

# KRŪTIES PIKTYBINIŲ NAVIKŲ (LIGOS KODAS PAGAL TLK-10 C50) DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO METODIKA

## I. BENDROSIOS NUOSTATOS

1. Gydytojas, įtaręs krūties vėžio diagnozę ir atlikęs tyrimus pagal savo kompetenciją, siunčia pacientą krūties vėžio diagnozei nustatyti į gydymo įstaigą, teikiančią onkologinę pagalbą ir turinčią sąlygas visiškai ištirti krūties vėžį ir jo išplitimą pagal diagnostikos ir gydymo metodiką (7 skirsnis) bei kompleksiskai gydyti.

2. Sveikatos priežiūros įstaigose, turinčiose reikalingas tarnybas ir specialistus, užtikrinamas visas paciento ištyrimas ir nustatoma gydymo taktika.

3. Nustatomas naviko išplitimas pagal tarptautinę piktybinių navikų (toliau – TNM) klasifikaciją ir stadijas (2 ir 3 skirsniai).

4. Naviko diagnozė patvirtinama morfologiškai (4 skirsnis).

5. Prieš skiriant kompleksinį gydymą įvertinami prognostiniai veiksniai (5, 6 ir 7 skirsniai).

6. Pacientui, sergančiam krūties vėžiu etiopatogenetinis gydymas gali būti taikomas tik tose asmens sveikatos priežiūros įstaigose, kuriose yra kompleksinio gydymo galimybės (įskaitant chemoterapiją, krūties chirurgiją ir spindulinę terapiją) ar kitos teisės aktais numatytos sąlygos (kategorija 3B).

7. Krūties vėžiu sergančių pacientų etiopatogenetinį medikamentinį gydymą organizuoja ir vykdo onkologai chemoterapeutai.

8. Gydymo metodai ir medikamentinio gydymo schemos parenkamos įvertinus rizikos veiksnius, bendrą ligonių būklę ir numatomą išgyvenamumą (8–18 skirsniai).

9. Visos rekomendacijos pateiktos 2A patikimumo kategorija, jei nenurodyta kitaip.

## II. KLINIKINĖ TNM KLASIFIKACIJA

### 10. T Pirminis navikas:

10.1. Tx pirminio naviko neįmanoma įvertinti;

10.2. T0 pirminio naviko nėra;

10.3. Tis *carcinoma in situ*: intraduktalinė karcinoma ar lobulinė karcinoma *in situ*, ar spenelio Pageto liga nesant naviko;

*Pastaba:* Pageto liga, susijusi su naviku, klasifikuojama atsižvelgiant į naviko dydį.

10.4. T1 navikas, kurio didžiausias matmuo yra ne didesnis kaip 2 cm:

10.4.1. T1mic mikroinvazija, kurios didžiausias matmuo ne didesnis kaip 0,1 cm<sup>1</sup>;

10.4.2. T1a didžiausias matmuo nuo 0,1 iki 0,5 cm;

10.4.3. T1b didžiausias matmuo nuo 0,5 iki 1,0 cm;

10.4.4. T1c didžiausias matmuo nuo 1 iki 2 cm;

10.5. T2 navikas, kurio didžiausias matmuo nuo 2 iki 5 cm;

10.6. T3 navikas, kurio didžiausias matmuo yra didesnis kaip 5 cm;

10.7. T4 bet kokio dydžio navikas, tiesiogiai infiltravęs krūtinės ląstos sieną ar odą:

*Pastaba.* Krūtinės siena apima šonkaulius, tarpšonkaulinius raumenis ir priekinį dantytąjį raumenį, tačiau ne krūtinės raumenį.

10.7.1. T4a krūtinės sienos infiltracija;

10.7.2. T4b krūties odos edema (taip pat ir „apelsino žievelės“ simptomas), išopėjimas ar satelitiniai odos mazgeliai toje pačioje krūtyje;

10.7.3. T4c, T4a ir T4b kartu;

10.7.4. T4d uždegiminė karcinoma<sup>2</sup>.

*Pastabos:*

1. Mikroinvazija yra naviko ląstelių išplitimas už bazalinės membranos ribų į gretimus audinius, kai nėra židinių, kurių didžiausias matmuo viršytų 0,1 cm. Tais atvejais, kai yra daugybinių mikroinvazijos židinių, klasifikuojamas didžiausias iš jų. Daugybiniai mikroinvazijos židiniai turi būti aprašyti, kaip ir didesni invazyvios karcinomos židiniai.

2. Krūties uždegiminė karcinoma pasižymi difuzine rausva odos induracija, kurios ribos panašios į rožės; papildomų masių neaptinkama. Jei odos biopsija neigiama ir nėra lokalizuoto išmatuojamo naviko, T4d karcinoma patomorfologiškai klasifikuojama kaip pTX. Odos gruoblėtumas, spenelio įsitraukimas ir kiti odos pakitimai, išskyrus klasifikuojamus kaip T4b ir T4d, gali būti ir esant T1, T2 ar T3 navikams ir nedaro įtakos išplitimo įvertinimui.

**11. N Metastazės sritiniuose limfmazgiuose:**

11.1. Nx metastazių sritiniuose limfmazgiuose neįmanoma įvertinti;

11.2. N0 metastazių sritiniuose limfmazgiuose nėra;

11.3. N1 yra paslankių metastazių tos pačios pusės pažasties limfmazgyje (-iuose);

11.4. N2 yra metastazių tos pačios pusės pažasties limfmazgiuose, suaugusių tarpusavyje ir su kitomis struktūromis:

11.4.1. N2a yra metastazių tos pačios pusės limfmazgiuose, kurie yra suaugę vienas su kitu ar kitomis struktūromis;

11.4.2. N2b yra metastazių, nustatytų tik kliniškai tos pačios pusės vidiniuose limfmazgiuose, ir nėra kliniškai įrodytų pažasties limfinių mazgų metastazių;

11.5. N3 yra metastazių tos pačios pusės vidiniuose krūties limfmazgiuose su ar be pažasties limfinių mazgų metastazių ar kliniškai akivaizdžių tos pačios pusės vidinių limfinių mazgų metastazių ir kliniškai įtariamų metastazių pažasties limfiniuose mazguose; ar metastazių į viršraktikaulinius tos pačios pusės limfinius mazgus su ar be pažasties ar vidinių limfinių mazgų įtraukimo:

11.5.1. N3a metastazės tos pačios pusės vidiniuose limfiniuose mazguose;

11.5.2. N3b metastazės tos pačios pusės vidiniuose limfiniuose mazguose ir pažasties limfiniuose mazguose;

11.5.3. N3c metastazės tos pačios pusės viršraktikauliniuose limfiniuose mazguose.

**12. M Tolimosios metastazės:**

12.1. MX tolimųjų metastazių neįmanoma įvertinti;

12.2. M0 tolimųjų metastazių nėra;

12.3. M1 yra tolimųjų metastazių.

**III. PATOLOGINĖ PTNM KLASIFIKACIJA**

**13. pT Pirminis navikas.** Kad būtų galima klasifikuoti naviką patomorfologiškai, pašalinus jį, pjūvio kraštuose neturi būti mikroskopinių naviko invazijos požymių.

14. pT kategorijos atitinka T kategorijas.

*Pastaba.* Nustatant patomorfologinį naviko išplitimą pT, matuojamas invazyvusis naviko komponentas. Jei yra didelis *in situ* komponentas (pvz., 4 cm) ir mažas invazyvusis komponentas (pvz., 0,5 cm), naviko išplitimas įvertinamas kaip pT1a.

**15. pN Metastazės sritiniuose limfmazgiuose.** Kad būtų galima patomorfologiškai klasifikuoti metastazes sritiniuose limfmazgiuose, reikia iširti apatinius pažasties limfmazgius (I lygis). Todėl reikia pašalinti ne mažiau kaip 6 limfmazgius:

- 15.1. pNX metastazių sritiniuose limfmazgiuose neįmanoma įvertinti (limfmazgiai nepašalinti arba pašalinti anksčiau);
- 15.2. pN0 metastazių sritiniuose limfmazgiuose nėra;
- 15.3. pN1 yra paslankių metastazių tos pačios pusės pažasties limfmazgiuose:
  - 15.3.1. pN1mi yra tik mikrometastazių (nuo 0,2 mm ir ne didesnių kaip 0,2 cm);
  - 15.3.2. pN1a nuo 1 iki 3 limfinių mazgų metastazių pažasties limfiniuose mazguose;
  - 15.3.3. pN1b yra metastazių vidiniuose limfmazgiuose su mikroskopine liga, nustatoma po sarginio limfinio mazgo pašalinimo;
  - 15.3.4. pN1c yra 1–3 metastazės pažasties limfmazgiuose ir mikroskopinė liga vidiniuose limfmazgiuose, nustatyta po sarginio limfinio mazgo pašalinimo;
- 15.4. pN2 yra metastazių nuo 4 iki 9 pažasties limfiniuose mazguose ar kliniškai aiškios vidinės krūties limfinių mazgų metastazės, nesant pažasties limfmazgių metastazių:
  - 15.4.1. pN2a yra metastazių nuo 4 iki 9 limfinių mazgų (naviko dydis turi būti didesnis nei 2,0 mm);
  - 15.4.2. pN2b kliniškai aiškios metastazės vidiniuose krūties limfmazgiuose, nesant pažasties limfinių mazgų pažeidimo;
- 15.5. pN3 yra daugiau kaip 10 metastazių tos pačios pusės pažasties limfiniuose mazguose, ar poraktikauliniuose limfiniuose mazguose, ar kliniškai aiškūs tos pačios pusės vidiniai limfiniai mazgai su 1 ar daugiau metastatiniais pažasties limfiniais mazgais, ar daugiau nei 3 pažasties limfinių mazgų metastazės su kliniškai negatyviomis mikroskopinėmis metastazėmis tos pačios pusės vidiniuose krūties limfmazgiuose; ar tos pačios pusės viršraktikauliniai limfiniai mazgai:
  - 15.5.1. pN3a metastazės daugiau kaip 10 pažasties limfinių mazgų ar metastazės poraktikauliniame (-iuose) limfiniame (-iuose) mazge (-uose);
  - 15.5.2. pN3b kliniškai neabejotinos metastazės tos pačios pusės vidiniuose limfiniuose mazguose su daugiau kaip 1 metastaze pažasties limfiniuose mazguose; ar daugiau kaip 3 metastazės pažasties limfiniuose mazguose ir mikroskopinės metastazės vidiniuose tos pačios pusės limfiniuose mazguose;

**15.6. pM Tolimosios metastazės:** kategorijos pM atitinka M kategorijas.

**16. G – naviko diferenciacijos laipsnis:**

- 16.1. GX naviko diferenciacijos laipsnio įvertinti neįmanoma;  
 16.2. G1 gerai diferencijuotas navikas;  
 16.3. G2 vidutiniškai diferencijuotas navikas;  
 16.4. G3 blogai diferencijuotas navikas.

**17. Grupavimas pagal stadijas**

0 stadija	Tis	N0	M0
I stadija	T1 <sup>1</sup>	N0	M0
II A stadija	T0	N1	M0
	T1 <sup>1</sup>	N1 <sup>1</sup>	M0
	T2	N0	M0
II B stadija	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A stadija	T0	N2	M0
	T1 <sup>1</sup>	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
III B stadija	T4	N0	M0
	T4	N1-2	M0
IIIC stadija	Bet kuris T	N3	
IV stadija	Bet kuris T	Bet kuris N	M1

*Pastabos:*

1. T1 apima ir T1mic.

#### IV. HISTOLOGINĖ KLASIFIKACIJA

18. Nepatikslinto tipo karcinoma.
19. Duktalinė karcinoma:
- 19.1. intraduktalinė (*in situ*);
- 19.2. invazyvi su dominuojančiu intraduktaliniu komponentu;
- 19.3. nepatikslinto tipo invazyvi;
- 19.4. komedokarcinoma;
- 19.5. uždegiminė;
- 19.6. medulinė su limfocitine infiltracija;
- 19.7. mucininė (koloidinė);
- 19.8. papilinė;
- 19.9. skirotinė;
- 19.10. tubulinė;
- 19.11. kitokia patikslinta.
20. Lobulinė karcinoma:
- 20.1. *in situ*;
- 20.2. invazyvi su dominuojančiu *in situ* komponentu;
- 20.3. invazyvi.
21. Spenelio karcinoma:
- 21.1. nepatikslinta Pageto liga;
- 21.2. Pageto liga su intraduktaline karcinoma;
- 21.3. Pageto liga su invazyvia duktaline karcinoma.
22. Kitokio tipo karcinoma (nediferencijuota karcinoma).

#### 23. Anatomicinės sritys:

- 23.1. C 50.0 – spenelis ir apyspenis;
- 23.2. C 50.1 – centrinė krūties dalis;
- 23.3. C 50.2 – viršutinis ir vidinis krūties kvadrantas;
- 23.4. C 50.3 – apatinis ir vidinis krūties kvadrantas;
- 23.5. C 50.4 – viršutinis ir išorinis krūties kvadrantas;
- 23.6. C 50.5 – apatinis ir išorinis krūties kvadrantas;
- 23.7. C 50.6 – pažastinis krūties kraštas;
- 23.8. C 50.8 – išplitęs krūties pažeidimas;
- 23.9. C 50.9 – krūtis, nepatikslinta.

#### V. PROGNOSTINIAI VEIKSNIAI

#### 24. Navikiniai:

- 24.1. ligos stadija;
- 24.2. limfmazgių būklė;
- 24.3. naviko dydis;
- 24.4. naviko diferenciacijos laipsnis;
- 24.5. proliferacijos indeksas Ki-67\*;
- 24.6. invazija į kraujagysles ir limfagysles;
- 24.7. estrogenų / progesteronų receptorių būklė (ER/PR);
- 24.8. HER2/neu lygis;
- 24.9. p53 mutacija, BRCAI ir BRCAII genų nustatymas, ir kt.\*;

24.10. navikinių ląstelių radimas kaulų čiulpuose\*.

**25. Organizmo:**

- 25.1. amžius;
- 25.2. menopauzė / menstruacinė būklė;
- 25.3. šeimos anamnezė;
- 25.4. funkcinė būklė.

\**Pastaba:* papildomi tyrimai atliekami esant galimybėms.

**VI. NEPALANKŪS PROGNOSTINIAI VEIKSNIAI (kategorija 1A)**

- 26. Ligos stadija >I.
- 27. Metastazės regioniniuose limfmazgiuose.
- 28. Naviko dydis  $\geq 2$  cm.
- 29. Naviko diferenciacija  $G \geq 2$ .
- 30. Yra invazija į limfagysles ir kraujagysles.
- 31. Neigiami estrogenų / progesteronų receptoriai.
- 32. Teigiamas HER-2/neu, yra p53 mutacija.
- 33. Randamos navikinės ląstelės kaulų čiulpuose.
- 34. Amžius <35 m.
- 35. Premenopauzė.

**VII. OPERUOTO KRŪTIES VĖŽIO RIZIKOS GRUPĖS**

- |                     |  |
|---------------------|--|
| 36. Maža rizika     | <p><b>Metastazių limfiniuose mazguose NĖRA ir VISI šie faktoriai:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>36.1. <math>pT \leq 2</math>cm, IR;</li> <li>36.2. G1, IR;</li> <li>36.3. nėra perinavikinės kraujagyslių invazijos, IR;</li> <li>36.4. HER2/neu geno amplifikacijos nėra;</li> <li>36.5. amžius <math>\geq 35</math> metai.</li> </ul>   |
| 37. Vidutinė rizika | <p><b>Metastazių limfiniuose mazguose NĖRA ir nors vienas iš šių faktorių:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>37.1. <math>pT &gt; 2</math>cm, ar</li> <li>37.2. G2-3, ar</li> <li>37.3. stebima perinavikinė kraujagyslių invazija, ar</li> <li>37.4. išreikšta HER2/neu geno amplifikacija, ar</li> <li>37.5. amžius &lt;35 metai.</li> </ul> <p><b>37.6. Limfiniuose mazguose nuo 1 iki 3 metastazių IR HER2/neu geno amplifikacijos nėra.</b></p> |
| 38. Aukšta rizika   | <ul style="list-style-type: none"> <li>38.1 <b>Limfiniuose mazguose nuo 1 iki 3 metastazių IR išreikšta HER2/neu geno amplifikacija</b></li> <li>38.2. <b>Limfiniuose mazguose metastazių <math>\geq 4</math>.</b></li> </ul>  |

**VIII. DIAGNOSTIKA**

**39. Objektyvus paciento ištyrimas:**

- 39.1. krūtų apžiūra;

- 39.2. krūčių palpacija;
- 39.3. limfmazgių palpacija.

**40. Klinikinis kraujo tyrimas.**

**41. Biocheminis kraujo tyrimas:**

- 41.1. funkciniai kepenų rodikliai;
- 41.2. šarminė fosfotazė;
- 41.3. funkciniai inkstų rodikliai;
- 41.4. vėžio žymenys (CA15-3, CEA (kategorija 1A)).

**42. Mamografija:**

- 42.1. bazinė mamograma 50–69 m.;
- 42.2. kontrolinė mamografija nuo 50 m. atliekama kas 2 metus, įvertinus rizikos faktorius;
- 42.3. rizikos grupėms: jei yra pirmos eilės giminaičių, sergančių krūties vėžiu, mamograma atliekama nuo 35 m.

**43. Krūčių BMR\*** tyrimas yra indikuotinas šeimyninės krūties vėžio rizikos pacientėms, nes yra jautresnis tyrimas nei mamografija.

\* PSDF biudžeto lėšomis nekompensuojamas

**44. Sarginio limfinio mazgo biopsija (SLB)** atliekama tik patyrimą turinčiuose centruose\*\*, siūloma visoms ankstyvuoju vėžiu sergančioms pacientėms, kurių sritiniai limfmazgiai kliniškai nepažeisti.

**45. Krūčių sonoskopija:**

- 45.1. esant neaiškiai diagnozei sonoskopijos duomenys derinami su mamografijos duomenimis;
- 45.2. kai vyrauja liaukinis audinys, sonoskopija informatyvesnė už mamografiją.

**46. Citologija / histologija** (aspiracinė, stulpelinė ar atvira naviko biopsija):

- 46.1. atliekama apčiuopus arba vizualizacijos metodais nustatčius mazgą krūtyje;
- 46.2. esant neaiškiems ar nepalpuojamiems pakitimams, aspiracinė punkcija ir / ar stulpelinė biopsija atliekama kontroliuojant echoskopu ir / ar rentgenu;
- 46.3. sarginio limfinio mazgo biopsija atliekama tik centruose, turinčiuose patyrimo atlikti šią procedūrą\*.

**47. Imunohistocheminė diagnostika:**

- 47.1. estrogenų ir progesteronų receptorių nustatymas;
- 47.2. HER2 geno amplifikacijos laipsnio nustatymas imunohistochemine ar FISH/CISH reakcijomis.

**48. Naviko išplitimo diagnostika:**

- 48.1. krūtinės ląstos rentgenograma;
- 48.2. viršutinio pilvo aukšto ir dubens organų sonoskopija (kompiuterinė tomografija ir / ar BMR tikslingi, jei randamas padidintas šarminės fosfotazės aktyvumas (kategorija 2B) ankstyvo krūties vėžio atvejais ir visais metastazavusios ligos atvejais);
- 48.3. galvos smegenų kompiuterinė tomografija ar / ir MBR tyrimai atliekami esant metastazių galvos smegenyse įtarimui;
- 48.4. skeleto scintigrafija (kliniškai įtariant metastazes kauluose (kategorija 2B));
- 48.5. ginekologo konsultacija.

**Pastabos:**

\*\* patyrimą turintys centrai – tai centrai, kuriuose yra (1) branduolinės medicinos specialistas, krūčių onkologas chirurgas, patologas, turintys patirties ir galimybes pažymėti, surasti ir pašalinti, skubiai ir planiškai ištirti sarginį limfmazgį; (2) turintys reikiamą įrangą šioms procedūroms atlikti (taip pat ir rankinį gama spinduliuotės detektorių). SLB gali atlikti chirurgas po ne mažiau kaip 25 dokumentuotų mokymosi bandymų, kai atlikus SLB daroma limfadenektomija pažastyje.

**IX. IKIOPERACINĖ (NEOADJUVANTINĖ) SISTEMINĖ TERAPIJA**

49. Ikioperacinė sisteminė krūties vėžio terapija – citotoksinė ar hormoninė navikų terapija, kuri skiriama lokalaus (St.IIA, St.IIB) ir vietiškai pažengusio (St.IIIA, St.IIIB, St.IIIC, St.IV) krūties vėžio atvejais:

49.1. kai naviko dydis neleidžia atlikti radiklios operacijos (kategorija 3, B);

49.2. kai norima atlikti krūčių išsaugojamą operaciją (kategorija 1A);

49.3. kai yra absoliučios operacinio gydymo kontraindikacijos.

50. Ištyrimas prieš pradėdant ikioperacinę sisteminę terapiją yra toks pat kaip ir prieš numatomą operacinį gydymą.

**X. LOKALUS KRŪTIES NAVIKO GYDYMAS**

51. Invazyvi karcinoma:

51.1. Pagrindinis ankstyvo krūties vėžio gydymas yra **OPERACINIS**:

51.1.1. krūčių išsaugančios operacijos su pažasties limfinių mazgų diagnostika;

51.1.2. radikali mastektomija su pažasties limfinių mazgų diagnostika ± vienmomentine ar atidėta krūties rekonstrukcija.

51.2. Spindulinė terapija:

51.2.1. radioterapinis gydymas rekomenduojamas po krūčių išsaugančių operacijų (kategorija 1A)

51.2.2. radioterapinis gydymas po mastektomijos yra rekomenduojamas pacientams su 4 ar daugiau metastazavusiais pažasties limfiniais mazgais (kategorija 2B) ir kai pirminis navikas T3 bei yra metastazių pažasties limfiniuose mazguose (kategorija 3B).

52. Duktalinė karcinoma *in situ* (DCIS). Kai atliekama krūčių išsauganti operacija, radioterapinio gydymo nauda visoms pacientų grupėms yra tokia pat kaip nuo adjuvantinio gydymo tamoksifenu (kategorija 1B).

**XI. PASTABOS**

53. Krūčių išsaugančios operacijos kontraindikuotinos, kai yra:

53.1. difuziniai piktybinio tipo mikrokalcinatai;

53.2. kai jau dėl kitų ligų anksčiau krūtinė gydyta spinduline terapija ir, vykdant kompleksinio gydymo planą, suminė apšvitos dozė būtų pernelyg didelė;



53.3. nėštumas yra absoliuti spindulinio gydymo kontraindikacija, tačiau daugeliu atveju įmanoma atlikti krūtį tausojančią operaciją trečiame trimestre ir gydyti spinduline terapija po gimdymo;

53.4. kada navikas siekia rezekcinį kraštą po pagrįstų chirurginių pastangų, tačiau mikroskopiškai vienintelio naviko židinio, siekiančio rezekcinį kraštą, reikšmė turi būti toliau studijuojama ir gali būti neabsoliuti krūtį tausojančios operacijos (KTO) kontraindikacija;

53.5. uždegiminė krūties vėžio forma.

54. Sarginio limfinio mazgo biopsija gali būti atliekama tik centruose, kur dokumentuotas patyrimas atliekant šias operacijas (žr. Priedas Nr. 4, pastabos dėl SLB atlikimo).

55. Krūtį išsaugančios operacijos yra galimos po neoadjuvantinės chemoterapijos, kai įmanoma radikaliai pašalinti naviką, užtikrinant priimtina kosmetinį vaizdą.

## **XII. ADJUVANTINĖ IR NEOADJUVANTINĖ CHEMOTERAPIJA (kategorija 1, A)**

### **56. Chemoterapijos schemas:**

56.1. AC\* ir \*\* Doxorubicinas 60 mg / m<sup>2</sup> 1 d.  
Cyclophosphamidas 600 mg / m<sup>2</sup> 1 d.  
kas 3 sav.

arba

56.2. EC\* ir \*\* Epirubicinas 60 mg / m<sup>2</sup> 1d  
Cyclophosphamidas 600 mg / m<sup>2</sup> 1 d.  
kas 3 sav.

arba

56.3. CMF (1d.+8d.) ir (1d)\* Metotrexatas 40 mg / m<sup>2</sup> 1d. + 8 d.  
Cyclophosphamidas 600 mg / m<sup>2</sup> 1d. + 8 d.  
Fluorouracilas 600 mg / m<sup>2</sup> 1 d. + 8 d.  
kas 4 sav.

arba

56.4. CMF\* ' (klasikinis) Cyclophosphamidas 100 mg / m<sup>2</sup> per os  
1–14d.  
Metotrexatas 40 mg / m<sup>2</sup> 1d. + 8 d.  
Fluorouracilas 600 mg / m<sup>2</sup> 1 d.+8 d.  
kas 4 sav.

arba

56.5. FAC\*\* ir \*\*\* ir modifikacijos  
Fluorouracilas 500-(600) mg / m<sup>2</sup> 1 ± (8) d.  
Doxorubicinas 50-(60) mg / m<sup>2</sup> 1 d.  
Cyclophosphamidas 500-(600) mg / m<sup>2</sup>  
kas 3 sav.

**56.5.1.** kai yra aukšta HER2/neu geno amplifikacijos rizika, po chemoterapijos gydymo užbaigimo, skiriama pirminė Trastuzumabo \*\*\*\*\* 8mg/kg infuzija, o vėliau 6 mg/kg kas 3 sav 1 metus (kategorija 1, A).

arba

56.6. CAF\*\* ir \*\*\*Cyclophosphamidas 100 mg / m<sup>2</sup> per os 1—14

d.

Doxorubicinas 25–30 mg / m<sup>2</sup> 1d. + 8 d.

Fluorouracilas 500 mg / m<sup>2</sup> 1d. + 8 d.

kas 4 sav.

**56.6.1.** kai yra aukšta HER2/neu geno amplifikacijos rizika, po chemoterapijos gydymo užbaigimo, skiriama pirminė Trastuzumabo 8mg/kg infuzija, o vėliau 6 mg/kg kas 3 sav 1 metus (kategorija 1, A).

arba

56.7. CEF (50)\*\* ir (100)\*\*\*

Cyclophosphamidas 500 mg / m<sup>2</sup> i v. 1 d.

Epirubicinas 50–100 mg / m<sup>2</sup> i v. 1 d.

5-Fluoruracilas 500 mg / m<sup>2</sup> 1 d.

**56.7.1.** kai yra aukšta HER2/neu geno amplifikacijos rizika, po chemoterapijos gydymo užbaigimo, skiriama pirminė Trastuzumabo 8mg/kg infuzija, o vėliau 6 mg/kg kas 3 sav 1 metus (kategorija 1, A).

arba

56.8. TAC\*\*\*

Docetaxelis 75 mg / m<sup>2</sup> 1 d.

Doxorubicinas 50 mg / m<sup>2</sup> 1 d.

Cyclophosphamidas 500 mg / m<sup>2</sup> 1 d.

kas 3 sav. 6 kursai (kategorija 1, A),

**56.8.1.** kai yra HER2/neu geno amplifikacija, skiriama pirminė Trastuzumabo 8mg/kg infuzija, o vėliau 6 mg/kg kas 3 sav 1 metus (kategorija 1, A).

arba

56.9. AC

Doxorubicinas 60 mg / m<sup>2</sup> 1 d.

Cyclophosphamidas 600 mg / m<sup>2</sup> 1 d.

kas 3 sav. 4 kursai

ir

Paclitaxelis 175 mg / m<sup>2</sup> (3 h) 1d kas 3 sav 4 kursai

**56.9.1.** Paclitaxelis kartu su Trastuzumabu, kai yra HER2/neu geno amplifikacija, pirminė Trastuzumabo 8mg/kg infuzija, o vėliau 6 mg/kg kas 3 sav 1 metus (kategorija 1, A)

## 57. Paaiškinimai:

57.1. \* skiriama tik esant mažai rizikai ir palankiems prognostiniams veiksniams;

57.2. \* ' skiriama, ligoniui sergant lėtinėmis širdies ligomis, kai chemoterapija yra būtina, tačiau antraciklinų bazinė terapija gali sukelti kardiotoksiškumą;

57.3. \*\*skiriama vidutinės rizikos grupės pacientams pagal prognostinius veiksnius;

57.4. \*\*\*skiriama didelės rizikos grupės pacientams pagal prognostinius veiksnius.

57.5. \*\*\*\* dėl centralizuotai perkamų vaistų tarp Valstybinės ligonių kasos prie Sveikatos apsaugos ministerijos ir asmens sveikatos priežiūros įstaigos yra sudaroma sutartis, kurios prieduose yra reglamentuota vaisto skyrimo apibrėžtos indikacijos tam tikram pacientų skaičiui.

#### **58. Pastabos:**

58.1. metastazavimo rizika nustatoma pagal prognostinius faktorius;

58.2. planuojant skirti chemoterapiją su antraciklinais būtina atlikti echokardioskopiją, įvertinant kairiojo skilvelio išmetimo frakciją;

58.3. galima dozių redukcija pacientams, vyresniems nei 60 m.;

58.4. antraciklinų bazinės terapijos metu nerekomenduojama skirti kartu su Trastuzumabu, nes padidėja kardiotoksiškumo rizika.

### **XIII. ADJUVANTINĖ HORMONOTERAPIJA**

**59. Adjuvantinė hormonoterapija skiriama esant išreikštiems hormonų (estrogenų ir/ar progesterinų) receptoriams:**

59.1. **Tamoksifenas** 20 mg/d. iki ligos progresavimo, bet ne ilgiau nei 5 metus (kategorija 1, A);

59.2. **Anastrozolis** 1 mg/d. iki 5 metų (kategorija 1, A), \*' ir \*\*, ir \*\*\* (tik postmenopauzėje);

59.3. **Letrozolis** 2,5 mg/d. iki 5 metų (kategorija 1, A), \*' ir \*\*, ir \*\*\* (tik postmenopauzėje);

59.4. **Tamoksifenas** 20 mg/d. 2–3 metus, vėliau **Anastrozolis** 1 mg/d. 3–2 metus (tik postmenopauzėje) (kategorija 1, A);

59.5. **Tamoksifenas** 20 mg/d. 2–3 metus, vėliau **Eksemestanas** 25 mg/d. 3–2 metus (tik postmenopauzėje) (kategorija 1, A);

59.6. **Tamoksifenas** 20 mg/d. 4,5–5 metus, vėliau **Letrozolis** 2,5 mg/d. 5 metus (tik postmenopauzėje) (kategorija 1, A);

59.7. **LHRH agonistai (Goserelinas 3,6 mg)** p/oda kas 28 d., 2 metus (kategorija 3, D) \* (premenopauzėje);

59.8. **LHRH agonistai (Goserelinas 3,6 mg)** p/oda kas 28 d., 2 metus kartu su Tamoksifenas 20 mg/d 5 metus (kategorija 2, B)\*\* ir \*\*\* (premenopauzėje).

#### **60. Pastabos:**

60.1. \*Skiriama tik esant mažai rizikai ir palankiems prognostiniams veiksniams (3 priedas).

60.2. \* ' Kai yra didelė tromboembolinių komplikacijų rizika (buvę trombozių ar embolijų epizodai), gimdos gleivinės patologinis išvešėjimas.

60.3. \*\*Skiriama vidutinės rizikos grupės pacientams pagal prognostinius veiksnius.

60.4. \*\*\*Skiriama didelės rizikos grupės pacientams pagal prognostinius veiksnius.

#### IV. METASTAZAVĖS KRŪTIES VĖŽYS

**61. Diagnostika (žr. 8 skirsnis) ir metastazavusio proceso įvertinimas prieš gydymą, po 3 (trijų), 6 (šešių) chemoterapijos kursų, keičiant pradėtą gydymą, įtariant progresiją ar atsiradus netoleravimo požymių, planuojant nutraukti gydymą.**

**62. Izoliuotas ligos atsinaujinimas turi būti gydomas kaip pirminis krūties vėžys su visais reikalingais gydymo metodais (operaciniu, radioterapiniu, chemoterapiniu ar hormonoterapiniu).**

**63. Spindulinė terapija yra indikuotina nuskausminimo efektui pasiekti.**

**64. Metastazavusios ligos gydymas yra paliatyvus.**

64.1. Paliatyvaus gydymo tikslas – prailginti išgyvenamumą ir gyvenimo kokybę (kategorija 1A).

64.2. Metastazavusios krūties karcinomos gydymas susideda iš chemoterapijos, hormonoterapijos (esant išreikštiems estrogenų ir progesteronų receptoriams), biologinės terapijos (esant HER2/neu išreikštai geno amplifikacijai).

64.3. Bifosfonatai yra efektyvūs hiperkalcemijai ir paliatyviam litinių kaulų metastazių sukeliams simptomams gydyti (kategorija A).

#### XV. METASTAZAVUSIO KRŪTIES VĖŽIO CHEMOTERAPIJA

**65. Chemoterapijos schemas:**

65.1. AC*	Doxorubicinas 60 mg/m <sup>2</sup> 1d. Cyclophosphamidas 600 mg/m <sup>2</sup> 1 d. kas 3 sav.
65.2. CMF**	Metotrexatas 40 mg/m <sup>2</sup> 1 d. + 8d. Cyclophosphamidas 600 mg/m <sup>2</sup> 1 d. +8d. Fluorouracilas 600 mg/m <sup>2</sup> 1 d. + 8 d. kas 4 sav.
65.3. FAC*	Fluorouracilas 500 mg/m <sup>2</sup> 1 d. ± (8) d. Doxorubicinas 50 mg/m <sup>2</sup> 1 d. Cyclophosphamidas 500 mg/m <sup>2</sup> kas 3 sav
65.4. CAF*	Cyclophosphamidas 100 mg/m <sup>2</sup> per os 1 d.–14 d. Doxorubicinas 25–30 mg/m <sup>2</sup> 1 d. + 8 d. Fluorouracilas 500 mg/m <sup>2</sup> 1 d. + 8 d. kas 4 sav.
65.5. TA***	Docetaxelis 75 mg/m <sup>2</sup> i v. 1 d. Doxorubicinas 50 mg / m <sup>2</sup> i v. 1 d. kas 3 sav.
65.6. VA*	Doxorubicinas 40–50 mg/m <sup>2</sup> i v. 1 d. Vinorelbinas 20–25 mg/m <sup>2</sup> i v. 1 d. + 8 d. kas 3 sav, kol Doxorubicino dozė pasieks 450 mg/m <sup>2</sup>

65.7. P\*\* ar \*\*\* Paclitaxelis 175 mg/m<sup>2</sup> 1 d. į v. kas 3 sav.

**65.7.1.** esant HER2/neu geno amplifikacijai, skiriamas kartu Trastuzumabas 4 mg/kg pirma infuzija, o vėliau 2 mg/kg infuzija kas sav. 1 metus ar iki progresavimo

**65.7.2.** kartu su Bevacizumabu po 10 mg/kg kūno masės kas 2 sav. ar 15 mg/kg kūno masės kas 3 sav., kaip pirmos eilės metastazavusio krūties vėžio gydymui

65.8. T\*\* ar \*\*\* Docetaxelis 100 mg/m<sup>2</sup> 1 d. i.v. kas 3 sav.,

**65.8.1.** esant HER2/neu geno amplifikacijai, skiriamas kartu Trastuzumabas 4mg/kg pirma infuzija, o vėliau 2 mg/kg infuzija kas sav. 1 metus ar iki progresavimo

65.9. V\*\* ar \*\*\* Vinorelbinas 25 mg/m<sup>2</sup> į v. 1 kartą sav.,

**65.9.1.** esant HER2/neu geno amplifikacijai, skiriamas kartu Trastuzumabas 4mg/kg pirma infuzija, o vėliau 2 mg/kg infuzija kas sav. 1 metus ar iki progresavimo

65.10. Capecitabinas\*\* ir \*\*\* 950–1250 mg/m<sup>2</sup> po 1–14 d, kas 3 sav.

**65.10.1.** esant HER2/neu geno amplifikacijai, skiriamas kartu trastuzumabas 4mg/kg pirma infuzija, o vėliau 2 mg/kg infuzija kas sav. 1 metus ar iki progresavimo

65.11. PG\*\*\*\* Paclitaxelis 175 mg/m<sup>2</sup> į v. 1 d. (3 h)

Gemcitabinas 1250 mg/m<sup>2</sup> į v. 1 d. ir 8 d. kas 3 sav.

65.12. TX\*\*\*\* Docetaxelis 75 mg/m<sup>2</sup> į v. 1 d.

Capecitabinas 950 mg/m<sup>2</sup> po 2 kartus dienoje 1–14 d, kas 3 sav.

66. Kiti medikamentai, kurie naudojami atspariems metastazavusio krūties vėžio atvejams gydyti:

Cisplatina, Karboplatina, 5-Fluoruracilo ilgalaikės infuzijos, Liposomonis doksorubicinas.

## XVI. PASTABOS

67. Chemoterapijos schemas pasirenkamos atsižvelgiant į tai, pagal kokias schemas pacientai buvo gydyti anksčiau, kaip gydymą toleravo, kiek laiko truko remisija.

68. Pirmos eilės metastazavusio vėžio medikamentiniu gydymu yra vadinamas toks gydymas, kuris taikomas pirmiausia, kai diagnozuota bent viena krūties vėžio toloma metastazė ir/ar lokalus naviko atsinaujinimas, nežiūrint į taikytą gydymą (chemoterapija, hormonų terapija, operacija, radioterapija) prieš tai, kai pirminė liga buvo be žinomų tolimų metastazių ar lokalaus progresavimo.

69. \* Skiriama schema, kai nėra viršyta doxorubicino 450–550 mg/m<sup>2</sup> kumuliacinė dozė ir metastazavusi liga atsirado vėliau nei 1 metai po pirminio gydymo užbaigimo.

70. \*\* Skiriama, kai bendra ligonės būklė pagal ECOG yra ≤ nei 2 ir/ar viršyta kumuliacinė doxorubicino 550 mg/m<sup>2</sup> dozė ir/ar pacientė vyresnė nei 60 metų.

71. \*\*\* Skiriama I metastazavusio krūties vėžio gydymo eilei, kai yra nors vienas nepalankus prognostinis faktorius.

72. \*\*\*\* Skiriama, kai pacientė pirminio gydymo ar metastazavusio krūties vėžio gydymo metu buvo gydyta antraciklinais, tačiau liga atsinaujino per 1 metus arba I eilės metastazavusio krūties vėžio atveju, kai negalima bazinė terapija antraciklinais.

73. Vyresniems nei 60 m. pacientams galima dozių redukcija.

74. Metastazavusio krūties vėžio gydymas tęsiamas kol gydymas tampa neefektyvus, atsiranda toksiškumas ar liga progresuoja

75. Išskirtiniais atvejais gydymas gali būti individualizuojamas konsiliumo sprendimu.

## XVII. METASTAZAVUSIO KRŪTIES VĖŽIO HORMONOTERAPIJA

**76. Hormoninis krūties vėžio gydymas skiriamas tik diagnozavus teigiamus estrogenų ir/ar progesteronų receptorių ar esant nežinomiems hormonų receptoriams (žiūr. XV. Pastabas).**

**77. Kaip pirminis hormoninis krūties vėžio gydymas yra rekomenduojams pacientėms (-ams):**

77.1. kuriems buvo ilgesnė nei 1 metų remisija po pirminio gydymo užbaigimo;

77.2. kai nėra visceralinių organų pažeidimo simptomų dėl metastazių;

77.3. nėra agresyvios ligos rizikos faktorių;

77.4. diagnozuotos rimtos gretutinės ligos;

77.5. vyresniems kaip 70 metų amžiaus pacientams.

### **78. I eilės hormonoterapija:**

78.1. \***Tamoksifenas** 20 mg/d. iki ligos progresavimo;

78.2. \*\***Letrozolis** 2,5 mg/d. iki ligos progresavimo;

78.3. \*\***Anastrozolis** 1 mg/d. iki ligos progresavimo, galimas kartu su **Trastuzumabu**, jei nustatyta HER2/neu geno amplifikacija;

78.4. **LHRH agonistai** (Goserelinas 3,6 mg kas 28 d iki ligos progresavimo) ar chirurginė ovariectomija kartu ar be **Tamoksifeno po** 20 mg/d (kategorija IA) tik premenopauzės laikotarpiu.

### **79. II eilės hormonoterapija:**

79.1. \***Tamoksifenas** 20 mg/d. iki ligos progresavimo;

79.2. \*\***Letrozolis** 2,5 mg/d. iki ligos progresavimo;

79.3. \*\***Anastrozolis** 1 mg/d. iki ligos progresavimo;

79.4. \*\*\***Eksemestanas** 25 mg/d iki ligos progresijos;

79.5. \*\***Fulvestrantas** 250 mg injekcija 1 kartą per mėnesį iki ligos progresijos.

**80. III eilės hormonoterapija:****80.1. Megestrolis acetatas** 160 mg/d. iki ligos progresijos;**80.2. Eksemestanas 25 mg/d.** iki ligos progresijos;**80.3. Tamoksifenas** 20 mg/d. iki ligos progresijos.**81. PASTABOS :**

81.1. Hormonoterapija neskiriama, esant neigiamam estrogenų, progesteronų receptorių išreikštumui.

81.2. Hormonoterapinis gydymas gali būti skiriamas, kai nėra žinomų hormonų receptorių (ir kai nėra galimybės juos nustatyti), bet stebima ilgalaikė remisija po pirminio gydymo ir kai stebėtas atsakas į gydymą tamoksifenu.

81.3. \* Jei adjuvantinio ar I eilės metastazavusio vėžio gydymo metu buvo skirti aromatazės inhibitoriai.

81.4. \*\* Jei adjuvantinio ar I eilės metastazavusio gydymo metu buvo skiriamas tamoksifenas.

81.5. \*\*\* Jei I eilės metastazavusio krūties vėžio gydymui buvo skirti Tamoksifenas, Anastrozolas ar Letrozolas.

**XVIII. ANTIEMETIKAI**

82. Ondansetronas\* 8–32 mg/p į v. ar per os iki 5 parų po chemoterapijos užbaigimo.

83. Tropisetronas\* 5 mg/p į v. ar per os iki 5 parų po chemoterapijos užbaigimo.

84. Granisetronas\* 1–3 mg/p į v. iki 5 parų po chemoterapijos užbaigimo.

85. Palonosetronas 0,25 mg į v. pirmą dieną, 0,5 val prieš chemoterapiją. Kartoti vaisto skyrimą galima tik po 5 parų.

86. Dexametazonas 6–10 mg/p per os ar iki 20 mg/p į v.

\* dozės yra individualios, keičiamos priklausomai nuo to, kaip pacientas toleruoja chemoterapiją.

**XIX. BIFOSFONATAI**

87. Bifosfonatai skiriami osteoklastinio–osteolizinio pobūdžio kaulų metastazėms gydyti, gerinant pacientų gyvenimo kokybę ir sumažinant rimtų pašalinių reakcijų, susijusių su patologiniais kaulų lūžiais, skaičių (kategorija 1a). Optimalus medikamentų vartojimo laikas nėra nustatytas. Atsako ir gydymo efektyvumo (objektyvaus) įvertinimas atliekamas periodiškai. Nesant atsako į gydymą, gydymas nutraukiamas.

87.1. Zoledrono rūgštis 4 mg į v. kas 4 sav. Vartojimo trukmė – iki 1 metų.

87.2. Ibandrono rūgštis 6 mg į v. kas 4 sav. Vartojimo trukmė – iki 1 metų.

87.3. Pamidrono rūgštis 90 mg į v. infuzija kas 4 sav. arba 60 mg į v. infuzija kas 3 sav. Vartojimo trukmė – iki 1 metų.

87.4. Klodrono rūgštis 300 mg/d. 1–5 d. į v., kol normalizuosis kalcio kiekis kraujyje, po to 1600 mg/p per os (dozė gali būti koreguojama priklausomai nuo inkstų funkcijos). Vartojimo trukmė – 1 metai.

## XX. BENDROS NUORODOS

### 88. CHEMOTERAPIJOS KURSŲ SKAIČIUS

#### 88.1. Adjuvantinis gydymas:

- 86.1.1. Iki 6 CMF arba
- 86.1.2. iki 4–6 AC, arba
- 86.1.3. iki 6 CAF, arba
- 86.1.4. iki 4–6 FEC, EC, arba
- 86.1.5. iki 6 TAC, arba
- 86.1.6. iki 4 AC ir 4 monoterapijos paklitakseliu ± trastuzumabas.

#### 88.2. Neoadjuvantinis gydymas:

- 86.2.1. 2–6 AC;
- 86.2.2. 2–6 FAC;
- 86.2.3. 2–6 TAC
- 86.2.4. 2-6 CMF

#### 88.3. Metastazavęs krūties vėžys:

- 86.3.1. iki gydymo netoleravimo ar/ir
- 86.3.2. gydymo efekto nebuvimo ar/ir
- 86.3.3. atsiradus toksiškumo reiškiniams.

## XXI. GYDYMO EFEKTYVUMO VERTINIMO METODIKA IR PACIENTŲ STEBĖJIMAS

#### 89. Adjuvantinis gydymas:

89.1. fizikinis ištyrimas, anamnezė kas 3–6 mėn. pirmus 3 metus, kas 6–12 mėnesių sekančius 3 metus, vėliau kasmet;

89.2. mamografija ir/ar krūčių sonoskopija kasmet ar kas 2 metus;

89.3. nesant simptomų ir skundų, rekomenduojama atlikti (kategorija

1A):

- 87.3.1. klinikinį kraujo tyrimą;
- 87.3.2. biocheminius kraujo tyrimus;
- 87.3.3. krūtinės ląstos Ro;
- 87.3.4. kaulų skenavimą (esant simptomams);
- 87.3.5. kepenų sonoskopiją;
- 87.3.6. krūtinės ląstos, pilvo organų ir mažojo dubens organų KT;
- 87.3.7. vėžio žymenis CA-15-3, CEA (jei buvo aukštos reikšmės).

90. Neoadjuvantiniam gydymui – 2 ar 6 kursai nusprendžiama, atlikus krūčių echoskopiją ir/ar mamografiją. Esant uždegiminei krūties vėžio formai (T4) – iki 6 kursų.

91. Metastazavusiam krūties vėžiui monitoruojamas taikiny (metastazė ar metastazės):

- 91.1. tyrimo metodai priklauso nuo metastazės (-ių) lokalizacijos;
- 91.2. kontrolė yra atliekama po 2–3 chemoterapijos kursų;
- 91.3. ligai progresuojant, keičiama į antros eilės chemoterapiją;



91.4. esant stabiliai būklei – dar 2 chemoterapijos kursai, po ko vertinama dinamika;

91.5. imunologinio atsako įvertinimui rekomenduojamas vėžio žymuo CA 15-3 kas 3–6 mėn.

## **XXII. CHEMOTERAPIJOS SCHEMOS NEEFEKTYVUMO IR KEITIMO KITA KRITERIJAI**

92. Monitoruojamos metastazės didėjimas pagal RECIST kriterijus.

93. Ligos progresavimas.

94. Diseminacija ir ligos generalizacija.

95. Pavienės metastazės įtarimas, esant stabiliai ligos eigai, turi būti patvirtinamas citologiškai ir/ar histologiškai.

## **XXIII. CHEMOTERAPIJOS NUTRAUKIMO KRITERIJAI**

96. Bloga tolerancija dėl toksiškumo.

97. Paciento funkcinė būklė pagal ECOG >2.

## **XXIV. ĮRODYMŲ KATEGORIJOS IR REKOMENDACIJŲ LAIPSNIAI**

98. Įrodymų kategorijos (lygiai) [1–5] ir rekomendacijų laipsniai [A–D] atitinka ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) rekomendacijų lygius. Kategorijų (lygių) ir rekomendacijų laipsnių nebuvimas yra traktuojamas kaip kategorijos 2A pagrindumas bei rekomenduojama ASCO/ESMO ekspertų naudoti standartinėje klinikinėje praktikoje.

## **XXV. TYRIMŲ ĮRODYMŲ KATEGORIJOS**

Kategorija	Aprašymas
1	Įrodymai pagrįsti kokybiškais randomizuotais klinikiniais tyrimais bei jų metaanalize (visuotinis susitarimas)
2A	Įrodyta II–III fazės mažiau kokybiškais tyrimais (visuotinis susitarimas)
2B	Įrodyta II fazės tyrimais (nevisuotinai priimtas susitarimas)
3	Nėra susitarimo, kad rekomendacija gali būti priimta

## **XXVI. PACIENTO BŪKLĖ PAGAL ECOG FUNKCINĖS BŪKLĖS SKALĘ**

Balai	Kriterijai
0	Aktyvus, gali užsiimti iki ligos buvusią veikla
1	Negali dirbti sunkiai, tačiau gali atlikti lengvus darbus (namų ruošos, biuro)

2	Negali dirbti jokio darbo, tačiau pasirūpina savimi. Pusę dienos praleidžia lovoje
3	Ribotai gali pasirūpinti savimi, lovoje praleidžia visą dieną
4	Negali pasirūpinti savimi

## XXVII. LITERATŪRA

1. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1): i10-i12, 2005
  2. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of primary breast cancer. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1): i7-i9, 2005
  3. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Annals of Oncology* doi:10.1093/annonc/mdi326
  4. Updating St.Gallen 2005 International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. 2006.10. *Annals of Oncology* doi:10.1093/annonc/mdi398
  5. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.1.2007 /www.nccn.org/breast cancer
  6. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) recommendations. Final appraisal determination – Hormonal therapies for the adjuvant treatment of early oestrogen receptor positive breast cancer.
  7. 2006.08.American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7703
  8. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the breast*. 2004; Lippincott, Williams and Wilkins.
  9. Consensus Conference on Breast Conservation. *Cancer* 2006;107:398. Rudgers EJT for the EUSOMA Consensus Group. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eusoma Guidelines. Eur J Cancer* 2001;37:447.)
-