

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

METASTĀTISKO UN KOPĒJO LIMFMEZGLU SKAITA
ATTIECĪBA OPERĒTĀM NO 2015. LĪDZ 2016. GADAM
KRŪTS VĒŽA PACIENTĒM UN TO SAISTĪBA AR
SLĪMĪBAS IZNĀKUMU

DIPLOMDARBS

Autors: Lidiya Viktorija Artiševska

Studenta apliecības Nr.: la16043

Darba vadītāji: Dr. Mihails Timofejevs, Dr. Marija Petroviča

RĪGA 2022

Saturs	
Kopsavilkums	3
Summary.....	4
Ievads.....	5
1. Literatūras apskats	7
1.1. Krūts vēzis.....	7
1.1.1. Definīcija	7
1.1.2. Epidemioloģija.....	7
1.1.3. Riska faktori.....	9
1.1.4. Krūts vēža izpausmes.....	13
1.2. Iedalījumi	13
1.2.1. Histopatoloģiskie krūts vēža tipi.....	13
1.2.2. Krūts audzēja morfoloģiskā diferenciacijas pakāpe	14
1.2.3. Molekulārie apakštipi.....	15
1.2.4. Stadijas pēc TNM klasifikācijas	17
1.3. Krūts vēža diagnostika	19
1.3.1. Fizikālā izmeklēšana.....	19
1.3.2. Mamogrāfija.....	20
1.3.3. Ultrasonogrāfija	21
1.3.4. Krūts magnētiskā rezonanse	22
1.4. Ārstēšana	23
1.4.1. Ķirurģiskā ārstēšana.....	23
1.4.2. Sistēmiskā terapija	24
1.4.3. Staru terapija	26
1.5. Limfmezgli.....	27
2. Materiāli un metodes	30
Rezultāti.....	31
Diskusija	37
Secinājumi	40
Pateicība	41
Literatūras avoti.....	42
Pielikums	49
1. Pielikums Etikas komitejas atzinums	49
DOKUMENTĀRĀ LAPA	50

Kopsavilkums

Problēmas būtība: Mūsdienu pasaulē krūts vēzis ir viens no biežākajiem vēža saslimstības un mirstības cēloņiem starp sievietēm. Taču šī slimība var skart arī vīriešus, tas sastopams līdz 1% gadījumos. Par vēža sastopamību un mirstību pēdējie dati tika minēti 2018. gadā līdz ar to krūts vēzis ierindojās kā otrais visbiežāk diagnosticētais ļaundabīgais audzējs, kas veido vairāk nekā 11,6% no visiem sieviešu vēža gadījumiem. Visbiežāk pacientēm krūts vēzis sākotnēji ir asimptomātisks un nokļūst pie speciālista, kad jau audzēju var diagnosticēt lokāli izplatītā formā.

Lai sasniegtu efektīvus ārstēšanas rezultātus pie krūts vēža ir nepieciešama absolūti kombinēta terapija. Bieži pacientēm tiek pielietota neadjuvanta ķīmijterapija, lai samazinātu audzēja tilpumu pirms ķirurģiskās iejaukšanās. Liela loma ir arī orgānu saglabājošās operācijas krūts vēža pacientēm, ko šobrīd plaši pielieto. Pateicoties šīm metodēm ir iespējams sasniegt teicamus onkoloģiskos rezultātus, gan arī izcilu kosmētisku efektu. Savukārt adjuvanta terapija seko pēc ķirurģiskās orgānu saglabājošās terapijas, tam nepieciešama ķīmijterapija. Staru terapija ir svarīga, ja krūts ir saglabāta vai ir diagnosticēti vairāki metastātiski limfmezgli.

Pētāmā darba mērķis ir izpētīt metastātisko un kopējo limfmezglu skaita attiecību operētajām pacientēm un noskaidrot saistību ar slimības iznākumu un pacientu dzīvildzi pēc pieciem gadiem.

Materiāli un metodes: Pētījums analizēts retrospektīvā šķērsriezuma dizainā. Tika pētīti vairāki riska faktori un to ietekme uz pacientēm ar lokāli izplatītu vēzi, kā arī analizēta piecu gadu dzīvildze pie krūts saglabājošās operācijas. Pētījumā analizēja 2015.-2016. gada Latvijas Onkoloģijas centra 38 pacientes (IIA-IIIc stadija). Apkopotie dati: vecums, izdalīto limfmezglu skaits un metastātisko limfmezglu skaits, krūts vēža histoloģiskais tips, molekulārie subtipi pozitīvo limfmezglu attiecība, piecu gadu dzīvildze.

Rezultāti: Piecu gadu dzīvildze konstatēta 31 pacientēm tas ir 82% gadījumā. Lokāls recidīvs novērots 2 pacientēm tas sastāda 5%. Biežākais molekulārais apakštips parādījās luminālais B apakštips, kurš veido 87% no visiem gadījumiem. Statistiski nav ticama, bet vāji pozitīva ir limfmezglu attiecības koeficients attiecībā pret vecumu ($r_s(38) = 0.189, p = 0.256$). Limfmezglu attiecība vāji korelē ar dzīvildzi ($r_s(38) = 0.220, p = 0.183$). Vidējais koeficients pozitīvo limfmezglu attiecībai veido 0,22.

Secinājumi: Pozitīvo limfmezglu attiecība vāji korelē ar pacientu vecumu un dzīvildzi. Pacientiem ar zemāku difereciācijas pakāpi mirstība ir augstāka. Pacientēm operācijas ar orgānu saglabājošu pie lokāli izplatīta krūts vēža ir droša.

Summary

The essence of the problem: In nowadays world, breast cancer is one of the most common causes of cancer morbidity and mortality among women. However, the disease can also affect men, occurring in up to 1% of cases. The latest data on cancer incidence and mortality were reported in 2018, making breast cancer the second most commonly diagnosed malignancy, accounting for more than 11.6% of all cancers in women. Basically, almost all patients with breast cancer are often initially asymptomatic, the woman often goes to a specialist when the tumour can be diagnosed in a locally advanced form.

Absolute combination therapy is required to achieve effective treatment results for breast cancer. Patients are often given non-adjuvant chemotherapy to reduce the volume of the tumour before surgery. Organ maintenance surgery for breast cancer patients, which is currently widely used, also plays an important role. Thanks to these methods, it is possible to achieve excellent oncological results, as well as an excellent cosmetic effect.

Adjuvant therapy, on the other hand, follows surgical organ preservation therapy and requires chemotherapy. Radiation therapy is important if the breast is preserved or multiple metastatic lymph nodes have been diagnosed.

The aim of the research is to investigate the relationship between the number of metastatic and total lymph nodes in operated patients and to determine the relationship between the impact of disease and patient survival after five years.

Materials and methods: The study is analysed in a retrospective cross-sectional design. A number of risk factors and their effects on patients with locally advanced cancer were studied, as well as five-year survival at breast-conserving surgery. The study analysed 2015-2016. 38 patients of the Latvian Oncology Centre (stage IIA-IIIC). Data collected: age, number of lymph nodes isolated and number of metastases, histological type of breast cancer, molecular subtype-positive lymph node ratio, five-year survival.

Results: Five-year survival was observed in 31 patients, or 82%. Local recurrence was observed in 1 patient, amounting to 3%. The most common molecular subtype was luminal subtype B, which accounts for 87% of all cases. The ratio of the ratio of lymph nodes to age became statistically significant ($r_s(38) = 0.189$, $p = 0.256$). The average ratio of positive lymph nodes is 0.22.

Conclusions: The ratio of positive lymph nodes correlates with the age of the patients and survival of the patients. Patients with organ-preserving surgery for locally advanced breast cancer are safe.. Mortality is higher in patients with a higher degree of differentiation.

Ievads

Mūsdienu pasaulē krūts vēzis ir viens no biežākajiem vēža saslimstības un mirstības cēloņiem sievietēm. Pēdējie dati tika minēti par 2018. gadu, par vēža sastopamību un mirstību līdz ar to krūts vēzis ierindojās kā otrais visbiežāk diagnosticētais ļaundabīgais audzējs, kas veido vairāk nekā 11,6% no visiem sieviešu vēža gadījumiem. Taču apskatot Eiropas datus tiek diagnosticēts lokāli progresējošs krūts vēzis 4% gadījumos (Sousa et al., 2020).

Pēc SPKC pēdējiem iegūtajiem datiem, kas ir 2017. gada, tika konstatēti 1143 jauni krūts vēža gadījumi (SPKC, 2018). Sievietēm, kurām konstatē pirmreizējo krūts vēzi, biežākie gadījumi iegrupējas vecumā no 60 līdz 79 gadu vecumam (SPKC, 2018).

Atsaucoties uz jaunākajām krūts vēža vadlīnijām, lokāli izplatītu krūts vēzi iedala pēc audzēja izmēra, ja diametrs ir vairāk kā 5 cm, reģionāla limfadenopātija, veidojums ir palpējams un fiksēts pie krūšu kurvja sienas vai pretēji pie ādas (William J. Gradishar & Meena S. Moran, 2022).

Krūts vēzi mūsdienās pacientēm var ierosināt dažādi riska faktori. Šos riska faktoros var dalīt ģenētiskajos un ne ģenētiskos. Ģenētiskie riska faktori, kuri veidojas gēnu mutācijas dēļ, tie ir BRCA1/BRCA2, TP53, PTEN (Martin & Weber, n.d.). Pārsvārā ir saistāmi ar ģimenes anamnēzi, kuri izpaužas pirmās pakāpes radniekiem.

Iegūtie faktori bieži vien izpaužas, piemēram, ar pāragrām mēnešreizēm pirms 12 gadu vecuma vai ar vēlu menopauzi, vēlīnas pirmās dzemdības pēc 35 gadiem, orālo kontraceptīvo medikamentu lietošana, vai hormonaiztājēju medikamentu lietošana, kā arī iekļaujas liekais svars.

Krūts vēža klīniskā aina ir ļoti dažāda un bieži vien tā ir bez simptomiem un paciente to diagnosticē izmeklējoties skrīningā. Bet visbiežāk paciente nolemj vērsties pie ārsta, kad jau sapalpē veidojumu savā krūtī.

Mūsdienās strauji attīstās un uzlabojas diagnostiskās metodes un ļoti lielu lomu krūts vēža diagnostikā ieņem mammogrāfija, kā arī ultrasonogrāfija, kuras iet roku rokā. Pateicoties skrīningprogrammai pacientēm ir iespējams atklāt krūts vēzi agrīnā stāvoklī.

Mūsdienās ķirurgi ļoti plaši pielieto orgānu saglabājošās operācijas lokāli izplatītam vēzim. Šī ķirurģiskā metode ir gan droša, gan arī spēj dot izcilu kosmētisko efektu, kas mūsdienās onkoģiņskajam pacientam ir ļoti svarīgi.

Balstoties uz literatūras datiem un šī darba iegūtajiem datiem, zināms, ka piecu gadu dzīvildze bez slimību progresijas ar lokāli izplatītu krūts vēzi pēc saglabājošajām operācijām var sasniegt līdz pat aptuveni 75%.

Pateicoties multidisciplinārai komandai krūts vēža ārstēšanā pozitīvus rezultātus palīdz sasniegt mijiedarbībā gan sistēmiskā terapija, gan staru terapija un ķirurģiskā ārstēšana.

Darba mērķis

Noskaidrot faktorus, kas ietekmē piecu gadu dzīvildzes prognozi pacientēm ar lokāli izplatītu vēzi pēc saglabājošajām operācijām.

Darba uzdevumi

1. Izvērtēt pozitīvo limfmezglu attiecības ietekmi uz pielietotās ārstēšanas rezultātiem;
2. Novērtēt pozitīvo limfmezgla attiecību saistību ar dzīvildzi;
3. Novērtēt pozitīvo limfmezglu attiecības saistību ar vecumu;
4. Novērtēt krūts vēža molekulāros parametrus saistību ar mirstības biežumu;
5. Novērtēt onkoloģiskās krūts vēža diferenciācijas pakāpes saistību ar dzīvildzi.
6. Noteikt lokāli izplatītu krūts vēža recidīvu biežumu pēc radikālas operācijas;

Hipotēze

Vecākām pacientēm limfmezglu attiecība ir augstāka. Pozitīvo limfmezglu attiecības palielināšanās dzīvildze samazinās. Orgānu saglabājošā operācija ir droša un efektīva ārstēšanas metode. Tā papildus saglabā kosmētisko efektu.

1. Literatūras apskats

1.1. Krūts vēzis

1.1.1. Definīcija

Krūts vēzis ir ļaundabīgs audzējs, kurš attīstās krūts audos. Galvenokārt tas attīstās krūti veidojošos audos, pamatā –pienvados un daivās. Retāk krūtīs var atrast citu audu veidojumus vai citu orgānu audzēju metastāzes (Dr.habil.med. Dace Baltiņa, 2012). Šajā darbā tiks pētīts lokāli izplatīts krūts vēzis un ķirurģiskā ārstēšanas ietekme.

Atsaucoties pēc Nacionālās visaptverošās vēža organizācijas informācijas, lokāli izplatīta krūts vēža kritēriji ir: audzēja izmērs vairāk par 5 cm diametrā, reģionāla specifiskā limfadenopātija, veidojums ir fiksēts pie krūškurvja sienas vai pie ādas ar iespējamu izčūlojumu (William J. Gradishar & Meena S. Moran, 2022). *Youssef et al* (2018) raksta par lokāli krūts vēža gadījumiem tie iedalās Iib, IIIa un IIIb stadijās pēc TNM klasifikācijas (Youssef et al., 2018).

1.1.2. Epidemioloģija

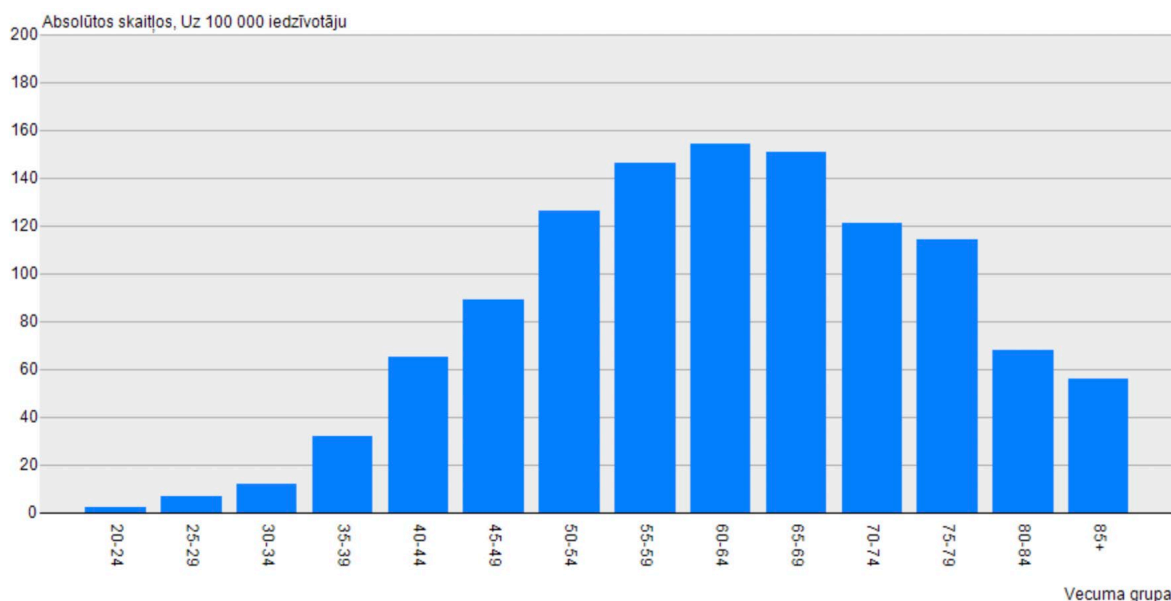
Krūts vēzis globāli visā pasaulē ir viena no izplatītākajām starp onkoloģiskām saslimšanām. Pašlaik Lielbritānijā katra divpadsmitā sieviete vecumā no 1 līdz 85 gadiem saslimst ar krūts vēzi. Tā kā pasaulē līdz pat šodienai tas ir biežākais ļaundabīgais audzējs, tas veido ap vienu miljonu jaunu vēža gadījumu. Krūts vēzis ir izplatīts sievietēm un veido 18% no visiem sieviešu vēža gadījumiem. Tiek prognozēts, ka saslimstība ar krūts vēzi līdz 2021. gadam pieaugs līdz 85 gadījumiem uz 100 000 sieviešu (Akram et al., 2017).

Mirstība no krūts vēža pēdējās desmitgades laikā ir lēnām samazinājusies, taču saslimstība ir saglabājusies līmenī kopš 1988. gada. Apmēram 70% līdz 75% sieviešu ar invazīvu krūts vēzi mirst no kaut kā cita, nevis no krūts vēža. Tādējādi krūts vēža diagnoze, pat invazīvs krūts vēzis, ne vienmēr ir "nāves cēlonis". Mirstības rādītāji ir visaugstākie ļoti jauniem cilvēkiem (jaunākiem par 35 gadiem) un ļoti veciem cilvēkiem (vecākiem par 75 gadiem). Jauniem pacientiem biežāk parādās agresīvāka slimības forma. Veci cilvēki nevar tikt ārstēti agresīvi vai var tikt ārstēti, bet ir blakusslimības, kas palielina mirstību no krūts vēža. Lai gan 60% līdz 80% recidīvu notiek pirmajos 3 gados, atkārtotās iespēja pastāv līdz 20 gadiem (Richie & Swanson, 2003).

Latvijā vidēji ar to saslimst ik gadus 1000 sieviešu. Pārsvārā šo slimību diagnosticē sievietēm pēc 50 gadu vecuma, bet mūsdienās ir liela tendence pieaugt saslimstībai arī jaunākām sievietēm (Dr.habil.med. Dace Baltiņa, 2012). Pēdējie dati atrodami par 2017. gadu

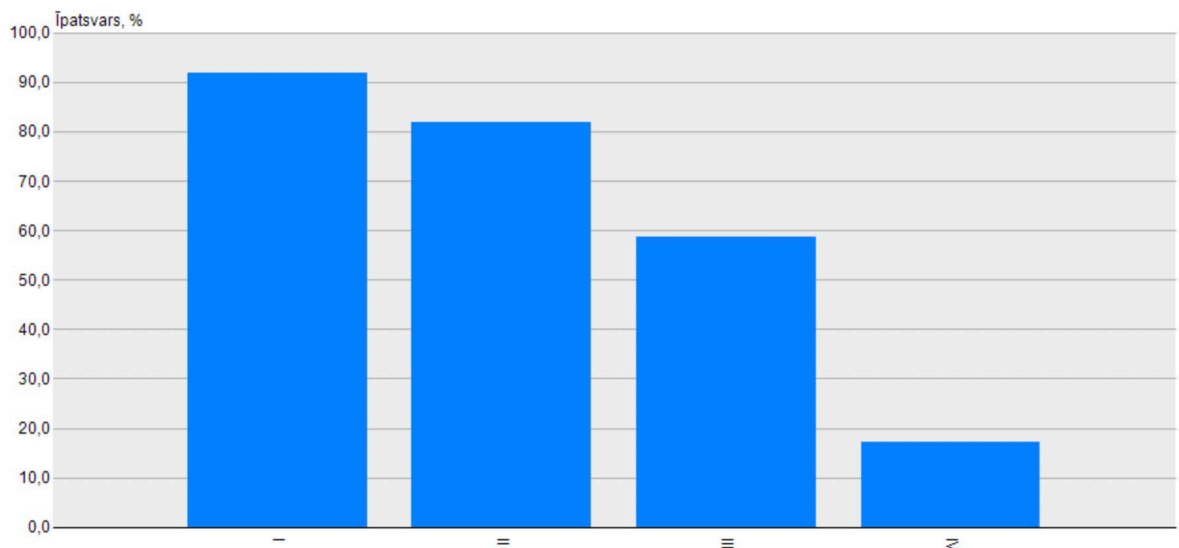
no Slimību profilakses un kontroles centra Latvijā konstatēti 1143 krūts vēža gadījumi. Vidējais vecums, kurš biežāk saskaras ar krūts vēzi ir pacientu grupa no 60 līdz 64 gadu vecuma. Pateicoties medicīnas attīstībai biežāk sievietēm diagnosticē I un II stadijā attiecīgi 30,7% un 36,8%. (skat. 1.att.) (SPKC, 2018).

Savukārt rādītājs starp Baltijas valstīm Latvijā ir visaugstākais– 124,2, tad seko Lietuva – 121,0 un arī Igaunija 119,6 saslimšanas gadījumi uz 100000 iedzīvotāju (Pāvels Srebnijis, 2021).



1.attēls Pirmreizēji reģistrēto gadījumu skaits ar krūts vēža diagnozi 2017.g. Latvijā sadalījumā pa vecuma grupām. Statistikas dati par 2010-2017 gadu. (SPKC, 2018)

Slimības un profilakses kontroles centra (SPKC) pēdējie dati liecina, ka piecu gadu dzīvildze augstākie dati ir konstatēti I krūts vēža stadijai tas veido 91,9%. 81,9% gadījumu piecu gadu dzīvildzi veido II stadija. Attiecīgi zemākie rādītāji ir III un IV stadijai ir 58,7% un 17,3% (skat 2.attelu) (SPKC, 2018).



2.attēls. 5 gadu izdzīvotība atkarībā no ļaundabīga krūts audzēja stadijas pacientiem ar krūts vēzi Latvijā par 2018.g. Statistikas dati par onkoloģiskajiem pacientiem, 2013. – 2018: (SPKC, 2018)

1.1.3. Riska faktori

Mūsdienās krūts vēzim ir multifaktoriāli riska faktori. Ar krūts vēzi visvairāk pakļauti Ziemeļamerikā un Ziemeļeiropā un zemākā Āzijā un Āfrikā. Pētījumi par migrācijas modeļiem uz Amerikas Savienotajām Valstīm liecina, ka ģenētiskie faktori vien nerada saslimstības atšķirības starp valstīm. Līdz ar to var secināt, ka vides vai dzīvesveida faktori, ir svarīgi krūts vēža riska noteicēji (Richie & Swanson, 2003). Pastāv daudzi riska faktori, piemēram, dzimums, novecošana, estrogēns, ģimenes anamnēze, gēnu mutācijas un neveselīgs dzīvesveids, kas var palielināt iespēju saslimt ar krūts vēzi (Y. S. Sun et al., 2017).

Latvijā biežākie riska faktori: vecums, gēnu mutācija, ģimenes anamnēze, agrīna menarhe <12 gadiem, vēlīna menopauze >55 gadiem, hormonālā terapija, liekais svars, alkohols un smēķēšana (Metodiskais Materials_Kruts_Vezis_Profilakse Undiagnostika_aktualizets, 2022).

Vecums un dzimums neapšaubāmi ir lielākais riska faktors. Sievietēm krūts vēzis rodas 100 reizes biežāk nekā vīriešiem. Sievietēm saslimstības līmenis ar krūts vēzi strauji pieaug līdz ar vecumu (skat. 1. tabulu) no 45 līdz 50 gadu vecumam, kad pieaugums kļūst mazāk straujš. Šo datu izmaiņas, iespējams, atspoguļo hormonālo izmaiņu (menopauzes) ietekmi, kas notiek aptuveni šajā laikā. Vecumā no 75 līdz 80 gadiem līkne faktiski pazeminās un pēc tam samazinās. (Richie & Swanson, 2003). Vidēji Latvijā katru gadu no 1100 – 1200 saslimst

sievietes un vidēji ap 10 vīrieši ar krūts vēzi (Metodiskais Materials_Kruts Vezis_Profilakse Undiagnostika_aktualizets, 2022).

Pēc vecuma	Normāls risks	Ģenētiskais risks*
45	1 no 93 (1%)	42%
55	1 no 33 (3%)	72%
65	1 no 17 (6%)	80%
75	1 no 11 (9%)	84%
*Ar krūts vēža saistītie antigēni 1 un 2 (BRCA-1, BRCA-2)		

1.tabula Krūts vēža attīstības risks pēc vecuma (Richie & Swanson, 2003).

Par ģimenes anamnēzi krūts vēzis tiek uzskatīts kā riska faktors, ja pirmās pakāpes radnieks ar krūts vēzis saslimst pirms menopauzes, ja tas ir skāris abas krūtis vai ja tas radies kopā ar olnīcu vēzi. Pastāv 2 reizes lielāks risks saslimt ar krūts vēzi, ja sievietei ir saslimis viens pirmās pakāpes radnieks (māte, māsa vai meita). Ja 2 pirmās pakāpes radniekiem ir bijis krūts vēzis, risks palielinās 5 reizes. Kā arī risks paaugstinās arī tad, ja pirmās pakāpes radniekam krūts vēzi diagnosticē pirms menopauzes (Richie & Swanson, 2003).

Ģenētika ir ierobežota, bet tā ieņem nelielu lomu krūts vēža riska faktoru sarakstā, jo 5% līdz 6% krūts vēža tiek uzskatīti par iedzimtiem. BRCA-1 un BRCA-2 veido aptuveni 80% no iedzimta krūts vēža, bet tas atkal veido tikai 5% līdz 6% no visiem krūts vēža gadījumiem. Ja sievietei ir gēni BRCA-1 vai BRCA-2 pozitīvi, tad sievietei ir 50% līdz 85% risks saslimt ar krūts vēzi un 15% līdz 65% risks saslimt ar olnīcu vēzi, jaunām sievietēm ap 25 gadu vecumu (Richie & Swanson, 2003). Kā arī, ja sieviete nēsā gēnu BRACA 1 un 2 gēnu, ir augstāka iespējamība saslimt ar kādu citu audzēju (Metodiskais Materials_Kruts Vezis_Profilakse Undiagnostika_aktualizets, 2022).

Viens no riska faktoriem ir histoloģiskās izmaiņas krūšu biopsijā. Atsaucoties uz mācību rakstu Lobulāra karcinoma in situ ir viens no histoloģiskajiem paveidiem, šādas izmaiņas ir samērā retas, bet, ja šādu histoloģisko izmaiņu atrod, tad sieviete ir pakļauta augstam saslimstības riskam ar krūts vēzi (Metodiskais Materials_Kruts Vezis_Profilakse Undiagnostika_aktualizets, 2022).

Sievietes hormonālais disbalanss ir viens no riska faktoriem, jo tas ir saistīts ar krūts kumulatīvo estrogēna un progesterona darbībām. Tas saistāms ar agrīno menstruācijas ciklu menstruāciju sākums agrāk kā 13, bērnu neesamību vai pēc 30 gadu vecuma un menopauze pēc

50 gadu vecuma un īpaši 55 gadu vecuma, kas rezultējas ar to, ka sievietei dzīves laikā bija nepārtraukts menstruālo ciklu skaits un ir bijusi lielāka hormonu darbība (Richie & Swanson, 2003). Kā arī, ja pirmās menostuācijas kavējas par katru gadu ap 10% pazeminās saslimšanas risks ar krūts vēzi, taču divreiz paaugstinās risks, ja menopauze parādās pēc 55 gadiem. Runājot par sievietēm, kuras spēj barot bērnu ar krūts pienu, arī ir iespējams mazināt saslimstības risku, tas skaidrojas ar hormonu līmeņa izmaiņām barošanas periodā (Metodiskais Materials_Kruts Vezis_Profilakse Undiagnostika_aktualizets, 2022). Sieviešu veselības iniciatīva, savā pētījumā, kurā piedalījās 16 608 sievietes pēcmenopauzes periodā, salīdzināja estrogēna plus progesterīna un placebo ietekmi uz hronisku slimību risku, konstatēja, ka kombinēta estrogēna un progesterīna lietošana palielina invazīvu krūts vēža risku (Richie & Swanson, 2003). Attiecīgi, sievietes, kuras lieto hormonaizstājējterapiju, krūts vēža risks rodas veidojas par 53% lielāks, savukārt, par 34% lielāks, ja lieto tikai estrogēnu (Richie & Swanson, 2003).

Modificētie krūts vēža riska faktori ir alkohols, kas ir saistīts ar paaugstinātu estrogēna līmeni asinīs, kas traucē folātu metabolismu, līdz ar to tas aizsargā pret audzēja augšanu. Sievietes, kuras dienā dzer 2 un vairāk glāzes alkohola, ir par 40% lielāka iespēja saslimt ar krūts vēzi nekā sievietēm, kuras nelieto alkoholu (Richie & Swanson, 2003).

To starp arī liekais svars ierindojas kā viens no riska faktoriem, jo tiek uzskatīts, ka aptaukošanās un svara pieauguma atšķirīgās sekas sievietēm pirmsmenopauzes un pēcmenopauzes vecumā ir tāpēc, ka aptaukošanās samazina estradiola un progesterona koncentrāciju sievietēm pirmsmenopauzes periodā, jo palielinās anovulācijas biežums (Richie & Swanson, 2003). Kā arī tas skaidrojas ar to, ka estrogēni uzkrājas taukaudos, tas ir iemesls sievietēm pēc menopauzes (Metodiskais Materials_Kruts Vezis_Profilakse Undiagnostika_aktualizets, 2022).

Nurses' Health Study atklāja, ka sievietēm pēcmenopauzes periodā svara pieaugums par vairāk nekā 45 mārciņām pēc 18 gadu vecuma ir saistīts kā neatkarīgs krūts vēža riska faktors (tauku audi ražo hormonus, kas tiek pārveidoti par estrogēnu). Relatīvais risks saslimt ar krūts vēzi bija 1,6 ar svara pieaugumu par 10–20 kilogramus un relatīvais risks 2,0 ar ķermeņa masas pieaugumu, kas pārsniedz vairāk kā 20 kilogramus, salīdzinot ar sievietēm ar minimālu svara pieaugumu. Turpretim sievietēm, kuras lietoja estrogēnu, tām, kuras pieņēmas svarā, nebija paaugstināta krūts vēža riska (Richie & Swanson, 2003).

Šajā pētījumā arī atklāja, ka sievietēm pēcmenopauzes periodā, kuras veica vismaz 1 stundu fizisku vingrinājumu nedēļā, bija par 15% līdz 20% mazāka iespēja saslimt ar krūts vēzi nekā tām, kuras bija pilnīgi mazkustīgas. Regulāri vingrojošām sievietēm, veselības pārbaudes programmas dalībniecēm Norvēģijā, riska pazemināšanās bija lielāks sievietēm

pirmsmenopauzes periodā nekā sievietēm pēcmenopauzes periodā (relatīvais risks 0,38; 95% TI 0,19–0,79) (Richie & Swanson, 2003).

Sievietēm, kuras tiek ārstētas no krūts vēža, ir aptuveni par 1% lielāka iespēja gada laikā saslimt ar jaunu krūts vēzi vai nu tā pati krūts, vai otrā krūts daļā. Tāpēc iepriekšējais krūts vēzis ir atzīts kā krūts vēža attīstības riska faktors. Desmit procentiem sieviešu ar krūts vēzi attīstās otrs krūts vēzis, un sievietēm ar krūts vēzi ir 3 līdz 7 reizes palielināts relatīvais krūts vēža risks. Sievietēm vecumā no 30 gadiem dziedzeru šūnu proliferācijas rezultātā ir atsevišķi vai vairāki krūšu mezgli, kuru izmērs ir 2–10 mm. Sievietēm vecumā no 30 līdz 40 gadiem var parādīties atsevišķas vai vairākas cistas. Akūta cistu palielināšanās var izraisīt sāpes un, tā kā krūšu dziedzeru vadi parasti ir atvērti, bieži vien izdalījumi no krūtsgala ir sastopami ar dažādu krāsu no gaiši zaļas līdz brūnai (Richie & Swanson, 2003).

2.tabulā ir apkopoti biežākie riska faktori.

Riska faktors	Relatīvais risks
Postmenopauzāla hormonu aizstāšana	1,5
Menarhe pirms 12.g.v.	1,1-1,9
Alkohola lierošana 2-3 dzērieni/dienā	1,1-1,9
Menopauze >55 g.g	1,1-1,9
Mazkustīgs dzīves veids	1,1-1,9
Pirmās dzemdības >30 g.v.	2-4
Pēc menopauzes aptaukošanās	2-4
Personālā anamnēzes vēsture ar krūts vēzi	>4
2.-3. pakāpes radnieks ar krūts vēzi	5
Atipiska hiperplāzija un pirmās pakāpes radnieks ar krūts vēzis	10

2. tabula Krūts vēža riska faktori (Bharti Rathore, 2022)

1.1.4. Krūts vēža izpausmes

Mūsdienās sievietes vēršas pie speciālista, ja sajūt sāpes krūtī, bet tā nav raksturīgākā krūts vēža izpausme. Krūts vēža izpausmes var būt dažādas. Bieži vien tās ir asimptomātiskas un diagnosticē nejausi. Vai arī paciente satausta sabiezējumu krūtī un vēlāk vēršas pie ārsta.

Biežākais iemesls kādēļ sieviete vēršas pie speciālista, 83% gadījumos ar sūdzībām, ka ir sataustījusi veidojumu krūtī (Koo et al., 2017). Biežākās klīniskā ainas izpausmes var būt dažādas, tas var būt taustāmas vai nesataustāmas, ar strikti norobežotām malām vai difūzi lokalizēts. Kā arī palpējot tas var būt mīksts vai ciets un mobils vai fiksēts (Nachtigal et al., 2020) (McKittrick et al., 2021).

Papildus veidojumam var parādīties arī ādas ievilkums vai krūts gala ievilkums, paduses un supraklavikulārā apvidu var būt palielināti limfmezgli (Bharti Rathore, 2022). Vidēji 4,7% sievietēm āda ir iesaistīta krūts vēža procesā. Āda var izpausties ar apsārtumu, tūskainību un izčūlojumu. Attiecībā uz sāpēm tās izpaužas ļoti retos gadījumos un tas izpaužas tikai 6,4% gadījumos (Koo et al., 2017). Kā arī krūts galā var parādīties ne piena krāsas izdalījumi (Bharti Rathore, 2022).

Pateicoties diagnostikas attīstībai bieži ar mammogrāfijas palīdzību tiek atklāts arvien vairāk mazo krūts vēža gadījumu, un tādā gadījumos visbiežāk pacientēm nav sūdzību un simptomu (Bharti Rathore, 2022). *Cook et al* (2020) ziņo, ka mūsdienās ir pietiekoši veikt mammogrāfiju salīdzinājumā ar fizikālo izmeklēšanu, jo tā var būt neprecīza (Cook et al., 2020).

1.2. Iedalījumi

Vispopulārākā klasifikācija kā iedala ļaundabīgos audzējus stadijās ir TNM klasifikācijā. Taču krūts vēzi var iedalīt arī citu veidu klasifikācijās, piemēram, pēc histopatoloģiskiem tipiem, molekulāriem subtipiem un pēc diferenciācijas pakāpes (Andrejs Srebnis, 2015).

1.2.1. Histopatoloģiskie krūts vēža tipi

Krūts vēža histopatoloģiskais iedalījums ir balstīts uz histoloģisko atradni, tas skaidrojas ar Pasaules Veselības organizācijas ieteikumiem. Biežākie no histopatoloģiskajiem tipiem izriet invazīvi duktālā karcinoma, kas ir ap 25 % gadījumu no pārējiem histoloģiskajiem tipiem (Weigelt et al., 2010). Toties 70-80% veido tieši invazīvi duktālā karcinoma no pārējiem krūts ļaundabīgajiem audzējiem (An et al., 2019). Pirms mammogrāfijas duktāla karcinoma *in situ*

bija retāk sastopama diagnoze. Ieviešot rutīnas mamogrāfiju, vecumam pielāgotā ductāla karcinoma *in situ* sastopamība pieauga no 2,3 līdz 15,8 uz 100 000 sieviešu, kas ir par 58% pieaugums. Jauni invazīva krūts vēža gadījumi tajā pašā laika periodā pieauga par 34% (Richie & Swanson, 2003).

Otrais biežāk sastopamais krūts vēzis, kas seko pēc invazīvi ductālās karcinomas ir invazīvā lobulāra karcinoma un pēc pētījumiem tas ir 5-15 % gadījumos (Desmedt et al., 2016). Lobularo karcinomu ir grūtāk diagnosticēt nekā invazīvi ductālo, taču lobulārai karcinomai prognoze ir labvēlīgāka (Z. Chen et al., 2017).

Pastāv vēl dažādi, taču retāk sastopami krūts vēža patohistoloģiskie paveidi. Tie ir medullāra un mucinoza karcinoma. Šādus patohistoloģiskos paveidus var sastapt tikai 2% gadījumos no visiem krūts vēža gadījumiem un īpaši muzinozais tips biežāk sastopams kundzēm vecumā pēc 75 gadiem (Romero et al., 2018). Taču medullārā karcinoma bieži saistāma ar trīskārši negatīvo molekulāro apakštipu (Romero et al., 2018).

1.2.2. Krūts audzēja morfoloģiskā diferenciācijas pakāpe

Krūts vēzim nosakot ļaundabīga audzēja diferenciācijas pakāpi, kas spēj raksturot citoloģisku arhitektonoku tas ir cik ļoti vēža šūnas atšķiras no veselām krūts audu šūnām (Andrejs Srebnijs, 2015).

Audzēja histoloģiskā klasifikācija saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas vadlīnijām tiek izmantota Notingemas Scarff-Bloom-Richardson klasifikācijas sistēmas modifikāciju (Waheed A. Oluogun et al., 2019). *Marta Santos* (2015) rakstā skaidro, ka Notingemas prognostiskais indekss ļauj identificēt agresīvāku cilvēka krūts vēzi (MARTA SANTOS et al., 2015).

Atsaucoties *A. Srebnijs* darbu diferenciācijas pakāpi nosaka, dažādas histoloģiskās īpašības –kanāliņu veidošanās, kodolu dažādas variācijas un mitozēs aktivitātes iezīmes tas rezultējas ar to, ka katrai īpašībai tiek sniegta vērtība no 1, kas ir labvēlīgs līdz 3, kas skaidrojas kā nelabvēlīgs un saskaitīt visus punktus kopā iegūst noteiktu diferenciācijas pakāpi. Iegūto rezultātu interpretē, piemēram, no 3 līdz 5 punktiem raksturo 1.pakāpi jeb *grade-1*, ja iegūst rezultātu no 6 līdz 7 punktiem tā būs 2.pakāpe jeb *grade-2* un ja iegūst punktus no 8 līdz 9, tad raksturo kā 3.pakāpi jeb *grade-3* (Andrejs Srebnijs, 2015). Šobrīd aktīvi pielieto modernizētu Scarff – Bloom – Richardson sistēmas modifikāciju (Rabe et al., 2019).

3. tabulā ir apkopota diferenciāciju pakāpju raksturojums.

<i>Grade</i>	Diferenciācijas pakāpes raksturojums	Pēc <i>Nottingham</i> sistēmas. Punktu skaits.
<i>Grade1</i> G1	Labi diferencēts krūts audzējs- šūnas lēni proliferē un līdzīgas normāliem audiem (prognoze labvēlīga)	3-5
<i>Grade2</i> G2	Vidēji diferencēts krūts audzējs. (starp <i>Grade1</i> un <i>Grade3</i>) (prognoze vidēji labvēlīga)	6-7
<i>Grade3</i> G3	Zems/slikti diferencēts krūts audzējs- šūnas proliferē ļoti ātri, atšķiras no veselīem audiem. (prognoze nelabvēlīga)	8-9

3. tabula. Onkoloģiskā diferenciācijas pakāpju raksturojums. MARTA SANTOS et al., 2015)

1.2.3. Molekulārie apakštipi

Molekulārie subtipi iedalās 4 daļās tas ir lumināls A, lumināls B, ar HER2 pozitīvais un bazāls jeb trīskārši negatīvs (*triple negative*) (Johnson et al., 2021). Šis iedalījums palīdz izprast krūts vēža klīnisko uzvedību. Katram subtipam ir atšķirīga ārstēšanas reakcija. (Johnson et al., 2021)

Luminālajiem A audzējiem ir vislabvēlīgākā prognoze kā arī recidīvu biežums ir ļoti zems no visiem krūts vēža apakštipiem, turpretim Luminālajam B, ar HER2 pozitīvajam un trīskārši negatīvajam vēža apakštipiem ir sliktāki klīniskie rezultāti (Johnson et al., 2021).

Lumināls-A ir visizplatītākais apakštips un veido 50–60% no visiem krūts vēža gadījumiem. Šiem audzējiem bieži ir zema histoloģiskā pakāpe, zema kodola pleomorfisma pakāpe, zema dalīšanās aktivitāte, un tie ietver īpašus histoloģiskus veidus (t.i., cauruļveida, invazīvu kribriformu, mucinozu un lobulāru) ar labu prognozi. Luminālo-A raksturo augsts estrogēna līmenis un zemāks ar proliferāciju saistīto gēnu līmenis. Luminālā-A subtipa ārstēšana galvenokārt balstās uz hormonālo terapiju (Yersal & Barutca, 2014).

Lumināls-B audzēji veido 15–20% krūts vēža, un tiem ir agresīvāks fenotips, augstāka histoloģiskā pakāpe, augstāks proliferācijas indekss un sliktāka prognoze. Šim apakštipam ir augstāks recidīvu risks un zemāks izdzīvošanas līmenis pēc recidīva (Yersal & Barutca, 2014). Tiek uzskatīts, ka šūnu cikla un proliferācijas gēnu pārmērīga ekspresija luminālā B audzējos izraisa sliktāku prognozi un tam ir agresīvāks raksturs salīdzinājumā ar luminālo A (Johnson et al., 2021).

Ņemot vērā izteikti atšķirīgās luminālo apakštipu prognozes, ir klīniski svarīgi atšķirt pacientus ar luminālo A audzēju no pacientiem ar Luminālo B audzējiem.

Ir jāņem vērā, ka ar proliferāciju saistīto gēnu ekspresijas līmeņi estrogēna pozitīvās slimībās veido nepārtrauktību; tāpēc robežvērtības luminālā-A un luminālā-B vēža noteikšanai tiek noteiktas patvaļīgi, nevis izriet no šo gēnu ekspresijas līmeņu bimodāla sadalījuma (Yersal & Barutca, 2014). Pētījumā, lai atšķirtu Luminālo-A un Luminālo-B apakštipus, noteica pragmatiskākus kritērijus, kurus var plaši izmantot klīniskajā praksē. Ki67 indekss tiek ierosināts kā potenciāls proliferācijas marķieris, kas klīniskajā praksē varētu veiksmīgi atšķirt Luminālo-B audzējus no Luminālo-A. *Cheang et al* pētīja 357 krūts vēža apakštipus, izmantojot mikromarķieru balstītu gēnu ekspresijas profilēšanu un Ki67 hormona receptoru un HER2 statusu ar imūnhistoķīmiju. Autori noteica Ki67 robežpunktu (14%), kas atšķir Luminālo-A no Luminālo-B audzējiem, pēc tam piemēroja to krūts vēža mikromarķieru sērijai un secināja, ka abus apakštipus var atšķirt pēc Ki67 indeksa (Yersal & Barutca, 2014).

No imūnhistoķīmiskā viedokļa Luminālais-B apakštips ir definēts kā estrogēn receptoru-pozitīvs, HER2-negatīvs un Ki 67 augsts vai estrogēn receptoru pozitīvs un HER-2 pozitīvs audzējs, taču šī definīcija neietver visus Luminālos-B audzējus, jo līdz 6% no tiem ir negatīvi gan attiecībā uz estrogēnu receptoru, gan HER2. Turklāt Ki67 robežpunkts, lai atšķirtu Luminālo-A un Luminālo-B, nav standartizēts (Yersal & Barutca, 2014).

Ar HER2 (epidermas augšanas faktora receptors 2) subtips veido 12–20 % no visiem krūts vēža gadījumiem. Viņiem ir raksturīga zems estrogēna receptoru ekspresijas līmenis. Ekspresējot pārmērīgi HER 2 olbaltumu tas izraisa agresīvu audzēja augšanu un rezultējas ar sliktu klīnisko iznākumu (Johnson et al., 2021). HER2-onkogēns ir labi zināms krūts vēža prognostiskais rādītājs, kas saistīts ar saīsinātu izdzīvošanu bez saslimstībām un vispārīgā izdzīvošana.

Trīskārši negatīvie audzēji veido aptuveni 15% no visiem krūts vēža gadījumiem un izsaka daudzus tos pašus gēnus, kas atrodami bazālajās mioepitēlija šūnās. Šis apakštips bieži nespēj konstatēt estrogēna receptorus un daudzus ar estrogēna receptoru ekspresiju saistītos gēnus (Johnson et al., 2021).

Perou et al ziņoja, ka daudzus krūts vēža gēnus ekspresē, bazālās vai luminālās šūnas. Trīskārši negatīvajam krūts vēža apakštipam ir p53 gēna mutācijas. Šie audzējiem ir bieži lokāli vai attāli recidīva gadījumi (Johnson et al., 2021).

Pēc definīcijas trīskārši negatīvajam apakštīpa krūts vēzim trūkst estrogēna receptoru, progesterona receptoru un HER2 imūnhistoķīmiskās ekspresijas. Šo audzēju iedala kā trīskārši negatīvo, ja mazāk kā 1% kodoli ekspresē estrogēnu un progesteronu, kā noteikts imūnhistoķīmijā, un tie ir 0 līdz 1+ pēc imūnhistoķīmijas attiecībā uz HER2 ekspresiju.

Vadoties pēc morfoloģijas pamatā trīskārši negatīvo apakštipu konstatē duktālas karcinomas veidā (Johnson et al., 2021).

1.2.4. Stadijas pēc TNM klasifikācijas

Šī klasifikācija ir viena no visizplatītākajām, kā ārsti iedala un diagnosticē krūts vēzi, rezultātā interpretējot to stadijās. Krūts vēža audzēju, mezglu, metastāžu (TNM) stadijas noteikšanas sistēma tā ir starptautiski atzīta sistēma, ko izmanto slimības stadijas noteikšanai. TNM stadiju sistēmas astotais izdevums ir spēkā no 2018. gada 1. janvāra, ietver anatomiskās stadijas grupas (Amin et al., 2017; Sparano et al., 2015). Pateicoties šai klasifikācijai speciālistiem tas dod vienotu priekšstatu par ļaundabīgā audzēja izplatību.

Stadiju noska pēc trīs burtu kombinācijas. TNM klasifikācijas burtu nozīmes ir: T-tumor- audzēja izmērs, N-node- metastāzes reģionālajos limfmezglos un M-metastasis-iesaistīto orgānu metastāzes. 4. tabulā var redzēt TNM klīnisko raksturojumu (tabula vienā lapā, 18.lpp) .5.tabulā attēlo TNM klasifikācijas iedalījumu stadijās (tabula vienā lapā, 19.lpp).

T0	nav pierādījumu par audzēju
T1	audzēja lielums līdz 20 mm
T2	audzēja lielums no 20 līdz 50 mm
T3	lielāks par 50 mm
T4	jebkura izmēra audzējs ar tiešu izplešanos līdz krūškurvja sienai un/vai ādai
N0	Nav metastāžu limfmezglos
N1	Metastāzes ipsilaterāli I un II paduses limfmezglu līmeņos
N2	Metastāzes ipsilaterāli I un II paduses līmeņos, kas klīniski ir fiksēti vai Ipsilaterālos piena dziedzeru iekš'jos limfmezglos
N3	Metastāzes ipsilaterālā infraklavikulārā (III līmeņa paduses) limfmezglos ar I un II līmeņa paduses limfmezglu iesaistīšanos vai bez tās; vai ipsilaterālos piena dziedzeru iekšējos limfmezglos ar I un II līmeņa paduses limfmezglu metastāzēm; vai metastāzes ipsilaterālajos, supraklavikulāros limfmezglos ar vai bez paduses vai iekšējo piena dziedzeru limfmezglu iesaistīšanos
M0	Nav klīnisku vai radioloģisku pierādījumu par attālām metastāzēm.
cM0(+)	Nav klīnisku vai radioloģisku pierādījumu par attālām metastāzēm, bet ir molekulāri vai mikroskopiski konstatēti audzēja šūnu depozīti, 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 depozīti lielāki par 0,2 m

4.TNM klasifikācija (Giuliano et al., 2017)

T	N	M	Stadija
Tis	0	0	0. stadija
1	0	0	IA
0	1mi	0	IB
1	1mi	0	
0	1	0	IIA
1	1	0	
2	0	0	
2	1	0	IIB
3	0	0	
0	2	0	IIIA
1	2	0	
2	2	0	
3	1	0	
3	2	0	
4	0	0	IIIB
4	1	0	
4	2	0	
Any T	3	0	IIIC
Any T	AnyN	M1	IV

5.Krūts vēža TNM klasifikācijas iedalījums stadijās (Amin et al., 2017)

1.3. Krūts vēža diagnostika

1.3.1. Fizikālā izmeklēšana

Pacienta izmeklēšanā ļoti svarīga ir pareiza un rūpīga anamnēzes ievākšana. Pacientam ir jāuzdod precīzi un saprotami jautājumi, lai tālāk varētu izvērtēt sūdzības. Krūts vēža pacientēm biežāk ierodas ar veidojumu krūtī, ko var sapalpēt, var novērot arī ādas izmaiņas, kā eritēmu vai ādas ievilkumu vai čūlas. *Ravi et al* (2012) secināja, ka klīniski fizikālās izmeklēšanas jutīgums un specifiskums ir augsts ar kopējo precizitāti 90,8%, bet to nevar

izmantot kā atsevišķu diagnostikas rīku, ja mūsu rīcībā ir instrumenti ar augstāku diagnostisko vērtību (Ravi & Rodrigues, 2012).

Lai kvalitatīvi izmeklētu krūti, to vajag vizuāli apskatīt, kā arī veikt krūts un reģionālo limfmezglu palpācijas. Veicot inspekciju var novērot dažādas izmaiņas kā, piemēram, konstatēt krūts deformāciju, novērot ādas krāsas izmaiņas, mēdz novērot arī izdalījumus no krūts gala. Pielietojot pēc palpācijas metodes rūpīgi iztaustot atradni un raksturot kādas malas, konsistence un vai atrastais veidojums ir fiksēts pie ādas vai krūšu kurvja (Sultania et al., 2017). Ļoti svarīgs orgāns ir limfmezgli, un ir svarīgi iztaustīt reģionālos limfmezglus un tā pat ir jāraksturo tās konsistence lielums un cik tas ir mobils (Albeshan et al., 2020) (Malmartel et al., 2019).

Pēc *Ngan T. et al* (2020) raksta var secināt, ka pateicoties fizikālai izmeklēšanai krūts vēzi diagnosticē no progresējoša vēža līdz agrīnai stadijai ap 17-47% gadījumu, bet šī metode nevar būt viena skrīningmetode ir nepieciešama radioloģiskā izmeklēšana (Ngan et al., 2020).

1.3.2.Mamogrāfija

Mammogrāfija ir galvenā skrīningmetode un šo izmeklēšanas metodi uzskata par “zelta standartu” sievietes krūts vēža izmeklēšanā. Mammogrāfija ir krūts izmeklēšanas metode ar rentgenstariem.

Autier et al (2018) rakstā teikts, ka kopš 1988. līdz 1995. gadam mirstība no krūts vēža stipri samazinājās, šo samazināšanos veicināja vairāki faktori, tā bija izglītība, skrīnings un uzlabota pacientu pārvaldība un efektīva ārstēšana, ko nodrošina daudz nozaru komanda, kas strādā specializētajos centros. No iepriekš minētajiem faktoriem visvairāk ieguldījumus veica tieši mammogrāfija krūts vēža diagnostikā (Autier & Boniol, 2018).

Stephen W. Et al savā rakstā rezultāti uzrādīja, ka sievietēm, kuras piedalījās mammogrāfijas skrīningā, bija statistiski par 41% samazināts miršanas risks no krūts vēža 10 gadu laikā kā arī progresējoša krūts vēža biežuma samazināšanās par 25% (Duffy et al., 2020). Dalība mammogrāfijas skrīningā ir ļoti nozīmīga un dzīvības glābjoša atklājot agrīnā stadijā (Duffy et al., 2020). Kā arī pateicoties šai skrīninga metodei arvien biežāk krūts vēzi diagnosticē asimptomātiskā stāvoklī (Autier & Boniol, 2018).

Mammogrāfijas jutīgums bija zemāks sievietēm ar citiem simptomiem (60,0%) nekā sievietēm bez simptomiem (75,6%) vai sievietēm ar nozīmīgiem simptomiem (80,8%). Specifiskums bija zemāks sievietēm ar nozīmīgiem simptomiem (73,7%) nekā asimptomātiskām sievietēm (94,9%) vai sievietēm ar citiem simptomiem (95,4%). Līdz ar to var secināt, ka sievietēm, kurām skrīninga laika intervālā tika atklāts invazīvs krūts vēzis, sievietēm ar citiem simptomiem bija lielāka iespēja iegūt viltus negatīvu rezultātu nekā

asimptomātiskām sievietēm pēc vecuma pielāgošanas, hormonu aiztājējterapijas lietošanas un ģimenes vēsturi. Tām sievietēm, kurām ir citi simptomi pieprasa papildus turpmāko izmeklēšanu. Visbiežākais iemesls rodas saistībā ar palielinātu krūšu blīvumu vai sliktu radioloģiskā attēla kvalitāti. Augsta jutība būs pacientēm ar nozīmīgiem simptomiem, iespējams, tā ir saistāma ar rūpīgāku radioloģisko izmeklēšanu. (Kavanagh et al., 2000.)

Mammogrāfija ar tomosintēzi tā ir metode, ar kuras palīdzību var iegūt digitāli trīs dimensiju bildes, tie veido vienotu attēlu no dažādām projekcijām. Ar šīs radioloģiskās metodes iespējām pacientes krūtis var aplūkot pa slāņiem. Digitālā mammogrāfija zaudē jutīgumu blīvajās krūtīs, jo bojājumus var maskēt blīvie audi. Pateicoties tomosintēzei tā palielina jutību un specifiskumu. Šajā pētījumā pacienti bija asimptomātiski, tomēr tika atklāti 20 krūts vēža gadījumi, kuru jutība ir 54% un specifiskums 88%, pārsniedzot diagnostiskās mammogrāfijas specifiku. Pateicoties trīs dimensiju attēlam var atrast un fiksēt nelielus krūts veidojuma defektus (Santos Aragon & Soto-Trujillo, 2021).

Kontrastvielu mammogrāfija ir jauna krūšu attēlveidošanas metode, kur pielieto jodu, lai izceltu audzēja neovaskularitātes zonas. Ir pierādīts, ka tās jutīgums un specifiskums ir līdzīgs kontrasta MRI diagnostikas apstākļos.

Latvijā pacientēm mammogrāfijas skrīningu piedāvā pacientēm no 50 gadu vecuma līdz 69 gadu vecumam. Bet pēdējos gados pacientēm vairāk sāk diagnosticēt ļaundabīgu krūts audzēju arī pirms 50 gadu vecuma un bieži vien tie ir agresīvāki kā HER2 apakštips un trīskārši negatīvais. Līdz ar to jau šobrīd pasaulē un arī Latvijā sāk biežāk rekomendēt krūtis pārbaudīt ar mammogrāfu jau no 40 gadu vecuma.

1.3.3. Ultrasonogrāfija

Mūsdienās ultrasonogrāfija ir viena no pieejamākajām un finansiāli lētākām metodēm, kur pacients var īsa laika posmā izmeklēties. Bieži vien ultrasonogrāfijas izmeklēšanas laikā ārsts var ņemt biopsiju, ko dēvē par “core” biopsiju. Ja ir aizdomas par krūts vēzi, tad ultrasonogrāfijas kontrolē ņem biopsiju. Ultrasonogrāfijas metode ir piemērotāka jaunākām sievietēm, kurām krūts dziedzerī ir blīvi audi.

Rupali Sood (2019) rakstā teikts, ka ultrasonogrāfijai kopumā ir augsta jutība – 80,1% un specifiskums 88,4% krūts vēža noteikšanai dažādās pacientu grupās. Zemāka resursa valstīs ultrasonogrāfija uzrādīja diagnostisko jutību 89,25% un specifiskumu 99,1%. Pēc šī raksta var secināt vietās, kur nav pieejama vai ir apgrūtināti saņemt mammogrāfiju, ultrasonogrāfija varētu būt kā primāra krūts diagnostiskā metode (Sood et al., 2019).

Ultrasonogrāfijas svarīgums ir arī reģionālo limfmezglu izmeklēšanā, jo tas ir viens no riska faktoriem, kas ir saistāms krūts vēža diagnostikā, lai varētu precīzi noteikt stadiju. *Alireza Rezvani* (2018) rakstā pētot limfmezglus pie krūts vēža pirms operācijas, aprakstīja, ka metastātiskajiem limfmezglu garozas izmēri bija ap 3,7 mm, sonogrāfiski 81% jutība un 85% specifiskums, un taukainās serdes iztrūkums ir specifiskākais limfmezglu iesaistīšanās diagnozes faktors. Pēc šī pētījuma iegūtie dati parādīja, ka paduses ultrasonogrāfiskās morfoloģiskās īpašības, taukainās serdes iztrūkums un garozas biezums > 4 mm, ir saistītas ar ļaundabīgu audzēju. Ņemot vērā dažādos limfmezglu raksturlielumus un kritērijus un morfoloģiskās īpašības, rezultējas ar to, ka ir vēl precīzāka reģionālo limfmezglu ultrasonogrāfiskā izmeklēšanas metode (Rezvani et al., 2018).

Colakovic et al (2018) raksta par intraoperatīvo ultrasonogrāfiju, šī ir efektīva metode nepalpējamiem limfmezgļiem. Pēdējos gados ārvalstīs to biežāk sāk pielietot, jo tas rezultējas ar drošākām rezekcijas robežām. Kā arī palpācijas vadīta ķirurģija ir subjektīvs paņēmiens, kas rada līdz pat 41% no "pozitīvām" rezekcijas robežām un vienlaikus tas rada milzīgu ekscidēto audu apjomu. Pamatojoties uz šo rakstu, var secināt, ka intraoperatīvā ultrasonogrāfija uzlabo onkoloģisko efektivitāti un kosmētiskos rezultātus krūšu saglabājošajās operācijās. Šī metode var palīdzēt uzturēt mazu reoperācijas biežumu pēc krūts saglabāšanas operācijas. Autori apgalvo, ka pacientiem, kuriem veica limfadenektomiju intraoperatīvas ultrasonogrāfijas metodē, bija mazāka varbūtība, ka būs iesaistīta rezekcijas robežas vai arī vajadzība pēc rezekcijas laukuma paplašināšanas un apjoma palielināšanas. Intraoperatīvajā sonogrāfijā limfadenektomijas apjoms ir mazāks kā grupai, kurai bija veikta tikai limfadenektomija. Intraoperatīva sonogrāfija var samazināt rezekcijas robežu iesaisti un atkārtotas limfadenektomijas biežumu pacientēm ar taustāmu krūts vēzi. Atkārtota ekscīzija intraoperatīvi abām grupām bija līdzīga, 23% ultrasonogrāfijas vadībā pret 25% palpācijas metodē. Tomēr recidīvu biežums atkārtotas izgriešanas patoloģijā pozitīvai vai tuvu robežai bija ievērojami zemāks tiem pacientiem, kuriem tika veikta ar intraoperatīvās ultrasonogrāfiskā limfektomija, nekā tiem, kuriem tika veikta ar palpāciju metodi limfektomija (Colakovic et al., 2018).

1.3.4 Krūts magnētiskā rezonanse

Kā papildus izmeklējumu krūts vēža skrīningam dēvē arī magnētisko rezonansi (Wernli et al., 2020). Pēc autoru datiem magnētisko rezonansi pielieto pacientēm, kuras ir pakļautas augtam riskam, kā ģimenes anamnēze vai ģenētika (gēnu mutācija kā BRCA1/2). Šos raksts stāsta, ka 2007. gadā vadošās profesionālās un interešu aizstāvības organizācijas ir ieteikušas veikt krūts skrīningu pielietojot magnētisko rezonansi kā papildizmeklējumu mammogrāfijai,

sākot no 25 līdz 30 gadu vecuma sievietēm ar augstu ģimenes krūts vēža risku (>20–25%), ģenētisko mutāciju nesēji (BRCA 1/2 nesēji) un ar krūšu kurvja apstarošanu (Wernli et al., 2020).

Magnētiskās rezonanses metodes pielieto gadījumos, ja audzējs ar iepriekšējām minētām metodēm ir slikti vizualizējams. Tā ir noderīga, lai diferencētu audus starp rētaudiem un recidīvu pēc neadjuvantas ķīmijterapijas ārstēšanas (Radhakrishna et al., 2018).

Pēc literatūras datiem jaunākajos rakstos pacientes ar dažādu riska profilu magnētiskās rezonanses jutīgums svārstās no 81% līdz 100%, kas ir aptuveni divkārti augstāks salīdzinājumā ar mammogrāfiju. Taču specifiskums palielinās pēcpārbaudes laikā 97%, ar pozitīvu prognozi (Mann et al., 2019).

Pētot molifokālus un multicentriskus audzējus, tad ar magnētiskās rezonanses palīdzību šai metodei jutīgums ir līdz 88,1% (Prochowski Iamurri et al., 2018). Savukārt, svarīgi ņemt vērā lobulārās karcinomas īpašības, jo ir raksturīgs multifokāls veidojums, līdz ar to piemērotākā metode šim gadījumam rodas magnētiskā rezonanse (Savaridas et al., 2016).

Magnētiskā rezonanses metode ir liels ieguvums ārstēšanas plānošanā pacientiem ar krūts vēzi, taču šī izmeklēšanas metode ir ļoti dārga.

1.4. Ārstēšana

1.4.1. Ķirurģiskā ārstēšana

Atkāpjoties vēsturē bija zināms, ka līdz 19. gadsimtam jau tika izstrādātas dažādas krūts vēža ārstēšanas iespējas, tā bija lielu tumoru ekscīzija veselo audu robežās, mastektomija bez limfmezglu ekscīzijas vai arī ar limfmezglu ekscīziju. Diemžēl rezultāti attiecībā uz dzīvildzi un recidīvu samazināšanos nebija augsti (Andrejs Srebnijs, 2015).

Houcheimi et al (2016) raksta par ķirurģiskajām krūts operāciju attīstību 19.gadsimtā, kad ekscidēja milzīgus audu apvidus aizdomīgos iekļaujot arī krūts muskuli, to dēvēja par mastektomiju pēc Holsteda. (Houcheimi, 2016.) Taču 20. gadsimtā Holsteda mastektomija tika salīdzināta ar modificētu radikālu mastektomiju, kas saglabā krūšu muskuļus tādā veidā rezultāti bija manāmi labāki, samazinājās limfedēma un operācija rezultējās mazāk traumatiska. (Houcheimi, 2016.)

Atgriežoties mūsdienās šobrīd pielieto intraoperatīvi kontrolmezglu tehniku procedūra, kas identificē pirmo limfmezglu, uz kuru audzējs aizvada limfu. Pateicoties metodes augstajai jutībai un specifikai, praktiski nevajadzīgas rezekcijas tiek izslēgtas. Minētajā rakstā pašreizējais mastektomijas standarts ko pielieto mūsdienās ir Maddena 1972. gadā aprakstītā

operācija. Viņš secināja, ka abu krūšu muskuļu saglabāšana dod vislabāko rezultātu.(Houcheimi, 2016).

1991. gadā *Tots* un *Laperts* izstrādāja ādu saudzējošu mastektomiju krūts vēža ārstēšanai. Operācija sastāv no visu krūšu audu un krūtsgala areola kompleksa noņemšanas elipsveida griezuma veidā, papildus noņemot ādu, kas atrodas virs audzēja, ja tā atrodas virspusēji. Atlikusī krūšu āda tiek saglabāta, lai atvieglotu nākamos etapus krūts rekonstrukcijā (Freeman et al., 2018).

Šodien ārstējot krūts vēža pacientes viens no uzdevumiem ir sasniegt radikālu rezultātu ar ķirurģisku ārstēšanu un vienlīdz saglabāt kosmētisko efektu. Pateicoties straujai attīstībai radioloģiskajā diagnostikā ir iespējams precīzi novērtēt audzēja atrašanās vietu līdz ar to rodas iespēja veikt orgānu saglabājošu operāciju. *K. Chen et al* (2015) raksta, ka pateicoties onkoplastiskām operācijām pacientu 8 gadu dzīvildze sasniedz līdz pat 86,5%, savukārt, ja pacientei veic mastektomiju tad dzīvildze ir mazāka un tā sasniedz 72,3 %. (K. Chen et al., 2015).

Pie ķirurģiskās ārstēšanas ļoti svarīga ir rezekcijas līnijas veselo audu robežās, kas nodrošina lielāku dzīvildzi. Pēc literatūras avotiem var spriest ka divas reizes lielāks risks ka rezekcijas robežas skartas ir invazīvi lobulārai karcinomai. *WJ et al* (2021) rakstā var secināt, ka pētījums uzrāda 5% pozitīvas rezekcijas līnijas risku krūšu saglabāšanas operācijas laikā (WJ et al., 2021).

1.4.2.Sistēmiskā terapija

Sistēmisko terapiju visbiežāk pielieto pacientiem ar trīskārši negatīvo krūts vēža subtipu un pie pozitīviem paduses limfmezgliem (Li et al., 2018). Šī sadaļa ietver sevī hormonterapiju, ķīmijterapiju, mērķterapiju un imūnmodulatorus.

Neoadjuvantu terapiju pielieto pirms ķirurģiskās iejaukšanās, ar mērķi uzlabot ķirurģiskos rezultātus. Šīs terapijas mērķis ir samazināt mastektomijas biežumu un uzlabot pacienta dzīvildzi (Youssef et al., 2018). Papildus pētījumos raksta, ka recidīvs no pētāmajām pacientēm bija tikai vienai pacientei, kurai vēlāk indicēja mastektomiju (Youssef et al., 2018).

Ārstēšanas taktika ir atkarīga no pacientes vecuma, iesaistītiem limfmezgliem, tās subtipa, diferenciācijas pakāpes un arī patomorfozes (Werutsky et al., 2020). Papildus citā pētījum pārskatā par neoadjuvantu ķīmijterapiju operējama krūts vēža gadījumā pacientiem, kuri saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju, bija mazāks mastektomijas rādītājs nekā tiem, kuriem tika veikta operācija pirms adjuvantas ķīmijterapijas [relatīvais risks 0,71; 95% ticamības intervāls (TI) 0,67–0,75] (Thompson & Moulder-Thompson, 2012). Apkopojot informāciju var

izvirzīt secinājumus, kas sistēmiskā pirms operācijas terapija ar papildus orgānu saglabājošām operācijām ir droša metode, kā arī efektīva un palīdz saglabāt arī estētisko efektu.

Sistēmiskā adjuvanta terapija ir efektīva, lai samazinātu attālu un lokālu recidīvu risku, tostarp endokrīno terapiju, anti-HER2 terapiju un ķīmijterapiju, pat pacientiem ar zemu atkārtšanās risku. Plašā adjuvantu sistēmiskās terapijas izmantošana ir veicinājusi krūts vēža mirstības samazināšanos. Adjuvanta citotoksiskās ķīmijterapijas shēmas ir attīstījušās no atsevišķiem alkilējošiem līdzekļiem uz polihemoterapijas shēmām, kas ietver antraciklīnus un/vai taksānus (Anampa et al., 2015).

Ieskatoties nedaudz vēsturē, tad pieeja krūts vēža terapijai bija pamatojoties uz pieņēmumu, ka slimība metastāzes caur lokoreģionālo izplatības veidu un tādā veidā varētu izārstēt ar agresīvu operāciju. Radikālā mastektomija tādējādi bija standarta ķirurģiskā procedūra krūts vēzis 20. gadsimta sākumā Randomizēti pētījumi pozitīvus rezultātus neuzrādīja no radikālas mastektomijas salīdzinot ar sektoriālām rezekcijām, kā arī pētījums pierādīja, ka atkārošanās iespējamība nemainās (Anampa et al., 2015).

Runājot par ķīmijterapiju, pēc literatūras datiem pielieto alkilētus savienojumus kā tiotepa, L-fenilalinīna sinepes. Un pēc operācijas samazināt recidīvu biežumu Adjuvanta kombinētā ķīmijterapija shēma būtiski samazina atkārtšanās risku un uzlabo dzīvildzi līdz pat 94,5% . Pievēršot uzmanību limfovaskularitātei tad šis ir viens no faktoriem kas pasliktina tālāko ārstēšanu pacientēm ar krūts vēzi (Ren et al., 2019).

Nacionālā veselības institūta rekomendē adjuvanta kombinēto ķīmijterapiju tas nav atkarīgs no limfmezgliem, menopauzes vai hormonu receptoru statusa, līdz ar to antraciklīni un taksāni, kas integrēti adjuvantā ķīmijterapijas taktikā dod pacientēm dzīvildzei labāku prognozi (Anampa et al., 2015).

Anampa et al (2015) savā rakstā, hormonālā terapijā tamoksifēns samazina recidīvu un uzlabo dzīvildzi, šī terapija ir selektīva uz estrogēnu receptoriem un tā ir biežāk pielietotā aktīvā viela. Tas rezultējas ar to, ka piecu gadu tamoksifēna lietošana ir daudz rezultatīvāka nekā īss terapijas uzņemšanas periods un tas var sasniegt līdz pat 84,7% (Anampa et al., 2015) (Francis et al., 2015). Hormonālās terapijas ieguvumi ir līdzīgi kā iepriekš, tā pat ir neatkarīgi no specifiskiem limfmezgliem (Anampa et al., 2015). Aromatāzes inhibitori -anastrozolu, letrozolu, eksemestānu, labākus rezultātus uzrāda pacientēm pēcmenopauzes stāvoklī (Anampa et al., 2015). Vēl vienā rakstā minēts, ka anastrozola terapija uzlabo piecu gadu dzīvildzi līdz pat 90% (de Placido et al., 2018).

Anti-HER2 terapija trastuzumabs, kurš darbojas pret HER2 receptoriem samazina atkārtšanās risku, kad pievieno adjuvantai ķīmijterapijai pētījumā rezultējās, ka viena gada trastuzumaba terapija bija efektīvāka par 6 mēnešu terapiju. Savukār 2 gadu terapija neuzrādīja

labākus datus (Anampa et al., 2015). Šī aktīvā viela samazina recidivēšanos līdz pat 50% (Genuino et al., 2019). Viens no biežākām komplikācijām, ko rada trastuzumabs ir sirds toksicitāte, kas noved līdz sirds mazspējai no 2,8 līdz 5,4 procentiem (Chang et al., 2021).

1.4.3. Staru terapija

Šobrīd Latvijā visām pacientēm pēc krūts saglabājošās operācijas indicē staru terapiju. Tā ir viena no papildus ārstēšanas metodēm. Papildus pētījumā par šo adjuvanto terapijas trīs gadu dzīvildzi bez recidīva satapa līdz pat 72% no gadījumiem (Lima et al., 2019).

Arthur et al (2020) savā pētījumā, tad ārvalstīs labus rezultētus nes daļējā staru terapija stāsta, ka pacientēm, kurām pēc lumpektomijas un visas krūšu apstarošanas novēroja krūts vēža recidīvu ipsilaterālajā krūts daļā, otrā krūšu saglabāšana bija iespējama 90% apmērā ar zemu vēža atkārtotāšanās risku ipsilaterālajā krūts daļā, izmantojot adjuvantu daļēju krūts apstarošanu. Šis atklājums liecina, ka šī ārstēšanas pieeja ir efektīva alternatīva mastektomijai (Arthur et al., 2020).

Papildus pētījumos, kuros tika meklēti recidīvu modeļi pēc krūts saglabāšanas operācijas, tika gūti rezultāti, ka vietējo recidīvu biežums (87–90%) bija primārā audzēja perēkļos vai ap tiem. Taču lokālie recidīvi ārpus primārajiem perēkļiem bija mazāki par 1% pacientu grupā, kas tika ārstēti ar visa krūts apstarošanu (Caglar, 2017). Runājot par reģionālo limfmezglu apstarošanu Whelan et al (2015) ziņoja, ka sievietēm ar pozitīvo limfmezglu vai augsta riska pacientēm, bet ar negatīviem limfmezgliem, reģionālās mezglu apstarošanas pievienošana rezultējās ar to, ka tas neuzlaboja kopējo dzīvildzi, bet samazināja krūts vēža atkārtotāšanās biežumu (Whelan et al., 2015).

Pacientēm, kurām veic mastektomiju, staru terapiju indicē, ja vien tumora lielums ir vairāk kā pieci centimetri, tas ir tumora trīs (T3) un četri (T4), kā arī iesaistīti limfmezgli vai rezekcijas līnijās konstatēta audzēja šūnu komponentes (Shah et al., 2020).

Atsaucoties uz interesantu rakstu par trīskāršo negatīvo veidu pēdējo četru gadu desmitu laikā recidivēšanās bija samazinājies no 10% līdz pat 2%, veicot agrīnu krūšu saglabājošu operāciju, kam seko visas krūts staru terapija (He et al., 2018). Svarīgi atzīmēt, ka trīskārši negatīvā krūts vēža T1-2N0 stadijā parādīja, ka absolūtais ieguvums no krūšu saglabājošās ārstēšanas samazināja reģionālo recidīvu līdz 6%, kas var secināt, ka pie trīskāršā negatīvā audzēja veida krūts saglabājošā terapija var būt piemērotāka nekā mastektomija (He et al., 2018). Sekojoši, trīskārši negatīvā krūts vēža pacientēm pēcoperācijas staru terapija pēc krūts saglabāšanas operācijas var samazināt lokālu recidīvu biežumu, it sevišķi, ja pacientiem ar ≥ 4 pozitīviem paduses limfmezgliem (He et al., 2018).

Atsaucoties uz *Wennstig et al (2022)* rakstu, staru terapija var rada sirds išēmijas risku, koronāros notikumus 25 gadus pēc krūts vēža diagnozes bija 7,0% sievietēm, kuras saņēma kreisās puses staru terapiju, un 4,4% sievietēm, kuras saņēma labās puses staru terapiju (*Wennstig et al., 2022*). Citā rakstā pierādīts, ka staru terapija var izraisīt dermatītus līdz pat 30 procentiem no pētījuma pacientiem (*Yee et al., 2018*). Kā arī bieži tiek novēroti fibrozītiski audi krūts apvidū pēc staru terapijām piecu gadu periodā novēro līdz 13,4% tāpēc ir svarīgi dot piemērotu staru devu, lai mazinātu šos riskus (*Hammer et al., 2017*).

6.tabulā ir attēlots apkopojums par ārstēšanas reakcijām.

Apakštips	Ārstēšanas reakcija un prognoze
Luminal A	Reakcija uz endokrīno terapiju <ul style="list-style-type: none"> • Premenopauze: SERM (tamoksifēns) • Pēcmenopauzes periods: AI (eksemestāns, anastrozols, letrozols)
Luminal B	Reakcija uz endokrīno terapiju ir zemāka. Reakcija uz ķīmijterapiju ir lielāka par luminālo A
HER2	Reaģē uz anti-HER2 līdzekļiem (trastuzumabu, pertuzumabu, lapatinibu)
Triple negatīvs	Nav atbildes reakcijas uz endokrīno terapiju vai anti-HER2 līdzekļiem. Ķīmijterapija ir tikai ārstēšana ārpus klīniskā pētījuma

6.Ārstēšanas reakcija (*Bharti Rathore, 2022*).

(AI-Aromatāzes inhibitori; HER2-cilvēka epidermas augšanas faktora receptors 2; SERM-selektīvi estrogēnu receptoru modulator)

1.5. Limfmezgli

Cilvēka ķermenī atrodas ap 800 limfmezglu un to galvenais uzdevums filtrēt ienākošo limfu un palīdzēt cīnīties organismam ar infekcijām. Kā arī tas ir svarīgs vēža stadijas noteikšanā, kas palīdz noteikt ārstēšanas taktiku un nosaka krūts vēža slimības prognozi. Paduses limfmezglu sadalīšana bieži tiek veikta kā daļa no krūts vēža ķirurģiskās ārstēšanas, taču arvien vairāk tiek uzskatīts, ka tas ir saistīts ar nozīmīgām komplikācijām.

Mūsdienās neoadjuvantu ķīmijterapiju (NAC) plaši izmanto visaptverošā krūts vēža ārstēšanā, lai samazinātu primārā vēža, kā arī limfmezglu stadiju, lai nodrošinātu labāku operācijas iznākumu. Limfmezglu patoloģiskais stāvoklis pacientiem ar labu atbildes reakciju uz neoadjuvantu ķīmijterapiju var būt mainījies jau pirms operācijas.

Limfmezglu attiecība (LNR) ir definēta kā pozitīvo limfmezglu proporcija salīdzinājumā ar pārbaudīto limfmezglu skaitu, un ir pierādīts, ka tai ir nozīmīga prognostiska loma daudzu vēža gadījumos, tostarp arī krūts vēža gadījumā. Jaunākie pētījumi liecina, ka limfmezglu attiecība ir prognostiski pārāka par patoloģiskās N klasifikācijas stadiju noskaidrota (Ai et al., 2020). *Ai et al* (2020) raksta autori identificēja piemērojamās limfmezgla attiecības robežvērtības 0, 20 un 0, 65, kas, pēc viņu domām, varētu sniegt prognozi krūts vēža pacientiem vairāk nekā N stadija. Tomēr limfmezglu attiecība prognostiskā loma dažādos molekulārajos apakštipos nav pilnībā noskaidrota (Ai et al., 2020).

Teorētiski, jo lielāka ir paduses limfmezglu disekcija izņemto paduses limfmezglu skaits, jo lielāka iespēja, ka tiks atklātas limfmezglu metastāzes, tādējādi uzlabojot pēcoperācijas pN (limfmezglu) stadijas precizitāti. Saskaņā ar *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) vadlīnijām, II vai III līmeņa smagas slimības gadījumā jāveic krūšu kurvja ieejas limfmezgli III līmeņa dalīšanu (Ai et al., 2020).

Ai et al (2020) ar kolēģiem pētīja limfmezglu attiecība prognostisko lomu, salīdzinot ar limfmezglu patohistoloģisko stadiju krūts vēža pacientiem, kuri tika ārstēti ar neadjuvantu ķīmijterapiju, kam sekoja mastektomija un I, II un III līmeņa aksilāro limfmezglu disekcija. Savā darbā tika izpētīts, par limfmezglu attiecību prognostisko lomu dažādiem krūts vēža apakštipiem. (Ai et al., 2020).

Limfmezglu attiecības robežpunkti, kas svārstās no 0, 1 līdz 0, 7. Robežpunkti 0,20 un 0,65, ko definējuši *Vinh-Hung et al.* parasti ir pieņemti kā optimālie limfmezglu attiecības robežpunkti, kas varētu precīzi paredzēt krūts vēža pacientu izdzīvošanu. (Vinh-Hung et al., 2010) Šis pētījums sniedz salīdzinoši ticamus pierādījumus par limfmezglu attiecības lomu salīdzinājumā ar N(limfmezglu) stadiju, prognozējot krūts vēža prognozi pēc neadjuvantas ķīmijterapijas. Pēc iegūtajiem datiem 0,15 nobīdes punkts ir prognostiska vērtība un var optimāli atšķirt labvēlīgu un nelabvēlīgu vispārējo izdzīvošanu pacientiem, kuri tiek ārstēti ar NAC (Ai et al., 2020).

Paduses limfmezglu disekcijas apjoms atšķiras dažādās valstīs, centros un ķirurgu taktikā. Iesaistīto paduses mezglu attiecība un kopējais sadalīto skaits mezgli satur labāku prognostisko informāciju. Šī pētījuma rezultāti liecina, ka limfmezglu attiecību var izmantot, lai prognozētu nemetastātisku slimību dzīvildzes iznākumu krūts vēža pacientēm (Singh & Mandal, 2020).

Amerikas Apvienotā vēža komiteja (AJCC) limfmezglu (pN) posms klasifikācija ir balstīta uz absolūto pozitīvo limfmezglu skaitu, ko var viegli ietekmēt paduses limfmezglu izdalīšanas apjoms un izolētu limfmezglu skaits pēcoperācijas patoloģiskajos paraugos. Limfmezglu attiecība ir noderīga arī, lai novērstu migrācijas pakāpi. Pētījumā tika noteikts

viens limfmezgla attiecības robežpunkts 0,3, kas parādīja, ka pacienti ar limfmezgla attiecību robežvērtībai 0,3 ir augsta pacientu atdalīšanas precizitāte par izdzīvošanu nekā pN stadijā (Singh & Mandal, 2020).

Singh & Mandel (2020) pētījumā tika noskaidrots, ka negatīvo limfmezglu ierobežojums bija 5. Viendimensiju analīzē pacienti ar > 5 Negatīvie limfmezgli (NLN) parādīja labāka vispārējo izdzīvošanu salīdzinājumā ar pacientiem ar ≤ 5 NLN. (Singh & Mandal, 2020).

Ziņojums no *Tonellotto et al* (2019) liecina, ka pozitīvo limfmezglu attiecība ir svarīgs prognostiskais faktors dzīvildzei (Tonellotto et al., 2019b).

2. Materiāli un metodes

Pētījuma veids

Zinātniski pētnieciskais darbs tika izstrādāts retrospektīvi šķērsgriezuma dizainā, kurš tika veikts Latvijas onkoloģijas centrā. Šajā darbā tika izskatīti vairāki riska faktori un to nozīmīgā ietekme uz lokāli izplatītu krūts vēzi, kā arī ietekmi uz piecu gadu dzīvildzes prognozi pēc orgānu saglabājošajām operācijām. Pētāmajā darbā tika atlasītas krūts vēža pacientes, kuras ārstējās Latvijas Onkoloģijas centrā laika posmā no 2015.-2016.gadam, dati tika ņemti no pacientu medicīniskajām kartēm.

Tika iegūta Ētikas komitejas atļauja no Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda.

Pacientu populācija un datu iekļaušanas kritēriji

Pētījumā tika atlasīti 38 pacientes ar lokāli izplatītu krūts vēzi (IIA-IIIC), kurām ir veikta krūts saglabājošā operācija Latvijas onkoloģijas centrā krūts ķirurģijas nodaļā. Tika atlasītas pacientes, kuras ārstējās pie viena ārsta.

Informācijas atlasei tika izmantoti vairāki dati, ar parametriem: pacientes vecums, krūts vēža TNM stadija, molekulārie subtipi, histoloģiskais tips, audzēja izmēra, diferenciacijas pakāpes, hormonu receptoru marķieri, tumora lokalizācija, stadija, izdalīto limfmezglu skaits, specifisko limfmezglu skaits, limfmezglu attiecība.

Datu apstrāde un statistiskā metode

Darba ietvaros tika analizētas medicīniskās kartes (slimības vēsture). Kā arī no slimību profilakses un kontroles centra statistikas bija ievākta informācija par atlasīto pacientu dzīvildzi.

Pētījuma izstrādes laikā veica iegūtās informācijas apstrādi no medicīniskās dokumentācijas. Atlasītā informācija tika sagrupēta un sašķirotā *Microsoft Office Excel* tabulā. Statistikas programma datu apstrādei tika izmantota *IBM SPSS2* programma.

Pētāmajā darbā tika pētīta limfmezglu attiecība. Analizēta pozitīvo limfmezglu attiecības rezultātu ietekme pret dzīvildzes prognozi. Analizēta limfmezglu attiecība korelācija attiecībā pret vecumu. Molekulāro subtipu ietekme uz mirstību. Onkoloģiskās diferenciacijas pakāpes incidence uz mirstību.

Rezultāti

Laika posmā no 2015 līdz 2016. gadam Latvijas onkoloģijas centrā tika izoperēti 1406 pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu krūts vēzi. No tiem 274 lokāli izplatīts krūts audzējs ir 53 pacientēm, kuras ārstētas pie viena ārsta. Visas pacientes ir sievietes un orgānu saglabājošās operācijas tika veiktas 38 pacientēm.

Apsēkoto pacientu raksturojums (skat. 7. tab.)

Raksturojums		N (skaits)	%	Vidējais
Vecums	40-49	8	21	47
	50-59	12	32	54
	60-69	7	18	66
	70-79	6	16	73
	80-89	5	13	84
Audzēja izmērs	T1	16	42%	1,59 cm
	T2	19	50%	3 cm
	T3	3	8%	6,6 cm
Limfmezglu iesaiste	N0	0	-	-
	N1	23	61%	2 limfmezgli
	N2	13	34%	4 limfmezgli
	N3	2	5%	11 limfmezgli
Krūts vēža stadija	IIA	14	36%	-
	IIB	8	21%	-
	IIIA	13	34%	-
	IIIB	2	5%	-
	IIIC	2	5%	-
Limfovaskulārā iesaiste	L+	29	76%	-
	L-	9	24%	-
	V+	9	24%	-
	V-	29	76%	-
Histoloģiskais tips	Duktāla	32	84%	-
	Lobulāra	5	13%	-
	Cits	1	3%	-
Diferenciācijas pakāpe	G1	2	5%	-

	G2	29	76%	-
	G3	7	19%	-
Molekulārie subtipi	Lumnālais A	1	2%	-
	Luminālais B	33	87%	-
	HER2 pozitīvs	3	8%	-
	Trīskārši negatīvs	1	2%	-
Ki-67<14%		1	3%	
Ki-67>14%		37	97%	
HER2	0	5	13%	
	+	21	55%	
	++	8	21%	
	+++	4	11%	

7. tabula Apsekoto pacientu raksturojums

Trīs pacientēm konstatēja abpusējus lokāli izplatītus krūts vēžus. Šīm pacientēm veica bilaterālu orgānu saglabājošu operāciju. Šo pacientu piecu gadu dzīvildze ir sasniegta.

Pētījuma pacientēm, kurām konstatēts pirmreizējs lokāli izplatīts krūts vēzis vidējais vecums sasniedzis 63 gadu vecumu. Vecuma diapazons - jaunākajai 44 gadi, savukārt vecākajai pacientei ir 89 gadi. Analizējot iegūtos datus 34% no visiem gadījumiem pacientēm bija IIIA stadija, savukārt analizējot histoloģiskos tipus visvairāk, 32 pacientēm konstatēja duktālās karcinomas histoloģisko tipu, kas veido 82% no visiem gadījumiem. 76% gadījumos no visām pacientēm ir *Grade2* diferenciacijas pakāpe. Patohistoloģiskajos atzinumos apmēram 76% novēroja limfātisko vadu invāziju ar ļaundabīgām šūnām. Pēc slimības kartēm un ārsta biroja programmas lokāla recidīva aina gada laikā netika konstatēta, tāpēc tiek izvēlēts piecu gadu laikā un konstatēja 2 gadījumus.

Pēc iegūtās informācijas no Slimību profilakses un kontroles centra datiem nomira 7 pacienti jeb 19 % no tiem 16% saistīti ar krūts vēzi un 3% cita iemesla dēļ turpmāk darbā “cita iemesla dēļ” šie pacienti netiks analizēti. Visbeidzot 31 pacientei jeb 82% bez slimību progresijas ir sasniegta 5 gadu dzīvildze.

Pozitīvo limfmezglu attiecība.

Analizējot iegūtos datus, tad ar lokāli izplatītu vēzi vienai pacientei netika histoloģiski atrasti metastātiski limfmezgli.

Pacientes ar limfmezglu iesaisti pēc TNM klasifikācijas N1 veido 61%, ar N2 veido 34% un N3 veido 5%. Pakāpe N1- nozīmē, ka iesaistīti līdz 3 limfmezgliem. Limfmezglu iesaiste vairāk par 4-9 ierindojas N2 pakāpē. Ja iesaistās vairāk par 9 limfmezgliem, tad tā ir N3 pakāpe.

Darbā tika veikts aprēķins par pozitīvo limfmezglu attiecību jeb *lymphatic node ratio* veicot metastātisko limfmezglu skaitu dalot ar kopējo izoperēto limfmezglu skaitu. Vidējais koeficients limfmezglu attiecību veido 0,22.

Pēc ievāktajiem datiem var secināt, ka visvairāk pacientēm ir konstatēts zema riska limfmezglu attiecība, tie veido 59%. Augsta riska vērtējums sasniedz 12% un vidējā riska limfmezglu attiecība veido 29%. Zema riska grupējumā divām pacientēm bija abās krūtīs audzējs un abas tika operētas. Taču augsta riska pacientēm vienai pacientei novēroja recidīvu un otrai veica papildus paduses limfadenektomiju.

	N	%
Zems risks, <0,20	22	59%
Vidējs risks >0,20 un > 0,65	11	29%
Augsts risks >0,65	4	12%

8.tabula. Pozitīvo limfmezglu attiecību rezultātu riska izvērtēšana. (Purushotham et al 2007)

Pozitīvo limfmezglu attiecība pret dzīvildzi

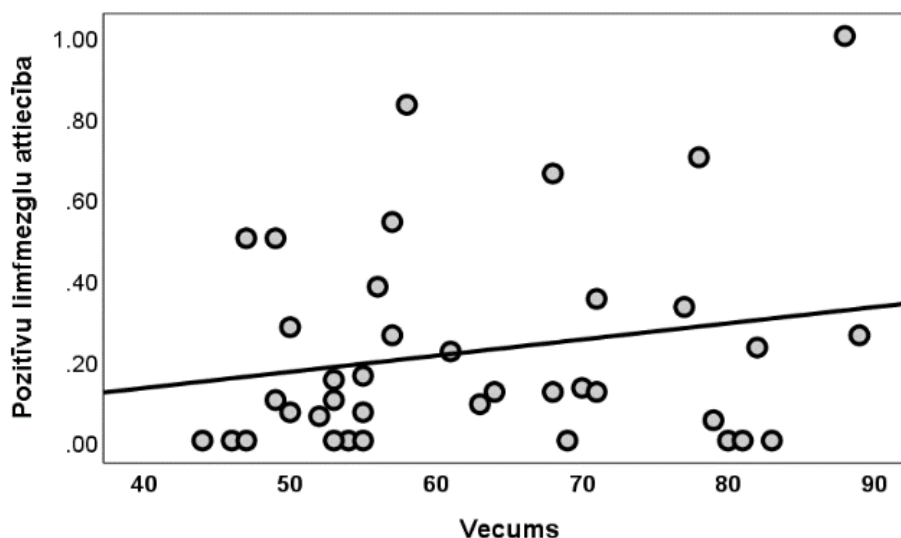
Pēc veiktā Spīrmena korelācijas koeficienta rādītājs sakarībai starp dzīvildzi un pozitīvu limfmezglu uzrādīja statistiski nenozīmīgu, bet pozitīvu sakarību starp dzīvildzi un pozitīvu limfmezglu attiecību ($r_s(38) = 0.220$, $p = 0.183$). Efekta izmērs atrodas starp zemu un vidēju.

Pozitīvo limfmezglu attiecība un tās ietekme uz vecumu.

Pētot limfmezglu attiecības korelāciju ar vecumu, dati vāji novēroti pēc Spīrmena korelācijas testa. Izmantojot Spīrmena rangu korelācijas testu, pastāv vāja, statistiski nenozīmīga ($p < 0,001$), pozitīvs efekts $r_s(38) = 0.189$.

Pētot korelāciju starp vecumu un pozitīvo limfmezglu attiecību tika iegūts, ka palielinoties vecumam, tiek novērota tendence palielināties pozitīvu limfmezglu attiecības koeficientam.

3.attēlā var redzēt palielinoties vecumam pozitīvo limfmezglu attiecība paaugstinās.



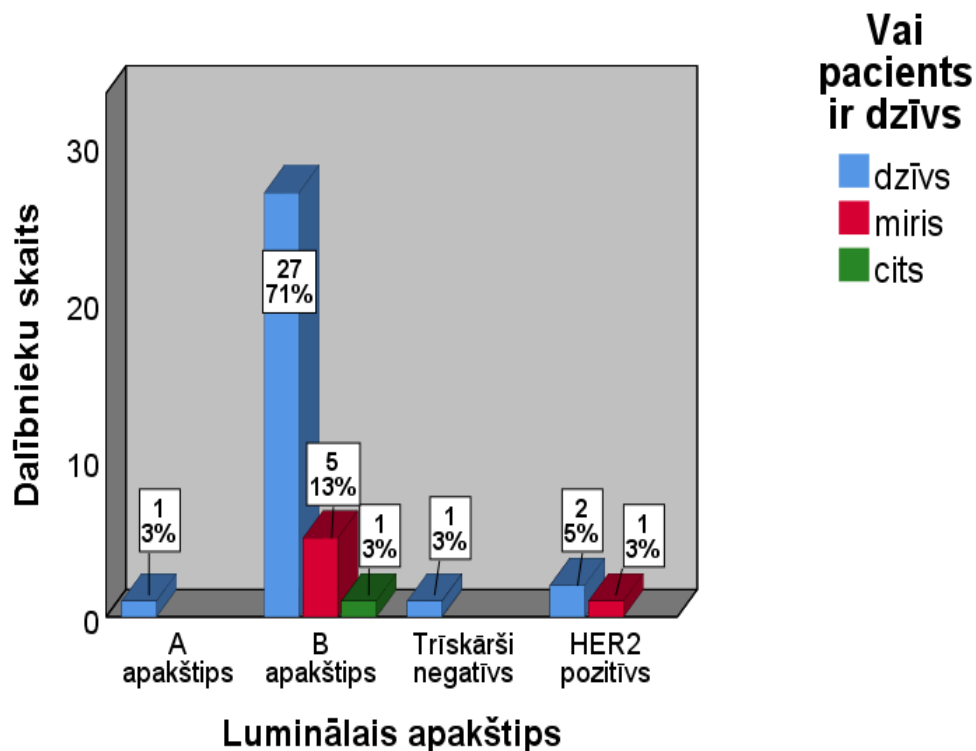
3.attēls. Korelācijas sakarība starp vecumu un pozitīvu limfmezglu attiecību

Molekulāro subtipu ietekme uz mirstību.

Ir četri krūts audzēju molekulāro subtipu veidi, visizplatītākais no tiem ir Luminālais B subtips šajā darbā tas veido 87% no visiem gadījumiem. Attiecīgi otrs biežākais subtips ir HER2 pozitīvais, kam seko vienādu procentu sadalījums pa 3% katrs subtips, tas ir Luminālais A un trīskārši negatīvais subtips. Analizējot septiņas pacientes, kuras ir mirušas, piecām pacientēm bija Luminālais B tips un vienai pacientei HER2 receptoru subtips, kā arī vienai mirušai pacientei bija Luminal B tips, bet miršanas iemesls nav saistīts ar krūts vēzi.

Luminālais B apakštips veido 87% gadījumu lokāli izplatīta krūts vēža pacientiem. Šim apakštipam mirstības biežums ir vislielākais (71%), kas nav statistiski nozīmīgs ($p > 0,05$) (skat. 4.attēls).

Korelācija starp Luminālo B un piecu gadu dzīvildzi nav vērojama statistisks nozīmīgums. 4.attēlā var redzēt molekulāro apakštipu attiecība pret mirstības biežumu.



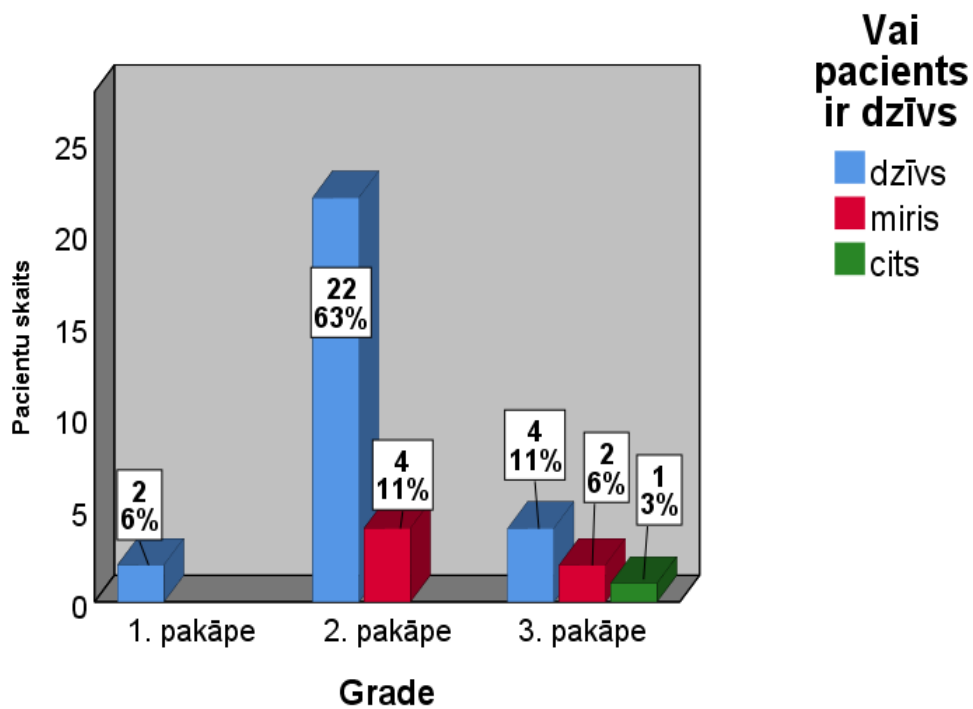
4. attēls Molekulāro apakštīpu attiecība pret mirstības biežumu.

Diferenciācijas pakāpes saistība ar mirstību.

Pēc iegūtajiem datiem 24 pacientiem ir 2. diferenciācijas pakāpe, kas veido 74% gadījumu. 11% piecu gadu laikā ir mirušas. Mirstības incidence ir 18% gadījumā

3. diferenciācijas pakāpe ir 6 pacientēm, kas veido 17% . Piecu gadu laikā nomira 6%. Mirstības incidence veido 33% gadījumā. 5. attēlā var apskatīt pie kādas diferenciācijas pakāpes izmainās mirstības biežums.

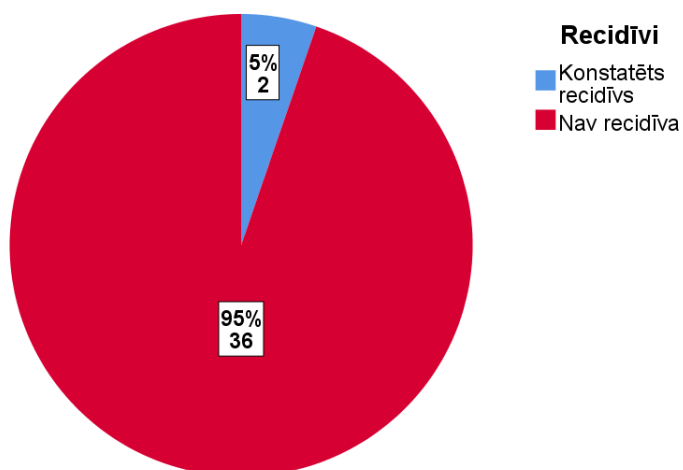
Pie zemākas diferenciācijas pakāpes mirstības biežums palielinās, līdz ar to dzīvildze saīsinās.



5.attēls Diferenciācijas pakāpe ietekme uz mirstību

Lokālu krūts vēža recidīvu biežums

No 38 pacientēm lokāli krūts vēža biežums ir tikai 5% gadījumā. 95% gadījumā no pētāmajām pacientēm piecu gadu dzīvildzes laikā nav konstatēts recidīvs.



6.attēls Lokāli izplatīta krūts vēža recidīvu biežums pēc radikālas operācijas

Diskusija

Mūsdienās krūts vēzis joprojām ierindojas pirmajā vietā un Eiropā pēdējie dati liecina, ka tas sasniedz līdz 29,2% sievietēm no visiem vēža gadījumiem (Dafni et al., 2019). Savukārt, atsaucoties par pēdējiem datiem Latvijā, slimību profilakses un kontroles centra pēdējie 2017. gada dati ziņo, ka konstatēts 1143 jauni krūts vēža gadījumi (SPKC, 2018). Šajā pētījumā tika apskatīti 2015. un 2016. gada pacientes ar pirmreizēji diagnosticētu krūts vēzi.

Latvijā bieži saskarās ar to, ka paciente vēršas pie speciālista, tikai tad, kad sapalpē veidojumu krūtī vai parādās raksturīgie simptomi. Pēc literatūras datiem krūts vēzi sastop arī vīriešiem un tas veido līdz vienam procentam no visiem gadījumiem (Siegel et al., 2017).

Apskatot Latvijas pēdējos zināmos datus, kuri ir apkopoti līdz 2017. gadam, tad vadoties pēc slimību un profilakses kontroles centra krūts vēzi biežāk diagnosticē pirmajā un otrajā stadijā (SPKC, 2018). Arī pētāmajā darbā biežāk pacientēm tika konstatēta I un II stadija, respektīvi var secināt ka Latvijā ir labi un efektīvi rezultāti krūts skrīninga diagnostikā. Lielai daļai pacienšu diagnosticē krūts vēzi sākumstadijās.

Pievēršot uzmanību histoloģiskajam tipam, gan literatūrā, gan pētāmajā darbā, var secināt ka biežāk izplatītākais histoloģiskais tips ir invazīva duktālā karcinoma. Atsaucoties uz An et al (2019) rakstu duktālo karcinomu sastop līdz pat 70-80% no visiem gadījumiem (An et al., 2019). Šajā pētījuma duktālā vēža karcinoma sastādīja 82% no ievāktajiem pacientu datiem.

Balstoties uz pētījumiem no Zangouri et al (2018) darba medullārā karcinomas histoloģisko tipu sastop aptuveni 3-6 % gadījumos (Zangouri et al., 2018). Dotajā pētījumā darbā medullāro karcinomu sastapa 1 pacientam kas veido 3% no visiem pētāmajiem gadījumiem. Zangouri et al (2018) raksta, ka pamatā ir jaunām sievietēm un pamatā izpaužas kā trīskārši negatīvais molekulārais apakštips (Zangouri et al., 2018). Analizējamā darbā pacientes vecums 46 gadi, tas ir periods pirms menopauzes un molekulārais apakštips konstatēts trīskārši negatīvs, kā arī analizējamā darbā tas veidoja 3% no visiem pētāmajiem pacientiem.

Zinātniskajā darbā iegūstot limfmezgla attiecības rezultātus, tos aprēķinot ir novērots, ka labāki rezultāti ir zema riska pacientēm, kur koeficients ir zem $<0,20$ kopumā nenovēro pacientēm slimības progresiju. Šo faktu arī apstiprina zinātniskie raksti no Tonello et al (2019), ka ar limfmezgla attiecības koeficientu, kurš ir $<0,20$ norāda uz augstu kopējo dzīvildzi bez slimību progresijas (Tonello et al., 2019).

Zinātniski pētnieciskajā darbā veicot korelāciju starp limfmezglu attiecību un piecu gadu dzīvildzi statistiski nenozīmīga, bet ir vāji ticama pēc Spīrmena korelācijas testa. Pēc Kolmogorova Smirnova metodes tas neuzrādīja ticamus rezultātus, tāpēc tika pielietots Spīrmera korelācijas testa metodes, rezultātā pierādās statistiski vāji ticami rezultāti ($r_s(38) =$

0.220, $p = 0.183$). Šis “ r_s ” koeficients ir starp zemu un vidēju, r_s :vērtības nozīmē: 10 – mazs, .30 – vidējs, .50 – liels. Šie dati varētu būt precīzāki ja būtu atlasīts lielāks pacientu skaits. Autora *Tonello et al* (2019) rakstā zema riska 10 gadu dzīvildze sasniedz līdz 75%, attiecīgi vidēja riska vērtība 0,21-0,65- 63% un augsta riska >0,65 -40% (Tonello et al., 2019b). Atsaucoties uz *Tonello* (2019) publikācijas analīzi var secināt, jo augstāka ir pozitīvo limfmezglu attiecības koeficients, jo īsāka kļūst pacientu dzīvildze (Tonello et al., 2019b).

Atsaucoties uz rakstu *Vinh-Hung et al* (2010) tad šajā pētījumā tika noteikts ka palielinoties limfmezglu attiecībai ar vecumu tas saistās ar trīs reizes augstāku krūts vēža nāves risku un septiņas reizes lielāku kopējās mirstības riska attiecību (Vinh-Hung et al., 2010). Dotajā pētījumā limfmezglu attiecība pret dzīvildzi nav statistiski nozīmīga, taču tā ir ar pozitīvu pieaugumu ($p < 0,001$), pozitīva korelācija r_s (38) = 0.189 novēro vāju korelāciju. To var attiecināt uz to, ka pētījumā ir maz izmeklējamu pacientu.

Analizējot molekulāros subtipus pēc literatūras avotiem biežākais apakštips ir Luminālais A. Luminālais B molekulārais apakštīpa biežums sasniedz ap 40% no visiem gadījumiem (Fragomeni et al., 2018). Salīdzinot Luminālo A un Luminālo B apakštīpus var secināt, ka pacientēm ar Luminālo A apakštīpu prognoze ir labvēlīga salīdzinājuma no Lumināla B apakštīpa, līdz ar to šis tips attīstās daudz ātrāk nekā Luminālais A. Dotajā zinātniskajā darbā Luminālais B veido 87% no visiem gadījumiem un Luminālais A tikai 3%. Savukārt Luminālajam B apakštīpam mirstības biežums ir vislielākais (71%), kas nav statistiski nozīmīgs ($p > 0,05$). To var attiecināt, ka pacientu kohorta nav liela.

Waheed A. Oluogun et al (2019) viņu pētījumā var secināt ka pamatā krūts vēža onkoloģiskās diferenciācijas pakāpe bija *grade 2*. Šajā pētījumā teikts, ka krūts vēzi ar *grade 2* diferenciācijas pakāpi sastop 71% gadījumā un trešā diferenciācijas pakāpe jeb *grade 3* - 20% (Waheed A. Oluogun et al., 2019). Savukārt pētāmajā darbā teorētiskā informācija sakrīt ar iegūto un pamatā veido *grade 2* onkoloģiskā diferenciācijas pakāpe, kura veido 74% no visiem analizējamiem pacientiem. 17% no visiem gadījumiem veido trešā diferenciācijas pakāpe. Analizējot literatūras avotus ir zināms ka diferenciācijas pakāpe *grade 3* piemīt ļaundabīga audzēja šūnu atipija, kura proliferē ļoti ātri. Dotajā zinātniskajā darbā pacienti atlasīti ar lokālu krūts vēzi, šo pakāpi var definēt ar strauju šūnu dalīšanos un proliferāciju, tas rezultējas ar to, ka krūts audzēju jau identificē lokālā formā. Mirstības biežums onkoloģiskai krūts vēža diferenciācijas trešajai pakāpei ir visaugstākais 33%, taču otrai diferenciācijas pakāpei mirstība sasniedz 18%. Var secināt, ka pie zemākas diferenciācijas pakāpes mirstības biežums ir lielāks.

Savukārt atsaucoties uz *Vieira et al* (2016) avotu piecu gadu dzīvildzi vērtēja pacientiem ar lokāli izplatītu krūts vēzi pēc orgānu saglabājošās operācijas sasniedza līdz 76,5% (Vieira et al., 2016). Pašreizējā zinātniskajā darbā piecu gadu dzīvildzi pacientes sasniegušas 82%

gadījumā bez recidīva no analizētajiem pacientēm, taču 3% no pētāmajiem pacientiem bija konstatēts recidīvs.

Cobain et al (2016) literatūras apskatā ar krūts vēzi pacientu vidējais vecums veido 48 gadus (*Cobain et al.*, 2016). Analizējot pētāmā darba pacientu datus, tad vidējais vecums veido 62,68 gadi. Savukārt, biežākā pacientu grupa ir no 51-60 gadu vecuma, saslimšana ar lokālu krūts vēzi un veido 32% un otrā biežākā vecuma grupa bija 41-50 gadu vecuma to veido 21% un vidējais vecums pētāmajām pacientēm ir 47 gadi. Tas ir svarīgi, jo šī vecuma grupa atrodas zem 50 un Latvijā tā nav iekļauta krūts vēža skrīnigprogrammā. Šī vecuma grupa ir specifiska ar to, ka jaunām sievietēm krūts vēzis ir daudz agresīvāks ar retākiem histoloģiskajiem tipiem un nelabvēlīgiem molekulāriem apakštipiem, piemēram, trīskāršais negatīvais apakštips. Jau iepriekš minēts, ka 3% veido medullārā karcinoma ar trīskārši negatīvo apakštipu un pacientes vecums ir 46 gadi un šādam vecumam nepienākas krūts vēža skrīninga programma.

Autors *El Sisi et al* (2019) savā rakstā min par pacienta lokāli izplatītā krūts vēža vidējo tumora izmēru, kas aptuveni ir 4,65 cm (*el Sisi et al.*, 2019). Dotajā pētījumā vidējais audzēja izmērs veido 2,66 cm.

Atsaucoties uz literatūras avota rakstu autora *Tasoulis* rakstā teikts, ka pēc neadjuvantas ķīmijterapijas, kā arī pēc krūts saglabājošās operācijas piecu gadu laikā lokālu recidīvu pacientēm novēroja līdz 10,4% gadījumā (*Apte et al.*, 2021). Pētījumā analizējamajām pacientēm tikai divām ir konstatēts lokāls. Taču pēc neadjuvantas ķīmijterapijas pamatā sasniedz piecu gadu dzīvildzi..

Mūsdienās ļoti svarīgs arī estētiskais efekts, šobrīd tas ietekmē pacienta psiholoģisko, garīgo un fizisko stāvokli. Savukārt pateicoties zinātnei šobrīd ir iespējams veikt krūts saglabājošās operācijas, kas dod teicamus onkoloģiskos rezultātus un izcilu kosmētisko efektu. Kā arī pateicoties onkoplastikas metodei ir iespējams veikt krūts rekonstrukcijas.

Papildus no autora *Sun* (2017) pētāmā darbā izvērtēja, ka ar orgānu saglabājošu operācijas palīdzību, bez saslimstības izdzīvošana ir daudz augstāka (vispārējā izdzīvošana = 2.35; 95%, $p < .01$) ar lokāli izplatītu vēzi nekā pacientiem, kurām tika veikta mastektomija (*Y. Sun et al.*, 2017).

Secinājumi

1. Limfmezglu attiecība ietekmē pacientu dzīvildzi- jo lielāka pozitīvo limfmezglu attiecība, jo dzīvildze ir īsāka, Vāja bet pozitīva korelācija ($r_s(38) = 0.220, p = 0.183$).
2. Vecums ietekmē limfmezglu attiecību – jo vecāks pacients, jo augstāka limfmezglu attiecība vāja bet pozitīva korelācija ($r_s = r_s(38) = 0.189$).
3. Luminālais B apakštips veido 87% gadījumu lokāli izplatīta krūts vēža pacientiem. Šim apakštipam mirstības biežums ir vislielākais (71%), kas nav statistiski nozīmīgs ($p > 0,05$).
4. Pacientiem ar diferenciācijas pakāpi (*Grade – 3*)mirstības biežums ir 33% gadījumu. Jo zemāka diferenciācijas pakāpe, jo lielāka ir pacienta mirstība
5. Piecu gadu dzīvildze bez slimības progresijas ir 82% gadījumu. Krūts vēža pacienšu orgānu saglabājošā ķirurģiskā ārstēšana ar lokāli izplatītu krūts vēzi rezultējas ar drošu metodi.

Pateicība

Vēlos izteikt milzīgu pateicību saviem darba vadītājiem Dr. Mihailam Timofejevam un Dr. Marijai Petrovičai par lielo atsaucību iedrošinājumu un motivāciju. Paldies par veiksmīgu sadarbību.

Literatūras avoti

- Ai, X., Liao, X., Wang, M., Hu, Y., Li, J., Zhang, Y., Tang, P., & Jiang, J. (2020). Prognostic value of lymph node ratio in breast cancer patients with adequate pathologic evidence after neoadjuvant chemotherapy. *Medical Science Monitor*, 26. <https://doi.org/10.12659/MSM.922420>
- Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. In *Biological Research* (Vol. 50, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>
- Albeshan, S. M., Hossain, S. Z., Mackey, M. G., & Brennan, P. C. (2020). Can Breast Self-examination and Clinical Breast Examination Along With Increasing Breast Awareness Facilitate Earlier Detection of Breast Cancer in Populations With Advanced Stages at Diagnosis? In *Clinical Breast Cancer* (Vol. 20, Issue 3, pp. 194–200). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2020.02.001>
- Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., Meyer, L., Gress, D. M., Byrd, D. R., & Winchester, D. P. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 93–99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
- An, J., Yoo, Y., Kim, H. G., Woo, J., Lee, K. E., Kwon, H., Lim, W., Sung, S. H., Paik, N. S., & Moon, B. I. (2019). Human epidermal growth factor receptor 2-subtype invasive ductal carcinoma recurring as basal-human epidermal growth factor receptor 2-subtype squamous cell carcinoma. *Journal of Breast Cancer*, 22(3), 484–490. <https://doi.org/10.4048/jbc.2019.22.e31>
- Anampa, J., Makower, D., & Sparano, J. A. (2015). Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: An overview. In *BMC Medicine* (Vol. 13, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0439-8>
- Andrejs Srebnijs. (2015). *KRŪTS VĒŽAMOLEKULĀRO SUROGĀTAPAKŠTIPUKLĪNISKI MORFOLOĢISKAIS RAKSTUROJUMS SIEVIETĒM LATVIJĀ UNTO SAISTĪBAAR ĶIRURĢISKĀS ĀRSTĒŠANAS VEIDA IZVĒLI UN REZULTĀTIEM.*
- Apte, A., Marsh, S., Chandrasekharan, S., & Chakravorty, A. (2021). Avoiding breast cancer surgery in a select cohort of complete responders to neoadjuvant chemotherapy: The long-term outcomes. *Annals of Medicine and Surgery*, 66. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102380>
- Arthur, D. W., Winter, K. A., Kuerer, H. M., Haffty, B., Cuttino, L., Todor, D. A., Anne, P. R., Anderson, P., Woodward, W. A., McCormick, B., Cheston, S., Sahijdak, W. M., Canaday, D., Brown, D. R., Currey, A., Fisher, C. M., Jagsi, R., Moughan, J., & White, J. R. (2020). Effectiveness of Breast-Conserving Surgery and 3-Dimensional Conformal Partial Breast Reirradiation for Recurrence of Breast Cancer in the Ipsilateral Breast: The NRG Oncology/RTOG 1014 Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 6(1), 75–82. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4320>
- Autier, P., & Boniol, M. (2018). Mammography screening: A major issue in medicine. *European Journal of Cancer*, 90, 34–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.11.002>
- Bharti Rathore. (2022). *Ferri's Clinical Advisor 2022*. Elsevier.
- Caglar, H. B. (2017). Partial-Breast Irradiation - Current Situation with Evidence. *Journal of Breast Health*, 13(1), 1–4. <https://doi.org/10.5152/tjbh.2016.3338>
- Chang, W. T., Chen, P. W., Lin, H. W., Lin, S. H., & Li, Y. H. (2021). Risks of trastuzumab-related cardiotoxicity in breast cancer patients in Taiwan. *ESC Heart Failure*, 8(6), 5149–5158. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13591>

- Chen, K., Liu, J., Zhu, L., Su, F., Song, E., & Jacobs, L. K. (2015). Comparative effectiveness study of breast-conserving surgery and mastectomy in the general population: A NCDB analysis. In *Oncotarget* (Vol. 6, Issue 37). www.impactjournals.com/oncotarget/
- Chen, Z., Yang, J., Li, S., Lv, M., Shen, Y., Wang, B., Li, P., Yi, M., Zhao, X., Zhang, L., Wang, L., & Yang, J. (2017). Invasive lobular carcinoma of the breast: A special histological type compared with invasive ductal carcinoma. *PLoS ONE*, *12*(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182397>
- Cobain, E. F., Milliron, K. J., & Merajver, S. D. (2016). Updates on breast cancer genetics: Clinical implications of detecting syndromes of inherited increased susceptibility to breast cancer. In *Seminars in Oncology* (Vol. 43, Issue 5, pp. 528–535). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2016.10.001>
- Colakovic, N., Zdravkovic, D., Skuric, Z., Mrda, D., Gacic, J., & Ivanovic, N. (2018). Intraoperative ultrasound in breast cancer surgery-from localization of non-palpable tumors to objectively measurable excision. *World Journal of Surgical Oncology*, *16*(1). <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1488-1>
- Cook, N., Batt, J., & Fowler, C. (2020). Symptomatic Breast Cancers and Why Breast Pain May not Always Need Clinical Review. *European Journal of Breast Health*, *16*(4), 267–269. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2020.5730>
- Dafni, U., Tsourti, Z., & Alatsathianos, I. (2019). Breast cancer statistics in the european union: Incidence and survival across european countries. In *Breast Care* (Vol. 14, Issue 6, pp. 344–353). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000503219>
- de Placido, S., Gallo, C., de Laurentiis, M., Bisagni, G., Arpino, G., Sarobba, M. G., Riccardi, F., Russo, A., del Mastro, L., Cogoni, A. A., Cognetti, F., Gori, S., Foglietta, J., Frassoldati, A., Amoroso, D., Laudadio, L., Moscetti, L., Montemurro, F., Verusio, C., ... Zoboli, A. (2018). Adjuvant anastrozole versus exemestane versus letrozole, upfront or after 2 years of tamoxifen, in endocrine-sensitive breast cancer (FATA-GIM3): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *19*(4), 474–485. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30116-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30116-5)
- Desmedt, C., Zoppoli, G., Gundem, G., Pruneri, G., Larsimont, D., Fornili, M., Fumagalli, D., Brown, D., Rothé, F., Vincent, D., Kheddoumi, N., Rouas, G., Majjaj, S., Brohée, S., van Loo, P., Maisonneuve, P., Salgado, R., van Brussel, T., Lambrechts, D., ... Sotiriou, C. (2016). Genomic Characterization of Primary Invasive Lobular Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *34*(16), 1872–1880. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.0334>
- Dr.habil.med. Dace Baltiņa. (2012). *Informācija pacientēm un piederīgajiem KRŪTS VĒZIS?*
- Duffy, S. W., Tabár, L., Yen, A. M. F., Dean, P. B., Smith, R. A., Jonsson, H., Törnberg, S., Chen, S. L. S., Chiu, S. Y. H., Fann, J. C. Y., Ku, M. M. S., Wu, W. Y. Y., Hsu, C. Y., Chen, Y. C., Svane, G., Azavedo, E., Grundström, H., Sundén, P., Leifland, K., ... Chen, T. H. H. (2020). Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. *Cancer*, *126*(13), 2971–2979. <https://doi.org/10.1002/cncr.32859>
- el Sisi, A. A., Hagag, M. G., & Hegazi, M. G. (2019). Role of conservative breast surgery in locally advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *International Surgery Journal*, *6*(2), 459. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20190092>
- Fragomeni, S. M., Sciallis, A., & Jeruss, J. S. (2018). Molecular Subtypes and Local-Regional Control of Breast Cancer. In *Surgical Oncology Clinics of North America* (Vol. 27, Issue 1, pp. 95–120). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.08.005>
- Francis, P. A., Regan, M. M., Fleming, G. F., Láng, I., Ciruelos, E., Bellet, M., Bonnefoi, H. R., Climent, M. A., da Prada, G. A., Burstein, H. J., Martino, S., Davidson, N. E., Geyer, C. E., Walley, B. A., Coleman, R., Kerbrat, P., Buchholz, S., Ingle, J. N., Winer, E. P., ... Gelber, R. D. (2015). Adjuvant

Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(5), 436–446. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1412379>

- Freeman, M. D., Gopman, J. M., & Salzberg, C. A. (2018). The evolution of mastectomy surgical technique: From mutilation to medicine. In *Gland Surgery* (Vol. 7, Issue 3, pp. 308–315). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/gs.2017.09.07>
- Genuino, A. J., Chaikledkaew, U., The, D. O., Reungwetwattana, T., & Thakkinstian, A. (2019). Adjuvant trastuzumab regimen for HER2-positive early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12(8), 815–824. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1637252>
- Giuliano, A. E., Connolly, J. L., Edge, S. B., Mittendorf, E. A., Rugo, H. S., Solin, L. J., Weaver, D. L., Winchester, D. J., & Hortobagyi, G. N. (2017). Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(4), 290–303. <https://doi.org/10.3322/caac.21393>
- Hammer, C., Maduro, J. H., Bantema-Joppe, E. J., van der Schaaf, A., van der Laan, H. P., Langendijk, J. A., & Crijns, A. P. G. (2017). Radiation-induced fibrosis in the boost area after three-dimensional conformal radiotherapy with a simultaneous integrated boost technique for early-stage breast cancer: A multivariable prediction model. *Radiotherapy and Oncology*, 122(1), 45–49. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.10.006>
- He, M. Y., Rancoule, C., Rehailia-Blanchard, A., Espenel, S., Trone, J. C., Bernichon, E., Guillaume, E., Vallard, A., & Magné, N. (2018). Radiotherapy in triple-negative breast cancer: Current situation and upcoming strategies. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 131, pp. 96–101). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.09.004>
- Houcheimi, E. B. (2016). Evolution of radical mastectomy for breast cancer. In *Journal of Medicine and Life* (Vol. 9).
- Johnson, K. S., Conant, E. F., & Soo, M. S. (2021). Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. In *Journal of Breast Imaging* (Vol. 3, Issue 1, pp. 12–24). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/jbi/wbaa110>
- Kavanagh, A. M., Giles, G. G., Mitchell, H., & Cawson, J. N. (2000). *The sensitivity, specificity, and positive predictive value of screening mammography and symptomatic status*. www.jmedscreen.com
- Koo, M. M., von Wagner, C., Abel, G. A., McPhail, S., Rubin, G. P., & Lyratzopoulos, G. (2017). Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiology*, 48, 140–146. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.04.010>
- Li, F., Ma, L., Geng, C., Liu, C., Deng, H., Yue, M., Ding, Y., Wang, X., & Liu, Y. (2018). Analysis of the relevance between molecular subtypes and efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer as well as its prognostic factors. *Pathology Research and Practice*, 214(8), 1166–1172. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.06.010>
- Lima, K. M. L. de B., Pereira, A. A. L., de Freitas, T. B., Silva, S. B., Carvalho, H. de A., Mano, M. S., & Marta, G. N. (2019). Patterns of post-operative irradiation in breast cancer patients submitted to neoadjuvant chemotherapy. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 24(1), 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2018.11.002>
- Malmartel, A., Tron, A., & Caulliez, S. (2019). Accuracy of clinical breast examination's abnormalities for breast cancer screening: cross-sectional study. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 237, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.04.003>

- Mann, R. M., Kuhl, C. K., & Moy, L. (2019). Contrast-enhanced MRI for breast cancer screening. In *Journal of Magnetic Resonance Imaging* (Vol. 50, Issue 2, pp. 377–390). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jmri.26654>
- MARTA SANTOS, ARLA CORREIA-GOMES, RICARDO MARCOS, & ANDREIA SANTOS. (2015). Value of the Nottingham Histological Grading Parameters and Nottingham Prognostic Index in Canine Mammary Carcinoma. *ANTICANCER RESEARCH*.
- Martin, A.-M., & Weber, B. L. (n.d.). *Genetic and Hormonal Risk Factors in Breast Cancer RISK FACTORS AND BREAST CANCER SUSCEPTIBILITY*. <https://academic.oup.com/jnci/article/92/14/1126/2905862>
- McKittrick, G., Shepherd, P., & Gilleece, T. (2021). Management of breast cancer: An overview for therapeutic radiographers. *Journal of Radiotherapy in Practice*, 20(1), 99–107. <https://doi.org/10.1017/S1460396920000011>
- Metodiskais materials_Kruts Vezis_ profilakse undiagnostika_aktualizets.* (2022). 10–15.
- Nachtigal, E., LoConte, N. K., Kerch, S., Zhang, X., & Parkes, A. (2020). Variation in Breast Cancer Screening Recommendations by Primary Care Providers Surveyed in Wisconsin. *Journal of General Internal Medicine*, 35(9), 2553–2559. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05922-y>
- Ngan, T. T., Nguyen, N. T. Q., van Minh, H., Donnelly, M., & O'Neill, C. (2020). Effectiveness of clinical breast examination as a 'stand-alone' screening modality: an overview of systematic reviews. *BMC Cancer*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07521-w>
- Pāvels Srebnis. (2021). KRŪTS DZIEDZERU REKONSTRUKCIJU REZULTĀTU NOVĒRTĒJUMS PĒC MASTEKTOMIJAS RĪGAS AUSTRUMU KLĪNISKĀS UNIVERSITĀTES SLIMNĪCĀ NO 2011.–2020. GADAM. *Diplomdarbs*.
- Prochowski lamurri, A., Ponziani, M., Macchini, M., Fogante, M., Pistelli, M., de Lisa, M., Berardi, R., & Giuseppetti, G. M. (2018). Evaluation of Multifocality and Multicentricity With Breast Magnetic Resonance Imaging in Each Breast Cancer Subtype. *Clinical Breast Cancer*, 18(2), e231–e235. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.10.012>
- Purushotham, A. D., Britton, T. M. B., Klevesath, M. B., Chou, P., Agbaje, O. F., & Duffy, S. W. (2007). Lymph node status and breast cancer-related lymphedema. *Annals of Surgery*, 246(1), 42–45. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000259390.51203.7b>
- Rabe, K., Snir, O. L., Bossuyt, V., Harigopal, M., Celli, R., & Reisenbichler, E. S. (2019). Interobserver variability in breast carcinoma grading results in prognostic stage differences. *Human Pathology*, 94, 51–57. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.09.006>
- Radhakrishna, S., Agarwal, S., Parikh, P. M., Kaur, K., Panwar, S., Sharma, S., Dey, A., Saxena, K. K., Chandra, M., & Sud, S. (2018). Role of magnetic resonance imaging in breast cancer management. *South Asian Journal of Cancer*, 07(02), 069–071. https://doi.org/10.4103/sajc.sajc_104_18
- Ravi, C., & Rodrigues, G. (2012). Accuracy of Clinical Examination of Breast Lumps in Detecting Malignancy: A Retrospective Study. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 3(2), 154–157. <https://doi.org/10.1007/s13193-012-0151-5>
- Ren, Y. X., Hao, S., Jin, X., Ye, F. G., Gong, Y., Jiang, Y. Z., & Shao, Z. M. (2019). Effects of adjuvant chemotherapy in T1N0M0 triple-negative breast cancer. *Breast*, 43, 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2018.11.011>
- Rezvani, A., Zahergivar, A., Iranpour, P., Akrami, M., & Kazemi, S. (2018). Diagnostic accuracy of axillary ultrasonography compared with intra-operative pathological findings in patients with breast

- cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 19(12), 3615–3621. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2018.19.12.3615>
- Richie, R. C., & Swanson, J. O. (2003). Breast Cancer: A Review of the Literature. In *Journal of Insurance Medicine J Insur Med* (Vol. 35).
- Romero, P., Benhamo, V., Denizaut, G., Fuhrmann, L., Berger, F., Manié, E., Bhalshankar, J., Vacher, S., Laurent, C., Marangoni, E., Gruel, N., MacGrogan, G., Rouzier, R., Delattre, O., Popova, T., Reyal, F., Stern, M. H., Stoppa-Lyonnet, D., Marchiò, C., ... Vincent-Salomon, A. (2018). Medullary Breast Carcinoma, a Triple-Negative Breast Cancer Associated with BCLG Overexpression. *American Journal of Pathology*, 188(10), 2378–2391. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.06.021>
- Santos Aragon, L. N., & Soto-Trujillo, D. (2021). Effectiveness of Tomosynthesis Versus Digital Mammography in the Diagnosis of Suspicious Lesions for Breast Cancer in an Asymptomatic Population. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.13838>
- Savaridas, S. L., Bristow, G. D., & Cox, J. (2016). Invasive Lobular Cancer of the Breast: A Pictorial Essay of Imaging Findings on Mammography, Sonography, and Magnetic Resonance Imaging. In *Canadian Association of Radiologists Journal* (Vol. 67, Issue 3, pp. 263–276). Canadian Medical Association. <https://doi.org/10.1016/j.carj.2015.09.007>
- Shah, C., Bauer-Nilsen, K., McNulty, R. H., & Vicini, F. (2020). Novel radiation therapy approaches for breast cancer treatment. In *Seminars in Oncology* (Vol. 47, Issue 4, pp. 209–216). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.05.003>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2017). Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>
- Singh, D., & Mandal, A. (2020). The prognostic value of lymph node ratio in survival of non-metastatic breast carcinoma patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 184(3), 839–848. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05885-y>
- Sood, R., Rositch, A. F., Shakoor, D., Ambinder, E., Pool, K.-L., Pollack, E., Mollura, D. J., Mullen, L. A., & Harvey, S. C. (2019). Ultrasound for Breast Cancer Detection Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Global Oncol*. <https://doi.org/10.1200/JGO.19>
- Sousa, C., Cruz, M., Neto, A., Pereira, K., Peixoto, M., Bastos, J., Henriques, M., Roda, D., Marques, R., Miranda, C., Melo, G., Sousa, G., Figueiredo, P., & Alves, P. (2020). Neoadjuvant radiotherapy in the approach of locally advanced breast cancer. *ESMO Open*, 4. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000640>
- Sparano, J. A., Gray, R. J., Makower, D. F., Pritchard, K. I., Albain, K. S., Hayes, D. F., Geyer, C. E., Dees, E. C., Perez, E. A., Olson, J. A., Zujewski, J., Lively, T., Badve, S. S., Saphner, T. J., Wagner, L. I., Whelan, T. J., Ellis, M. J., Paik, S., Wood, W. C., ... Sledge, G. W. (2015). Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(21), 2005–2014. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510764>
- SPKC. (2018). Slimību profilakses un kontroles centra statistikas dati. https://statistika.spkc.gov.lv/pxweb/lv/Health/Health_Saslimstiba_Slimibu_Izplatiba_Onkologija_ONKO060_2018.px/chart/chartViewColumn/ (skatīts: 12.05.2022)
- Sultania, M., Kataria, K., Srivastava, A., Misra, M. C., Parshad, R., Dhar, A., Hari, S., & Thulkar, S. (2017). Validation of Different Techniques in Physical Examination of Breast. *Indian Journal of Surgery*, 79(3), 219–225. <https://doi.org/10.1007/s12262-016-1470-5>
- Sun, Y., Liao, M., He, L., & Zhu, C. (2017). Comparison of breast-conserving surgery with mastectomy in locally advanced breast cancer after good response to neoadjuvant chemotherapy. In *Medicine*

- (United States) (Vol. 96, Issue 43). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008367>
- Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P. P., & Zhu, H. P. (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. In *International Journal of Biological Sciences* (Vol. 13, Issue 11, pp. 1387–1397). Ivyspring International Publisher. <https://doi.org/10.7150/ijbs.21635>
- Thompson, A. M., & Moulder-Thompson, S. L. (2012). Neoadjuvant treatment of breast cancer. *Annals of Oncology*, 23(SUPPL. 10). <https://doi.org/10.1093/annonc/mds324>
- Tonello, F., Bergmann, A., Abrahao, K. de S., Sales de Aguiar, S., Adeodato Bello, M., & Santos Thuler, L. C. (2019a). Impact of Number of Positive Lymph Nodes and Lymph Node Ratio on Survival of Women with Node-Positive Breast Cancer. *European Journal of Breast Health*, 15(2), 76–84. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2019.4414>
- Tonello, F., Bergmann, A., Abrahao, K. de S., Sales de Aguiar, S., Adeodato Bello, M., & Santos Thuler, L. C. (2019b). Impact of Number of Positive Lymph Nodes and Lymph Node Ratio on Survival of Women with Node-Positive Breast Cancer. *European Journal of Breast Health*, 15(2), 76–84. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2019.4414>
- Vieira, R. A. da C., Carrara, G. F. A., Scapulato Neto, C., Morini, M. A., Brentani, M. M., & Folgueira, M. A. A. K. (2016). The role of oncoplastic breast conserving treatment for locally advanced breast tumors. A matching case-control study. *Annals of Medicine and Surgery*, 10, 61–68. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2016.08.001>
- Vinh-Hung, V., Joseph, S. A., Coutty, N., Ly, B. H., Vlastos, G., & Nguyen, N. P. (2010). Age and Axillary Lymph Node Ratio in Postmenopausal Women with T1-T2 Node Positive Breast Cancer. *The Oncologist*, 15(10), 1050–1062. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0044>
- Waheed A. Oluogun, Kamoru A. Adedokun, Musiliu A. Oyenike, & Oluwaseyi A. Adeyeba. (2019). *Histological classification, grading, staging, and prognostic indexing of female breast cancer in an African population: A 10-year retrospective study*.
- Weigelt, B., Geyer, F. C., & Reis-Filho, J. S. (2010). Histological types of breast cancer: How special are they? In *Molecular Oncology* (Vol. 4, Issue 3, pp. 192–208). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2010.04.004>
- Wennstig, A.-K., Garmo, H., Wadsten, L., Lagerqvist, B., Fredriksson, I., Holmberg, L., Blomqvist, C., Nilsson, G., & Sund, M. (2022). Risk of coronary stenosis after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Strahlentherapie Und Onkologie*. <https://doi.org/10.1007/s00066-022-01927-0>
- Wernli, K. J., Callaway, K. A., Henderson, L. M., Kerlikowske, K., Lee, J. M., Ross-Degnan, D., Wallace, J. K., Wharam, J. F., Zhang, F., & Stout, N. K. (2020). Trends in screening breast magnetic resonance imaging use among US women, 2006 to 2016. *Cancer*, 126(24), 5293–5302. <https://doi.org/10.1002/cncr.33140>
- Werutsky, G., Untch, M., Hanusch, C., Fasching, P. A., Blohmer, J. U., Seiler, S., Denkert, C., Tesch, H., Jackisch, C., Gerber, B., Schneeweiss, A., Link, T., Krug, D., Huober, J., Rhiem, K., Kühn, T., Vladimirova, V., Nekljudova, V., & Loibl, S. (2020). Locoregional recurrence risk after neoadjuvant chemotherapy: A pooled analysis of nine prospective neoadjuvant breast cancer trials. *European Journal of Cancer*, 130, 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.015>
- Whelan, T. J., Olivetto, I. A., Parulekar, W. R., Ackerman, I., Chua, B. H., Nabid, A., Vallis, K. A., White, J. R., Rousseau, P., Fortin, A., Pierce, L. J., Manchul, L., Chafe, S., Nolan, M. C., Craighead, P., Bowen, J., McCready, D. R., Pritchard, K. I., Gelmon, K., ... Levine, M. N. (2015). Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(4), 307–316. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1415340>

- William J. Gradishar, M., & Meena S. Moran, M.-C. (2022). breast_cancer_guidline. *Guidline*.
- WJ, H., AS, E., JS, R., C, P., & DH, B. (2021). Rates of margin positive resection with breast conservation for invasive breast cancer using the NCDB. *Breast*, 60, 86–89. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.08.012>
- Yee, C., Wang, K., Asthana, R., Drost, L., Lam, H., Lee, J., Vesprini, D., Leung, E., DeAngelis, C., & Chow, E. (2018). Radiation-induced Skin Toxicity in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Trials. In *Clinical Breast Cancer* (Vol. 18, Issue 5, pp. e825–e840). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.06.015>
- Yersal, O., & Barutca, S. (2014). Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. In *World Journal of Clinical Oncology* (Vol. 5, Issue 3, pp. 412–424). Baishideng Publishing Group Co., Limited. <https://doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.412>
- Youssef, M. M. G., Namour, A., Youssef, O. Z., & Morsi, A. (2018). Oncologic and Cosmetic Outcomes of Oncoplastic Breast Surgery in Locally Advanced Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy, Experience from a Developing Country. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 9(3), 300–306. <https://doi.org/10.1007/s13193-017-0689-3>
- Zangouri, V., Akrami, M., Tahmasebi, S., Talei, A., Ghaeini Hesaroeih, A., Hosseini, S., & Hesaroeih, A. G. (2018). Medullary Breast Carcinoma and Invasive Ductal Carcinoma: A Review Study. In *J Med Sci* (Vol. 43, Issue 4).

Pielikums

1.Pielikums Ētikas komitejas atzinums



Darbojas saskaņā ar SHK LKP noteikumiem

Nr.47/2021
02.12.2021.
Rīgā

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas

ATZINUMS

Pētījuma nosaukums: Metastātisko un kopējo limfmezglu skaita attiecība operētām no 2015. līdz 2016. gadam krūts vēža pacientēm un to saistība ar slimības ietekmi

Pētījuma pieteikuma iesniedzējs: Lidiya Viktorija Artiševska

Mācību iestāde, studiju programma: LU rezidentūra

Ētikas komiteja, izvērtējot zinātniskā pētījuma atbilstību ētikas prasībām,
 nolēma:

Apstiprināt X ; apstiprināt ar piebīdēm ___ ; neapstiprināt ___ .

Aicinām pētījuma vadītāju sadarboties ar datu pārziņi, lai pārlicinātos, ka personas datu apstrāde atbilst Latvijas normatīvajos aktos noteiktām prasībām.

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu
Ētikas komitejas priekšsēdētājs Roberts Stašinskis

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Diplomdarbs

” _____

_____”

izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors/e: _____
(vārds, uzvārds) (paraksts) (datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs/a: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents/e: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____
(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____
(paraksts)

Diplomdarbs aizstāvēts II līmeņa profesionālās augstākās izglītības studiju programmas „Ārstniecība” Valsts pārbaudījumu komisijas sēdē _____ 2022., prot. Nr. _____.

Komisijas sekretārs/e: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts)