veikšana nav indicēta, nosakot klīnisko stadiju I, II vai operablu krūts vēzi III stadijā. FDG PET/CT visnoderīgākie ir gadījumos, kad stadijas noteikšanai nepieciešamo izmeklējumu rezultāti ir šaubīgi vai aizdomīgi, it īpaši lokāli izplatītas vai metastātiskas slimības gadījumā.

ⁱ FDG PET/CT var būt noderīga arī kā papildmetode stadijas noteikšanas standartizmeklējumiem, identificējot reģionālajos limfmezglos metastāzes, par kurām nebija aizdomu, un/vai attālas metastāzes lokāli izplatīta krūts vēža gadījumā.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

12. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS:

Lokāli reģionāla ārstēšana: slimības klīniskā stadija I, IIA vai IIB vai T3 N1 M0

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013



Totāla mastektomija ar ķirurģisku paduses limfmezglu statusa noteikšanu^{j,k,m} (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc Noteikumiem Nr.469)) ± rekonstrukcijaⁿ

vai

ja ir T2 vai T3 un atbilstība krūts saudzējošas terapijas kritērijiem, izņemot lielumu^l —> Apsvērt pirmsoperācijas ķīmijterapijas vadlīnijas (5.algoritms)

^j Skat. Ķirurģiska paduses limfmezglu statusa noteikšana (19.algoritms).

^k Skat. Paduses limfmezglu statusa noteikšana un Rezekcijas līniju statusa noteikšana infiltratīvas karcinomas gadījumā.

^l Skat. Speciālie apsvērumi krūts saudzējošas terapijas veikšanai.

^m Izņemot aprakstīto NCCN vadlīnijās par ģenētiskā/ģimenes augsta riska novērtēšanu: Krūts un olnīcu vēzim un NCCN vadlīnijās par krūts vēža riska samazināšanu, vienas krūts vēža gadījumā kontralaterālās krūts profilaktiska mastektomija netiek ieteikta. Apsverot tās veikšanu, ir jāsabalansē niecīgie ieguvumi no kontralaterālās krūts profilaktiskas mastektomijas sievietēm ar vienas krūts vēzi ar iespējamo vēža recidīvu ipsilaterālajā krūtī, psiholoģiskajām un sociālajām problēmām abpusējas mastektomijas gadījumā un kontralaterālās mastektomijas risku. Ja ir saņemta slimās krūts saudzējoša terapija, kontralaterālās profilaktiskās mastektomijas veikšana tiek ļoti stingri noliegta.

ⁿ Skat. Krūts rekonstrukcijas principi pēc ķirurģiskas ārstēšanas.

^o Apsvērt attēldiagnostiku sistēmiskas stadijas noteikšanas nolūkā, tai skaitā diagnostisko CT vai MR, kaulu scintigrāfiju un atsevišķos gadījumos FDG PET/CT (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469) (1.algoritms).

^p Skat. Staru terapija (7.nodaļas „Invazīvs krūts vēzis” apakšapakšnodalā 7.1.2. „Lokāli reģionāla ārstēšana”).

^q Ir jāapstaro parasternālie (*mammaria interna*) limfmezgli, kuros klīniski vai histoloģiski ir konstatētas metastāzes, pārējos gadījumos parasternālo limfmezglu apstarošana ir ārstējošā radiologa terapeita ziņā. Ja nozīmēta parasternālo limfmezglu apstarošana, visos gadījumos veicama terapijas plānošana ar CT.

^r PBI var veikt pirms ķīmijterapijas.

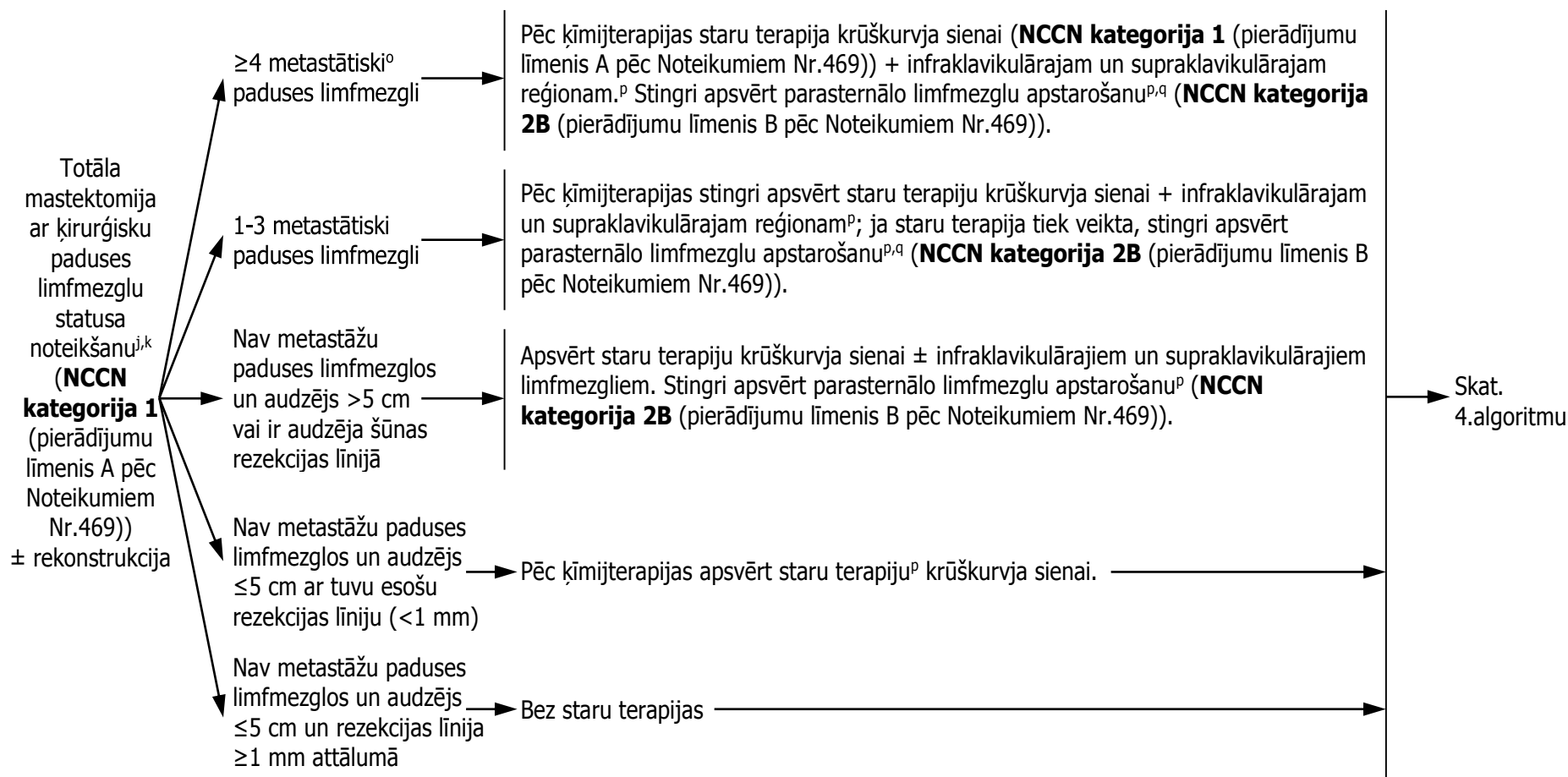
^s Krūts apstarošana var neveikt 70 gadus vecām un vecākām sievietēm ar estrogēnreceptorpozitīvu T1 krūts vēzi, ja nav metastāžu reģionālajos limfmezglos un viņas saņem adjuvantu endokrīno terapiju (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc MK noteikumiem Nr.469).

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

13. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS:

Lokāli reģionāla ārstēšana: slimības klīniskā stadija I, IIA vai IIB vai T3 N1 M0

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013



^j Skat. Ķirurģiska paduses limfmezglu statusa noteikšana (19.algoritms).

^k Skat. Paduses limfmezglu statusa noteikšana un Rezekcijas līniju statusa noteikšana infiltratīvas karcinomas gadījumā.

^o Skat. Krūts rekonstrukcijas principi pēc ķirurģiskas ārstēšanas.

^o Apsvērt attēldiagnostiku sistēmiskas stadijas noteikšanas nolūkā, tai skaitā diagnostisko CT vai MR, kaulu scintigrāfiju un atsevišķos gadījumos FDG PET/CT (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc MK noteikumiem Nr.469)) (1.algoritms).

^p Skat. Staru terapija (7.nodaļas „Invazīvs krūts vēzis” apakšapakšnodalā 7.1.2. „Lokāli reģionāla ārstēšana”).

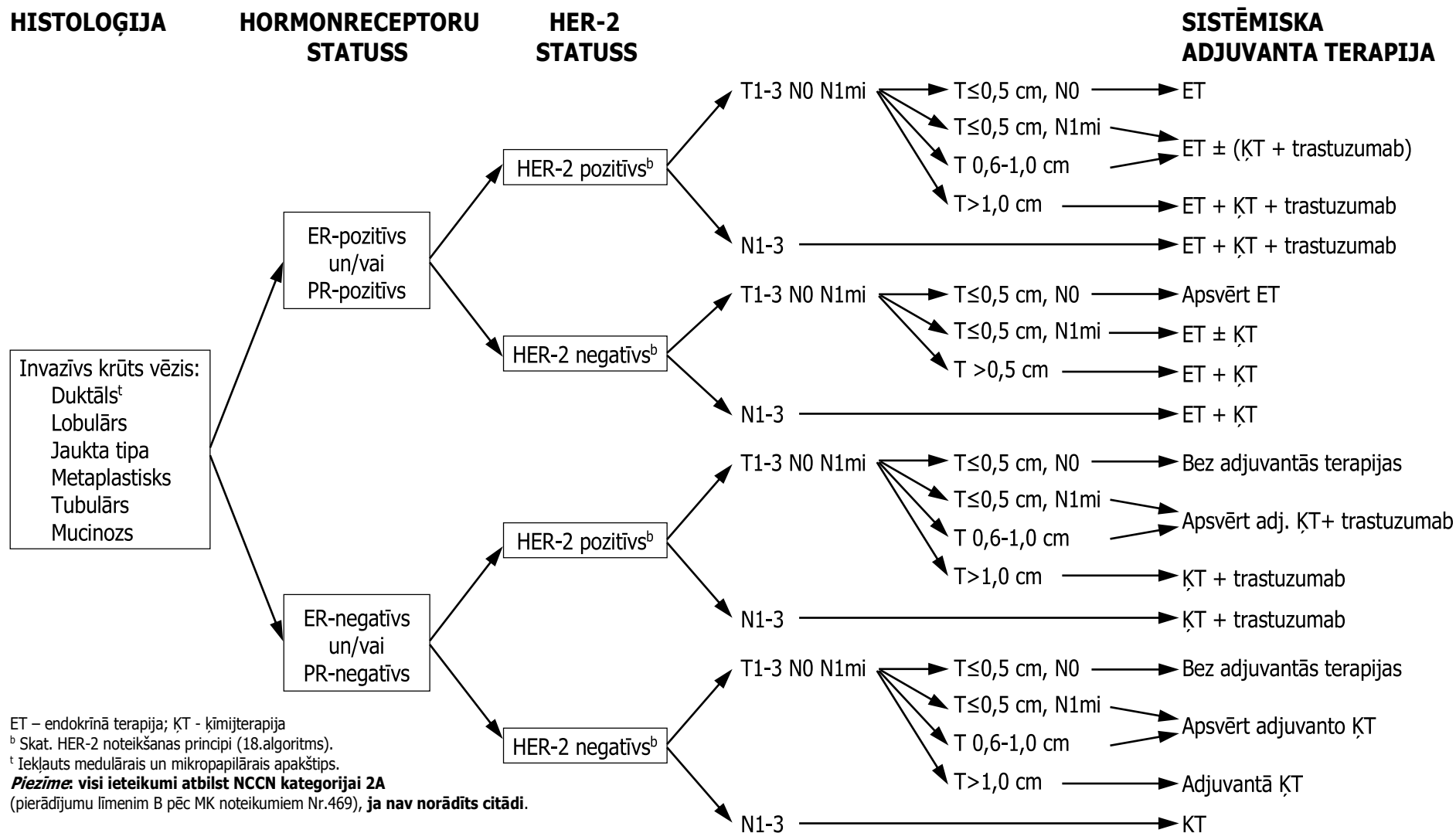
^q Ir jāapstaro parasternālie (*mammaria interna*) limfmezgli, kuros klīniski vai histoloģiski ir konstatētas metastāzes, pārējos gadījumos parasternālo limfmezglu apstarošana ir ārstējošā radiologa terapeita ziņā. Ja nozīmēta parasternālo limfmezglu apstarošana, visos gadījumos veicama terapijas plānošana ar CT.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

4. algoritms

14. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: *Histoloģija. Hormonreceptoru statuss. HER-2 statuss. Sistēmiska adjuvantā terapija*

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013



ET – endokrīnā terapija; ĶT - ķīmijterapija

^b Skat. HER-2 noteikšanas principi (18.algoritms).

[†] Iekļauts medulārais un mikropapilārais apakštīps.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A
(pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.

15. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: *Pirmsoperācijas ķīmijterapijas vadlīnijas*

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013

KLĪNISKĀ STADIJA

IZMEKLĒJUMI

IIA stadija
T2, N0, M0

IIB stadija
T2, N1, M0
T3, N0, M0

IIIA stadija
T3, N1, M0

un

atbilstība krūts
saudzējošas
ķirurģijas
kritērijiem,
izņemot
audzēja
lielumu

- Anamnēze un fizikālā izmeklēšana
 - Pilna asins analīze, trombocīti
 - Asins bioķīmiskās analīzes (t.sk. aknu funkcionālās raudzes un sārmainā fosfatāze
 - Abpusēja mamogrāfija, izmeklējumi ar ultraskaņu, ja nepieciešams
 - Histoloģiskā izmeklēšana^a
 - Audzēja estrogēnreceptoru/progesteronreceptoru (ER/PR) statusa un HER-2 statusa noteikšana^b
 - Ģenētiskā konsultācija pacientēm ar augstu pārmantota krūts vēža risku^c
 - Krūts MR^d (atsevišķos gadījumos), ja ir neskaidra mamogrāfiskā atrade
 - Apsvērt konsultāciju pie speciālista fertilitātes jautājumos, ja nepieciešams^e
- Ja ir klīniskā stadija IIIA (T3, N1, M0), apsvērt šādu izmeklējumu veikšanu:^f
- Rentgenogramma thoracis
 - Krūškurvja diagnostiska CT
 - Izmeklējumi ar ultraskaņu vēderdobumam un mazajam iegurnim
 - Vēderdobuma ± mazā iegurņa diagnostiska CT vai MR
 - Skeleta scintigrāfija vai PET/CT ar kontrastvielu^g (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem Nr.469))
 - FDG PET/CT^{h,i} (atsevišķos gadījumos; **NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem Nr.469))
- Izmeklējumi atsevišķos gadījumos, ja ir pazīmes vai simptomi:^f
- Skeleta scintigrāfija ir indicēta, ja ir lokālas sāpes kaulos vai paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis
 - Krūškurvja ± iegurņa diagnostiska CT vai MR ir indicēta, ja ir paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, izmainītas aknu funkcionālās raudzes, abdominālā simptomātika vai patoloģiska atrade, veicot vēderdobuma vai iegurņa fizikālo izmeklēšanu
 - Krūškurvja diagnostiska CT (ja ir plaušu simptomātika)

Skat. *Pirmsoperācijas
Ķīmijterapija:
Krūts un paduses
novērtēšana*
(6.algoritms)

^a Tiek atzīts visu invazīvo un neinvazīvo krūts karcinomu Amerikas Patologu koledžas histopatoloģisko izmeklējumu apraksta protokols. <http://www.cap.org>.

^b Skat. HER-2 noteikšanas principi (18.algoritms).

^c Skat. NCCN vadlīnijas par ģenētiskā/ģimenes augsta riska novērtēšanu: Krūts un olnīcu vēzis.

^d Skat. Krūts pielāgotas MR izmeklēšanas principi.

^e Skat. Fertilitātes un dzimstības kontrole pēc krūts vēža adjuvantas terapijas.

^f Sistēmiskas stadijas rutīnas noteikšana nav indicēta agrīna krūts vēža gadījumā, ja trūkst simptomu.

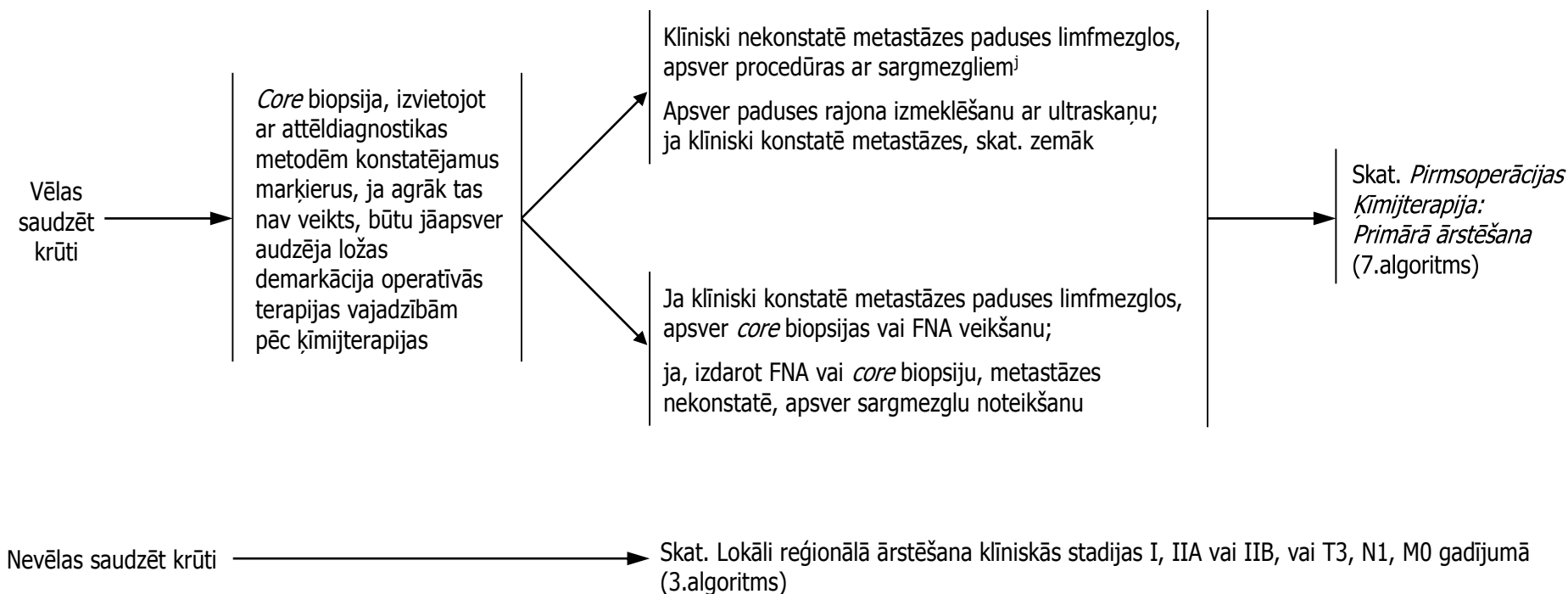
^g Ja ir veikta FDG PET/CT un ir skaidras norādes par metastāzēm kaulos gan PET, gan CT, kaulu scintigrāfija vai PET/CT ar kontrastvielu var nebūt nepieciešama.

^h FDG PET/CT var veikt vienlaicīgi ar diagnostisko CT. PET vai PET/CT veikšana nav indicēta, nosakot klīnisko stadiju I, II vai operablu krūts vēzi III stadijā. FDG PET/CT visnoderīgākie ir gadījumos, kad stadijas noteikšanai nepieciešamo izmeklējumu rezultāti ir šaubīgi vai aizdomīgi, it īpaši lokāli izplatītas vai metastātiskas slimības diagnostikā.

ⁱ FDG PET/CT var būt noderīga arī kā papildmetode stadijas noteikšanas standartizmeklējumiem, identificējot reģionālajos limfmezglos metastāzes, par kurām nebija aizdomu, un/vai attālas metastāzes lokāli izplatīta krūts vēža gadījumā.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

16. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS:

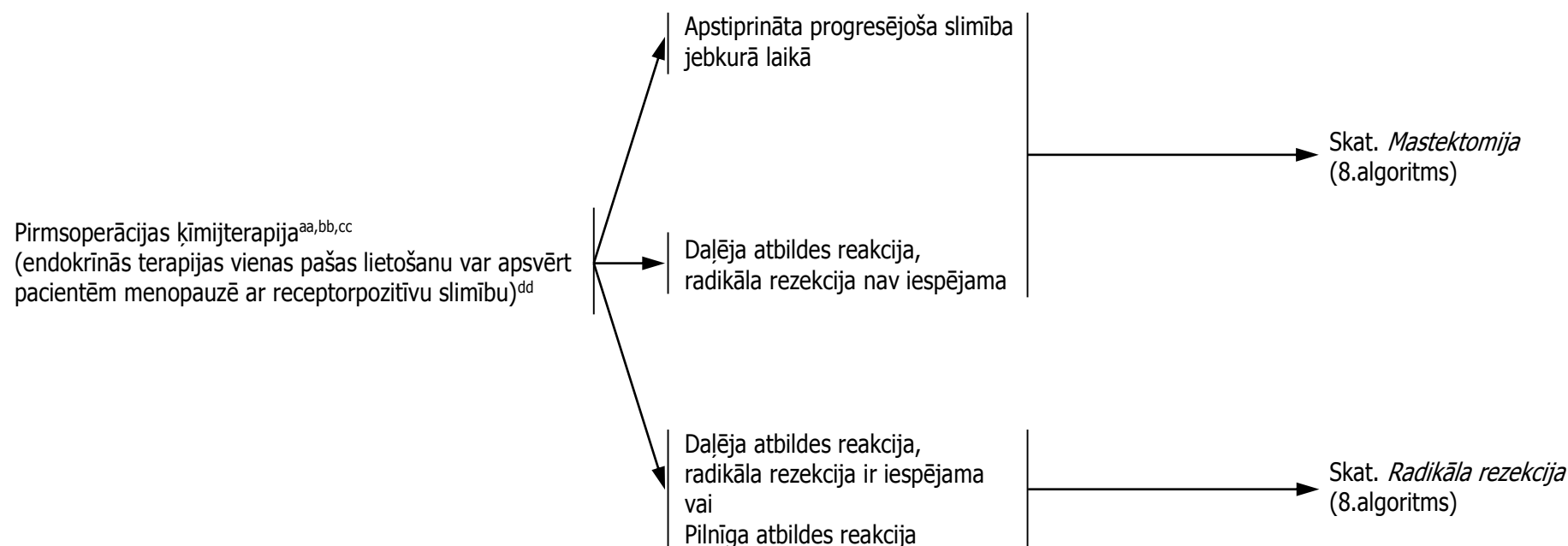
Pirmsoperācijas ķīmijterapija: Krūts un paduses novērtēšanaNCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013¹ Skat. Ķirurģiska paduses limfmezglu statusa noteikšana (19.algoritms).**Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A** (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

17. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: *Pirmsoperācijas ķīmijterapijas vadlīnijas. Primārā terapija. Atbildes reakcija.*

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013

PRIMĀRĀ TERAPIJA

ATBILDES REAKCIJA^{ee}



^{aa} Daudzas poli- un monoķīmijterapijas shēmas ir aktīvas pirmsoperācijas periodā. Var apsvērt adjuvantai lietošanai ieteikto ķīmijterapijas shēmu ordinēšanu pirmsoperācijas periodā. Ja pacientes menopauzē saņem endokrīno terapiju, priekšroka dodama aromatāžu inhibitoram.

^{bb} Pacientēm ar HER-2 pozitīvu audzēju ir jāsaņem pirmsoperācijas ķīmijterapija, kurā iekļauts trastuzumabs uz vismaz 9 nedēļām pirmsoperācijas terapijas laikā.

^{cc} Priekšroka dodama visas ķīmijterapijas ordinēšanai pirms ķirurģiskās ārstēšanas.

^{dd} Menopauzes definīcija.

^{ee} Krūts dziedzera audzēja vai reģionālo limfmezglu atbildes reakciju uz pirmsoperācijas ķīmijterapiju ir grūti novērtēt precīzi; to novērtējot, ir jāveic tie fizikālie un attēldiagnostiskie izmeklējumi, kuros ir bijušas izmaiņas sākotnējās audzēja stadijas noteikšanas laikā. Multidisciplinārajiem ārstu konsilijiem ir jānosaka, kādus attēldiagnostiskos izmeklējumus izvēlēties pirms ķirurģiskās ārstēšanas.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.

18. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS:**Lokāli reģionāla ārstēšana: slimības klīniskā stadija I, IIA vai IIB vai T3 N1 M0**NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013**LOKĀLA ĀRSTĒŠANA****ADJUVANTA TERAPIJA**

Mastektomija ar ķirurģisku paduses limfmezglu statusa noteikšanu^{ff} ± rekonstrukcija. Ja pirms ķīmijterapijas veikta sargmezglu biopsija un tajos audzēja šūnas nav atrastas, var nenoteikt paduses limfmezglu statusu.

- Pabeigt plānoto ķīmijterapijas shēmu kursu, ja nav pabeigts pirmsoperācijas periodā, + endokrīnā terapija, ja ir ER-pozitīvs un/vai PR-pozitīvs audzējs (ķīmijterapija, kam seko endokrīnā terapija)
- Adjuvanta staru terapija^p pēc mastektomijas atkarībā no audzēja statusa pirms ķīmijterapijas (kā 3. algoritmā) un Endokrīnā terapija, ja ir ER-pozitīvs un/vai PR-pozitīvs audzējs^q (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc Noteikumiem Nr.469))
- Pabeigt terapiju ar trastuzumabu līdz vienam gadam, ja audzējs HER2-pozitīvs (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc Noteikumiem Nr.469)). Var veikt vienlaicīgi ar staru terapiju^p un endokrīno terapiju, ja ir indikācijas.
- (Skat. Adjuvantā endokrīnā terapija (20.algoritms))

Radikāla rezekcija ar ķirurģisku paduses limfmezglu statusa noteikšanu^{ff}. Ja pirms ķīmijterapijas veikta sargmezglu biopsija un tajos audzēja šūnas nav atrastas, var nenoteikt paduses limfmezglu statusu.

- Pabeigt plānoto ķīmijterapijas shēmu kursu, ja nav pabeigts pirmsoperācijas periodā, + endokrīnā terapija, ja ir ER-pozitīvs un/vai PR-pozitīvs audzējs (ķīmijterapija, kam seko endokrīnā terapija)
- Adjuvanta staru terapija^p pēc radikālas rezekcijas atkarībā no audzēja statusa pirms ķīmijterapijas (kā 2.algortmā) un Endokrīnā terapija, ja ir ER-pozitīvs un/vai PR-pozitīvs audzējs^q (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc Noteikumiem Nr.469))
- Pabeigt terapiju ar trastuzumabu līdz vienam gadam, ja audzējs HER2-pozitīvs (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc Noteikumiem Nr.469)). Var veikt vienlaicīgi ar staru terapiju^p un endokrīno terapiju, ja ir indikācijas.
- (Skat. Adjuvantā endokrīnā terapija (20.algoritms))

Skat.
Uzraudzība/
Ilgtermiņa
novērošana
(11.algoritms)

^p Skat. Staru terapija (7.nodaļas „Invasīvs krūts vēzis” apakšapakšnodaļā 7.1.2. „Lokāli reģionāla ārstēšana”).

^q Ķīmijterapija un endokrīnā terapija kā adjuvanta terapija lietojamas viena pēc otras – endokrīnā terapija pēc ķīmijterapijas. Ir pieļaujama endokrīnās terapijas lietošana pēc staru terapijas vai vienlaicīgi ar to.

^{ff} Ķirurģiskajā paduses limfmezglu statusa noteikšanā var iekļaut sargmezgla biopsiju (**NCCN kategorija 3** (pierādījumu līmenis C pēc Noteikumiem Nr.469)) vai I/II līmeņa limfadenektomiju.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst **NCCN kategorijai 2A** (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.

19. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: *Lokāli izplatīts invazīvs krūts vēzis. Klīniskā stadija, izmeklējumi*

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013

KLĪNISKĀ STADIJA

IZMEKLĒJUMI

IIIA stadija T0, N2, M0 T1, N2, M0 T2, N2, M0 T3, N2, M0 IIIA stadijas pacienti ar T3, N1, M0 (skat. BINV-1 algoritmu)	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnēze un fizikālā izmeklēšana • Pilna asins analīze, trombocīti • Asins bioķīmiskās analīzes (t.sk. aknu funkcionālās raudzes un sārmainā fosfatāze) • Abpusēja mamogramma, izmeklējumi ar ultraskaņu, ja nepieciešams • Histoloģiskā izmeklēšana^a • Audzēja estrogēnreceptoru/progesteronreceptoru (ER/PR) un HER-2 statusa noteikšana^b • Ģenētiskā konsultācija pacientēm ar augstu pārmantota krūts vēža risku^c • Krūts MR^d (atsevišķos gadījumos), ja ir šaubīga atrade mamogrāfiskajā izmeklēšanā • Apsvērt konsultāciju pie speciālista fertilitātes jautājumos, ja nepieciešams^e 	Skat. <i>Pirms- operācijas ķīmijterapija</i> (10.algoritms)
IIIB stadija T4, N0, M0 T4, N1, M0 T4, N2, M0	<p>Apsvērt sistēmisku stadijas noteikšanu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rentgenogramma thoracis • Krūškurvja diagnostiska CT • Izmeklējumi ar ultraskaņu vēderdobumam un mazajam iegurnim • Vēderdabuma ± mazā iegurņa diagnostiska CT vai MR • Skeleta scintigrāfija vai PET/CT ar kontrastvielu^g (NCCN kategorija 2B (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem Nr.469)) • FDG PET/CT^{h,i} (atsevišķos gadījumos; NCCN kategorija 2B (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem Nr.469)) 	
IIIC stadija T _{jebkurš} , N3, M0	<p>Izmeklējumus atsevišķos gadījumos atbilstoši pazīmēm un simptomiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skeleta scintigrāfija ir indicēta, ja ir lokālas sāpes kaulos vai paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis • Krūškurvja ± iegurņa diagnostiska CT vai MR ir indicēta, ja ir paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis, izmaiņas aknu funkcionālajās raudzēs, abdominālā simptomātika vai patoloģiska atrade, veicot vēderdabuma vai iegurņa fizikālo izmeklēšanu • Krūškurvja diagnostiska CT (ja ir plaušu simptomātika) 	
IV stadija T _{jebkurš} , N _{jebkurš} , M0	<p>Skat. Sākotnējo izmeklēšanu slimības IV stadijas gadījumā (11.algoritms)</p>	

^a Tiek atzīts visu invazīvo un neinvazīvo krūts karcinomu Amerikas Patologu koledžas histopatoloģisko izmeklējumu apraksta protokols. <http://www.cap.org>.

^b Skat. HER-2 noteikšanas principi (18.algoritms).

^c Skat. NCCN vadlīnijas par ģenētiskā/ģimenes augsta riska novērtēšanu: Krūts un olnīcu vēzis.

^d Skat. Krūts tēmētas MR izmeklēšanas principi.

^e Skat. Fertilitātes un dzimstības kontrole pēc krūts vēža adjuvantas terapijas.

^g Ja ir veikta FDG PET/CT un ir skaidras norādes par metastāzēm kaulos gan PET, gan CT, kaulu scintigrāfija vai PET/CT ar kontrastvielu var nebūt nepieciešama.

^h FDG PET/CT var veikt vienlaicīgi ar diagnostisko CT. PET vai PET/CT veikšana nav indicēta, nosakot klīnisko stadiju I, II vai operablu krūts vēzi III stadijā. FDG PET/CT visnoderīgākie ir gadījumos, kad stadijas noteikšanai nepieciešamo izmeklējumu rezultāti ir šaubīgi vai aizdomīgi, it īpaši lokāli izplatītas vai metastātiskas slimības gadījumā.

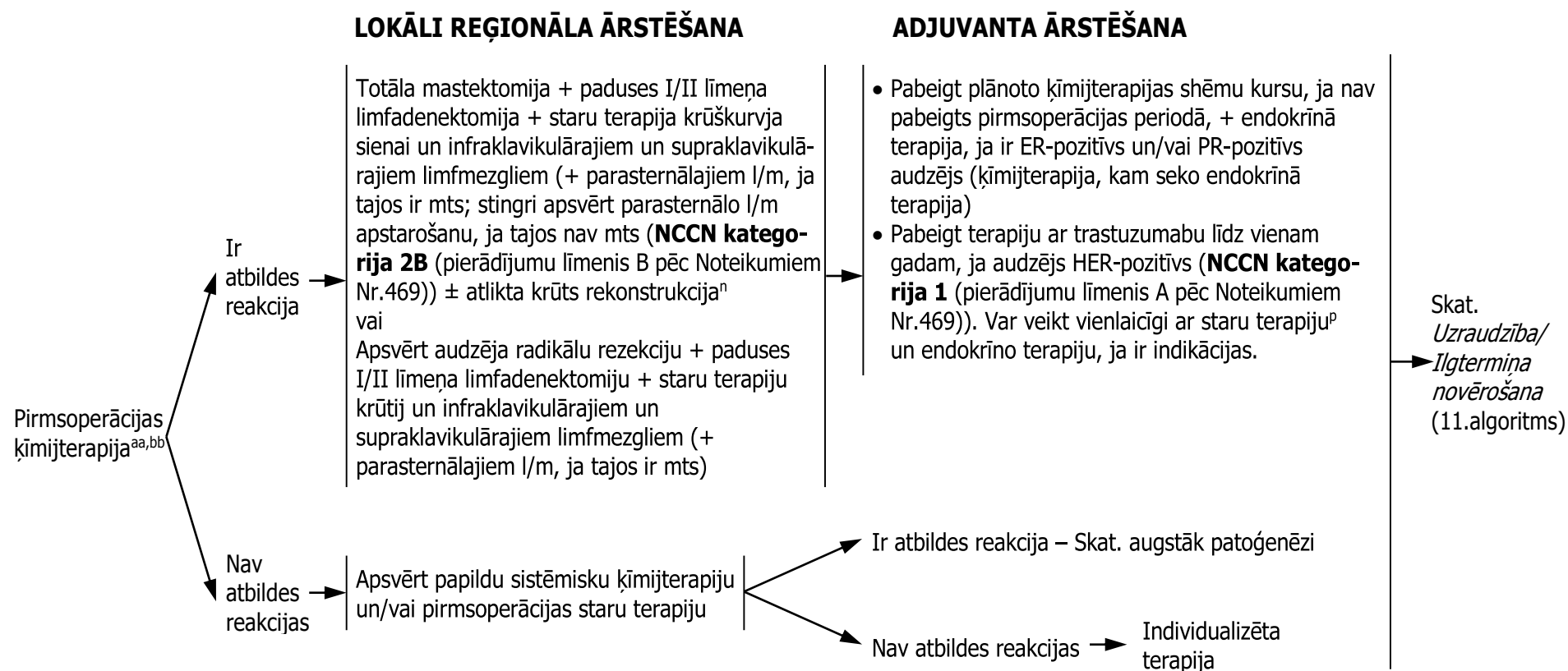
ⁱ FDG PET/CT var būt noderīga arī kā papildmetode stadijas noteikšanas standartizmeklējumiem, identificējot reģionālajos limfmezglos metastāzes, par kurām nebija aizdomu, un/vai attālas metastāzes lokāli izplatīta krūts vēža gadījumā.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.

20. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS:

Lokāli izplatīta invazīva (neinflamatora) krūts vēža pirmsoperācijas ķīmijterapija

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013

ⁿ Skat. Krūts rekonstrukcijas principi pēc ķirurģiskas ārstēšanas.^p Skat. Staru terapija (7.nodaļas „Invazīvs krūts vēzis” apakšapakšnodaļā 7.1.2. „Lokāli reģionāla ārstēšana”).^{aa} Daudzas poli- un monoķīmijterapijas shēmas ir aktīvas pirmsoperācijas periodā. Var apsvērt adjuvantai lietošanai ieteikto ķīmijterapijas shēmu ordinēšanu pirmsoperāciju periodā. Ja pacientes menopauzē saņem endokrīno terapiju, priekšroka dodama aromatāžu inhibitoram.^{bb} Pacientēm ar HER-2 pozitīvu audzēju ir jāsaņem pirmsoperācijas ķīmijterapija, kurā iekļauts trastuzumabs uz vismaz 9 nedēļām pirmsoperācijas terapijas laikā.**Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A** (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

21. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: *Klīniskā stadija, izmeklējumi*

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013

NOVĒROŠANA PĒC ĀRSTĒŠANAS/KONTROLE

- Anamnēze un fizikālā izmeklēšana ik pēc 4-6 mēnešiem 5 gadus, pēc tam ik pēc 12 mēnešiem
- Pilna asins analīze, trombocīti
- Mamogrāfija ik pēc 12 mēnešiem
- Sievietēm, kas saņēma tamoksifēnu: reizi gadā (ik pēc 12 mēnešiem) ginekoloģiska kontrole (ja nav izoperēta dzemde)
- Sievietēm, kas saņēma aromatāzes inhibitoru vai kurām pēc ārstēšanas bijis olnīcas vēzis, kontrolēt kaulu stāvokli, nosakot kaulu minerālo blīvumu ārstēšanas sākumā un periodiski vēlāk⁹⁹
- Novērtēt un veicināt adjuvantas endokrīnas terapijas lietošanu.
- Dati liecina, ka aktīva dzīvesstila un ideālas ķermeņa masas (20-25 ĶMI) sasniegšanas un uzturēšanas rezultātā iespējams optimāls krūts vēža ārstēšanas iznākums

Skat. *Slimības recidīvs*
(12.algoritms)

⁹⁹ Netiek atbalstīta estrogēnu, progesterona vai selektīvu estrogēnreceptoru modulatoru lietošana osteoporozes vai osteopēnijas ārstēšanā sievietēm ar krūts vēzi. Kaulu minerālā blīvuma uzlabošanā parasti priekšroka dodama terapijai ar bisfosfonātiem. Bisfosfonātu terapijas optimālais ilgums nav noteikts. Pretosteoporozes terapijas ilguma plānošanai izmantojami tādi faktori kā kaulu minerālais blīvums, atbildes reakcija uz terapiju un ilgstoša kaulaudu zuduma vai lūzumu riska faktori. Sievietēm, kuras saņem bisfosfonātu terapiju, veicama zobu pārbaude un preventīva zobu labošana pirms b.terapijas uzsākšanas, kā arī papildus jālieto kalcijs un vitamīns D.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.

12. algoritms

22. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: *Recidīvi/IV stadija*

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013

KLĪNISKĀ STADIJA

IZMEKLĒJUMI

IV stadija/
Recidīvi

- Anamnēze un fizikālā izmeklēšana
- Pilna asins analīze, trombocīti
- Asins bioķīmiskās analīzes (t.sk. aknu funkcionālās raudzes un sārmainā fosfatāze)
- Krūškurvja diagnostiska CT
- Mamogrāfija un/vai krūts dziedzeru izmeklējumi ar ultraskaņu
- Vēderdobuma ± mazā iegurņa diagnostiska CT vai MR
- Smadzeņu MR, ja ir aizdomīga CNS simptomātika
- Skeleta scintigrāfija vai PET/CT ar kontrastvielu⁹ (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem Nr.469))
- FDG PET/CT^{i,hh} (atsevišķos gadījumos; **NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem Nr.469))
- Skeleta scintigrāfija, ja ir kaulu simptomātika; garo stobrkaulu izmeklēšana, ja ir izmaiņas kaulu scintigrāfijā
- Pirmā slimības recidīva gadījumā veicama recidīva audu biopsija
- Audzēja estrogēnreceptoru/progesteronreceptoru (ER/PR) statusa un HER-2 statusa noteikšana^b, ja tas nav zināms, sākotnēji bijis negatīvs rezultāts vai nav bijusi hiperekspresija^{b,ii}
- Ģenētiskā konsultācija pacientēm ar augstu pārmantota krūts vēža risku^c

Skat.
Lokāli reģionāla slimība
(13.algoritms)

Skat.
Sistēmiska slimība
(13.algoritms)

^b Skat. HER-2 noteikšanas principi (1.algoritms).

^c Skat. NCCN vadlīnijas par ģenētiskā/ģimenes augsta riska novērtēšanu: Krūts un olnīcu vēzis.

⁹ Ja ir veikta FDG PET/CT un ir skaidras norādes par metastāzēm kaulos gan PET, gan CT, kaulu scintigrāfija vai PET/CT ar kontrastvielu var nebūt nepieciešamas.

ⁱ FDG PET/CT var būt noderīga arī kā papildmetode stadijas noteikšanas standartizmeklējumiem, identificējot reģionālajos limfmezglos metastāzes, par kurām nebija aizdomu, un/vai attālas metastāzes lokāli izplatīta krūts vēža gadījumā.

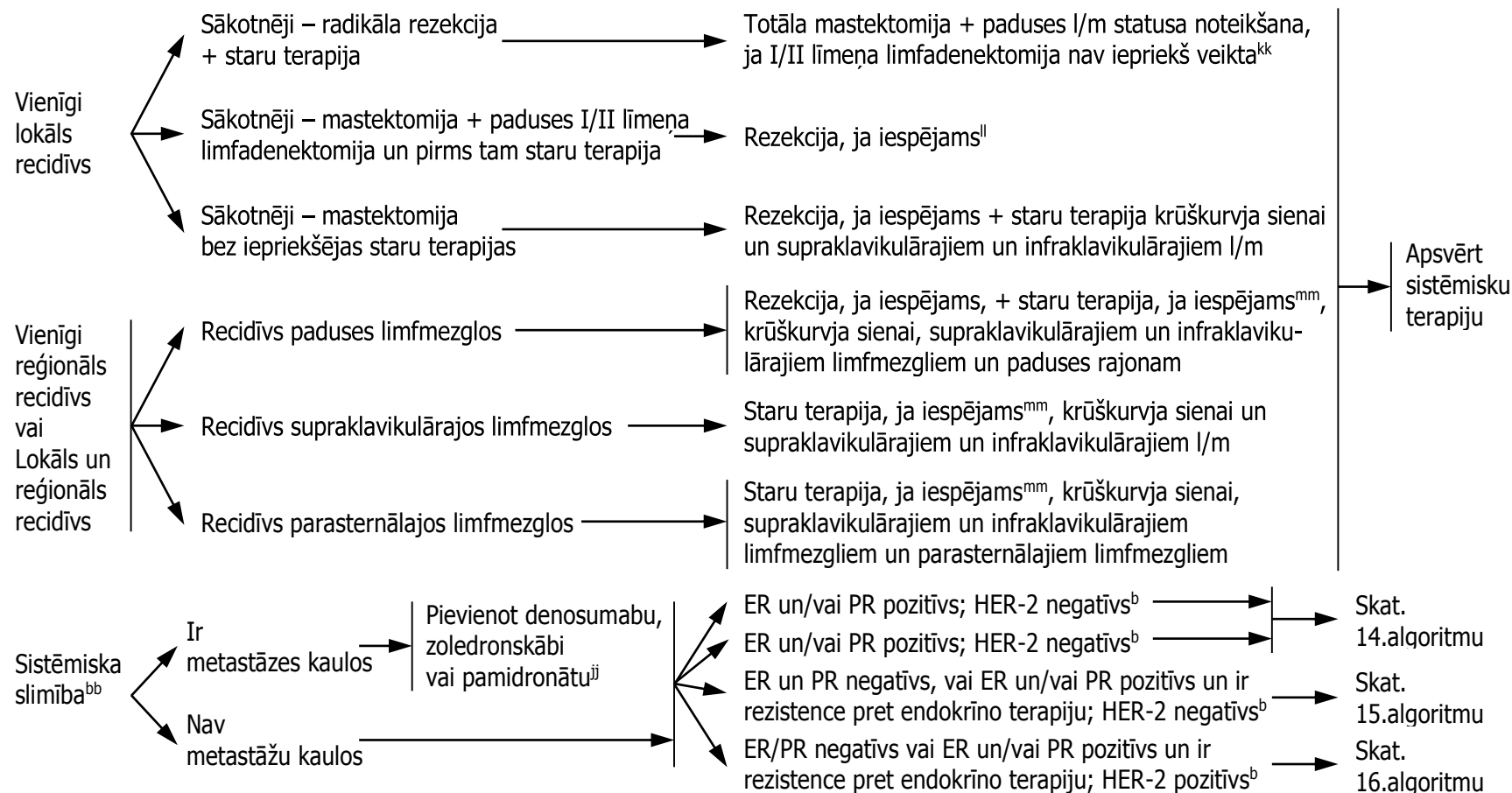
^{hh} FDG PET/CT var veikt vienlaicīgi ar diagnostisko CT. FDG PET/CT visnoderīgākie ir gadījumos, kad stadijas noteikšanai nepieciešamo izmeklējumu rezultāti ir šaubīgi vai aizdomīgi, it īpaši lokāli izplatīta vai metastātiskas slimības gadījumā.

ⁱⁱ Ir iespējama viltus negatīva ER un/vai PR atrade, kā arī ER un/vai PR rezultātu nesakrītība primāru un metastātisku audzēju gadījumā. Tādēļ var apsvērt endokrīnās terapijas (ar tās zemo sagaidāmo toksicitāti) ordinēšanu pacientēm ar neviscerāliem vai asimptomātiskiem viscerāliem audzējiem, it īpaši pacientēm ar klīniskām pazīmēm, kas liek domāt par hormonreceptorpozitīvu audzēju (piemēram, ilgs no slimības brīvs intervāls, ierobežots recidīva vietu skaits, lēnas norises slimība, lielāks pacientes vecums) lokāli izplatīta krūts vēža gadījumā.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

23. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: *Recidīvu vai slimības IV stadijā sistēmiska terapija*

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013



Ķirurģiska ārstēšana, staru terapija vai reģionāla ķīmijterapija (piemēram, metotreksāts intratekāli) ir indicēti lokāliem klīniskiem scenārijiem:

- | | | |
|-----------------------------|---|--|
| 1. Metastāzes smadzenēs | 5. Izsvīdums perikarda dobumā | 9. Patoloģiski lūzumi |
| 2. Leptomeningeālā slimība | 6. Žultsvadu obstrukcija | 10. Sirds kompresija |
| 3. Metastāzes dzīslenē | 7. Urīnvadu (<i>ureter</i>) obstrukcija | 11. Lokālas sāpīgas metastāzes kaulos vai mīkstajos audos |
| 4. Izsvīdums pleiras dobumā | 8. Draudoši patoloģiski lūzumi | 12. Metastāzes krūškurvja sienā ± paaugstināta t ⁰ (hipertermija) (NCCN kategorija 3 (pierādījumu līmenis C pēc Noteikumiem Nr.469)), ja lietota staru terapija |

^b Skat. HER-2 noteikšanas principi (18.algoritms).

^{jj} Denosumabs, zoledronskābe vai pamidronāts (visos gadījumos papildus dodams kalcijs un vitamīns D) jānodod (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc Noteikumiem Nr.469)) papildus ķīmijterapijai vai endokrīnajai terapijai, ja ir metastāzes kaulos, sagaidāmā dzīvildze ir ≥ 3 mēneši un nieru funkcija ir adekvāta. Pirms šīs terapijas uzsākšanas pacientēm veicama zobu pārbaude un preventīva zobu labošana. Denosumaba, zoledronskābes vai pamidronāta terapijas optimālais režīms un ilgums nav zināms.

^{kk} Sievietēm ar lokālu krūts vēža recidīvu pēc krūts saudzējošas operācijas, kurām iepriekš veikta sargmezglu biopsija, var būt tehniski iespējama atkārtota sargmezglu biopsija. Atkārtotas sargmezglu biopsijas precizitāte nav pierādīta un pēc mastektomijas atkārtoti veiktas sargmezglu biopsijas prognostiskais nozīmīgums nav zināms, un šīs metodes izmantošana netiek ieteikta.

^{ll} Ja rezekcija tehniski nav iespējama, jāapsver sistēmiskas terapijas lietošana, lai panāktu vislabāko atbildes reakciju, un pēc tam izdara rezekciju, ja iespējams.

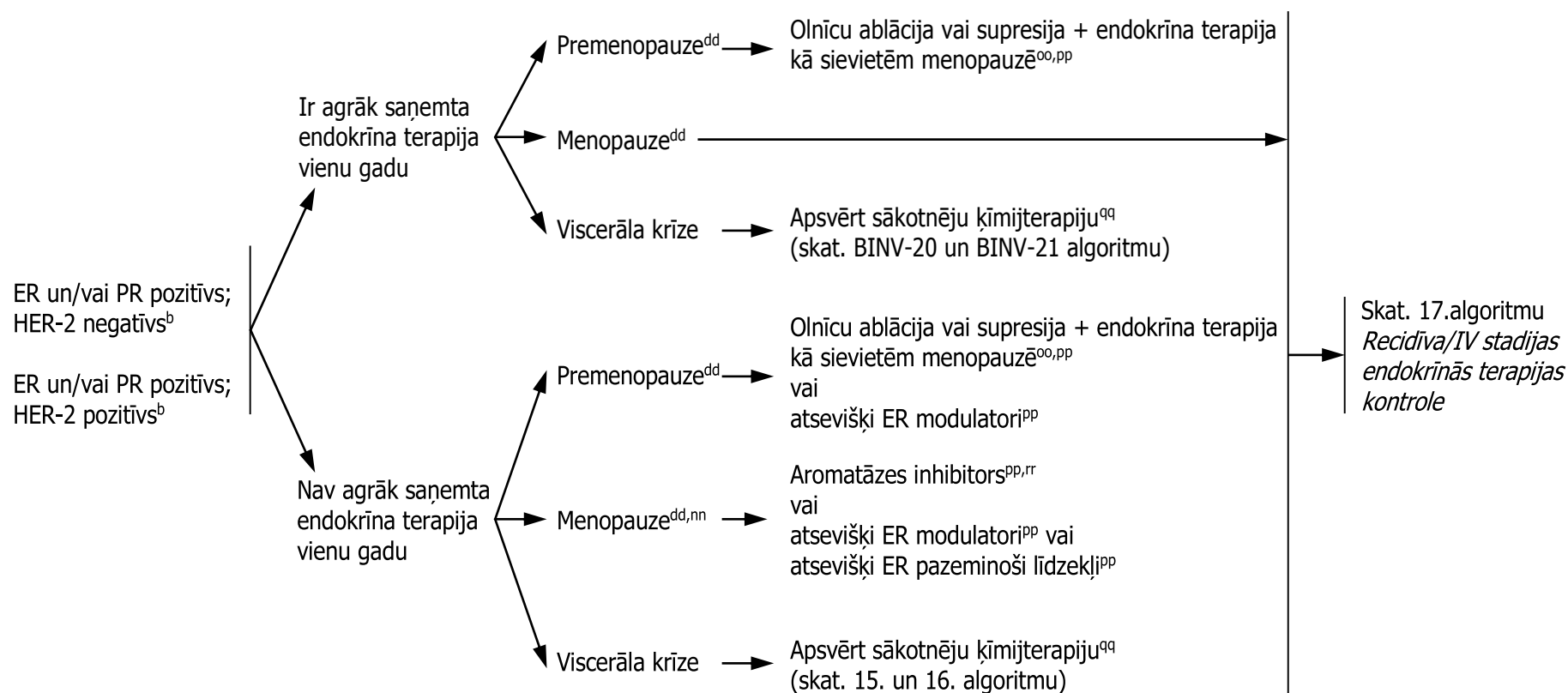
^{mmm} Lēmumam lietot staru terapiju lokāli reģionālu recidīvu ārstēšanā ir jābalstās uz jebkuru agrāk veikto reģiona apstarošanu un vēlīnas normālo audu toksicitātes riska no iepriekšējās un plānotās staru terapijas kursu summas.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

14. algoritms

24. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: *Recidīvu vai slimības IV stadijā sistēmiska terapija. ER un/vai PR pozitīvs; HER-2 negatīvs vai pozitīvs*

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013



^b Skat. HER-2 noteikšanas principi (18.algoritms).

^{dd} Menopauzes definīcija.

ⁿⁿ Nelielā skaitā pētījumu ir dokumentēts, ka bezprogresijas dzīvildze (*progression-free survival*) ir labāka, pievienojot aromatāžu inhibitoriem trastuzumabu vai lapatinibu pacientēm menopauzē ar ER-pozitīvu, HER-2-pozitīvu slimību. Tomēr labāka kopējā dzīvildze nav novērota.

^{oo} Skat. Sistēmiskas slimības endokrīna terapija.

^{pp} Nav skaidrs, vai sievietēm, kam sākotnēji diagnosticēta metastātiska slimība, būs labums no krūts lokālas paliatīvas operācijas un/vai staru terapijas. Parasti šī paliatīvā lokālā terapija būtu jāapsver tikai pēc atbildes reakcijas uz sākotnējo sistēmisko terapiju.

^{qq} Skat. Ķīmijterapijas shēmas recidivējoša vai metastātiska krūts vēža gadījumā.

^{rr} Viens pētījums (S0226) par sievietēm ar hormonreceptorpozitīvu krūts vēzi, kuras nav saņēmušas sākotnēju ķīmijterapiju, bioloģisku terapiju vai endokrīnu terapiju metastātiskas slimības ārstēšanai, liecināja, ka fulvestranta pievienošana anastrozolam pagarināja laiku līdz progresijai (recidīva gadījumā HR ir 0,80; 95% TI, 0,68-0,94; stratificētais *log-rank* tests $P=0,007$) un uzlaboja kopējo dzīvildzi (HR ir 0,81; 95% TI, 0,65-1,00; stratificētais *log-rank* tests $P=0,049$). Apakšgrupu analīze liecināja, ka vislielākais labums ir pacientēm, kas nebija iepriekš saņēmušas tamoksifēnu adjuvanti un kurām bija pagājuši vairāk nekā 10 gadi kopš diagnozes uzstādīšanas. Divu citu līdzīgu pētījumu (FACT un SOFEA) dati nedemonstrēja laika līdz progresijai pagarināšanos, pievienojot anastrozolam fulvestrantu.

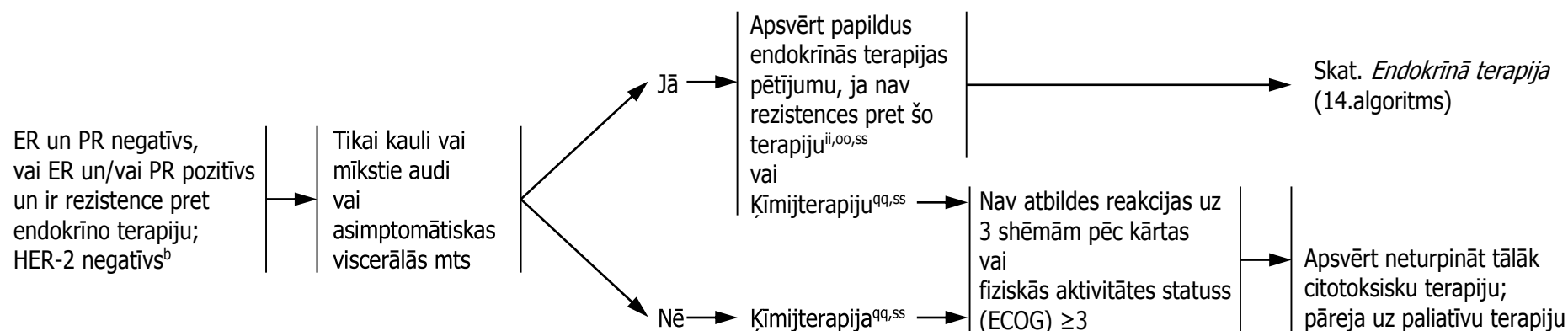
Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

15. algoritms

25. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: *Recidīva vai slimības IV stadijā sistēmiska terapija.*

ER un PR negatīvs; vai ER un/vai PR pozitīvs un rezistence pret endokrīno terapiju; HER-2 negatīvs

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013



^b Skat. HER-2 noteikšanas principi (18.algoritms).

ⁱⁱ Ir iespējama viltus negatīva ER un/vai PR atrade, kā arī ER un/vai PR rezultātu nesakrītība primāru un metastātisku audzēju gadījumā. Tādēļ var apsvērt endokrīnās terapijas (ar tās zemo sagaidāmo toksicitāti) ordinēšanu pacientēm ar neviscerāliem vai asimptomātiskiem viscerāliem audzējiem, it īpaši pacientēm ar klīniskām pazīmēm, kas liek domāt par hormonreceptorpozitīvu audzēju (piemēram, ilgs no slimības brīvs intervāls, ierobežots recidīva vietu skaits, lēnas norises slimība, lielāks pacientes vecums) lokāli izplatīta krūts vēža gadījumā.

^{oo} Skat. Sistēmiskas slimības endokrīna terapija.

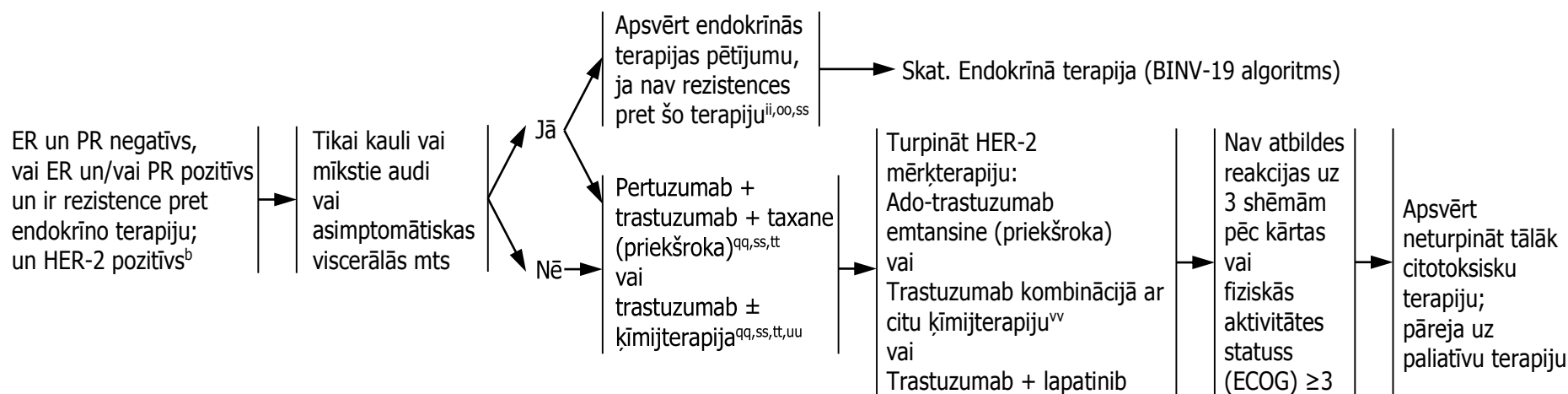
^{qq} Skat. Ķīmijterapijas shēmas recidivējoša vai metastātiska krūts vēža gadījumā.

^{ss} Skat. Metastātiskas slimības monitoringa principi.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.

26. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: *Recidīva vai slimības IV stadijā sistēmiska terapija. ER un PR negatīvs; vai ER un/vai PR pozitīvs un rezistence pret endokrīno terapiju; HER-2 pozitīvs*

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013



^b Skat. HER-2 noteikšanas principi (18.algoritms).

ⁱⁱ Ir iespējama viltus negatīva ER un/vai PR atrade, kā arī ER un/vai PR rezultātu nesakrītība primāru un metastātisku audzēju gadījumā. Tādēļ var apsvērt endokrīnās terapijas (ar tās zemo sagaidāmo toksicitāti) ordinēšanu pacientēm ar neviscerāliem vai asimptomātiskiem viscerāliem audzējiem, it īpaši pacientēm ar klīniskām pazīmēm, kas liek domāt par hormonreceptorpozitīvu audzēju (piemēram, ilgšs no slimības brīvs intervāls, ierobežots recidīvu vietu skaits, lēnas norises slimība, lielāks pacientes vecums) lokāli izplatīta krūts vēža gadījumā.

^{oo} Skat. Sistēmiskas slimības endokrīna terapija.

^{qq} Skat. Ķīmijterapijas shēmas recidivējoša vai metastātiska krūts vēža gadījumā.

^{ss} Skat. Metastātiskas slimības monitoringa principi.

^{tt} Turpināt trastuzumabu pēc progresijas, kas izveidojusies uz pirmās līnijas ķīmijterapijas+trastuzumaba fona metastātiska krūts vēža gadījumā. Nav zināms trastuzumaba terapijas optimālais ilgums pacientēm ar ilgstošu slimības kontroli.

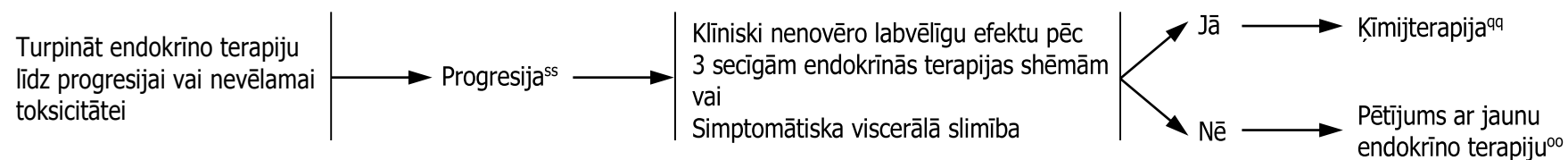
^{uu} Trastuzumabs kombinācijā ar antraciklīniem ir saistīts ar izteiktu kardiālo toksicitāti.

^{vv} Pacientēm, kuras iepriekš saņēmušas ķīmijterapiju+trastuzumabu, bet nav saņēmušas pertuzumabu, var apsvērt vienu terapijas līniju, kurā iekļauts trastuzumabs+pertuzumabs kombinācijā ar citotoksisku terapiju (piem., vinorelbīns vai taksāni) vai bez tās. Ir nepieciešami tālāki pētījumi, lai noteiktu anti-HER-2 terapijas ideālo secību.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

27. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: *Recidīva vai slimības IV stadijā endokrīnās terapijas kontrole*

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013



^{oo} Skat. Sistēmiskas slimības endokrīna terapija.

^{qq} Skat. Ķīmijterapijas shēmas recidivējoša vai metastātiska krūts vēža gadījumā.

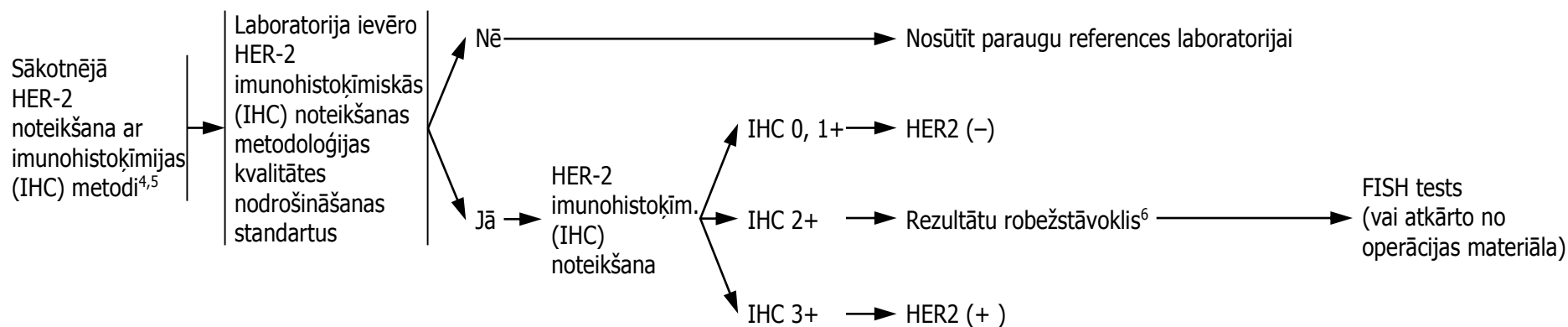
^{ss} Skat. Metastātiskas slimības monitoringa principi.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B – pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.

18. algoritms

28. NVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: *HER-2* noteikšanas principi^{1,2,3}

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013



¹ NCCN atbalsta ASCO CAP rekomendācijas par HER2 noteikšanas kvalitātes kontroles realizāciju un imunohistoķīmiskās analīzes rezultātu interpretāciju.

² Skat. arī: Carlson RW, Moench SJ, Hammond MEH, et al. HER2 noteikšana krūts vēža gadījumā: NCCN speciālās komisijas ziņojums un rekomendācijas. JNCCN 4:S-1-S-24, 2006.

³ HER2 noteikšana būtu veicama vienīgi šī nolūkam akreditētās laboratorijās. Ir nepieciešams veikt kvalifikācijas pārbaudi un pilnīgu pārskatu par HER2 noteikšanas metodēm un rezultātiem. Laboratorija drīkst veikt tikai tos testus, kuru atbilstība kvalitātes prasību standartiem tika demonstrēta. Visas citas HER2 analīzes ir nosūtāmas uz kvalificētu references laboratoriju.

⁴ Gan imunohistoķīmijas (IHC) metodi, gan *in situ* hibridizācijas (ISH) metodi var lietot audzēja HER2 statusa sākotnējai novērtēšanai. Visām HER2 noteikšanas metodēm ir jābūt derīgām neatkarīgi no tā, vai tās ir vai nav apstiprinājuši Pārtikas un zāļu administrācija (FDA) [ASV]. HER2 testa derīgumu definē kā vismaz 95% sakrītību, salīdzinot laboratorijā veikto testēšanas metodi ar kādu no sekojošām metodēm: ar tajā pašā laboratorijā veiktu derīgu testēšanas metodi; citā laboratorijā veiktu derīgu testēšanas metodi; vai derīgi references laboratorijas rezultāti. Derīguma pārbaudi neveic paraugiem robežstāvoklī. Šie algoritmi balstās uz pieņēmumu, ka visiem derīgajiem HER2 testiem ir pierādīta vismaz 95% sakrītība ar HER2 testa komplementāro formu, gan veicot tiešo testēšanu, gan nosakot saistību ar laboratorijā iegūtajiem komplementārās testēšanas sakrītības līmeņiem.

⁵ Ja ir veikta gan IHC, gan ISH un ar vienu vai otru metodi ir iegūts pozitīvs rezultāts, tad HER2 uzskata par pozitīvu.

⁶ Robežlīnijas IHC paraugi (piem., IHC 2+) tiek pakļauti atgriezeniskai komplementārai testēšanai (piem., *in situ* hibridizācijas (ISH) metode, kas ir demonstrējusi vismaz 95% sakrītību starp IHC 0, 1+ rezultātiem un ISH neamplifikācijas rezultātiem, un IHC3+ un ISH amplifikācijas rezultātiem)

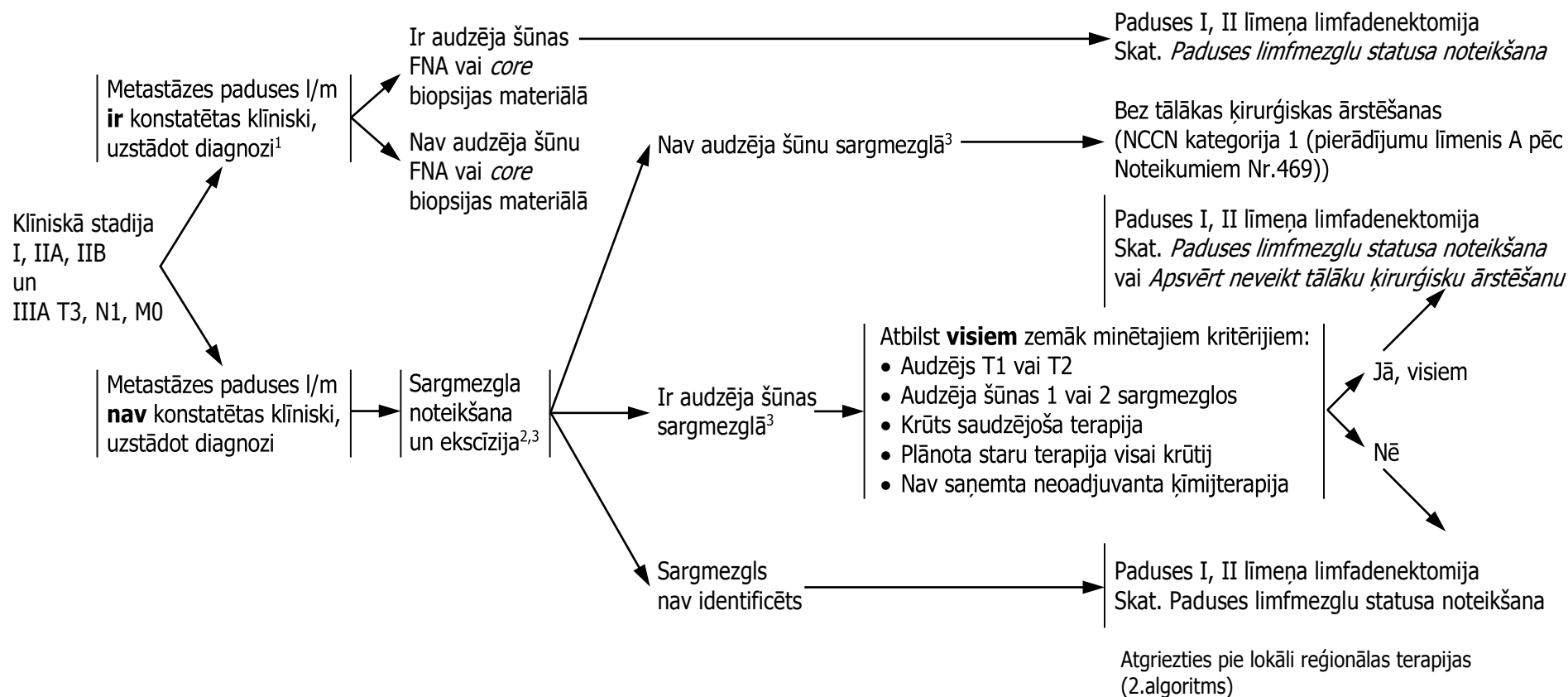
⁷ Robežlīnijas ISH paraugos (piem., vidējais HER2 gēna/hromosomas 17 īpatsvars no 1,8 līdz <2 vai vidējais HER2 gēna kopiju skaits no >4 līdz <6) būtu jāveic šūnu papildu skaitīšana, atkārtota testēšana ar ISH, vai atgriezeniska testēšana ar derīgu IHC metodi.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

19. algoritms

29. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: *Ķirurģiska paduses limfmezglu statusa noteikšana: I, IIA, IIB stadija un IIIA stadija T3, N1, M0*

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013



¹ Apsvērt malignitātes histoloģisku apstiprināšanu klīniski pozitīvos limfmezglos, veicot FNA vai *core* biopsiju ultraskaņas kontrolē, lai noteiktu, vai pacientei ir nepieciešama paduses limfmezglu rezekcija.

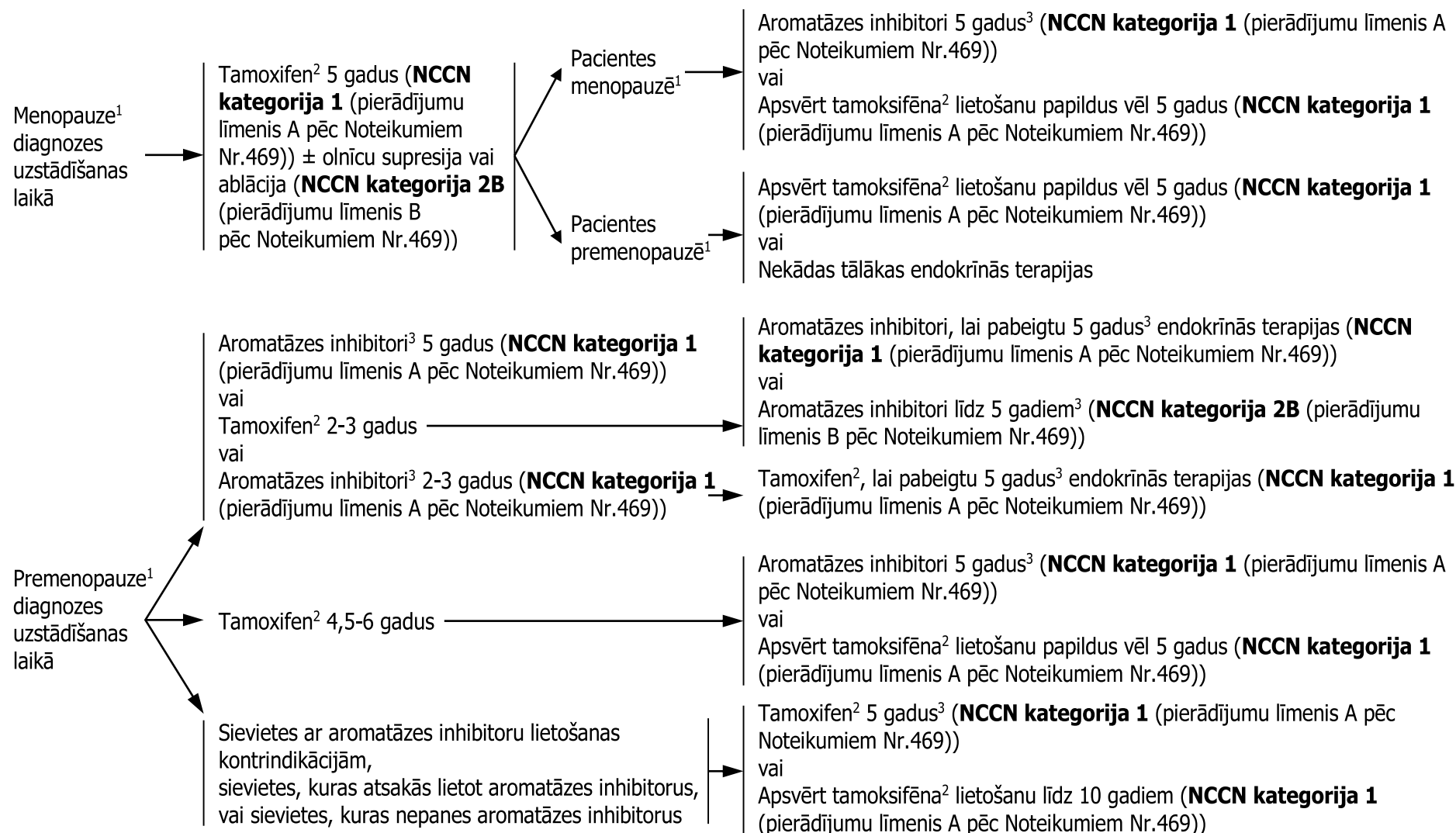
² Sargmezglu identifikācijai paredzētās injekcijas var būt peritumorālas, subareolāras vai subdermālas. Tomēr vienīgi peritumorālas injekcijas ļauj identificēt parasternālos limfmezgļus.

³ Audzēja šūnu klātbūtne sargmezglā tiek noteikta, veicot daudzu līmeņu limfadenektomiju un preparātu krāsošanu ar hematoksilīnu-eozīnu (H&E). Citokeratīnu imunohistoķīmisko (IHC) noteikšanu var lietot, ja, krāsojot ar hematoksilīnu-eozīnu (H&E), rezultāts ir šaubīgs. Audzēja šūnu klātbūtnes sargmezglā noteikšanu ar citokeratīnu imunohistoķīmijas (IHC) metodi ikdienā neiesaka izmantot klīniskā slēdziena pieņemšanā.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

30. INVAZĪVS KRŪTS VĒZIS: *Adjuvanta endokrīnā terapija*

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013



¹ Skat. Menopauzes definīcija.

² Daži SSRI, tādi kā fluoksetīns (fluoxetine) un paroksetīns (paroxetine), samazina endoksifēna (endoxifen) un 4-OH tamoksifēna veidošanos, aktivizē tamoksifēna metabolītus un var ietekmēt terapijas efektivitāti. Ieteicama piesardzība attiecībā uz šo zāļu un tamoksifēna vienlaicīgu lietošanu. Tomēr citaloprams (citalopram) un venlafaksīns (venlafaxine) minimāli ietekmē tamoksifēna metabolismu. Šobrīd, pamatojoties uz pašreizējiem datiem, neiesaka CYP2D6 noteikšanu sievietēm, kurām apsver iespēju veikt terapiju ar tamoksifēnu. Stipro CYP2D6 inhibitoru vienlaicīga lietošana veicama piesardzīgi.

³ Ir uzskats, ka randomizētajos pētījumos par adjuvanto un neoadjuvanto terapiju trīs atsevišķu aromatāžu inhibitoru (t.i., anastrozols (anastrozole), letrozols (letrozole), eksemestāns (exemestane)) pretaudzēju darbības efektivitāte un toksicitātes profils ir līdzīgi. Aromatāžu inhibitoru optimālais lietošanas ilgums adjuvantās terapijas ietvaros nav skaidrs.

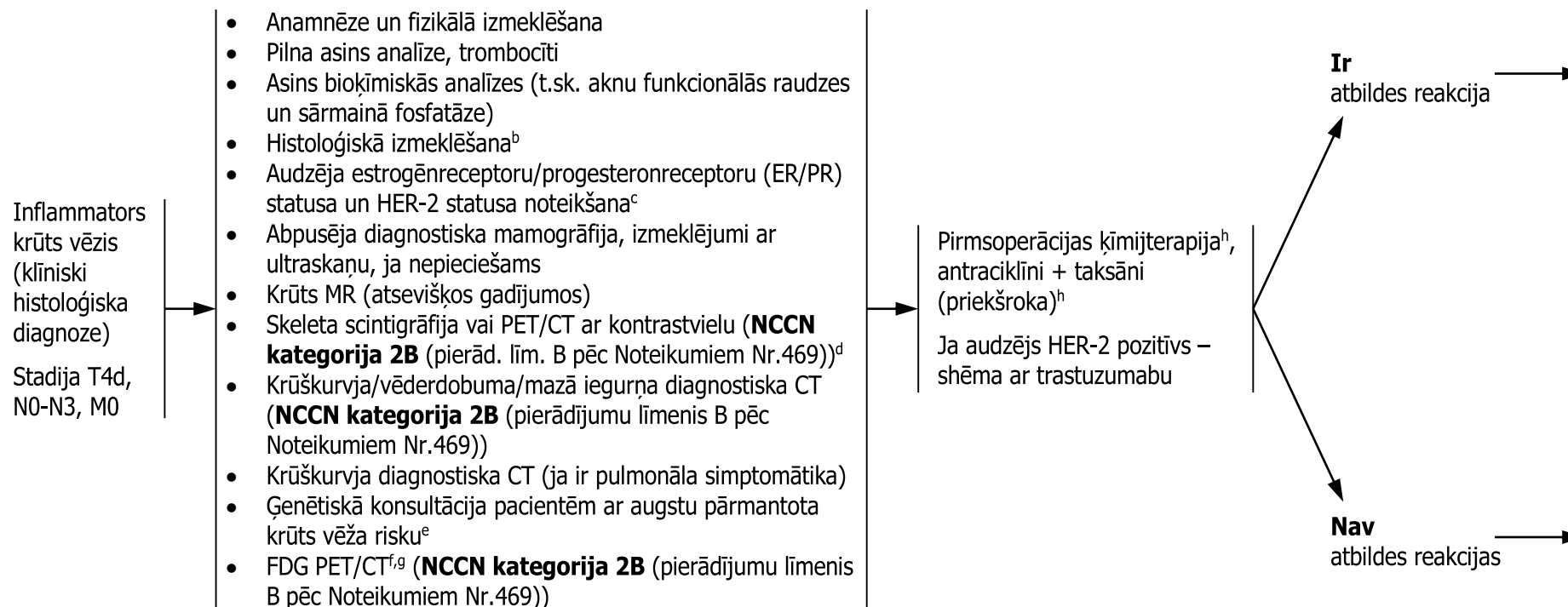
Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

31. INFLAMATORS KRŪTS VĒZIS (1)

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013

KLĪNISKĀ IZPAUSME^a

IZMEKLĒJUMI



^a Inflamators (iekaisuma) krūts vēzis ir klīnisks sindroms sievietēm, kurām ir invazīvs krūts vēzis ar eritēmu un tūsku („apelsīna miziņa” – „peau d’orange”) trešajā daļā vai vairāk krūts ādas un ar palpējamu eritēmas robežu. Diferenciāldiagnostika: krūts iekaisīgas slimības. Histoloģiski audzēju parasti konstatē slimā ādas rajona dermas limfvados, bet pašiem par sevi skartajiem dermas limfvadiem nav nozīmes un ar tiem vien nepietiek, lai uzstādītu inflamatora krūts vēža diagnozi.

^b Tiek atzīts visu invazīvo un neinvazīvo krūts karcinomu Amerikas Patologu koledžas histopatoloģisko izmeklējumu apraksta protokols. <http://www.cap.org>.

^c Skat. HER-2 noteikšanas principi (18.algoritms).

^d Ja ir veikta FDG PET/CT un ir skaidras norādes par metastāzēm kaulos gan PET, gan CT, kaulu scintigrāfija vai PET/CT ar kontrastvielu var nebūt nepieciešama.

^e Skat. NCCN vadlīnijas par ģenētiskā/ģimenes augsta riska novērtēšanu: Krūts un olnīcu vēzis.

^f FDG PET/CT var veikt vienlaicīgi ar diagnostisko CT. FDG PET/CT visnoderīgākie ir gadījumos, kad stadijas noteikšanai nepieciešamo standartizmeklējumu rezultāti ir šaubīgi vai aizdomīgi, it īpaši lokāli izplatītas vai metastātiskas slimības diagnosticēšanas gadījumā.

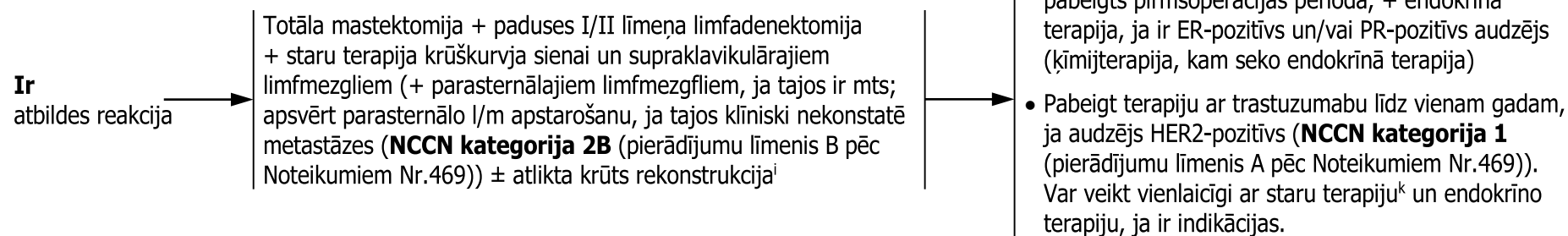
^g FDG PET/CT, ja tās lieto papildus stadijas noteikšanai nepieciešamajiem standartizmeklējumiem, var būt noderīgas arī, identificējot metastāzes reģionālajos limfmezglos, par kurām nebija aizdomu, un/vai attālas metastāzes lokāli izplatīta krūts vēža gadījumā.

^h Skat. Neoadjuvanta/adjuvanta ķīmijterapija.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

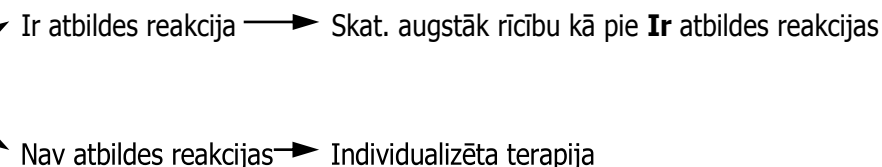
32. INFLAMATORS KRŪTS VĒZIS (2)

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013

ĀRSTĒŠANA^h

Nav atbildes reakcijas →

Apsvērt papildu sistēmisku ķīmijterapiju un/vai pirmsoperācijas staru terapiju



^h Pacientes ar inflamatoru krūts vēzi IV stadijā vai recidivējošu inflamatoru krūts vēzi ārstējamas saskaņā ar vadlīnijām recidivējošas/IV stadijas slimības ārstēšanā (12.-17. algoritms).

ⁱ Skat. Krūts rekonstrukcijas principi pēc ķirurģiskas ārstēšanas.

^j Skat. Ķīmijterapijas shēmas recidivējoša vai metastātiska krūts vēža gadījumā.

^k Skat. Staru terapija (7.nodaļas „Invasīvs krūts vēzis” apakšapakšnodaļā 7.1.2. „Lokāli reģionāla ārstēšana”).

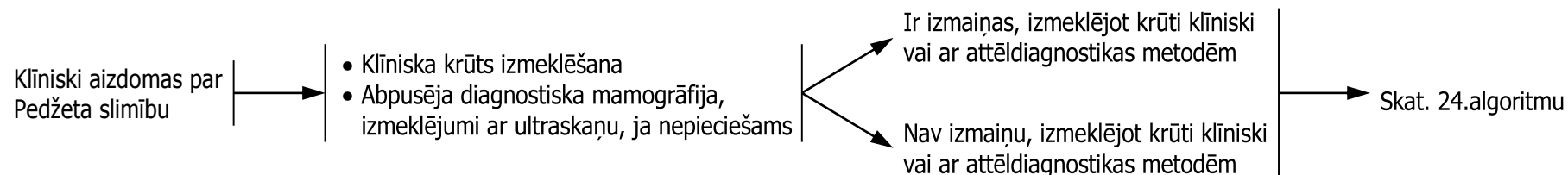
Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

33. PEDŽETA SLIMĪBA (*Paget's Disease*) (1)

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013

KLĪNISKĀ IZPAUSME

IZMEKLĒJUMI



^a Krūtsgala vai krūts areolas ekzēma, izčūlojums, asiņošana vai nieze.

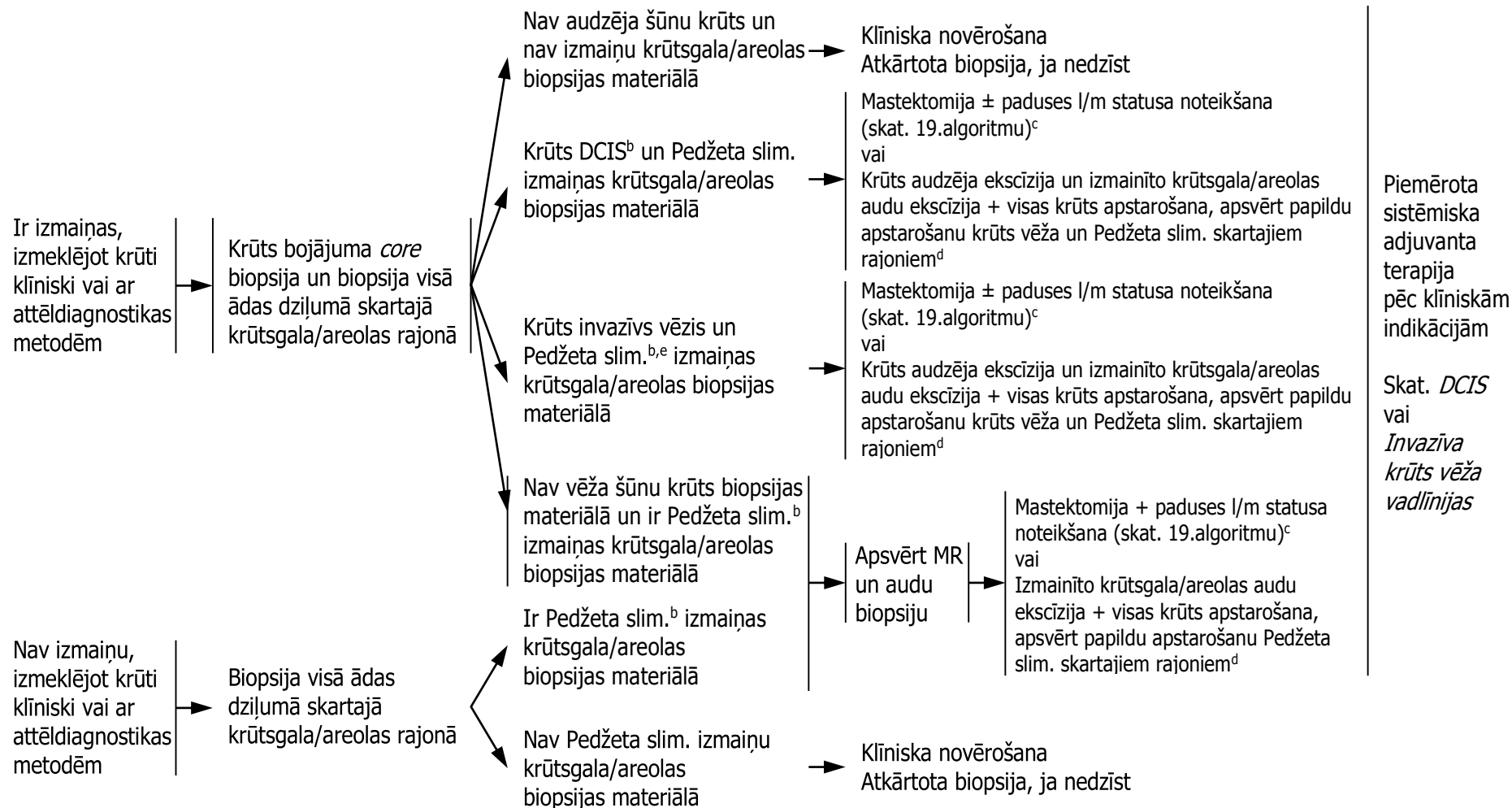
Piezīme: visi ieteikumi atbilst kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B – pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.

34. PEDŽETA SLIMĪBA (*Paget's Disease*) (2)

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013

IZMEKLĒJUMI

TERAPIJA



^b Lai novērtētu slimības plašumu vai apstiprinātu metastāzes, apsvērt MR veikšanu.

^c Pedžeta slimības manifestācijas gadījumā vienmēr var izvēlēties veikt mastektomiju.

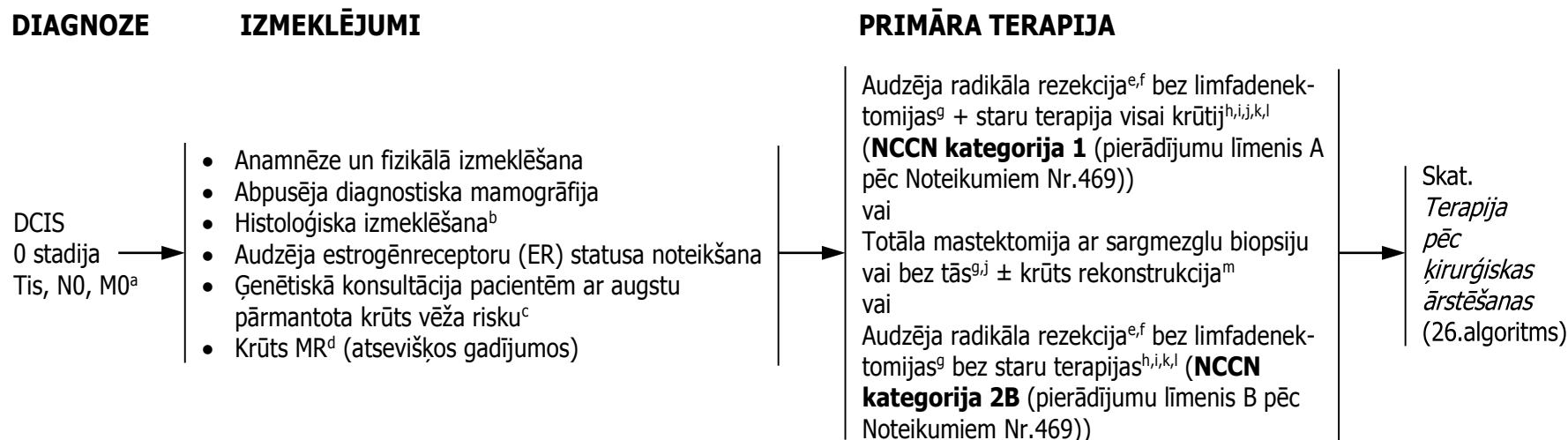
^d Ja ir Pedžeta slimība un nav ar to saistīta perifēriska vēža vai ir ar to saistīts DCIS, apsvērt tamoksifēnu 20 mg dienā 5 gadus.

^e Ja ir saistība ar invazīvu krūts vēzi, ārstēt ar piemērotu sistēmisku adjuvantu terapiju (skat. 4.algoritmu).

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

35. VADU (DUKTĀLA) KARCINOMA *IN SITU* (DCIS) (1)

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013



^a Skat. NCCN Krūts vēža skrīninga un diagnostikas vadlīnijas.

^b Tiek atzīts visu invazīvo un neinvazīvo krūts karcinomu Amerikas Patologu koledžas histopatoloģisko izmeklējumu apraksta protokols. <http://www.cap.org>.

^c Skat. NCCN vadlīnijas par ģenētiskā/ģimenes augsta riska novērtēšanu: Krūts un olnīcu vēzis.

^d Skat. Krūts MR izmeklēšanas principi.

^e Atkārtotu rezekciju (rerezekciju) var veikt, ja ir grūtības iegūt tīras rezekcijas līnijas pacientēm, kuras vēlas krūts saudzējošu terapiju. Pacientēm, kuras nav piemērotas radikālai audzēja rezekcijai ar tīrām rezekcijas līnijām, būtu veicama totāla mastektomija.

^f Skat. Rezekcijas līniju novērtēšana DCIS gadījumā.

^g Pilnīga paduses limfadenektomija nebūtu jāveic, ja trūkst pierādījumu par invazīvu vēzi vai nav pierādīta metastātiska slimība sievietēm ar skaidru DCIS. Tomēr nelielai daļai pacienšu ar skaidru DCIS atradīs invazīvu vēzi diagnostiskās ķirurģiskās procedūras laikā. Tādēļ būtu stingri apsverama sargmezglu noteikšana, ja pacientēm ar skaidru DCIS ir jāveic mastektomija vai ekscīzija tādā anatomiskā rajonā, kur turpmāk nebūtu iespējams noteikt sargmezglus.

^h Skat. Staru terapija (7.nodaļas „Invazīvs krūts vēzis” apakšapakšnodalā 7.1.2. „Lokāli reģionāla ārstēšana”).

ⁱ Pilnīga rezekcija dokumentējama, veicot rezekcijas līniju analīzi un paraugu rentģenoloģisku izmeklēšanu. Ja ir šaubas par ekscīzijas pareizību, pēc ekscīzijas būtu jāveic arī mamogrāfija.

^j Pacientes, kurām totālas mastektomijas vai atkārtotas ekscīzijas laikā ir konstatēts invazīvs vēzis, būtu ārstējamas kā slimības I vai II stadijas gadījumā, t.sk. būtu nosakāms limfmezglu statuss.

^k Skat. Speciāli apsvērumi krūts saudzējošas terapijas veikšanai.

^l Staru terapija visai krūtij pēc radikālas rezekcijas DCIS gadījumā samazina recidīva biežumu par apmēram 50%. Apmēram puse recidīvu ir invazīva vēža pacientēm un puse – DCIS pacientēm. Faktori, kuri nosaka lokāla recidīva risku: palpējams veidojums, lielāks izmērs, zemāka diferenciācijas pakāpe, audzējam tuvu esošas rezekcijas līnijas vai audzēja šūnas rezekcijas līnijās, vecums <50 gadiem. Ja pacients un ārsts vērtē individuālo risku kā „zemu”, dažas pacientes var ārstēt, veicot vienīgi ekscīziju. Visi dati par trīs lokālas ārstēšanas iespējām neliecina par pacienšu dzīvildzes atšķirībām.

^m Skat. Krūts rekonstrukcijas principi pēc ķirurģiskas ārstēšanas.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), ja nav norādīts citādi.

36. VADU (DUKTĀLA) KARCINOMA *IN SITU* (DCIS) (2)

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013

DCIS TERAPIJA PĒC ĶIRURĢISKAS ĀRSTĒŠANAS

Riska samazināšanas terapija ipsilaterālajai krūtij pēc krūts saudzējošas terapijas:

Apsvērt tamoksifēnaⁿ lietošanu 5 gadus:

- Pacientēm, kam veikta krūts saudzējoša terapija (mastektomija) un staru terapija^o (**NCCN kategorija 1** (pierādījumu līmenis A pēc Noteikumiem Nr.469)), it īpaši pacientēm ar ER-pozitīvu DCIS. Nav skaidrs, vai ER-negatīva DCIS gadījumā ir labums no tamoksifēna.
- Pacientes, kam veikta vienīgi ekscīzija.^o

Riska samazināšanas terapija kontralaterālajai krūtij:

- Konsilijs par riska samazināšanuⁿ

NOVĒROŠANA PĒC ĀRSTĒŠANAS/KONTROLE

- Anamnēze par novērošanas starplaiku un fizikālā izmeklēšana ik pēc 6-12 mēnešiem 5 gadus, pēc tam reizi gadā
- Mamogrāfija ik pēc 12 mēnešiem (un ik pēc 6-12 mēnešiem pēc staru terapijas, ja saņemta krūts saudzējoša terapija) (**NCCN kategorija 2B** (pierādījumu līmenis B pēc Noteikumiem Nr.469))
- Ja saņemts tamoksifēns, monitorings atbilstoši NCCN Vadlīnijām krūts vēža riska samazināšanā

ⁿ Daži SSRI, tādi kā fluoksetīns (fluoxetine) un paroksetīns (paroxetine), samazina endoksifēna (endoxifen) un 4-OH tamoksifēna veidošanos, aktivizē tamoksifēna metabolītus un var ietekmēt terapijas efektivitāti. Ieteicama piesardzība attiecībā uz šo zāļu un tamoksifēna vienlaicīgu lietošanu. Tomēr citaloprams (citalopram) un venlafaksīns (venlafaxine) minimāli ietekmē tamoksifēna metabolismu. Šobrīd, pamatojoties uz pašreizējiem datiem, neiesaka CYP2D6 noteikšanu sievietēm, kurām apsver iespēju veikt terapiju ar tamoksifēnu. Stipro CYP2D6 inhibitoru vienlaicīga lietošana veicama piesardzīgi.

^o Pieejamie dati liecina, ka pacientēm ar ER-pozitīviem primāriem audzējiem tamoksifēns samazina recidīva risku ipsilaterālajā krūtī, ja veikta krūts saudzējoša terapija, un kontralaterālajā krūtī, ja veikta mastektomija vai krūts saudzējoša terapija. Tā kā nav konstatēta labāka dzīvildze salīdzinājumā ar citiem variantiem, nozīme ir risku un ieguvumu individuālai apsvēršanai.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

37. DAIVIŅU (LOBULĀRA) KARCINOMA *IN SITU* (LCIS)

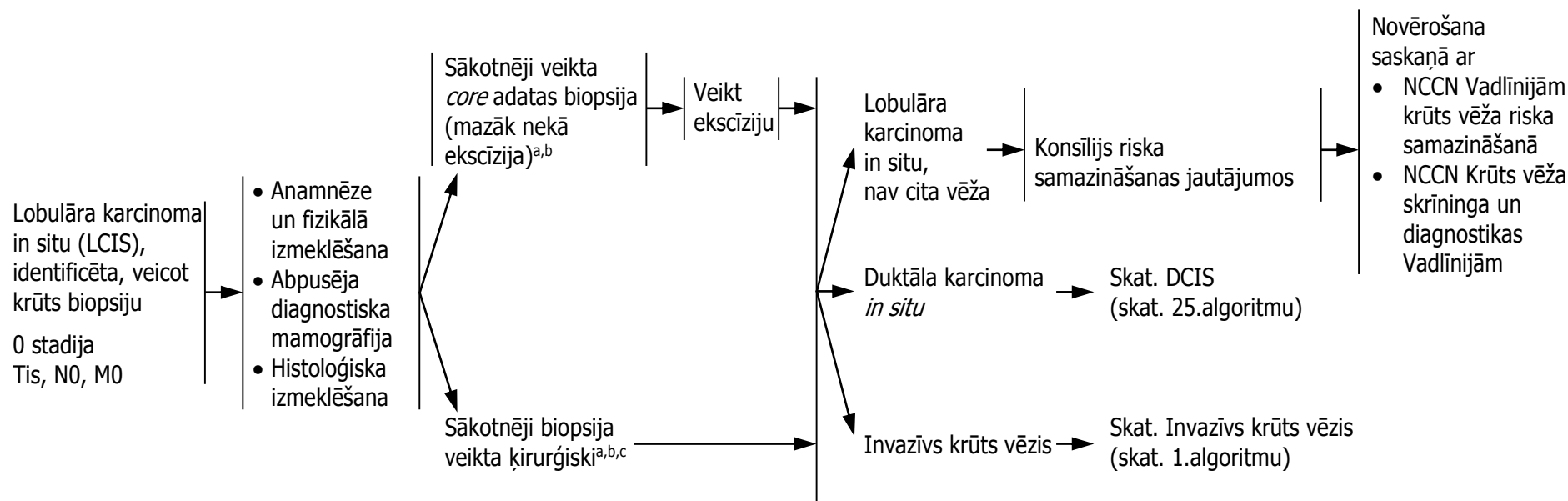
NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013

DIAGNOSTIKA

IZMEKLĒŠANA

RISKA SAMAZINĀŠANA

NOVĒROŠANA



^a LCIS konstatēta sākotnējā biopsijā (adatas vai ķirurģiski) vai pēdējā ekscīzijā, atrastas vai nav atrastas citas proliferatīvas izmaiņas (atipiska duktdāla vai lobulāra hiperplāzija).

^b Dažiem LCIS variantiem („pleomorfiska LCIS”) var būt DCIS-ai līdzīgas bioloģiskas izpausmes (*behaviour*). Klīnicisti var apsvērt iespēju veikt pilnīgu ekscīziju, nodrošinot pleomorfiskai LCIS tīras rezekcijas līnijas (bez audzēja šūnām), bet trūkst datu par ekscīzijas efektivitāti tīru rezekcijas līniju nodrošināšanā un/vai staru terapijas efektivitāti.

^c Multifokāla/plaša LCIS, kas *core* biopsijā ietver vairāk nekā 4 duktdāli lobulāras vienības, var būt saistīta ar paaugstinātu invazīva vēža risku, veicot ekscīziju.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

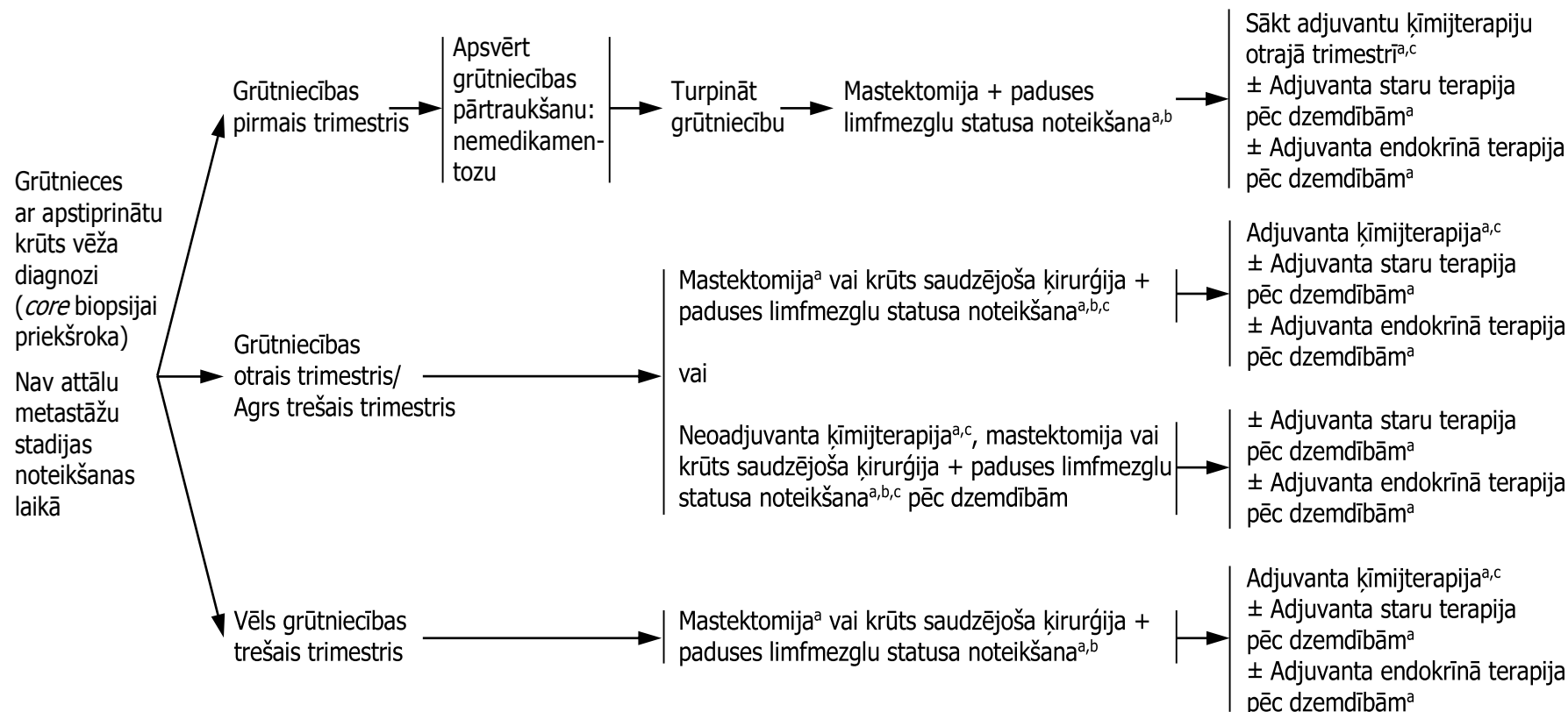
38. KRŪTS VĒZIS GRŪTNIECĪBAS LAIKĀ

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™), Breast Cancer, Version 3.2013

KLĪNISKĀ PREZENTĀCIJA

PRIMĀRA TERAPIJA^{a,b}

ADJUVANTA TERAPIJA^{a,c}



^a Apsvērumi un optimālas lokālas terapijas un sistēmiskas terapijas izvēle ir līdzīga tai, ko iesaka ar grūtņiecību nesaistīta krūts vēža gadījumā; skat. citas vadlīniju sadaļas. Tomēr ķīmijterapijas, endokrīnās terapijas un staru terapijas izvēle un piemērota laika izvēle ir atšķirīga grūtņiecēm un pārējām krūts vēža slimniecēm. Ķīmijterapija nav dodama grūtņiecības pirmā trimestra laikā un staru terapija nav dodama neviena grūtņiecības trimestra laikā. Lielākā pieredze attiecībā uz krūts vēža ķīmijterapiju grūtņiecības laikā ir ar shēmām, kurās dažādās kombinācijās izmantots doksorubicīns, ciklofosfamīds un fluoruracils. Apsvērumi par ķīmijterapiju pēcdzemdību periodā ir tādi paši kā ar grūtņiecību nesaistīta krūts vēža gadījumā.

^b Zilā krāsvielā ir kontrindicēta grūtņiecības laikā; iezīmēts sēra koloīds ir drošs līdzeklis sargmezgla biopsijas veikšanai grūtņiecības laikā. Skat. Ķirurģiska paduses limfmezglu statusa noteikšana (19.algoritms).

^c Nav pietiekami datu par drošību, lai ieteiktu lietot taksānus grūtniecības laikā. Paklitaksela lietošana reizi nedēļā pēc grūtniecības pirmā trimestra ir pieņemama, ja ir slimības statusam atbilstošas klīniskās indikācijas. Trastuzumaba lietošana grūtniecības laikā ir kontrindicēta.

Piezīme: visi ieteikumi atbilst NCCN kategorijai 2A (pierādījumu līmenim B pēc MK noteikumiem Nr.469), **ja nav norādīts citādi.**

1. pielikums
Klīniskajām vadlīnijām „Krūts vēža (C50, D05)
diagnostika, stadiju noteikšana, ārstēšana un novērošana”

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas
Krūts slimību klīnika

Piena dziedzeru morfoloģiskās izmeklēšanas protokols

Slimnieka vārds, uzvārds: _____

Dzimums: V / S Dzimšanas gads: _____

Nodaļa: _____ **Slimības vēstures Nr.** _____

Operācija: _____

Operācijas datums: _____ **Ārsts:** _____

Operāciju materiāla makroskopiskais apraksts

Iepriekšēja fiksācija: saņemts svaigs, formalīna šķīdumā, citā veidā _____

Materiāla veselums: saņemts *en bloc*, pārgriezts, sadalīts _____ fragmentos, ar izdalītu audzēju.

Operācijas materiāla vispārīgais apraksts: labās/kreisās krūts audi _____ cm, klāti ar ādu _____ cm ar paduses taukaidu lēvaru _____ cm.

Mezglveida patoloģisks process ir konstatēts, nav konstatēts.

1. Lokalizācija: _____

2. Izmēri: _____

3. Konsistence: _____

4. Krāsa: _____

5. Veidojuma malu makroskopiskais izskats: norobežotas, ieapaļas/infiltrējošas, starainas

Veidojuma audu patomorfoloģisko preparātu numuri (**NR.**) _____

6. Attālums no veidojuma malas līdz tuvākajai rezekcijas malai, **NR.** _____

Cits veidojums

Apkārtējie krūts dziedzeru audi, NR. _____

Krūts gals, NR. _____

Āda makroskopiski intakta, pievilktā, ar "citrona miziņas" ainu, čūla, citas izmaiņas,

NR. _____

Paduses limfmezgli _____ **NR.:** _____

Rezekcijas līniju patomorfoloģisko mikropreparātu NR.: laterālā _____ ; mediālā _____

dziļā _____

Mikroskopiskā izmeklēšana

1. Invazīvs ļaundabīgs audzējs konstatēts/nav konstatēts
2. Konstatētā invazīvā ļaundabīgā audzēja histoloģiskais tips:

vadu vēzis

daiviņu vēzis: klasisks/alveolārs/solīds/pleomorfs/cits variants

Cits vēža histoloģiskais variants _____

Vadu vēža diferenciācijas pakāpe (pēc *Elston-Bloom-Richardson*):

- A. tubulāru kompleksu īpatsvars audzējā: >75% (1 punkts); 10-75% (2 punkti); <10% (3 punkti)
- B. audzēja šūnu kodoli: sīki un monomorfi (1 punkts), vidēja izmēra, ar mērenu polimorfismu (2 punkti), ievērojami palielināti un variabla izmēra (3 punkti)
- C. mitozes: <10 (1 punkts); 10-19 (2 punkti); >19 (3 punkti) / augsta palielinājuma redzes laukā ar objektīvu 40x un Ø 0,44 mm

Kopsumma A+B+C: _____ punkti.

GI (3-5 punkti): augstu diferencēts vadu vēzis

GII (6-7 punkti): vidēji diferencēts vadu vēzis

GIII (8-9 punkti): zemu diferencēts vadu vēzis

3. Sekundāras izmaiņas audzējā: _____

4. Stroma: desmoplastiska reakcija: _____

imūnā un iekaisuma reakcija stromā: _____

5. Imūnās sistēmas un iekaisuma šūnu ielaušanās audzēja kompleksos: _____

6. Peritumorāla invāzija limfvados nav konstatēta, konstatēta, plaši izteikta

vēnās nav konstatēta, konstatēta, plaši izteikta

artērijās nav konstatēta, konstatēta, plaši izteikta

7. Perineirāla invāzija konstatēta, nav konstatēta

8. *Carcinoma in situ*

- nav konstatēta
- vadu (duktāla) *carcinoma in situ* ar/bez izplatības uz rezekcijas līniju,
 - kribriforma; mikropapilāra; solīda/mikroacināra; papilāra; *comedo* karcinoma.
 Kodolu anaplāzijas pakāpe (novērtē, ja nav invazīva komponenta) – zema, vidēja, augsta
- daiviņu (lobulāra) *carcinoma in situ*
- Pedžeta (*Paget*) slimība

9. Rezekcijas malās audzēju nekonstatē, konstatē: _____

10. Mikrokalcināti nav konstatēti,
konstatēti audzēja masā, asinsvadu sienā, citviet _____

11. Citas izmaiņas piena dziedzerī _____

12. **Paduses limfmezgli (LM)**

Limfmezglu kopējais skaits	
Metastātiski izmainīto LM skaits	
t.sk. metastāzes, kas caur aug LM kapsulu	
t.sk. mikrometastāzes	

13. **Imūnhistoķīmiskās vizualizācijas rezultāti:**

Estrogēnu receptoru nukleāru ekspresiju konstatē _____ % audzēja šūnu kodolu;

Progesterona receptoru nukleāru ekspresiju konstatē _____ % audzēja šūnu kodolu;

HER2 membranoza ekspresija _____ šūnu membrānās

Citi izmeklējumi

Datums:

Patologs:

Piena dziedzera (limfmezgla) biopsijas materiāla mikroskopiska izmeklēšana

1. Invazīvs ļaundabīgs audzējs ir konstatēts.

Nav konstatēts – cita patoloģija _____

2. Konstatētā invazīvā ļaundabīgā audzēja histoloģiskais tips:

vadu vēzis: augstu diferencēts vadu vēzis (GI)

vidēji diferencēts vadu vēzis (GII)

zemu diferencēts vadu vēzis (GIII)

lobulārs vēzis (GI) (GII) (GIII):

klasisks/alveolārs/solids/pleomorfs/cits variants _____

3. Peritumorāla invāzija limfvados ir konstatēta/nav konstatēta.

4. *Carcinoma in situ*: nav konstatēta,

konstatēts vadu vēzis *in situ* (GI) (GII) (GIII)

konstatēts lobulārs vēzis *in situ*

5. Mikrokalcināti konstatēti, nav konstatēti _____

6. **Imūnhistoķīmiskās vizualizācijas rezultāti:**

Estrogēnu receptoru nukleāru ekspresiju konstatē _____ % audzēja šūnu kodolu;

Progesterona receptoru nukleāru ekspresiju konstatē _____ % audzēja šūnu kodolu;

HER2 membranoza ekspresija _____ šūnu membrānās;

Ki 67 ekspresija _____ % šūnu kodolu;

E–kadherīns _____ šūnu membrānās

CKAE 1/3 _____ Aktīns _____

Citi izmeklējumi _____

Datums:

Patologs:

Manipulāciju kods:

Krūts audzēju histoloģiskā klasifikācija

(World Health Organization (WHO)/International Agency for Research on Cancer (IARC) Classification of Tumours.

Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.

Edited by Fattaneh A. Tavassoli & Peter Devilee, IARC Press-WHO, Lyon, France 2003)

(<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/index.php>)

PVO Krūts audzēju histoloģiskā klasifikācija

(<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/bb4-chap1.pdf>)

*Morfoloģijas kods/
/audzēja dabas kods*

Epiteliālie audzēji

Invazīva vadu (duktāla) karcinoma, neprecizēta	8500/3
Jaukta karcinoma	
Pleomorfa karcinoma	8022/3
Karcinoma ar osteoklastisku diferenciaciju (carcinoma with osteoclastic giant cells)	8035/3
Karcinoma ar horionkarcinomas diferenciaciju (carcinoma with choriocarcinomatous features)	
Karcinoma ar melanomas īpašībām (carcinoma with melanotic features)	
Invazīva daiviņu (lobulāra) karcinoma	8520/3
Tubulāra karcinoma	8211/3
Invazīva kribriforma karcinoma	8201/3
Medulāra karcinoma	8510/3
Gļotu (mucinoza) karcinoma un citi audzēji ar pastiprinātu gļotu veidošanos (with abundant mucin)	
Gļotu (mucinoza) karcinoma	8480/3
Cistadenokarcinoma un cilindrisku (columnar) šūnu gļotu karcinoma	8480/3
Gredzenveida (signet ring) šūnu karcinoma	8490/3
Neiroendokrīnie audzēji	
Solīda neiroendokrīna karcinoma	
Atipisks karcinoīds audzējs	8449/3
Sīkšūnu/auzšūnu karcinoma	8041/3
Lielšūnu neiroendokrīna karcinoma	8013/3
Invazīva papilāra karcinoma	8503/3
Invazīva mikropapilāra karcinoma	8507/3
Apokrīna karcinoma	8401/3
Metaplastiska (metaplastic) karcinoma	8575/3
Tīri epiteliāla metaplastiska karcinoma	8575/3
Plakanšūnu (squamous) karcinoma	8070/3
Adenokarcinoma ar vārpstveida (spindle) šūnu metaplāziju	8572/3
Adenoskvamoza karcinoma	8560/3

*audzēja dabas kods: 0 – labdabīgi audzēji; 1 – robežvariānta vai neskaidras dabas audzēji;
2 – karcinoma *in situ* un intraepiteliāla neoplāzija, grade 3; 3 – ļaundabīgi audzēji.

Mukoepidermoīda karcinoma	8430/3
Jaukta epiteliāli mezenhimāla metaplastiska karcinoma	8575/3
Lipīdproducējoša (Lipid-rich) karcinoma	8314/3
Sekretorā (secretory) karcinoma	8502/3
Onkocītiskā (oncocytic) karcinoma	8290/3
Adenoīdcistiskā (adenoid cystic) karcinoma	8200/3
Acināro šūnu (acinic cell) karcinoma	8550/3
Glikogēnproducējošo (glycogen-rich) gaiššūnu (clear cell) karcinoma	8315/3
Taukšūnu (sebaceous) karcinoma	8410/3
Iekaisuma (Inflamatorā) karcinoma	8530/3
Daiviņu (lobulāra) neoplāzija	
Daiviņu (lobulāra) karcinoma <i>in situ</i>	8520/2
Intraduktāli (neinvazīvi) proliferatīvi bojājumi (lesions)	
Parasta vadu (duktāla) hiperplāzija	
Plakanā epiteliālā atipija (flat epithelial atypia)	
Atipiska vadu (duktāla) hiperplāzija	
Vadu (duktāla) karcinoma <i>in situ</i>	8500/2
Mikroinvazīva karcinoma	
Intraduktāli (neinvazīvi) papilāri jaunveidojumi	
Centrāla papiloma	8503/0
Perifēriska (peripheral) papiloma	8503/0
Atipiska papiloma	
Intraduktāla papilāra karcinoma	8503/2
Intracistiska papilāra karcinoma	8504/2
Labdabīgas epitēlija proliferācijas	
Adenozi ietverošie varianti (adenosis including variants)	
Sklerozejoša adenoze	
Apokrīna adenoze	
Metaplastiska (Blunt duct) vadu adenoze	
Mikroglandulārā (microglandular) adenoze	
Adenomioepiteliālā adenoze	
Radiāls rētais/ komplekss sklerozejošs bojājums (lesion)	
Adenomas	
Tubulāra adenoma	8211/0
Laktējoša (Lactating) adenoma	8204/0
Apokrīnā adenoma	8401/0
Pleomorfiskā (Pleomorphic) adenoma	8940/0
Vadu (duktālā) adenoma	8503/0

Mioepiteliālie bojājumi (lesions)

Mioepitelioze	
Adenomioepiteliāla adenoze	
Adenomioepitelioma	8983/0
Ļaundabīga mioepitelioma	8982/3

Mezenhimālie audzēji

Hemangioma	9120/0
Angiomatoze	

Hemangiopericitoma	9150/1
Pseidoangiomatoza stromas hiperplāzija	
Miofibroblastoma	8825/0
Fibromatoze (agresīva)	8821/1
Iekaisuma miofibroblastisks (myofibroblastic) audzējs	8825/1
Lipoma	8850/0
Angiolipoma	8861/0
Granulāro šūnu audzējs	9580/0
Neurofibroma	9540/0
Švannoma	9560/0
Angiosarkoma	9120/3
Liposarkoma	8850/3
Rabdomiosarkoma	8900/3
Osteosarkoma	9180/3
Leiomioma	8890/0
Leiomiosarkoma	8890/3
Fibroepiteliālie audzēji	
Fibroadenoma	9010/0
Filoīdais (phylloides) audzējs (adenoma)	9020/1
Labdabīgs	9020/0
Paraneoplāzija (Borderline)	9020/1
Ļaundabīgs	9020/3
Periduktāla stromas sarkoma, zemas malignitātes pakāpes	9020/3
Piena dziedzeru hamartoma	
Krūts gala audzēji	
Krūts gala adenoma	8506/0
Siringoadenoma (syringomatous)	8407/0
Krūts gala Pedžeta (Paget) slimība	8540/3
Ļaundabīga limfoma	
Difūza lielo B šūnu limfoma	9680/3
Bērkitā (Burkitt) limfoma	9687/3
Ekstranodāla marginālās zonas B šūnu MALT tipa limfoma	9699/3
Folikulāra limfoma	9690/3
Metastātiskie audzēji	
Vīriešu krūts audzēji	
Ginekomastija (Gynaecomastia)	
Karcinoma	
Invazīva	8500/3
In situ	8500/2

Vadlīnijās ietvertu Latvijā apstiprināto medicīnisko tehnoloģiju saraksts

<http://www.vmnvd.gov.lv/lv/datu-bazes/rstniecib-izmantojamo-medicinisko-tehnoloiju-datu-bze?cat=88#cat88>

[1.] Vispārējās medicīniskās manipulācijas

Vispārējo manipulāciju tehnoloģijas:

- [11.] Punkcijas:
 - [11.5.] limfmezgla punkcija;
 - [11.15.] vēdera dobuma punkcija;
 - [11.16.] pleiras telpas punkcija.
- [21.] Pēcoperācijas brūces diegu noņemšana.
- [22.] Audu biopsija.
- [23.] Onkocitoloģiskās iztriepes paņemšana.

[2.] Internās medicīnas un funkcionālās diagnostikas medicīniskie pakalpojumi

• Gastroenteroloģija (Latvijā apstiprinātās endoskopijas tehnoloģijas gastroenteroloģijā):

- [I.] Galvenie digestīvās endoskopijas veidi
- [2.] Apakšējā endoskopija (kolonoskopija):
 - [2.1.] pilnā (totālā) apakšējā endoskopija;
 - [2.2.] kreisās puses apakšējā endoskopija;
 - [2.3.] sigmoskopija.
 - [3.] Rektoskopija.
 - [10.] Laparoskopija.

[3.] Laboratoriskās izmeklēšanas medicīniskie pakalpojumi

- [1.1.] **imunokīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:**
La/ IK 008; La/ IK 024; La/ IK 102; La/ IK 103; La/ IK 104; La/ IK 108; La/ IK 109;
La/ IK 110; La/ IK 134; La/ IK 135; La/ IK 136; La/ IK 137; La/ IK 138; La/ IK 139;
La/ IK 153; La/ IK 154; La/ IK 155; La/ IK 156; La/ IK 190; La/ IK 359; La/ IK 360;
La/ IK 361; La/ IK 412; La/IK 581;
- [1.2.] **imunokīmiskās morfoloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas:**
La/ Imo 054; La/ Imo 065; La/ Imo 067; La/ Imo 068; La/ Imo 069;
- [1.4.] **ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:**
La/ Kim 003; La/ Kim 004; La/ Kim 005; La/ Kim 006; La/ Kim 007; La/ Kim 008;
La/ Kim 009; La/ Kim 010; La/ Kim 020; La/ Kim 022; La/ Kim 023; La/ Kim 024;

La/ Kim 041; La/ Kim 047; La/ Kim 048; La/ Kim 049; La/ Kim 053; La/ Kim 054;
La/ Kim 056; La/ Kim 057; La/ Kim 059; La/ Kim 060; La/ Kim 066; La/ Kim 067;
La/ Kim 068; La/ Kim 069; La/ Kim 075; La/ Kim 076; La/ Kim 080; La/ Kim 082;
La/ Kim 084; La/ Kim 086; La/ Kim 088; La/ Kim 090; La/ Kim 092; La/ Kim 097;
La/ Kim 098; La/ Kim 099; La/ Kim 101; La/ Kim 104; La/ Kim 113; La/ Kim 115;
La/ Kim 117; La/ Kim 119; La/ Kim 130; La/ Kim 132; La/ Kim 134; La/ Kim 136;
La/ Kim 150; La/ Kim 151; La/ Kim 158; La/ Kim 159; La/ Kim 164; La/ Kim 165;
La/ Kim 166; La/ Kim 170; La/ Kim 198; La/ Kim 201; La/ Kim 202; La/ Kim 207;
La/ Kim 215; La/Kim 252 (MT 08-035); La/Kim 254 (MT 08-038); La/Kim 259 (MT
08-043);

- [1.5.] **fizikāli ķīmiskās laboratoriskās tehnoloģijas:**

La/ FiK 023; La/ FiK 024; La/ FiK 025; La/ FiK 026; La/ FiK 027; La/ FiK 028;
La/ FiK 029; La/ FiK 030; La/ FiK 031; La/ FiK 032; La/ FiK 033; La/ FiK 037;
La/ FiK 056; La/ FiK 092; La/ FiK 096; La/ FiK 097; La/ FiK 136;

- [1.7.] **morfoloģiskās laboratoriskās tehnoloģijas:**

La/ MOR 005; La/ MOR 009; La/ MOR 010; La/ MOR 080; La/ MOR 082;
La/ MOR 084; La/ MOR 086; La/ MOR 087.

[4.] **Diagnostiskās un terapeitiskās radioloģijas medicīniskie pakalpojumi**

Radioloģija:

- [7.] Vēdera sonogrāfija.
- [9.] Nieru, urīnceļu, prostatas sonogrāfija.
- [10.] Sievietes iegurņa orgānu sonogrāfija.
- [11.] Piena dziedzeru sonogrāfija.
- [14.] Virspusēji novietotu struktūru ultrasonogrāfija.
- [23.] Krūšu kurvja kaulu vai tā daļu uzņēmums.
- [25.] Ekstremitāšu un to daļu uzņēmums.
- [26.] Plecu joslas vai iegurņa daļas uzņēmums.
- [27.] Iegurņa vispārējais uzņēmums.
- [28.] Mugurkaula daļas uzņēmums.
- [32.] Krūšu dobuma orgānu pārskata uzņēmums.
- [33.] Krūšu dobuma orgānu uzņēmumi divās plaknēs.
- [45.] Resnās zarnas pasāža ar kontrastvielu.
- [47.] Resnās zarnas retrogrāda kontrastizmeklēšana.
- [57.] Mamogrāfija (abām krūtīm, katrai 2 projekcijās).
- [58.] Standartmamogrāfijai sekojoša papildu mamogramma ar lokālu kompresiju, palielinājumu vai citāda veida nestandarta projekciju.
- [59.] Galaktogrāfija.
- [69.] Superselektīvās angiogrāfijas.
- [83.] Galvas datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
- [84.] Galvas datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
- [85.] Galvas datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.
- [86.] Galvas datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar "bolus" injekciju.
- [91.] Krūšu kurvja datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
- [92.] Krūšu kurvja datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
- [93.] Krūšu kurvja datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu.

- [94.] Krūšu kurvja datortomogrāfija ar nejonētu kontrastvielu ar "bolus" injekciju.
- [95.] Vēdera datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
- [96.] Vēdera datortomogrāfija ar perorālo kontrastvielu.
- [100.] Mazā iegurņa datortomogrāfija bez kontrastēšanas.
- [101.] Mazā iegurņa datortomogrāfija ar jonētu kontrastvielu.
- [112.] Magnētiskās rezonanses izmeklēšana bez i/v kontrastēšanas.
- [113.] Magnētiskās rezonanses angiogrāfija.
- [114.] Magnētiskās rezonanses funkcionālie izmeklējumi ar papildu sekvencēm.
- [115.] Magnētiskās rezonanses izmeklēšana ar i/v kontrastēšanu.

Radionuklidā diagnostika un terapija:

- [14.] Visa skeleta scintigrāfiska izmeklēšana.
- [25.] Limfātiskās sistēmas scintigrāfiska izmeklēšana.
- [44.] Pozitronu emisijas tomogrāfija/datortomogrāfija (PET/DT). MT 09-005.

Staru terapijas plānošana:

- [2.] Apstarošanas plānošana ar devas noteikšanu mērķa rajonā, pielietojot stara kūļa modelēšanu, izmantojot datorizētu plānošanas sistēmu.
- [3.] Apstarošanas simulācija ar staru laika ieregulēšanu, atzīmēšanu uz ādas un dokumentēšanu katrai apstarošanas zonai.
- [4.] Audzēja parametru noteikšana ar CT apstarošanai paredzētā pacienta fiksācijas stāvoklī un datu tiešu pārraidi uz plānošanas sistēmu.
- [5.] Audzēja parametru noteikšana apstarošanai paredzētā pacienta fiksācijas stāvoklī ar rentgenteriskā metodi.
- [6.] Audzēja parametru noteikšana apstarošanai paredzētā pacienta fiksācijas stāvoklī ar rentgenteriskā metodi ar sekojošu datu pārraidi uz datorizētu plānošanas sistēmu.
- [7.] Individuālu staru kūļa konfigurējošu bloku izgatavošana, izmantojot speciālus plastiskus veidņus un materiālus.
- [8.] Pacienta imobilizācijas līdzekļa - termoplastiska materiāla maskas sagatavošana, individuāla pielāgošana izmantojot pamatplates un paliktnus.
- [9.] Imobilizācijas līdzekļa - vakuuma maisa sagatavošana, individuāla pielāgošana.
- [10.] Elektronu lauka modulējošo plāksnišu izgatavošana.

Staru terapija:

- [1.] Apstarošana ar rentgenstariem (tuvfokusa terapija).
- [4.] Apstarošana izmantojot dobuma terapijas aparātu.
- [5.] Apstarošana ar lineāro paātrinātāju.
- [6.] Apstarošana ar lineāro paātrinātāju elektronu režīmā.
- [7.] Intensitātes modulētā staru terapija. MT 09-006.
- [8.] Ar elpošanu sinhronizētā staru terapija krūts vēža ārstēšanai. MT 09-007.
- [9.] Ar elpošanu sinhronizētā intensitātes modulētā staru terapija krūts vēža ārstēšanai. MT 09-008.
- [10.] Intrakraniālā stereotaktiskā staru terapija un radioķirurģija. MT 10-001.
- [11.] Ekstrakraniālā stereotaktiskā staru terapija un radioķirurģija. MT 10-002.

[17.] Dzemniecības un ginekoloģijas medicīniskie pakalpojumi un medicīniskās apaugļošanas pakalpojumi

Dzemniecība un ginekoloģija:

- [50.] Laparaskopija:
 - [50.1.] diagnostiska.

[18.] Vispārējās ķirurģijas medicīniskie pakalpojumi

Vispārējā ķirurģija:

- [1.] Brūces primārā apdare.
- [3.] Primāri nedzīstošas brūces apdare.
- [5.] Virspusējo audu biopsija, punkcijas biopsija (ādas, zemādas, kaula, viena vai vairāku limfmezglu, muskulatūras).
- [8.] Ādas transplantācija maza ādas defekta noseigšanai.
- [13.] Lokāla labdabīgo ādas audzēju izgriešana.

Abdominālās ķirurģijas tehnoloģijas:

- [1.] Abscesu, cistu, hematomu u.c. šķidrums kolekciju perkutāna drenāža US kontrolē.
- [2.] Transkutāna orgāna punkcija un/vai biopsija ar audu parauga paņemšanu US kontrolē.
- [6.] Radikāla mastektomija.
- [7.] Piena dziedzeru sektorāla rezekcija.
- [9.] Proves laparatomija.
- [39.] Intraabdominālas asiņošanas novēršana:
 - [39.2.] hemostātiskās līmplēves *Tachocomb* pielietošana.
- [40.] Saaugumu pārdalīšana:
 - [40.1.] saaugumu pārdalīšana konvencionālā operācijā:
- [54.] Atkārtotas abdominālas operācijas:
 - [54.1.] relaparatomija;
 - [54.2.] relaparoskopija.

Proktoloģija:

- [1.] Taisnās zarnas digitāla izmeklēšana.

[19.] Torakālās ķirurģijas medicīniskie pakalpojumi

- [20.] Krūšu sienas veidojuma ekstirpācija ar torakotomiju.
- [22.] Krūšu sienas plastika.

[21.] Neuroķirurģijas medicīniskie pakalpojumi

- [15.] Intrakraniāla audzēja ekstirpācija.