

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Krūties vėžys ir nėštumas**

**Breast Cancer and Pregnancy**

Laurita Chlebnikovaitė, VI kursas, 5 grupė

Akušerijos ir ginekologijos klinika

Darbo vadovas

doc. dr. Rasa Vansevičiūtė – Petkevičienė

Katedros ar klinikos vadovas

prof. dr. Diana Ramašauskaitė

Vilnius, 2024 m.

Studento elektroninio pašto adresas: laurita.chlebnikovaite@mf.stud.vu.lt

## SANTRAUKA

Krūties vėžys yra viena iš dažniausių piktybinių susirgimų diagnozių moterims visame pasaulyje. Epidemiologinių tyrimų duomenimis, krūties vėžys dažniausiai yra diagnozuojamas vyresnėms nei 40 metų moterims, šia liga taip pat serga ir jaunesnės amžiaus grupės pacientės.

Moksliniai tyrimai rodo, kad išnešiotas nėštumas ir žindymas mažina krūties vėžio riziką dėl hormoninių procesų vykstančių moters organizme ir keičiančių krūties audinio brandumą. Gestacinis krūties vėžys yra gana retas, tačiau susirgimų skaičius didėja, tai siejama su faktu, kad šiuolaikinėje visuomenėje moterys vis dažniau renkasi susilaukti vaikų vyresniame amžiuje.

Ankstyva krūties vėžio diagnostika ženkliai pagerina šios ligos gydymo rezultatus. Diagnozę nėštumo metu gali būti sudėtingiau nustatyti dėl fiziologinių pokyčių nėštumo metu sąlygoto padidėjusio krūties audinio tankio – nėščiąjų krūtys dėl hormoninių pokyčių būna standesnės, dažnai apčiuopiamas netolygus, gruoblėtas audinys. Dėl šių pokyčių ilgiau neapčiuopiamas darinys, atliekant radiologinius tyrimus – sudėtingiau vizualizuoti pakitimus. Krūties vėžio gydymo planas skiriasi priklausomai nuo nėštumo laiko, vėžio stadijos bei tipo. Dažniausiai taikomas chirurginis gydymas, nes jis yra saugiausias gydymo metodas nėštumo metu, chemoterapiją bei spindulinę terapiją stengiamasi atidėti iki nėštumo pabaigos. Planuojant gydymo procesą tenka priimti sudėtingus sprendimus, kadangi reikia apsaugoti vaisių bei išsaugoti pacientės sveikatą ir gyvybę. Svarbu, kad moteris būtų tinkamai informuota apie visus galimus gydymo variantus bei jų pasekmes bei kartu su gydytojų komanda būtų sudarytas saugiausias ir efektyviausias gydymo planas.

## SUMMARY

Breast cancer is one of the most common malignancies diagnosed in women worldwide. According to epidemiological studies, breast cancer most commonly diagnosed in women over 40 years of age, but is also common in younger age groups.

Research shows that premature pregnancy and breastfeeding reduce the risk of breast cancer due to hormonal processes in the female body that change the maturity of breast tissue. Gestational breast cancer is relatively rare, but the number of cases is increasing, which is linked to the fact that in modern society, women are increasingly choosing to have children at an older age.

Early diagnosis of breast cancer significantly improves the outcome of treatment. Diagnosis during pregnancy can be more difficult due to the increased density of breast tissue caused by physiological changes during pregnancy – pregnant breasts are more rigid due to hormonal changes, and often show uneven, rough tissue. These changes lead to a longer period of non – palpable

formation and make it more difficult to visualise the changes on radiological examinations. The treatment plan for breast cancer varies depending on the timing of pregnancy, the stage and type of cancer. Surgery is the most common treatment, as it is the safest method of treatment during pregnancy, while chemotherapy and radiotherapy are tried to be postponed until the end of pregnancy. Planning the treatment process involves difficult decisions to protect the fetus and preserve the patient's health and life. It is important that the woman is properly informed about all the possible treatment options and their consequences, and that the safest and most effective treatment plan is drawn up together with the medical team.

## **RAKTAŽODŽIAI**

Krūties vėžys, nėštumas, gestacinis krūties vėžys.

## **KEYWORDS**

Breast cancer, pregnancy, gestational breast cancer.

## **ĮVADAS**

Krūties vėžys yra viena iš dažniausių piktybinių susirgimų diagnozių moterims visame pasaulyje. (1). Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, pasaulyje kasmet diagnozuojama apie 1 milijoną naujų krūties vėžio atvejų, o Lietuvos vėžio registro duomenimis, Lietuvoje kasmet diagnozuojama apie 17 tūkstančių naujų vėžio atvejų, tarp kurių krūties vėžys užima antrą vietą pagal susirgimų skaičių. (2, 3).

Gestacinis krūties vėžys – tai krūties vėžys, diagnozuotas nėštumo metu, pirmaisiais metais po gimdymo ar žindymo laikotarpiu. (4).

Mokslinėje literatūroje kyla diskusijų dėl nėštumo įtakos krūties vėžio prognozei. Kai kurie tyrimai neįrodė jokio bloginančio ligos prognozę poveikio, tačiau kituose tyrimuose teigiama, kad pats nėštumas negali būti prastas krūties vėžio prognozės veiksnys, o blogesnės išeitys siejamos su vėlesne navikų diagnostika nėštumo metu. (5).

Literatūros apžvalgoje aptariami svarbiausi aspektai, susiję su šiomis dvejomis būklėmis – nėštumu ir krūties onkologine liga, – galimi diagnostikos ir gydymo metodai bei tolimesnė nėštumo,

gimdymo bei pacientės gydymo ir priežiūros planavimo eiga. Aptarsime krūties vėžio ir nėštumo epidemiologiją, diagnostikos ir gydymo metodus sergant krūties vėžiu nėštumo metu, jų indikacijas ir kontraindikacijas, krūties vėžio histologines formas, genetinius subtipus genų mutacijas, nėštumo planavimą po krūties vėžio gydymo. Šioje literatūros apžvalgoje yra siekiama išnagrinėti krūties vėžio ir nėštumo sąveiką, aptarti svarbiausius klinikinius ir mokslinius krūties vėžio aspektus bei geriausius diagnostikos ir gydymo metodus sergant gestaciniu krūties vėžiu.

## **LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKA**

Šiai literatūros apžalgai atrinkti pastarųjų 10 metų moksliniai straipsniai. Kadangi gestacinio krūties vėžio būklė yra reta, buvo siekiama aprašyti krūties vėžio patologiją ir retus atvejus, kai krūties vėžys atsiranda nėštumo ar žindymo metu.

## **EPIDEMIOLOGIJA**

Krūties vėžys yra vienas iš dažniausiai nustatomų vaisingo amžiaus moterims piktybinių navikų ir viena iš dažniausių vėžio rūšių diagnozuojamų nėštumo metu. Nėštumo metu gali laikinai padidėti rizika susirgti krūties vėžiu. (6). Jaunesnėms nei 30 metų moterims apie 20 proc. krūties vėžio atvejų yra susiję su nėštumu, 30 – 50 metų moterims mažiau nei 5 proc. atvejų yra susiję su nėštumu, atsižvelgiant, kad krūties vėžio, nesusijusio su nėštumu, rizika didėja su amžiumi. Gestacinis krūties vėžys yra gana retas. (7). Su nėštumu susijusio krūties vėžio dažnis yra maždaug 15 – 35 atvejai 100 000 gimdymų, stebima tendencija, kad gestacinio krūties vėžio dažnis palaipsniui didėja, tai siejama su faktais, kad vis daugiau moterų, gimdo vyresniame amžiuje bei renkasi gydymą dėl krūties vėžio nėštumo metu vietoje nėštumo nutraukimo. (6).

Moterims iki 50 metų amžiaus, sergančioms krūties vėžiu, 5 metų išgyvenamumas siekia 80 proc. Pacientėms, sergančioms gestaciniu krūties vėžiu, nėštumas ligos prognozės nepablogina. Jaunų moterų, sergančių krūties vėžiu nėštumo metu, ligos prognozė yra blogesnė ne dėl nėštumo, bet dėl to, kad jaunos moterys dažniau serga agresyvios eigos onkologine liga, kuri turi didesnę metastazavimo riziką, dažniau navikas yra blogai diferencijuotas bei neturi estrogenų receptorių. (6).

## **HORMONINIAI POKYČIAI MOTERS ORGANIZME NĖŠTUMO METU**

Nėštumo endokrinologija apima endokrininius ir metabolinius pokyčius, atsirandančius dėl fiziologinių pokyčių, vykstančių vaisiaus vystymosi laikotarpiu. Nėštumo metu moters organizme kinta hormonų balansas:

- didėja choriono gonadotropinio hormono kiekis - padeda sustorėti gimdos gleivinei, kad būtų palaikomas augantis embrionas, stabdo menstruacijas, stimuliuoja pieno liaukas krūtyse žindymo metu, gali turėti įtakos nėščiųjų toksikozei. (8).
- sintetinamas placentos laktogenas placentos trofoblastuose, kuris stimuliuoja pieno liaukos augimą, ląstelių brendimą, pieno baltymo biosintezę. (9).
- didėjantis estrogenų kiekis širdies ir kraujagyslių sistemoje sukelia pleiotropinį poveikį, taip pat sumažina širdies hipertrofijos vystymąsi nėštumo metu. Pakitęs estrogeno kiekis padidina insulino sintezę, todėl gali išsivystyti nėščiųjų diabetas. (9).
- didėjantis adenokortikotropinio hormono (AKTH), antidiuretinio hormono, aldosterono bei kortizolio kiekis lemia inkstų funkcijos pokyčius, sulaikomas vanduo ir natris organizme. (10).
- progesteronas skatina Th2 ir mažina Th1 citokinų sekreciją, kuri palaiko nėštumą. Progesteronas svarbus slopinant motinos imunologinį atsaką į vaisiaus antigenus, taip užkertant kelią motinos trofoblasto atmetimui. Taip pat progesteronas paruošia ir palaiko gimdos gleivinę, kad būtų galima anksčiau implantuotis. Tyrimai parodė, kad žmogaus geltonasis kūnas gamina nemažai estradiolio, tačiau sėkmingam implantacijos procesui būtinas būtent progesteronas, o ne estrogenas. Naudojant progesteroną, galima išvengti prieššlaikinio gimdymo. (11).

Placenta neturi visų reikiamų fermentų, kad iš cholesterolio ar net progesterono pasigamintų estrogenų. Kadangi placenta yra pagrindinė tarpinė stotelė tarp motinos ir vaisiaus, ji gali naudoti motinos arba vaisiaus pirmtakus, kad išvengtų savo fermentų veiklos trūkumo. Vaisius suteikia placentai tai, ko jai trūksta – estrogeno pirmtaką.

## **RIZIKOS VEIKSNIAI**

Krūties vėžio rizikos veiksniai skirstomi į dvi grupes – **kontroliuojami** (sugyvenimo būdu susiję) ir **nekontroliuojami** rizikos veiksniai. Kontroliuojami krūties vėžio rizikos veiksniai yra: **antsvoris** (po menopauzės padidina riziką susirgti krūties vėžiu), **prasta mityba**, **alkoholio vartojimas**, **rūkymas**, **ilgalaikė hormoninė kontracepcija**, **mažas fizinis aktyvumas**, **negimdymas arba vaikų susilaukimas vyresniame nei 30 metų amžiuje**, **nežindymas**, **ilgalaikė**

**pakaitinė hormonų terapija.** Nekontroliuojami krūties vėžio rizikos veiksniai: **amžius** (moterims virš 50 metų amžiaus dažniau nustatomas krūties vėžys), **lytis** (krūties vėžys dažniau diagnozuojamas moterims nei vyrams), **rasė** (baltaodės moterys dažniau serga krūties vėžiu), **paveldimumas** (beveik ketvirtadalis krūties vėžio atvejų yra susiję su šeimos anamnezėje esančiais vėžiniais susirgimais), **anksčiau buvęs susirgimas krūties vėžiu**, **ankstyvos menstruacijos** (moterims, kurioms menstruacijos prasidėjo iki 12 metų amžiaus, turi didesnę tikimybę susirgti krūties vėžiu), **vėlyva menopauzė**, **tankūs krūties audiniai**, **anksčiau taikyta spindulinė terapija** (moterims, kurioms iki 30 metų amžiaus buvo taikyta krūtinės spindulinė terapija, turi didesnę riziką sirgti krūties vėžiu). (12, 13, 14).

Paveldima rizika sirgti krūties vėžiu sudaro apie 10 proc. krūties vėžio atvejų ir pasireiškia, kai genai mutuoja ir yra perduodami palikuonims. (15). Dažniausios paveldimos genų mutacijos, didinančios krūties vėžio riziką, yra genuose – **BRCA1** bei **BRCA2**. (16). Retesnės paveldimos genų mutacijos – **PTEN**, **TP53**, **CDH1** ir **STK11**. Šie genai padeda organizmui saugotis nuo onkogenezės proceso. (17).

Daugiafunkcinis baltymas BRCA1 dalyvauja daugelyje procesų, tarp jų ir DNR pažeidimo atstatymo (reparacijos), chromatino remodeliavimo bei genų ekspresijos. BRCA2 genas taip pat dalyvauja DNR pažeidimo atstatymo procese bei DNR pertvarkos (rekombinacijos) procese. (18, 19). Remiantis mokslinių tyrimų duomenimis, apskaičiuota, kad krūties vėžio rizika, kurią sukelia BRCA1 bei BRCA2 genai yra atitinkamai 65 – 79 proc. bei 61 – 77 proc. Yra įrodyta, kad vėžys, pasireiškiantis gemalo linijos BRCA variantų nešiotojams, sukelia agresyvesnius piktybinius navikus jaunesniame amžiuje bei pasižymi didesne metastazių rizika. Vėžio rizika, susijusi su BRCA1 genu, didžiausia 30 – 50 metų amžiaus. Taip pat daugumos krūties vėžio atvejų pacientams, turintiems BRCA1 geną, yra bazinis trigubo neigiamo krūties vėžio potipis, o BRCA2 genai, labiau susiję su luminaliniu B potipiu. (19).

Genas TP53 koduoja p53 baltymą. Reaguodamas į ląstelių stresą, DNR pažeidimus ir onkogeno aktyvavimą, p53 baltymas reguliuoja tūkstančių kitų genų ekspresiją, kad sukeltų DNR atstatymą, ląstelių ciklo sustabdymą bei apoptozę. Patogeniniai TP53 variantai gali sukelti baltymo konformacinius pokyčius, panaikinti DNR surišimą arba slopinti sąveiką su tiksliniais genais.

Nustatyta, kad šių genų mutacijas gali sukelti žalingi veiksniai – rūkymas, alkoholio vartojimas bei nesveika mityba. (18). Genų mutacijas, didinančias riziką susirgti krūties vėžiu, gali paveldėti tiek vyrai, tiek moterys, mutacijos perduodamos Autosominiu dominantiniu būdu. (19).

Tyrimų duomenimis nėštumas iki 30 metų amžiaus mažina riziką susirgti krūties vėžiu. Taip pat riziką mažina ir ilgas žindymo laikotarpis.

Krūties skilteles galima suskirstyti į keturis skirtingus tipus, atspindinčius skirtingus morfologinio vystymosi etapus. I tipo skiltelės yra mažiausiai išsivysčiusios ir yra nesubrendusios

krūtyse iki menarchės. 2 tipo skiltelės išsivysto iš 1 tipo skiltelių. 3 tipo skiltelės yra labiausiai išsivysčiusios ir paprastai būna hormonų stimuliuojamose arba nėščių moterų krūtyse. 4 tipo skiltelių būna tik žindymo laikotarpiu, o vėliau jos regresuoja į 3 tipo skilteles. Moksliniai tyrimai rodo, kad skiltelių diferenciacijos laipsnis gali turėti įtakos krūties audinio jautrumui kancerogenezei ir, kad ilgalaikis apsauginis nėštumo poveikis krūties vėžio rizikai yra susijęs su didesniu skiltelių išsivystymo laipsniu besilaukiančioms moterims. (20).

## DIAGNOSTIKOS METODAI

Krūties vėžys paprastai diagnozuojamas atlikus profilaktinę patikrą arba nustatius simptomą (dažniausiai čiuopiamas darinys krūtyje ar pažastyje), kuris paskatina atlikti diagnostinius tyrimus. Vykdam atrankinę mamografinę patikrą, kurioje dalyvauja skundų dėl krūtų patologijos neturinčios (Lietuvoje – nuo 50 – 69 metų amžiaus (nuo 2024 metų vasario mėnesio nuo 45 – 75 metų amžiaus)) moterys, dažniau nustatomi mažesni navikai, yra mažesnė metastazių atsiradimo rizika, rečiau tenka skirti chemoterapinį gydymą. (21, 22).

Pacientės, susirgusios gestaciniu krūties vėžiu, dažniausiai pačios krūtyje apčiuopia kietą ir neskausmingą darinį. (1) Taip pat kartais gali pastebėti kraujingų išskyrų iš spenelio, krūties uždegimo požymius (paraudimas, patinimas) ar limfmazgių padidėjimą dėl naviko plitimo į juos. Pažengęs krūties vėžys dažniausiai išplinta į sritinius limfmazgius, pleurą, plaučius, kepenis, kaulus bei smegenis. (5, 12, 18).

### 1. Anamnezė

Renkant anamnezę, svarbu atkreipti dėmesį, į pacientės ligos istoriją – pacientės amžius, nusiskundimai, buvę nėštumai, gimdymai, naudojami hormoniniai preparatai, gretutinės ligos, atliktos operacijos, vartojami vaistai, ar nesirgo anksčiau krūties vėžiu, ar kitomis krūtų ligomis, į krūties vėžio rizikos veiksnius bei galimą paveldimumo riziką. (12).

### 2. Klinikiniai tyrimo metodai

Pacientėms atliekama krūtų bei sritinių limfmazgių apžiūra ir apčiuopa. Tyrimo metu specialistas įvertina pacientės krūtų simetriją, apimtį bei formą, odą, spenelių pakitimus, patikrina ar yra išskyrų iš spenelių, ar speneliai nėra įtraukti, ar nėra matomų žaizdelių. Atliekama krūtų sritinių limfmazgių (pažastų ir viršraktikaulinės srities) apčiuopa. (12, 18).

Apčiuopa yra vienas iš ankstyvųjų krūties vėžio diagnostikos metodų, tačiau dėl nėštumo metu vykstančių krūties audinio pokyčių, jos nauda maža. (4).

### 3. Vaizdiniai tyrimo metodai

- **Mamografija** – tai rentgeninis krūtų tyrimas. Atliekama abiejų krūtų dviejų krypčių mamogramas (iš viršaus ir šono – įstrižinė ir tiesinė). Mamografinį tyrimą, esant indikacijoms, rekomenduojama atlikti vyresnėms nei 40 metų moterims, nes jaunesnių moterų krūtų audinys yra tankus, standus (vyrauja liaukinis audinys), todėl pakitimai gali būti matomi nepakankamai tiksliai. (18). Taip pat, dėl didėjančios rizikos susirgti krūties vėžiu vyresniame amžiuje, šį tyrimą rekomenduojama profilaktiškai atlikti moterims nuo 40 metų amžiaus. Mamografijos tyrimas nėštumo metu yra ribotai informatyvus dėl liaukinio audinio išvešėjimo, tačiau yra pakankamai saugus, jei naudojama pilvo apsauga. (4).
- **Ultragarsinis tyrimas** – tai diagnostikos tyrimo metodas, kuris yra svarbus krūties liaukinio audinio zonoms ir limfmazgių struktūrai įvertinti. Šis tyrimas atliekamas naudojant aukšto dažnio garso bangas ir taip būna sukuriama darinio kontūrai, todėl neturi apšvitos. Ultragarso iširiamos abi krūtys bei sritiniai limfmazgiai. (12, 18). Taip pat ultragarso kontrolėje gali būti atliekamos darinių biopsijos. (12). Nėštumo metu šis tyrimas yra jautresnis ir specifiskesnis nei mamografija. Ultragarso taip pat galima apžiūrėti vidaus organus dėl galimų metastazių. (4).
- **Magnetinio rezonanso tomografija**. Magnetinis rezonansas veikia principu, paremtu magnetinio lauko ir radijo bangų veikimu. (23). Šis tyrimas moterims įprastai būna atliekamas 7 – 14 ciklo dieną, nes, remiantis tyrimais, šiuo metu normalaus krūties fibroliukinio audinio kontrastavimasis yra ganėtinai mažas ir pokyčiai gali būti geriau pastebimi. (24). Remiantis mokslinių tyrimų duomenimis, magnetinio rezonanso tomografiją nėštumo metu atlikti yra ganėtinai saugu, nes šio tyrimo metu, pacientės neveikia jonizuojanti spinduliuotė. (25). Magnetinio rezonanso tomografija yra taip pat svarbus tyrimo metodas stebint pacientes su BRCA geno mutacijomis. (26).
- **Rentgenologinis plaučių tyrimas**. Šis tyrimas rekomenduojamas dėl galimų metastazių plaučiuose ištyrimo. Gydytojas nusprendžia ar šis tyrimas yra reikalingas, kiekvienu individualiu atveju. Rentgenologinio plaučių tyrimo atlikimas su paciete turėtų būti aptartas



individualiai dėl jonizuojančios radiacijos poveikio vaisiui, tačiau, nėštumo pradžioje, pacientei dėvint pilvo apaugą, spinduliuotės poveikis vaisiui nėra labai didelis. (4).

- **Krūties darinio biopsija** – tai būtinas tyrimas, kad galėtume patvirtinti arba atmesti krūties vėžio diagnozę. (12). Dažniausiai pasitaikantis histologinis krūties vėžio naviko tipas yra invazinė duktalinė (latakėlinė) karcinoma. (4).
  - **Stulpelinė biopsija.** Jai atlikti naudojama stora (šerdinė) adata, kuria gaunami naviko audinių stulpeliai. (18). Šis biopsijos atlikimo būdas yra rekomenduojamas visada, taip pat ir nėštumo metu, įtariant krūties onkologinę ligą. Patologui ištyrus naviko audinius, nustatomas vėžio histologinis tipas, HER2, progesterono (PR) ir estrogenų (ER) receptorių būklė. Jaunoms moterims nėštumo metu dažniau aptinkami HER2 receptoriai krūties naviko ląstelėse. (4).
- **Kraujo tyrimai.** Bendrieji hematologiniai ir biocheminiai tyrimai atliekami, kai svarbu įvertinti leukocitų, eritrocitų bei trombocitų pakitimus ir inkstų bei kepenų veiklą. Taip galima patikrinti pacientės bendrą sveikatos būklę. (18).
- **Kompiuterinės tomografijos** tyrimas nėštumo metu nėra draudžiamas, tačiau yra nerekomenduojamas dėl jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio. Galvos, krūtinės bei galūnių tyrimai nėščiai moteriai gali būti atliekami, nes vaisius nėra veikiamas tiesioginiais rentgeno spinduliais, tačiau, jei reikia atlikti dubens kompiuterinės tomografijos tyrimus, turi būti kruopščiai įvertinta tyrimo būtinybė ir alternatyvūs diagnostikos metodai (magnetinis rezonansas, ultragarsas), nes šio tyrimo metu vaisius yra veikiamas tiesioginiais rentgeno spinduliais. Jei gydytojas, įvertinęs visus rizikos faktorius, nusprendžia, kad kompiuterinės tomografijos tyrimą atlikti yra būtina, reikia imtis visų įmanomų priemonių, kad vaisius gautų kuo mažesnę apšvitos dozę. (27).

## **KRŪTIES VĖŽIO TNM KLASIFIKACIJA, HISTOLOGINĖS FORMOS BEI GENETINIAI SUBTIPAI**

Vėžio stadija aprašo, ligos išplitimą diagnozės nustatymo metu kokio dydžio jis yra ir kiek išplito. Tai padeda gydytojui nustatyti, koks gydymas yra tinkamiausias pacientui.

TNM reikšmės: **t**umour (navikas), **n**ode (sritiniai limfmazgiai), **m**etastasis (metastazės). Ligos stadija pacientui nustatoma, kai gydytojas po paciento ištyrimo, įvertina TNM reikšmių kombinaciją: naviko dydį bei jo išplitimą – į sritinius limfmazgius ar metastazes atokiuose organuose.

**T** – apibūdina naviko dydį. Tx reiškia, kad vėžio dydis negali būti įvertintas. Tis ((DCIS) – duktalinė karcinoma in situ) neinvazinio krūties vėžio forma, kuris yra išsivystęs pieno latakėlių sienelės išklojančiose epitelio ląstelėse.

**N** – apibūdina, ar vėžys išplito į sritinius limfmazgius.

Klinikinė stadija (cTNM) nustatoma, ištyrus pacientą ir įvertinus tyrimų rezultatus prieš operaciją.

Patologinė stadija (pTNM) reiškia, kad gydytojas vėžio stadiją nustato iš operacijos metu pašalinto audinio.

**M** – apibūdina, ar navikas išplito į kitą kūno dalį. M0 reiškia, kad nėra vėžio išplitimo požymių. M1 reiškia, kad nustatytos metastazės atokiuose organuose. (28).

#### **Krūties vėžio stadijos:**

- 1 stadija – naviko dydis mažesnis nei 2 cm, nėra aptiktų metastazių pažasties limfmazgiuose ar kitose kūno vietose, vėžinės ląstelės auga lėtai. (18, 29).
- 2 stadija – naviko dydis yra 2 – 5 cm, galimas pažastyje esančių limfmazgių pažeidimas, nėra metastazių kitose kūno vietose.
- 3 stadija – naviko skersmuo yra daugiau nei 5 cm, jis gali būti pastebimas suaugimas su oda ar raumenimis. Be to, gali būti pažeisti pažastyje esantys limfmazgiai, tačiau nėra metastazių kitose kūno vietose.
- 4 stadija – randamos metastazės – naviko piktybinės ląstelės yra išplitusios kituose organuose. (18).

**Neinvazinis krūties vėžys** – pasižymi piktybiniais pokyčiais, kurie yra apriboti tik pačioje ląstelėje (in situ). Nepraėjus bazinės membranos – neinvazinis krūties vėžys neturi galimybės metastazuoti. Dalis tokio tipo vėžio gali transformuotis į invazinį vėžį, dėl to gydymas yra būtinas. (18). Yra dvi neinvazinio krūties vėžio formos – **duktalinė karcinoma in situ (DCIS)** bei **lobulinė karcinoma in situ (LCIS)**. (30). DCIS labiau linkusi išsivystyti moterims, kurios yra negimdžiusios arba pirmą kartą gimdžiusios vyresniame amžiuje. Dažniausiai suserga 50 – 60 metų amžiaus moterys menopauzės metu. (18). LCIS – neinvazinis krūties vėžys, kuris išsivysto pieną gaminančių skiltelių epitelio ląstelėse. Ši vėžio forma gali būti pastebima abiejose krūtyse tuo pačiu metu. LCIS

dažniausiai nustatoma 40 – 50 metų moterims, kurioms dar neįvyko menopauzė. (31). DCIS laikoma 0 krūties vėžio stadija. (12). LCIS yra laikoma krūties vėžio rizikos veiksniumi. (18).

Krūties vėžio ligos eiga (didesnės ar mažesnės rizikos) priklauso nuo: pacientės amžiaus, ligos stadijos, naviko diferenciacijos laipsnio, estrogeno (ER), progesterono (PR), HER2 receptorių buvimo ar nebuvimo, histologinio tipo, proliferacijos indekso, limfovaskulinės invazijos, BRCA geno mutacijų, gretutinių ligų ir būklių (dėl kai kurių ligų ir, pavyzdžiui, nėštumo, negalima taikyti kai kurių gydymo metodų). (32).

**Invazinis krūties vėžys** – piktybiniai pakitimai jau yra išplitę už epitelio ląstelės ribų, atsiranda metastazavimo savybė. Invazinio krūties vėžio dvi dažniausios formos – **invazinė duktalinė karcinoma** bei **invazinė lobulinė karcinoma**. Invazinė duktalinė karcinoma yra dažniausiai pasitaikantis krūties vėžio tipas, sudarantis apie 70 – 80 proc. visų krūties vėžio atvejų. Navikas pradeda formuotis epitelio ląstelėse, kurios iškloja pieno latakus. Invazinė lobulinė karcinoma yra retesnė (apie 5 – 10 proc.) ir pradeda vystytis pieną gaminančių skiltelių epitelyje. (18). Taip pat invazinės lobulinės karcinomos dažniau nustatomos vyresnio amžiaus (daugiau nei 50 metų amžiaus) moterims, navikai yra didesni ir geriau diferencijuoti, metastazuoja vėliau nei invazinės duktalinės karcinomos. (30, 33).

Taip pat krūties vėžio agresyvumą atspindi naviko ląstelių diferenciacijos laipsnis, kuris rodo, kiek naviko piktybinės ląstelės skiriasi nuo ląstelių, iš kurių jos išsivystė. Kuo naviko ląstelės struktūra yra panašesnė į pirminę sveiką ląstelę, tuo ji yra geriau diferencijuota – ligos eiga mažiau agresyvi, navikas lėčiau metastazuoja. Navikai, kurių diferenciacija yra gera, žymimi G1, vidutinė – G2, o blogos diferenciacijos – G3. (18).

Daugumoje tyrimų krūties vėžys yra skirstomas į keturis pagrindinius potipius: **luminalinis A**, **luminalinis B (trigubai teigiamas)**, **teigiamas žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (HER2)** bei **trigubai neigiamas (TNBC)**.

**Luminaliniai A** navikai turi teigiamus estrogenų receptorius, HER2 receptoriai neigiami. Apie 40 proc. krūties vėžio atvejų sudaro luminalinis A navikai. (34). Iš keturių pagrindinių molekulinį potipių, luminaliniai A navikai turi geresnę ligos prognozę – navikas auga lėčiau, yra žemesnio laipsnio, gerai reaguoja į gydymą – išgyvenamumo prognozė geresnė, krūties vėžio pasikartojimo dažnis žemesnis. Navikai yra jautrūs hormonų terapijai. (34, 35).

**Luminaliniai B** navikai turi teigiamus estrogenų receptorius, gali būti HER2 teigiami, kai kurie yra teigiami ir progesterono receptoriais. (35). Luminaliniai B navikai yra dažniausiai

pasitaikantis potipis, kuris sudaro apie 40 proc. visų krūties vėžio atvejų. (36). Šio potipio navikai dažniau diagnozuojami jaunesnio amžiaus moterims. Luminaliniai B navikai reiškia prastesnę ligos prognozę – blogesnis diferenciacijos laipsnis, dažniau nustatomas didesnis navikas. Navikai yra jautrūs hormonų ir biologinei terapijai. (34). Tyrimų duomenimis, pacientai, turintys luminalinius B navikus, kurių HER2 receptoriai teigiami, turėjo blogesnę ligos prognozę – aptikta daugiau metastazių, didesnė ligos atsinaujinimo rizika. (36).

**HER2** teigiami krūties vėžio atvejai būna esant per didelei HER2 baltymo išraiškai krūties vėžio ląstelėse. Šiam subtipui būdinga agresyvi ligos eiga, nes ląstelės pasižymi greitu augimu bei dalijimusi, taip pat yra didesne metastazių rizika. Naviko agresyvumui kontroliuoti skiriama biologinė terapija. (18).

**Trigubai neigiamo (TNBC)** subtipo krūties vėžio ląstelės neturi estrogeno, progesterono receptorių ir nėra HER2 teigiamos (neturi perteklinio HER2 baltymo raiškos), todėl hormonų ir biologinė terapija yra neveiksminga. Šio subtipo krūties vėžys pasižymi didžiausiu agresyvumu, didele metastazių rizika, sunkesniu gydymu. (34).

## GYDYMO METODAI

Besilaukiančioms pacientėms, kurioms yra diagnozuotas krūties vėžys, gydymas neturėtų būti atidedamas. (4). Sprendimas dėl labiausiai priimtino gydymo metodo yra priimamas atsižvelgiant į tyrimų rezultatus bei nėštumo trimestrą. (37). Dažniausiai taikomi šie gydymo metodai – **chirurginis gydymas, radioterapija** bei **chemoterapija**. (38). Nėštumo nutraukimas nepagerina motinos galimybių išgyventi.

- **Chirurginis gydymas.** Daugumai nėščiųjų, sergančių krūties vėžiu, atliekama krūties pašalinimo operacija, nes chirurginis gydymas yra pats saugiausias gydymas nėštumo metu visais laikotarpiais.
  - Dėl krūties pokyčių, atsirandančių nėštumo metu, sunku tiksliai nustatyti naviko ribas, todėl dažnai pirmenybė teikiama radikaliai chirurginiam gydymui – mastektomijai. Modifikuota radikali mastektomija – tai operacinis gydymas, kurio metu pašalinama visa krūtis, kurią veikia išplitęs navikas. Taip pat pašalinama dauguma limfmazgių, esančių pažastyje. Tokiu atveju išvengiama spindulinio gydymo arba jis atidedamas vėlesniam laikui.

- Dalinė mastektomija arba lumpektomija – skirta pašalinti naviką ir audinius aplink jį. Krūtį tausojančią operaciją rekomenduojama atlikti antrąjį ar trečiąjį nėštumo trimestrą, nes po jos reikalingas spindulinis gydymas, kurį saugiau atlikti po naujagimio gimimo. (5).
- **Spindulinis gydymas.** Tai yra vėžio gydymo metodas, kurio metu naudojami didelės energijos rentgeno spinduliai arba kitos spinduliuotės rūšys, siekiant sunaikinti navikinės ląstelės. Išorinės spindulinės terapijos metu yra naudojamas aparatas, kuris skleidžia spinduliuotę į navikinių ląstelių paveiktą kūno sritį. Šis gydymo metodas gali būti skiriamas moterims po gimdymo, sergančioms ankstyvos stadijos (I ar II stadijos) krūties vėžiu, po operacinio gydymo. Spindulinis gydymas nėštumo metu pacientėms kontraindikuotinas dėl teratogeninio poveikio vaisiui. Jį atlikus pirmajame nėštumo trimestre, gali kilti komplikacijų, tokių kaip vaisiaus mirtis, apsigimimai, mikrocefalija ar protinis atsilikimas. Šis gydymas skiriamas tik esant gyvybinėms indikacijoms, pavyzdžiui, esant stuburo smegenų kompresijai. (5).
- **Chemoterapinis gydymas.** Šio gydymo metu yra naudojami vaistai, kurie stabdo navikinių ląstelių augimą jas sunaikinant arba sustabdant jų dalijimąsi. Chemoterapinis neskiriamas pirmąjį nėštumo trimestrą, nes yra didelė rizika pakenkti vaisiaus organogenezėi. Labiausiai nepalankus poveikis tikėtinas organogenezės metu, tarp 2 ir 8 nėštumo savaičių. Po organogenezės pabaigos, tam tikri organai, tokie kaip akys, lyties organų sistema, kraujodaros organai, išlieka jautrūs chemoterapiniams preparatams. (4). Chemoterapinį gydymą saugiau taikyti vėlesniais nėštumo trimestrais, visgi tai gali sukelti ankstyvą gimdymą arba lemti mažą gimimo svorį. (5). Nuo 14 nėštumo savaitės chemoterapija paprastai laikoma santykinai saugi. Didesnė persileidimų, vaisiaus augimo sulėtėjimo, organų disfunkcijos ar ilgalaikių neigiamų pasekmių rizika, naudojant chemoterapiją, nėra įrodyta. Nėštumo metu galima taikyti tiek neoadjuvantinę, tiek adjuvantinę chemoterapiją. Chemoterapinių vaistų dozavimas turėtų būti lygus tokiu, kokią dozę gautų ne nėščios moterys, atsižvelgiant į nėščios moters svorį. Metastazių rizika padidėja, jei chemoterapinis gydymas būna atidedamas nuo 3 iki 6 mėnesių. Fluoruracilo, doksorubino ir ciklofosfamido ar doksorubino ir ciklofosfamido deriniai yra dažnai naudojami chemoterapinio gydymo metu, jie vartojami kas 3 – 4 savaitės. Chemoterapija dažniausiai tęsiama iki 35 nėštumo savaitės. Po paskutinio chemoterapijos ciklo, po 2 – 3 savaičių, kaulų čiulpai atsinaujina, o neutropenija išnyksta. (4).

Pacientėms nėštumo metu negalima skirti **hormonų terapijos**, nes tamoksifenas ir jo metabolitai sąveikauja su greitai augančiais embriono ar vaisiaus audiniais. (5). Tai gali sukelti apsigimimus, persileidimą ar kitokias rimtas komplikacijas. (4).

Taip pat, jei planuojamas operacinis ar chemoterapinis gydymas, pacientė turėtų nutraukti žindymą, kad sumažėtų kraujotaka krūtyse, sumažėtų infekcijų rizika. Chemoterapinių vaistų, tokių kaip ciklofosfamidai ir metotreksatas, didelis kiekis patekęs į motinos pieną gali pakenkti kūdikiui. (5). Jei pacientei buvo taikyta spindulinė terapija, žindyti naujagimį galima sveika krūtimi. Nerekomenduojama maitinti kūdikio pažeista krūtimi dėl fibrozės, nes tai gali padidinti mastito, kuris sunkiai gydomas, riziką. (4).

## **NĖŠTUMO PRIEŽIŪRA IR NĖŠTUMO UŽBAIGIMO TAKTIKOS**

Sprendimas dėl nėštumo nutraukimo ar tęsimo turėtų būti priimtas kartu su paciente, atsižvelgiant į krūties vėžio stadiją, ligos prognozę, galimus gydymo metodus, gydymo poveikį pacientės vaisingumui. (4). Gydymo pasirinkimas yra sudėtingas, nes reikia rinktis tarp geriausio gydymo metodo motinai ir vaisiaus saugumo. Jei krūties vėžys nustatomas nėštumo pradžioje ir nedelsiant yra reikalingas chemoterapinis gydymas, aptariama ir nėštumo nutraukimo galimybė. (39). Daugelis moterų, kurios serga krūties vėžiu nėštumo metu, įprastai pasiekia planuotą gimdymo terminą ir pagimdo naujagimį sėkmingai. Jei pacientei yra taikomas chemoterapinis gydymas, gimdymas numatomas maždaug po 3 – 4 savaitių nuo paskutinės chemoterapijos sesijos, siekiant sumažinti neutropenijos riziką, leisti pacientės kaulų čiulpsams atsistatyti bei užtikrinti, kad naujagimis būtų apsaugotas nuo pavojingų komplikacijų. Kiekvienas naujas krūties vėžio atvejis aptiriamas multidisciplininės komandos, kurioje, nėštumo atveju, papildomai dalyvauja gyd. akušeris – ginekologas, o nuo 22 nėštumo savaitės ir gyd. neonatologas. Pacientės nėštumą prižiūri multidisciplininė komanda. Pacientė siunčiama konsultacijoms į perinatologijos centrą. Gimdymą rekomenduojama planuoti III lygio paslaugas teikiančioje ligoninėje. (4).

## **NĖŠTUMO PLANAVIMAS PO KRŪTIES VĖŽIO GYDYMO**

Po krūties vėžio gydymo, rekomenduojama palaukti apie 2 metus (didžiausia ligos atsinaujinimo rizika) prieš planuojant pastoti. Pirmuosius kelis metus po krūties vėžio gydymo yra didžiausia ligos pasikartojimo rizika, todėl rekomenduojama kontracepcija (po krūties vėžio gydymo

siūloma vartoti nehormoninės kontracepcijos metodus). Prieš planuojant nėštumą, pacientei reikėtų atlikti diagnostinius tyrimus, kad nustatyti, ar liga neatsinaujina. (4).

Chemoterapinis gydymas gali paveikti moters vaisingumą – didėja rizika kiaušidžių funkcijos sutrikimui, gali įvykti priešlaikinis jų funkcijos išsekimas. (6, 40, 41, 42). Tyrimai rodo, kad po chemoterapinio gydymo, menstruacijos atsinaujina po 3 – 4 mėnesių iki 24 mėnesių, tačiau jei kiaušidžių rezervas visiškai išeikvotas, gali prasidėti menopauzė. (42). Tikimybė, kad gydymas paveiks moters vaisingumą priklauso vėžio tipo, stadijos, gydymo metodo bei pacientės amžiaus. (43). Jei pacientė planuoja po gydymo turėti vaikų, prieš taikant gydymą, pacientė nukreipiama pas vaisingumo specialistą. (4, 41). Geriausias būdas išsaugoti vaisingumą – išsaugoti kiaušinėlius (apvaisintus arba neapvaisintus) prieš pradėdant gydymą. (41).

## **IŠVADOS**

Moksliniai tyrimai rodo, kad išnešiotas nėštumas ir žindymas mažina krūties vėžio riziką dėl hormoninių procesų vykstančių moters organizme ir keičiančių krūties audinio brandumą. Kadangi vis daugiau moterų atideda gimdymą iki vidutinio amžiaus, krūties vėžio atvejų nėštumo metu daugėja, o diagnozė vis dažniau diagnozuojama pavėluotai. Pacientės turėtų periodiškai tikrintis krūtis prieš planuojant nėštumą.

Kalbant apie krūties vėžio diagnostinius tyrimus, mamografijos tyrimas turi ribotą vertę dėl nėštumo metu vykstančių pokyčių krūtyse, ultragarsinis tyrimas šiuo atveju yra jautresnis ir specifiškesnis. Taip pat nėštumo metu saugūs bei svarbūs diagnostikos metodai yra magnetinio rezonanso tomografija – vertingas stebint pacientes su BRCA geno mutacijomis, krūties darinio biopsija.

Gestacinio krūties vėžio gydymo galimybės priklauso nuo tyrimų rezultatų ir nėštumo trimestro. Gydymo pasirinkimas yra sudėtingas, nes reikia rinktis tarp geriausio gydymo metodo motinai ir vaisiaus saugumo. Dažniausiai pasirenkamas gydymo būdas yra chirurginis gydymas, nes tai yra pats saugiausias gydymas nėštumo metu visais laikotarpiais. Spindulinis gydymas bei hormonų terapija pacientėms nėštumo metu yra kontraindikuotini. Taip pat krūties vėžio gydymas gali paveikti moters vaisingumą – tai priklauso nuo gydymo metodo pasirinkimo, vėžio tipo, stadijos bei pacientės amžiaus.

## **LITERATŪROS SĄRAŠAS**

1. Sandhya Pruthi, Mayo Clinic Staff. Mayo Clinic. Breast cancer - Symptoms and causes. 2024. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/breast-cancer/symptoms-causes/syc-20352470>
2. World Health Organization. World Health Organization. Breast cancer. 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
3. Daiva Gudavičienė, Laura Steponavičienė, Nadežda Lachej. Lietuvos mokslų akademija. Krūties vėžys Lietuvoje. 2015.
4. V. Abraitis, A. Arlauskienė, L. Bagušytė, E. Barčaitė, D. Bartkevičienė, T. Biržietis, Ž. Bumbulienė, E. Drejerienė, D. Kačkauskienė, D. Laužikienė, E. Machtejevienė, R. Mačiulevičienė, L. Maleckienė, G. Mečėjus, I. Mockutė, I. Poškienė, D. Ramašauskaitė, L. Rovas, M. Šilkūnas, G. Valkerienė, J. Zakarevičienė. Sveikatos Apsaugos Ministerija. Krūties vėžys ir nėštumas. 2014.
5. Flora Zagouri, Theodora Psaltopoulou, Constantine Dimitrakakis, Rupert Bartsch, Meletios – Athanassios Dimopoulos. Journal of Thoracic Disease. Challenges in managing breast cancer during pregnancy. 2013 Jun; 5(Suppl 1). <https://jtd.amegroups.org/article/view/1190/html>
6. Jennifer K Litton. UpToDate. Gestational breast cancer: Epidemiology and diagnosis. 2022. <https://www.uptodate.com/contents/gestational-breast-cancer-epidemiology-and-diagnosis#H2>
7. Cancer Research UK. Cancer Research UK. Breast cancer during pregnancy. 2023. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/living-with/breast-cancer-during-pregnancy>
8. Cleveland Clinic. Cleveland Clinic. Human Chorionic gonadotropin. 2022 Nov. <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/22489-human-chorionic-gonadotropin>
9. Benedette Cuffari. Medical Life Sciences. The Role of Estrogen in Pregnancy. 2022 Oct. <https://www.news-medical.net/health/The-Role-of-Estrogen-in-Pregnancy.aspx>
10. Gabriel Levin, Uriel Elchalal. Amihai Rottenstreich. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. The adrenal cortex: Physiology and diseases in human pregnancy. 2019 Sept. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301211519303227>



11. Priya Soma – Pillay, Nelson – Piercy Catherine, Heli Tolppanen, Alexandre Mebazaa. National Library of Medicine. Physiological changes in pregnancy. 2016 Mar – Apr. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4928162/>
12. Valerijus Ostapenko, Birūtė Brasiūnienė, Jurgita Ušinskienė, Arvydas Burneckis, Alvydas Česas, Rūta Barbora Valkiūnienė, Donatas Petroška, Natalija Fatkulina, Svetlana Lenickienė, Mindaugas Kliukas. Sveikatos Apsaugos Ministerija. Krūties vėžio prevencija, diagnostika ir gydymas. 2022.
13. Yi – Sheng Sun, Zhao Zhao, Zhang – Nv Yang, Fang Xu, Hang – Jing Lu, Zhi – Yong Zhu, Wen Shi, Jianmin Jiang, Ping – Ping Yao, Han – Ping Zhu. International Journal of Biological Sciences. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. 2017 Nov. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715522/>
14. CDCBreastCancer. Centers for Disease Control and Prevention. What Are the Risk Factors for Breast Cancer? 2023 Jul. [https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic\\_info/risk\\_factors.htm](https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/risk_factors.htm)
15. Norah Lynn Henry, Daniel Mulooney, Vicky Keedy, Fay Hlubocky, Richard Lee, Jyoti Patel, Charu Aggarwal, Andrew Artz, Lan Coffman, Christopher Flowers, Petros Grivas, Sagar Lonial, Manali Patel, Cristina Rodriguez, Roy Strowd, Katy, Tsai. Cancer.Net. Breast Cancer: Risk Factors and Prevention. 2022. <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/risk-factors-and-prevention>
16. Breast Cancer Network Australia. Genetics and risk of breast cancer. 2023. <https://www.bcna.org.au/resource-hub/articles/genetics-and-risk-of-breast-cancer/>
17. S. Shiovitz, L. A. Korde. National Library of Medicine. Genetics of breast cancer: a topic in evolution. 2015 Jul. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4478970/>
18. Nacionalinis vėžio institutas. Nacionalinis vėžio institutas. 2018. Krūtų vėžys. <https://www.nvi.lt/diagnostika-8/>
19. Una Mary McVeigh, John William Tepper, Terri Patricia McVeigh. National Library of Medicine. A Review of Breast Cancer Risk Factors in Adolescents and Young Adults. 2021 Nov. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8583289/>
20. Heather J. Baer, Laura C. Collins, James L. Connolly, Graham A. Colditz, Stuart J. Schnitt, Rulla M. Tamimi. National Library of Medicine. Lobule Type and Subsequent Breast Cancer

- Risk: Results from the Nurses' Health Studies. 2009 Apr.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2661011/>
21. Elizabeth S. McDonald, Amy S. Clark, Julia Tchou, Paul Zhang, Gary M. Freedman. The Journal of Nuclear Medicine. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. 2016.  
[https://jnm.snmjournals.org/content/57/Supplement\\_1/9S.long](https://jnm.snmjournals.org/content/57/Supplement_1/9S.long)
  22. Žilvinas Padaiga. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija. Dėl krūties piktybinio naviko ankstyvosios diagnostikos programos organizavimo, vykdymo ir kokybės reikalavimų aprašo ir atrankinės mamografinės patikros dėl krūties vėžio finansavimo programos patvirtinimo. 2005. <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/TAIS.262882/asr>
  23. Sandhya Pruthi, Mayo Clinic Staff. Mayo Clinic. MRI. 2023 Sept.  
<https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/mri/about/pac-20384768>
  24. Rūta Briedienė. Nacionalinė krūties ligų asociacija. Krūčių magnetinio rezonanso tyrimas: EUSOBI rekomendacijos moterims informuoti. 2018. <http://nkla.lt/krutu-magnetinio-rezonanso-tyrimas-eusobi-rekomendacijos-moterims-informuoti/>
  25. Emilija Narvydaitė. Emedicina. Magnetinio rezonanso tomografijos saugumas nėštumo metu. 2021.
  26. Georgia Vasileiou, Maria J. Costa, Christopher Long, Iris R. Wetzler, Juliane Hoyer, Cornelia Kraus, Bernt Popp, Julius Emons, Marius Wunderle, Evelyn Wenkel, Michael Uder, Matthias W. Beckmann, Sebastian M. Jud, Peter A. Fasching, alexander Cavallaro, Andre Reis, Matthias Hammon. National Library of Medicine. Breast MRI texture analysis for prediction of BRCA – associated genetic risk. 2020 Jul.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7388478/>
  27. Radiacinės saugos centras. Radiacinės saugos centras. Ką turėčiau žinoti apie kompiuterinės tomografijos tyrimą nėštumo metu?. 2024. <https://rsc.lrv.lt/lt/dazniausiai-uzduodami-klausimai/gyventojams-1/medicinine-apsvita-rentgeno-diagnostika/16-ka-tureciau-zinoti-apie-kompiuterines-tomografijos-tyrima-nesumo-metu/>
  28. Cancer Research UK. Cancer Research UK. TNM staging for breast cancer. 2023.  
<https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/stages-grades/tnm-staging>
  29. Megan Wessel, Tracy Wyant, Christopher Pena, Maria Cabrera, Rick Alteri, Qin Zhang, Barbara Lubejko, Danielle Petri, Lois Merrick, Kristen Eidsmoe, Brittany Lovely, Christina

- Thomas, Talia Henkle, Beverly Greene, Rafael Delfin - Davis. American Cancer Society. Breast cancer grade. 2021. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/breast-cancer-grades.html>
30. Ira J. Bleiweiss, Anees B. Chagpar, Sadhna R. Vora. UpToDate. Pathology of breast cancer. 2021 Dec. <https://pro.uptodatefree.ir/Show/783>
31. Jasmine Timbres, Kelly Kohut, Michele Caneppele, Maria Troy, Marjanka K. Schmidt, Rebecca Roylance, Elinor Sawyer, Marco Tafani. National Library of Medicine. DCIS and LCIS: Are the Risk Factors for Developing In Situ Breast Cancer Different?. 2023 Sep. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10486708/>
32. Shahzada K. Sohail, Rahat Sarfraz, Muhammad Imram, Muhammad Kamran, Samina Qamar. National Library of Medicine. Estrogen and Progesterone Receptor Expression in Breast Carcinoma and Its Association With Clinicopathological Variables Among the Pakistani Population. 2020 Aug. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7489794/>
33. Bernhard C. Pestalozzi, David zahrieh, Elizabeth Mallon, Barry, A. Gusterson, Karen N. Price, Richard D. Gelber, Stig B. Holmberg, Jurij Lindtner, Raymond Snyder, Beat Thürlimann, Elizabeth Murray, Giuseppe Viale, Monica Castiglione – Gertsch, Alan S. Coates, Aron Goldhirsch. Journal of Clinical Oncology. Distinct Clinical and Prognostic Features of Infiltrating Lobular Carcinoma of the Breast: COmbined Results of 15 International Breast Cancer Study Group Clinical Trials. 2008 June. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.14.9336?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.14.9336?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
34. Susan G. Komen. Susan G. Komen®. Molecular Subtypes of Breast Cancer. 2022. <https://www.komen.org/breast-cancer/diagnosis/molecular-subtypes/>
35. Jamie DePolo. Breastcancer.org. Molecular subtypes of Breast Cancer. 2024. <https://www.breastcancer.org/types/molecular-subtypes>
36. Zhi – hua Li, Ping – hua Hu, Jian – hong Tu, Ni – si Yu. National Library of Medicine. Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome. 2016 Aug. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5323135/>

37. National Cancer Institute. National Cancer Institute. Breast Cancer Treatment During Pregnancy. 2022. <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/pregnancy-breast-treatment-pdq>
38. National Breast Cancer Foundation. National Breast Cancer Foundation. Breast Cancer During Pregnancy. 2024. <https://www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-and-pregnancy/>
39. Megan Wessel, Tracy Wyant, Christopher Pena, Maria Cabrera, Rick Alteri, Qin Zhang, Barbara Lubejko, Danielle Petri, Lois Merrick, Kristen Eidsmoe, Brittany Lovely, Christina Thomas, Talia Henkle, Beverly Greene, Rafael Delfin - Davis. American Cancer Society. Treating Breast Cancer During Pregnancy. 2021. <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/treatment/treating-breast-cancer-during-pregnancy.html>
40. Mary Lopresti, Tina Rizack, Don S. Dizon. Gland Surgery. Sexuality, fertility and pregnancy following breast cancer treatment. Gland Surg. 2018 Aug. <https://gs.amegroups.org/article/view/18302/html>
41. Susan G. Komen. Susan G. Komen®. Having Children After Breast Cancer. 2023. <https://www.komen.org/breast-cancer/survivorship/health-concerns/having-children/>
42. Sofia Gomez. OWise UK. Fertility and Breast Cancer. 2021 Jun. <https://owise.uk/fertility-and-breast-cancer/>
43. Alicia Ogle, Jessica Bleess. Mayo Clinic. Fertility considerations in cancer treatment: Preserving hope for the future. 2023 Jul. <https://www.mayoclinichealthsystem.org/hometown-health/speaking-of-health/cancer-treatment-and-fertility>

