

LATVIJAS UNIVERSITĀTE



ANDREJS SREBNIJS

**KRŪTS VĒŽA
MOLEKULĀRO SUROGĀTAPAKŠTIPU
KLĪNISKI MORFOLOĢISKAIS RAKSTUROJUMS
SIEVIETĒM LATVIJĀ UN TO SAISTĪBA
AR ĶIRURĢISKĀS ĀRSTĒŠANAS VEIDA IZVĒLI
UN REZULTĀTIEM**

PROMOCIJAS DARBS

Doktora grāda iegūšanai medicīnas nozarē

Apakšnozare: Onkoloģija un hematoloģija

Rīga – 2015

Latvijas Universitāte
Medicīnas fakultāte

ANDREJS SREBNIJS

**KRŪTS VĒŽA
MOLEKULĀRO SUROGĀTAPAKŠTIPU
KLĪNISKI MORFOLOĢISKAIS RAKSTUROJUMS
SIEVIETĒM LATVIJĀ UN TO SAISTĪBA
AR ĶIRURGISKĀS ĀRSTĒŠANAS VEIDA IZVĒLI
UN REZULTĀTIEM**

PROMOCIJAS DARBS

Doktora grāda iegūšanai medicīnas nozarē

Apakšnozare: Onkoloģija un hematoloģija

Rīga – 2015

Promocijas darbs izstrādāts
Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes Onkoloģijas katedrā un
Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centrā
laika posmā no 2009. gada līdz 2014. gadam

Promocijas darbs realizēts ar Eiropas Sociālā Fonda atbalstu



LATVIJAS
UNIVERSITĀTE

Eiropas Sociālā Fonda projekts „Atbalsts doktora studijām Latvijas
Universitātē” Nr.2009/0138/IDP/1.1.2.1.2./09/IPIA/VIAA/004

Darbs sastāv no ievada, 8 nodaļām, literatūras saraksta, 1 pielikuma

Darba forma: disertācija medicīnas nozarē, onkoloģijas un hematoloģijas apakšnozarē

Darba zinātniskais vadītājs:

- *Dr. habil. med.*, profesors Uldis Vikmanis
- *Dr. habil. med.* Juris Bērziņš

Darba recenzenti:

- Asoc. profesore Valentīna Gordjušina, LU Medicīnas fakultāte
- Asoc. profesore Simona Doniņa, RSU
- Docents Arvīds Irmejs, RSU Onkoloģijas Institūts

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2015. gada 20. aprīlī plkst. 15.00
Latvijas Universitātes Mazajā aulā
LU Medicīnas nozares promocijas padomes atklātā sēdē

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes Bibliotēkā
Rīgā, Kalpaka bulvārī 4

LU medicīnas zinātņu nozares
promocijas padomes priekšsēdētājs/-a
Dr. med., profesors Valdis Pīrāgs

(paraksts)

promocijas padomes sekretārs/-e
Dr. pharm., docente Kristīne Saleniece

(paraksts)

Anotācija

Krūts vēzis ir visizplatītākā vēža lokalizācija sievietēm visā pasaulē, t.sk. arī Latvijā, kur reģistrē vairāk nekā 1000 jaunu krūts vēža saslimšanas gadījumu gadā.

Operācija bija un joprojām ir galvenais krūts vēža ārstēšanas veids. Ķirurģiskās ārstēšanas metodes turpina pilnveidoties, agrāk izplatīto plašo operāciju (mastektomija, limfadenektomija) vietā mūsdienās biežāk veic mazāk traumatiskās krūts un limfmezglu saudzējošās operācijas, kuru funkcionālie rezultāti ir daudz labāki nekā veco operāciju veidu gadījumos, bet dzīvildze ir identiska. Tomēr operāciju metožu attīstība viena pati vairs nespēj panākt būtisku dzīvildzes uzlabošanu pēc operācijām. Krūts vēža ārstēšana mūsdienās ir multidisciplināras krūts vēža speciālistu komandas darbs, un tālākai ārstēšanas rezultātu uzlabošanai ir nepieciešama labāka vēža bioloģijas izpratne.

Pēdējo 10–15 gadu laikā veiktie gēnu un proteīnu ekspresijas pētījumi ir atklājuši krūts vēža heterogenitāti un ļāvuši izdalīt atsevišķus un principiāli atšķirīgus krūts vēža molekulāros apakštipus. Šo t.s. īsteno jeb oriģinālo krūts vēža molekulāro apakštipu noteikšana ir devusi iespēju mērķtiecīgi izvēlēties individualizētu krūts vēža terapiju.

2011. gadā SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferencē (*St. Gallen Consensus Conference on Early Breast Cancer*) pieņēma rekomendācijas izmantot klīniskajā praksē tā saucamos molekulāros surogātipakštipus, kuru noteikšana ir ekonomiski efektīvāka un tehnoloģiski vienkāršāka nekā oriģinālajiem apakštipiem. Šie molekulārie surogātipakštipi nav pilnīgi identiski, tomēr ir ļoti līdzīgi ar mikročipu metodēm noteiktajiem oriģinālajiem molekulārajiem apakštipiem.

Vairākos publicētos pētījumos tika novērtētas dažādiem krūts vēža molekulārajiem apakštipiem raksturīgās klīniski patoloģiskās īpašības, plaši izpētīta dažādu adjuvantās medikamentozās terapijas veidu rezultātu saistība ar dažādiem molekulārajiem apakštipiem, tomēr ir salīdzinoši maz literatūras avotu par molekulāro apakštipu saistību ar krūts vēža ķirurģiskās ārstēšanas veidiem. Ir pētījumi par lokālu vai lokāli reģionālu recidīvu biežumu pēc krūti saglabājošām operācijām pacientēm ar dažādiem krūts vēža molekulārajiem apakštipiem, it īpaši ar trīskārši negatīvo molekulāro surogātipakštipu, bet literatūrā praktiski nav datu par to, vai krūts vēža molekulārie apakštipi ir ņemami vērā ķirurģiskās ārstēšanas veida plānošanā.

Mūsu uz Latvijas Onkoloģijas centra klīniskās bāzes veiktā retrospektīvā pētījuma mērķis bija analizēt molekulāro surogātipakštipu klīniski patoloģisko raksturojumu un krūts vēža

molekulāro surogātapakštipu korelāciju ar slimības iznākumu atkarībā no ķirurģiskās ārstēšanas veida.

Pētījumā tika iekļauti dati par 588 pacientēm ar pirmreizēji diagnosticētu krūts vēzi, kuras bija operētas Latvijas Onkoloģijas centrā laikā no 2003. gada 1. janvāra līdz 2012. gada 31. decembrim. Dati par pacientēm tika grupēti atbilstoši krūts vēža iedalījumam četros molekulārajos surogātapakštipos saskaņā ar 2011. gada SGCCEBC kritērijiem, vēlāk veicot papildu analīzi, iedalot krūts vēzi piecos molekulārajos surogātapakštipos saskaņā ar jaunajiem 2013. gada SGCCEBC kritērijiem.

Tika analizēti un savstarpēji salīdzināti visu molekulāro surogātapakštipu klīniski patoloģiskie parametri, veikta katra apakštipa attālo ārstēšanas rezultātu (kopējās dzīvildzes un no slimības brīvās dzīvildzes) izpēte un salīdzināšana ar rezultātiem citu molekulāro surogātapakštipu gadījumos atkarībā no operācijas veida.

Pētījuma rezultāti apstiprināja izvirzīto hipotēzi, ka ārstēšanas rezultāti ir atkarīgi no krūts vēža molekulārā surogātapakštipa (piemēram, krūts vēža TN apakštipa gadījumā dzīvildzes rādītāji ir sliktāki nekā citu molekulāro surogātapakštipu gadījumos), bet nav atkarīgi no operācijas apjoma. Tādēļ ir izdarīts secinājums, ka piederība noteiktam molekulārajam surogātapakštipam nevar būt vienīgais noteicošais faktors operācijas apjoma izvēlē.

Atslēgvārdi: krūts vēzis, molekulārie surogātapakštipi, ķirurģiskā ārstēšana.

Saturs

Darbā lietotie saīsinājumi	8
Ievads	11
Tēmas aktualitāte	11
Darba mērķis.....	13
Darba uzdevumi.....	13
Aizstāvēšanai izvirzītās hipotēzes	14
Zinātniskā darba novitāte.....	14
Promocijas darba veikšanas laiks un vieta	14
Personīgais ieguldījums	15
Ētikas komitejas atļauja	15
1. Literatūras apskats	16
1.1. Krūts vēža epidemioloģija	16
1.2. Krūts vēža klasifikācija.....	23
1.2.1. Krūts vēža histopatoloģiskā klasifikācija	23
1.2.2. Ļaundabīga audzēja morfoloģiskās (histoloģiskās) diferenciacijas pakāpe G (Grade).....	31
1.2.3. Ļaundabīga audzēja stadijas	32
1.2.4. Krūts vēža klasifikācija atbilstoši anatomiskajai lokalizācijai	37
1.2.5. Krūts vēža receptoru statuss	38
1.2.6. Krūts vēža molekulārā klasifikācija. Molekulārie apakštipi.....	39
1.3. Krūts vēža ārstēšana.....	47
1.3.1. Vēsturisks apskats.....	47
1.3.2. Mūsdienu standarti krūts vēža ārstēšanā.....	49
1.3.3. Krūts vēža ķirurģiska ārstēšana	50
1.3.4. Krūts vēža sistēmiska (medikamentoza) terapija	62
1.3.5. Krūts vēža staru terapija	66
1.3.6. Krūts vēža lokāla recidīva prognostiskie un riska faktori	70
2. Materiāls un metodes	80
2.1. Pētījuma veids.....	80
2.2. Pētījuma populācija un pacienšu datu iekļaušanas/izslēgšanas kritēriji	80
2.3. Ārstēšanas metodes.....	81
2.3.1. Operāciju veidi	81
2.3.2. Medikamentoza terapija	83
2.3.3. Staru terapija	83
2.4. Krūts ļaundabīgo audzēju klasifikācija	84
2.4.1. Krūts vēža TNM stadijas noteikšana	84
2.4.2. Krūts vēža morfoloģiskā klasifikācija	85

2.4.3. Krūts vēža klasifikācija atbilstoši anatomiskajai lokalizācijai	86
2.4.4. Krūts vēža molekulārie surogātipakštipi	86
2.5. Mikroskopiskā izmeklēšana.....	87
2.6. Datu statistiskā analīze.....	87
3. Rezultāti	88
3.1. Pētāmās grupas pamatraksturojums	88
3.2. Krūts vēža histoloģiskie tipi	93
3.3. Krūts vēža molekulārie surogātipakštipi	95
3.3.1. Atsevišķu molekulāro surogātipakštipu klīniski morfoloģiskais raksturojums	95
3.4. Krūts vēža pacientu kopējā dzīvildze un no slimības brīvā dzīvildze dažādu molekulāro surogātipakštipu gadījumos atkarībā no slimības stadijas un operācijas apjoma.....	100
4. Diskusija	120
4.1. Situācijas raksturojums	120
4.2. Pētāmās grupas raksturojums	122
4.3. Krūts vēža histoloģiskie un molekulārie apakštipi	124
4.4. Pacientu kopējā dzīvildze un no slimības brīvā dzīvildze atkarībā no krūts vēža molekulārajiem surogātipakštipiem	130
4.5. Kopējā dzīvildze un no slimības brīvā dzīvildze atkarībā no operācijas veida pacientēm ar dažādiem krūts vēža molekulārajiem surogātipakštipiem	132
5. Secinājumi	135
6. Pētījuma praktiskais pielietojums un rekomendācijas	136
Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu	137
Izmantotās literatūras saraksts	143
Pateicības	181
Pielikumi	182
1.pielikums. Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas atzinums	182

Darbā lietotie saīsinājumi

AJCC	angl. <i>American Joint Committee on Cancer</i> latv. Amerikas Apvienotā pretvēža komiteja
ASM	Ādu saglabājoša mastektomija
AST	Adjuvanta sistēmiska terapija
ASTRO	angl. <i>American Society of Radiation Oncology</i> latv. Amerikas Onkoloģijas staru terapijas biedrība
BRCA1, BRCA 2	angl. <i>Breast cancer gene1, Breast cancer gene2</i> latv. Krūts vēža gēns 1 un 2
CISH	Hromogēnā (angl. <i>chromogene</i>) <i>in situ</i> hibridizācija
CT	angl. <i>Computed tomography</i> latv. Kompjūtertomogrāfija; datortomogrāfija
DCIS	angl. <i>Ductal cancer in situ</i> latv. Vadu vēzis <i>in situ</i>
DFS	angl. <i>Disease-free survival</i> latv. No slimības brīvā dzīvildze (arī: bezrecidīvu dzīvildze)
DNS	Dezoksiribonukleīnskābe
EBCTCG	angl. <i>The Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group</i> latv. Agrīna krūts vēža pētnieku sadarbības grupa
EGFR	angl. <i>Epidermal growth factor receptor</i> latv. Epidermālā augšanas faktora receptors
EICs	angl. <i>Extensive Intraductal Components</i> latv. Invaazīva karcinoma ar dominējošu intraduktālu (neinvaazīvu) komponentu
ER	estrogēnu receptori
ESMO	angl. <i>European Society for Medical Oncology</i> latv. Eiropas Onkologu ķīmijterapiju biedrība
FISH	Fluorescences <i>in situ</i> hibridizācija
FNA	angl. <i>Fine-needle aspiration</i> latv. Adatas aspirācijas biopsija
HER2	angl. Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2) latv. Cilvēka epidermālā augšanas faktora receptors 2 (HER2)
HT	Hormonterapija
IDC	angl. <i>Invasive ductal carcinoma</i> latv. Invaazīva duktāla karcinoma
IHĶ	Imunohistoķīmija
Ki-67	Šūnu kodolu proteīns – vēža antigēns, proliferācijas celulārais marķieris
KSĀ	Krūts saglabājoša ārstēšana
KSO	Krūts saglabājoša operācija
KV	Krūts vēzis
ĶMI	Ķermeņa masas indekss
ĶT	Ķīmijterapija

LAE	Limfadenektomija
LCIS	angl. <i>Lobular Carcinoma in situ</i> latv. Daiviņu karcinoma <i>in situ</i>
LR	Lokāls recidīvs
MA	Molekulārais apakštips
ME	Mastektomija
MG	Mamogrāfija
MR	Magnētiskā rezonanse
MRI	angl. <i>Magnetic resonance imaging</i>
MSA	Molekulārais surogātapakštips
MT	Mērķterapija
NAC	angl. <i>Nipple-areolar complex</i> latv. Krūtsgala-areolas komplekss
NAST	Neoadjuvanta sistēmiska terapija
NCCN	angl. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> latv. Nacionālā visaptverošā vēža organizācija
NOS	angl. <i>Not otherwise specified</i> latv. Neprecizēts
NSABP	angl. <i>National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project</i> latv. Nacionālais krūts un zarnu adjuvantās ķirurģijas projekts
NST	angl. <i>Of no special type</i> latv. Nespeciāla tipa
OĶ	Onkoplastiskā ķirurģija
OS	angl. <i>Overall survival</i> latv. Kopējā dzīvildze
p53	audzēja nomācējgēns p53
PBI	angl. <i>Partial breast irradiation</i> latv. Daļēja krūts apstarošana
PET	angl. <i>Positron emission tomography</i> latv. Pozitronu emisijas tomogrāfija
PR	progesterona receptori
PVO	Pasaules Veselības organizācija
RNS	Ribonukleīnskābes
SD	angl. <i>Standard deviation</i> latv. Standartnovirze (deviācija)
SEER	angl. <i>The Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> latv. Nacionālā Vēža institūta Novērošanas, epidemioloģijas un gala rezultāti (reģistrs)
SERM	Selektīvi estrogēnu receptoru modulatori
SGCCEBC	angl. <i>St. Gallen Consensus Conference on Early Breast Cancer</i> latv. SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konference
SM	Sargmezgls
SMB	Sargmezglu biopsija

SN	angl. <i>Sentinel node</i> latv. Sargmezgls
SPKC	Slimību profilakses un kontroles centrs
ST	Staru terapija
TN	angl. <i>Triple-negative</i> latv. Trīskārši negatīvais krūts vēža molekulārais surogātipakštīps
UICC	angl. <i>Union International of Cancer Comprehension</i> latv. Starptautiskā pretvēža apvienība
USG/USS	ultrasonogrāfija/ultrasonoskopija
WHO	angl. World Health Organization latv. Pasaules Veselības organizācija

Ievads

Tēmas aktualitāte

Krūts vēzis (KV) ir visizplatītākā vēža lokalizācija sievietēm visā pasaulē – 2012. gadā tika diagnosticēti gandrīz 1,7 miljoni jaunu saslimšanas gadījumu un ir vērojama tendence pieaugt saslimstībai ar šīs lokalizācijas vēzi. Kopējā saslimstības ar ļaundabīgajiem audzējiem struktūrā pasaulē krūts vēzis ieņem otro vietu pēc plaušu vēža (*American Cancer Society, 2013*) – tas ir apmēram 12% no visiem jaunatklātajiem vēža gadījumiem un 25% no visiem jaunatklātajiem vēža gadījumiem sievietēm (*Ferlay et al., 2013*). Latvijā reģistrē vairāk nekā 1000 jaunu krūts vēža saslimšanas gadījumu gadā (apmēram 21% visu ļaundabīgo audzēju), katra desmitā Latvijas sieviete savas dzīves laikā saslimst ar krūts vēzi (SPKC, Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs, Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāze).

Sieviešu mirstības no ļaundabīgajiem audzējiem struktūrā krūts vēzis arī ieņem galveno vietu – no visiem ļaundabīgo audzēju izraisītiem nāves gadījumiem sievietēm ik gadus apmēram 15% gadījumu galvenais nāves cēlonis ir krūts vēzis. Eiropā, tostarp arī Latvijā, tas ir ne tikai biežākais nāves cēlonis sievietēm visu onkoloģisko slimību struktūrā, bet arī visbiežākais nāves iemesls sievietēm vecumā no 35 līdz 65 gadiem (SPKC, Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāze).

Vēsturiski pirmā un galvenā krūts vēža ārstēšanas metode ir ķirurģiskā ārstēšana.

Operācija bija un joprojām ir galvenā, kaut arī vairs nebūt ne vienīgā, krūts vēža ārstēšanas metode. Šai metodei ir bijuši vairāki attīstības etapi (*Srebnijs et al., 2011*). Mūsdienu ķirurģiskajai ārstēšanai ir raksturīgas:

- krūti saglabājošas operācijas mastektomijas vietā;
- onkoplastiskās ķirurģijas metožu pielietošana;
- saudzējoša paduses limfmezglu ķirurģija (sargmezgla biopsija);
- krūts rekonstrukcija pēc radikālas mastektomijas.

Ir pierādīts, ka krūts un limfmezglu saudzējošo operāciju dzīvildzes rezultāti ir identiski agrāk pielietoto plašo operāciju (mastektomija, limfadenektomija) rezultātiem (*Fisher B. et al., 2002*). Ķirurģiskās ārstēšanas metožu attīstības rezultātā operācijas ir kļuvušas saudzējošākas, ir samazinājies pēcoperācijas sarežģītumu biežums, ir uzlabojusies pacienta dzīves kvalitāte, tomēr vairs nav vērojama būtiska izdzīvotības uzlabošanās pēc operācijām tikai un vienīgi operāciju veidu attīstības rezultātā (*Kaviani et al., 2013*). Ārstēšanas rezultātu uzlabošanās iespējas ir meklējamas citos virzienos – krūts vēža profilaksē, diagnostikas uzlabošanā, jaunu medikamentu

izstrādē. Mūsdienās krūts vēža ārstēšana ir multidisciplināras krūts vēža speciālistu vienības (komandas) darbs, kuras pamatsastāvā ir tādi speciālisti kā ķirurgs, radiologs terapeits, onkologs ķīmijterapeits, radiologs diagnost, patologs (morfologs) un citi speciālisti (*Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines*, 2013).

Lai tālāk uzlabotu ārstēšanas rezultātus, ir nepieciešama labāka vēža bioloģijas izpratne. Pēdējo 10–15 gadu laikā veiktie gēnu un proteīnu ekspresijas pētījumi ir atklājuši krūts vēža heterogenitāti un ļāvuši izdalīt atsevišķus un principiāli atšķirīgus krūts vēža apakštipus, kuriem ir atšķirīgas klīniskās izpausmes, augšanas potenciāls, reakcija uz terapiju un ārstēšanas rezultāti dažādās krūts vēža pacientu grupās vai etniskajās grupās (*Perou et al.*, 2000). Pasaules Veselības organizācijas (PVO) apstiprinātā audzēju morfoloģiskā klasifikācija (*WHO Classification of Tumours of the Breast*, 2012), kas apraksta vismaz 20 dažādus krūts vēža histoloģiskos veidus, vairs nespēj pilnībā aprakstīt visus audzēja parametrus. To precīzākam raksturojumam tiek izmantota šūnu diferenciacijas trīspakāpju gradācija – morfoloģiskās malignitātes pakāpe G (*Grade*) 1-3 (G I-III) (*Elston et al.*, 1991), kā arī ar imunohistoķīmiskām metodēm noteiktā estrogēnu receptoru (ER), progesterona receptoru (PR) un HER2 ekspresija. Tomēr arī šie parametri nespēj visā pilnībā precīzi raksturot audzēja bioloģisko potenciālu, lai mērķtiecīgi izvēlētos individualizētu krūts vēža terapiju.

Pēdējo 10 gadu laikā molekulārā profilēšana ir būtiski mainījusi mūsu izpratni par krūts vēzi, izveidojot jaunu krūts vēža taksonomiju jeb sistematizāciju, pamatojoties uz tā saukto “īsteno” jeb “oriģinālo” gēnu (“*intrinsic*” *genes*) izpausmes veidiem un izteiktības pakāpi (*Perou et al.*, 2000; *Carey et al.*, 2006).

Tika veikti pētījumi, izmantojot gēnu ekspresijas blokus, un pētījumu rezultātā krūts vēzim tika noteikti vairāki molekulārie apakštipi (MA) – luminālais A un B, HER2-pozitīvais un daži ER-negatīvie apakštipi (bazālajam tipam līdzīgs (*basal-like*), normāliem krūts audiem līdzīgs (*normal breast-like*) un citi) (*Peppercorn et al.*, 2008; *Prat et al.*, 2009). Molekulārie apakštipi sākotnēji tika noteikti, analizējot gēnu ekspresiju ar mikročipu tehnoloģiju, bet gēnu ekspresijas bloku izmantošana profilēšanā ir ļoti dārga metode.

Turpmākie pētījumi parādīja, ka, izmantojot tikai imunohistoķīmijas metodes un histopatoloģiskos kritērijus (morfoloģiskās diferenciacijas pakāpi G vai Ki-67 ekspresiju un hormonreceptoru un cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru 2 (HER2) ekspresiju, kas noteikta ar imunohistoķīmisko analīzi), krūts vēzi var iedalīt četros galvenajos apakštipos. Šie t.s. molekulārie surogātipakštipi (MSA) nav pilnīgi identiski, tomēr ir ļoti līdzīgi oriģinālajiem molekularājiem apakštipiem, kuri noteikti ar mikročipu metodēm (*Nielsen et al.*, 2004; *Tischkowitz et al.*, 2007). Šī metode ir ekonomiski efektīva un tehnoloģiski vienkāršāka, tādēļ

2011. gada martā SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferencē (*St. Gallen Consensus Conference on Early Breast Cancer (SGCCEBC)*) pieņēma rekomendācijas izmantot klīniskajā praksē četrus molekulāros surogātipakštipus (MSA) kā aizstājējus krūts vēža īstenajiem apakštipiem (*Goldhirsch et al.*, 2011) – luminālo A (Luminal A), luminālo B (Luminal B, kuru vēlāk 2013. gadā nākošā SGCCEBC rekomendēja iedalīt luminālajā B HER2-pozitīvajā un luminālajā B HER2-negatīvajā apakštipā), trīskārši negatīvo (*triple negative*) / bazālajam tipam līdzīgo (*basal-like*) un HER2 tipa (*HER2 type*).

Vairākos pētījumos tika novērtēti dažādu molekulāro apakštipu klīniski patoloģiskie raksturojumi – rezultāti liecināja par ievērojamām atšķirībām starp molekulārajiem apakštipiem dažādās etniskās grupās (*Carey et al.*, 2006; *Puig-Vives et al.*, 2013). Ir plaši izpētīta molekulāro apakštipu saistība ar adjuvantās medikamentozās terapijas veidu un rezultātiem, kā arī noskaidrots, ka molekulārie apakštipi (MA) ir ņemami vērā, analizējot riskus, prognozi, dzīvildzi, atlasot pacientus globāliem klīniskiem pētījumiem (*Masuda et al.*, 2013; *Parker et al.*, 2009; *Castaneda et al.*, 2012; *Fernández et al.*, 2012; *Millar et al.*, 2009). Mūsdienās par standartu ir kļuvusi krūts vēža klasificēšana pēc molekulārajiem apakštipiem, veidojot individualizētus ieteikumus terapijā.

Lai gan ir daudz plašu pētījumu par dažādu MA (tajā skaitā MSA) medikamentozo terapiju, tomēr ir salīdzinoši maz literatūras avotu par molekulāro apakštipu saistību ar krūts vēža ķirurģisku ārstēšanu. Ir pētījumi par lokālu vai lokāli reģionālu recidīvu biežumu pēc krūti saglabājošām operācijām pacientēm ar dažādiem krūts vēža molekulārajiem apakštipiem (*Millar et al.*, 2009; *Voduc et al.*, 2010; *Meyers et al.*, 2011; *Arvold et al.*, 2011), bet literatūrā praktiski nav datu par to, vai krūts vēža molekulārais apakštips (tajā skaitā molekulārais surogātipakštips) ir ņemams vērā ķirurģiskās ārstēšanas veida plānošanā (*Morrow*, 2013).

Darba mērķis

Darba mērķis ir analizēt krūts vēža dažādu molekulāro surogātipakštipu korelāciju ar slimības iznākumu atkarībā no ķirurģiskās ārstēšanas veida.

Darba uzdevumi

1. Atlasīt krūts vēža pacientes, kurām veikta radikāla ķirurģiska ārstēšana, atbilstoši pētījumā iekļaušanas kritērijiem, veikt šo pacienšu imunohistoķīmisko izmeklējumu rezultātu izpēti un sadalīt pacientes pēc krūts vēža molekulārajiem surogātipakštipiem atbilstoši St.Gallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferences (SGCCEBC) kritērijiem un analizēt molekulāro surogātipakštipu (MSA) sadalījumu pētāmajā grupā.

2. Analizēt un salīdzināt krūts vēža klīniski morfoloģiskos rādītājus un krūts vēža histoloģiskos tipus pētāmajās grupās pacientēm ar dažādiem MSA.
3. Analizēt ārstēšanas rezultējošos rādītājus – kopējo dzīvildzi (*overall survival* (OS)) pēc operācijas, recidīvu vai metastāžu attīstību un no slimības brīvo dzīvildzi (*disease-free survival* (DFS)) pacientēm katra MSA gadījumā.
4. Veikt kopējās dzīvildzes (OS) un no slimības brīvās dzīvildzes (DFS) analīzi katram krūts vēža molekulārajam surogātapakštipam atkarībā no ķirurģiskās ārstēšanas veida.
5. Veikt katra molekulārā surogātapakštipa (MSA) kopējās dzīvildzes (OS) un no slimības brīvās dzīvildzes (DFS) papildu analīzi dažādu krūts vēža stadiju (I, II, III) gadījumos kopā un atkarībā no operācijas apjoma.
6. Novērtēt praktisko krūts vēža molekulāro surogātapakštipu nozīmi krūts vēža pacienšu ķirurģiskās ārstēšanas metodes izvēlē.

Aizstāvēšanai izvirzītās hipotēzes

1. Pētījuma rezultāti parādīs krūts vēža molekulāro surogātapakštipu struktūras īpatnības Latvijas sievietēm, to saistību ar audzēja klīniskajiem un morfoloģiskajiem rādītājiem.
2. Pētījuma rezultāti parādīs krūts vēža molekulāro surogātapakštipu noteikšanas nozīmi ķirurģiskās ārstēšanas veida izvēlē.

Zinātniskā darba novitāte

Darbā ir izpētīta lielākā ar imunohistoķīmisko metodi raksturotā operēto krūts vēža slimnieču grupa Latvijā, kas parāda krūts vēža molekulāro surogātapakštipu sadalījumu valstī.

Tas ir pieejamā literatūrā pašreiz vislielākais krūts vēža molekulāro surogātapakštipu pētījums Baltijas valstīs. Ņemot vērā literatūrā aprakstītās ģeogrāfiskās un etniskās atšķirības dažādu molekulāro surogātapakštipu sadalījumā un biežumā pasaulē, darbs sniedz jaunu informāciju par molekulāro surogātapakštipu īpatnībām Baltijas reģionā.

Pētījumā iegūtie rezultāti var aizpildīt informācijas trūkumu pieejamā literatūrā par tiešu krūts vēža molekulārā surogātapakštipa saistību ar ķirurģiskās ārstēšanas veida izvēli.

Promocijas darba veikšanas laiks un vieta

Promocijas darbs veikts laikā no 2010. līdz 2014. gadam:

- 1) SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” stacionāra „Latvijas Onkoloģijas centrs” Krūts slimību nodaļā;

- 2) SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” Ambulatorajā daļā (stacionāra „Latvijas Onkoloģijas centrs” ambulatorajā nodaļā);
- 3) Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē;
- 4) SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” Patoloģijas centrā.

Personīgais ieguldījums

Literatūras analīze, pētījuma dizaina izstrādāšana un saskaņošana Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejā, visu pacienšu ārstēšana, novērošanas rezultātu analīze, publikāciju, tēžu un promocijas darba rakstīšana.

Ētikas komitejas atļauja

Pētījums ir apstiprināts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejā 2011. gada 30. novembrī (atzinums (atļauja) Nr.8-A/11 no 30.11.2011.) (1. pielikums).

1. Literatūras apskats

1.1. Krūts vēža epidemioloģija

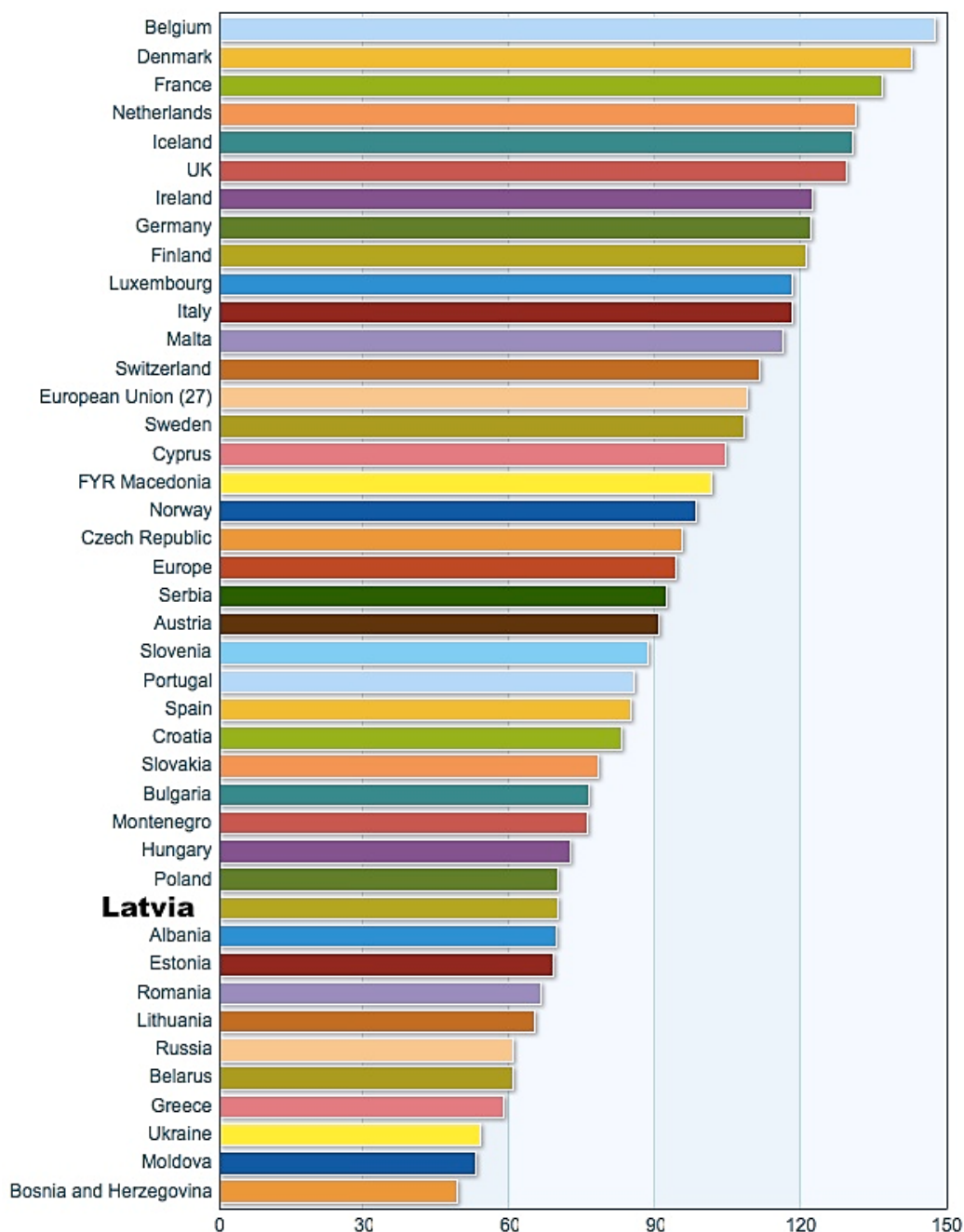
Krūts vēzis (KV) ir visizplatītākā vēža lokalizācija sievietēm visā pasaulē neatkarīgi no valstu ekonomiskās attīstības līmeņa, tā ir visbiežāk diagnosticētā vēža lokalizācija sievietēm 140 pasaules valstīs no 184.

Pasaulē ir vērojama tendence pieaugt saslimstībai ar krūts vēzi. 2012. gadā tika diagnosticēti gandrīz 1,7 miljoni jaunu saslimšanas gadījumu ar krūts vēzi sievietēm (*American Cancer Society*, 2013). Kopējā saslimstības ar ļaundabīgiem audzējiem struktūrā pasaulē krūts vēzis ieņem otro vietu pēc plaušu vēža (*American Cancer Society*, 2013) – tas ir apmēram 12% no visiem jaunatklātajiem vēža gadījumiem un 25% no visiem jaunatklātajiem vēža gadījumiem sievietēm (*Ferlay et al.*, 2013). Pasaulē pašreiz ir dzīvi 6,3 miljoni sieviešu, kurām krūts vēzis diagnosticēts pirms vairāk nekā 5 gadiem. Laikā no 2008. līdz 2012. gadam pasaulē saslimstība ar krūts vēzi pieauga par 20%, bet mirstība no krūts vēža pieauga par 14% (*American Cancer Society*, 2013). Dažādās pasaules valstīs redzama ievērojama saslimstības rādītāju atšķirība – no 19,3 uz 100 000 sieviešu Austrumāfrikā līdz 89,7 uz 100 000 sieviešu Rietumeiropā (*Ferlay et al.*, 2013).

Visaugstākā saslimstība ar krūts vēzi pasaulē 2012. gadā bija Beļģijā – 111,9, tai sekoja Dānija – 105,0 – un Francija – 104,5 (standartizētie saslimstības rādītāji pēc pasaules populācijas vecuma standarta uz 100 000 iedzīvotāju) (*Ferlay et al.*, 2013).

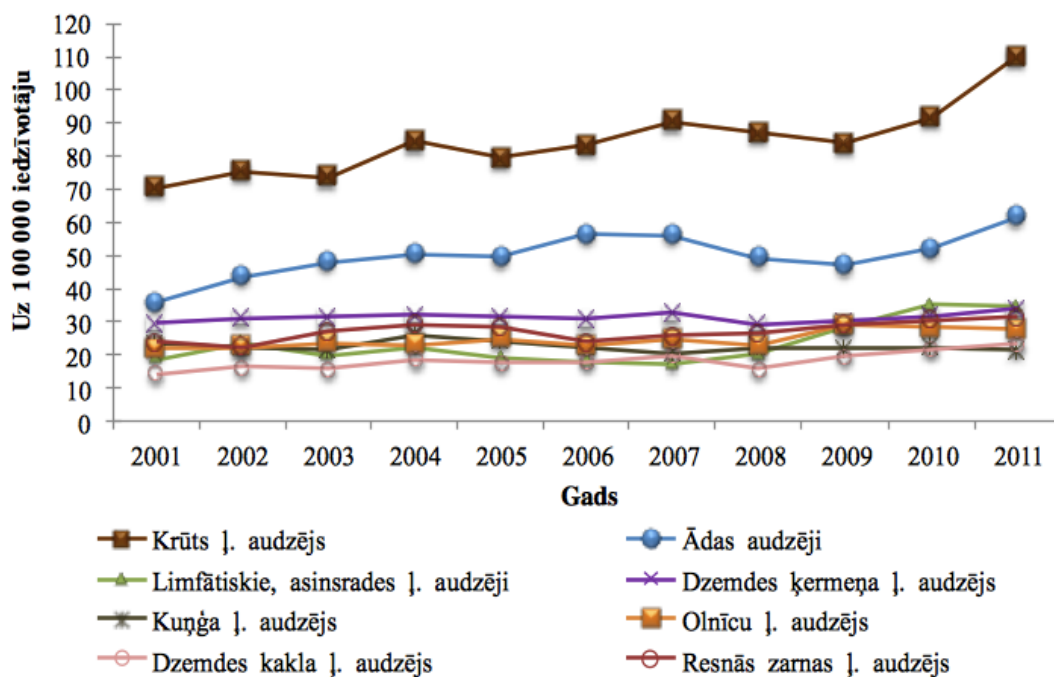
Saslimstība ar krūts vēzi Latvijā ir viena no zemākajām Eiropā – 42 Eiropas valstu vidū Latvija ieņem 32. vietu, tomēr salīdzinājumā ar tuvajām kaimiņvalstīm saslimstība uz 100 000 iedzīvotāju Latvijā ir nedaudz augstāka (1. attēls) (*Ferlay et al.*, 2013):

- Latvijā 69,8;
- Igaunijā 69,0;
- Lietuvā 65,2;
- Krievijā 60,7;
- Ukrainā 54,0.



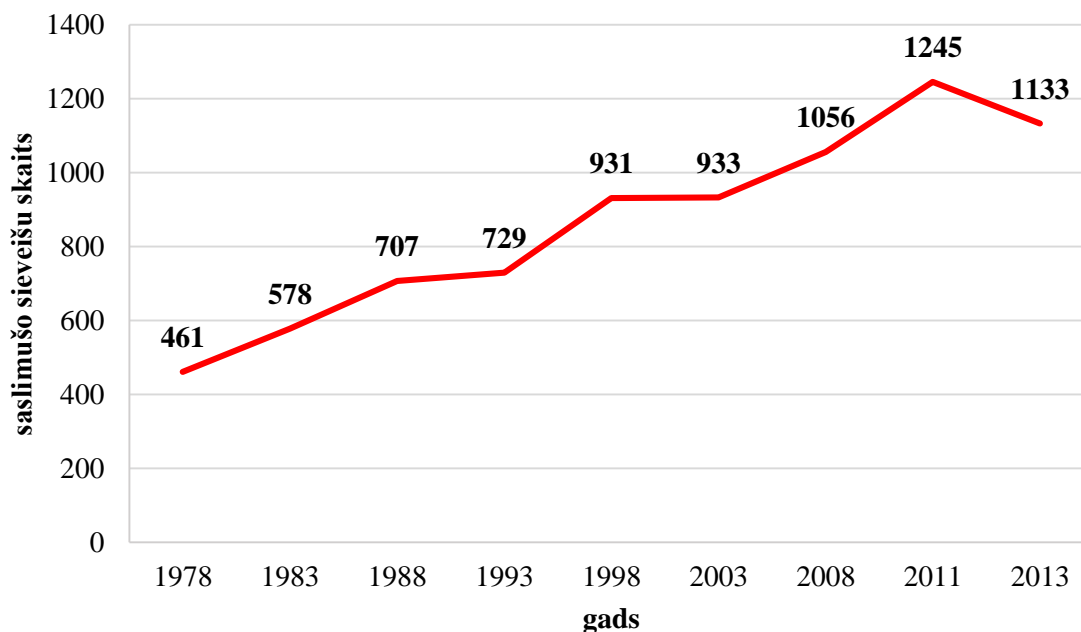
1. attēls. Saslimstība ar krūts vēzi Eiropā 2012. gadā (pēc Eiropas vecuma standarta uz 100 000 iedzīvotāju) (Ferlay et al., 2013)

Arī Latvijā krūts vēzis ir visizplatītākā vēža lokalizācija sievietēm, pēdējo 5 gadu laikā ir reģistrēts vairāk nekā 1000 jaunu krūts vēža saslimšanas gadījumu gadā (apmēram 21% visu ļaundabīgo audzēju), t.i., katra desmitā Latvijas sieviete savas dzīves laikā saslimst ar krūts vēzi. Latvijā vērojama tendence pieaugt saslimstībai ar krūts vēzi (2. attēls) (SPKC, Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs; Vikmanis U., 1999).



2. attēls. Saslimstība ar biežāk sastopamajām ļaundabīgo audzēju lokalizācijām sievietēm Latvijā 2001.–2011. gadā (uz 100 000 sieviešu gadā)

Laikā no 1978. līdz 2013. gadam Latvijā saslimstība ar krūts vēzi sievietēm pieaugusi vairāk nekā divas reizes – par 145,8% (3. attēls) (SPKC, Ar noteiktām slimībām slimujošu pacientu reģistrs).



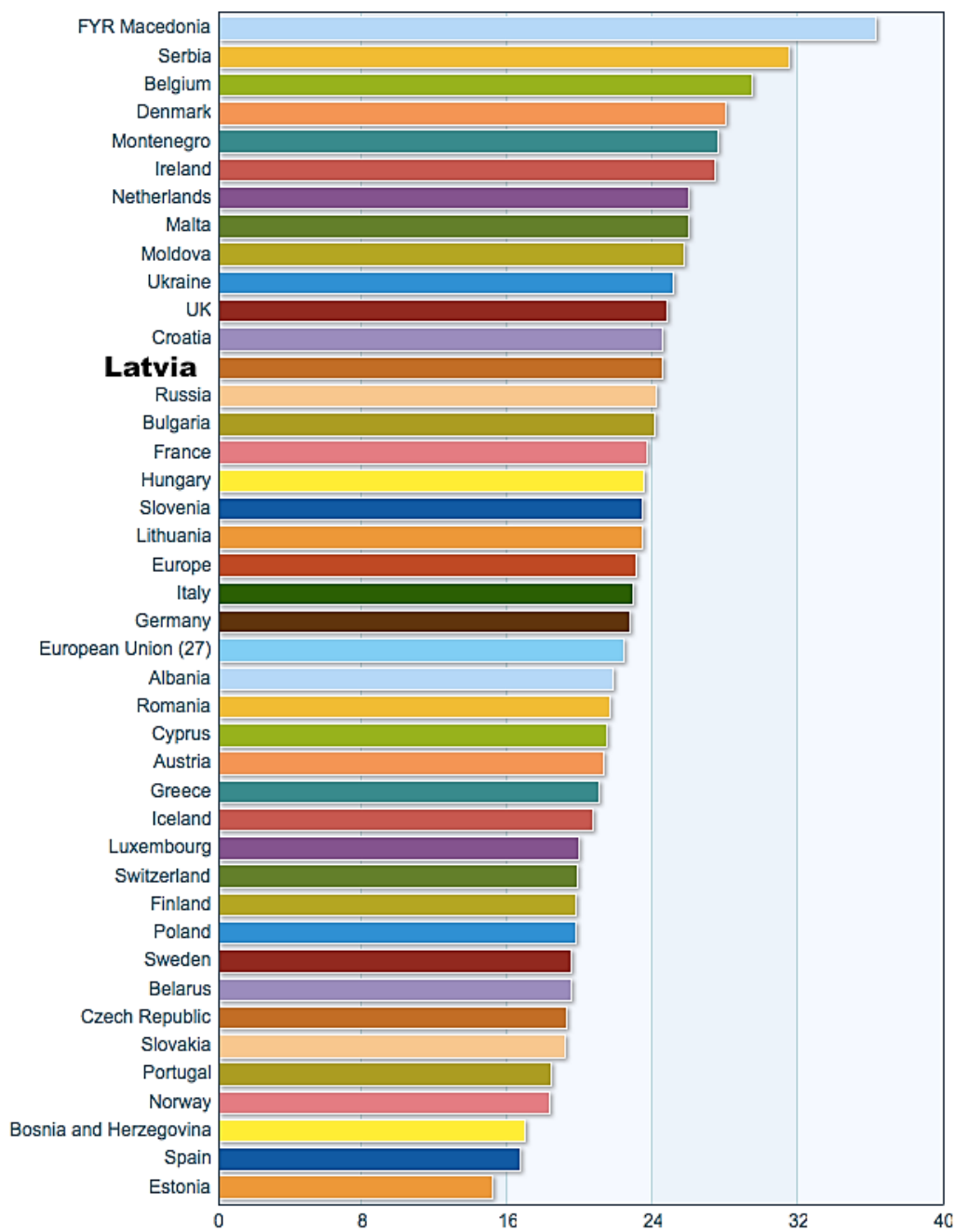
3. attēls. Sievietes ar pirmreizēji diagnosticētu krūts vēzi Latvijā 1978.–2013. gadā (absolūtais skaits)

Manāms krūts vēža incidences biežuma pieaugums ir raksturīgs jaunattīstības valstīm, jo rietumu pasaules dzīvesstila un urbanizācijas intensifikācijas rezultātā pagarinās jaunattīstības valstu iedzīvotāju dzīves ilgums, kā arī uzlabojas onkoloģisko slimību diagnostika (*American Cancer Society*, 2013; *Ferlay et al.*, 2013; *Anderson et al.*, 2008). Arī Eiropā iezīmējas nozīmīgas saslimstības ar krūts vēzi, mirstības no tā un dzīvildzes rādītāju atšķirības starp “vecajām” un “jaunajām” Eiropas valstīm. Latvijā salīdzinājumā ar Skandināvijas, Ziemeļeiropas valstīm, kā arī ar Kanādu, Austrāliju un ASV, saslimstība ir krietni zemāka – 60–65% no saslimšanas gadījumu skaita minētajās valstīs. No tā izriet, ka, tāpat kā Rietumeiropas valstīs, Latvijā, uzlabojoties sociālekonomiskajiem apstākļiem (kas veicinās krūts vēža diagnostikas uzlabošanos) un palielinoties iedzīvotāju mūža ilgumam, saslimstība ar krūts vēzi tikai pieaugs (*American Cancer Society*, 2013; *Ferlay et al.*, 2013; SPKC, Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs).

Pasaulē 2012. gadā krūts vēzis ir bijis nāves cēlonis 522 tūkstošiem sieviešu (6,4% no kopējā no onkoloģiskām slimībām mirušo skaita), ieņemot 5. vietu onkoloģisko nāves cēloņu struktūrā. Pirmajā vietā bija plaušu vēzis – 1,6 miljoni nāves gadījumu (19,4% no kopējā daudzuma), 2. vietā aknu vēzis – 0,8 miljoni (9,1%), 3. vietā kuņģa vēzis – 0,7 miljoni (8,8%), 4. vietā resnās un taisnās zarnas vēzis – 0,7 miljoni (8,4%) (*Ferlay et al.*, 2013).

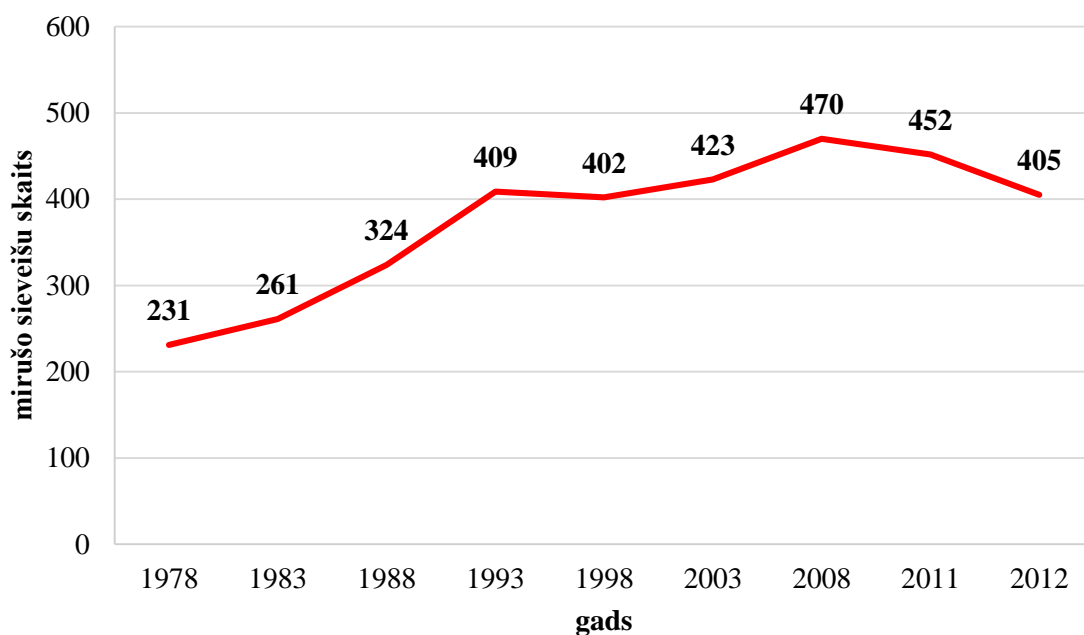
Sieviešu mirstības no ļaundabīgajiem audzējiem struktūrā krūts vēzis ieņem galveno vietu – no visiem ļaundabīgo audzēju izraisītiem nāves gadījumiem sievietēm ik gadus apmēram 15% gadījumu galvenais nāves cēlonis ir krūts vēzis. Eiropā, tostarp arī Latvijā, tas ir ne tikai biežākais nāves cēlonis sievietēm visu onkoloģisko slimību struktūrā, bet arī visbiežākais nāves iemesls sievietēm vecumā no 35 līdz 65 gadiem (SPKC, Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāze).

Eiropas valstīs ir atšķirīgi arī mirstības rādītāji. Novēro mirstības samazināšanos (Skandināvijā, Ziemeļeiropā un Lielbritānijā) vai stabilizēšanos (Dienvideiropā) “vecajās valstīs” un mirstības pieaugumu Austrumeiropā, tostarp arī Baltijas valstīs. Mirstība no krūts vēža sievietēm Latvijā ir lielāka nekā pārējās Baltijas valstīs, kā arī lielāka nekā Eiropas ekonomiski attīstītajās valstīs, kurās ir lielāka saslimstība ar krūts vēzi nekā Latvijā (4. att.) (*Ferlay et al.*, 2013).



4. attēls. Mirstība no krūts vēža Eiropā 2012. gadā (pēc Eiropas vecuma standarta uz 100 000 iedzīvotāju) (Ferlay et al., 2013)

Latvijā no 1978. līdz 2012. gadam mirstība no krūts vēža sievietēm pieauga par 75,3%, tomēr pēdējo 5 gadu laikā ir vērojama tendence mirstībai (absolūtajos skaitļos) samazināties (5. attēls).

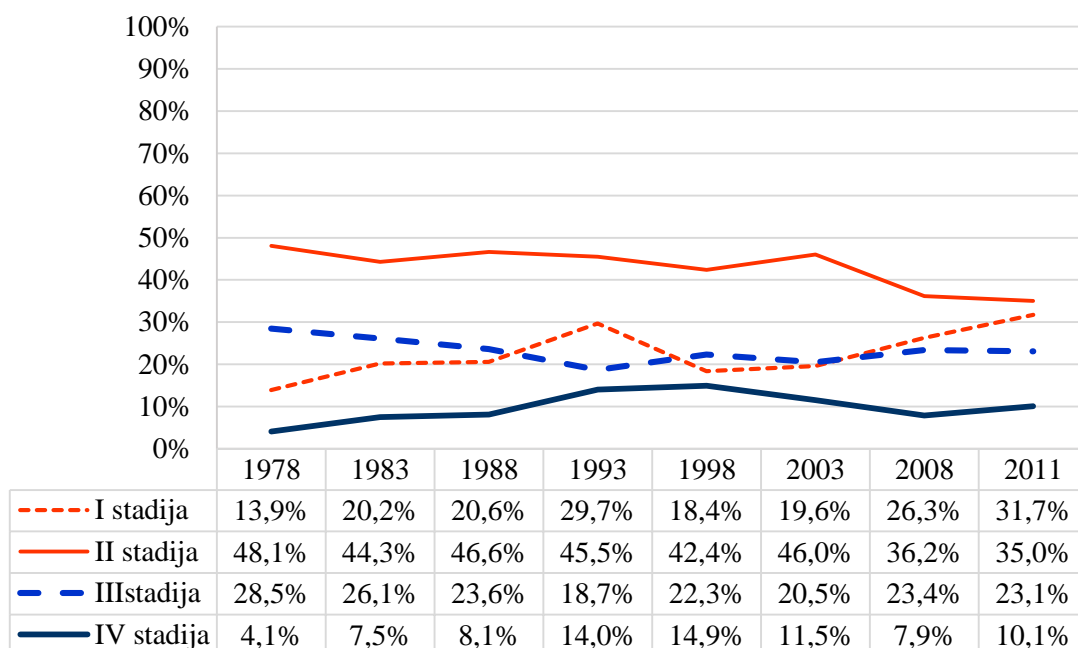


5. attēls. No krūts vēža mirušo sieviešu skaits Latvijā 1978.-2012. gadā
(SPKC, Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāze)

Krūts vēža 5 gadu dzīvildze ievērojami atšķiras visā pasaulē (*Coleman et al.*, 2008):

- 80% un vairāk – Ziemeļamerikā, Ziemeļeiropā un Japānā,
- aptuveni 60% – valstīs ar vidējiem ienākumiem,
- zem 40% – valstīs ar zemiem ienākumiem.

Augsti mirstības rādītāji un lielais III un IV stadijā diagnosticēto krūts ļaundabīgo audzēju īpatsvars liecina par nepietiekamu diagnostiku. Latvijā ik gadu apmēram trešā daļa krūts ļaundabīgo audzēju tiek konstatēti novēloti slimības III-IV stadijā – 1978. gadā 32,6% pacienšu, 1988. gadā 31,7%, 1998. gadā 37,7%, 2008. gadā 31,3%, 2011. gadā 33,2% pacienšu (6. attēls) (SPKC, Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs).



6. attēls. Krūts vēža diagnostika dažādās stadijās Latvijā 1978.-2011. gadā (%)
(SPKC, Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs)

Vēlīni diagnosticēto krūts ļaundabīgo audzēju lielais īpatsvars Latvijā lielākoties ir pacienšu novēlotas griešanās pēc palīdzības rezultāts. ASV, Kanādā, Austrālijā un vecajās Eiropas Savienības dalībvalstīs krūts vēzi pārsvarā atklāj I stadijā (vairāk nekā 80% gadījumu) un attiecīgi daudz retāk III-IV stadijā – šāda savlaicīga diagnostika iespējama, pateicoties valsts organizētam mamogrāfijas (MG) skrīningam, sabiedrības izglītošanas kampaņām un regulārām krūšu klīniskām izmeklēšanām (KKI), ko veic apmācīts krūts slimību aprūpes vidējais medicīniskais personāls (Azavedo, 2006; Berry et al., 2005).

Nepārprotami labāka dzīvildze novērojama krūts vēža agrīnas diagnostikas (I-II stadijā) gadījumos (1. tab.) (SPKC, Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāze).

1. tabula. 5 gadu novērojamā dzīvildze (%) 2008. gadā uzskaitē ņemtajām krūts vēža pacientēm Latvijā (SPKC, Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāze)

Stadija, kurā diagnosticēts ļaundabīgais audzējs	5 gadu novērojamā dzīvildze, %	
	krūts vēža pacientēm	visu ļaundabīgo audzēju lokalizāciju pacientiem kopā
I stadija	96,47	89,99
II stadija	85,29	71,22
III stadija	44,05	34,49
IV stadija	11,21	5,39
Kopā	66,20	55,44

Piecu gadu izdzīvotības rādītāju pakāpeniska uzlabošanās novērojama Skandināvijā, Ziemeļeiropā (sasniež un pārsniedz 90%), Dienvidēiropā un Lielbritānijā (pārsniedz 75–80%),

toties Austrumeiropā, arī Baltijas valstīs vērojama ilggadīga stabila izdzīvotība, kura nepārsniedz 70% robežu.

Novēlota diagnostika, tātad arī novēlota ārstēšana, ir ievērojami ietekmējusi dzīvildzes rādītājus Latvijā; lai gan diagnostiskās tehnoloģijas attīstās un kļūst pieejamākas un ārstniecības metodes pilnveidojas, 5 gadu dzīvildzes rādītāji pēdējos trijos gadu desmitos Latvijā praktiski nav mainījušies – tie svārstās 62–67% robežās. Tas skaidrojams arī ar nepietiekamo mamogrāfijas skrīninga programmas atdevi, jo uzaicināto personu atsaucība 2011. gadā bija 34%, bet kopējā krūts ļaundabīgā audzēja skrīninga aptvere bija 41% (2009. gadā attiecīgi 21% un 25%) (SPKC, Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs). Tādēļ arī agrīnās slimības stadijās atklāto pacientu skaits nepieaug tik strauji, kā to varētu sagaidīt skrīninga programmas efektīvas norises gadījumā, – šim pasākumam būtu nepieciešama vismaz 70% uzaicināto sieviešu atsaucība (*Council Recommendation on cancer screening. Commission of the European Communities, 2003; National Cancer Control Programmes, 2002*).

1.2. Krūts vēža klasifikācija

Krūts vēzi klasificē pēc vairākām sistēmām. Katrai klasifikācijai ir prognostiska nozīme un tā var ietekmēt ārstēšanas taktiku. Pilnīgā krūts vēža raksturojumā optimāli būtu iekļaujami visi raksturojošie faktori.

1.2.1. Krūts vēža histopatoloģiskā klasifikācija

Krūts vēža histopatoloģiskā klasifikācija balstās uz histoloģisko atradi, salīdzinot to ar normāla krūts dziedera anatomiju un histoloģiju.

▪ Piena dziedera anatomija un histoloģija

Piena dziedzeris (parasti iet runa par krūts dziedzeri, bet ir iespējama arī piena dziedera atipiska lokalizācija vai papildu piena dziedzeri) sastāv no parenhīmas, ko veido daiviņas un vadi, un no stromas, ko veido taukaudi, saistaudi un asinsvadi. Daiviņu un vadu epitēlijs ir divrindu – tam ir iekšējais (luminālais) epitēlija slānis un ārējais (bazālais) mioepitēlija šūnu slānis. Luminālā epitēlija šūnām ir gaiši sārta eozinofila citoplazma un regulārs ovāls kodols, bet bazālā slāņa mioepitēlija šūnas ir iegarenas ar gaišu citoplazmu. Zem epitēlija šūnām ir bazālā membrāna, ko veido 4. tipa kolagēns un laminīns. Dažādas epitēlija šūnas ekspresē dažādus tām raksturīgus marķierus – citokeratīnus, aktīnu, kalponīnu, miozīnu u.c. (*Osborne et al., 2004*).

Piena dziedera epitēlija šūnas kodolā novērojama estrogēnreceptoru (ER) ekspresija (esamība), kas vairāk izteikta menstruālā cikla folikulārajā fāzē. Palielinoties pacientu vecumam,

palielinās arī estrogēnreceptoru ekspresija, bet pēc menopauzes iestāšanās tā saglabājas relatīvi nemainīga. Epitēlija šūnās novēro arī progesteronreceptoru (PR) ekspresiju, bet tai nav korelācijas ar menstruālā cikla fāzi (*Neucomer et al.*, 2002).

▪ **Krūts ļaundabīgo audzēju attīstība**

Krūts ļaundabīgie audzēji attīstās galvenokārt no piena izvadkanāļiem (vadu jeb duktālās karcinomas) vai daiviņām (daiviņu jeb lobulārās karcinomas), retāk no krūts gala epitēlija (Pedžeta slimība) un vēl retāk no citiem neepitēliāliem audiem (mīksto audu sarkomas un limfomas). Mīksto audu sarkomas (fibrosarkomas, ļaundabīgās fibrozās histiocitomas, liposarkomas) atrod mazāk nekā 1% gadījumu no visām krūts neoplāzijām. Ļoti reti ir sastopamas primārās krūts limfomas – 0,04–0,5% no visām krūts neoplāzijām; ekstranodālās ne-Hodžkina limfomas krūtī atrod mazāk nekā 3% gadījumu (*Georgiannos et al.*, 2001; *Weigelt et al.*, 2010).

Uzskata, ka krūts vēzis attīstās uz intraduktālo proliferatīvo izmaiņu – vadu epitēlija hiperplāzijas, vadu epitēlija atipiskās hiperplāzijas un duktālās karcinomas *in situ* fona un šīs izmaiņas ir uzskatāmas par viena procesa dažādām fāzēm (*Schnitt SJ, Collins LC*, 2009).

Vadu epitēlija hiperplāzija

Vadu epitēlija hiperplāzija ir labdabīga epitēlija proliferācija, kad šūnu daudzums palielinās un veidojas četri vai vairāki šūnu slāņi ar heterogēnām šūnām – katrā no tiem šūnu skaits, lielums un izkārtojums ir atšķirīgs.

Šūnām raksturīgs zems proliferācijas indekss (jeb Ki-67 indekss). Dažos pētījumos pierādīts, ka šūnās var novērot atsevišķu gēnu mutācijas, tomēr lielākajā daļā pētījumu ģenētiskās izmaiņas nav konstatētas. Vadu epitēlija hiperplāzija nav uzskatāma par priekšvēža stāvokli, tomēr tās gadījumā krūts ļaundabīga audzēja attīstības iespējamība ir 1,5–2 reizes lielāka. Vadu epitēlija hiperplāzijas gadījumā šūnām ir atšķirīga ER un PR ekspresija, ir zems proliferācijas indekss (*Boecker et al.*, 2004).

Atipiska vadu epitēlija hiperplāzija

Atipiskai vadu epitēlija hiperplāzijai raksturīga monomorfa relatīvi maza izmēra šūnu proliferācija ar paaugstinātu proliferācijas indeksu un atšķirīgu šūnu izkārtojumu. Šūnas var būt blīvi sakopotas vai izkārtotas trabekulās vai papildāri (*Weigelt et al.*, 2010).

Atipiskas vadu epitēlija hiperplāzijas perēklī bieži vien konstatē arī tipisko vadu epitēlija hiperplāziju. Ģenētikas pētījumos ir konstatētas vairākas izmaiņas šūnās, kas līdzinās izmaiņām duktālās karcinomas *in situ* (DCIS) gadījumā. Atipiskas vadu epitēlija hiperplāzijas gadījumā krūts ļaundabīga audzēja attīstības iespējamība ir 4–5 reizes lielāka (*Boecker et al.*, 2004).

Atipiskas hiperplāzijas gadījumā šūnām raksturīga izteikta ER ekspresija, zems proliferācijas indekss.

Vadu epitēlija hiperplāzijas un atipiskas epitēlija hiperplāzijas gadījumā nav raksturīgu, ar vizuālās diagnostikas metodēm konstatējamu pārmaiņu.

Carcinoma in situ

Carcinoma in situ (vēzis *in situ*) nozīmē, ka atipiskās polimorfās šūnas nav cauraugušas bazālo membrānu. *Carcinoma in situ* drīzāk ir norāde par palielinātu invazīva vēža veidošanās iespēju, bet ne obligāts priekšnosacījums invazīva bojājuma esamībai, piemēram, literatūrā ir dati, ka no DCIS invazīvs audzējs attīstās 15–60% gadījumu (Boecker et al., 2004; Lerwill MF, 2004).

Morfoloģiski ir vairāki karcinomas *in situ* veidi – duktālā karcinoma *in situ* (DCIS), lobulārā karcinoma *in situ* (LCIS), papildārā karcinoma *in situ* u.c. Biežāk sastopama ir DCIS.

Duktāla karcinoma in situ (DCIS)

Atbilstīgi DCIS definīcijai ļaundabīgās šūnas ir atrodamas piena vadu sistēmā, t.i., intraduktāli, bez bazālās membrānas destrukcijas. Tās izplatās nepārtraukti vai ar pārtraukumiem pa krūts vadu sistēmu – tas izskaidro audzēja multifokālas un multicentriskas augšanas tipu, kas novērojams līdz 30% visu DCIS gadījumu. Ja audzējs cauraug bazālo membrānu un stromā ir atrodami audzēja šūnu kompleksi, tad to definē kā invazīvu audzēju (Burstein et al., 2004).

Atbilstoši šūnu atipijai iespējamas dažādas duktālās karcinomas *in situ* morfoloģiskās malignitātes pakāpes – zemas malignitātes pakāpes (*low grade*) jeb augstu diferencēts* (*well-differentiated*) audzējs, vidējas malignitātes pakāpes (*intermediate grade*) jeb mēreni diferencēts* (*moderately-differentiated*) audzējs un augstas malignitātes pakāpes (*high grade*) jeb zemu diferencēts* (*poorly-differentiated*) audzējs.

Atsevišķos gadījumos svarīgi ir atšķirt augsti diferencētu (jeb zemas malignitātes pakāpes) DCIS no vadu epitēlija atipiskas hiperplāzijas. Ja perēkļa izmērs ir mazāks par 2 mm, tad jādomā par vadu epitēlija atipisku hiperplāziju.

Zemas malignitātes pakāpes DCIS šūnām raksturīga izteikta ER, PR ekspresija un maza mitotiskā aktivitāte (zems proliferācijas indekss), bet nenovēro cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora-2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2)) ekspresiju. HER2 proteīns ir tirozīnkināzes receptors, kuram ir svarīga nozīme šūnu augšanā un diferenciacijā. Augstas malignitātes pakāpes DCIS šūnām raksturīga dažādi izteikta ER un PR ekspresija, liela mitotiskā aktivitāte (augsts proliferācijas indekss), HER2 proteīna palielināta ekspresija

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

(hiperekspresija) un gēna mutācija (bieži amplifikācija). Turklāt šūnās novēro tādu protoonkogēnu kā p53 pastiprinātu ekspresiju.

Veicot molekulāro izmeklēšanu, tika pierādīts, ka augstu un zemu diferencēti (jeb zemas un augstas malignitātes pakāpes) DCIS ir dažādas nozoloģiskās vienības.

DCIS pēc šūnu sakārtojuma un augšanas īpatnībām iedala piecās grupās, kuras atšķiras ne tikai histoloģiski, bet arī ar klīnisko un prognostisko potenciālu:

- komedo tipa audzēji – ar nekrozi centrā (30–50%);
- kribriformā tipa audzēji – šūnas veido vairākus sazarojumus (20–28%),
- mikropapilārā (8–14%) un papilārā tipa (4–7%) audzēji, kad šūnas veido papilārus izaugumus;
- solīdie audzēji – šūnas cieši sakārtotas viena pie otras (9–22%).

Visbiežāk sastopamas ir komedo karcinomas. Ne-komedo karcinomas tiek dalītas sīkākās grupās.

Komedo karcinomai ir raksturīgs galvenokārt masīva intraduktāla audzēja komponents un centrālu nekrozes apvidu veidošanās, kuri kalcinējas un var aizņemt vismaz 50% piena vada diametra. Šie tipiska izskata mikrokalcināti parasti ir labi saskatāmi, veicot mamogrāfiju. Salīdzinājumā ar citiem apakštipiem komedo karcinomai ir lielāks malignitātes potenciāls.

Lobulāra karcinoma in situ (LCIS)

LCIS drīzāk uzskatāma par izteiktu lobulāru atipiju, nevis īstu karcinomu. LCIS ir neoplastisks proliferatīvs process, kas skar duktolobulāro epitēliju un attīstās lēni, reizēm nemainoties pat vairākus gadus. LCIS raksturīga atipiska šūnu proliferācija daiviņu robežās. Audzēja šūnām nav raksturīga E-kadherīna ekspresija (klātbūtne). 75% gadījumu LCIS aug multicentriski, 30–70% gadījumu sastopama bilaterāli. LCIS gadījumā invazīvās lobulārās karcinomas attīstības iespējamība ir piecas reizes lielāka (*Burstein et al.*, 2004).

Mikroinvazīva krūts karcinoma

Mikroinvazīvai krūts karcinomai raksturīga bazālās membrānas cauraugšana un invāzija stromā ne dziļāk par 1 mm. Tā bieži saistīta ar zemas vai augstas malignitātes pakāpes DCIS, stromas desmoplāziju un limfocitāru infiltrāciju. Dažādos literatūras avotos ir dati, ka mikroinvazīvās karcinomas metastāzes paduses limfmezglos atrodamas 0–20% gadījumu.

Invazīva krūts karcinoma

Invazīva krūts karcinoma ir heterogēna slimību grupa.

Šī audzēja biežāk sastopamais histoloģiskais tips ir adenokarcinoma, kas attīstās no krūts vadu un daiviņu epitēlija, un šīs adenokarcinomas tiek klasificētas kā vadu (duktālais) vēzis (70–

75% invazīvo krūts karcinomu) vai daiviņu (lobulārs) vēzis (5–15% invazīvo krūts karcinomu). Apmēram 5–10% krūts ļaundabīga audzēja gadījumu konstatē iedzimtu predispozīciju ar mutācijām specifiskos gēnos, no kuriem svarīgākie ir BRCA1 un BRCA2.

Lielākā daļa krūts audzēju attīstās terminālajā duktolobulārajā vienībā (*Osborne et al.*, 2004).

Pasaules Veselības organizācijas (PVO) klasifikācijā ir aprakstīti vismaz 20 dažādi krūts vēža histoloģiskie tipi (t.s. patoloģiskās vienības) (*WHO classification*, 2012).

Lielākā daļa (50–80%) krūts vēžu pēc Starptautiskās slimību klasifikācijas onkoloģijā (*International Classification of Diseases in Oncology (ICD-O)*) ir definēti kā morfoloģiski neprecizēts invazīvs vadu (duktāls) vēzis (*not otherwise specified (NOS)*) (*Weigelt et al.*, 2008). Atbilstoši PVO nostādnēm, tā ir diagnoze pēc noklusējuma – audzējs, kas nedemonstrē pietiekamas morfoloģiskās īpatnības, lai to varētu klasificēt kā kādu konkrētu histoloģisko tipu (*WHO classification*, 2012). Aptuveni 25% invazīvu krūts vēžu tiek atzīti par "īpaša" tipa (*special types*), un tiem ir raksturīgi atšķirīgi augšanas modeļi un citoloģiskās īpatnības (*Weigelt et al.*, 2008). Visbiežākie "īpašie" apakštipi ir lobulāra karcinoma, tubulolobulāra karcinoma, medulāra karcinoma, invazīva tubulāra karcinoma, invazīva kribriforma karcinoma, invazīva papilāra karcinoma, invazīva apokrīnā karcinoma, adenoīdcistiskā karcinoma, mucinozā karcinoma, neiroendokrīnā karcinoma, metaplastiskā karcinoma u.c. (*Caldarella et al.*, 2013; *Montagna et al.*, 2013; *WHO classification*, 2012).

NCCN vadlīniju piedāvātā krūts vēža histoloģiskā klasifikācija atspoguļota 2. tabulā.

2. tabula. Krūts vēža histoloģiskie tipi

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

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

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Adenoīdcistiska karcinoma• Sekretora karcinoma• Kribriforma karcinoma |
|---|

Invazīva duktāla karcinoma

Invazīva duktāla karcinoma ir visbiežāk sastopamā invazīva krūts vēža histoloģiskā forma (70–75% gadījumu). Makroskopiski tas var būt dažādu izmēru audzējs – biežāk 1–4 cm lielākajā izmērā, blīvs, griezumā pelēcīgi dzeltenā krāsā, starainām malām. Audzējam histoloģiski raksturīga šūnu atipija, stromas desmoplāzija, palielināta mitotiskā aktivitāte.

Var novērot arī audzēja šūnu ieaugšanu sinusa tipa limfvados, perineirālu vai vaskulāru invāziju, kas nelabvēlīgi ietekmē slimības prognozi. Atbilstoši šūnu atipijai, izkārtojumam un mitotiskajai aktivitātei audzējs var būt (1) **zemas** (Grade 1), **vidējas** (Grade 2) vai **augstas** (Grade 3) histoloģiskās diferenciacijas **pakāpes audzējs** (Tan et al., 2008).

Duktālās karcinomas šūnas ekspresē specifisku proteīnu – E-kadherīnu, kas palīdz diferencēt duktālu karcinomu no lobulāras, kura neekspresē šo marķieri.

Invazīva lobulāra karcinoma

Invazīva lobulāra karcinoma ir sastopama apmēram 5–15% visu krūts ļaundabīgu audzēju pacientu un tā ir otrais biežākais krūts ļaundabīga audzēja veids. Tai raksturīga multifokāla augšana, biežāk bilaterāli, blīva konsistence, pelēcīgi bāla krāsa. Histoloģiski audzējam raksturīgi mazu neoplastisku šūnu sakopojumi, kas sakārtoti grupās, trabekulās vai ķēdītēs.

Lobulārās karcinomas šūnas parasti ekspresē ER un PR, bet neekspresē HER2 proteīnu. Klasiskas lobulārās karcinomas gadījumā prognoze ir labāka nekā duktālas karcinomas gadījumā. Tomēr tādu lobulārās karcinomas paveidu gadījumā kā pleiomorfais un gredzenveida šūnu variants prognoze ir slikta.

Invazīvā lobulārā karcinomā ir iespējami arī plaši LCIS apvidi, bet tajā reti ir atrodami mikrokalcināti. Tā bieži mēdz būt multicentriska un/vai bilaterāla.

Invazīva lobulāra karcinoma biežāk nekā duktāla metastazē galvas smadzeņu apvalkos, vēderplēvē, retroperitoneāli, kaulos, gremošanas sistēmā, toties duktāla karcinoma biežāk metastazē plaušās, aknās un galvas smadzenēs.

Citi invazīvas karcinomas veidi

Tubulolobulāra karcinoma

Tubulolobulāra karcinoma sastopama vidēji līdz 5% gadījumu no visiem krūts ļaundabīgiem audzējiem, tai piemīt gan duktālas, gan lobulārās karcinomas īpašības. Audzējam ir tubulārās

uzbūves komponents, kas ekspresē E-kadherīnu, un lobulārais komponents, kas neekspresē E-kadherīnu.

Tubulāra karcinoma

Tubulāra karcinoma sastopama 1–4% gadījumu no visiem krūts ļaundabīgiem audzējiem, tai raksturīga maza metastazēšanās iespējamība, tādēļ prognoze ir laba. Paduses limfmezglos metastāzes veidojas līdz 15% gadījumu – pārsvarā audzējiem, kas lielāki par 3 cm. Tubulārajai karcinomai raksturīga neliela šūnu atipija ar nelielu stromas desmoplāziju, vadu īpatsvars ir vismaz 90% no kopējās audzēja masas. Bieži vien šis audzējs jādiferencē no adenozes, kā arī no mikroglandulārās adenozes.

Tubulārā karcinoma pamatā ir ER, PR-pozitīva un HER2-negatīva.

Tubulāra karcinoma mamogrammā var būt redzama kā radiāla rēta; redz tipisku intensīvu fibrozi un izteiktu apkārtējo audu reakciju ar spīkulām. Bieži ir redzami arī mikrokalcināti – tos atrod intraduktālajos komponentos.

Mucinoza karcinoma

Mucinoza karcinoma sastopama aptuveni 2% gadījumu, to saista ar labu prognozi un mazu limfogēnu un hematogēnu metastazēšanās iespējamību. Biežāk šo histoloģisko formu novēro pacientēm pēc 60 gadu vecuma. Audzējs parasti ir mīksts konsistences. Histoloģiski audzējs ir masīvas (solīdas), trabekulāras vai insulāras uzbūves un producē gļotas (mucīnu). Lielākā daļa mucinozo karcinomu ir augstu vai vidēji diferencētas. Audzējs pamatā ir ER, PR-pozitīvs, bet neekspresē HER2 proteīnu.

Medulāra karcinoma

Medulāra karcinoma sastopama ne vairāk kā 1% gadījumu no visiem krūts ļaundabīgiem audzējiem, parasti pacientēm 40–50 gadu vecumā. Audzējs makroskopiski ir elastīgas konsistences, pelēcīgi brūnā krāsā, tā augšanai var būt multifokāls raksturs. Audzēja kontūras ir gludas, tas var būt lobulēts. Nereti lielu medulāru karcinomu gadījumā redz centrālas nekrozes, kuras kalcinējas.

Medulārā karcinoma ir ER, PR-negatīva un neekspresē HER2 proteīnu.

Prognoze kā neprecizētas duktālas karcinomas gadījumā.

Papilāra karcinoma

Papilāras karcinomas gadījumā audzējs ir mezglveida, tajā var būt smalki un granulāri mikrokalcināti, līdzīgi kā DCIS papilārās formas gadījumā.

Intracistiskas papildāras karcinomas gadījumā apkārtesošajai cistas sienai ir pilnīgi gluda kontūra. Ja audzējs šķērso cistas sienu, tas definējams kā invazīva papildāra karcinoma. Cistas sienas cauraugšanu mamogrāfiski (tikai aplūkojot tangenciāli) var redzēt kā sienas neregularitāti. Cistā salīdzinoši bieži mēdz būt arī asinis.

Pedžeta slimība (Paget's disease)

Krūtsgala Pedžeta (*Paget*) slimība ir reti sastopama krūts vēža forma, kurai raksturīga neoplastisko – ļaundabīgu polimorfu epitēlija izcelsmes šūnu proliferācija krūtsgala-areolas kompleksa (*nipple-areolar complex* (NAC)) epidermā (*Marcus, 2004*).

Morfoloģiski šūnas ir liela izmēra, atipiskas, epidermā izvietotas difūzi, šūnām ir gaiša citoplazma ar vezikulāru kodolu un vairākiem kodoliņiem.

Makroskopiski visbiežākās šīs slimības izpausmes ir areolas ekzēma, asiņošana, izčūlojums. Bieža parādība ir krūtsgala nieze. Diagnoze bieži vien ir novēlota dēļ retās saslimstības un līdzības ar citām dermatoloģiskām saslimšanām (dermatīts u.tml.). 80–90% gadījumu ir vēža komponenti arī kādā citā krūts daļā (*Morrogh et al., 2008*). Pedžeta slimība lielākoties mēdz būt sievietēm vidēji 50–60 gadu vecumā.

Iekaisuma (inflamatorā) karcinoma

Iekaisuma (inflamatorā) karcinoma ir reti sastopama, agresīva krūts vēža forma (piemēram, ASV tā sastopama 1–6% visu krūts vēža gadījumu), un tās prognoze ir ļoti slikta. Pacienšu vidējais vecums – 55 gadi (*Dawood et al., 2007*).

Iekaisuma karcinoma ir klīniska, nevis patohistoloģiska diagnoze, – ir redzama palielināta, tūskaina, eritematoza krūts; ādā lielākoties veidojumi nav palpējami.

Iekaisuma karcinoma var veidoties no jebkura krūts karcinomas tipa, morfoloģiski pamatā novēro invazīvu duktālu karcinomu ar ieaugšanu dermā, dermā bieži novēro paplašinātus limfvadus un kapilārus ar audzēja šūnām limfvadu lūmenā, izteiktu dermas tūska. Limfostāze un dermas tūska ir galvenie patoģenētiskie mehānismi krūts izmēra palielināšanai un ādas krāsas izmaiņām iekaisuma karcinomas gadījumā. Attēldiagnostiskajos izmeklējumos var konstatēt ādas sabiezējumu un dažos gadījumos – zem tā esošu veidojumu. Lai gan tiek lietots termins „inflatators”, inflamatora krūts vēža raksturīgās īpatnības veidojas, audzēja embolam bloķējot ādas limfvadus.

Inflamatora krūts vēža diagnozes uzstādīšana balstīta uz klīnisko atradi un morfoloģisko verifikāciju (visbiežāk limfmfegzlos) (*American Joint Committee on Cancer, 2010*). Vēža

klātbūtnes novērtēšanai krūts audos un ādas limfvados ir nepieciešama ekscīzijas biopsija – biežāk praksē ņem biopsiju no izmainīta limfmezgla, bet ņem arī ādas biopātā.

Saskaņā ar *AJCC Cancer Staging Manual* 7. redakciju (*American Joint Committee on Cancer*, 2010) inflamatoro krūts vēzi klasificē kā IIIB, IIIC vai IV stadijas krūts vēzi atkarībā no reģionālo limfmezglu izmaiņu pakāpes un attālo metastāžu esamības/neesamības. Primāro inflamatoro krūts vēzi klasificē kā T4d pēc definīcijas, pat ja nav specifiska veidojuma krūtī.

Inflamatoro krūts vēzis parasti ir hormonreceptoru negatīvs un ir biežāk HER2-pozitīvs nekā parasts vadu krūts vēzis. Inflammatora krūts vēža gēnu ekspresijas profilēšanas pētījumos ir pierādīts, ka inflamatoram krūts vēzim mēdz būt visi apakštipi, bet visbiežāk ir sastopams bazālā tipa vēzis un vēzis ar HER2 hiperekspresiju (*Zell et al.*, 2009).

Hormonreceptoru pozitīva inflamatora krūts vēža gadījumā prognoze ir nedaudz labvēlīgāka (*Li et al.*, 2011), bet HER2 hiperekspresija ir saistīta ar sliktu prognozi (*Dawood et al.*, 2008).

Bez histoloģiskās struktūras krūts ļaundabīgam audzējam ir vairāki citi prognozes marķieri: audzēja izmērs un izplatība (TNM klasifikācijā primāro audzēju (T) novērtē pēc audzēja invazīvā komponenta), audzēja diferenciācijas pakāpe, limfovaskulārā, vaskulārā un perineirālā invāzija, saistība ar *in situ* komponentu, kā arī ER, PR, HER2 ekspresijas līmenis.

1.2.2. Ļaundabīga audzēja morfoloģiskās (histoloģiskās) diferenciācijas pakāpe G (Grade)

Nosakot ļaundabīga audzēja morfoloģiskās (histoloģiskās) diferenciācijas pakāpi, novērtē, cik lielā mērā krūts vēža šūnas atšķiras no normālas krūts audiem.

Krūts ļaundabīga audzēja morfoloģiskās diferenciācijas pakāpes raksturošanai tiek lietota Notingemas (*Nottingham*) kombinēto histoloģiskās diferenciācijas pakāpju sistēma (*Scarff-Bloom-Richardson* pakāpju sistēmas *Elston-Ellis* modifikācija) (*Genestie et al.*, 1998; *American Cancer Society*, 2012; *EBCTCG*, 2005). Audzēja diferenciācijas pakāpi nosaka, novērtējot tā šūnu morfoloģiskās īpašības – tubuļu veidošanos, kodolu pleomorfismu un mitožu skaitu (*mitotic count*), katrai īpašībai nosakot vērtību no 1 (labvēlīgs/*favourable*) līdz 3 (nelabvēlīgs/*unfavourable*) un saskaitot kopā visu triju kategoriju vērtējumu (punktus). Kopējo rezultātu no 3 līdz 5 punktiem definē kā 1. pakāpi (*Grade 1*); kopējo rezultātu no 6 līdz 7 punktiem definē kā 2. pakāpi (*Grade 2*); kopējo rezultātu no 8 līdz 9 punktiem definē kā 3. pakāpi (*Grade 3*) (3. tabula).

3. tabula. Krūts vēža morfoloģiskās malignitātes / histoloģiskās diferenciacijas pakāpe (Grade (G)) – vērtējums pēc Notingemas kombinēto histoloģiskās diferenciacijas pakāpju sistēmas (TNM classification of Malignant Tumours, 2009; American Joint Committee on Cancer, 2010; Adamo et al., 2014)

Grade	Krūts vēža histoloģiskās diferenciacijas pakāpes raksturojums	Novērtējums punktos (kopējais skaits) pēc Notingemas sistēmas
Gx	Histoloģiskās diferenciacijas pakāpe nav nosakāma	–
G1	Zema kombinētā histoloģiskās diferenciacijas pakāpe (Low-grade) , t.i., augsti diferencēts audzējs (prognostiski labvēlīgs)	3–5
G2	Vidēja kombinētā histoloģiskās diferenciacijas pakāpe (Intermediate-grade) , t.i., vidēji/mēreni diferencēts audzējs (prognostiski mēreni labvēlīgs)	6–7
G3	Augsta kombinētā histoloģiskās diferenciacijas pakāpe (High-grade) , t.i., zemu diferencēts audzējs (prognostiski nelabvēlīgs)	8–9

1.2.3. Ļaundabīga audzēja stadijas

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

Pasaulē stadijas noteikšanai visplašāk tiek lietota uz klīniskiem un patoloģiskiem kritērijiem balstītā krūts vēža TNM klasifikācija. TNM klasifikācijā izmantotie apzīmējumi sniedz vienotu priekšstatu par klīniskajiem datiem, raksturojot ļaundabīgā audzēja izplatību, kuras pamatā ir trīs komponenti:

- 1) kategorija T (*tumor*) – primārā audzēja izmērs, izplatība;
- 2) kategorija N (*nodulus*) – metastāžu izplatība reģionālajos limfmezglos;
- 3) kategorija M (*metastasis*) – attālu metastāžu esamība/neesamība.

Ļaundabīgā audzēja stadija tiek noteikta, apvienojot visas trīs minētās kategorijas vienotā kompleksā.

Eiropā, tostarp arī Latvijā, parasti izmanto UICC (Union International of Cancer Comprehension) TNM klasifikāciju (*TNM classification of Malignant Tumours*, 2009), kura mūsdienās praktiski neatšķiras no amerikāņu AJCC TNM klasifikācijas (*American Joint Committee on Cancer*, 2010).

▪ **Krūts vēža primārā audzēja (T) novērtēšana**

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

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

Primārais audzējs (T)	
Primārā audzēja T klasifikācija ir vienmēr vienāda neatkarīgi no tā, vai tā balstīta uz klīniskiem vai histoloģiskiem, vai abu veidu kritērijiem. Lielums mērāms līdz tuvākajam milimetram. Ja audzējs ir mazliet mazāks vai lielāks nekā konkrētās kategorijas T robežlielums, ir ieteicams to noapaļot līdz robežlielumam vistuvākā milimetra nolasījumam. Piemēram, 1,1 mm lielu audzēju apzīmē kā 1 mm lielu vai 2,01 cm lielu audzēju apzīmē kā 2,0 cm lielu. Apzīmējumu veido, pievienojot apakšrakstā modifikatoru „c” vai „p”, lai norādītu, vai T klasifikācija ir noteikta klīnisko (fizikālo vai radioloģisko) izmeklējumu vai histoloģisko izmeklējumu rezultātā. Kopumā T biežāk ir noteikta histoloģisko izmeklējumu rezultātā.	
Tx	Primāro audzēju nav iespējams novērtēt
T0	Nav datu par primāru audzēju
Tis	<i>Carcinoma in situ</i> . intraepiteliāls audzējs vai audzēja invāzija <i>lamina propria</i> ^a
Tis (DCIS)	Duktāla (vadu) karcinoma <i>in situ</i>
Tis (LCIS)	Lobulāra (daiviņu) karcinoma <i>in situ</i>
Tis (Pedžeta)	Krūtsgala Pedžeta slimība, kas nav saistīta ar invazīvu karcinomu un/vai karcinomu <i>in situ</i> (DCIS un/vai LCIS) krūts parenhīmā. Ar Pedžeta slimību saistītās karcinomas krūts parenhīmā klasificē pēc lieluma u.c. parenhīmas slimības raksturlielumiem, tomēr ir jāatzīmē Pedžeta slimības klātbūtne.
T1	Audzējs 20 mm vai mazāks (≤ 20 mm) lielākajā dimensijā
T1mi	Audzējs 1 mm vai mazāks (≤ 1 mm) lielākajā dimensijā (resp., mikroinvāzija)
T1a	Audzējs lielāks par 1 mm, bet ne lielāks par 5 mm (>1 , bet ≤ 5 mm) lielākajā dimensijā
T1b	Audzējs lielāks par 5 mm, bet ne lielāks par 10 mm (>5 , bet ≤ 10 mm) lielākajā dimensijā
T1c	Audzējs lielāks par 10 mm, bet ne lielāks par 20 mm (>10 , bet ≤ 20 mm) lielākajā dimensijā
T2	Audzējs lielāks par 20 mm, bet ne lielāks par 50 mm (>20 , bet ≤ 50 mm) lielākajā dimensijā
T3	Audzējs lielāks par 50 mm (>50 mm) lielākajā dimensijā
T4	Jebkura lieluma audzējs ar tiešu izplatību krūškurvja sienā un/vai ādā (izčūlojums vai ādas mezgliņi)
<i>Piezīme:</i>	Invāzija vienīgi ādā (dermā) netiek kvalificēta kā T4
T4a	Audzēja izplatība krūškurvja sienā, nav iekļauta vienīgi ieaugšana <i>m.pectoralis maior</i>
T4b	Ādas izčūlojums un/vai ipsilaterāli satelītmegzgliņi krūts ādā un/vai ādas pietūkums (t.sk. „apelsīna miziņa” (<i>peau d’orange</i>)), kas neatbilst inflamatorajam (iekaisuma) krūts vēzim
T4c	Abi = T4a + T4b
T4d	Inflamatorais (iekaisuma) vēzis

▪ **Reģionālo limfmezglu (N) stāvokļa novērtēšana**

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

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

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

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

6. tabula. Krūts vēža procesā iesaistīto reģionālo limfmezglu patoloģiskā (pēcoperācijas) jeb histoloģiskā klasifikācija (pN)
(UICC 2009, 7. pārskats; AJCC 2010, 7. pārskats)

■ Reģionālie limfmezgli: patoloģiskā (pēcoperācijas) s. histoloģiskā klasifikācija (pN)*	
pN_x	Reģionālos limfmezglus nav iespējams novērtēt (piem., izoperēti agrāk vai nav paņemti histoloģiskai izmeklēšanai)
pN₀	Histoloģiski nav pierādītas metastāzes reģionālajos limfmezglos
Piezīme:	Izolētus audzēju šūnu sakopojumus (klasterus) definē kā mazus, ja (1) tie nav lielāki par 0,2 mm vai (2) ir atsevišķas audzēja šūnas, vai (3) vienā histoloģiskā šķērsgrīzumā atrastajā klasterī ir mazāk par 200 audzēja šūnām. Izolētus audzēju šūnu sakopojumus var konstatēt ar standarta histoloģiskajiem izmeklējumiem vai ar imunohistoķīmijas (IHC) metodēm. Limfmezglus, kuros ir tikai izolēti audzēju šūnu sakopojumi, izslēdz no N klasifikācijai domātā kopīgā metastātisko limfmezglu skaita, bet ieskaita kopīgajā novērtēto limfmezglu skaitā.
pN₀(i-)	Histoloģiski nav pierādītas metastāzes reģionālajos limfmezglos, nav atrastas ar imunohistoķīmijas (IHC) metodēm

pN0(i+)	Ir ļaundabīgas šūnas reģionālajos limfmezglos(ā) – audzēja šūnu depoziiti ne lielāki par 0,2 mm (konstatēti ar hematoksilīna-eozīna krāsojumu (H&E) vai ar imunohistoķīmijas (IHC) metodēm, ieskaitot izolētus audzēju šūnu sakopojumus).
pN0(mol-)	Histoloģiski nav pierādītas metastāzes reģionālajos limfmezglos, negatīva molekulārā atrade (RT-PCR)**.
pN0(mol+)	Pozitīva molekulārā atrade ar RT-PCR**, bet histoloģiski vai ar imunohistoķīmijas (IHC) metodēm nav pierādītas metastāzes reģionālajos limfmezglos
*	Klasifikācija ir balstīta uz paduses limfmezglu izņemšanu ar sargmezglu (SN) biopsiju vai bez tās. Klasifikāciju, kas balstīta tikai uz sargmezglu (SN) biopsiju bez sekojošas paduses limfmezglu izņemšanas, apzīmē ar (sn) (<i>sentinel node</i> – sargmezgls), piem., pN0(sn)
**	RT-PCR: atgriezeniskā (reversā) transkriptāzes/polimerāzes ķēdes reakcija
pN1	Mikrometastāzes; vai metastāzes 1–3 paduses limfmezglos; un/vai parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos ar metastāzēm, kuras noteiktas sargmezglos pēc to biopsijas, bet nav konstatētas klīniski***.
pN1mi	Mikrometastāzes (audzēja šūnu depoziiti lielāks par 0,2 mm un/vai vairāk nekā 200 šūnas, bet ne lielāks par 2,0 mm).
pN1a	Metastāzes 1–3 paduses limfmezglos, no kuriem vismaz vienā limfmezglā audzēja šūnu depoziiti ir >2,0 mm.
pN1b	Metastāzes parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos ar mikrometastāzēm vai makrometastāzēm, kuras noteiktas sargmezglos, veicot biopsiju, bet nav konstatētas klīniski***.
pN1c	Metastāzes 1–3 paduses limfmezglos un parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos ar mikrometastāzēm vai makrometastāzēm, kuras noteiktas sargmezglos, veicot biopsiju, bet nav konstatētas klīniski.
pN2	Metastāzes 4–9 paduses limfmezglos; vai konstatētas klīniski**** parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos, ja nav metastāžu paduses limfmezglos.
pN2a	Metastāzes 4–9 paduses limfmezglos (vismaz viens audzēja šūnu depoziiti ir >2,0 mm).
pN2b	Metastāzes klīniski konstatētas parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos, ja nav metastāžu paduses limfmezglos.
pN3	Metastāzes 10 vai vairāk paduses limfmezglos; vai infraklavikulārajās (paduses III līmeņa) limfmezglos; vai konstatētas klīniski**** ipsilaterālajos parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos, ja ir metastāzes vienā vai vairākos paduses I, II līmeņa limfmezglos; vai vairāk nekā 3 paduses limfmezglos un parasternālajos limfmezglos ar mikrometastāzēm vai makrometastāzēm, kuras noteiktas sargmezglos, veicot biopsiju, bet nav konstatētas klīniski***; vai metastāzes ipsilaterālajos supraklavikulārajās limfmezglos.
pN3a	Metastāzes 10 vai vairāk paduses limfmezglos (vismaz viens audzēja šūnu depoziiti ir >2,0 mm); vai infraklavikulārajās (paduses III līmeņa) limfmezglos.
pN3b	Metastāzes konstatētas klīniski**** ipsilaterālajos parasternālajos (<i>mammaria interna</i>) limfmezglos, ja ir metastāzes vienā vai vairākos paduses I, II līmeņa limfmezglos; vai vairāk nekā 3 paduses limfmezglos un parasternālajos limfmezglos ar mikrometastāzēm vai makrometastāzēm, kuras noteiktas sargmezglos, veicot biopsiju, bet nav konstatētas klīniski***.
pN3c	Metastāzes ipsilaterālajos supraklavikulārajās limfmezglos.
***	Par klīniski nekonstatējamām uzskata metastāzes, kas nav atklātas ar attēldiagnostikas metodēm (izņemot limfoscintigrāfiju) vai izmeklējot klīniski.
****	Par klīniski konstatētām uzskata metastāzes, kas atklātas ar attēldiagnostikas metodēm (izņemot limfoscintigrāfiju) vai izmeklējot klīniski un kurām ir ļoti aizdomīga atrade attiecībā uz malignitāti, vai histoloģiski ir konstatētas makrometastāzes adatas aspirācijas (<i>fine-needle aspiration</i>) biopsijas materiālā.

▪ **Krūts vēža attālo metastāžu (M) novērtēšana**

7. tabulā raksturotas krūts vēža attālās metastāzes.

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

Attālās metastāzes (M)	
M0	Nav klīnisku vai radioloģisku pierādījumu par attālām metastāzēm.
cM0(i+)	Nav klīnisku vai radioloģisku pierādījumu par attālām metastāzēm, bet ir molekulāri vai mikroskopiski konstatēti audzēja šūnu 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 mm.

▪ **Krūts vēža stadijas (TNM klasifikācija)**

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

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

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

* T1 iekļauts T1mi

** T0 un T1 audzēji, kuriem ir tikai mikrometastāzes reģionālajos limfmezglos, tiek klasificēti kā IB stadija, nevis IIA stadija

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

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

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

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

Klīniskā materiāla klasificēšanai lietota pilnā TNM klasifikācija, bet, veicot materiāla statistisko analīzi, stadijas tika apvienotas lielākās apakšgrupās, lai izveidotu statistiski nozīmīgas datu grupas. Tā ir vispārpieņemta prakse, kas ļauj salīdzināt dažādu institūciju un klīnisko pētījumu rezultātus.

Jāņem vērā, ka TNM sistēmas kritēriji laika gaitā ir tikuši atkārtoti pārvērtēti, mainīti un papildināti, reizēm pat diezgan būtiski, kā redzams dažādās AJCC vai UICC TNM klasifikāciju redakcijās (*TNM classification of Malignant Tumours*, 2009; *American Joint Committee on Cancer*, 2010). Tādēļ, veicot dažādos laikposmos iegūto rezultātu analīzi, ir svarīgi pētāmās pacientu grupas novērtēšanā izmantot vienu noteiktu TNM klasifikācijas redakciju, pretējā gadījumā tas var novest pie “stadiju migrācijas” (*Feinstein et al.*, 1985).

Slimības stadijas ir viens no svarīgākajiem prognostiskajiem rādītājiem, kas būtiski ietekmē 5 gadu dzīvildzi, bet tās nesniedz norādes par tādiem nozīmīgiem papildu faktoriem kā, piemēram, estrogēnreceptoru (ER) vai HER2/neu receptoru statusu, un tādējādi nedod pietiekami plašu informāciju, kas varētu nodrošināt slimības statusam atbilstošu mūsdienīgu ārstēšanas metožu izvēli.

1.2.4. Krūts vēža klasifikācija atbilstoši anatomiskajai lokalizācijai

Krūts vēža klasifikācijai pēc anatomiskās lokalizācijas izmanto SEER programmas kodēšanas un stadiju noteikšanas rokasgrāmatā (2014) (*Adamo M. et al.*, 2014) minēto shēmu un

Starptautiskās slimību klasifikācijas 10.redakciju (SSK-10) [www.spkc.gov.lv/ssk10] (9. tabula; 10. tabula).

9. tabula. Primāra krūts ļaundabīga audzēja (C50) anatomiskās lokalizācijas kodi

(SEER programmas kodēšanas un stadiju noteikšanas rokasgrāmata, 2014 (Adamo M. et al., 2014); Starptautiskā slimību klasifikācija, 10. redakcija (SSK-10))

<i>Krūts vēža anatomiskās lokalizācijas kodi</i>	<i>SEER, 2014</i>	<i>SSK-10</i>
C50.0	Tikai krūtsgala (areolas) audzējs	Krūtsgals (<i>mamilla</i>) un krūts zirnīša josla (<i>areola</i>)
C50.1	Centrālās daļas audzējs (subareolārs) vai ne tālāk par 1 cm no areolas	Centrālās daļas audzējs (subareolāri)
C50.2	Augšējais iekšējais kvadrants	Krūts augšējais iekšējais kvadrants
C50.3	Apakšējais iekšējais kvadrants	Krūts apakšējais iekšējais kvadrants
C50.4	Augšējais ārējais kvadrants	Krūts augšējais ārējais kvadrants
C50.5	Apakšējais ārējais kvadrants	Krūts apakšējais ārējais kvadrants
C50.6	Paduses daiviņas vai papildu paduses piena dziedzera audzējs	Krūts paduses daļa
C50.8	Audzējs, kas aizņem divas krūts daļas, vai difūzs, vai multicentrisks audzējs	Krūts plašs audzējs
C50.9	Neprecizēts krūts vēzis	Krūts audzējs, neprecizēts

Jāiekļauj: krūts saistaudi
Nav jāiekļauj: krūts āda (C43.5, C44.5)

10. tabula. Krūts karcinomas *in situ* (D05) veidu kodi
(Starptautiskā slimību klasifikācija, 10. redakcija (SSK-10))

<i>Krūts vēža <i>in situ</i> veidu kodi</i>	<i>SSK-10</i>
D05.0	Lobulāra karcinoma <i>in situ</i> (LCIS)
D05.1	Intraduktāla karcinoma <i>in situ</i> (DCIS)
D05.7	Cita veida krūts karcinoma <i>in situ</i>
D05.9	Krūts karcinoma <i>in situ</i> , neprecizēta

Nav jāiekļauj: krūts ādas *carcinoma in situ* (D04.5)
krūts (ādas) melanoma *in situ* (D03.5)

1.2.5. Krūts vēža receptoru statuss

Krūts vēža šūnās ir receptori uz to virsmas, šūnu citoplazmā un kodolos. Tādi t.s. ķīmiskie kurjeri kā hormoni saistās ar receptoriem, un tā rezultātā šūnās notiek izmaiņas. Receptoru ekspresiju (klātbūtni) var noteikt ar imunohistoķīmijas (IHĶ) metodēm, ar kuru palīdzību iespējams iegūt audzēja audu preparātu dažādu krāsojumu atkarībā no šūnu ekspresētā hormonreceptora. Krūts vēža šūnās parasti tiek meklēti trīs svarīgākie receptori – estrogēnu receptori (ER), progesterona receptori (PR) un cilvēka epidermālā augšanas faktora receptors-2

(HER2). ER-pozitīvu (ER+) vēža šūnu (t.i., vēža šūnu, kurām ir estrogēnu receptori) veidošanās ir atkarīga no estrogēniem, un šādu krūts vēzi ir iespējams ārstēt ar estrogēnu iedarbību bloķējošiem medikamentiem (antiestrogēniem). ER+ audzēju gadījumā parasti prognoze ir labāka. Neārstēti HER2+ krūts vēži parasti ir agresīvāki nekā HER2- (*American Joint Committee on Cancer*, 2010), bet HER2+ vēža šūnas reaģē uz dažiem medikamentiem, piemēram, monoklonālo antivielu trastuzumabu (kombinācijā ar ķīmijterapiju), un tādēļ prognoze ir ievērojami labāka (*Mook et al.*, 2009). Ja šūnas nav ekspresējušas nevienu no minētajiem trīs veidu receptoriem (estrogēnu receptorus, progesterona receptorus vai HER2), vēzi sauc par trīskārši negatīvu (*triple-negative*) – šajā gadījumā prognoze ir salīdzinoši slikta, jo nav iespējas veikt mērķterapiju (*Dent et al.*, 2007; *Understanding and Treating Triple-Negative Breast Cancer*, 2010).

Bieži vien tiek ekspresēti citi hormonreceptori, piemēram, androgēnu receptori un prolaktīna receptori. Androgēnu receptorus ekspresē 80–90% ER+ krūts vēžu un 40% trīskārši negatīvu krūts vēžu. Androgēnu receptoru aktivizēšanās bremzē ER+ krūts vēžu augšanu, bet iespējams, ka ER- krūts vēžiem tā veicina augšanu. Tiek veikti pētījumi, lai noskaidrotu androgēnu receptoru kā prognostisku marķieru nozīmi un iespējas to izmantošanai ārstēšanā (*Dent et al.*, 2007).

HER2/neu statusu var noskaidrot ar fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) metodi. Daži autori uzskata, ka FISH metode precīzāk nekā IHĶ spēj prognozēt iespējamo atbildi uz mērķterapiju ar trastuzumabu (*NCCN*, 2011).

Receptoru statuss ir svarīgs visu krūts vēžu gadījumos, jo tas nosaka mērķterapijas piemērotību katram konkrētam pacientam, un to joprojām tradicionāli identificē ar imūnhistoķīmijas (IHĶ) metodēm.

Izmantojot vienīgi morfoloģijas metodes, tomēr nav iespējams iegūt pietiekamu prognostisku informāciju, uz kuru varētu balstīt mūsdienu krūts vēža klasifikāciju.

Sistemātiska gēnu ekspresijas modeļu izpēte un to korelācija ar daudzveidīgiem specifiskiem audzēju fenotipiem ir atklājusi jaunas krūts vēžu klasificēšanas iespējas molekulārā līmenī.

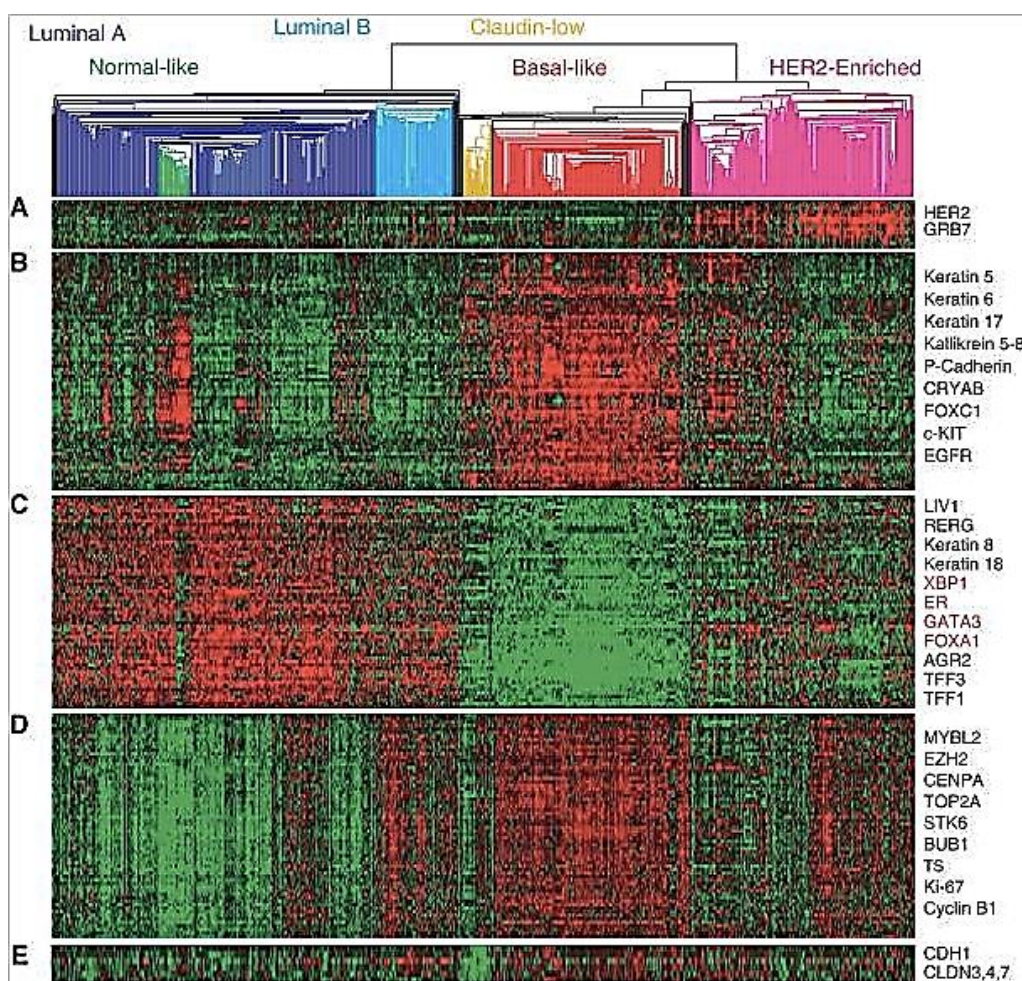
Izmantojot dezoksiribonukleīnskābes (DNS) multigēnu ekspresijas profilus (piemēram, *Blueprint* testu), var noteikt krūts vēža molekulāros apakštīpus, kas aptuveni atbilst ar IHĶ metodēm noteikto receptoru statusam.

1.2.6. Krūts vēža molekulārā klasifikācija. Molekulārie apakštīpi

▪ Audzēja DNS (molekulārā) klasifikācija

Veicot dažāda veida DNS testēšanu, tiek salīdzinātas normālu krūts audu šūnas un krūts vēža šūnas. Izmaiņas konkrētā krūts vēža šūnu gēnos salīdzinājumā ar normālo krūts audu šūnu genotipu var izmantot krūts vēža iedalījumam vairākās apakšgrupās un konkrētam DNS tipam

piemērotas efektīvas terapijas izvēlē. Tradicionālā DNS klasifikācija balstījās uz vispārēju novērojumu, ka, jo lielāks ir šūnu dalīšanās ātrums, jo sliktāka ir prognoze; šī klasifikācija balstījās vai nu uz proteīna Ki-67 klātbūtni, vai arī uz vēža šūnu DNS procentuālo īpatsvaru S fāzē (*Desmedt et al.*, 2006). Šīs metodes un vērtēšanas kritērijus pašreiz izmanto daudz retāk, jo to prognostiskā nozīme ir mazāka nekā, piemēram, TNM stadijām. Toties mūsdienās DNS analīze iegūst arvien lielāku nozīmi vēža bioloģijas pamatu definēšanā un terapijas izvēlē (*Perou et al.*, 2000; *Nagasaki et al.*, 2006; *Normanno et al.*, 2009). Analizējot imunofenotipiskās šūnu īpašības ar gēnu ekspresijas profilēšanas metodēm, ir pierādīts, ka krūts vēzis nav homogēna, bet gan heterogēna patoloģija, kurai pakāpeniski konstatē arvien lielāku daudzumu bioloģisko apakštipu (7. attēls).



7. attēls. 677 krūts audzēju oriģinālo/UNC 1300 gēnu klasteru hierarhiskā analīze (*Perou C, Bornesen-Dale AL, 2011*)

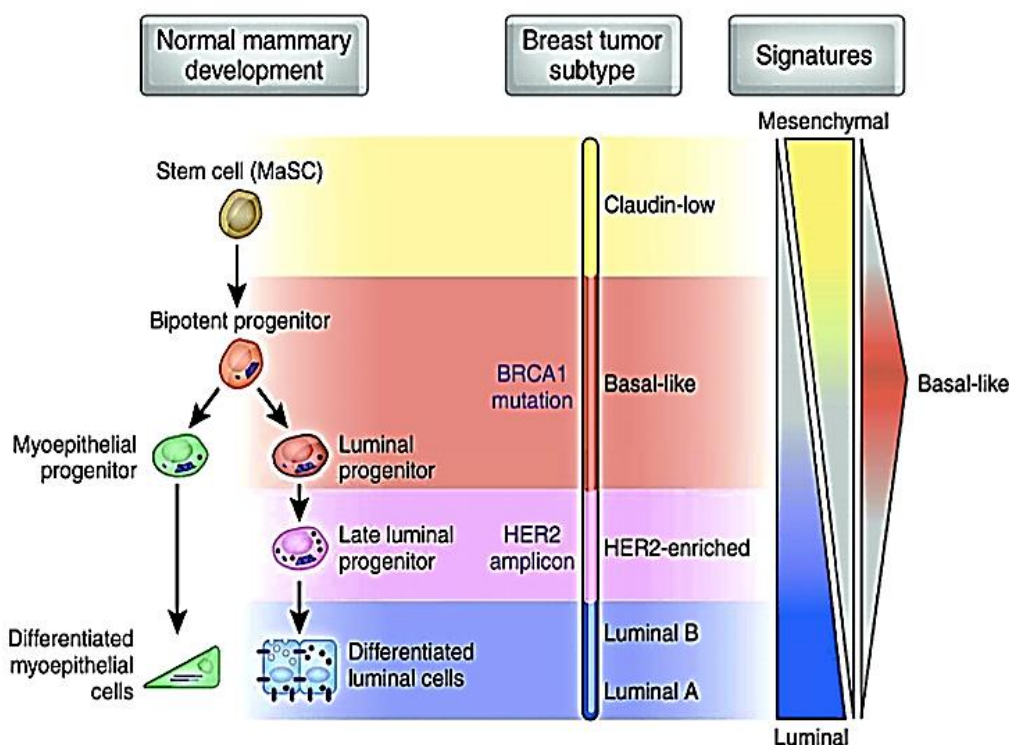
Pēdējo desmit gadu laikā, izmantojot augstās tehnoloģijas, piemēram, DNS mikročipus, ir ļoti strauji attīstījušās krūts vēža molekulārās profilēšanas metodes (*Chekhun et al.*, 2013; *Ciriello et al.*, 2013). Ir piedāvāti vairāki DNS ekspresijas profili: Oncotype DX-21 gēnu profils, MammaPrint-70 gēnu profils, Blueprint-80 gēnu profils un citi (*Kelly et al.*, 2010; *MammaPrint Patient Eligibility Internationally; Introducing Blueprint*).

Ar DNS mikročipu metodēm salīdzinot normālu krūts audu šūnas un krūts vēža šūnas, konstatētas atšķirības vairākos simtos gēnu. Lai gan daudzu šo ģenētisko atšķirību nozīme nav zināma, dažādos neatkarīgos pētījumos ir konstatēts, ka dažām gēnu grupām ir tendence uz koekspresiju (līdztekus jeb paralēlu ekspresiju). Šīs gēnu kopas tika iekļautas hormonreceptoru gēnu, HER2 gēnu, bazālajam līdzīgo apakštipu gēnu un proliferācijas gēnu grupās, tāpēc varētu domāt, ka klasifikācijai pēc receptoru statusa un klasifikācijai pēc DNS mikročipu metodes ir jābūt līdzīgām, tomēr audzēju iedalījums atsevišķās grupās, izmantojot šīs metodes, nebūt nav identisks.

Cilvēka krūts vēža "molekulārais portrets" ļauj iedalīt šo patoloģiju vairākās grupās – t.s. **molekulārajos apakštipos**, kuru biežums ir atšķirīgs dažādām rasēm un tautībām un kuru gadījumā ir atšķirīgi riska faktori, prognoze, atbilde uz terapiju, klīniskais iznākums (kopējā dzīvildze (OS) un no slimības brīvā dzīvildze (DFS)) (Spitale et al., 2009).

▪ Krūts vēža molekulārie apakštipi

Perou pirmais izvirzīja hipotēzi, ka ar mikročipu metodēm noteiktie audzēju apakštipi, tā dēvētie īstenie jeb oriģinālie molekulārie apakštipi (*intrinsic subtypes*), varētu atspoguļot dažādas molekulāras īpatnības krūts epitēlija bioloģijā (Perou CM et al., 2000). Attīstot šo hipotēzi tālāk, Prat un Perou 2009. gadā pieņēma, ka lielākās daļas invazīvu krūts vēžu šūnas varētu atbilst dažādiem krūšu epitēlija attīstības etapiem (8. attēls).



8. attēls. Normālu krūts šūnu attīstības etapi un to iespējamā saistība ar krūts vēža īstenajiem/oriģinālajiem molekulārajiem apakštipiem (Prat A, C, Perou C, 2009)

Detalizēta gēnu mutācijas profilu analīze atklāja atšķirīgus gēnu mutācijas modeļus dažādiem īstenajiem molekulārajiem apakštipiem, piemēram, ļoti biežas *p53* gēna mutācijas bazālā apakštipa karcinomām (*Hu X et al.*, 2009). Šie rezultāti liecina, ka krūts vēža molekulāro apakštipu, iespējams, nosaka vai nu šūnu izcelsme, vai arī dažādu gēnu izmaiņas, vai, iespējams, pat abu faktoru kombinācija.

Izmantojot gēnu ekspresijas profilus, vairākos pētījumos ir noteikti un klasificēti vismaz astoņi krūts vēzim raksturīgi apakštipi: luminālais A un B, ar HER2 hiperekspresiju (*HER2-enriched*), vāji ekspresēta kladīna tips (*claudin-low*) un vairāki estrogēnu receptoru negatīvi apakštipi, svarīgākie no tiem ir bazālajām šūnām līdzīgais (*basal-like*) un normāliem krūts audiem līdzīgais (*normal breast like*) (*Carey et al.*, 2006; *Nielsen et al.*, 2004).

Vairāki autori uzskata, ka krūts vēzi būtu loģiski iedalīt vismaz četrās galvenajās grupās (*Spitale et al.*, 2009), daži citi autori rekomendē iedalīt krūts vēzi piecās grupās (*Voduc et al.*, 2010).

Galvenie krūts vēža īstēnie apakštipi ir:

- divi luminālā tipa audzēji, kas iedalīti (1) luminālā A un (2) luminālā B audzējos – abi ir ER-pozitīvi un to molekulārie profili ir līdzīgi veselu krūts dziedzeru luminālajām šūnām;
- bazālajām šūnām līdzīgs vai trīskārši negatīvs vēža fenotips (ER, PR un HER2-negatīvi audzēji ar veselu krūts dziedzeru bazālajām šūnām līdzīgu šūnu molekulāro profilu);
- HER2 pozitīvi audzēji (notiek HER2/neu gēna amplifikācija);
- piektā grupa varētu būt neprecizēts vai normāliem krūts audiem līdzīgs apakštips (*Carey et al.*, 2007; *Raica et al.*, 2009). Šo ar gēnu ekspresijas metodēm noteikto dažādo apakštipu gadījumos ir atšķirīgi riska faktori, klīniskās parādības, atbilde uz terapiju un prognoze (*Millikan et al.*, 2008; *Phipps et al.*, 2011; *Nguyen et al.*, 2008).

Luminālais īstēnais krūts vēža molekulārais apakštips

Pie luminālā apakštipa pieskaita visus KV, kuri ekspresē ER (*Perou CM et al.*, 2000). Luminālā tipa krūts vēžiem ir vislabākā prognoze no visiem īstenajiem apakštipiem, un viņi reaģē uz endokrīno terapiju (*Sortie T et al.*, 2001). Jāatzīmē, ka invazīvas lobulāras karcinomas (ILC) pārsvarā tiek klasificētas kā luminālas (*Weigelt B et al.*, 2010). Parasti invazīvās lobulāras karcinomas un augstu diferencētās invazīvās duktālās karcinomas uzskata par piederīgām augstu diferencētu (*low-grade*) karcinomu grupai (*Abdel-Fatah TM et al.*, 2008). Molekulārā profilēšana, šķiet, apstiprina šo koncepciju. Luminālajiem apakštipiem raksturīgs diezgan ierobežots jutīgums uz ķīmijterapiju (ĶT) atšķirībā no bazālajiem līdzīgajiem un HER2 MA, kuri bieži vien labi reaģē uz neoadjuvantu ĶT (*Parker JS et al.*, 2009). *Sortie et al.* bija pirmais, kas ierosināja iedalīt

luminālā tipa karcinomas vismaz 2 atšķirīgās apakšgrupās ar raksturīgiem molekulāriem profiliem un dažādām prognozēm, proti, luminālajā A tipa krūts vēzī un luminālajā B tipa vēzī (*Sortie T et al.*, 2001). Galvenā atšķirība starp luminālo A un luminālo B krūts vēzi ir šūnu proliferācijas pakāpe, kā arī HER2 receptoru ekspresija, kura ir izteiktāka luminālā B tipa krūts vēzim (*Cheang MC et al.*, 2009). Atšķirība starp luminālo A un B karcinomu izraisa klīnisku interesi, jo luminālā A tipa krūts vēzim, šķiet, ir vislabākā prognoze no visiem MA, bet luminālā B tipa krūts vēža prognoze parasti ir nedaudz sliktāka, kaut gan tas mazliet labāk reaģē uz ķīmijterapiju nekā luminālā A molekulārā apakštipa audzēji (*Parker JS et al.*, 2009; *Nielsen TO et al.*, 2010).

Bazālajām šūnām līdzīgais (basal-like) krūts vēža molekulārais apakštips

Bazālajām šūnām līdzīgā apakštipa krūts vēzim ir raksturīga citokeratīnu ekspresija, kas parasti ir izteikta normāla krūts epitēlija bazālajās šūnās, un ļoti augsta proliferācijas gēnu grupas ekspresija. Šī apakštipa vēzis sastopams aptuveni 15% invazīvu krūts vēžu gadījumu (*Nielsen TO et al.*, 2004). Ir konstatēts šī molekulārā apakštipa pārsteidzošs pārsvars afroamerikāņu sievietēm premenopauzē (*Carey LA et al.*, 2006), ar to varētu daļēji izskaidrot šai pacienšu grupai raksturīgos sliktos ārstēšanas rezultātus. Interesanti, ka ar BRCA1 mutāciju saistītās krūts karcinomas pārsvarā pieder bazālajām šūnām līdzīgā apakštipa audzējiem (*Stefansson O et al.*, 2009). Ir pierādīts, ka ar molekulāro profilēšanu noteikto īsteno apakštipu vidū bazālajām šūnām līdzīgais apakštips un ar trastuzumaba kombināciju ārstēts HER2 apakštips demonstrē vislabāko atbildes reakciju uz neoadjuvanto ķīmijterapiju (*Parker JS et al.*, 2009; *Nielsen TO et al.*, 2010).

HER2 ekspresējošais krūts vēža molekulārais apakštips

HER2 apakštipa krūts vēža šūnām ir raksturīga HER2/neu gēna pārmērīga ekspresija un luminālajiem apakštipiem raksturīgo gēnu trūkums. Līdz 25% krūts vēža gadījumu ir HER2 pozitīvi, kurus var noteikt ar imunohistoķīmijas (IHĶ) un fluorescences *in situ* hibridizācijas / hromogēnās *in situ* hibridizācijas (FISH/CISH) metodēm. Jāatzīmē, ka ne visi krūts vēži, kuri ar IHĶ definēti kā HER2-pozitīvi, tiek klasificēti kā piederīgi HER2 molekulārajam apakštipam, veicot molekulāro profilēšanu. Tajā pašā laikā ne visi īstēnie HER2 MA audzēji tiek diagnosticēti kā HER2 pozitīvi ar IHĶ vai *in situ* hibridizācijas metodēm (*Parker JS et al.*, 2009; *Weigelt B. et al.*, 2010). Ir nepieciešami tālāki pētījumi, lai pārlicinātos, vai HER2 MA pacientiem ir labums no trastuzumaba terapijas gadījumos, kad HER2 hiperekspresiju nevar pierādīt ar tradicionālajām IHĶ metodēm. Klīniskā pieredze skaidri liecina, ka ne visiem HER2 pozitīvajiem pacientiem, kam HER2 ekspresija noteikta ar imunohistoķīmijas metodi, ir laba atbilde uz HER2 blokatoru, un ir labi zināms, ka ievērojamam skaitam pacientu ar HER2 pozitīvu krūts vēzi ir primārā rezistence pret trastuzumabu vai arī gada laikā izveidojas sekundāra rezistence pret trastuzumabu (*Hubalek*

M. et al., 2010). Būtu nepieciešami plašāki pētījumi, lai droši identificētu pacientus, kas gūs labumu no HER2 mērķterapijas, un ir cerības, ka molekulārā profilēšana varētu palīdzēt gūt atbildes uz šo jautājumu.

Pašreizējie dati liecina, ka, lai padarītu bioloģisko KV portretu pilnīgāku, molekulārajā profilēšanas sistēmā būtu jāiekļauj papildu molekulārie apakštipi.

Patlaban ir aprakstīti daži ER-negatīvi molekulārie apakštipi, piemēram, bazālais B (*basal B*) vai vāji ekspresēta kladīna (*claudin low*) apakštips, kam piemīt cilmes šūnu īpašības un kas var veidot līdz 12–14% no trīskārši negatīvajiem krūts vēžiem, un pašreiz ir iekļauts bazālajām šūnām līdzīgajā molekulārajā apakštipā (*Prat A et al.*, 2010).

Vēl vienai krūts vēža molekulārajai apakšgrupai ir raksturīgs ER ekspresijas trūkums un androgēnreceptoru (AR) ekspresija, kā arī mēdz būt apokrīna morfoloģija. Autori uzskata, ka šie apokrīna apakštipa audzēji var veidot atsevišķu ER-negatīvu audzēju grupu ārpus bazālajam līdzīgā apakštipa (*Farmer P et al.*, 2005).

Diemžēl gēnu ekspresijas profilēšana ir ļoti dārga metode un tādēļ pieejama ne visās klīnikās.

Pēdējo 3–4 gadu pētījumu rezultāti liecina, ka tikai pēc patoloģiskajiem kritērijiem ir iespējams noteikt četrus galvenos **molekulāros surogātipus** (SMA).

Šajā nolūkā ar imunohistoķīmiskajām metodēm nosaka ER un PR, HER2 proteīna ekspresiju un Ki-67 proliferācijas indeksu. Sākotnēji kā proliferācijas marķieri izmantoja histoloģiskās diferenciācijas pakāpi (*Grade*) un Ki-67 nebija iekļauts krūts vēža molekulāro apakštipu noteikšanas marķieros, bet vēlāk histoloģiskās diferenciācijas pakāpi (*Grade*) nomainīja ar Ki-67 (*Raica et al.*, 2009; *Viale et al.*, 2008; *Cheang et al.*, 2008; *Dowsett et al.*, 2011).

Molekulārie surogātipi nav pilnīgi identiski ar DNS mikročipu metodēm noteiktajiem oriģinālajiem apakštipiem, tomēr līdzība ir ļoti liela (*Cadoo et al.*, 2013). Pierādīta ar genoma metodēm noteikto molekulāro apakštipu un imunohistoķīmiski noteikto fenotipu salīdzinoši liela (75–90% gadījumu) sakritība (konkordance) (*Kaufmann et al.*, 2011).

Piemēram, daži pētījumi liecina, ka aptuveni 75% ar IHĶ metodēm noteikto trīskārši negatīvo (TN) krūts vēžu atbilst bazālajām šūnām līdzīgajam (*basal-like*) audzēja tipam, kuru noteikšanā izmantoti DNS ekspresijas profili, un otrādi – 75% audzēju ar tipisku *basal-like* DNS ekspresijas profilu līdzinās trīskārši negatīvajam (TN) krūts vēžim (*Dreyer et al.*, 2013). Tas nozīmē, ka tikai 25% trīskārši negatīvo krūts vēžu neatbilst bazālajām šūnām līdzīgajam tipam.

Pagaidām vēl nav pilnīgi skaidrs, kuras krūts vēža apakštipu noteikšanas metodes – IHĶ vai DNS ekspresijas profila noteikšanas – izmantošanas rezultātā būs iespējams precīzāk veikt efektīvu terapijas izvēli, tādēļ ir nepieciešami tālāki pētījumi.

Kaut arī imunohistoķīmijas rezultāti ir mazliet mazāk precīzi, pašreiz par piemērotāko surogātmarķieru noteikšanas metodi tiek pieņemta tieši imunohistoķīmijas metode, jo daudz vienkāršāku tehnoloģiju izmantošanas dēļ tās ekonomiskais efekts ir ļoti liels (it īpaši pētījumos ar lielām pacientu grupām) (Cheang et al., 2009).

2011. gada martā XII SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferencē (*St. Gallen Consensus Conference on Early Breast Cancer*) pieņēma ieteikumus klīniskajā praksē izmantot molekulāros surogātapakštipus kā aizstājējus krūts vēža īstenajiem apakštipiem (Goldhirsch et al., 2011). Tika rekomendēts izmantot tādas histopatoloģiskos kritērijus kā audzēju histoloģiskās diferenciacijas pakāpi (*Grade*) vai Ki-67 ekspresiju un imunohistoķīmiski noteiktus hormonu receptorus un HER2 ekspresiju, lai noteiktu četrus galvenos krūts vēža molekulāros surogātapakštipus (11. tabula).

11. tabula. Krūts vēža molekulārie surogātapakštipi (Goldhirsch et al., 2011)

<i>Apakštīps</i>	<i>Raksturlielumi</i>
Luminālais A	ER+ un/vai PR+, HER2-negatīvs, zems Ki-67 (<14%) un/vai G1-2
Luminālais B	ER+ un/vai PR+, HER2-negatīvs, augsts Ki-67 un/vai G3
	ER+ un/vai PR+, HER2+ pozitīvs
Trīskārši negatīvs/bazālajām šūnām līdzīgs	ER-, PR-, HER2-negatīvs
HER2+	ER-, PR-, HER2+ pozitīvs

Pēc 2 gadiem 2013. gadā XIII SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferencē vēlreiz pārliecinoši tika apstiprinātas iepriekšējā konferencē pieņemtās rekomendācijas, nedaudz mainot luminālā A un luminālā B1 (HER2-negatīvā) definējumu (12. tabula) (Curigliano et al., 2013).

12. tabula. Krūts vēža molekulārie surogātapakštipi: pārmaiņas luminālā A un luminālā B definējumā (Curigliano et al., 2013)

<i>Apakštīps</i>	<i>Raksturlielumi</i>	
	<i>St. Gallen 2011</i>	<i>St. Gallen 2013</i>
Luminālais A	ER+ un/vai PR+, HER2-negatīvs, zems Ki67 (<14%) un/vai G1-2	ER+ un PR augsts HER2-negatīvs zems Ki67 (<20%)
Luminālais B (HER2-negatīvs)	ER+ un/vai PR+, HER2-negatīvs, augsts Ki67 (≥14%) un/vai G3	ER+ un PR zems HER2-negatīvs augsts Ki67 (≥20%)
Luminālais B (HER2-pozitīvs)	ER+ un/vai PR+ HER2+	ER+ un/vai PR+ HER2+

Krūts vēža luminālo apakštipu raksturo ER un/vai PR ekspresija, un atkarībā no tā, vai HER2 ir pozitīvs vai negatīvs, kā arī no šūnu proliferācijas pakāpes (Ki-67), luminālo apakštipu iedala luminālajā A un luminālajā B apakštipā. Pēc literatūras datiem, luminālā A apakštipa audzējiem ir

vislabvēlīgākā prognoze. Visas lobulārās karcinomas *in situ* (LCIS) un lielākā daļa invazīvo lobulāro karcinomu pieder luminālajam A molekulārajam apakštipam. Šie audzēji ekspresē gēnus līdzīgi veselās krūts luminālajām epitēlijšūnām (*Raica et al.*, 2009; *Millikan et al.*, 2008; *Zaha et al.*, 2010).

Luminālais B molekulārais apakštips pēdējā klasifikācijā iedalīts 2 apakšgrupās: HER2-pozitīvs un HER2-negatīvs ar augstu Ki-67 līmeni. Luminālā B molekulārā apakštipa audzējiem parasti ir augstāka histoloģiskās diferenciacijas pakāpe vai proliferācijas līmenis, tādēļ tiem ir sliktāka prognoze nekā luminālā A molekulārā apakštipa audzējiem, kaut gan daži autori atzīmē, ka abu luminālo apakštipu iznākumu atšķirība ir nenožīmīga (*Zaha et al.*, 2010). Savukārt abu hormonu receptoru negatīvo molekulāro apakštipu – HER2-pozitīvo un trīskārši negatīvo audzēju/bazālajām šūnām līdzīgo audzēju gadījumā prognoze ir sliktāka.

Vispār HER2+ krūts vēži parasti ir agresīvāki nekā HER2– (*Cheang et al.*, 2008; *Brown et al.*, 2008; *Carey et al.*, 2007), bet HER-pozitīvā molekulārā apakštipa audzēju un trīskārši negatīvo krūts vēžu prognoze, nesaņemot mērķterapiju, ir vienādi slikti. Ir konstatēts, ka HER2+ vēža šūnas reaģē uz specifiskiem medikamentiem (piemēram, mērķterapiju ar monoklonālo antivielu trastuzumabu), it īpaši kombinācijā ar ķīmijterapiju, un tas ievērojami uzlabo prognozi. Pēdējo pētījumu rezultāti liecina, ka, savlaicīgi uzsākot mērķterapiju, HER2-pozitīvā molekulārā apakštipa audzēju ārstēšanas rezultāti ir līdzīgi luminālā apakštipa vēža ārstēšanas rezultātiem (*Samuel et al.*, 2014; *Cadoo et al.*, 2013).

Trīskārši negatīvajiem audzējiem raksturīgs vislielākais recidīva risks trīs gadu laika no diagnosticēšanas brīža un vislielākā mirstība piecus gadus pēc diagnosticēšanas salīdzinājumā ar citiem molekulāro surogātipakštipu audzējiem (*Bhargava et al.*, 2009). Trīskārši negatīvos krūts audzējus parasti saista ar afroamerikāņu rasi, jaunāku vecumu diagnosticēšanas brīdī, augstāku histoloģiskās diferenciacijas pakāpi, augstu mitozes indeksu, krūts vēzi ģimenes anamnēzē un BRCA1, BRCA2 mutācijām (*Carey et al.*, 2006; *Ishikawa et al.*, 2011; *Perou et al.*, 2000; *Vuong et al.*, 2014; *Rakha et al.*, 2011).

Pēc literatūras datiem, dažādos pētījumos molekulāro apakštipu biežums ir atšķirīgs (13. tabula) (*Bhargava et al.*, 2009; *Voduc et al.*, 2010; *Carey et al.*, 2006; *Potemski et al.*, 2005).

13. tabula. Krūts vēža molekulāro surogātipakštipu īpatsvars, %

<i>Apakštips</i>	<i>Īpatsvars, %</i>
Luminālais A	42–59%
Luminālais B	6–19%
Trīskārši negatīvais/bazālo šūnu vēzim līdzīgais	14–20%
HER2+	7–12%

Vairākos pētījumos, novērtējot dažādu krūts vēža molekulāro apakštīpu klīniski patoloģisko raksturojumu, kļuva redzams, ka dažādos ģeogrāfiskajos reģionos un etniskajās grupās rezultāti ievērojami atšķiras (*El Fatemi et al.*, 2012; *Sorlie et al.*, 2003; *Carey et al.*, 2006; *Nielsen et al.*, 2004; *Tan et al.*, 2008).

Jāatzīmē, ka dati par krūts vēža molekulāro apakštīpu biežumu Baltijas valstīs atšķiras no citu reģionu datiem (*Laurinavicius et al.*, 2012).

Iedalījums molekulārajos apakštīpos ir ne tikai devis jaunu ieskatu krūts vēža bioloģijā, bet arī mainījis pieeju krūts vēža terapijai un monitoringam (*Lips et al.*, 2013; *Ng et al.*, 2012). Šī klasifikācija korelē ar prognozi, tomēr joprojām ir nepieciešamas atbildes uz daudziem jautājumiem. Ir pierādīts, ka, izvēloties terapiju, ir jāņem vērā audzēja molekulārais apakštīps, bet ir pierādīts arī, ka metastāzes paduses limfmezglos, hormonreceptoru statuss, HER2 hiperekspressija, histoloģiskās diferenciacijas pakāpe, asinsvadu invāzija un pacienta vecums ir krūts vēža neatkarīgi prognostiskie faktori (*Sorlie et al.*, 2003).

Krūts vēzis neapšaubāmi ir heterogēna slimība ar daudzveidīgām morfoloģiskām, molekulārām un bioloģiskām pazīmēm, dabu un reakciju uz terapiju. Mūsdienās krūts vēža menedžments balstās uz jaunām iespējām klīniskajā, morfoloģiskajā diagnostikā un terapijā, uz iespējām izmantot zināmus prognozes un paredzes faktorus, lai izvēlētos individualizētu, konkrētam pacientam potenciāli piemērotu terapijas veidu no arvien pieaugošā ārstēšanas iespēju klāsta.

1.3. Krūts vēža ārstēšana

1.3.1. Vēsturisks apskats

Krūts vēža ārstēšanai ir sena vēsture (14. tabula). Pirmo reizi krūts vēzis aprakstīts Ēģiptes papirusos ap 1600. gadu pirms mūsu ēras. Turpmāko trīsarpus tūkstošu gadu laikā cilvēks iepazīna krūts vēzi kā slimību, bet neko nezināja par šīs slimības dabu, līdz 1810. gadā Millers aprakstīja vēža šūnu struktūru, bet 1840. gadā Virhofs – tā epiteliālo dabu. Krūts vēža ķirurģijas ēras sākumu iezīmē pirmie radikālas mastektomijas apraksti 19. gadsimta beigās. 20. gadsimtā tika atklātas staru terapijas un medikamentozās terapijas iespējas, un 20. gadsimta beigās krūts vēža ķirurģija kļuva saudzējoša. 21. gadsimtā kļuva skaidrāka krūts vēža bioloģija, paverot ceļu individualizētas krūts vēža ārstēšanas iespējām.

14. tabula. Krūts vēža ārstēšanas vēsture

<i>Laika periods</i>	<i>Sasniegumi</i>
1600. gads p.m.ē.	Ēģiptes papirusos aprakstīti seši krūts vēža gadījumi, ko piedāvā ārstēt ar piededzināšanu
Ap 460. gadu p.m.ē.	Hipokrāts apraksta krūts vēzi kā slimību
Ap 200. gadu	Galēns apraksta asinsvadus ap krūts vēzi, kas atgādina krabja kājas, nosaucot slimību par <i>cancer</i> (Galēns uzskatīja krūts vēzi par melnās žults recekli krūtī, un šis uzskats pastāvēja līdz pat 17. gadsimtam!)
1680. gads	Franču ārsts <i>Francois de la Boe Sylvius</i> piedāvāja krūts vēža humorālo teoriju, saskaņā ar kuru vēzis veidojas ķīmisko procesu rezultātā, kad limfa no skābas transformējas sārmainā.
18. gadsimta I puse	Vairākas krūts vēža attīstības teorijas, piem., seksa trūkuma teorija (<i>Bernardino Ramazzini</i>); vēzis kā nervu un dziedzeru maisījums ar limfu (<i>Claude-Deshais Gendron</i>), krūts piena stāzes teorija (<i>Giovanni Morgagni</i>); iekaisuma (<i>Johannes de Gorter</i>), mentālo depresiju (<i>Claude-Nicolas Le Cat</i>), bērnu trūkuma (<i>Lorenz Heister</i>) teorija un citas.
1757. gads	<i>Henri Le Dran</i> (Francija) atklāja, ka vēzis var izplatīties pa limfvadiem.
1735.-1774. gads	Pirmie mēģinājumi izstrādāt krūts vēža ķirurģijas pamatus, tai skaitā arī limfmezglu ķirurģiju (<i>J. L. Petit</i> , Francija, un <i>B. Bell</i> , Skotija)
1810. gads	Aprakstīta krūts vēža celulārā struktūra (<i>Müller</i>)
1840. gads	Aprakstīta krūts vēža epiteliālā daba (<i>Virchow</i>)
1885. gads	Ķirurgs <i>George Beatson</i> (Skotija) aprakstīja, ka ovarektomija krūts vēža gadījumā var samazināt audzēju
1889. gads	Halsteda ēras sākums: <i>W. Halsted</i> pirmo reizi apraksta radikālu mastektomiju, 1894. gadā publicējot pirmās piecgades rezultātus
1899. gads	<i>Tage Anton Ultimus Sjogren</i> , izmantojot 1895. gadā <i>Wilhelm Conrad Röntgen</i> atklātos X-starus, pirmais piedāvāja lietot staru terapiju krūts vēža ārstēšanā.
1906. gads	Pirmie mēģinājumi rekonstruēt krūti pēc mastektomijas, izmantojot <i>m.pectoralis major</i> lēveri (<i>L. Ombredanne</i>)
1914. gads	<i>Theodor Boveri</i> piedāvā Somatiskās mutācijas teoriju (vēža šūnas parādās hromosomu mutācijas rezultātā)
1924. gads	<i>G.Keynes</i> piedāvā konservatīvu krūts vēža ārstēšanu – lokālu ekscīziju + terapiju ar rādija adatām
1939. gads	<i>Charles Brendon Huggins</i> pirmais atklāja hormonu saistību ar audzēja augšanas spējām
1946. gads	<i>Louis Goodman</i>, pamatojoties uz II Pasaules kara ķīmisko ieroču iedarbības sekām, atklāja pirmo pretaudzēju ķīmijpreparātu.
1948. gads	<i>Patey</i> un <i>Dyson</i> piedāvā modificētu mastektomiju, saudzējošāku par <i>Halsted</i> mastektomiju
1952. gads	<i>Charles Huggins</i> piedāvā adenektomiju kā hormonālās terapijas sastāvdaļu
1960. gads	Pierādīta DNS mutāciju teorija (<i>Howard Temin</i>)
1963. gads	<i>Anchincloss</i> un <i>Madden</i> piedāvā modificētu mastektomiju un pirmā un otrā līmeņa limfadenektomiju (kopš tā laika līdz mūsdienām izvēles operācija krūts vēža gadījumā)
1964. gads	<i>D.Corning</i> izgatavo pirmo krūts silikona implantu – sākas jauna krūts rekonstrukcijas ēra
1968. gads	Atklāts, ka krūts vēzis ir sistēmas slimība (<i>Bernard Fisher</i>) un slēptas metastāzes var attīstīties jau minimāla audzēja izmēra gadījumā – tas veicināja adjuvantas terapijas attīstību.
1970.-tie gadi	Sākas krūts vēža ārstēšanas zinātniskā ēra. Tiek uzsākti apjomīgi randomizēti starptautiski pētījumi, kuru rezultātus publicē pēc 10-20 gadiem: 1) konstatēts, ka saglabājoša krūts operācija kombinācijā ar staru terapiju nepasliktina slimības prognozi salīdzinājumā ar mastektomiju;

Laika periods	Sasniegumi
	2) pierādīta medikamentozas terapijas (ķīmijterapija, hormonāla terapija) loma krūts vēža ārstēšanas rezultātu uzlabošanā.
1994. gads	<i>Guiliano</i> piedāvā veikt sargmezgla (<i>sentinel node</i>) izmeklēšanu, uzsākot padusi saudzējošu terapiju.
1995. gads	Atklātas DNS mikročipu metodes, kas turpmākajos desmit gados veicināja labāku vēža bioloģijas izpratni, jaunu molekulāru krūts vēža klasifikāciju un veicināja ārstēšanas diferenciaciju un individualizāciju katrā krūts vēža gadījumā.
1999.-2000. gads	Sāk attīstīties onkoplastiskā ķirurģija, kas ļauj saglabāt krūti daudz biežāk nekā agrāk.

Pēdējo 20–30 gadu laikā krūts vēža ķirurģijā veikts būtisks pavērsiens no, kā ir teicis profesors Umberto Veronezi, "maksimāli izturamas ārstēšanas uz minimāli nepieciešamo" (*Schwartz GF et al.*, 2006). Ir pierādīts, ka plašu operāciju rezultāti nemaz nav labāki par saudzējošo operāciju rezultātiem no onkoloģiskā viedokļa, bet ir daudz sliktāki no funkcionālā viedokļa. Tādas operācijas kā Halsteda mastektomija vai paplašināta Urbana mastektomija jau ir kļuvušas par pagātņi. Krūts vēža ķirurģiskās ārstēšanas tendences mūsdienās raksturo krūti saglabājoša ķirurģija mastektomijas vietā, onkoplastiskās ķirurģijas izmantošana, krūts rekonstrukcija un saudzējoša paduses ķirurģija.

1.3.2. Mūsdienu standarti krūts vēža ārstēšanā

Visās attīstītajās valstīs ir pieņemtas krūts vēža ārstēšanas vadlīnijas vai standarti. Vispopulārākās vadlīnijas izstrādātas ASV un Lielbritānijā, un uz to pamata izstrādāti arī citu valstu standarti krūts vēža ārstēšanā.

Šo rekomendāciju galvenās nostādnes ir sekojošas (*Heil J, et al.*, 2012):

- Skrīnings – ievērojami palielina agrīni atklāto krūts vēža gadījumu īpatsvaru.
- Multidisciplināras komandas darbs, sākot ar slimības diagnosticēšanu un ārstēšanas plānošanu.
- Slimības stadijas noteikšana un morfoloģiska diagnozes verifikācija pirms terapijas sākšanas.
- Pilnīga pacientu informēšana par diagnozi, terapijas plānu un prognozi.
- Neoadjuvanta (pirmsoperācijas) terapija pacientiem ar lokāli izplatītu krūts vēzi (ja nepieciešams).
- Krūts saudzējošas operācijas – konservatīva ķirurģija mastektomijas vietā.
- Ķirurģiska ārstēšana, ievērojot onkoplastiskās ķirurģijas principus, kas būtiski paaugstina krūti saglabājošo operāciju īpatsvaru.
- Saudzējošas paduses ķirurģijas iespēja (sargmezgla biopsija).
- Krūts rekonstrukcija pēc mastektomijas – ja krūti saglabājoša operācija nav iespējama, ar pacientu vienmēr apspriežamas krūts rekonstrukcijas iespējas un metodes.

- Pēcoperācijas terapijas plānošana multidisciplinārajā konsīlijā.
- Standartizēti ārstēšanas intervāli (diagnoze – ķirurģiska ārstēšana – adjuvanta terapija – novērošana).

1.3.3. Krūts vēža ķirurģiska ārstēšana

Līdz 19. gadsimta beigām krūts vēža ārstēšanai bija raksturīga vai nu plaša audzēja izgriešana, vai arī parasta mastektomija bez limfmezglu izņemšanas vai ar klīniski izmainītu limfmezglu ekscīziju. Šādu operāciju rezultātā ļoti bieži veidojās lokāli recidīvi un dzīvildzes rādītāji bija zemi (15. tabula).

15. tabula. Džona Hopkinsa (*John Hopkins*) slimnīcā no 1889. gada jūnija līdz 1894. gada janvārim veikto krūts vēža radikālo operāciju rezultāti

[Halsted W.S. The results of operations for the cure of cancer for the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. The Johns Hopkins Hospital Reports 1894-1895; 4:297-35]

Ķirurgs	Laikposms	Operēto pacientu skaits (N)	Recidīvi (%)
<i>Billroth</i>	1867–1876	170	82
<i>Czerny</i>	1877–1886	102	62
<i>Fischer</i>	1871–1878	147	75
<i>König</i>	1875–1885	152	58–62
<i>Küster</i>	1871–1885	228	60
<i>Halsted</i>	1889–1894	50	6

1894. gadā Viljams Halsteds (*William Halsted*) izvirzīja savu teoriju (t.s. Halsteda teoriju) par krūts vēzi kā lokālu slimību, kas izplatās līdzāsesošajos audos un kuras plašāka rezekcija nodrošinātu lielākas slimības kontroles iespējas. Tajā pašā gadā viņš paziņoja par savu 50 veikto "pilnīgu" mastektomiju rezultātiem – 5 gadu laikā recidīvi bija veidojušies 12% operēto pacienšu. Halsteda radikālā mastektomija bija krūts noņemšana vienā blokā (*en bloc*) ar krūts ādu, abiem krūšu muskuļiem (*m. pectoralis major* un *m. pectoralis minor*) un visu paduses saturu (I, II un III līmeņa limfmezgli) kopā ar garajiem paduses nerviem. Neatkarīgi no Halsteda 10 dienas vēlāk līdzīgu operāciju aprakstīja Meijers (*Meyer*) (*Auchincloss*, 1970).

Halsteda mastektomija jeb radikālā mastektomija izraisīja ievērojamu lokālo recidīvu īpatsvara kritumu (*Carlson et al.*, 2003), un tā ātri kļuva par standartmetodi krūts vēža ārstēšanā gandrīz uz veselu gadsimtu. Rezultātā uzlabojās slimības lokālā kontrole, tomēr šīs metodes ārstnieciskais potenciāls bija ierobežots. Vienā novērojumu sērijā vairāk nekā 30 gadu laikā tika novērots vairāk nekā 1400 sieviešu – gandrīz 60% pacienšu nomira no krūts vēža un tikai 13% pacienšu viņu dzīves laikā nebija slimības recidīva (*Dahl-Iversen*, 1969). Sākumā uzskatīja, ka šādu rezultātu iemesls ir nepietiekami plaša mastektomija, tāpēc tika piedāvātas radikālākas operācijas – mastektomijas, kurās bija iekļauta arī parasternālo limfmezglu (*internal mammary*

nodes (IMN)), supraklavikulāro limfmezglu un pat augšējās videnes limfmezglu limfadenektomija (Endara et al., 2013; Fisher, 1977; Urban, Dahl-Iversen, 1969), tomēr to rezultātā dzīvildzes rādītāji neuzlabojās.

1948. gadā tika publicēti divi Patey un Dyson ziņojumi, kā rezultātā vēlāk radikāli mainījās slimības ķirurģiskā ārstēšana. Autori aprakstīja modificētu radikālu mastektomiju ar *m.pectoralis major* saglabāšanu. Turpmāko 20 gadu laikā šī operācija kļuva populāra, jo bija tikpat efektīva kā radikāla mastektomija, bet daudz saudzējošāka (Fisher et al., 1970). Tajā pašā gadā Makvirter (McWhirter) no Edinburgas papildināja vienkāršu mastektomiju ar staru terapiju (Fisher et al., 2002).

Mastektomiju vēl saudzējošāku padarīja Auchincloss (Halsted, 1894–1895) un Madden (Halsted, 1907) piedāvātā mastektomijas modifikācija, kas paredzēja gan abu pektorālo muskuļu un garo paduses nervu saglabāšanu, gan arī rekomendēja veikt tikai II līmeņa paduses limfadenektomiju, bet III līmeņa limfadenektomiju ieteica izdarīt tikai klīniski skartu limfmezglu gadījumos. Šo operāciju rezultāti no onkoloģiskā viedokļa bija identiski Halsted radikālajai un Patey mastektomijai, bet no funkcionālā viedokļa bija labāki (Kasem et al., 2014; Kroll et al., 1991; Lanitis et al., 2010). Mastektomija bija vienīgā pieeja krūts vēža ārstēšanā vairāk nekā 50 gadus 20. gadsimtā, tomēr turpināja attīstīties ķirurģiskās iejaukšanās apjoma samazināšanas tendence kombinācijā ar papildu staru terapiju (pēc indikācijām).

Tālāko ķirurģiskās ārstēšanas attīstību ietekmēja amerikāņu ķirurga Bernarda Fišera (B.Fisher) darbi. 1968. gadā B. Fišers piedāvāja teoriju, ka krūts vēzis jau sākotnēji ir sistēmas slimība, kas var ilgstoši klīniski manifestēties tikai kā lokāls process, bet var metastazēt arī gadījumā, kad primārais audzējs vēl nav sasniedzis klīniski konstatējamu lielumu. Viņš uzskatīja, ka izdzīvotība ir atkarīga pārsvarā no attālo metastāžu attīstības un maz saistīta ar lokālo vēža recidīvu. Tādējādi no šīs teorijas izrietēja, ka krūts vēža ārstēšanas rezultāti nav atkarīgi no operācijas apjoma, ka recidīva kontrole ir iespējama, ne tikai izdarot plašu operāciju, bet arī veicot krūts saglabāšanu vai ādu saglabājošu mastektomiju kombinācijā ar staru terapiju. Vēlāk šīs idejas apstiprināja divi lieli randomizēti NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) pētījumi Bernarda Fišera vadībā (1) B-04, kur tika salīdzināti rezultāti pēc radikālas un modificētas mastektomijas ar staru terapiju un bez tās, un (2) B-06, kur tika salīdzināti rezultāti pēc mastektomijas un sektorālas rezekcijas (*lumpectomy*) ar staru terapiju vai bez tās (Madden, 1965; Madden, 1972; McWhirter, 1948). Šis nozīmīgais pētījums apstiprināja krūts saglabāšanas lietderību izvēlētiem pacientiem. Pēc B-06 un citu pētījumu rezultātu publicēšanas 1992. gadā ASV Nacionālais vēža institūts izdeva konsensusa paziņojumu, kurā atzina krūts saglabājošu operāciju (KSO) par mastektomijai līdzvērtīgu, bet mazāk kropļojošu krūts vēža ārstēšanas veidu

(Meyer, 1894). Tomēr KSO nav iespējama visām pacientēm, un modificēta mastektomija joprojām ir standarta izvēles operācija, ja nav iespējams saglabāt krūti un netiek plānota krūts rekonstrukcija.

Ja paciente vēlas veikt krūts rekonstrukciju (tās iespēju apspriež ar visām pacientēm pirms terapijas uzsākšanas) pēc nepieciešamās mastektomijas, var veikt ādu saglabājošu, vai pat krūtsgalu saglabājošu mastektomiju ar vienmomenta vai atlikto rekonstrukciju (sk. tālāk).

Ādu saglabājošas mastektomijas (ASM) nosaukumu (*skin sparing mastectomy (SSM)*) ieviesa 1991. gadā (Murthy, 2013; Toth, Lappert). Šo operāciju sākotnēji piedāvāja gadījumos, kad tika izdarīta vienmomenta rekonstrukcija ar implanta ievietošanu, un tā paredzēja veikt mastektomiju ar areolas un virs audzēja esošās ādas ekscīziju. Ir pierādīts, ka ASM rezultātā parasti paliek neizņemti krūts audi, bet arī radikālas un modificētas mastektomijas gadījumā krūts audi netika izņemti pilnībā un tehniski pareizas operācijas gadījumā starpība starp atlieku (reziduālo) audu daudzumu pēc ASM un radikālas mastektomijas nepārsniedz 1% (Patani et al., 2008; Patey et al., 1948). Literatūras dati liecina, ka recidīvu biežums pēc ASM nav lielāks kā pēc standarta mastektomijas (Petit et al., 2006). Tāpēc tika piedāvāts nākamais solis: krūtsgalu saglabājoša mastektomija (*nipple-sparing mastectomy (NSM)*), kuras mērķis bija uzlabot vienmomenta rekonstrukcijas estētisko rezultātu (Petit et al., 2005). Krūtsgalu saudzējošu mastektomiju var kombinēt ar intraoperatīvu staru terapiju krūtsgala-areolārajam kompleksam (Petit et al., 2005; Rusby et al., 2010). Latvijā intraoperatīva staru terapija netiek veikta, un pēdējo gadu pētījumi neapstiprina tas nepieciešamību (Petit et al., 2005; Urban, 1964).

Kontrindikācijas krūtsgala saudzējošai operācijai (Petit et al., 2005):

- centrālas lokalizācijas audzēji, kad iesaistīts arī krūtsgala-areolārais komplekss;
- asiņaini izdalījumi no krūtsgala;
- audzēji palpējami tuvāk par 1 cm (citiem autoriem – 2 cm) no krūtsgala;
- mikrokalcināti vai citas aizdomīgas pārmaiņas retroareolārajā zonā, atrastas ar attēldiagnostikas metodēm.

Obligāta ir retroareolārās zonas audu histoloģiska izmeklēšana, un steidzamās intraoperatīvās histoloģiskās izmeklēšanas laikā retroareolārās zonas audos atrastās ļaundabīgās šūnas ir kontrindikācija krūtsgalu saglabājošai operācijai (Petit et al., 2005; Rusby et al., 2010; Sabel et al., 2010; Soares et al., 2014).

Krūtsgalu saglabājošas mastektomijas kļuvušas īpaši populāras pēdējos gados, uzkrājoties datiem par to onkoloģisko drošumu (Spear et al., 2011; *Treatment of early-stage breast cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel Consensus Statement*, 1992). 2013. gadā publicētā metaanalīze par krūtsgalu saglabājošas mastektomijas (n=6615) rezultātiem

liecināja par pieņemamu lokālo un sistēmisko recidīvu un ar krūtsgalu saistīto komplikāciju biežumu (*Treatment of early-stage breast cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel Consensus Statement, 1992*). Pēc ādu saglabājošas mastektomijas un krūtsgalu saglabājošas mastektomijas veikto krūts rekonstrukciju rezultāti ir onkoloģiski droši un kosmētiski daudz veiksmīgāki nekā modificētu mastektomiju rezultāti, tomēr krūti saglabājošās operācijas ir kosmētiski labākas nekā krūts rekonstrukcija pēc mastektomijas un tādēļ populārākas (*Torresan et al., 2005*).

▪ **Krūts rekonstrukcija pēc radikālas mastektomijas**

Krūti saglabājošās operācijas nav iespējamās veikt visām pacientēm (labākajās rietumu klīnikās krūti saglabājošo operāciju īpatsvars pārsniedz 60%), un daļā gadījumu ir jāveic mastektomija. Tādā gadījumā tiek apsvērtas krūts rekonstrukcijas iespējas. Mūsdienās krūts rekonstrukciju uzskata par neatņemamu krūts vēža ārstēšanas sastāvdaļu (*Platt J. et al., 2011*). Šī iespēja pacientei jāpiedāvā vai vismaz jāapspriež jau pirms onkoloģiskās operācijas – pacientes vēlēšanās ir galvenā indikācija rekonstruktīvai operācijai. Rekonstrukcijas veidu izvēlēties palīdz ķirurgs.

Ir divas galvenās krūts rekonstrukcijas metožu grupas:

- rekonstrukcija ar implantiem,
- rekonstrukcija ar pacientes audu pārvietošanu.

Krūts rekonstrukcija pēc mastektomijas risina sievietes psiholoģiskās problēmas un ievērojami veicina sociālo adaptāciju. Pareizi izvēlēta krūts rekonstrukcijas metode nepasliktina onkoloģiskā procesa prognozi un netraucē ārstēšanu. Krūts rekonstrukciju var veikt gan pirms, gan pēc adjuvantās terapijas, un vienmomenta krūts rekonstrukcija parasti netraucē adjuvantajai terapijai (*Howard-McNatt, 2013*).

Krūts rekonstrukcija nepalielina recidīvu biežumu, neveicina metastāžu attīstību un netraucē to terapiju. Tāpat krūts rekonstrukcija nemaina no slimības brīvā intervāla garumu un neietekmē izdzīvotību. Krūts rekonstrukcija netraucē novērošanu pēcoperācijas periodā, taču jāatceras, ka gadījumos, kad paredzēta staru terapija, nav vēlams vienmomenta krūts rekonstrukcija ar implantu vai espanderu (*Rozen W.M., Ashton M.W., 2012*).

▪ **Krūti saglabājoša operācija**

Jau kopš 20. gadsimta 60. gadu beigām vairāki ķirurgi, būdami neapmierināti ar Halsteda mastektomijas rezultātiem, meklēja citus krūts vēža ārstēšanas ceļus.

Pirmie mēģinājumi tika veikti Gaja (*Guy*) slimnīcā Londonā, piedāvājot krūti saglabājošu

terapiju (*breast conserving therapy* (BCT)), kurā iekļauta tumorektomija, paduses limfadenektomija un staru terapija (Hayward, 1977). Pētījums tika priekšlaicīgi izbeigts ļoti biežo lokālo recidīvu dēļ, un tā rezultātā gandrīz notika atteikšanās no mēģinājumiem realizēt krūti saglabājošu operāciju (KSO) (tagad ir saprotams, ka radiācijas devas šajā pētījumā bija nepārprotami subterapeitiskas). 1960. gadu beigās profesors Umberto Veronezi no Milānas Onkoloģijas Institūta lūdza Pasaules Veselības organizācijas atļauju iekļaut krūti saglabājošu terapiju kādā pētījumā un salīdzināt to ar radikālu mastektomiju, bet tobrīd pētījums netika atļauts. Tikai pēc dažiem gadiem U. Veronezi izdevās pierādīt šāda pētījuma nepieciešamību, un 1973. gadā tika uzsākts Milānas I randomizētais pētījums, kurā bija iekļauta 701 paciente un tika salīdzināti krūti saglabājošas terapijas, veiktas kopā ar paduses limfadenektomiju un staru terapiju (*quadrantectomy, axillary dissection, radiation therapy* (QUART)), un radikālas mastektomijas rezultāti. Pētījuma gaitā tika iegūti ļoti cerīgi rezultāti, tādēļ 1980. gadā tika uzsākts Milānas II pētījums, kurā salīdzināja QUART pacientes ar TART (tumorektomija ar paduses limfadenektomiju un staru terapiju) pacientēm. Turpmāk Milānas I un Milānas II pētījums ne tikai pierādīja KSO drošumu, bet lika pārskatīt uzskatus par plašas audzēja ekscīzijas nepieciešamību (Veronesi, 1977; Veronesi et al., 1990). Paralēli Milānas pētījumiem Dr. Bernarda Fišera vadībā ASV tika uzsākts B-06 pētījums NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) ietvaros, kurā sievietes tika randomizētas mastektomijas vai sektorālas rezekcijas (*lumpectomy*) grupās ar staru terapijas saņemšanu vai bez tās (Fisher, 1977). Šis nozīmīgais pētījums arī apstiprināja krūti saglabājošas terapijas lietderību rūpīgi atlasītām pacientēm. Pēc B-06 un Milānas pētījumu rezultātu publicēšanas ASV Nacionālais vēža institūts izdeva konsensusa paziņojumu, kurā krūti saglabājoša terapija kombinācijā ar staru terapiju tika atzīta par mastektomijai līdzvērtīgu vai pat vēl labāku, jo nav tik kropļojoša (*National Institutes of Health Consensus Development Panel Consensus Statement*, 1992).

Kopš 20. gadsimta 90. gadu sākuma krūti saglabājošas operācijas (KSO) tika oficiāli rekomendētas kā izvēles operācijas krūts vēža T1-2 gadījumā.

Galvenais krūti saglabājošas operācijas princips ir radikāla audzēja ekscīzija ar vizuāli un histoloģiski pierādītām tīrām rezekcijas līnijām un pieņemamu kosmētisko rezultātu. Protams, veicot šo operāciju, nedrīkst pārkāpt onkoloģiskos principus, bet, ja, veicot onkoloģiski pareizu operāciju, neizdodas panākt labu kosmētisku rezultātu, tās veikšana nav attaisnojama. Obligāts nosacījums krūti saglabājošas operācijas veikšanai – pacientes piekrišana staru terapijai – tādā gadījumā KSO kombinācijā ar apstarošanu ir gan nedaudz lielāks lokālo recidīvu risks, bet izdzīvotības rādītāji ir līdzīgi mastektomijas rādītājiem (KSO + apstarošana = mastektomija) (16. tabula) (Veronesi et al., 2002).

16. tabula. Krūts vēža terapijas prognozes
(Veronesi U. et al., 2002)

Metode	Lokāls recidīvs pēc 20 gadiem	20 gadu dzīvildze
Krūti saglabājoša operācija + apstarošana	~ 8,8%	41,7%
Mastektomija	~ 2,3%	41,2%

Sievietēm ar operablu primāru invazīvu krūts vēzi, kurām tehniski iespējams veikt krūti saglabājošu operāciju, ir jāpiedāvā izvēlēties starp KSO un mastektomiju: piedāvājuma gadījumā 80% pacienšu izvēlas krūti saglabājošu operāciju, nevis mastektomiju (Morrow et al., 2001). Protams, katra paciente jāinformē par iespējamajiem KSO riskiem un priekšrocībām, obligāto staru terapiju pēc tās, kā arī par potenciāli iespējamu atkārtotu operāciju, ja rezekcijas līnijās histoloģiski tiks atrastas audzēja šūnas. Krūti saglabājošas operācijas indikācijām jābūt labi apsvērtām un apspriestām konsīlijā, KSO ne vienmēr ir iespējama (Morrow et al., 2001; Practice guideline for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma, 2006; Sabel, 2011; Marta et al., 2011; Bellon et al., 2011). 17. tabulā ir uzskaitītas KSO kontraindikācijas.

17. tabula. Kontraindikācijas krūts saglabājošai operācijai (KSO)

Kontraindikāciju veids	Kontraindikāciju raksturojums
Absolūtās kontraindikācijas	<ul style="list-style-type: none"> • Infiltratīvs vēzis ar ādas iesaisti • Divi vai vairāki audzēji vienas krūts dažādos kvadrantos • Plašas difūzas izmaiņas, ar aizdomām par malignizāciju klīniski vai mamogrāfiski (mikrokalcināti) • Audzēja šūnas rezekcijas līnijās pēc atkārtotiem ķirurģiskiem mēģinājumiem • Liels audzējs ar paredzamu neapmierinošu kosmētisko rezultātu krūts saglabāšanas gadījumā • Pacientes izvēle samazināt iespējamo recidīva risku, it īpaši pacientes ar nelabvēlīgu ģimenes anamnēzi vai pierādītu BRCA mutāciju. • Kontraindicēta staru terapija: <ul style="list-style-type: none"> – grūtniecības I–II trimestris – krūts apstarošana anamnēzē – kolagenozes
Relatīvās kontraindikācijas	<ul style="list-style-type: none"> • Liels audzējs (audzēja un krūts attiecība; audzējs > 4–5 cm lielākajā izmērā) • Centrāli lokalizēts audzējs • Plašs intraduktāls komponents • Multifokāli mazi audzēji vienā krūts daļā
Nav kontraindikāciju	<ul style="list-style-type: none"> • Metastāzes padušu limfmezglos • Abpusēji audzēji (sinhroni, metahroni) • Ādas, mamillas ievilkšanās • Krūts vēzis ģimenes anamnēzē (ģenētiski faktori)

Kopš KSO tika atzītas par mastektomijām līdzvērtīgām un pat par izvēles operācijām krūts vēža gadījumā (National Institutes of Health Consensus Development Panel Consensus Statement, 1992), sāka strauji attīstīties operēšanas tehnika, jo, lai sasniegtu pieņemamu kosmētisko rezultātu

un nekompromitētu onkoloģisko drošību, bija jāatrod iespējas saglabāt krūts dabisko formu un abu krūšu simetriju arī liela izmēra audu defektu gadījumos. Risinājums tika atrasts uz onkoloģiskās un plastiskās ķirurģijas robežas; tika izveidots termins "onkoplastiskā ķirurģija" (*Clough et al.*, 1999).

▪ Onkoplastiskā ķirurģija

Onkoplastiskā ķirurģija (OK) ir samērā jauna ķirurģiskās ārstēšanas nozare, kura sāka attīstīties pašās 20. gadsimta beigās. Galvenā onkoplastiskās ķirurģijas ideja – izmantot plastiskās ķirurģijas iespējas onkoloģiski nepieciešamā apjoma operācijas veikšanai, vienlaikus izdarot daļēju vai pilnu krūts rekonstrukciju, lai panāktu labu kosmētisko rezultātu. Krūts ļaundabīga audzēja radikāla izņemšana un krūts rekonstrukcija gan pēc plašām krūti saglabājošām operācijām, gan pēc mastektomijām ir viena onkoplastikas ķirurga kompetencē (*Kollias et al.*, 2008).

Standarta KSO mērķis ir panākt dabisku krūts formu un simetriju, veicot tikai vienas krūts rezekciju (daļēju mastektomiju), turpretī onkoplastiskā ķirurģija izmanto daudzas metodes: vietējo audu pārvietošanu, attālo audu pārvietošanu, plastisko kvadrantektomiju ar otras krūts vienmomenta korekciju (otras krūts izmēra vai formas korekcija – redukcija, mamopeksija), krūts rekonstrukcijas ar implantiem, audu lēveriem. Onkoplastisku operāciju var veikt vienā etapā (praktiski vienmēr daļējas rekonstrukcijas gadījumā), vai sadalīt divos vai pat vairākos etapos (totāla krūts rekonstrukcija ar implantiem un lēveriem) (*Rose et al.*, 2014).

Biežāk par onkoplastiskām operācijām tomēr dēvē krūti saglabājošas operācijas – tās var variēt no vienkāršas lokālas apkārtējo audu mobilizācijas ap izgrieztā audzēja ložu līdz plašai visas krūts mobilizācijai līdz pat mastopeksijai vai krūts redukcijai, izmantojot lēverus (*Cochrane et al.*, 2003; *Anderson et al.*, 2005; *Spear et al.*, 2003).

Daudz publikāciju veltīts t.s. "problemātiskajām" audzēja lokalizācijām – krūts mediālajos kvadrantos, apakšējā polā, centrālajai un subareolārajai lokalizācijai (*Galimberti et al.*, 1993; *Clough et al.*, 1995).

Abpusējas onkoplastiskas operācijas paver īpaši lielas iespējas krūti saglabājošajā ķirurģijā (*Chang et al.*, 2012; *Chang et al.*, 2004; *Munhoz et al.*, 2014):

- krūts saglabāšana ir iespējama jebkurā kvadrantā lokalizēta audzēja gadījumā;
- ļauj veikt plaša apjoma ekscīzijas;
- ļauj panākt labu simetriju;
- iespējama otras krūts formas un izmēra uzlabošana (mastopeksija ptozes gadījumā, redukcija gigantomastijas gadījumā).

Vairāki autori ziņo, ka onkoplastisko operāciju attālinātie rezultāti un izdzīvotības rādītāji ir līdzīgi standarta krūti saglabājošo operāciju rezultātiem (*Tenofsky et al.*, 2014; *Kaviani et al.*, 2013; *Bogusevicius et al.*, 2014).

Ziņojumos, kuros salīdzināts izņemtā preparāta apjoms pēc onkoplastiskās operācijas un kvadrantektomijas, atzīmēts, ka lielāki preparātu apjomi un plašākas tīras rezekcijas līnijas ir iegūti onkoplastisko operāciju, nevis kvadrantektomiju rezultātā (*Clough et al.*, 2003; *Kaur et al.*, 2005).

Onkoplastiskās ķirurģijas attīstība ļāva veikt daudz plašākas ekscīzijas un pārskatīt krūti saglabājošo operāciju kontrindikācijas. Pacientes ar krūts vēzi III stadijā arī var pretendēt uz KSO, un neoadjuvanta ķīmijterapija var palīdzēt veikt KSO gadījumos, kad agrāk būtu veikta mastektomija (*Bogusevicius et al.*, 2014; *Regaño et al.*, 2009; *Matsuda et al.*, 2014).

Viss minētais atspoguļots pēdējās 2013. gada SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferences materiālos (*Goldhirsch et al.*, 2013). Ekspertu padomes viedoklis atspoguļots 18. tabulā.

18. tabula. Krūts vēzis ģimenes anamnēzē (ģenētiskie faktori) (*Goldhirsch et al.*, 2013)

<i>Jautājums:</i> <i>Vai sekojoši faktori ir kontrindikācija krūti saglabājošas operācijas veikšanai?</i>		<i>Ekspertu padomes atbilde:</i> <i>JĀ; NĒ;</i> <i>nav vienota viedokļa (+/-)</i>
Vecums <35 gadiem	Absolūta	Nē
	Relatīva	Nē
Plaši vai difūzi mikrokalcināti	Absolūta	Nē
	Relatīva	Jā
Multifokāls vai multicentrisks audzējs	Absolūta	Nē
	Relatīva	Jā
Retroareolārs audzējs	Absolūta	Nē
	Relatīva	+/-
Plaša vaskulāra invāzija	Absolūta	Nē
	Relatīva	Nē
Plašs intraduktāls komponents	Absolūta	Nē
	Relatīva	+/-
Lobulāra karcinoma	Absolūta	Nē
	Relatīva	Nē
Ir audzēja šūnas rezekcijas līnijās (pozitīvas rez. līnijas) pēc atkārtotas rezekcijas	Absolūta	+/-
	Relatīva	Jā
Krūts vēzis ģimenes anamnēzē	Absolūta	Nē
	Relatīva	Nē
BRCA1/BRCA2 mutācija	Absolūta	Nē
	Relatīva	+/-
Kontrindicēta staru terapija	Absolūta	Jā
	Relatīva	-
Nelabvēlīga audzēja bioloģija	Absolūta	Nē
	Relatīva	Nē

Kā redzams 18. tabulā, eksperti uzskata, ka faktiski vairs nav absolūto kontraindikāciju KSO, izņemot lokāli izplatītu vēzi (difūzas krūts vēža formas, metastāzes ādā, vairāki mezgli dažādos krūts kvadrantos) un kontraindikācijas staru terapijai. Turklāt tādos gadījumos, kad ir divi audzēja mezgli dažādos krūts kvadrantos, arī pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas var veikt krūti saglabājošu operāciju, jo onkoplastiskā ķirurģija palīdz likvidēt iespējamus kosmētiskos defektus (*Lynch et al.*, 2013; *Yerushalmi et al.*, 2012; *Oh et al.*, 2006; *Wolters et al.*, 2013). Rezumējot var teikt, ka plastiskās ķirurģijas principu pielietošana ļauj veikt daudz plašākas ekscīzijas ar pieņemamu kosmētisko rezultātu, tātad onkoplastiskā ķirurģija var atrisināt potenciālo konfliktu starp onkoloģiskās operācijas radikalitāti un tās estētisko rezultātu.

▪ **Paduses limfmezglu diagnostika un operācija**

Ir zināms, ka paduses limfmezglu statuss ir viens no svarīgākajiem prognostiskajiem krūts vēža rādītājiem. Atkarībā no krūts vēža metastāžu esamības/neesamības paduses limfmezglos ir atkarīga pacientes izdzīvotības prognoze un terapijas izvēle, tāpēc paduses limfmezglu operācija ir neatņemama krūts vēža ķirurģiskas ārstēšanas sastāvdaļa un ir indicēta visām pacientēm ar invazīvu krūts vēzi, taču katrā gadījumā nepieciešama individuāla pieeja.

Paduses ķirurģijai ir gan diagnostiska nozīme (pirmām kārtām), gan arī ārstnieciska. Pieeja paduses ķirurģijai radikāli mainījās pēdējo 20 gadu laikā. Standarta paduses limfadenektomija (LAE) lielā mērā ir aizstāta ar sargmezglu biopsiju (SMB), it īpaši pacientēm ar krūts vēzi agrīnās stadijās (T1-2) un klīniski negatīviem limfmezgļiem (*Oliveira et al.*, 2013).

SMB ir vissaudzējošākā diagnostiskā operācija paduses stāvokļa noteikšanai, jo izmeklēšanai ņem tikai vienu vai dažus limfmezgļus. Šī metode praktiski aizstāja agrāk populāro pirmā līmeņa diagnostisko limfadenektomiju vai mazāk populāro pirmā līmeņa četru mezglu biopsiju. Pirmā plus otrā līmeņa limfadenektomija faktiski jau ir ārstnieciska procedūra, bet to var izmantot arī kā diagnostisku procedūru, ja nav iespējams veikt SMB. Trešā līmeņa limfadenektomija ir tīri ārstnieciska procedūra – agrāk to lietoja diezgan plaši gadījumos, kad bija konstatētas metastāzes pirmā un otrā līmeņa limfmezglos (*Heil et al.*, 2012; *Ung et al.*, 2006).

Pašreiz ir pierādīts, ka, lai gan pacientēm ar metastāzēm 1–3 paduses sargmezglos ir iespējamās metastāzes arī III līmeņa limfmezglos, tomēr rezultāti pēc trešā līmeņa limfadenektomijas ir tādi paši kā pēc pirmā un otrā līmeņa limfadenektomijas kombinācijā ar staru terapiju, tikai pēc trešā līmeņa limfadenektomijas sarežģītumu ir daudz vairāk (*Dillon et al.*, 2009). Pēc pašreizējiem uzskatiem trešā līmeņa LAE var būt nosacīti indicēta tikai gadījumā, kad ir aizdomas par metastāzēm trešā līmeņa limfmezglos, tāpēc, kā N2-N3 audzēja gadījumā, trešā

līmeņa limfadenektomija tomēr samazina paduses recidīvu biežumu, bet neietekmē prognozi (Kodama *et al.*, 2006; Sinha *et al.*, 2002).

Vēsturiski paduses saudzējoša ķirurģija sākās 20. gadsimta deviņdesmitajos gados, kad tika veikti plaši pētījumi par paduses limfadenektomijas lomu krūts vēža ārstēšanā. Salīdzinot rezultātus pacientēm ar klīnisku N0, kurām veikta (1) mastektomija plus limfadenektomija, (2) mastektomija bez limfadenektomijas un (3) mastektomija bez limfadenektomijas, bet ar sekojošu staru terapiju, tika konstatēts, ka pacientēm bez klīniski apstiprinātām metastāzēm paduses limfmezglos visās trijās grupās 10 un 15 gadu dzīvildze statistiski neatšķiras (Veronesi *et al.*, 2003).

Ņemot vērā šos rezultātus, kā arī samērā lielo sarežģītumu daudzumu pēc paduses limfadenektomijas (inervācijas traucējumi, pleca locītavas kustību ierobežojums, limforeja, bet visbiežāk – limfedēma līdz pat elefantiāzei) (Kootstra *et al.*, 2013; Ashikaga *et al.*, 2010; Silberman *et al.*, 2004), tika meklētas jaunas iespējas paduses diagnostikā un ārstēšanā.

Pieeja paduses ķirurģijai krūts vēža pacientēm radikāli mainījās pagājušā gadsimta beigās, kad tika ierosināta padusi saudzējoša ķirurģija. 1994. gadā Giuliano paziņoja par krūts vēža pacientēm veiktās sargmezgla (*sentinel node*) izmeklēšanas (paduses limfadenektomijas vietā) pirmajiem rezultātiem (Giuliano *et al.*, 1994; Giuliano *et al.*, 1997). Galvenā sargmezgla biopsijas (SMB) ideja – histoloģiski izmeklēt limfmezglus, kuri pirmie saņem limfu no attiecīgās krūts daļas. Kaut gan sargmezgla (*sentinelmezgla*) biopsija ir salīdzinoši jauna metode, ir veikti daudzi pētījumi un ir pierādīts, ka negatīva sargmezgla gadījumos (t.i., ja tajā nav ļaundabīgā audzēja šūnu) tālākajos limfmezglos metastāzes (t.s. pārlecošās (*skipping*) metastāzes) mēdz būt ļoti reti – šāda varbūtība ir nedaudz lielāka par 1% (Viale *et al.*, 2005; Cserni *et al.*, 2004).

Sargmezglu vizualizācijai lieto divas galvenās metodes – krāsvielas ievadi un radioizotopu ievadi. Krāsvielas ievadei izmanto limfotropu zilo krāsu (Latvijā – *Patentblau*), ko ievada tieši pirms operācijas un operācijas laikā atrod ar šo krāsvielu nokrāsojušos limfmezglus, izņem to (tos) un nosūta steidzamai (*cito!*) izmeklēšanai. Šīs metodes trūkums ir apgrūtināta nokrāsotā limfmezgla meklēšana paduses audos; no otras puses, šī metode bieži ļauj izsekot krāsvielas noplūdes ceļam pa limfvadiem, kuri arī nokrāsojas zilā krāsā līdz sargmezgla. Ir aprakstīti arī šīs metodes (Izmeklēšana ar krāsvielu) sarežģītumi – alerģiskas reakcijas, ilgstoša ādas pigmentācija un pat ādas nekrozes (Manson *et al.*, 2012; Gumus *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2014).

Radioizotopa metodes gadījumā izmanto lipotropu koloīdu (Latvijā – *Nannocol*), kas marķēts (iezīmēts) ar radioaktīvo tehnēciju (^{99m}Tc). Metodes priekšrocība ir iespēja pirms operācijas vizualizēt sargmezglu gamma-kamerā un pēc tam atrast operācijas laikā ar portatīva detektora palīdzību (Hindié *et al.*, 2011).

SMB ar radionuklīdu var veikt atbilstoši vienas dienas un divu dienu protokolam, kad rezultātu novērtē nākamajā dienā pēc koloīda injekcijas; abu metožu rezultāti ir identiski (*Ali et al.*, 2011). Šīs metodes trūkums ir tas, ka, audzējam lokalizējoties krūts augšējā laterālajā kvadrantā, preparāta peritumorāla ievade ievērojami apgrūtina sargmezglu meklēšanu, jo ievades vieta atrodas tuvu padusei un ar radioizotopu iezīmētie laukumi daļēji pārklājas – tādā gadījumā jāveic preparāta periareolāra ievadīšana (*Rodier et al.*, 2007; *Arıcan et al.*, 2011).

Gan krāsvielu, gan radioaktīvo vielu var ievadīt peritumorāli vai intrakutāni (audzēja projekcijā vai periareolāri), vairākums autoru uzskata, ka ievadīšanas vieta būtiski neietekmē metodes precizitāti (*Rodier et al.*, 2007; *Shimazu et al.*, 2003; *Pelosi et al.*, 2004), bet multicentrisku audzēju gadījumā priekšroka tomēr ir periareolārai ievadīšanai (*Holwitt et al.*, 2008). Francijas daudzcentru randomizētā pētījumā FRANSENODE sargmezglu identifikācija ar γ -provi (angl. *γ -probe*) notika 96% gadījumu pēc peritumorālas injekcijas un 98,2% gadījumu pēc periareolāras injekcijas ($P=0,16$; nav statistiski nozīmīga). Kombinējot radionuklīdo noteikšanu ar krāsu metodi, sargmezglu atklāja 99,1% gadījumu, un nekonstatēja rezultātu atšķirības abu marķieru peritumorālas un periareolāras injekcijas gadījumos. Tā kā šajā pētījumā LAE nebija veikta, injekcijas tehnikas ietekme uz viltus negatīvu rezultātu biežumu nav zināma (*Rodier et al.*, 2007).

Abas metodes (krāsu un radioizotopu) var kombinēt – tādā gadījumā tās papildina viena otru un metodes specifiskums sasniedz 97–99%, bet viltus negatīvi rezultāti ir 3–7% gadījumu (*Martin et al.*, 2005; *Pesek et al.*, 2012).

Rezultātus var ietekmēt iepriekšējās operācijas paduses rajonā vai krūtī, kā arī tādi faktori kā aptaukošanās un pacientes vecums. Ir aprakstīts, ka agrāk veikta operācija, aptaukošanās un vecums virs 70 gadiem samazina metodes specifiskumu līdz 85–90% (*Coskun et al.*, 2012; *Gawlick et al.*, 2010; *Carvalho et al.*, 2010; *Cox et al.*, 2002).

Pārsvārā SM izmeklēšanai izmanto steidzamo izmeklēšanu, gatavojot sasaldētu audu griezumus, bet daži autori uzskata, ka šīs metodes gadījumā kļūdas varētu būt līdz 10% (*Francissen et al.*, 2013; *Wada et al.*, 2004).

Tā kā paduses ķirurģijas galvenais uzdevums ir precīza krūts vēža stadijas noteikšana, šajā procesā tiek veiktas ne tikai ķirurģiskās procedūras, bet arī klīniskā izmeklēšana un attēl-diagnostika. Diagnostikas metožu, t.sk. PET un MR, kā arī ultraskaņas izmeklēšanu kombinācijas ar adatas biopsiju (*fine-needle biopsy* (FNB)) jutīgums un specifiskums diemžēl ir zemāks nekā ķirurģiskajām metodēm (*Iyengar et al.*, 2012; *Houssami et al.*, 2011; *Cooper et al.*, 2011).

Metastāžu atrašanās varbūtība sargmezglus pacientēm ar klīnisko N0 stadiju ir 20–30% (*Bilimoria et al.*, 2009; *Straver et al.*, 2010). Līdzīgs metastāžu biežums paduses limfmezglus ir

aprakstīts arī pacientēm ar klīniski negatīvu padusi, kurām nebija veikta paduses operācija, – šādām pacientēm 15–37% gadījumu laika gaitā attīstījās metastāzes paduses limfmezglos (Cerrotta et al., 1997; Lythgoe et al., 1982). Konstatēts, ka staru terapija pacientēm ar neoperētu padusi var samazināt metastāžu attīstības biežumu līdz 5%, bet adjuvanta medikamentoza terapija var samazināt lokāla recidīva attīstības iespēju padusē vēl vairāk – tas pietuvina staru terapijas rezultātus limfadenektomijas rezultātiem, pēc kuras lokāls recidīvs padusē mēdz būt aptuveni 1% gadījumu (Shen et al., 2012; Walsh et al., 2012; Voogd et al., 2005).

Pētījumos ir pierādīts, ka pacientēm ar cN0 LAE neuzlabo ne kopējo, ne bezrecidīva dzīvildzi, bet ir saistīta ar tādu lokālu sarežģījumu kā inervācijas un funkcijas traucējumi, infekcija, seroma un limfedēma daudzuma ievērojamu pieaugumu (Krag et al., 2010; Fleissig et al., 2006; Pesce et al., 2013). Bija mēģinājumi vispār neveikt LAE pacientēm ar pozitīviem sargmezgliem, aizstājot to ar staru terapiju (American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 trial). Tika iegūti salīdzināmi līdzīgi rezultāti pacientēm, kam bija veikta limfadenektomija, un pacientēm, kam tika veikta staru terapija bez limfadenektomijas (Giuliano et al., 2011). Pagaidām šī taktika vēl nav pieņemta kā ārstēšanas standarts (Morrow et al., 2013; EBCTCG, 2014).

Pēc mūsdienu standartiem, pacientēm ar klīniski pierādītām metastāzēm limfmezglos SMB netiek rekomendēta un ir indicēta LAE. Pacientēm ar klīniski negatīviem limfmezgliem rekomendē veikt SMB un, ja ir metastāzes sarglimfmezglos, piedāvā arī LAE. Pacientēm bez metastāzēm sargmezglos LAE nav indicēta (Lyman et al., 2005; Janni et al., 2014).

Pacientēm ar mikrometastāzēm sargmezglā ir salīdzinoši neliela – līdz 9% – metastāžu varbūtība citos limfmezglos (ne-sargmezglos) (Cserni et al., 2004; van Deurzen et al., 2008). Ja pacientes ar mikrometastāzēm sargmezglos saņem adjuvantu terapiju, lokāli reģionāla recidīva limfmezglos varbūtība ir tāda pati kā pacientēm ar negatīvu sargmezglu, tāpēc šai pacienšu kategorijai var arī neveikt LAE (Galimberti et al., 2011).

Kopš 2000. gada, kad sāka ieviest krūts vēža gēnu ekspresijas analīzi (Perou et al., 2000), kļuva skaidrs, ka krūts vēzis ir heterogēna patoloģija ar dažādiem molekulāriem apakštīpiem (Sotiriou et al., 2009). Tā rezultātā sākās krūts vēža bioloģiskā portreta un tā ietekmes uz terapiju pētījumi un noskaidrojās, ka krūts vēža molekulārie apakštīpi ietekmē slimības prognozi, t.sk. arī lokāli reģionālo recidīvu biežumu. No vienas puses, bija pierādīts, ka mazāk agresīva paduses terapija kopā ar adjuvanto terapiju neietekmē pacienšu izdzīvotību, no otras puses, 25–30% pacienšu ar pozitīviem limfmezgliem pēc operācijas neveidojās slimības recidīvs, arī nesaņemot sistēmisko terapiju (EBCTCG, 2005; Joensuu et al., 1998). Pēdējo gadu laikā tiek apšaubīta limfadenektomijas nepieciešamība pacientēm ar 1–2 pozitīviem sargmezgliem, ja viņas saņem mūsdienīgu adjuvantu ārstēšanu, t.sk. staru terapiju, ķīmijterapiju un/vai hormonterapiju (Giuliano

et al., 2011; *Yang et al.*, 2013). Pacientēm ar klīniski negatīviem limfmezgliem (cN0), kam plānota neoadjuvanta sistēmiska terapija, var veikt SMB, bet SMB loma pacientēm pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas saņemšanas vēl nav pilnībā izpētīta (*Newman et al.*, 2007; *Canavese et al.*, 2011; *Chintamani et al.*, 2011; *Schwartz et al.*, 2010; *Mamounas et al.*, 2005).

▪ **Mūsdienu rekomendācijas paduses ķirurģijā**

Agrāk LAE bija standarta operācija visām krūts vēža pacientēm neatkarīgi no limfmezglu stāvokļa, bet pašreiz mūsdienu vadlīnijās rekomendēts veikt LAE tikai pacientēm ar klīniski pozitīvu padusi (cN+) (pēc attēldiagnostikas vai klīniskajiem datiem, bet vēlams arī punkcijas biopsijas materiāla morfoloģiska verifikācija, it īpaši, ja tiek plānota neoadjuvanta ķīmijterapija), sievietēm ar liela izmēra (T3–T4) audzējiem un iekaisuma (inflamatoru) karcinomu. Visām pārējām pacientēm, kam klīniski ir negatīva paduse (nav klīnisko datu par metastāzēm limfmezglos (cN0)), tiek piedāvāta sargmezglu biopsija (SMB). Multicentriskie audzēji, plašs DCIS komponents, iepriekš veikta krūts vai paduses ķirurģija nav kontrindikācijas SMB. Pacientēm pēc saņemtas neoadjuvantas sistēmiskas terapijas arī var piedāvāt SMB.

Paduses LAE nav indicēta pacientēm ar negatīviem SM (nav pierādītas metastāzes, veicot SMB), kā arī, ja ir atrastas mikrometastāzes sargmezglus. Tas novērš ar LAE saistītos sarežģījumus un nodrošina adekvātu stadijas noteikšanu un ar LAE salīdzināmu lokāli reģionālu kontroli un dzīvildzi.

LAE ir indicēta, ja SM ir pozitīvs (ir metastāzes sargmezglā) un pacientei plāno veikt mastektomiju. Ja pacientei plāno KSO ar sekojošo staru terapiju un ir atrastas metastāzes 1–2 sargmezglus, var neveikt LAE un aizstāt to ar staru terapiju.

1.3.4. Krūts vēža sistēmiska (medikamentoza) terapija

Sistēmiskā terapija ir svarīga KV ārstēšanas sastāvdaļa gan pacientiem ar agrīno, gan arī ar lokāli izplatīto un metastātisko KV. Visi sistēmiskās terapijas veidi – ķīmijterapija (ĶT), hormonterapija (HT) un mērķterapija (MT) – uzlabo lokālās terapijas (ķirurģijas, staru terapijas vai abu) rezultātus, ievērojami samazina vēža recidīva biežumu un mirstību no KV. Galvenā sistēmiskās terapijas ideja – medikamentoza iedarbība uz vēža mikrometastāzēm vai organismā cirkulējošajām vēža šūnām, lai novērstu metastāžu vai lokāla recidīva attīstību. Lielākā daļa pacienšu ar krūts vēzi agrīnā stadijā saņem adjuvantu sistēmisku terapiju. Pacientēm ar lokāli izplatītu slimību (metastāzes reģionālajos limfmezglos) sistēmiska terapija ir īpaši svarīga. Pacientēm ar metastātisku vēzi sistēmiska terapija parasti ir vienīgā ārstēšanas iespēja (*Theriault R.L. et al.*, 2013).

▪ Adjuvanta sistēmiska terapija (AST)

Profilaktiska (adjuvanta) sistēmiska terapija ir indicēta visām pacientēm ar krūts vēzi I stadijā, kurām audzēja izmērs ir lielāks par 1 cm, kā arī visām pacientēm ar krūts vēzi II–III stadijā pēc KV radikālas ķirurģiskas ārstēšanas (*Theriault R.L. et al.*, 2013).

AST veids atkarīgs no vairākiem faktoriem – audzēja izmēra un lokālās izplatības (stadijas), bioloģiskajām īpatnībām (receptoru stāvokļa, molekulārā apakštipa), pacientes vecuma un hormonālā fona (menopauzes, grūtniecības), un katram sistēmiskās terapijas veidam ir savas indikācijas (*Goldhirsch et al.*, 2011; *Duffy et al.*, 2008). Piemēram, pacientēm ar hormonreceptornegatīvu KV potenciāli ir lielāks labums no ķīmijterapijas nekā pacientēm ar hormonreceptorpozitīvu KV, kam HT var būt efektīvāka par ĶT (*Goldhirsch et al.*, 2011; *Bedognetti D. et al.*, 2011).

Adjuvanto ĶT parasti ordinē visām pacientēm, jaunākām par 70 gadiem, kam audzēja izmērs ir lielāks par 1 cm; bet situācijā, kad vēža attīstības risks ir augsts (piemēram, zemu diferencēts, hormonreceptornegatīvs, HER2 pozitīvs audzējs, limfovaskulāra invāzija, paciente ir gados jauna, grūtniecība), ĶT ordinē arī tad, ja audzēja izmērs ir mazāks (*Tang et al.*, 2011). Lielākā daļa pētījumu liecina, ka antraciklīnu vai taksānu izmantošana ĶT shēmās nedaudz uzlabo ārstēšanas rezultātus salīdzinājumā ar citām ķīmijterapijas shēmām, it īpaši sievietēm ar audzējiem ar HER2 hiperekspressiju (*Crozier et al.*, 2014).

Divpadsmit lielu randomizētu pētījumu rezultātu kopsavilkums pierādīja, ka pacientēm ar krūts vēzi agrīnā stadijā gan premenopauzē, gan postmenopauzē labāka kopējā dzīvildze (OS) un no slimības brīvā (bezrecidīva) dzīvildze (DFS) ir gadījumos, kad lietota taksānus saturoša ārstēšanas shēma (*Ferguson et al.*, 2007).

Trīspadsmit citu randomizētu pētījumu rezultātu metaanalīze parādīja, ka taksānu pievienošana antraciklīnu saturošām shēmām spēj uzlabot 5 gadu bezrecidīvu dzīvildzi par 5% un kopējo 5 gadu dzīvildzi par 3% (*De Laurentiis et al.*, 2008).

Hormonāla vai endokrīna terapija, piemēram, tādi selektīvi estrogēnu receptoru modulatori (SERM) kā tamoksifēns, aromatāzes inhibitori un gonadotropīnu atbrīvojošā hormona agonisti, novērš estrogēnu veidošanos vai bloķē tos, tādējādi novēršot estrogēnjutīgo audzēju stimulāciju. Sievietēm premenopauzē var apsvērt ķirurģisku, staru vai hormonālu olnīcu ablāciju kā HT veidu. Ja krūts audzējs ir hormonreceptornegatīvs, endokrīnā terapija nav efektīva. Piecus gadus ilga ārstēšana ar tamoksifēnu samazina mirstību no krūts vēža par 9,2% 15 gadu novērošanas periodā (*Cigler et al.*, 2007; *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*, 2005). 2–5 gadus ilgu HT (tamoksifēnu vai aromatāžu inhibitorus) parasti ordinē kā vienīgo adjuvantas terapijas veidu sievietēm gados (70 gadus vecām un vecākām) ar hormonreceptorpozitīviem

audzējiem vai kā papildu terapiju pēc adjuvantas ĶT gados jaunākām sievietēm ar hormonreceptorpozitīviem audzējiem (*Goldhirsch et al.*, 2011). Pacientēm ar hormonreceptorpozitīvu KV parasti vislabākie rezultāti ir sasniegti, kombinējot pēcoperācijas ķīmijterapiju un endokrīno terapiju (*Gonzalez-Angulo et al.*, 2011).

Aromatāzes inhibitori (AI) bloķē androgēnu pārveidošanos estrogēnos sievietēm postmenopauzes periodā, tāpēc AI nozīmē visām sievietēm postmenopauzes periodā ar hormonreceptorpozitīvu krūts vēzi (Latvijā AI kompensē tikai tām sievietēm, kurām ir kontrindikācijas tamoksifēna lietošanai). Aromatāzes inhibitori nav indicēti sievietēm premenopauzē. Pētījumu rezultāti liecina, ka aromatāzes inhibitori samazina recidīva risku krūts vēža agrīnās stadijās gan salīdzinājumā ar tamoksifēnu, gan lietojot to pēc tamoksifēna kursa pabeigšanas (*Baum et al.*, 2003).

Lielo randomizēto pētījumu rezultāti parādīja, ka ārstēšana ar letrozolu (Femara) pēc piecus gadus ilgas tamoksifēna terapijas samazina vēža attīstības varbūtību pretējā krūtī un uzlabo bezrecidīvu dzīvildzi pacientēm ar metastāzēm reģionālajos limfmezglos. Nevienā no šiem pētījumiem netika konstatēta kopējās dzīvildzes (OS) uzlabošanās salīdzinājumā ar pacientēm, kuras saņēma terapiju ar tamoksifēnu (*Coates et al.*, 2007; *Goss et al.*, 2003; *Goss et al.*, 2005). Daudzas sievietes aromatāzes inhibitorus panes labāk nekā tamoksifēnu (*Thürlimann et al.*, 2006).

Mērķterapija. Aptuveni 20–30% pacienšu ar krūts vēzi agrīnā stadijā konstatējama HER2 receptoru hiperekspressija (*Slamon et al.*, 1989). Šiem vēžiem principā ir sliktāka prognoze, bet anti-HER2 monoklonālo antivielu, piemēram, trastuzumaba (Herceptin), lietošana šādām pacientēm var uzlabot bezrecidīvu dzīvildzi (jeb no slimības brīvo dzīvildzi (DFS)) un kopējo dzīvildzi (OS) (*Yin et al.*, 2011; *Slamon et al.*, 2011).

Trastuzumabu lieto, pievienojot to antraciklīnu un paklitaksela (taksola) ķīmijterapijas shēmās sievietēm ar lokāli izplatītu KV vai arī ar augsta riska HER2 pozitīvu KV agrīnā stadijā (*Brown-Glaberman et al.*, 2014). Trastuzumaba un antraciklīnu kombinācija lietojama piesardzīgi, jo abi preparāti ir kardiotoksiski (*Onitilo et al.*, 2014). MT ar herceptīnu parasti nozīmē paralēli ķīmijterapijai (izņemot antraciklīnus) un pēc tās (kopējais terapijas ilgums 1 gads) (*Gianni et al.*, 2011).

Trastuzumaba kombinācija ar HT ir mazāk efektīva nekā kombinācija ar ĶT (*Kaufman et al.*, 2009).

SGCCEBC rekomendācijas KV sistēmiskai terapijai atspoguļotas 19. tabulā (*Goldhirsch et al.*, 2011).

19. tabula. SGCCEBC rekomendācijas krūts vēža sistēmiskai terapijai (Goldhirsch et al., 2011)

<i>Krūts vēža molekulārais apakštips</i>	<i>Terapija</i>	<i>Piezīmes</i>
Luminālais A	Hormonāla terapija (HT) visiem pacientiem un bieži var būt lietojama kā vienīgais terapijas veids	<p>ĶT var piedāvāt izvēlētām pacientēm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Augsta riska karcinoma pēc 21 vai 70 gēnu molekulārā profila • <i>Grade</i> 3 karcinoma • Metastāzes 4 un vairāk reģionālajos limfmfezglos • Pacientes vecums līdz 35 gadiem
Luminālais B HER2-negatīvs	HT visiem pacientiem, lielākajai daļai – kombinācijā ar ĶT	
Luminālais B HER2-pozitīvs	ĶT + antiHER2 + HT	Visos literatūros avotos minētie dati atbalsta ĶT nepieciešamību
Luminālais B HER2-negatīvs (ne luminālais)	ĶT + antiHER2	ĶT ir indicēta visām pacientēm ar T1b un lielāku audzēju vai N+
Trīskārši negatīvais	ĶT	

▪ Neoadjuvanta (pirmsoperācijas) sistēmiska terapija

Neoadjuvantu sistēmisku terapiju (NAST) nozīmē pacientēm ar operablu, bet lokāli izplatītu krūts vēzi cerībā uzlabot ķirurģiskās ārstēšanas iespējas (it īpaši – KSO iespējas) un attālos rezultātus, parasti to nozīmē pacientēm ar KV IIB-III stadijā un prognostiski sliktiem audzēja rādītājiem (*Gampenrieder et al., 2013*).

Teorētiski NAST var dot ne tikai ieguvumu, bet arī kaitēt ārstēšanas procesam.

Iespējamie ieguvumi:

1. Preparātu piekļuve audzēja šūnām caur vēl nebojāto asinsvadu sistēmu.
2. Redzama potenciālā terapijas efektivitāte pēc audzēja reakcijas uz terapiju.
3. Agrīna potenciālo mikrometastāžu ārstēšana.
4. Potenciāla stadijas samazināšana un lielāka iespēja veikt KSO.

Iespējamie trūkumi:

1. Neprecīza morfoloģiskās stadijas noteikšana pēc NAST (stadijas migrācija).
2. Potenciāli lielākas (nekā operācijas brīdī) audzēja masas ķirurģiska ārstēšana.
3. Novēlota lokāla audzēja ārstēšana.
4. Lielāka pēcoperācijas komplikāciju iespējamība.

Pētījumos pašreiz apstiprināti divi no šiem teorētiskajiem postulātiem – NAST (kā ĶT, tā HT) palielina KSO īpatsvaru, bet nedaudz palielina arī pēcoperācijas komplikāciju skaitu, it īpaši gadījumos, kad pacientēm tiek veikta vienmomenta rekonstrukcija pēc mastektomijas (*Beriwal et al., 2006*).

Pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas 75% pacienšu audzēja izmēra samazinājums ir lielāks par 50% (Mauri et al., 2005). Ja atbilde uz NAST ir maz izteikta vai tās vispār nav, labākais risinājums var būt mastektomija.

Pagaidām NAST attālie rezultāti ir identiski adjuvantas sistēmiskas terapijas (AST) rezultātiem, bet pašreiz notiek vairāki pētījumi par NAST izmantošanu (gan ķīmijterapijas, gan hormonterapijas un mērķterapijas) dažādu krūts vēža formu un apakštipu gadījumā (Mauri et al., 2005; von Minckwitz et al., 2012).

Neoadjuvanta hormonterapija (tamoksifēns ar vai bez aromatāzes inhibitoriem) ir mazāk efektīva nekā ķīmijterapija un var būt vispiemērotākais NAST veids gados vecākām pacientēm, kurām ir kontraindicēta ķīmijterapija (Tao et al., 2005; Grassadonia et al., 2014).

Neoadjuvanta mērķterapija ir maz izpētīta un pagaidām vēl nav standartmetode. Pašreiz notiek starptautiski randomizēti pētījumi par neoadjuvantu trastuzumaba pielietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju pacientēm ar HER2 pozitīvu krūts vēzi.

1.3.5. Krūts vēža staru terapija

Staru terapiju kā patstāvīgu metodi krūts vēža ārstēšanā izmanto tikai retos gadījumos; parasti to lieto kā lokālu adjuvantu terapiju pēc KV operācijas. Veronezi Milānas Eiropas Onkoloģijas institūta pētījuma rezultātu publikācija (Veronezi et al., 1980) parādīja, ka, kombinējot krūts saudzējošas operācijas (KSO) ar visas krūts apstarošanu, rezultāti ir identiski mastektomijas (ME) rezultātiem. Nedaudz vēlāk B. Fišers apstiprināja Veronezi secinājumus un staru terapija (ST) kļuva par neatņemamu krūts saudzējošas ārstēšanas (KSA) sastāvdaļu.

Mūsdienās staru terapijai ir izšķiroša loma lokālās kontroles uzlabošanā pēc KSO. 2005. gadā Agrīno krūts vēža pētnieku sadarbības grupa (EBCTCG) apkopoja 10 randomizētu pētījumu rezultātus (dati par 7300 sievietēm) un parādīja, ka lokāla recidīva (LR) risks 5 gadu laikā pēc KSO ar ST ir par 19% mazāks, nekā veicot KSO bez ST (attiecīgi 7% un 26%) (Clarke M. et al., 2005). Vēlāk EBCTCG publicēja arī 15 gadu rezultātus par 17 randomizētiem pētījumiem (dati par 10 801 sievieti), kur tika konstatēts, ka, salīdzinot KSO ar ST rezultātus (pirmā grupa) ar KSO bez apstarošanas rezultātiem (otrā grupa), pirmajā grupā LR risks 10 gadu laikā bija par 15,7% mazāks un nāves no KV gadījumu skaits 15 gadu laikā par 3,8% mazāks nekā otrajā grupā (Darby S. et al., 2011).

Papildu staru devas (angl. *boost*) KV lokalizācijas vietā (audzēja ložā) var vēl vairāk samazināt LR biežumu, it īpaši jauna vecuma sievietēm (Antonini et al., 2007).

Arī sievietēm, vecākām par 70 gadiem, ST ir efektīva gan LR, gan nāves no KV profilaksē (Hughes et al., 2004).

Indikācijas ST pēc KSO kļuva skaidras jau 1970-tajos gados, bet indikācijas ST pēc radikālas ME palika diskutablas līdz 1990-tiem gadiem. Tikai 1990-to gadu beigās pēc Britu Kolumbijas (*British Columbia*) un dāņu (*Danish*) 82 randomizēto pētījumu rezultātu publicēšanas (*Ragaz J. et al., 1997; Overgaard M. et al., 1997*) tika pierādīts, ka ST pēc ME pacientēm premenopauzē pēc adjuvantas ĶT ir samazinājusi LR biežumu no 32% līdz 9%, kā arī uzlabojusi kopējo 10 gadu dzīvildzi (OS) par 9%. Analogiskus rezultātus ieguva arī dāņu pētījumā par sievietēm postmenopauzē, kuras saņēma adjuvantu hormonterapiju (HT) ar tamoksifēnu (10 gadu laikā LR biežums samazinājās no 35% līdz 8% un OS uzlabojās par 11%) (*Overgaard M., et al., 1999*). Pēc tālāko pētījumu rezultātu analīzes tika precizētas indikācijas pēcooperācijas staru terapijai pacientēm pēc KSO (*Katz A. et al., 2000; Wallgren A. et al., 2003; Taghian A. et al., 2004*). Kļuva skaidrs, ka pēcooperācijas ST ir indicēta pacientēm, kurām primārais audzējs ir lielāks par 5 cm (T3), ir T4 audzējs, ir multicentriska audzēja augšana vai ir pozitīvas vai tuvas rezekcijas līnijas, kā arī pacientēm ar metastāzēm 4 vai vairāk reģionālajos limfmezglos (N2–N3).

Joprojām ir diskutabls jautājums, vai ST pēc ME ir indicēta pacientēm ar metastāzēm 1–3 reģionālajos limfmezglos, it sevišķi nav skaidrs, vai parasternālās zonas apstarošana ir nepieciešama pacientēm ar audzēja centrālu vai mediālu lokalizāciju.

Pēc pašreizējām vadlīnijām, ST ir obligāta ārstēšanas sastāvdaļa gan pacientēm pēc KSO ar KV I–III stadijā, gan daļai pacienšu pēc ME (*Yang T., Ho A., 2013; Sedlmayer F., et al., 2013*).

Indikācijas staru terapijai (ST) pacientēm pēc KSO ar zināmu paduses limfmezglu stāvokli (LAE vai SMB):

- 1) pacientes bez metastāzēm limfmezglos (N0) – visas krūts apstarošana (vidējā deva 50 Gy ar papildu devu 10 Gy audzēja ložai vai bez tās);
- 2) pacientes ar metastāzēm 1–2 sargmezglos (N1), kam nav veikta limfadenektomija (LAE) – visas krūts apstarošana (vidējā deva 50 Gy ar papildu devu 10 Gy audzēja ložai vai bez tās), kā arī paduses, infra- un supraklavikulārās zonas apstarošana;
- 3) pacientes ar metastāzēm 1–3 limfmezglos (N1) – visas krūts apstarošana (vidējā deva 50 Gy ar papildu devu 10 Gy audzēja ložai vai bez tās); var piedāvāt arī ST infra-, supraklavikulārajai un parasternālajai zonai pacientēm ar audzēja centrālu un mediālu lokalizāciju;
- 4) pacientes ar metastāzēm 4 un vairāk limfmezglos (N2, N3) – visas krūts apstarošana (vidējā deva 50 Gy ar papildu devu 10 Gy audzēja ložai vai bez tās), infra- un supraklavikulāro limfmezglu zonu apstarošana; jāapspiež parasternālās zonas apstarošana.

Indikācijas staru terapijai (ST) pacientēm pēc ME ar zināmu paduses limfmezglu stāvokli (LAE vai SMB):

- 1) ST nav indicēta pacientēm bez metastāzēm reģionālajos limfmezglos (N0) un audzēju, mazāku par 5 cm (T1–2), un tīrām rezekcijas līnijām >1 mm;
- 2) ST krūškurvja sienai ir indicēta pacientēm bez metastāzēm reģionālajos limfmezglos (N0) un audzēju, lielāku par 5 cm (T3), vai audzēju T4, vai pozitīvām vai tuvām (<1 mm) rezekcijas līnijām; jāapspiež ST nepieciešamība infraklavikulārajai zonai un parasternālajai zonai;
- 3) pacientes ar metastāzēm 1–3 limfmezglos (N1) – jāapspiež ST nepieciešamība krūškurvja sienai, infra- un supraklavikulārajai zonai un parasternālajai zonai;
- 4) pacientes ar metastāzēm 4 un vairāk limfmezglos (N2, N3) – ST krūškurvja sienai, infra- un supraklavikulārajai zonai; jāapspiež ST nepieciešamība parasternālajai zonai.

Staru terapija (ST) vienmēr tiek veikta pēc ķīmijterapijas (KT) pabeigšanas.

Krūts vēža molekulārie apakštipi (MA) un staru terapija (ST)

Nav daudz pētījumu, kuru mērķis ir noteikt pacienta reakciju uz ST un identificēt tās efektu ietekmējošos KV bioloģiskos faktorus. Šo pētījumu secinājumu precizitāte nav vērtējama viennozīmīgi, jo KV ārstēšanā bez staru terapijas tiek izmantoti arī citi ārstēšanas veidi. Adjuvantu ST kā vienīgo ārstēšanas veidu bez sistēmiskas terapijas izmanto reti un tikai pacientēm ar zemu lokāla recidīva risku. Tāpēc potenciālajiem klīniskajiem pētījumiem ir nepieciešamas lielas pacientu grupas. Vēl vairāk problēmu rodas, sadalot šos pacientus sīkākās grupās atbilstoši KV molekulārajiem apakštipiem. Ir publicēti daudzi pētījumi par pacientēm, kuras saņēmušas papildu ārstēšanu līdztekus staru terapijai. Piemēram, *Nguyen P. et al.* veiktajā pētījumā 90% pacienšu reizē ar ST saņēma arī adjuvantu sistēmisku terapiju. Šādos apstākļos grūti diferencēt, vai LR ir tiešs rezultāts rezistencei pret staru terapiju vai pret citiem ārstēšanas veidiem. Turklāt pēc KSA visu KV molekulāro apakštipu gadījumos lokāli recidīvi veidojas reti. Šajā pētījumā (*Nguyen P. et al.*, 2008) lokāli recidīvi bija mazāk nekā 10% pacienšu, un tas vēl vairāk apgrūtina precīzu datu interpretāciju.

Joprojām nav atbildes arī uz jautājumu, vai daži MA ir bioloģiski "agresīvi" paši par sevi. HER2 un trīskārši negatīvais fenotips ir saistīts ar lielāku LR veidošanās risku pēc ST, kā arī asociējas ar augstāku morfoloģiskās malignitātes pakāpi (*Grade*), lielāku audzēja izmēru, metastāzēm reģionālajos limfmezglos, pacienšu agrīnāku vecumu un augstāku attālu metastāžu risku – tas viss arī var ietekmēt prognozi. Iespējams, ka dažu MA gadījumos LR risks ir augstāks vienkārši tādēļ, ka šajos gadījumos (piemēram, KV trīskārši negatīvā MA pacientēm) trūkst piemērotu alternatīvas terapijas iespēju. Tāpat ir iespējams, ka rezistenci pret staru terapiju nosaka tieši estrogēnu un progesterona receptoru ekspresijas trūkums, nevis kādas citas krūts vēža HER2 un trīskārši negatīvajam molekulārajam apakštipam raksturīgas īpašības.

Turklāt vienīgi uz ER, PR un HER2 receptoru noteikšanu balstīta MA klasifikācija neatbilst visā pilnībā oriģinālajiem MA. Kā aprakstīts iepriekš, trīskārši negatīvo fenotipu bieži izmanto kā bazālajam līdzīgā (*basal-like*) MA aizstājēju tādēļ, ka bazālajam līdzīgajam MA nav specifisku biomarkieru. Lai arī trīskārši negatīvais fenotips pārsvarā atbilst bazālajam līdzīgajam MA, pētījumi liecina, ka, izmantojot šo pielīdzināšanu, var gadīties, ka daži bazālajam līdzīgā MA vēži nav iekļauti TN MA, bet daži citi, kuri pēc gēnu ekspresijas profilēšanas rezultātiem nav bazālajam līdzīgi vēži, ir iekļauti TN MA (*Bertucci F. et al., 2008*). Tādējādi dažām pacientēm nav iespējams piedāvāt visoptimālāko ārstēšanu un prognozēt reakciju uz konkrētu terapiju, izmantojot tikai trīskārši negatīvo fenotipu. Patlaban vēl ar pilnu pārliecību nevar apgalvot, ka ir atrasti radiosensibilizējoši aģenti, kuri būs efektīvi tikai kāda konkrēta molekulārā apakštipa pacientu ārstēšanā. Piemēram, pārmērīga EGFR ekspresija ir saistīta ar bazālajam līdzīgo fenotipu, kā arī saistīta ar ER ekspresiju (*Bossuyt V. et al., 2005*). Teorētiski, tāpat kā KV HER2 MA gadījumos, trastuzumabs var būt efektīvs kā radiosensibilizators arī pacientēm ar citiem HER2-pozitīviem molekulāriem apakštipiem, piemēram, krūts vēža HER2+ luminālo B apakštipu. Tā kā krūts vēzis nav homogēna slimība un tās bioloģija vēl nav pilnībā noskaidrota (par to liecina arī nesenie jaunu apakštipu atklājumi (*Curtis C., et al., 2012*)), pašreiz vēl nav iespējama pilnīga ārstēšanas individualizācija atbilstoši unikālajam genotipam. Turklāt klasifikācija, kura balstās uz receptoru ekspresiju, var tikai tuvotes, bet ne pilnībā atbilst reālajam genotipam.

Staru terapijai (ST) joprojām ir svarīga loma krūts vēža lokālajā kontrolē, bet šobrīd nav noderīgu prognostisku faktoru, kas dotu iespēju nepārprotami noteikt pacientes, kuras varētu gūt vairāk nekā vidēju labumu no šīs terapijas, un lēmums par terapijas veidu joprojām tiek pieņemts, pamatojoties uz audzēja morfoloģiskās malignitātes pakāpi (*Grade*) un standarta histopatoloģiskajiem kritērijiem. Mēs esam iegājuši laikmetā, kurā audzēju molekulārie marķieri, gēnu ekspresijas profilēšana un citi molekulārie prognostiskie rādītāji tiek izmantoti kā līdzeklis adjuvantas sistēmiskas terapijas individualizēšanai, un šāda pati pieeja būtu jāpiemēro arī staru terapijai. Tagad nākamais uzdevums ir atklāt biomarkierus, ar kuru palīdzību būtu iespējams prognozēt ST iznākumu pacientēm ar dažādiem krūts vēža molekulārajiem apakštipiem. Pierādījumi liecina, ka dažādu molekulāro apakštipu krūts vēži mēdz atšķirīgi reaģēt uz ST (HER2 un trīskārši negatīvā MA krūts vēzis reaģē mazāk nekā luminālo MA vēzis).

Varbūt ar laiku tiks atrasti tādi radiosensibilizējoši aģenti, kuri spēs efektīvi iedarboties uz noteiktu apakštipu krūts karcinomām, tādējādi palielinot ST efektivitāti.

1.3.6. Krūts vēža lokāla recidīva prognostiskie un riska faktori

Kopš 20. gadsimta 70. gados uzsākto plašo randomizēto pētījumu rezultātu publicēšanas 80.–90. gados, kad tika salīdzināti rezultāti krūts saudzējošām operācijām kombinācijā ar staru terapiju ar mastektomijas rezultātiem, pieeja ķirurģiskai krūts vēža ārstēšanai ir krasi mainījies (*Veronesi et al.*, 1981). Uzsvars ķirurģiskajā ārstēšanā tika pārcelts no mastektomijas uz krūts saudzējošu ārstēšanu (KSA) (angl. *Breast Conservative Treatment (BCT)*), t.i., uz KSO ar sekojošu staru terapiju (*Fisher et al.*, 2002). Tika arī pierādīts, ka staru terapijai ir pieņemami rezultāti lokālo recidīvu kontrolē. Vēlāk tomēr konstatēja, ka riska faktori, kas nosaka lokālu recidīvu (LR) veidošanos pēc KSA, atšķiras no riska faktoriem, kas nosaka lokālu recidīvu (LR) veidošanos pēc mastektomijas. Tika uzsākti daudzi pētījumi, kuru mērķis bija atklāt pacienšu grupas ar augstu lokāla recidīva risku (*Borger et al.*, 1994).

Lokāls recidīvs (LR) ir definēts kā atkārtots vēzis ipsilaterālajā saglabātajā krūtī:

- pēc KSA lokāls recidīvs veidojas aptuveni 10–15% pacienšu 10 gadu laikā pēc operācijas (*Kurtz et al.*, 1989);
- pēc mastektomijas lokāli reģionāla recidīva risks ir nedaudz mazāks – tas veidojas 5–10% pacienšu (*Barros et al.*, 2002);
- lokālu recidīvu veidošanās pēc KSA un pēc mastektomijas parasti atšķiras pēc klīniskām izpausmēm un manifestēšanās laika (*Arriagada et al.*, 2003);
- lokāls recidīvs pēc KSA ir slikts prognostisks faktors attiecībā uz attālo metastāžu attīstību un pacientu nāvi (*Kurtz et al.*, 1989; *Barros et al.*, 2002).

Uz jautājumu, vai LR patiešām ir īstens lokāls recidīvs, vai tomēr tas ir jauns primārs krūts vēzis, joprojām grūti sniegt skaidru atbildi.

Ir zināms, ka:

- īstens lokāls recidīvs veidojas sākotnējā audzēja vietā vai lokāli papildus apstarotajā vietā;
- pēc KSA lielākā daļa lokālo recidīvu (50–90%) veidojas tajā pašā kvadrantā, kur bija lokalizēts primārais audzējs, un šis LR ir vai nu īstens lokāls recidīvs vai arī atlieku audzēja prolongēta augšana;
- jauns primārs krūts vēzis:
 - biežāk attīstās citos ipsilaterālās krūts kvadrantos;
 - tas var būt histoloģiski atšķirīgs krūts vēža tips;
 - tam ir tendence attīstīties pēc ilgāka laika nekā īstenam lokālam recidīvam (attiecīgi pēc 7,3 gadiem un 3,7 gadiem (*Smith et al.*, 2000));
 - tā prognoze ir labvēlīgāka;

- lokālu recidīvu pēc KSA uzskata par attālu metastāžu un sliktas prognozes prediktīvu (paredzes) faktoru, un ir veikts darbs, lai noteiktu faktorus, kas spēj paredzēt lokāla recidīva attīstību.

Iespējamie krūts vēža lokāla recidīva (LR) prognostiskie un riska faktori:

1) ar pašu audzēju saistītie riska faktori:

- audzēja izmērs;
- audzēja lokalizācija;
- multifokāls audzējs;
- histoloģiskais tips;
- audzēja histoloģiskās diferenciacijas pakāpe;
- plaša intraduktāla komponenta (DCIS) esamība;
- limfovaskulāra invāzija;
- peritumorāla asinsvadu invāzija;
- metastāzes paduses limfmezglos;
- negatīvs estrogēnu receptoru/progesterona receptoru statuss;
- HER2 hiperekspresija;

2) citi potenciālie riska faktori:

- rezekcijas apjoms (kvadrantektomija vai sektorāla rezekcija (*lumpectomy*));
- pozitīvas rezekcijas līnijas;
- gados jaunas pacientes;
- palielināts pacientes ķermeņa masas indekss (ĶMI (BMI));
- pēcooperācijas staru terapija;
- adjuvanta ķīmijterapija un hormonterapija;
- krūts vēzis ģimenes anamnēzē;
- BRCA1 un BRCA2 gēnu mutācijas;

Lokāla recidīva attīstības iespējamais mehānisms var būt:

- primārā audzēja neradikāla izoperēšana, t.i., rezekcijas līnijās ir atlieku audzēja šūnas;
- krūts audos palicis nediagnosticēts/neizoperēts kāds no multifokāla audzēja perēkļiem;
- audzēja šūnu implantācija apkārtējos audos operācijas laikā.

Vairākos pētījumos konstatēts, ka, neatkarīgi no primārā audzēja izmēra, vēža šūnas bieži vien atrodamas vairāk nekā 2 cm attālumā no galvenā audzēja mezgla krūtī. LR attīstības risks pēc kvadrantektomijas ir nedaudz mazāks nekā pēc sektorālas rezekcijas (*lumpectomy*) (*Veronesi et al.*, 1990), kas arī liecina par operācijas apjoma nozīmi LR attīstībā.

Ķirurģiskās rezekcijas līnijas jeb malas ir viens no svarīgākajiem faktoriem krūts vēža lokālā kontrolē un to statuss ir lokāla recidīva attīstības prognostisks faktors.

Izpratne par nepieciešamo radikālas rezekcijas līniju attālumu no audzēja malām ir kardināli mainījusies pēdējo 30 gadu laikā. KSA ēras sākumā rekomendēja 2 un pat 3 cm atkāpi no audzēja malām, bet pakāpeniski rekomendētā atkāpe ir samazināta līdz 1 cm, pēc tam līdz 5 mm un beidzot līdz 1–2mm (*Gage et al.*, 1996; *Bhatti et al.*, 2014).

Pašreiz vienīgā prasība rezekcijas līnijam – krāsvielas neesamība uz audzēja malām.

Iespējamais rezekcijas līnijas (RL) statuss:

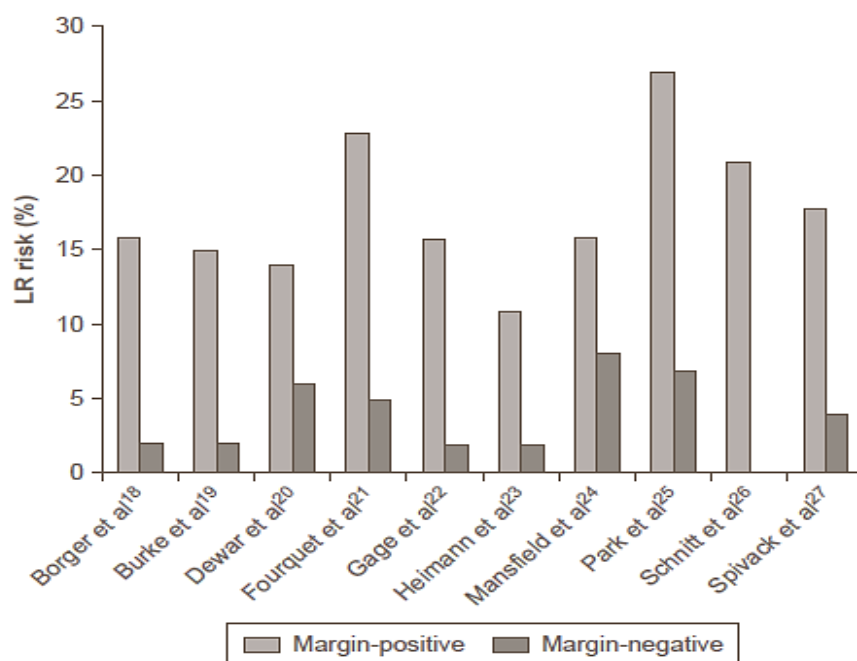
- negatīva RL – nav audzēja šūnu vairāk nekā 1–2 mm attālumā no rezekcijas līnijas;
- tuva RL – nav tintes (krāsvielas rezekcijas līniju marķēšanai) uz audzēja, bet audzēja šūnas ir 1–2 mm attālumā no rezekcijas līnijas;
- pozitīva RL – ir tinte uz audzēja rezekcijas līnijā. Pozitīvu RL uzskata par:
 - fokāli pozitīvu, ja audzēja šūnas ir redzamas ne vairāk kā 3 mikroskopa redzes laukos;
 - difūzi pozitīvu, ja audzēja šūnas ir redzamas vairāk nekā 3 mikroskopa redzes laukos.

Daudzos pētījumos ir pierādīts, ka pacientēm, kurām ir tikai fokāli pozitīvas RL, lokāla recidīva risks 5 gados ir ievērojami mazāks nekā pacientēm ar difūzi pozitīvām RL (20. tabula; 9. att.) (*Klimberg et al.*, 2014; *Boehm et al.*, 2008; *Park et al.*, 2000; *Shannon et al.*, 2009).

20. tabula. Lokāla recidīva risks (%) 5 gados pacientiem ar dažāda rakstura rezekcijas līnijām
(*Klimberg et al.*, 2014; *Boehm et al.*, 2008; *Park et al.*, 2000; *Shannon et al.*, 2009)

<i>Rezekcijas līnijas</i>	<i>Lokāla recidīva risks 5 gados, %</i>
Negatīvas rezekcijas līnijas (>1 mm)	2–5%
Tuvas rezekcijas līnijas (negatīvas ≤1 mm)	3–8%
Fokāli pozitīvas rezekcijas līnijas	9–15%
Difūzi pozitīvas rezekcijas līnijas	20–28%

20. tabulā parādītie dati apliecina, ka RL stāvoklis ir viens no svarīgākajiem lokāla recidīva prognostiskajiem faktoriem. To pašu apliecina arī tādi autori kā *Walker&Thompson* (2008) (9. attēls) (*Walker et al.*, 2008).



9. attēls. Invazīva audzēja mikroskopiskais rezekcijas līnijas statuss un lokāla recidīva risks (Walker et al., 2008)

Nediagnosticēts multifokāls audzējs ir otrs iespējamais iemesls, kas var ietekmēt LR biežumu pēc KSA, jo krūts audos var palikt nediagnosticēts/neizoperēts kāds no multifokāla audzēja perēkļiem.

10–30% pacienšu ar krūts invazīvām karcinomām atrod arī plašu intraduktālu komponentu (DCIS) (Eryilmaz et al., 2011). Ja ir šis komponents, operācijas radikalitātes nosacījumi ir tādi paši kā invazīva audzēja gadījumā – ir jābūt negatīvām RL (bez audzēja šūnām). Dažkārt pēc galīgās histoloģiskās atbildes saņemšanas ir jāveic arī atkārtota rezekcija, lai nodrošinātu tīras rezekcijas līnijas (Li et al., 2014). Tāpēc relatīva kontrindikācija krūts saudzējošai operācijai (KSO) ir mamogrammās redzami plaši mikrokalcinātu apvidi, kuri izraisa aizdomas par ļaundabīgu audzēju vai pat vairākiem audzējiem dažādos krūts kvadrantos. Ja aizdomīgās pārmaiņas aizņem tikai daļu krūts, par KSO veikšanu jālemj konkrētajā gadījumā individuāli. Tādos gadījumos liela nozīme ir adekvātai izmeklēšanai pirms operācijas, pirmām kārtām – izmeklējumiem ar magnētisko rezonansi (MRI). Daudzos pētījumos ir apstiprinājies, ka DCIS ir svarīgs riska un prediktīvs (paredzes) faktors lokāla recidīva attīstībai pēc KSA.

Vēl viens varbūtējs LR attīstības mehānisms ir **intraoperatīva audzēja šūnu implantācija**:

- tā var notikt lokāli operācijas laikā, tāpēc liela nozīme ir ablācijas noteikumu ievērošanai;
- ir iespējama audzēja šūnu invāzija limfvados atlikušajos krūts audos – daudzos pētījumos ir apstiprināts, ka šāda invāzija ir LR riska faktors (Voogd et al., 2001);
- asinīs cirkulējošo audzēja šūnu implantācija atlikušajos krūts audos – teorētiski tā arī var

veicināt LR attīstību krūtī, tomēr pārsvarā izraisa metastāzes citos orgānos, un šo varbūtību var mazināt ar sistēmisku terapiju.

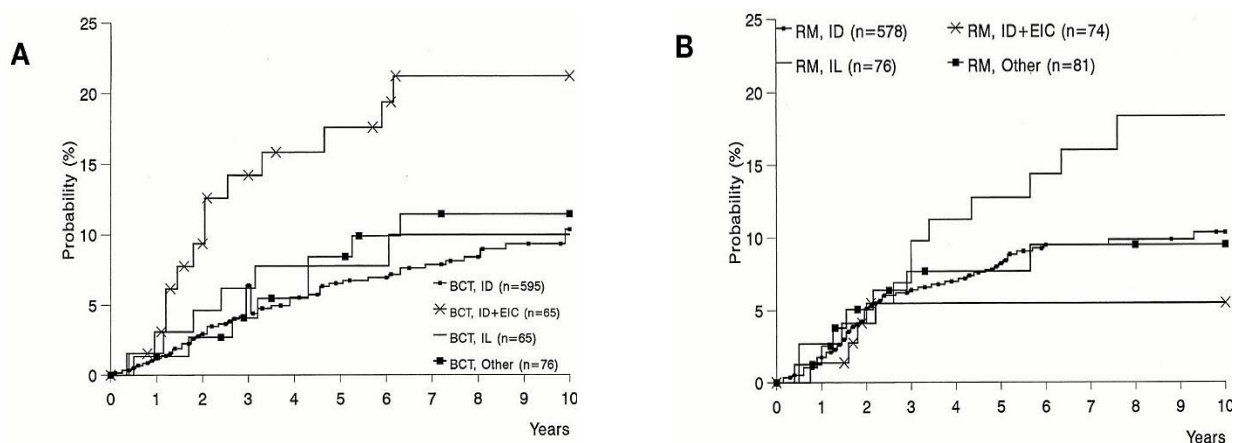
▪ **Citi riska faktori, kas saistīti ar audzēja īpašībām:**

- Audzēja izmērs neietekmē lokāla recidīva biežumu. Ir pierādīts, ka T2 audzēju gadījumā LR attīstības risks nav lielāks kā T1 gadījumā, ja audzēja rezekcija ir veikta, nodrošinot tīras rezekcijas līnijas (Aristei *et al.*, 2011).
- Audzēja lokalizācija (krūts ārējie, iekšējie kvadranti, subareolāra, centrāla lokalizācija) neietekmē LR attīstības risku, ja izdodas veikt audzēja rezekciju veselo audu robežās.

Tādi faktori kā peritumorāla asinsvadu invāzija, audzēja histoloģiskās diferenciacijas pakāpe, kā arī Ki-67 proliferācijas indekss ir slimības norises un iznākuma un sistēmiska recidīva (attālo metastāžu attīstības), bet ne lokāla recidīva attīstības prognostiski rādītāji.

Arī audzēja histoloģiskais tips nav saistīts ar LR attīstības risku (Fisher *et al.*, 1992; Weiss *et al.*, 1992). Pacientes ar invazīvu lobulāru krūts vēzi mūsdienās arī uzskata par kandidātēm krūts saudzējošai operācijai (KSO) ar staru terapiju, ja audzējs nav multifokāls un ir iespējams veikt adekvātu rezekciju, nodrošinot negatīvas rezekcijas līnijas. Pat LCIS komponents neveicina biežāku LR attīstību (Apple *et al.*, 2010).

Dati par tāda histoloģiskā tipa ļaundabīgiem krūts audzējiem kā medulāra karcinoma, mucinoza vai tubulāra karcinoma, ir ierobežoti, tomēr liecina, ka šīm pacientēm LR attīstības risks nav paaugstināts (Anan K., 2000). Ir sastopami krūts vēža histoloģiskie tipi ar potenciāli sliktāku prognozi un lielāku LR attīstības risku, tomēr recidīvu biežums nav atkarīgs no operācijas veida (KSO vai ME) (10. attēls) (Voogd *et al.*, 2001; Hasebe *et al.*, 2013; Kwast *et al.*, 2012).



10. attēls. Lokāla recidīva attīstības risks (%) dažādu krūts vēža histoloģisko tipu gadījumā: (A) LR pēc KSA; (B) LR pēc mastektomijas (Voogd *et al.*, 2001; Hasebe *et al.*, 2013; Kwast *et al.*, 2012).

ID – *infiltrating ductal carcinoma* (infiltratīva vada (duktāla) karcinoma); ID+EIC – *infiltrating ductal carcinoma with extensive intraductal component* (infiltratīva vada (duktāla) karcinoma ar plašu intraduktālu komponentu); IL – *infiltrating lobular carcinoma* (infiltratīva daiviņu (lobulāra) karcinoma); Other – *other histologic types* (citi histoloģiskie tipi).

Nav pārliecinošu datu par to, ka metastāzes paduses limfmezglos būtu saistītas ar paaugstinātu LR risku pēc KSA vai pēc ME. Tas varētu būt saistīts ar adjuvanto sistēmisko terapiju, kuru saņem lielākā daļa pacientu ar metastāzēm paduses limfmezglos (Voogd et al., 2001). Ne pēc KSA, ne arī pēc mastektomijas nekonstatēja LR riska pieaugumu neatkarīgi no tā, vai pacientēm bija vai nebija metastāzes paduses limfmezglos (N+ vai N-) (Elkhuizen et al., 1998).

Ar paša audzēja pazīmēm saistītie faktori (histoloģiskais tips, histoloģiskās diferenciacijas pakāpe (*grade*), peritumorālo asinsvadu invāzija, audzēja bioloģija, kā arī audzēja lokalizācija un metastāzes paduses limfmezglos (N+)) netiek uzskatīti par riska faktoriem LR attīstībai pēc KSA. Ne audzēja lielums, ne rezekcijas apjoms arī nav faktori, kas nosaka LR. Tādējādi lokāla recidīva pēc KSA ar audzēja īpašībām saistītie prediktīvie (paredzes) faktori ir tikai:

- plaša intraduktālā komponenta (DCIS) esamība;
- limfovaskulāra invāzija;
- pozitīvas rezekcijas līnijas.

Citi ar audzēju saistīti prognozes riska faktori ir hormonreceptoru statuss un cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 (HER2) ekspresija. Tie ir nozīmīgi attālu metastāžu attīstības un kopējās dzīvildzes prognostiskie faktori, kuriem ir nozīme adjuvantās terapijas izvēlē, bet ne LR attīstības prognozēšanā (Demicheli et al., 2010; Bogina et al., 2011; Esserman et al., 2011). Bet LR attīstības gadījumā šiem faktoriem ir svarīga prognostiska nozīme, ordinējot sistēmisku terapiju recidīva ārstēšanai.

Kā iepriekš jau tika minēts, hormonreceptoru statusa un HER2 ekspresijas noteikšana kopā ar citiem jauniem marķieriem deva iespēju labāk izziņāt krūts vēža bioloģisko dabu. Piemēram, ir empīriski apstiprināta p53 audzējsupresorgēna loma rezistences pret staru un ķīmijterapiju veidošanā audzēja šūnās, tādēļ ir iespējams, ka šī gēna klātbūtne varētu būt saistīta ar paaugstinātu LR risku. Ir arī citas jaunas metodes – tādas kā CD44+/CD24-fenotipa noteikšana, *OncotypeDX* tests, krūts vēža cilmes šūnu izpēte un citas, kuru prognostiskā loma LR riska noteikšanā vēl nav līdz galam skaidra (Auerbach et al., 2010; Bertheau et al., 2013). Izmantojot šos marķierus un dārgas ģenētiskās testēšanas metodes, ir izdevies izdalīt atsevišķus KV molekulāros apakštīpus ar atšķirīgu prognozi un atbildi uz terapiju.

Krūts vēža molekulārais apakštīps ir galvenais faktors, kas nosaka sistēmiskās terapijas izvēli, bet mazāk uzmanības ticis veltīts apakštīpa ietekmei uz lokālās terapijas rezultātu. Molekulāro marķieru nozīme attiecībā uz krūts vēža LR attīstības risku vēl nav pietiekami izpētīta, bet pēdējā laikā ir parādījušies pētījumi par KV lokāli reģionālās kontroles un audzēja bioloģiskā profila savstarpējo saistību. Ir konstatēts, ka bazālajam apakštīpam un viņa tuvam analogam – trīskārši negatīvajam (*triple-negative* (TN)) apakštīpam ir lielāks lokāla recidīva attīstības risks

nekā ER-pozitīviem apakštipiem (luminālais A un luminālais B) (Nguyen et al., 2013; Millar et al., 2009; Voduc et al., 2010). Liels *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) projekts, pamatojoties uz *Oncotype DX* testu rezultātiem, ieguva prelimināros rezultātus, kas varbūt nākotnē spēs prognozēt LR attīstības risku pēc KSA (Mamounas et al., 2010). Vēl ir nepieciešams daudz darba, lai atklātu bioloģiskos marķierus, kuri varētu palīdzēt noskaidrot lokālā un reģionālā recidīva attīstības risku. Šie marķieri varētu ļoti atšķirties no sistēmiskā recidīva prognostiskajiem marķieriem. Cerams, ka tas dos iespēju turpināt individualizēt ārstēšanu katram konkrētam pacientam, jo augsta riska pacientiem varētu būt nepieciešams vienlaicīgi ar sistēmisku terapiju intensificēt arī lokāli reģionālo terapiju un zemāka riska pacientiem varētu būt iespēja izvairīties no pārmērīgas ārstēšanas (Solin et al., 2013; Morrow, 2013). Ir zināmi KV bioloģiskie apakštipi, kuriem ir paaugstināts lokālu recidīvu attīstības risks gan pēc krūts saglabājošas terapijas, gan mastektomijas, kas liecina par to, ka lielāka operācija nevar pārvarēt sliktu bioloģiju.

Ir darbi, kur krūts vēzis klasificēts atkarībā no hormonu receptoru un HER2 statusa un izpētīta to ietekme uz LR attīstību un LR ietekme uz prognozi (Brollo et al., 2014; Brollo et al., 2013; Moran, 2014; Wong et al., 2011). Pēdējos gados literatūrā ir atrodami diezgan daudzu pētījumu rezultāti par krūts vēža molekulāro apakštipu noteikšanu ar mikročipu metodēm, t.sk. par to nozīmi LR attīstības riska noteikšanā.

2011. gadā SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferencē ierosināja klīniskajā praksē izmantot ar imunohistoķīmiskām metodēm noteiktus t.s. molekulāros surogātipakštipus; 2013. gadā nākošajā SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferencē pilnveidoja šo molekulāro surogātipakštipu definīciju. Pēdējos 2–3 gados literatūrā parādījās daudz darbu par molekulāro surogātipakštipu izpētes rezultātiem retrospektīvos pētījumos, bet joprojām trūkst darbu par LR riskiem un slimības prognozi atkarībā no operācijas apjoma (KSO vai ME) dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos (Millar et al., 2009; Voduc et al., 2010; Meyers et al., 2011; Arvold et al., 2011; Morrow, 2013).

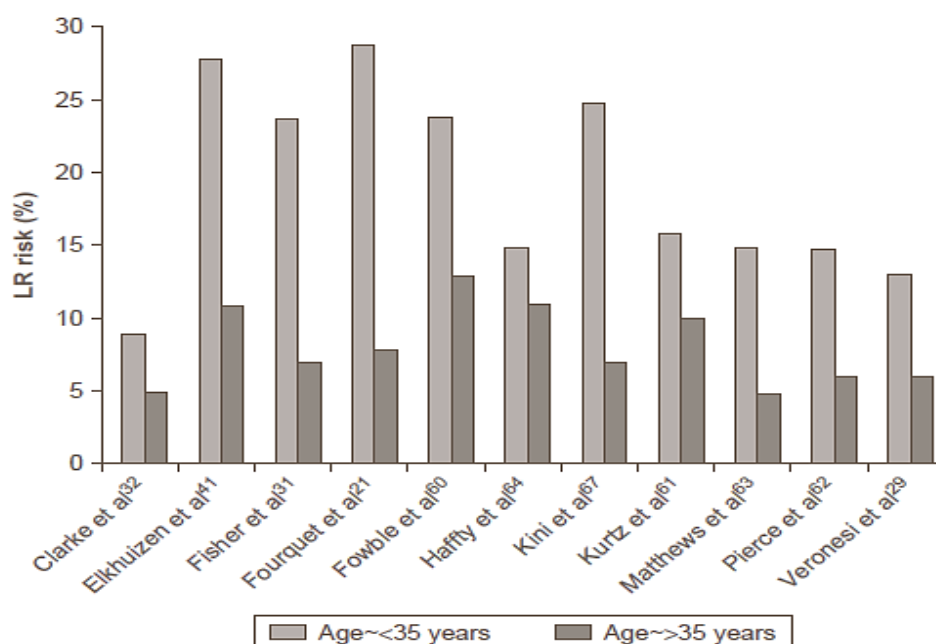
▪ **Citi, ar audzēja raksturojumu nesaistīti faktori**

Vecums kā prognostisks faktors

Pacientes vecums līdz 35–40 gadiem ir sen zināms sliktas KV prognozes riska faktors. Gados jaunām pacientēm audzējs bija ievērojami lielāks, biežāk bija metastāzes reģionālajos limfmezglos (N+) un negatīvs estrogēnu un progesterona receptoru statuss, kā arī vēzis bija zemu diferencēts (*high-grade*) – tātad bija faktori, kuri paši par sevi pasliktina slimības prognozi. Tomēr, kā liecina vairums pētījumu, vecums ir arī neatkarīgs LR attīstības riska faktors. Pēc dažu autoru datiem, sievietēm, jaunākām par 35–40 gadiem, kam veikta KSA, ir lielāks LR attīstības risks, un

arī viņu izdzīvotības rādītāji ir zemāki nekā tām pacientēm, kurām veikta mastektomija (11. attēls) (Walker et al., 2008; Kim et al., 2011; Nes et al., 2006; Courdi et al., 2010).

To varētu izskaidrot tādējādi, ka jaunāka vecuma pacientēm tiek ne tikai biežāk konstatēti tādi lokāla recidīva riska faktori kā limfovaskulāra invāzija un plašs intraduktālais komponents, bet šīs sievietes arī biežāk izvēlas KSO par spīti lielākam LR riskam. Par to liecina arī tas, ka gados jaunām pacientēm intraduktālais komponents biežāk tika rezecēts nepilnīgi, biežāk tika veiktas atkārtotas rezekcijas, un pat pēc atkārtotu rezekciju veikšanas tumorektomijas laikā izņemto krūts audu kopējais apjoms bija mazāks (King, 2011).



11. attēls. Pacienšu vecums un lokāla recidīva attīstības risks (%) (Walker et al., 2008)

Vēl pirms 10 gadiem uzskatīja, ka jaunāks vecums ir relatīva kontrindikācija KSA, bet pēdējā laikā šī nostāja ir mainījusies. Jauns vecums tiešām ir neatkarīgs lielāka LR attīstības riska faktors, bet mūsdienās profilaktiska terapija (gan staru, gan medikamentozā) ļauj samazināt LR risku un efektīvākas izmeklēšanas metodes palīdz savlaicīgi atklāt un ārstēt LR, tādējādi uzlabojot prognozi. Pēdējo gadu publikācijās atzīmēts, ka gados jaunām pacientēm pēc KSO ir lielāks LR attīstības risks nekā pacientēm pēc mastektomijas, tomēr tas neietekmē prognozi (Laar et al., 2013; Sangen et al., 2013).

▪ Ģenētiskie riska faktori

Šobrīd nav pierādījumu, ka sievietēm ar krūts vēzi ģimenes anamnēzē recidīvu veidošanās risks būtu lielāks nekā sievietēm, kurām ģimenes anamnēzē nav ziņu par krūts vēzi (Singh et al., 2013).

Pacientēm ar pierādītu BRCA1 un BRCA2 gēna mutāciju ir lielāks krūts vēža recidīva risks otrā (kontralaterālajā) krūtī, bet nav pierādīts lielāks LR risks operētajā (ipsilaterālajā) krūtī, tomēr daži autori rekomendē šīm sievietēm veikt mastektomiju (un pat abpusēju) kā izvēles operāciju, kaut gan sievietēm, kam jau ir attīstījies vēzis vienā krūtī, abpusējas mastektomijas profilaktiskā nozīme ir apšaubāma (*Pierce et al., 2006; Valachis et al., 2014; Fayanju et al., 2014*).

▪ **Ķermeņa masas indekss (ĶMI (BMI))**

Aptaukošanās ir saistīta ar paaugstinātu risku saslimt ar krūts vēzi un sliktāku slimības prognozi, it īpaši sievietēm postmenopauzē. Liels ĶMI ir neatkarīgs kopējās dzīvildzes (*overall survival* (OS)) prognostisks faktors pacientēm ar krūts vēzi, it īpaši pacientēm pre-/perimenopauzē, kuras saņēmušas ķīmijterapiju. Tomēr aptaukošanās nav riska faktors LR attīstībai pēc KSO (*Biglia et al., 2013; Azrad et al., 2014*). Mazs ĶMI nepalielināja attālu metastāžu attīstības risku, tomēr ir daži pētījumi, kuru rezultāti liecina par maza ĶMI iespējamo saistību ar lielāku LR attīstības risku pēc KSA (*Marret et al., 2001; Hyeong-Gon Moon et al., 2009*).

Ne tikai ķirurģiska ārstēšana, bet arī citas ārstēšanas metodes – gan lokāla (staru terapija), gan sistēmiska terapija (ķīmijterapija, hormonterapija, mērķterapija) – var ievērojami ietekmēt LR attīstības risku pēc KSO. Tāpēc šīs terapijas trūkums vai nepareiza lietošana var palielināt LR attīstības risku.

▪ **Staru terapija (ST):**

- staru terapijas neizmantošana pēc KSO ir saistīta ar ievērojamu LR attīstības riska pieaugumu ipsilaterālajā krūtī;
- apstarojuma deva ietekmē LR biežumu pēc KSO: palielinot apstarojuma devu (*boost*) lokāli audzēja ložai, tiek mazināts LR attīstības risks – pacientēm līdz 40 gadu vecumam šādu palielinātu apstarojuma devu izmantošanas rezultātā 5 gadu lokālo recidīvu īpatsvars samazinājās no 20% līdz 10% (*Veronesi et al., 2001; Vinh-Hung et al., 2004*);
- vērtējot staru terapijas ietekmi uz LR attīstības risku un mirstību no krūts vēža, pagaidām vēl nav pilnībā noskaidrots, vai staru terapija būtu nepieciešama pacientēm, vecākām par 70 gadiem (*Scalliet et al., 2007; Sautter-Bihl et al., 2012*);
- intervāla palielināšana starp operāciju un staru terapiju palielina LR attīstības risku. Tomēr, ja šajā laikposmā tiek lietota atbilstoša ķīmijterapija, risks nepalielinās (*Balduzzi et al., 2010*).

▪ **Adjuvanta ķīmijterapija (ĶT) un hormonterapija (HT)** (pat viens ķīmijterapijas kurss) samazina lokāla recidīva risku pēc KSO (*Elkhuizen et al.*, 2000; *Fredriksson et al.*, 2003). Īpaši liela nozīme ir adjuvantai ĶT pēc KSO sievietēm līdz 40 gadu vecumam: pēc literatūras datiem, tā var par 54% samazināt LR veidošanās risku pēc 5 un 10 gadiem (*Leest et al.*, 2007). Ja pacientei audzēja un krūts izmēra attiecība neļauj veikt kosmētiski pieņemamu operāciju, ir apsverama neoadjuvanta ķīmijterapija vai hormonterapija, lai samazinātu audzēja lielumu pirms operācijas, rūpīgi novērtējot audzēja morfoloģiju, visus iespējamus riska faktoros un apspriežot situāciju ar pacientu.

Neoadjuvanta ķīmijterapija vai hormonterapija palielina KSO iespējamību par aptuveni 20%. Pacientēm, kuras saņēmušas neoadjuvanta ķīmijterapiju, tomēr ir lielāks lokāla recidīva risks, kas var būt saistīts ar grūtībām noteikt precīzu audzēja atrašanās vietu pēc ķīmijterapijas (*Rastogi et al.*, 2008; *Pierce et al.*, 2008).

No tā varam secināt, ka tikai daži prognostiskie faktori LR attīstībai pēc KSA uzskatāmi par pierādītiem un tie ir:

- plašs intraduktāls komponents (DCIS);
- limfovaskulāra invāzija;
- pozitīvas rezekcijas līnijas pēc KSO;
- pacientes vecums līdz 40 gadiem (<40);
- staru terapijas un ķīmijterapijas neizmantošana.

Pareizs LR riska faktoru novērtējums ļauj rast optimālas indikācijas KSA, kas var mazināt LR attīstības risku.

2. Materiāls un metodes

2.1. Pētījuma veids

Pētījuma protokola īss apraksts:

- Darba veikšanai tika izvēlēta retrospektīvā pētījuma metode.
- Darba I etapā tika atlasīti dati par visām 2000.–2012. gadā autora operētajām krūts vēža pacientēm, izmantojot sekojošus datu avotus:
 - Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Statistikas daļas datu bāzi, Ārstu biroju;
 - Latvijas vēža slimnieku reģistra datu bāzi (2000.–2009. gada dati);
 - "Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs" reģistra par pacientiem, kas slimo ar onkoloģiskajām slimībām datu bāzi (IS PREDA)* (2009.–2012. gada dati);
 - Latvijas Onkoloģijas centra operāciju žurnālus.

Tālākās informācijas iegūšanai tika izmantotas ambulatoro pacientu medicīniskās kartes (veidlapa Nr.025/u) no Latvijas Onkoloģijas centra ambulatorās nodaļas reģistratūras; ja informācija ambulatorajā kartē bija nepietiekama vai ambulatorā pacienta medicīniskā karte nebija atrodamā, tika meklēta stacionāra pacienta medicīniskā karte (slimības vēsture) (veidlapa Nr.003/u) iestādes arhīvā; ja dokumentos bija nepietiekama informācija par audzēja morfoloģiju, atsevišķos gadījumos tā tika precizēta vai arī atkārtoti pārskatīta Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Patoloģijas centrā.

- Darba II etapā tika sastādītas tabulas (MS Excel), veikta pacienšu datu ievade tajās un šo datu tālāka statistiskā analīze.

Darbs nav saistīts ar ētiska rakstura problēmām. Pētījuma veikšanai saņemta Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas atļauja Nr.8-A/11 no 30.11.2011. (1. pielikums).

2.2. Pētījuma populācija un pacienšu datu iekļaušanas/izslēgšanas kritēriji

Pētījumam sākotnēji tika atlasīti dati par kopumā 746 sievietēm ar pirmreizēji diagnosticētu krūts vēzi.

Kritēriji datu iekļaušanai pētījumā:

- 1) primārs krūts vēzis, ko ķirurģiski (kombinējot ar citām metodēm vai bez tām) bija ārstējis viens ķirurgs – darba autors Latvijas Onkoloģijas centrā laikā no 2000. gada 1. janvāra līdz

* Reģistrs 2009.-2010.gadā bija iekļauts Veselības ekonomikas centra (VEC) sastāvā; 01.11.2011.-01.04.2012. – Veselības ministrijas Nacionālā veselības dienesta (NVD) sastāvā; no 01.04.2012. – Slimību profilakses un kontroles centra (SPKC) sastāvā.

2012. gada 31. decembrim. Sākotnēji pētījumā bija iekļauti dati par līdz 2010. gada 1. janvārim operētajām pacientēm, bet vēlāk pētījuma realizācijas gaitā tie tika papildināti ar datiem par 2010.–2012. gadā operētajām pacientēm;

- 2) bija pieejama medicīniskajā dokumentācijā fiksētā informācija par pacientes pirmsoperācijas izmeklējumiem, ārstēšanu un novērošanu pēc ārstēšanas;
- 3) bija pieejama informācija par audzēja morfoloģiju;
- 4) pacientēm anamnēzē nebija datu par citu ļaundabīgu audzēju (izņemot bazaliomu).

Darba izpildes gaitā tika konstatēts, ka daļā gadījumu nebija pieejama visa nepieciešamā informācija un nebija iespējas to iegūt (piemēram, nebija iespējams atkārtoti pārskatīt histoloģiskos preparātus un papildināt informāciju par audzēja morfoloģiju pacientēm, kuras operētas pirms vairāk nekā 10 gadiem), tāpēc daļa atlasīto pacienšu tika izslēgta no pētījuma.

Kritēriji datu izslēgšanai no pētījuma:

- 1) nepilnīgi dati medicīniskajā dokumentācijā par krūts vēža stadiju, audzēja izmēru, operācijas apjomu;
- 2) informācijas trūkums par pacientes novērošanu un tālāko dzīves ilgumu; pēcoperācijas dzīvildze mazāka par 3 mēnešiem;
- 3) reti sastopamie neepiteliālie krūts audzēji (limfomas, sarkomas), kā arī sekundāri audzēji (citas lokalizācijas audzēju metastāzes krūtī);
- 4) informācijas trūkums par estrogēnu receptoru (ER) un/vai progesterona receptoru (PR) vai HER2 statusu;
- 5) informācijas trūkums gan par audzēja histoloģiskās diferenciācijas pakāpi, gan par Ki-67 ekspresiju.

Nepietiekamas informācijas dēļ par audzēju imunohistoķīmiju pētījumā nebija iespējams iekļaut visas 2000.–2002. gadā operētās pacientes, kā arī daļu 2003.–2005. gadā operēto pacienšu. Atbilstoši iekļaušanas/izslēgšanas kritērijiem gala rezultātā pētījumā tika iekļautas 588 sieviešu dzimuma pacientes vecumā no 27 līdz 89 gadiem – visas pacientes bija Latvijas iedzīvotājas un baltās rases pārstāves.

2.3. Ārstēšanas metodes

2.3.1. Operāciju veidi

Visas pacientes bija saņēmušas ķirurģisku ārstēšanu, kuru bija veicis viens ķirurgs – pētījuma autors. Visas operācijas bija veiktas vispārējā anestēzijā. Operācijas apjoms bija atkarīgs no ķirurģiskajām indikācijām, kā arī pacientes izvēles. Pētījumā bija iekļautas divas galvenās operāciju grupas: krūts saglabājošas operācijas (KSO) un mastektomijas (ME) (ar krūts

rekonstrukciju vai bez tās). Pacientēm bija veiktas arī dažādu veidu paduses operācijas – limfadenektomijas, sargmezglu biopsijas, vai to kombinācijas.

▪ **Mastektomija (ME)**

Operācijas, kad veikta pilna krūts noņemšana, definētas kā «mastektomija», kaut gan to vidū ir dažādi operāciju veidi. Lielākoties bija veikta mastektomija pēc Madena (*Madden*), dažas operācijas bija veiktas pēc Peitija (*Patey*) metodes, kā arī bija izdarītas ādu saglabājošas mastektomijas, krūtsгалu saglabājošas mastektomijas un krūts amputācijas vai parastas mastektomijas, kad reizē ar krūts noņemšanu netika veikta paduses limfadenektomija. Mastektomijas grupā iekļautas arī operācijas ar vienmomenta krūts rekonstrukciju pēc tās noņemšanas.

▪ **Krūts saglabājošas operācijas (KSO)**

Šī grupa apvieno visas operācijas, kad izoperēts krūts vēža (KV) perēklis (vai perēkli) un saglabāta operētās krūts daļa. Tādas operācijas kā tumorektomija, sektorāla rezekcija (*lumpectomy*), kvadrantektomija, kā arī onkoplastiskas krūts operācijas ar vietējo audu pārvietošanu un reizēm vienlaicīgu otras krūts formas un izmēra korekciju (mastopeksija, redukcijas mammoplastika) visas apvienotas zem nosaukuma *Krūts saglabājošas operācijas (KSO)*.

▪ **Reģionālo limfmezglu operācijas**

Reģionālo limfmezglu operācijas tika sadalītas divās grupās: sargmezglu biopsija (SMB) un paduses limfadenektomija (LAE). Sargmezglu (SM) vizualizācijai izmantotas divas metodes: krāsvielas ievade vai/un limfoscintigrāfija. Kā krāsvielu lietots metilēnzilais (*Patentblau V (Guerbet, GmbH)*), ievadot to 10–15 minūtes pirms operācijas, kad pacients jau atrodas operāciju zālē narkozē; preparātu ievada intrakutāni periareolāri vai peritumorāli. Preparāts uzkrājas reģionālajā(-jos) limfmezglā(-os) un nokrāso tos zilā krāsā. Šos zili nokrāsotus limfmezglus atrod vizuālajā kontrolē paduses rajona revīzijas laikā un nosūta to (tos) steidzamai (*cito!*) histoloģiskai izmeklēšanai. Scintigrāfijā izmanto preparātu *Nannocol (Amersham, Beļģija)*, kas satur limfotropu koloīdu, marķētu (iezīmētu) ar radioaktīvo tehnēciju Tc^{99} (parastā deva ir 60–80 MBq). Koloīdu ievada paraareolāri vai paratumorāli 2–4 stundas pirms operācijas, vai arī iepriekšējā dienā 16–24 stundas pirms operācijas, pēc 2 stundām pēc ievadīšanas veic limfoscintigrāfiju gammakamerā (Latvijas Onkoloģijas centrā izmanto *Millennium VG (General Electric, USA)*) un iegūst limfātiskās atces ceļu vizuālo attēlu. Operācijas laikā ar portatīvo gamma detektoru *Navigator GPS (RMD Instruments, LLC, USA)* atrod radioaktīvo vielu saturošu(-us) limfmezglu(-us).

Limfmezglu vērtēja kā sargmezglu, ja tas saturēja radioaktīvo vielu vismaz 10 reizes lielākā deva, nekā apkārtējie audi. Līdz 2006. gadam lietoja tikai krāsvielas metodi, pie tam 2003. gadā metodes aprobācijas laikā limfadenektomiju (LAE) veica visiem pacientiem neatkarīgi no histoloģiskās izmeklēšanas rezultāta. Kopš 2006. gada lieto pārsvarā radioizotopās limfoscintigrāfijas metodi; bieži vien abas metodes tiek kombinētas.

Izņemtie SM izmeklēti, veicot sasaldēšanu ar šķidro slāpekli (*frozen section*) un krāsošanu ar hematoksilīnu-eozīnu. Ja atrade bija pozitīva (limfmezglā atrastas audzēja šūnas), tika veikta standarta LAE, līdz II līmenim ieskaitot; ja metastāzes limfmezglā neatrada, LAE netika veikta. Ja steidzamajā (*cito!*) histoloģiskajā izmeklēšanā metastāzes neatrada, bet galīgajā atbildē bija minēts, ka audzēja šūnas ir atrastas, pacientei tika piedāvāta atkārtota operācija – paduses limfadenektomija (LAE).

2.3.2. Medikamentozā terapija

Visām pacientēm ārstēšanas taktiku apspriež konslījā. Pacientes ar nepārprotami operablu krūts vēzi I–II stadijā sākotnēji operē un tad, pamatojoties uz pilno pēcoperācijas morfoloģisko informāciju, nozīmē adjuvanto terapiju. Pacientēm ar apšaubāmi operablu krūts vēzi, ar prognostiski sliktiem rādītājiem (gados jaunas pacientes, potenciāli nelabvēlīga audzēja morfoloģija), kā arī gadījumos, kad bija cerības veikt KSO pēc pirmsoperācijas terapijas, tika nozīmēta pirmsoperācijas (neoadjuvanta) ķīmijterapija (ĶT). Neoadjuvanto ķīmijterapiju saņēma 86 pacientes, turklāt pēc tās 12 gadījumos izdevās veikt KSO. Lielākajai pacienšu daļai tika nozīmēta pēcoperācijas profilaktiskā (adjuvantā) terapija. Parasti ĶT tika nozīmēta visām pacientēm līdz 70 gadu vecumam ar negatīviem hormonreceptoriem (HR), kā arī visām sievietēm pre- un perimenopauzē, ja audzējs bija lielāks par 0,5 cm. Tika izmantotas dažādas ĶT shēmas atkarībā no klīniskās situācijas. Atsevišķos gadījumos HER2 pozitīvām pacientēm nozīmēja mērķterapiju ar trastuzumabu, bet līdz 2012. gadam šis medikaments bija pieejams tikai atsevišķiem pacientiem.

Hormonreceptorpozitīvām sievietēm postmenopauzē tika nozīmēta hormonterapija (HT) ar tamoksifēnu vai aromatāžu inhibitoriem bez ĶT, bet sievietēm pre- un perimenopauzē – pēc ĶT kursa pabeigšanas.

2.3.3. Staru terapija

Staru terapija tika nozīmēta visām pacientēm ar liela izmēra audzēju (T3–4) – 46–50 Gy mastektomijas vietai un reģionālajām zonām; metastāzēm vairāk nekā 3 reģionālajos limfmezglos: 46–50 Gy reģionālajām zonām – supra-, infraklavikulāro un parasternālo zonu; pacientēm ar

prognostiski nelabvēlīgiem rādītājiem (vecums līdz 40 gadiem, nelabvēlīga krūts vēža bioloģija), kā arī visām pacientēm pēc KSO – 50 Gy visai krūtij, turklāt audzēja ložai tika pievadīta papildu deva (*boost*) 10 Gy. Ja bija veikta KSO un SMB, tika apstarots arī paduses rajons.

2.4. Krūts ļaundabīgo audzēju klasifikācija

2.4.1. Krūts vēža TNM stadijas noteikšana

Visām pacientēm bija sākotnēji noteikta krūts vēža klīniskā stadija un atbilstoši tai tika izvēlēta pienācīga ārstēšanas taktika. Ja konsīlijs izlēma sākt ārstēšanu ar adjuvantu ķīmijterapiju, klīniskā TNM stadija palika kā pamatstadija, kura paliek nemainīga pēc pilnīgas morfoloģiskās informācijas saņemšanas, izņemot gadījumus, kad klīniskā stadija bija noteikta mazāka, nekā noskaidrojās, izmeklējot pēcooperācijas materiālu morfoloģiski (piemēram, klīniski limfmezglu stāvoklis bija novērtēts kā N2, bet metastāzes tika atrastas vairāk nekā 9 limfmezglos (N3)). Visām primāri operētajām krūts vēža pacientēm tika noteikta patoloģiskā stadija.

Stadijas noteikšana notika pēc UICC vai AJCC Ļaundabīgo audzēju TNM klasifikācijas pēdējā, 7. pārskata; šobrīd starp abām TNM klasifikācijām – UICC, 2009 un AJCC, 2010 – nav būtisku atšķirību (UICC, 2009; AJCC, 2010).

Klīniskā materiāla klasificēšanai lietota pilnā TNM klasifikācija, bet, veicot materiāla statistisko analīzi, stadijas tika apvienotas lielākās apakšgrupās, lai izveidotu statistiski nozīmīgas datu grupas. Tā ir vispārpieņemta prakse, kas ļauj salīdzināt dažādu institūciju un klīnisko pētījumu rezultātus.

21. tabulā uzskaitītas mūsu pētījuma rezultātu statistiskajā analīzē izmantotās kategoriju T, N un M grupas.

21. tabula. Pētījuma rezultātu statistiskajā analīzē iekļautās kategoriju T, N un M grupas

<i>Kategorijas T, N, M</i>	<i>Iekļautās krūts vēža pacientes</i>
T	Tis T1 T2 T3 T4 <i>Piezīme:</i>
	Iekļautas pacientes ar Tis (DCIS), Tis (LCIS), Tis (Pedžeta). Iekļautas pacientes ar T1mi, T1a, T1b, T1c. Iekļautas pacientes ar T4b. Nav iekļautas pacientes ar T0, T4a, T4c un T4d, jo tādu pacienšu pētāmajā grupā nebija.
N	N0 N1 N2 N3 <i>Piezīme:</i>
	Iekļautas pacientes ar pN0. Iekļautas pacientes ar pNmi, pN1a. Iekļautas pacientes ar N2a, pN2a. Iekļautas pacientes ar N3a, N3c, pN3a, pN3c. Nav iekļautas pacientes ar pN1b, pN1c, N2b, pN2b, pN2c, N3b, pN3b, jo pacienšu ar metastāzēm parasternālajos limfmezglos pētāmajā grupā nebija.

<i>Kategorijas T, N, M</i>	<i>Iekļautās krūts vēža pacientes</i>
M M0 M1	
TNM stadijas:	
0 stadija I stadija II stadija III stadija IV stadija	Iekļautas pacientes ar IA un IB stadiju. Iekļautas pacientes ar IIA un IIB stadiju. Iekļautas pacientes ar IIIA, IIIB un IIIC stadiju.

2.4.2. Krūts vēža morfoloģiskā klasifikācija

▪ Krūts vēža morfoloģiskās diferenciacijas pakāpe (*Grade (G)*)

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

▪ Krūts vēža histoloģiskā klasifikācija

Informācija par audzēju histoloģisko tipu bija pieejama 561 pacientei. Bija aprakstīti sekojoši histoloģiskie vēža tipi: neprecizēts vadu vēzis (NOS) – 430 gadījumi, daiviņu vēzis – 81 gadījums, tubulolobulāra karcinoma – 23 gadījumi, medulārs vēzis – 14 gadījumi, 4 gadījumos bija konstatēta mucinoza karcinoma, 4 gadījumos – papildāra karcinoma un pa vienam gadījumam citi reti sastopami speciāli vadu vēža varianti: tubulāra, kribriforma, apokrīna, adenocistiska un gredzenveida karcinoma. Krūts vēža histoloģiskie tipi klasificēti atbilstoši Pasaules Veselības organizācijas (PVO) klasifikācijai (*WHO classification, 2012*).

Statistiskās analīzes veikšanai arī histoloģisko apakštīpu stadijas tika apvienotas lielākās apakšgrupās, lai izveidotu statistiski nozīmīgas grupas; reti sastopamie speciālie vadu vēža tipi apvienoti vienā grupā ar nosaukumu "citi duktālas (vadu) karcinomas varianti (ietver mucinozo, papildāro, tubulāro, kribriformo, apokrīno, adenocistisko un gredzenveida karcinomu) – kopā 13 gadījumi.

2.4.3. Krūts vēža klasifikācija atbilstoši anatomiskajai lokalizācijai

Krūts vēža klasifikācijai pēc anatomiskās lokalizācijas izmantota Starptautiskās slimību klasifikācijas 10. redakcija (SSK-10) (www.spkc.gov.lv/ssk10).

2.4.4. Krūts vēža molekulārie surogātipakštipi

Pētījuma materiāla iedalīšanai molekulārajos surogātipakštipos sākotnēji tika izmantotas SentGallenas 2011. gada XII Agrīna krūts vēža konsensusa konferences (*12th St.Gallen Consensus Conference on Early Breast Cancer* (SGCCEBC)) rekomendācijas krūts vēža molekulāro surogātipakštipu noteikšanai.

Atbilstoši konferences ieteiktajiem kritērijiem tikai pacientes ar HER2 hiperekspresiju (3+) vai ar FISH metodi pierādītu amplifikāciju tika atzītas par HER2 pozitīvām; ER un PR receptoru statusu uzskatīja par pozitīvu tikai tad, ja ekspresija lielāka par 5%. Ki-67 ekspresiju uzskatīja par zemu, ja tā mazāka par 15%. Ja Ki-67 proliferācijas indeksa novērtējums nebija pieejams, tika izmantota histoloģiskās diferenciacijas pakāpe (*Grade*), lai veiktu iedalījumu luminālajā A un luminālajā B apakštipos.

Izmantojot tikai histoloģiskās diferenciacijas pakāpi (*Grade*), 162 pacientēm audzēji tika iedalīti luminālajos apakštipos: luminālais A (*Grade* 1–2) apakštips – 99 pacientēm, luminālais B (*Grade* 3) apakštips – 63 pacientēm.

Izmantojot Ki-67 ekspresijas līmeni, 212 pacientēm krūts vēzis tika iedalīts luminālajā A (123 pacientes) un luminālajā B (HER-negatīvs) (89 pacientes) apakštipos.

Visi audzēji bija iedalīti četros molekulārajos surogātipakštipos atbilstoši imunohistoķīmisko izmeklējumu rezultātiem.

Bija veikta arī šo grupu prelimināra statistiskā analīze.

2013. gada martā jauna SentGallenas XIII Agrīna krūts vēža konsensusa konference (*13th St.Gallen Consensus Conference on Early Breast Cancer*) pārskatīja un nedaudz mainīja rekomendējamos kritērijus krūts vēža molekulāro surogātipakštipu noteikšanai.

Tika mainīti kritēriji iedalījumam luminālajos surogātipakštipos; Ki-67 līmenis, kuru izmantoja kā iedalījuma kritēriju, bija paaugstināts līdz 20%; rekomendēja iedalīt luminālo apakštīpu B divās daļās: luminālais B HER2-pozitīvais un HER2-negatīvais, kā arī atzīmēts, ka audzējs uzskatāms par hormonu receptoru pozitīvu, ja HR līmenis ir virs 0 (1% un vairāk). Atbilstoši jaunajiem 2013. gada kritērijiem tika veikta rezultātu korekcija un jauna statistiskā analīze.

2.5. Mikroskopiskā izmeklēšana

Audu paraugi tika fiksēti formalīnā un ieguldīti parafīnā, tālāk tika veikta rutīnas apstrāde un krāsošana ar hematoksilīnu-eozīnu. Patologs veica visu audu paraugu pārbaudi, nezinot klīnisko informāciju par pacientēm. Katrai pacientei tika noteikts audzēja histoloģiskais tips un diferenciacijas pakāpe (*grade*) atbilstoši Blūma-Ričardsona (*Bloom-Richardson*) sistēmai.

Tika veikta imunohistoķīmiskā analīze, lai novērtētu ER, PR, Ki-67 un E-kadherīna (*E-cadherin*) ekspresiju. Endogēnās peroksidāzes aktivitāte tika bloķēta 10 minūtes ar 3,0% H₂O₂. Tad tika veikta preparātu inkubācija vienu stundu istabas temperatūrā ar peles monoklonālo ER antivielu (klons 1D5, M7047, atšķaidījums 1:60), peles monoklonālo PR antivielu (klons PgR636, M3569, atšķaidījums 1:50), peles monoklonālo E-kadherīna antivielu (klons NCH-38, M3612, atšķaidījums 1:100) un peles monoklonālo Ki-67 antivielu (klons MiB1, M7240, atšķaidījums 1:150). Visas antivielas bija iegādātas firmā *Dako* (Dānija, *Glostrup*). Antigēna antivielu saistīšanos noteica, izmantojot *EnVision* reaģentu. Imunoperoksidāzes reakcijas krāsa tika noteikta, inkubējot paraugus ar diamīnbenzidīnu 5 minūtes. Katrā eksperimentā tika iekļautas negatīvās kontroles, kas nesaturēja primāro antivielu.

HER-2 ekspresijas novērtēšana tika veikta, izmantojot *Herceptest* komplektu ar kvalitātes vērtējuma skalu no 0 līdz 3+, pamatojoties uz krāsošanas intensitātes interpretāciju. Visu audzēju izmeklējumu rezultātus paralēli novērtēja divi pieredzējuši patologi.

2.6. Datu statistiskā analīze

Tika savstarpēji salīdzināti dažādu grupu pamatrādītāji, izmantojot Chi-kvadrāta, Fišera testus. Rezultāti tika izteikti kā vidējais \pm SD. Imunohistoķīmiskie rādītāji starp grupām tika analizēti, izmantojot ANOVA metodi ar sekojošu Bonferoni pēctestu.

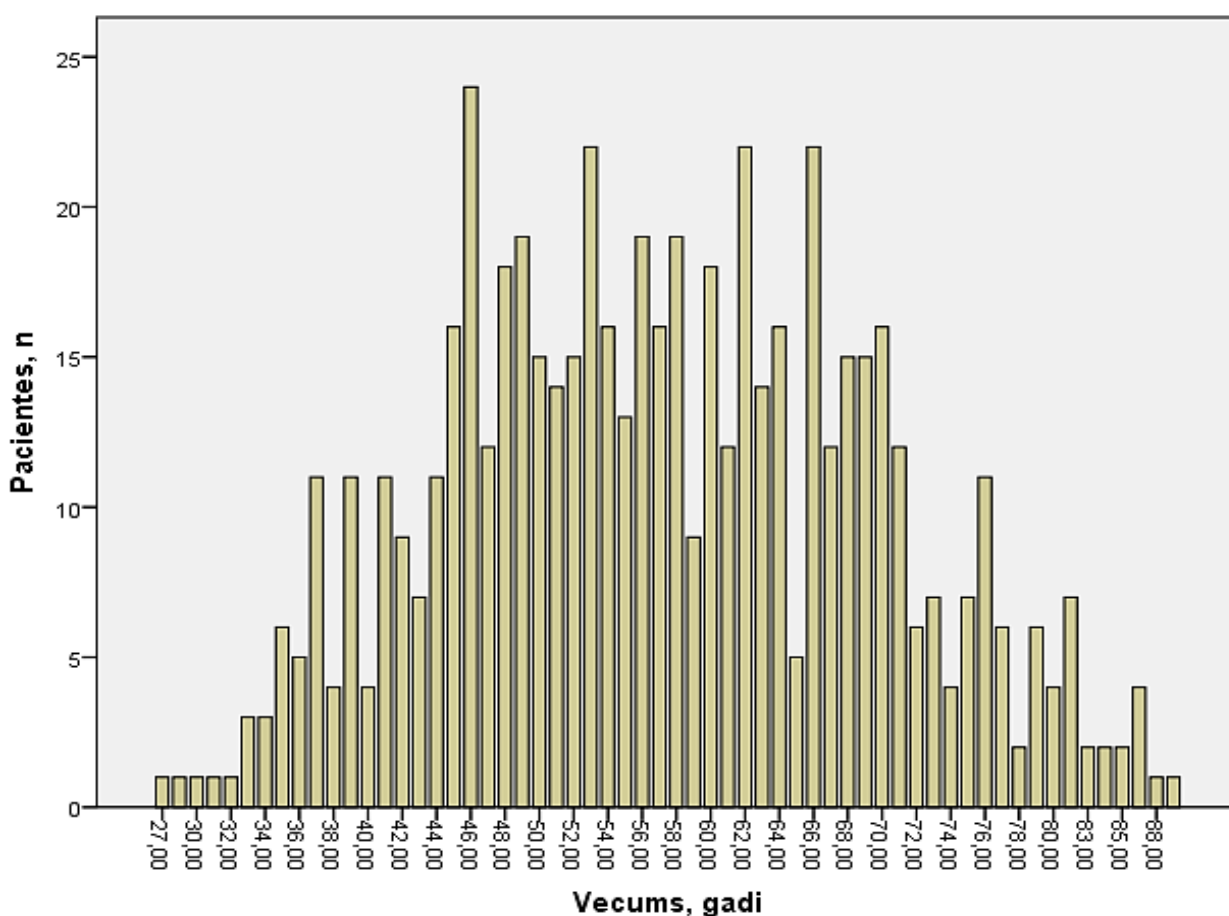
Audzēja molekulāro surogātipakštipu saistību ar audzēja izmēru, audzēja stadiju, audzēja histoloģisko tipu, audzēja lokalizāciju, pacientes vecumu, limfmezglu iesaistīšanos, limfovaskulāro invāziju (LVI), asinsvadu invāziju un Ki-67 proliferācijas indeksu analizēja ar Spīrmena (*Spearman*) vai Pīrsona (*Pearson*) testu. Visi statistikas testi bija abpusēji (*two-tailed*), un par nozīmīgu tika uzskatīts $P < 0,05$. Krūts vēža kopējā dzīvildze (*overall survival* (OS)) un no slimības brīvā dzīvildze (*disease-free survival* (DFS)) tika aprēķināta, izmantojot Kaplāna-Meijera analīzi. Statistiskā analīze tika veikta ar SPSS statistisko programmatūru, 21.0 versiju (*IBM SPSS Statistics*).

3. Rezultāti

3.1. Pētāmās grupas raksturojums

Pētījumā tika iekļauti dati par 588 pacientēm ar pirmreizēji diagnosticētu krūts vēzi, kuras Latvijas Onkoloģijas centrā laikā no 2003. gada 1. janvāra līdz 2012. gada 31. decembrim bija operējis viens ķirurgs (darba autors) un kurām bija zināma visa klīniskā (t.sk. par saņemto terapiju un tālākās novērošanas rezultātiem) un histopatoloģiskā informācija. Īsākais novērošanas periods uz 2013. gada 31. decembri bija 12 mēneši pēc terapijas sākuma.

Pētījuma grupā pacientes bija vecumā no 27 līdz 89 gadiem. Vidējais vecums bija 57,11 gadi (standartnovirze (SD) $\pm 12,35$) (12. att.).



12. attēls. Pētījumā iekļauto pacienšu vecums

Visvairāk pacienšu – 161 (27,4%) – bija vecumā no 51 līdz 60 gadiem; vecumā no 61 līdz 70 gadiem bija 149 (25,3%) pacientes un vecumā no 41 līdz 50 gadiem bija 142 (24,2%) pacientes. Kopumā dominēja pacientes vecumā no 41 līdz 70 gadiem – 76,9%; par 70 gadiem vecāko pacienšu īpatsvars bija 14,3%; 40-gadīgo un par 40 gadiem jaunāku pacienšu īpatsvars bija 8,8%.

Pacienšu sadalījums atkarībā no krūts vēža stadijas diagnozes uzstādīšanas brīdī bija sekojošs: 0 stadija bija konstatēta 13 (2,2%) pacientēm, I stadija 209 (35,5%) pacientēm, II stadija 224 (38,1%) pacientēm, III stadija 137 (23,3%) pacientēm un IV stadija 5 (0,9%) pacientēm.

Audzēja lielums bija no 0 līdz 10 cm lielākajā izmērā; vidējais izmērs bija 2,16 ($\pm 1,32$) cm.

Hormonpozitīvi audzēji bija 451 (76,7%) pacientei, bet HER2-positīvi – 124 (21,1%) pacientēm.

Vairāk nekā puse (57%) visu audzēju bija lokalizēta krūts ārējos kvadrantos.

ME pētāmajā grupā bija veikta biežāk nekā KSO – attiecīgi 313 (53,2%) un 275 (46,8%) pacientēm.

Lielākajai daļai pacienšu – 343 (58,3%) pacientēm – nebija konstatētas metastāzes reģionālajos limfmezglos (N0), bet tomēr lielākajai daļai – 386 (65,6%) pacientēm – bija veikta limfadenektomija.

Pētījumā iekļauto pacienšu aprakstošā statistika detalizētāk atspoguļota 22., 23. un 24.tabulā.

22. tabula. Pētījumā iekļauto krūts vēža pacienšu klīniski patoloģiskais raksturojums dažādu audzēja molekulāro surogātapakštipu gadījumos (n=588)

Mainīgie parametri		Luminālais A n=222 (37,75%)	Luminālais B n=229 (38,94%)	HER2 n=47 (7,99%)	Trīskārši negatīvais n=90 (15,32%)	Kopā n=588 (100%)
Vecums (gadi)	Vidējais lielums \pm SD, intervāls	58,42 \pm 12,87 (35–89)	56,39 \pm 13,78 (27–85)	54,62 \pm 9,30* (28–81)	57,01 \pm 9,37 (34–85)	57,11 \pm 12,35 (27–89)
Vecuma grupas	<40	13 (5,86%)	2 (10,04%)*	8 (17,02%)*	8 (8,89%)	52 (8,84%)
	41–50	58 (26,13%)	55 (24,02%)	7 (14,89%)*:**	22 (24,44%)	142 (24,15%)
	51–60	58 (26,13%)	61 (26,64%)	16 (34,04%)**	26 (28,89%)	161 (27,38%)
	61–70	53 (23,87%)	67 (29,26%)	10 (21,28%)*:**	19 (21,11%)*:**	149 (25,34%)
	>70	40 (18,02%)	23 (10,04%)*	6 (12,77%)	15 (16,67%)	84 (14,29%)
Stadijas	Vidēji	1,70	1,92	2,0	1,97	1,89
Audzēja izmērs, cm	Vidējais lielums \pm SD, cm	1,86 \pm 1,09 (0–7)	2,21 \pm 1,35 (0–10)	2,67 \pm 1,46*:** (0–8)	2,5 \pm 1,52 (0,5–8)	2,16 \pm 1,32 (0–10)
ER-positīvi, n (%)		211 (95,0%)	213 (93,0%)	0	0	425 (72,3%)
PR-positīvi, n (%)		196 (88,3%)	182 (79,5%)	0	0	378 (64,3%)
HER2 ekspresija	Negatīva	<u>222</u> (100%)	<u>152</u> (66,4%)	<u>0</u>	<u>90</u> (100%)	<u>464</u> (78,9%)
	Pozitīva (3+)	<u>0</u> (0%)	<u>77</u> (33,6%)*	<u>47</u> (100%)**	<u>0</u>	<u>124</u> (21,1%)
Ki-67 proliferācijas indekss, n	Ki-67 <15%	123 (100%)	21 (23,6%)*	5 (31,2%)*	6 (12,2%)*	155 (56,0%)*
	Ki-67 >15%	0	68 (76,4%)	11 (68,7%)	43 (87,7%)	122 (44,0%)
Histoloģiskās diferenciācijas pakāpe	G1	36 (16,7%)	6 (2,6%)*	1 (2,1%)*	5 (5,9%)*	48
	G2	179 (83,3%)	67 (29,3%)*	15 (32,6%)*	34 (40,0%)*	295
	G3	0	153 (66,8%)	30 (65,2%)	46 (54,1%)	229
	Kopumā	215	226	46	85	572
Perineirāla invāzija		70 (31,5%)	69 (30,1%)	12 (25,5%)	22 (24,4%)	173 (29,4%)
Vaskulāra invāzija		22 (9,9%)	27 (11,8%)	5 (10,6%)	11 (12,2%)	65 (11,1%)
Limfovaskulāra invāzija		128 (57,7%)	126 (55,0%)	25 (53,2%)	47 (52,2%)	326 (55,4%)

*p<0,05 salīdzinājumā ar luminālo A grupu; **p<0,05 salīdzinājumā ar luminālo B grupu

23. tabula. Pētījumā iekļauto krūts vēža pacientu TNM un anatomiskā klasifikācija dažādu audzēja molekulāro surogātpakštipu gadījumos (n=588)

Mainīgie parametri		Luminālais A n=222 (37,75%)	Luminālais B n=229 (38,94%)	HER2 n=47 (7,99%)	Trīskārši negatīvais n=90 (15,32%)	Kopā n=588 (100%)
Stadija (UICC 2009), n (%)	0 stadija	8 (3,6%)	3 (1,3%)	2 (4,3%)	0	13 (2,2%)
	I stadija	94 (42,3%)	81 (35,4%)	11 (23,4%)*	23 (26,6%)*	209 (35,5%)
	IA	91 (41,0%)	80 (34,9%)	11 (23,4%)*	23 (26,6%)	205 (34,9%)
	IB	3 (1,4%)	1 (0,4%)	0	0	4 (0,7%)
	II stadija	78 (35,1%)	79 (34,5%)	20 (42,6%)*	47 (52,2%)*	224 (38,1%)
	IIA T1N1	37 (16,7%)	45 (19,7%)	10 (21,3%)*	23 (25,6%)	115 (19,6%)
	IIA T2N0	18 (8,1%)	15 (6,6%)	3 (6,4%)**	6 (6,7%)	42 (7,1%)
	IIB T2N1	23 (10,4%)	17 (7,4%)	7 (14,9%)**	16 (17,8%)	63 (10,7%)
	IIB T3N0	0	2 (0,9%)	0	2 (2,2%)	4 (0,7%)
	III stadija	41 (18,5%)	63 (27,5%)*	13 (27,7%)	20 (22,2%)*	137 (23,3%)*
	IIIA	24 (10,8%)	31 (13,5%)	8 (17,0%)**	10 (11,1%)	73 (12,4%)
	IIIB	9 (4,1%)	14 (6,1%)	3 (6,4%)*	6 (6,7%)	32 (5,4%)
	IIIC	8 (3,6%)	18 (7,9%)	2 (4,3%)**	4 (4,4%)	32 (5,4%)
	IV stadija	1 (0,5%)	3 (1,3%)	1 (2,1%)*	0	5 (0,9%)
	Vidēji	1,70	1,92	2,0	1,97	1,89
Primārais audzējs (T) (UICC 2009), n (%)	T1	121 (54,5%)	102 (44,5%)	14 (29,8%)*:**	31 (34,4%)*:**	268 (45,6%)
	T1a	13 (5,9%)	7 (3,0%)	1 (2,1%)*:**	2 (2,2%)*	23 (3,9%)
	T1b	28 (12,6%)	14 (6,1%)	3 (6,4%)*:**	8 (8,9%)*	53 (9,0%)
	T1c	80 (36,0%)	81 (35,4%)	10 (21,3%)*	21 (23,3%)	192 (32,7%)
	T2	79 (35,6%)	94 (41,0%)	25 (53,2%)*:**	44 (48,9%)*:**	242 (41,2%)
	T3	3 (1,4%)	14 (6,1%)	1 (2,1%)	8 (8,9%)*	26 (4,4%)
	T4	11 (5,0%)	16 (7,0%)	5 (10,6%)*:**	6 (6,7%)*:**	38 (6,5%)
Tis	8 (3,6%)	2 (0,9%)	1 (2,1%)*	1 (1,1%)	12 (2,0%)	
Reģionālo limf- mezglu (N) statuss (UICC 2009), n (%)	N0	137 (61,7%)	132 (57,6%)	24 (51,1%)*	50 (55,6%)	343 (58,3%)
	N1 (t.sk. N1mi)	52 (21,6%)	41 (17,9%)	12 (25,5%)*:**	25 (27,8%)*:**	120 (20,4%)
	N2	28 (12,6%)	36 (15,7%)	8 (17,0%)	11 (12,2%)	83 (14,1%)
	N3	8 (3,6%)	20 (8,7%)*	3 (6,4%)	4 (4,4%)**	35 (5,9%)
	Kopumā	219	223	43*:**	87*:**	572
Anatomiskā lokālizācija	C50.1	16 (7,2%)	22 (9,6%)	6 (12,8%)	6 (6,7%)	50 (8,5%)
	C50.2	32 (14,4%)	34 (14,8%)	6 (12,8%)	22 (24,4%)	94 (16,0%)
	C50.3	15 (6,8%)	10 (4,4%)	1 (2,1%)	7 (7,8%)	33 (5,6%)
	C50.4	75 (33,8%)	75 (32,8%)	14 (29,8%)	26 (28,9%)	190 (32,3%)
	C50.5	45 (20,3%)	65 (28,4%)	16 (34,0%)	19 (21,1%)	145 (24,7%)
	C50.8	32 (14,4%)	19 (8,3%)	2 (4,3%)	7 (7,8%)	60 (10,2%)
	C50.9	7 (3,2%)	4 (1,8%)	2 (4,3%)	3 (3,3%)	16 (2,7%)

*p<0,05 salīdzinājumā ar luminālo A grupu; **p<0,05 salīdzinājumā ar luminālo B grupu

24. tabula. Pētījumā iekļauto krūts vēža pacientu ārstēšanas metodes dažādu audzēja molekulāro surogātpakštipu gadījumos (n=588)

Mainīgie parametri		Luminālais A n=222 (37,75%)	Luminālais B n=229 (38,94%)	HER2 n=47 (7,99%)	Trīskārši negatīvais n=90 (15,32%)	Kopā n=588 (100%)
Paduses ķirurģija, n (%)	Limfadenektomija (t.sk. pozitīvu sarg- mezglu gadījumā)	130 (58,6%)	155 (67,7%)	38 (80,9%)*:**	63 (70,0%)*	386 (65,6%)

24. tabulas turpinājums

Mainīgie parametri		Luminālais A n=222 (37,75%)	Luminālais B n=229 (38,94%)	HER2 n=47 (7,99%)	Trīskārši negatīvais n=90 (15,32%)	Kopā n=588 (100%)		
	Sarg- mezglu biopsija	Kopā	100 (45,0%)	82 (38,9%)	11 (23,4%)	25 (27,8%)	217 (36,9%)	
		Pozitīvi sargm., n (% no SN proc.)	23 (23,0%)	15 (18,3%)	2 (18,2%)	2 (7,9%)*	42 (19,3%)	
		NI mi	4 (4,0%)	1 (1,2%)*	0	1 (4,0%)	6 (2,8%)	
	Bez paduses ķirurģijas	8 (3,6%)	4 (1,7%)	0	4 (4,4%)	16 (2,7%)		
Operācija, n (%)	KSO		110 (49,5%)	106 (46,3%)	19 (40,4%)	40 (44,4%)	275 (46,8%)	
	RI KSO, n (% no KSA)	Kopā	6 (5,5%)	9 (8,5%)	1 (5,2%)	2 (5,0%)	18 (6,5%)	
		ME pēc RI KSA	3 (2,7%)	2 (1,9%)	1 (5,2%)	1 (2,5%)	7 (2,5%)	
		Atkārtota rezist. pēc RI KSA	3 (2,7%)	5 (4,7%)	0	1 (2,5%)	9 (3,3%)	
		Staru terapija	0	2 (1,9%)	0	0	2 (0,7%)	
	Mastektomija		112 (50,5%)	123 (53,7%)	28 (59,6%)	50 (55,6%)	313 (53,2%)	
	Rekon- strukcija pēc ME	n, % no ME	16 (14,3%)	18 (14,6%)	5 (17,9%)	9 (18,0%)	48 (15,3%)	
Pacienšu vidējais vecums		44,2	41,9	45,0	44,7	43,5		
Recidīvi	Sistē- misks recidīvs	pēc KSO	4 (3,6%)	8 (7,5%)	1 (5,3%)	1 (2,5%)	14 (5,1%)	71 (12,1%)
		pēc ME	15 (13,4%)	36 (29,3%)	2 (7,1%)	4 (8,0%)	57 (18,2%)	
	Lokāls recidīvs	pēc KSO	1 (0,9%)	2 (1,9%)	0	0	3 (1,1%)	9
		pēc ME	1 (0,9%)	2 (1,6%)	0	3 (6,0%)	6 (1,9%)	(1,5%)
Ķīmijterapija	neoad- juvanta	KSO	1 (0,9%)	7 (6,6%)	1 (5,3%)	3 (7,5%)	12 (4,4%)	86
		ME	16 (14,3%)	23 (18,7%)	6 (21,4%)	7 (34,0%)	20 (22,2%)	74 (23,6%)
	adju- vanta	KSO	65 (59,1%)	80 (75,5%)	11 (57,9%)	25 (62,5%)	61 (65,8%)	392
		ME	67 (59,8%)	95 (77,2%)	13 (46,4%)	36 (72,0%)	61 (67,8%)	211 (67,4%)
Hormonterapija	KSO		67 (60,9%)	76 (71,7%)	0	0	143 (52,0%)	298 (50,7%)
	ME		66 (58,9%)	85 (69,1%)	0	4 (8,0%)	155 (49,5%)	
Staru terapija	Kopā		146 (65,8%)	183 (79,9%)	24 (51,0%)	57 (63,3%)	410 (69,7%)	
	KSO		100 (90,9%)	101 (95,3%)	14 (73,7%)	34 (85,0%)	249 (90,5%)	
	ME		46 (41,1%)	82 (66,7%)	10 (35,7%)	23 (46,0%)	161 (51,4%)	

*p<0,05 salīdzinājumā ar luminālo A grupu; **p<0,05 salīdzinājumā ar luminālo B grupu

Novērošanas periodā (līdz 2013. gada 31. decembrim) sistēmisks recidīvs bija konstatēts 71 (12,1%) pacientei, bet lokāls recidīvs – tikai 9 (1,5%) pacientēm. Sistēmisko recidīvu biežums bija atkarīgs no procesa stadijas (jo vēlīnāka stadija, jo biežāki recidīvi) – 0 stadijas gadījumā recidīvu nebija, I stadijas gadījumā sistēmisku recidīvu konstatēja 3,8% pacienšu; II stadijas gadījumā – 8,5% pacienšu; III stadijas gadījumā – 28,5% pacienšu, bet visām pacientēm ar krūts vēzi IV

stadijā metastāzes, kuras bija atrastas jau pirms operācijas, vai nu turpināja progresēt, vai arī parādījās metastātiskas izmaiņas arī citos orgānos (25. tabula).

25. tabula. Sistēmisko recidīvu attīstība un nāves gadījumi pētījumā iekļautajām pacientēm

Mainīgie parametri			Luminālais A n=222 (37,75%)	Luminālais B n=229 (38,94%)	HER2 n=47 (7,99%)	Trīskārši negatīvais n=90 (15,32%)	Kopā n=588 (100%)
0 stadija	Kopā pacientes	n, % no visām stadijām	8 (3,6%)	3 (1,3%)	2 (4,3%)	0	13 (2,2%)
I stadija	Kopā pacientes	n, % no visām stadijām	94 (42,3%)	81 (35,4%)	11 (23,4%)*	23 (26,6%)*	209 (35,5%)
	Recidīvi	% no dotās stadijas	5 (5,3%)	2 (2,5%)	0	1 (4,3%)	8 (3,8%)
		KSO/ME	2/3	1/1	0/0	1/0	4/4
	Mirusās	% no dotās stadijas	3 (3,2%)	3 (3,7%)	0	3 (13,0%)	9 (4,3%)
		KSO/ME	3/0	1/2	0	2/1	6/3
		t.sk. no krūts vēža	0	1	0	3	4
II stadija	Kopā pacientes	n, % no visām stadijām	78 (35,1%)	79 (34,5%)	20 (42,6%)*	47 (52,2%)*	224 (38,1%)
	Recidīvi	% no dotās stadijas	2 (2,6%)	14 (17,7%)	2 (10,0%)	1 (2,1%)	19 (8,5%)
		KSO/ME	1/1	4/10	1/1	0/1	6/13
	Mirusās	% no dotās stadijas	9 (11,5%)	10 (12,7%)	2 (10%)	6 (12,8%)	27 (12,5%)
		KSO/ME	2/7	3/7	1/1	3/3	9/18
		t.sk. no krūts vēža	4	9	2	5	20
III stadija	Kopā pacientes	n, % no visām stadijām	41 (18,5%)	63 (27,5%)	13 (27,7%)	20 (22,2%)	137 (23,3%)
	Recidīvi	% no dotās stadijas	11 (26,8%)	25 (39,7%)	0	3 (15%,0)	39 (28,5%)
		KSO/ME	1/10	3/22	0	0/3	4/35
	Mirusās	% no dotās stadijas	11 (26,8%)	23 (36,5%)	1 (7,7%)	5 (25,0%)	40 (29,2%)
		KSO/ME	1/10	2/21	0/1	0/5	3/37
		t.sk. no krūts vēža	9	22	0	4	35
IV stadija	Kopā pacientes	n, % no visām stadijām	1 (0,5%)	3 (1,3%)	1 (2,1%)*	0	5 (0,9%)
	Recidīvi	% no dotās stadijas	1 (100%)	3 (100%)	1 (100%)	0 (100%)	5 (100%)
		KSO/ME	0/1	0/3	0/1	0	0/5
	Mirusās	% no dotās stadijas	1 (100%)	1 (33,3%)	1 (100%)	0	3 (66,7%)
		KSO/ME	0/1	0/1	0/1	0	0/3
		t.sk. no krūts vēža	1	1	1	0	3

Novērošanas periodā nomira 79 pacientes: 62 pacientes nomira no krūts vēža, bet 17 – no citām slimībām, no tām 4 – no citām onkoloģiskām slimībām (divas no olnīcu vēža un divas no kuņģa vēža). No mirušajām 13 pacientes nodzīvoja ilgāk par 5 gadiem pēc operācijas un 5 no viņām nomira ne no krūts vēža.

3.2. Krūts vēža histoloģiskie tipi

Krūts vēža histoloģiskais tips bija precīzi noteikts 561 pacientei (27 pacientēm histoloģisko izmeklējumu rezultāti nebija sīkāk precizēti un histoloģiskie preparāti nebija pieejami pārskatīšanai). Lielākajai daļai – 410 (76,65%) pacientēm – bija konstatēts neprecizēts invazīvs vadu vēzis (*invasive ductal carcinoma, not otherwise specified* (IDC-NOS)). Otrs biežāk diagnosticētais krūts vēža histoloģiskais tips bija lobulāra karcinoma – 81 (14,4%) pacientei. Visi pārējie histoloģiskie tipi veidoja tikai 8,95%, no tiem tubulolobulāra karcinoma bija atrasta 23 (4,03%) pacientēm, medulāra karcinoma – 14 (2,31%) pacientēm; citi reti sastopami vadu vēža varianti (tubulāra, kribriforma, mucinoza, papilāra, apokrīna karcinoma) kopumā bija atrasti tikai 13 (2,45%) pacientēm (26. tabula).

26. tabula. Pētījumā iekļauto krūts vēža pacienšu klīniskais raksturojums dažādu audzēja histoloģisko tipu gadījumos

Mainīgie parametri		Neprecizēta duktāla karcinoma n=430 (75,17%)	Medulāra karcinoma n=14 (2,45%)	Citi duktālas karcinomas varianti n=13 (2,27%)	Lobulāra karcinoma n=81 (14,16%)	Tubulo-lobulāra karcinoma n=23 (4,03%)	Kopā n=561 (100%)
Vecums (gadi)	Vidējais	56,59	52,64*	62,27 [#]	59,82	59,13**	58,09
	min-max	(27-89)	(36-76)	(46-76)	(33-87)	(44-85)	(27-89)
	SD	±12,29	±12,04	±9,83	±12,29	±11,87	±12,35
Stadija (AJCC 2010), n (%)	0 stadija	3 (0,7%)	0	1 (7,7%)	0	0	4 (0,71%)
	I stadija	160 (37,1%)	2 (14,3%)	7 (53,8%)	31 (38,1%)	4 (17,4%)	204 (36,1%)
	II stadija	168 (39,2%)	9 (64,3%)	3 (23,1%)	29 (35,7%)	10 (43,5%)	219 (39,0%)
	III stadija	96 (22,3%)	3 (21,4%)	2 (15,4%)	20 (25,0%)	9 (39,1%)	130 (23,1%)
	IV stadija	3 (0,7%)	0	0	1 (1,2%)	0	4 (0,71%)
	Vidēji	1,85	2,07	1,46	1,89	2,22	
Primārais audzējs (AJCC 2010), n (%)	T1	209 (79,2%)	4 (1,5%)	7 (2,6%)	36 (13,6%)	6 (2,3%)	262
	T2	173 (73,9%)	10 (4,3%)	3 (1,3%)	34 (14,5%)	14 (6,0%)	234
	T3	18 (78,3%)	0	0	4 (17,4%)	1 (4,3%)	23
	T4	26 (70,3%)	0	2 (5,4%)	7 (18,9%)	2 (5,4%)	37
Reģionālie limfmezgli (AJCC 2010), n (%)	N0	249 (57,9%)	7 (50,0%)	12 (92,3%)	52 (64,2%)	7 (30,4%)	327 (59,2%)
	N1	87 (20,3%)	4 (28,6%)	0	13 (16,1%)	9 (39,1%)	106 (18,9%)
	N1mic	6 (1,4%)	0	0	0	0	6 (1,1%)
	N2	62 (14,5%)	2 (14,3%)	1 (7,7%)	10 (12,3%)	5 (21,8%)	80 (14,2%)
	N3	25 (5,9%)	1 (7,1%)	0	6 (7,4%)	2 (8,7%)	34 (6,6%)
Pozitīvi sargmezgli, n (% no sargmezglu biopsijām)		26 (18,7%)	2 (66,6%)	0	4 (17,4%)	3 (60,0%)**	35 (19,0%)
Operācija, n (%)	KSO	202 (47,0%)	11(78,6%)	8 (61,5%)	39 (48,1%)	6 (26,1%)	266 (47,41%)
	Mastektomija	228 (53,0%)	3 (21,4%)	5 (38,5%)	42 (51,9%)	17 (73,9%)**	295 (52,59%)

*p<0,0001, medulāra karcinoma salīdzinājumā ar pārējiem histoloģiskajiem tiptiem; [#]p<0,01, citas duktālas karcinomas salīdzinājumā ar medulāro, neprecizētu duktālu, lobulāru un tubulolobulāru karcinomu; **p<0,01, tubulolobulāra karcinoma salīdzinājumā ar pārējiem histoloģiskajiem tiptiem. Two way ANOVA, ar sekojošu Bonferoni pēctestu.

Mūsu pētījums parādīja būtiskas klīniski patoloģisko īpašību atšķirības dažādu krūts vēža histoloģisko tipu gadījumos. Pacientes ar medulāro karcinomu bija jaunākas, viņām bija lielāks audzēja izmērs un Ki-67 proliferācijas indekss salīdzinājumā ar citiem histoloģiskajiem tiptiem

($p < 0,001$) (26. tabula, 27. tabula). Turklāt medulārajai karcinomai pārsvarā bija negatīvs hormonreceptoru statuss un metastāzes sargmezglos bija konstatētas biežāk nekā citu histoloģisko tipu gadījumos ($p < 0,0001$) (26. tabula, 27. tabula).

27. tabula. Pētījumā iekļauto krūts vēža pacienšu histopatoloģiskais raksturojums dažādu audzēja histoloģisko tipu gadījumos

Mainīgie parametri		Neprecizēta duktāla karcinoma n=430 (75,17%)	Medulāra karcinoma n=14 (2,45%)	Citi duktaļas karcinomas varianti n=13 (2,27%)	Lobulāra karcinoma n=81 (14,16%)	Tubulo- lobulāra karcinoma n=23 (4,03%)	Kopā n=561 (100%)
Audzēja lielums, cm	Vidējais	2,14	2,22*	1,76 [‡]	2,10	2,57	2,16
	min-max	(0,2-10)	(1-3)	(0,1-6)	(0,4-9)	(0,9-6)	(0-10)
	SD	±1,32	±0,69	±1,57	±1,36	±1,4	±1,32
Molekulā- rie apakš- tipi, n (%)	Lumināls A	171 (39,76%)	1 (7,14%)	8 (61,5%)	26 (11,8%)	8 (34,78%)	214 (38,1%)
	Lumināls B	159 (36,97%)	2 (14,29%)	2 (15,4%)	47 (21,1%)	11 (47,82%)	221 (39,4%)
	HER2 +	30 (6,98%)	5 (35,71%)	1 (7,7%)	4 (9,3%)	0	40 (7,1%)
	Trīskārši negatīvais	70 (16,29%)	6 (42,86%)	2 (15,4%)	4 (4,6%)	4 (17,40%)	86 (15,4%)
	Kopā	430	14	13	81	23	561 (100%)
ER-pozitīvi, n (%)		323 (75,10%)	3 (21,4%)*	10 (76,9%) [‡]	71 (87,7%)	18 (78,3%)	425 (75,8%)
PR-pozitīvi, n (%)		289 (67,23%)	4 (28,6%)*	8 (61,5%)	68 (84,0%)	17 (73,9%)	386 (68,8%)
Ki-67 pro- liferācijas indekss, n	Ki-67 <15%	113 (50,20%)	3 (42,9%)*	5 (71,4%)	19 (79,2%)	4 (57,1%)	144 (25,7%)
	Ki-67 >15%	112 (49,80%)	4 (57,1%)*	2 (28,6%)	5 (20,8%)	3 (42,9%)	126 (22,5%)
Audzēja histoloģis- kās diferen- ciācijas pakāpe (G)	Grade 1	31 (7,4%)	0	5 (41,7%) [‡]	8 (10,0%)	0	44 (7,8%)
	Grade 2	236 (56,2%)	6 (42,9%)	4 (33,3%)	26 (32,5%)	14 (63,6%)	286 (56,1%)
	Grade 3	153 (36,4%)	8 (57,1%)	3 (25,0%)	46 (57,5%)	8 (36,4%)	218 (36,1%)
	Kopā	420 (100%)	14 (100%)	12 (100%)	80 (100%)	22 (100%)	561 (100%)

* $p < 0,0001$, medulāra karcinoma salīdzinājumā ar pārējiem histoloģiskajiem tiem; [‡] $p < 0,01$, citas duktaļas karcinomas salīdzinājumā ar medulāro, neprecizētu duktaļu, lobulāro un tubulolobulāro karcinomu; ** $p < 0,01$, tubulolobulāra karcinoma salīdzinājumā ar pārējiem histoloģiskajiem tiem; Two way ANOVA ar sekojošu Bonferoni pēttestu.

Pacientēm ar citiem vadu vēža variantiem bija lielāks vidējais vecums, mazāks audzēja izmērs un Ki-67 proliferācijas indekss un šie vēži pārsvarā bija labi diferencēti (Grade I) salīdzinājumā ar citām grupām ($p < 0,01$) (26. tabula, 27. tabula).

Pacientēm ar tubulolobulāro karcinomu bija lielāks vidējais audzēja lielums un metastāzes sargmezglos tika atrastas biežāk nekā citās pētījuma grupās ($p < 0,001$); bez tam tubulolobulārās karcinomas gadījumā mastektomija bija veikta biežāk nekā citu grupu pacientēm ($p < 0,01$) (26. tabula, 27. tabula).

Pacientēm ar lobulāro karcinomu bija vismazākais metastāžu veidošanās risks sargmezglos salīdzinājumā ar citām grupām ($p < 0,01$) (25. tabula, 26. tabula).

Vidējais vecums pacientēm ar citu vadu vēža histoloģisko variantu (tubulāra, kribriforma, mucinoza, papilāra, apokrīna karcinoma) bija lielāks, bet audzēja izmērs mazāks nekā pacientēm citās grupās ($p < 0,01$) (26. tabula, 27. tabula).

Novērota korelācija starp krūts vēža molekulāro apakštipu un histoloģisko tipu. Vadu vēzis, lobulārais un tubulolobulārais vēzis bija pārsvarā luminālā A un B apakštipa, bet medulārais vēzis bija pārsvarā HER2 un trīskārši negatīvā (TN) apakštipa. Reti sastopamie vadu vēža varianti, tādi kā tubulāra, kribriforma, mucinoza, papilāra, apokrīna karcinoma, bija galvenokārt luminālā A apakštipa (26. tabula, 27. tabula).

3.3. Krūts vēža molekulārie surogātipakštipi

Visas pacientes bija iedalītas atbilstoši krūts vēža molekulārajiem surogātipakštipiem saskaņā ar SentGallenas 2011. gada Agrīna krūts vēža konsensusa konferences (*XII St.Gallen Consensus Conference on Early Breast Cancer*) rekomendācijām MSA noteikšanā (11. tabula).

3.3.1. Atsevišķu molekulāro surogātipakštipu klīniski morfoloģiskais raksturojums

▪ Krūts vēža luminālais A molekulārais surogātipakštips

Luminālo A apakštipu konstatēja kopumā 222 (37,75%) no 588 pacientēm.

Pacientēm ar krūts vēža lumināla A MSA vidējais vecums bija 58,42 gadi (35–89) un tas bija lielāks nekā pacientēm ar krūts vēža luminālo B apakštipu ($p=0,021$), bet mazāks nekā pacientēm ar krūts vēža HER-2 apakštipu ($p=0,038$) (25. tabula).

Luminālā A apakštipa audzēja vidējais izmērs bija $1,86\pm 1,09$ cm.

Visu luminālā A MSA audzēju histoloģiskās diferenciācijas pakāpe (*Grade*) bija GI vai GII (attiecīgi 42,3% un 35,1%). Šī apakštipa audzēji pārsvarā lokalizējās krūts augšējā ārējā kvadrantā.

Luminālā A MSA audzēja stadija vidēji bija 1,7 (1–4).

57,7% pacienšu ar lumināla A apakštipa krūts vēzi novēroja audzēja invāziju sinusa tipa limfvados, bet 9,9% pacienšu – invāziju asinsvados.

Krūts saglabājoša operācija tika veikta 49,5% pacienšu.

38,3% pacienšu ar luminālā A MSA krūts vēzi konstatēja metastāzes reģionālajos limfmezglos – retāk nekā TN un HER-2 apakštipu gadījumā (23. tabula). Sargmezglā biopsija tika veikta 45,0% pacienšu ar luminālo A apakštipu – viņām metastāzes sargmezglā novēroja 23,0% gadījumu (24. tabula).

Luminālā A apakštipa gadījumā konstatēja pozitīvu korelāciju ar pacientes vecumu, bet negatīvu korelāciju ar audzēja izmēru (attiecīgi $Rho=0,32$, $p=0,014$ un $Rho=-0,14$, $p=0,01$) (22. tabula).

▪ Krūts vēža luminālais B molekulārais surogātapakštīps

Luminālo B molekulāro surogātapakštīpu konstatēja kopumā 229 (38,94%) no 588 pacientēm.

Pacientēm ar krūts vēža luminālo B apakštīpu vidējais vecums bija 56,39 gadi (27–85).

Luminālā B MSA audzēja vidējais izmērs bija $2,21 \pm 1,35$ cm.

Luminālā B apakštīpa audzēju histoloģiskās diferenciacijas pakāpe (*Grade*) pārsvarā bija GIII (66,8%). Šī apakštīpa audzēji pārsvarā lokalizējās krūts augšējā ārējā kvadrantā.

Luminālā B MSA audzēja stadija vidēji bija 1,92 (1–4).

55,0% pacienšu ar luminālā B apakštīpa krūts vēzi novēroja audzēja invāziju sinusa tipa limfvados, bet 11,8% pacienšu – invāziju asinsvados.

Krūts saglabājoša operācija tika veikta 46,3% pacienšu ar luminālā B apakštīpa krūts vēzi.

Sargmezglā biopsija tika veikta 38,9% pacienšu, un pacientēm ar luminālo B MSA metastāzes sargmezglā novēroja 18,3% gadījumu.

42,4% pacienšu ar luminālā B apakštīpa krūts vēzi konstatēja metastāzes reģionālajos limfmezglos – retāk nekā TN un HER-2 apakštīpu gadījumā.

▪ Krūts vēža HER2 molekulārais surogātapakštīps

HER2 MSA konstatēja kopumā 47 (7,99%) no 588 pacientēm.

Pacientēm ar krūts vēža HER2 apakštīpu vidējais vecums bija 54,62 (28–81) gadi un tas bija mazāks nekā pacientēm ar citiem molekulārajiem surogātapakštīpiem (22. tabula).

HER2 apakštīpa audzēja vidējais izmērs ir 2,67 (0–8,0) cm.

HER2 MSA audzēju histoloģiskās diferenciacijas pakāpe (*Grade*) pārsvarā bija GIII (65,2%). Šī apakštīpa audzēji galvenokārt lokalizējās krūts apakšējā ārējā kvadrantā.

Vidējā HER2 apakštīpa audzēja stadija bija 2,0 (I–III). Nevienai pacientei nebija krūts vēža IV stadijā.

53,2% pacienšu ar HER2 MSA krūts vēzi novēroja audzēja invāziju sinusa tipa limfvados, bet 10,6% pacienšu – invāziju asinsvados.

Krūts saglabājoša operācija tika veikta 40,4% pacienšu.

48,9% pacienšu ar HER2 MSA krūts vēzi konstatēja metastāzes reģionālajos limfmezglos. Sargmezglā biopsija tika veikta 23,4% pacienšu, un pacientēm ar HER2 apakštīpu metastāzes sargmezglā novēroja 18,2% gadījumu.

Tika konstatēta pozitīva korelācija starp HER2 MSA audzēja lielumu un diferenciacijas pakāpi (attiecīgi $Rho = +0,32$, $p = 0,001$ un $Rho = 0,24$, $p = 0,004$).

▪ Krūts vēža trīskārši negatīvais (TN) molekulārais surogātipakštīps

TN molekulāro surogātipakštīpu konstatēja kopumā 90 (15,32%) no 588 pacientēm.

Pacientēm ar krūts vēža TN apakštīpu vidējais vecums bija 57,01 gadi (34–85).

TN MSA audzēja vidējais izmērs bija 2,5 (0,5–8,0) cm.

TN apakštīpa audzēju vidējā histoloģiskās diferenciacijas pakāpe (*Grade*) bija 2,5 (1–3).

TN apakštīpa audzēja vidējā stadija bija 1,97 (0–4).

52,2% pacienšu ar TN MSA krūts vēzi novēroja audzēja invāziju sinusa tipa limfvados, bet 12,2% pacienšu – invāziju asinsvados.

44,4% pacienšu ar TN apakštīpa krūts vēzi konstatēja metastāzes reģionālajos limfmezglos.

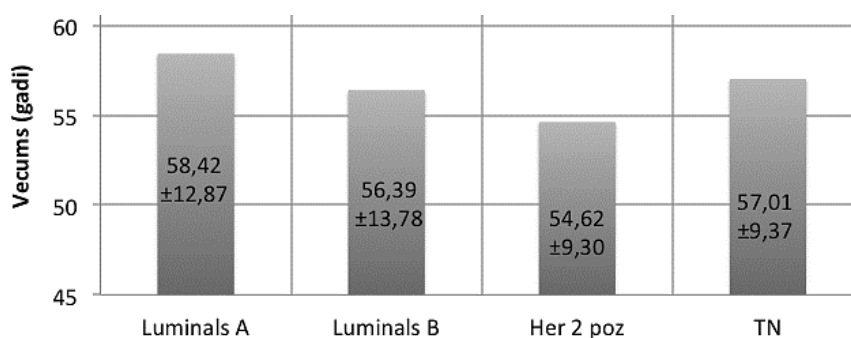
Sargmezgla biopsija tika veikta 27,8% pacienšu, un pacientēm ar TN MSA metastāzes sargmezglā novēroja 7,9% gadījumus.

Audzēja histoloģiskās diferenciacijas pakāpe pozitīvi korelē ar TN apakštīpu ($Rho=+0,41$, $p=0,002$). Turklāt tikai TN molekulārā surogātipakštīpa gadījumā konstatēja pozitīvu korelāciju starp audzēja lielumu un slimības stadiju ($Rho=0,38$, $p=0,004$).

▪ Dažādu molekulāro surogātipakštīpu salīdzinājums

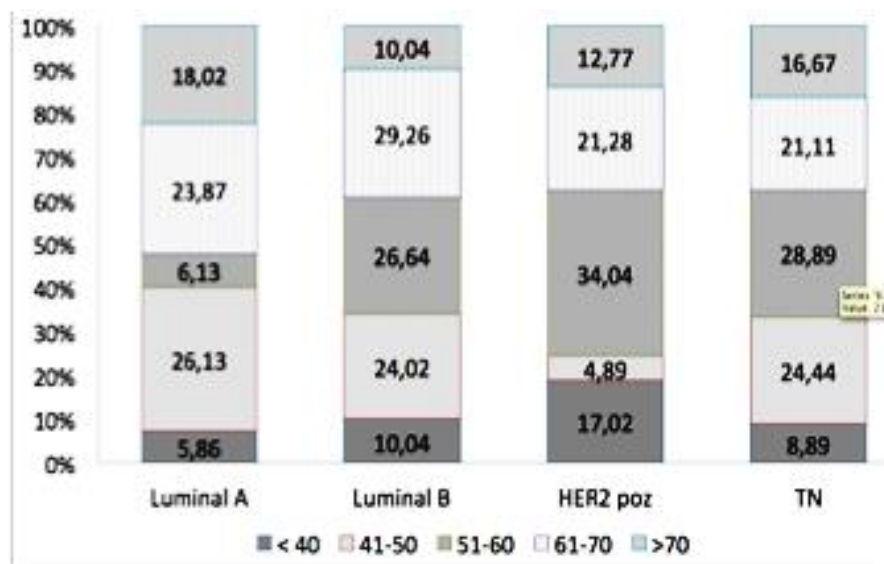
Pētījumā tika konstatētas statistiski ticamas pacienšu vidējā vecuma atšķirības dažādu audzēju molekulāro surogātipakštīpu gadījumā.

Pacientēm ar krūts vēža luminālo A MSA vidējais vecums bija lielāks nekā pacientēm ar pārējiem MSA un tas statistiski ticami atšķīrās no krūts vēža luminālā B apakštīpa ($p=0,021$) un no krūts vēža HER-2 apakštīpa pacienšu vidējā vecuma ($p=0,038$) (22. tabula; 13. att.).



13. attēls. Pacienšu vidējais vecums (gadi) dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštīpu gadījumos; $p<0,05$, salīdzinot luminālo A ar luminālo B un HER2 molekulāro surogātipakštīpu

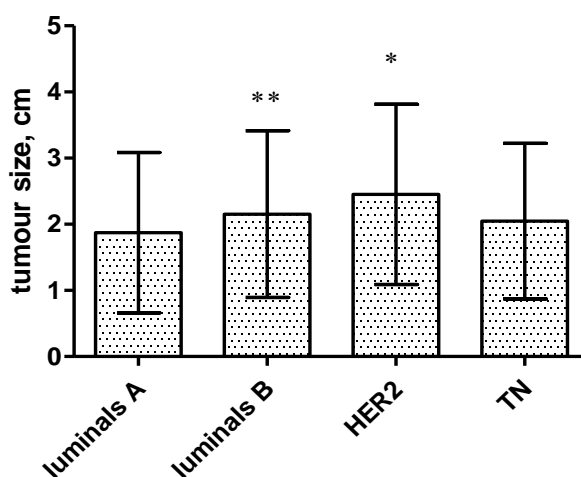
Pacientēm ar HER2 molekulāro surogātipakštīpu vidējais vecums bija viszemākais visu MA pacienšu vidū, un šī MA pacientes statistiski biežāk bija vecumā līdz 40 gadiem (22. tabula; 14. att.).



14. attēls. Pacienšu vecuma struktūra dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos; $p < 0,05$: pacientes ar HER2 molekulāro surogātipakštipu salīdzinājumā ar pārējiem molekulārajiem surogātipakštipiem

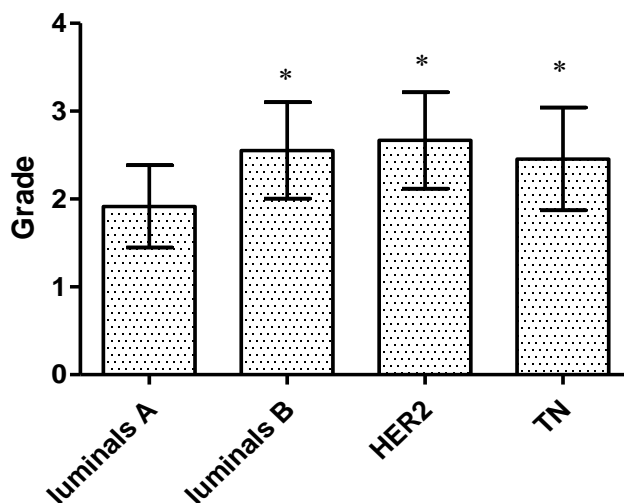
Pētījumā tika konstatētas arī statistiski ticamas dažādu molekulāro surogātipakštipu audzēju izmēru atšķirības.

Audzēja lielums (lielākajā izmērā) luminālā A apakštipa gadījumā statistiski ticami atšķīrās no lielākā izmēra luminālā B, HER-2 apakštipa un TN apakštipa gadījumā (attiecīgi $p=0,026$, $p=0,04$ un $p=0,007$), bet netika novērota luminālā B, HER2 un TN MSA audzēju lielāko izmēru nozīmīga statistiska atšķirība (15. att.).



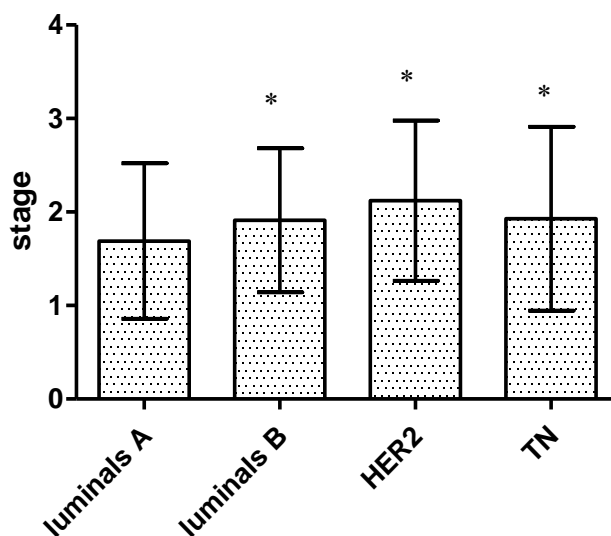
15. attēls. Audzēja lielums lielākajā izmērā (cm) pētījumā iekļautajām pacientēm dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos: * $p=0,04$; ** $p=0,026$

Pacientēm ar luminālo B, HER2 un TN MSA audzēja histoloģiskā diferenciacijas pakāpe bija lielāka nekā pacientēm ar luminālo A apakštipu ($p < 0,0001$) (16. att.).



16. attēls. Audzēja histoloģiskās diferenciacijas pakāpe (*Grade*) pētījumā iekļautajām pacientēm dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos, * $p < 0,0001$

Pacientēm ar luminālo B, HER2 un TN MSA audzēja stadija bija lielāka nekā pacientēm ar luminālo A apakštipu (attiecīgi $p = 0,005$; $p = 0,009$ un $p = 0,049$) (17. att.).



17. attēls. Audzēja stadija pētījumā iekļautajām pacientēm dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos, * $p < 0,05$

Mūsu pētījumā tika konstatēta atšķirība metastazēšanās biežumā limfmezglos dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos. N0 stadija bija biežāk sastopama pacientēm ar luminālo A (61,7%) un luminālo B (57,6%) salīdzinājumā ar HER-2 apakštipu (51,1%) ($p < 0,005$). Metastāzes sargmezglā pacientēm ar TN MSA tika novērotas retāk (7,9%) nekā pacientēm ar luminālo A (23%) ($p < 0,005$), luminālo B (18,3%) un HER2 (18,2%) apakštipu. Savukārt N1 stadija visbiežāk tika konstatēta pacientēm ar TN apakštipu (27,8%) un HER2 (25,5%) apakštipu

salīdzinājumā ar luminālo A un B apakštipu ($p < 0,005$), bet N3 – statistiski ticami biežāk bija atrasta pacientēm ar luminālo B apakštipu salīdzinājumā ar luminālo A un TN apakštipu ($p < 0,005$).

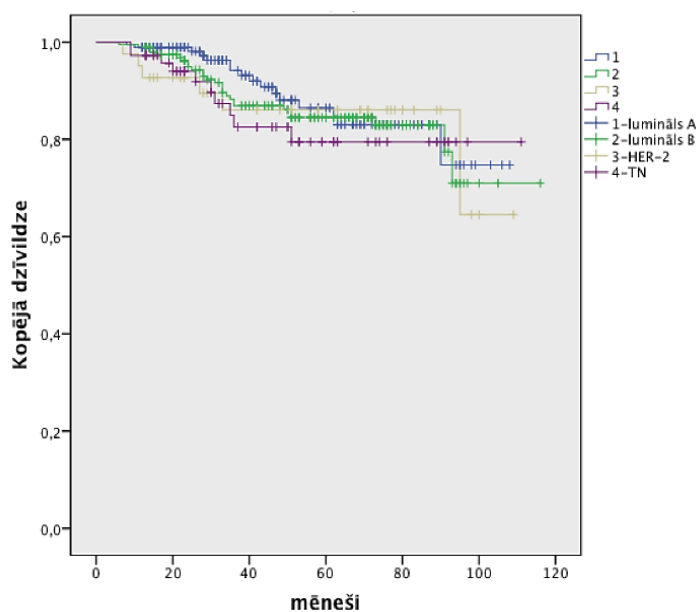
Kopumā pozitīvas rezekcijas līnijas (RL) konstatēja 18 (3%) pacientēm. Nebija nekādas korelācijas starp MSA un RL pozitivitāti. 17 pacientēm tika veikta turpmāka reoperācija (24. tabula).

Pacientēm ar luminālo B, HER2 un TN MSA mastektomija tika veikta biežāk nekā luminālā A apakštipa gadījumos ($p < 0,001$), savukārt luminālā A apakštipa gadījumos krūts saglabājošas operācijas tika veiktas biežāk nekā luminālā B, HER2 un TN apakštipu gadījumos ($p < 0,001$) (24. tabula).

3.4. Krūts vēža pacienšu kopējā dzīvildze un no slimība brīvā dzīvildze dažādu molekulāro surogātipakštipu gadījumos atkarībā no slimības stadijas un operācijas apjoma

Mūsu pētījumā iegūtie rezultāti parādīja, ka pacienšu kopējā dzīvildze (*overall survival* (OS)) un no slimības brīvā dzīvildze (*disease-free survival* (DFS)) ir saistīta ar audzēja MSA.

Kopējā pacienšu dzīvildze pacientēm ar luminālo A un luminālo B MSA statistiski ticami neatšķiras, tomēr pacientēm ar HER2 un TN apakštipa audzēju kopējā dzīvildze bija mazāka nekā pacientēm ar luminālo A un luminālo B apakštipu (attiecīgi $p = 0,02$; $p = 0,03$; $p = 0,01$ un $p = 0,02$). Vismazākā dzīvildze bija pacientēm ar TN MSA, kas īpaši krasi samazinājās pēc 3 gadiem (18. attēls).

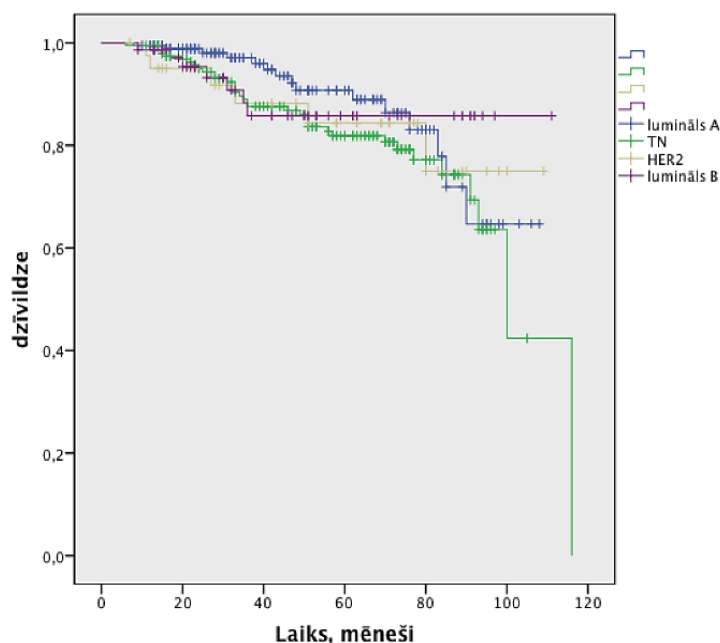


18. attēls. Visu pētījumā iekļauto pacienšu kopējā dzīvildze dažādu audzēja molekulāro surogātipakštipu gadījumos, $p < 0,05$, salīdzinot HER2 un TN ar luminālo A un luminālo B.

1 – luminālais A; 2 – luminālais B; 3 – HER2; 4 – trīskārši negatīvais (TN)

Analizējot piecu gadu dzīvildzi, pētījumā konstatējām, ka pacientēm ar TN MSA audzēju tā ir zemāka salīdzinājumā ar luminālo A ($p=0,01$), luminālo B ($p=0,03$) un HER2 ($p=0,002$) apakštipu. Tomēr pacientēm ar luminālo A, luminālo B un HER2 apakštipu 5 gadu dzīvildze būtiski neatšķiras.

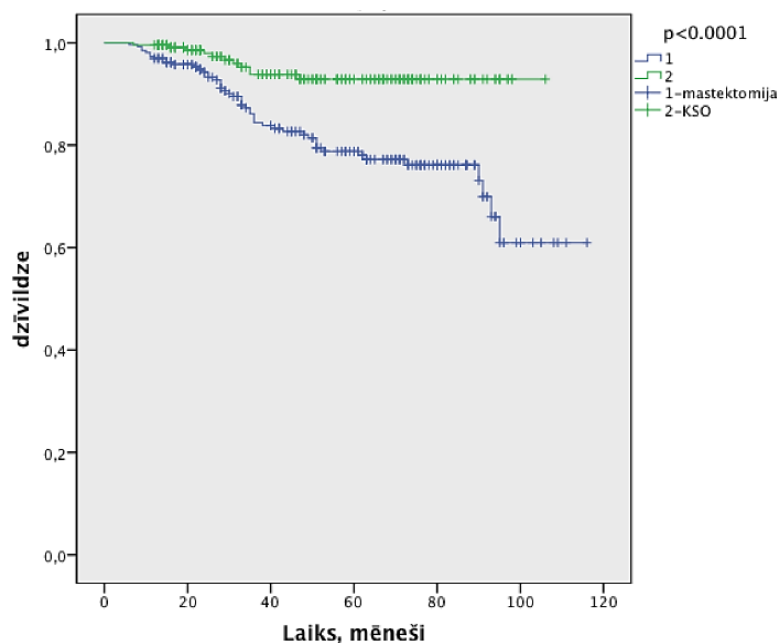
Analizējot no slimības brīvo dzīvildzi (*disease-free survival* (DFS)), konstatējām, ka pacientēm ar luminālo A un luminālo B MSA tā būtiski neatšķiras, tomēr pacientēm ar HER2 un TN apakštipu no slimības brīvā dzīvildze bija būtiski mazāka nekā pacientēm ar luminālo A un luminālo B apakštipu (attiecīgi $p=0,001$; $p=0,04$; $p=0,02$ un $p=0,03$) (19. attēls).



19. attēls. No slimības brīvā dzīvildze dažādu audzēja molekulāro surogātipakštipu gadījumos, $p<0,05$, salīdzinot HER2 un TN ar luminālo A un luminālo B.

1 – luminālais A; 2 – luminālais B; 3 – HER2; 4 – trīskārši negatīvais (TN)

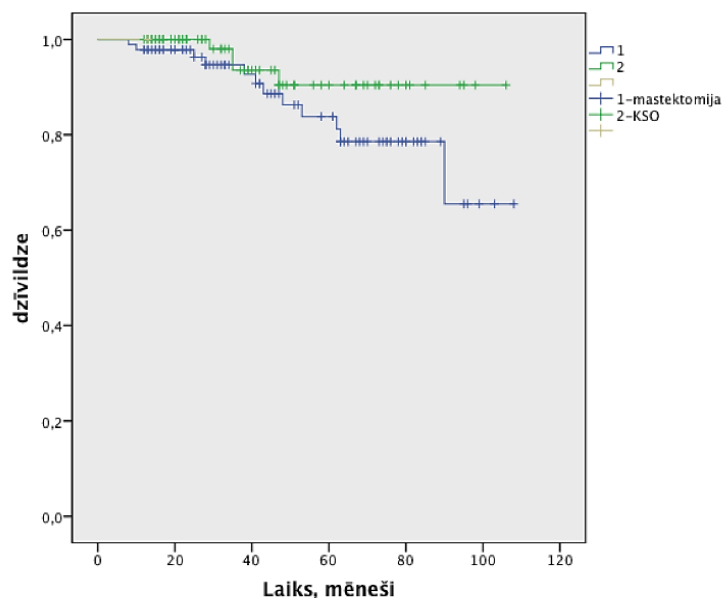
Analizējot pacienšu kopējo dzīvildzi atkarībā no operācijas apjoma, pētījumā konstatējām, ka piecu gadu dzīvildze ir lielāka tām pacientēm, kurām tika veikta krūts saudzējoša operācija ($p<0,0001$), salīdzinājumā ar pacientēm, kurām tika veikta mastektomija (20. attēls).



20. attēls. Visu pētījumā iekļauto pacientu kopējā dzīvildze atkarībā no krūts operācijas apjoma (mastektomija; KSO), $p < 0,0001$

1 – mastektomija; 2 – krūts saudzējoša operācija (KSO)

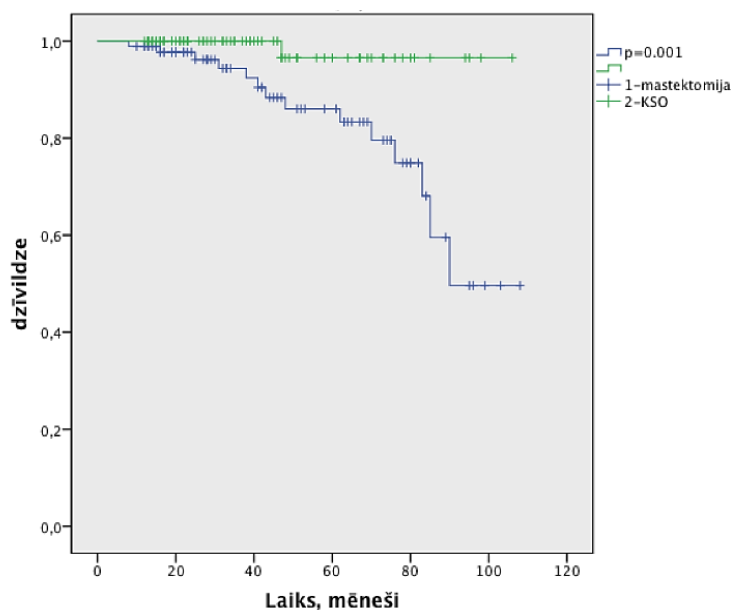
Analizējot pacientu kopējo dzīvildzi luminālā A molekulārā surogātapakštipa gadījumā atkarībā no operācijas apjoma, pētījumā konstatējām, ka piecu gadu dzīvildze neatšķiras atkarībā no operācijas apjoma, tomēr 7 gadu dzīvildzei ir tendence būt lielākai tām pacientēm, kurām veikta krūts saudzējoša operācija (KSO) (21. attēls).



21. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēža luminālo A molekulāro surogātapakštipu atkarībā no krūts operācijas apjoma (mastektomija; KSO), $p = 0,065$

1 – mastektomija; 2 – krūts saudzējoša operācija (KSO)

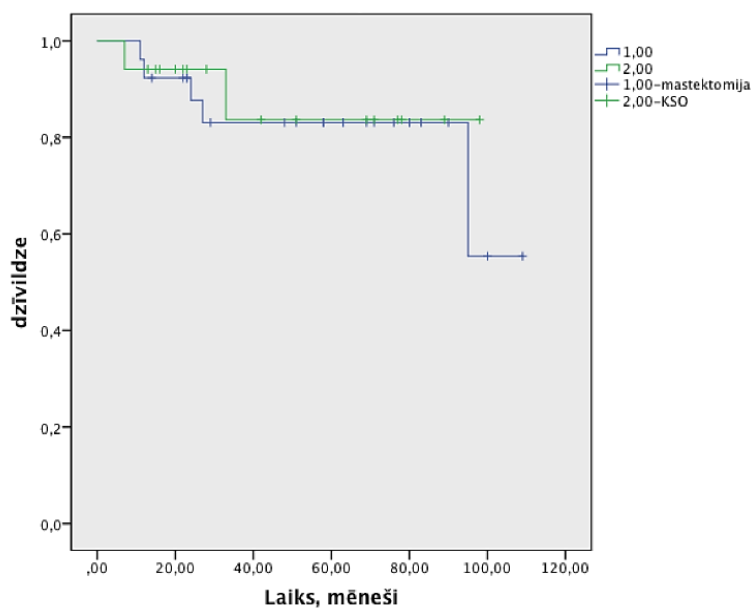
Analizējot pacientu kopējo dzīvildzi lūminālā B molekulārā surogātpakštipa gadījumā atkarībā no operācijas apjoma, konstatējām, ka kopējā un piecu gadu dzīvildze ir lielāka tām pacientēm, kurām veikta krūts saudzējoša operācija (KSO) ($p=0,001$) (22. attēls).



22. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēža lūminālo B molekulāro surogātpakštipu atkarībā no krūts operācijas apjoma (mastektomija; KSO), $p=0,001$

1 – mastektomija; 2 – krūts saudzējoša operācija (KSO)

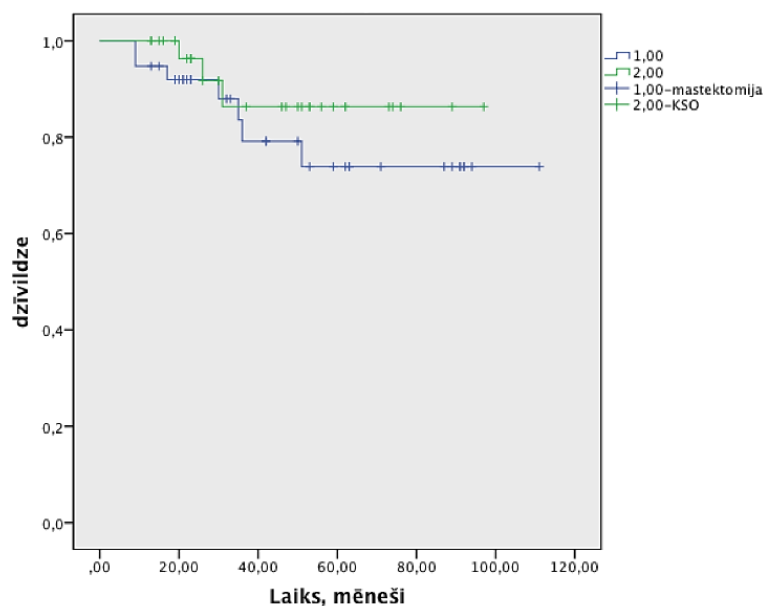
Pacientēm ar krūts vēža HER2 molekulāro surogātpakštipu pētījumā nekonstatējām statistiski ticamas atšķirības dzīvildzē atkarībā no operācijas apjoma (23. attēls).



23. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēža HER2 molekulāro surogātpakštipu atkarībā no krūts operācijas apjoma (mastektomija; KSO), $p>0,05$

1 – mastektomija; 2 – krūts saudzējoša operācija (KSO)

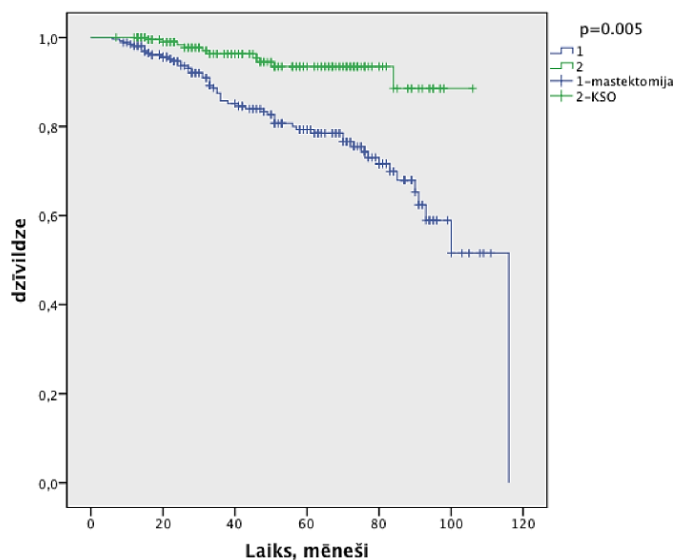
Trīskārši negatīvā (TN) molekulārā surogātapakštipa pacientēm pētījumā nekonstatējām statistiski ticamas, būtiskas atšķirības dzīvildzē atkarībā no operācijas apjoma (24. attēls).



24. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēža trīskārši negatīvo (TN) molekulāro surogātapakštipu atkarībā no krūts operācijas apjoma (mastektomija; KSO), $p>0,05$

1 – mastektomija; 2 – krūts saudzējoša operācija (KSO)

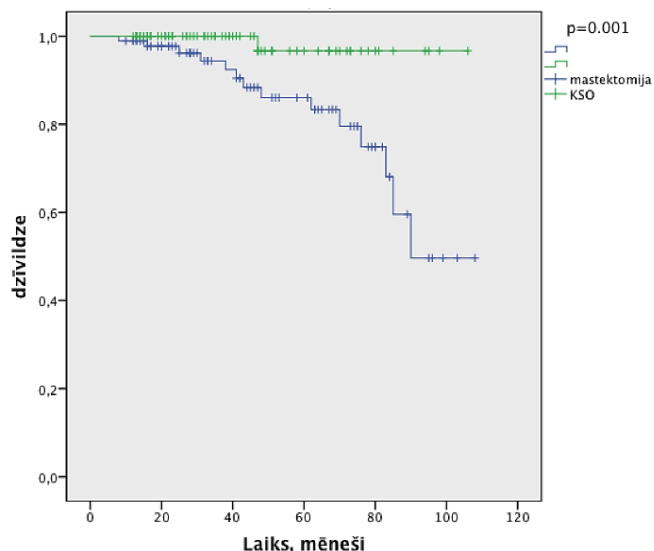
Analizējot no slimības brīvo dzīvildzi (*disease-free survival* (DFS)) pacientēm atkarībā no operācijas apjoma, pētījumā konstatējām, ka tām pacientēm, kurām tika veikta krūts saudzējoša operācija, no slimības brīvā dzīvildze ir lielāka nekā tām pacientēm, kam veikta mastektomija ($p=0,005$) (25. attēls).



25. attēls. No slimības brīvā dzīvildze pacientēm atkarībā no krūts operācijas apjoma (mastektomija; KSO), $p=0,005$

1 – mastektomija; 2 – krūts saudzējoša operācija (KSO)

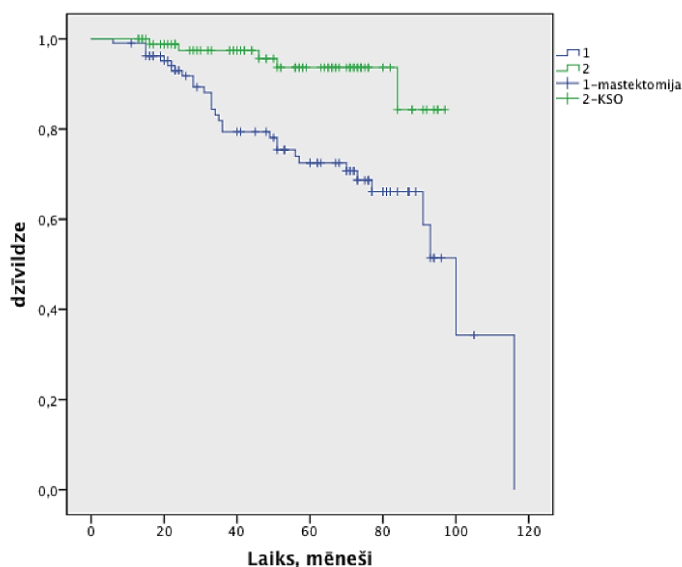
Analizējot no slimības brīvo dzīvildzi (*disease-free survival* (DFS)) pacientēm ar luminālo A audzēja molekulāro surogātpakštipu atkarībā no operācijas apjoma, pētījumā konstatējām, ka pacientēm, kurām veikta krūts saudzējoša operācija, no slimības brīvā dzīvildze ir lielāka nekā tām pacientēm, kam veikta mastektomija (26. attēls).



26. attēls. No slimības brīvā dzīvildze pacientēm ar krūts vēža luminālo A molekulāro surogātpakštipu atkarībā no krūts operācijas apjoma (mastektomija; KSO), $p=0,001$

1 – mastektomija; 2 – krūts saudzējoša operācija (KSO)

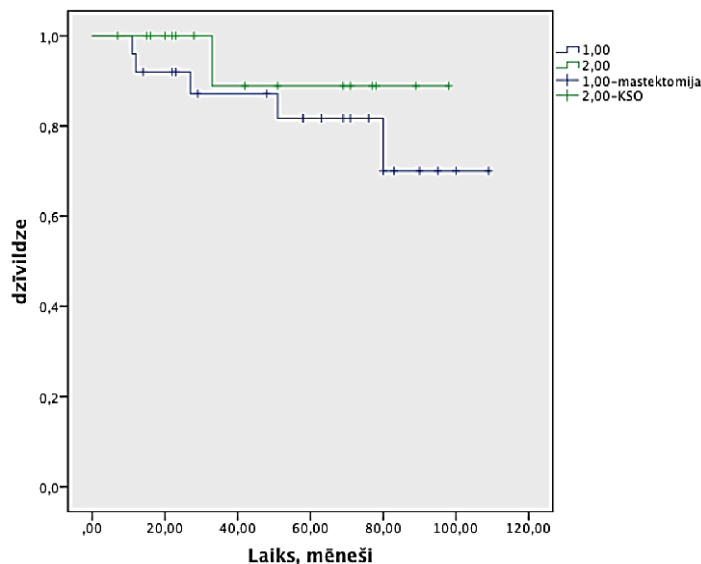
Analizējot no slimības brīvo dzīvildzi (*disease-free survival* (DFS)) pacientēm ar audzēja luminālo B molekulāro surogātpakštipu atkarībā no operācijas apjoma, pētījumā konstatējām, ka tām pacientēm, kurām veikta krūts saudzējoša operācija, no slimības brīvā dzīvildze ir lielāka nekā tām pacientēm, kam veikta mastektomija ($p<0,0001$) (27. attēls).



27. attēls. No slimības brīvā dzīvildze pacientēm ar krūts vēža luminālo B molekulāro surogātpakštipu atkarībā no krūts operācijas apjoma (mastektomija; KSO), $p<0,0001$

1 – mastektomija; 2 – krūts saudzējoša operācija (KSO)

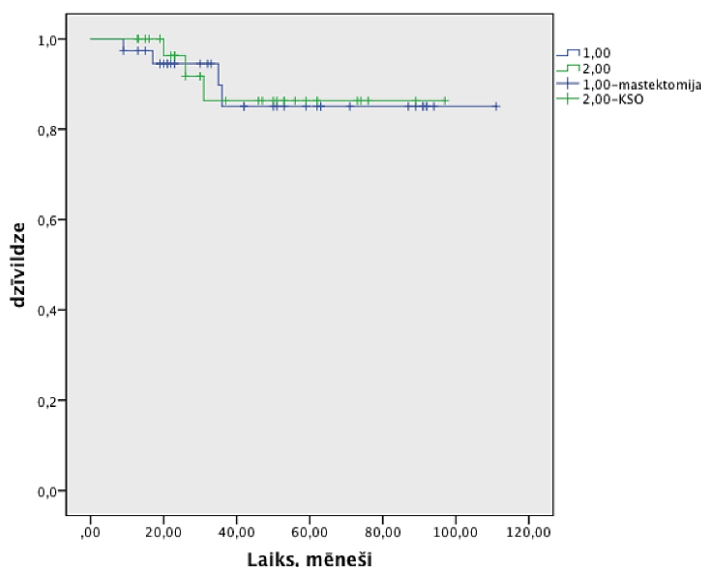
Analizējot no slimības brīvo dzīvildzi (*disease-free survival (DFS)*) pacientēm ar audzēja HER2 molekulāro surogātpakštipu atkarībā no operācijas apjoma (mastektomija; KSO), pētījumā nekonstatējām būtiskas atšķirības no slimības brīvajā dzīvildzē atkarībā no operācijas apjoma (28. attēls).



28. attēls. No slimības brīvā dzīvildze pacientēm ar krūts vēža HER2 molekulāro surogātpakštipu atkarībā no krūts operācijas apjoma (mastektomija; KSO), $p>0,05$

1 – mastektomija; 2 – krūts saudzējoša operācija (KSO)

Analizējot no slimības brīvo dzīvildzi (*disease-free survival (DFS)*) pacientēm ar audzēja trīskārši negatīvo (TN) molekulāro surogātpakštipu atkarībā no operācijas apjoma, pētījumā nekonstatējām būtiskas atšķirības no slimības brīvajā dzīvildzē atkarībā no operācijas apjoma (29. attēls).

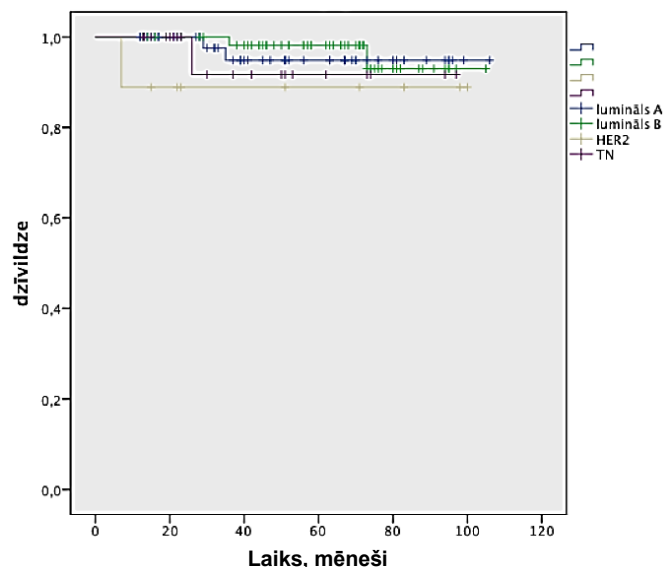


29. attēls. No slimības brīvā dzīvildze pacientēm ar krūts vēža trīskārši negatīvo (TN) molekulāro surogātpakštipu atkarībā no krūts operācijas apjoma (mastektomija; KSO), $p>0,05$

1 – mastektomija; 2 – krūts saudzējoša operācija (KSO)

Lai salīdzinātu prognostiski viendabīgas pacientu grupas, tika veikta krūts vēža molekulāro surogātpakštipu analīze atsevišķi pa audzēja stadijām.

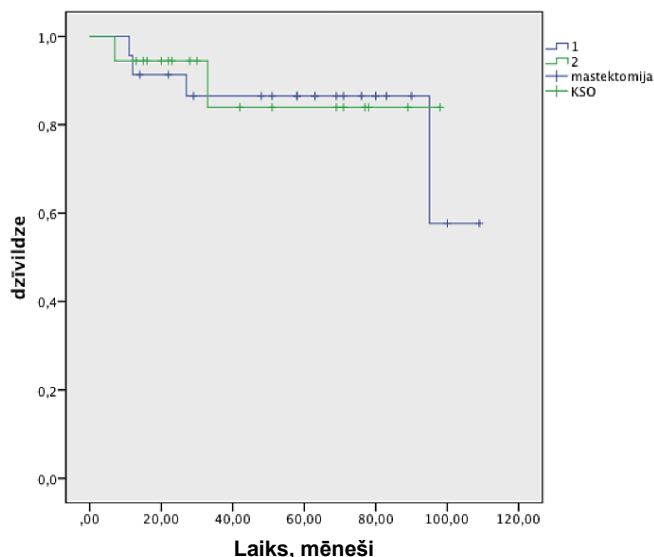
Analizējot dzīvildzi pacientēm ar krūts vēzi I stadijā, netika konstatētas atšķirības piecu gadu dzīvildzē dažādu audzēja molekulāro surogātpakštipu gadījumos (30. attēls).



30. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēzi I stadijā dažādu audzēja molekulāro surogātpakštipu gadījumos, $p>0,05$

1 – luminālais A; 2 – luminālais B; 3 – HER2; 4 – trīskārši negatīvais (TN)

Analizējot dzīvildzi pacientēm ar krūts vēzi I stadijā, netika konstatētas atšķirības piecu gadu dzīvildzē atkarībā no veiktās operācijas apjoma (31. attēls).

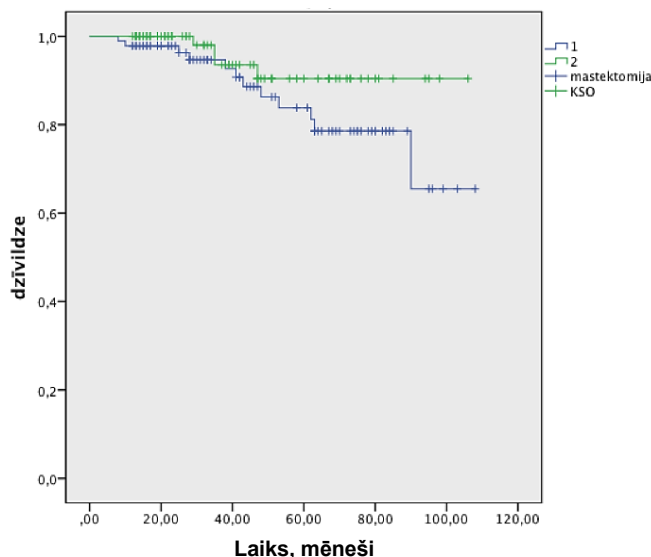


31. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēzi I stadijā atkarībā no krūts operācijas apjoma (mastektomija; KSO), $p>0,05$

1 – mastektomija; 2 – krūts saudzējoša operācija (KSO)

Analizējot dzīvildzi pacientēm ar krūts vēzi I stadijā un luminālo A surogātpakštipu, netika konstatētas atšķirības piecu gadu dzīvildzē atkarībā no veiktās operācijas apjoma.

Analizējot dzīvildzi pacientēm ar krūts vēzi I stadijā un luminālo B apakštipu, netika konstatētas atšķirības piecu gadu dzīvildzē atkarībā no veiktās operācijas apjoma, tomēr bija vērojama tendence, ka kopējā dzīvildze ir lielāka tām pacientēm, kurām veikta krūts saudzējoša operācija (32. attēls).



32. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēzi I stadijā un krūts vēža luminālo B molekulāro surogātipakštipu atkarībā no operācijas apjoma (mastektomija; KSO), $p>0,05$

1 – mastektomija; 2 – krūts saudzējoša operācija (KSO)

Analizējot dzīvildzi pacientēm ar krūts vēzi I stadijā un HER2 apakštipu, kā arī ar TN apakštipu, netika konstatētas atšķirības piecu gadu dzīvildzē atkarībā no veiktās operācijas apjoma.

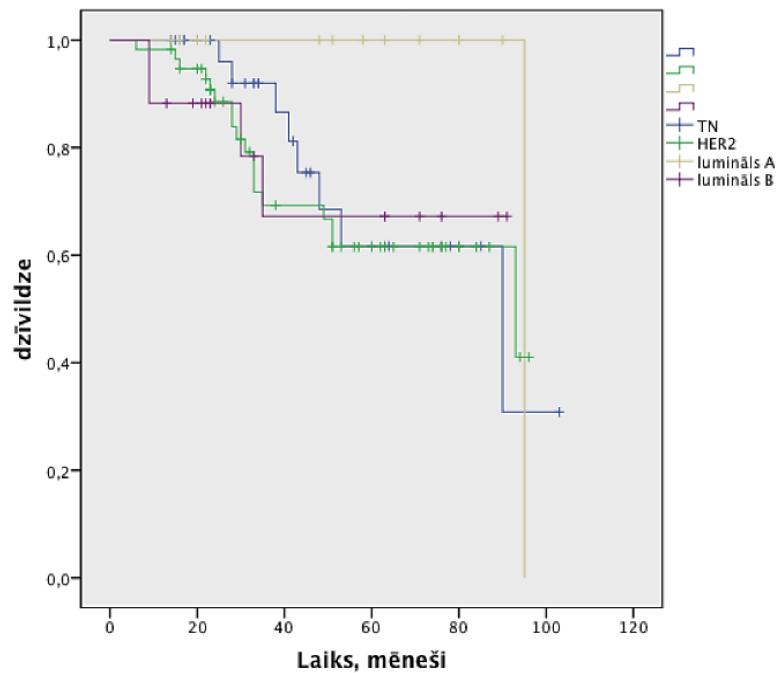
Analizējot dzīvildzi pacientēm ar krūts vēzi II stadijā, netika konstatētas atšķirības kopējā dzīvildzē dažādu audzēja molekulāro surogātipakštipu gadījumos.

Analizējot dzīvildzi pacientēm ar krūts vēzi II stadijā, netika konstatētas atšķirības kopējā dzīvildzē atkarībā no veiktās operācijas apjoma.

Analizējot dzīvildzi pacientēm ar krūts vēzi II stadijā un luminālo A, luminālo B, TN vai HER2 apakštipu, netika konstatētas atšķirības kopējā dzīvildzē atkarībā no veiktās operācijas apjoma (mastektomija vai krūts saudzējoša operācija).

Analizējot dzīvildzi pacientēm ar krūts vēzi II stadijā un luminālo B un HER2 apakštipiem, netika konstatētas atšķirības kopējā dzīvildzē atkarībā no veiktās operācijas apjoma (mastektomija vai krūts saudzējoša operācija).

Pētījumā konstatējām, ka pacientēm ar krūts vēzi III stadijā un HER2 molekulāro surogātipakštipu 5 gadu dzīvildze ir statistiski ticami mazāka nekā pacientēm ar krūts vēzi III stadijā un luminālo A, luminālo B un TN molekulāro apakštipu (attiecīgi $p=0,007$; $p=0,01$ un $p=0,004$) (33. attēls).



33. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēzi III stadijā dažādu audzēja molekulāro surogātpakštipu gadījumos, $p < 0,05$, salīdzinot HER2 ar luminālo A, luminālo B un TN apakštipu
 1 – trīskārši negatīvais (TN); 2 – HER2; 3 – luminālais A; 4 – luminālais B

Pētījumā konstatējām, ka pacientēm ar krūts vēzi III stadijā un luminālo A, luminālo B molekulāro surogātpakštipu, kurām bija veikta krūts saudzējoša operācija, 5 gadu dzīvildze ir statistiski ticami lielāka nekā tām pacientēm, kurām bija veikta mastektomija (attiecīgi $p=0,02$ un $p=0,008$).

Toties pacientēm ar krūts vēža TN un HER2 molekulārajiem surogātpakštipiem netika konstatētas vidējās dzīvildzes atšķirības atkarībā no veiktās operācijas apjoma (mastektomija vai krūts saudzējoša operācija).

Minētie rezultāti tika iegūti, analizējot datus par krūts vēža molekulārajiem surogātpakštipiem, kad pacientes bija iedalītas saskaņā ar 2011. gada XII SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferences (*XII St. Gallen Consensus Conference on Early Breast Cancer*) rekomendācijām krūts vēža molekulāro surogātpakštipu noteikšanā (11. tabula).

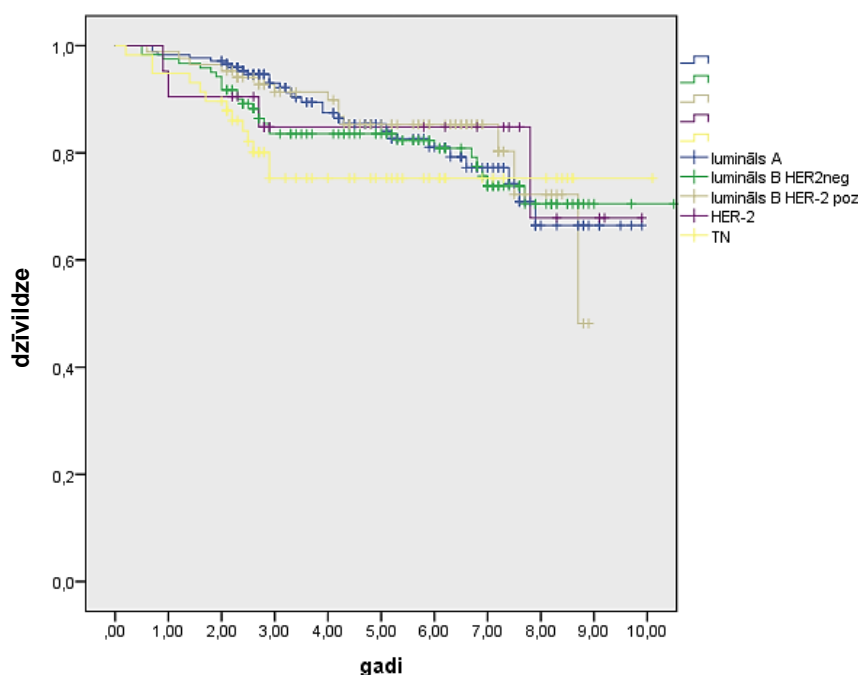
Tā kā darba veikšanas laikā 2013. gada martā notika jauna – XIII SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konference, kurā izstrādāja jaunas rekomendācijas molekulāro surogātpakštipu noteikšanā (12. tabula), tika veikta arī papildu analīze pēc jaunajiem 2013. gada kritērijiem, lai pārlicinātos, vai jaunās rekomendācijas principiāli nemaina statistiskās analīzes rezultātus. Jaunās rekomendācijas patiešām nedaudz izmainīja pacienšu sadalījumu. Atšķirības 2011. un 2013. gada kritērijos atspoguļotas 28. tabulā.

28. tabula. Krūts vēža pacientu sadalījums pētījumā pēc audzēja molekulārajiem surogātipakštipiem saskaņā ar 2011. un 2013. gada SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferencē definētajiem kritērijiem

SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konference	Krūts vēža molekulārie surogātipakštipi				
	Lumināls A	Lumināls B, HER2-negat.	Lumināls B, HER2-pozit.	HER2	Trīskārši negatīvais (TN)
2011. gadā	222 (37,6%)	229 (38,94%)		47 (8,0%)	90 (15,3%)
2013. gadā	192 (32,7%)	190 (32,3%)	80 (13,6%)	39 (6,6%)	87 (14,8%)

Rezultāti saskaņā ar 2013. gada SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferences rekomendācijām

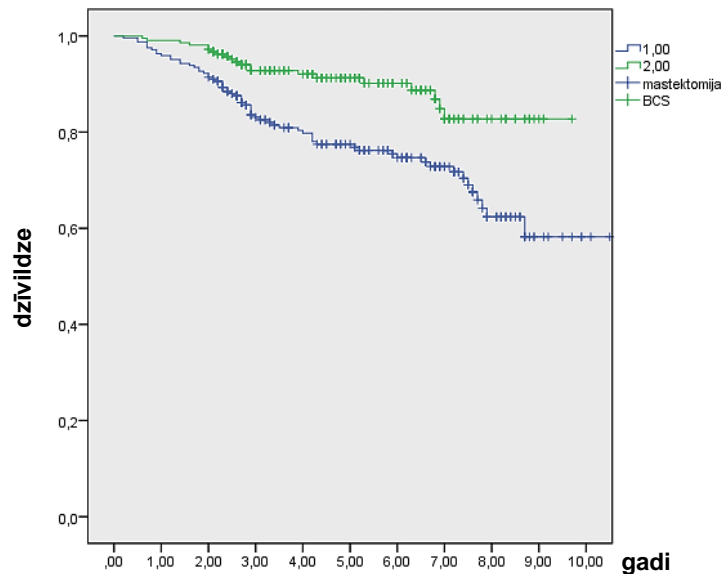
Mūsu pētījuma rezultāti parāda, ka nav atšķirību 5 gadu dzīvildzē pacientēm ar krūts vēža luminālo A, luminālo B un HER-2 molekulāro surogātipakštipu. Tomēr pacientēm ar TN apakštipu piecu gadu dzīvildze bija mazāka nekā luminālā A, luminālā B un HER-2 apakštipu gadījumos ($p < 0,05$); toties netika konstatētas 8 gadu dzīvildzes atšķirības dažādu krūts vēža molekulāro apakštipu gadījumos ($p < 0,01$) (34. attēls).



32. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos, $p < 0,01$, salīdzinot TN ar luminālo A, luminālo B un HER-2 molekulāro surogātipakštipu

1 – luminālais A; 2 – luminālais B; 3 – HER2; 4 – trīskārši negatīvais (TN)

Analizējot pacientu kopējo dzīvildzi atkarībā no veiktās operācijas apjoma, konstatējām, ka tām pacientēm, kurām bija veikta krūts saudzējoša operācija, piecu un desmit gadu dzīvildze bija lielāka nekā tām pacientēm, kam tika veikta mastektomija (attiecīgi $p = 0,003$ un $p = 0,02$) (35. attēls).

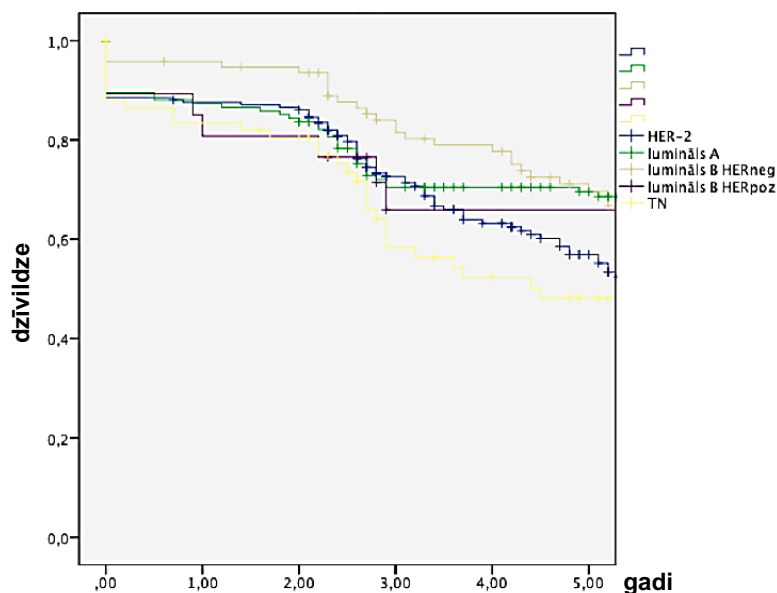


35. attēls. Kopējā dzīvildze atkarībā no operācijas apjoma (mastektomija; KSO), $p < 0,05$

1 – mastektomija; 2 – krūts saudzējoša operācija (KSO)

Mūsu pētījumā iegūtie rezultāti liecina, ka pacientēm, kam veikta mastektomija krūts vēža luminālā A, luminālā B HER-negatīvā vai HER-pozitīvā, vai HER2 molekulārā apakštipa gadījumā, piecu gadu dzīvildze statistiski ticami neatšķiras.

Tomēr mastektomijas gadījumā pacientēm ar krūts vēža TN molekulāro surogātipakštipu piecu gadu dzīvildze bija mazāka nekā pacientēm ar audzēja luminālo A, luminālo B un HER2 apakštipu (attiecīgi $p=0,01$; $p=0,03$ un $p=0,002$) (36. attēls).

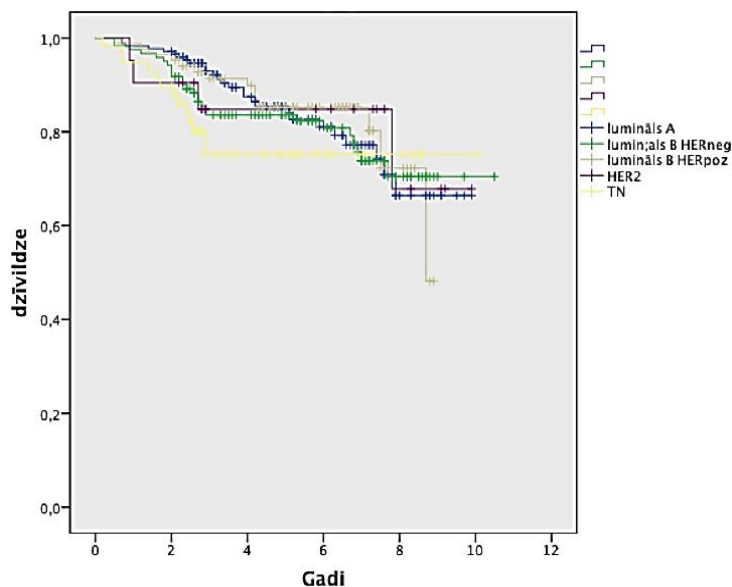


36. attēls. Kopējā dzīvildze pēc mastektomijas dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos, $p < 0,05$, salīdzinot TN ar luminālo A, luminālo B un HER-2

1 – luminālais A; 2 – luminālais B; 3 – HER2; 4 – trīskārši negatīvais (TN)
1 – mastektomija; 2 – krūts saudzējoša operācija (KSO)

Pēc krūts saudzējošas operācijas piecu gadu dzīvildze neatšķīrās krūts vēža luminālā A, luminālā B HER-pozitīvā un luminālā B HER-negatīvā molekulārā surogātipakštipa gadījumā. Pēc krūts saudzējošas operācijas piecu gadu dzīvildze HER2 apakštipam bija zemāka nekā luminālā A apakštipa gadījumā.

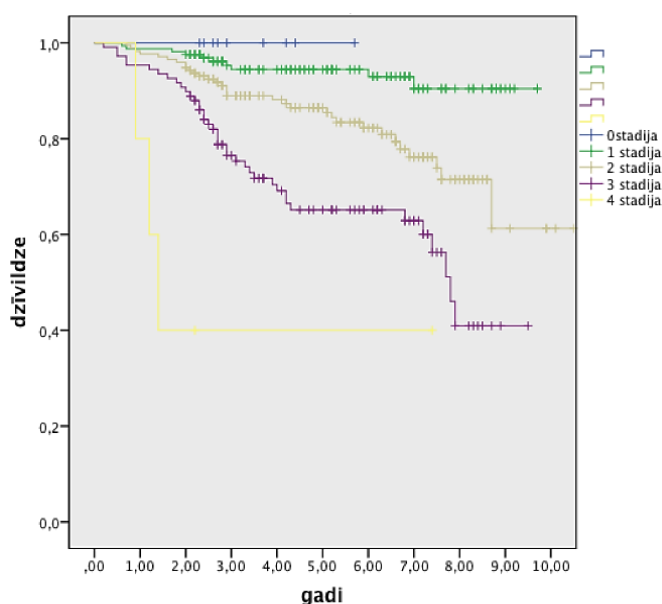
Savukārt piecu gadu dzīvildze TN MSA bija mazāka nekā luminālā B HER-pozitīvā un luminālā A apakštipa gadījumā (37. attēls).



37. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm, kam veikta krūts saudzējoša operācija (KSO), dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos, $p < 0,05$, salīdzinot TN ar luminālo A, luminālo B HER-pozitīvo un -negatīvo un HER2 apakštipu

1 – luminālais A; 2 – luminālais B; 3 – HER2; 4 – trīskārši negatīvais (TN)

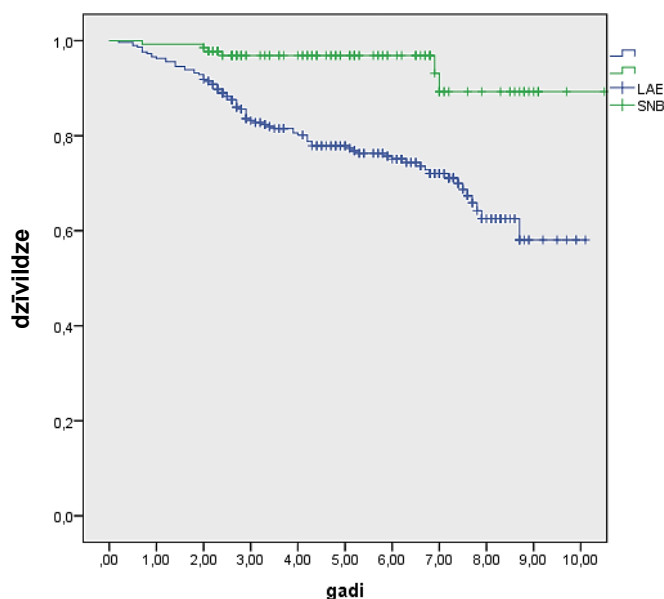
Kopējā dzīvildze krūts vēža dažādu stadiju gadījumos atainota 38. attēlā.



38. attēls. Kopējā dzīvildze dažādu krūts vēža stadiju gadījumos

1 – 0 stadija; 2 – I stadija; 3 – II stadija; 4 – III stadija; 5 – IV stadija

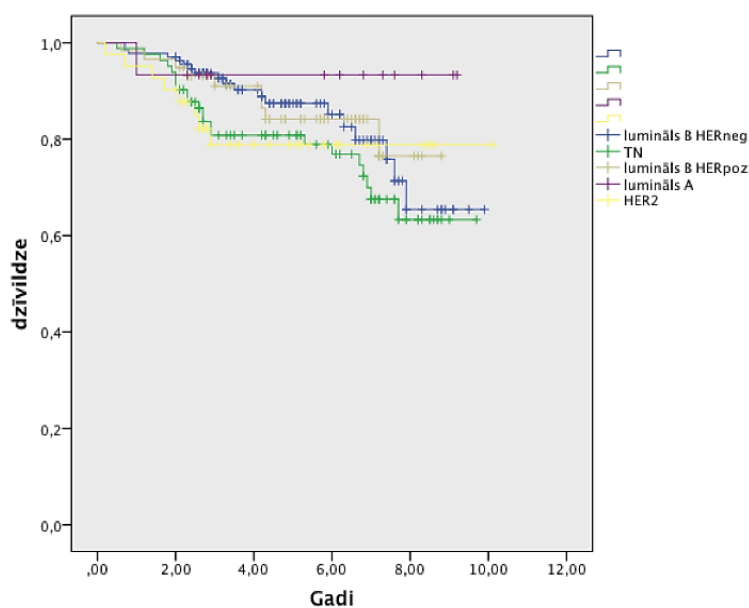
Pacientēm, kurām bija veikta limfadenektomija (LAE), piecu gadu dzīvildze bija mazāka nekā pacientēm, kurām tika veikta sargmezgla biopsija (SNB) ($p=0,001$) (39. attēls).



39. attēls. Kopējā dzīvildze reģionālās limfadenektomijas un sargmezgla biopsijas gadījumā, $p=0,001$

1 – sargmezgla biopsija; 2 – reģionālā limfadenektomija

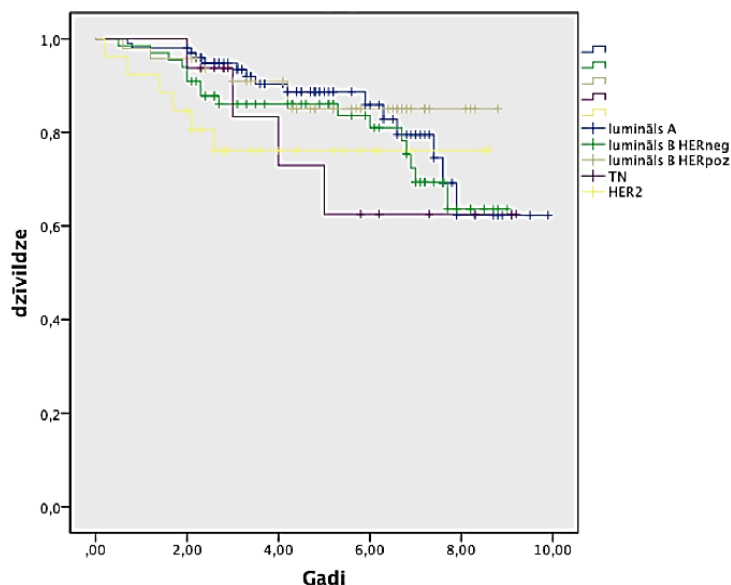
Pacientēm, kurām bija veikta limfadenektomija (LAE), piecu gadu dzīvildze būtiski neatšķīrās luminālā A, luminālā B un HER2 molekulāro surogātipakštipu gadījumos, toties pacientēm ar TN apakštipu tā bija mazāka nekā pacientēm ar luminālo A, luminālo B un HER2 apakštipu (attiecīgi $p=0,01$; $p=0,03$ un $p=0,005$) (40. attēls).



40. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm, kam veikta reģionālā limfadenektomija, dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos, $p<0,05$, salīdzinot TN ar luminālo A, luminālo B un HER2

1 – luminālais A; 2 – luminālais B; 3 – HER2; 4 – trīskārši negatīvais (TN)

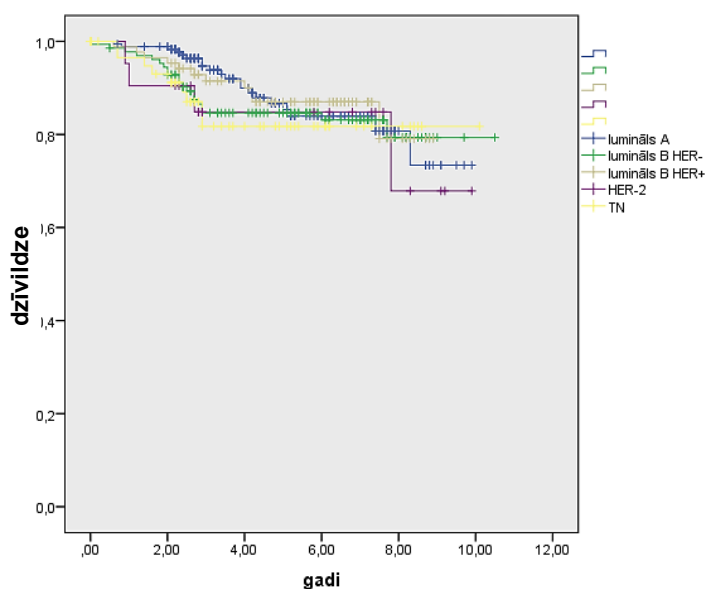
Pacientēm, kurām bija veikta sargmezgla biopsija (SNB), piecu gadu dzīvildze būtiski neatšķīrās luminālā A, luminālā B un HER2 molekulāro surogātipakštipu gadījumos, toties pacientēm ar TN apakštipu tā bija mazāka nekā pacientēm ar luminālo A, luminālo B un HER2 apakštipu (41. attēls).



41. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm, kam veikta sargmezgla biopsija dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos, $p < 0,05$, salīdzinot TN ar luminālo A, luminālo B un HER2

1 – luminālais A; 2 – luminālais B; 3 – HER2; 4 – trīskārši negatīvais (TN)

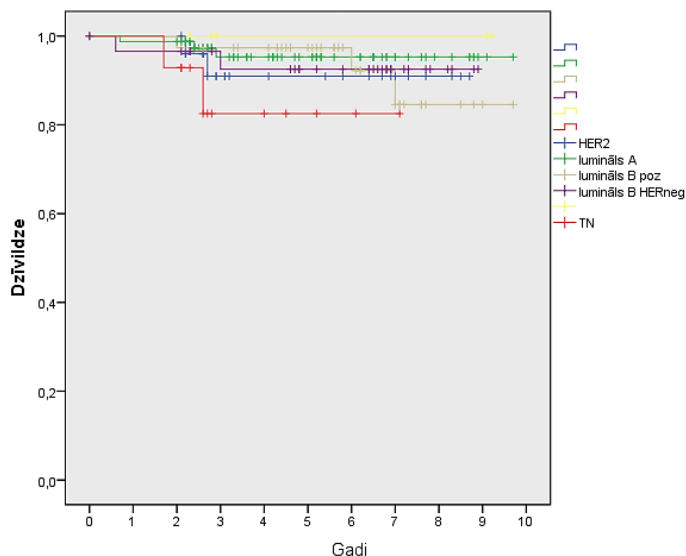
Mūsu pētījumā rezultāti parāda, ka dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos no slimības brīvā dzīvildze (*disease-free survival (DFS)*) būtiski neatšķiras (42. attēls).



42. attēls. No slimības brīvā dzīvildze pacientēm dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos, $p < 0,05$

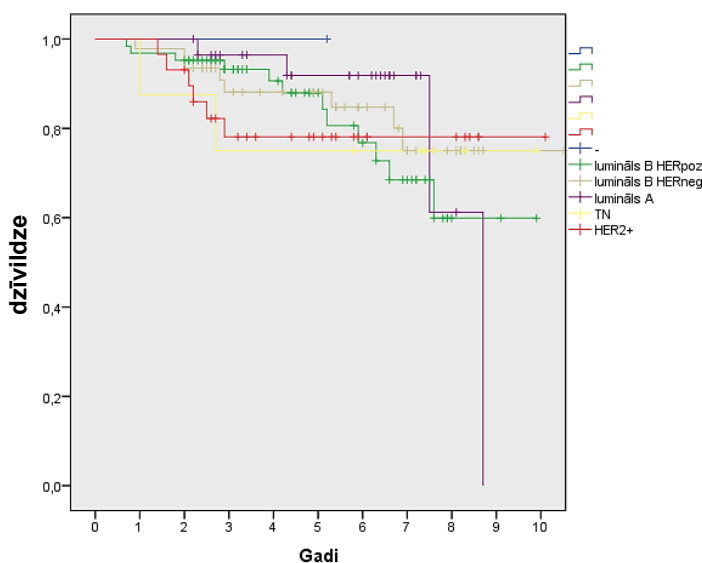
1 – luminālais A; 2 – luminālais B; 3 – HER2; 4 – trīskārši negatīvais (TN)

Mūsu pētījumā iegūtie rezultāti parādīja, ka pacientēm ar krūts vēzi I stadijā piecu gadu dzīvildze neatšķīrās luminālā A un luminālā B molekulārā surogātipakštipa gadījumā, bet pacientēm ar HER2 un TN molekulāro apakštipu piecu gadu dzīvildze bija mazāka nekā pacientēm ar luminālo A un luminālo B apakštipu (attiecīgi $p=0,01$; $p=0,002$; $p=0,02$ un $p=0,003$) (43. attēls).



43. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēzi I stadijā dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos (luminālais A, luminālais B HER-pozitīvs, luminālais B HER-negatīvs, HER2 un TN), $p<0,05$, salīdzinot TN un HER2 ar luminālo A un luminālo B

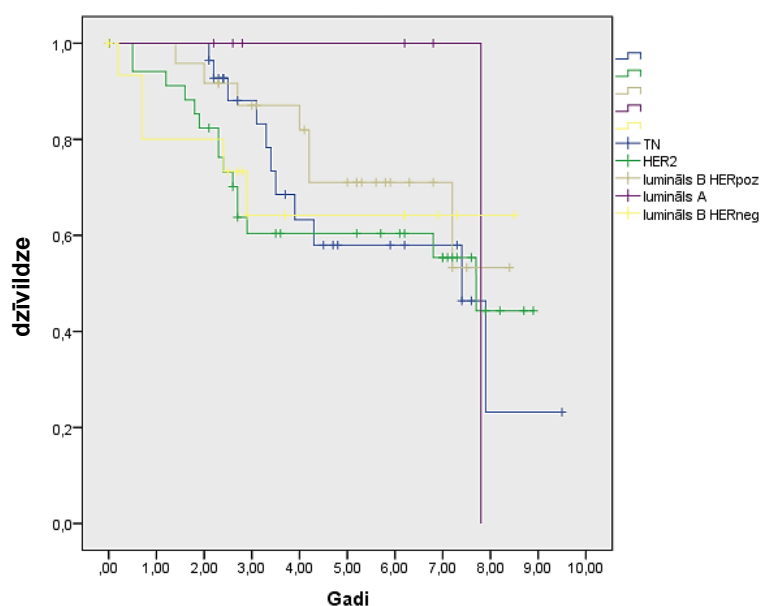
Mūsu pētījumā iegūtie rezultāti parādīja, ka pacientēm ar krūts vēzi II stadijā kopējā dzīvildze bija lielāka luminālā A MSA gadījumā salīdzinājumā ar luminālo B apakštipu neatkarīgi no HER2 statusa. Pacientēm ar HER2 un TN apakštipu piecu gadu dzīvildze bija mazāka nekā pacientēm ar luminālā A, luminālā B HER-pozitīvo un luminālā B HER-negatīvo molekulāro surogātipakštipu ($p<0,001$) (44. attēls).



44. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēzi II stadijā dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos (luminālais A, luminālais B HER-pozitīvs, luminālais B HER-negatīvs, HER2 un TN), $p<0,05$, salīdzinot luminālo A un luminālo B ar TN un HER2

Mūsu pētījumā iegūtie rezultāti parādīja, ka pacientēm ar krūts vēzi III stadijā 5 gadu dzīvildze bija lielāka luminālā A molekulārā surogātipakštipa gadījumā salīdzinājumā gan ar luminālo B HER-pozitīvo, gan luminālo B HER-negatīvo apakštipu ($p < 0,001$). Turklāt piecu gadu dzīvildze pacientēm ar luminālo A apakštipu bija lielāka nekā pacientēm ar HER2 un TN apakštipu (attiecīgi $p = 0,007$ un $p = 0,001$), un piecu gadu dzīvildze luminālā B HER-pozitīvā apakštipa gadījumā bija labāka nekā luminālā B HER-negatīvā apakštipa gadījumā ($p = 0,009$).

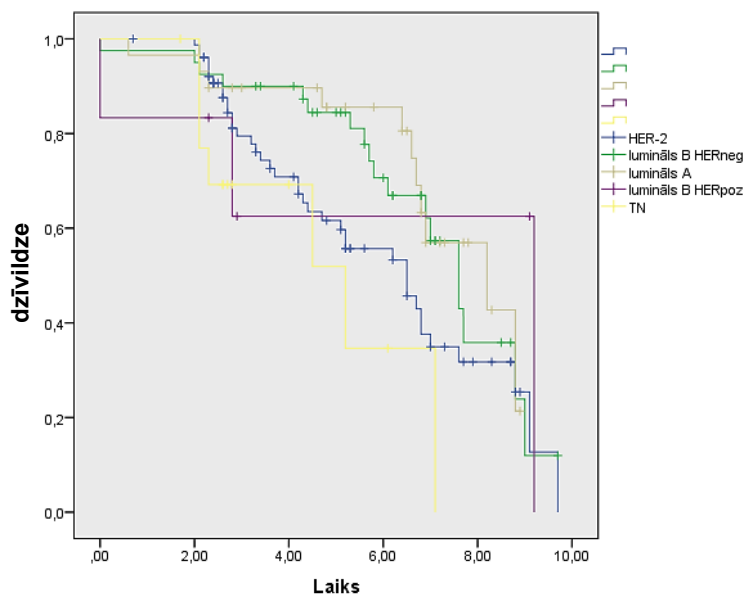
Savukārt pacientēm ar krūts vēzi III stadijā HER2 un TN molekulāro surogātipakštipu gadījumā piecu gadu dzīvildze neatšķīrās (45. attēls).



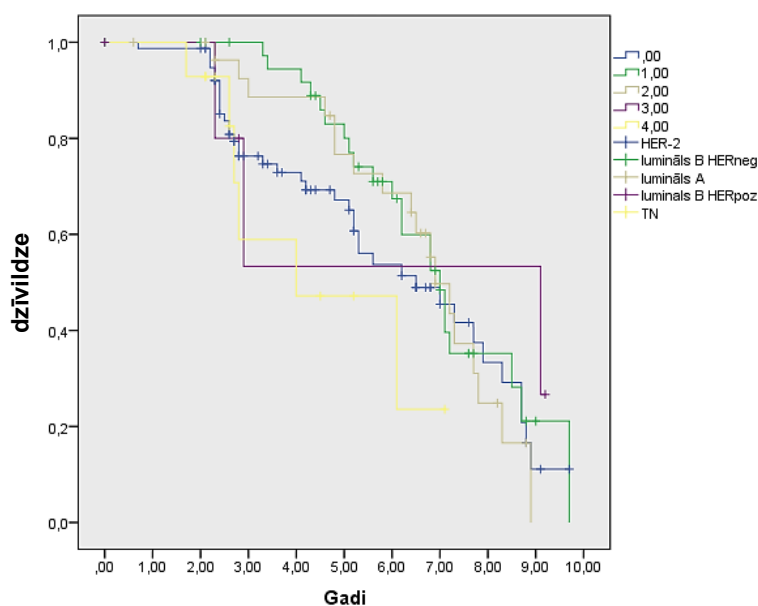
45. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēzi III stadijā dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos (luminālais A, luminālais B HER-pozitīvs, luminālais B HER-negatīvs, HER2 un TN), $p < 0,05$, salīdzinot luminālo A un luminālo B ar TN un HER2

Kopējās dzīvildzes rezultāti tika analizēti katrai krūts vēža stadijai atsevišķi atkarībā no operācijas veida.

Mūsu pētījumā iegūtie rezultāti parāda, ka pacientēm ar krūts vēzi I stadijā mastektomijas un sektorālās rezekcijas gadījumā vidējā piecu gadu dzīvildze neatšķiras, galvenais faktors ir audzēja molekulārais surogātipakštips (46. attēls, 47. attēls).



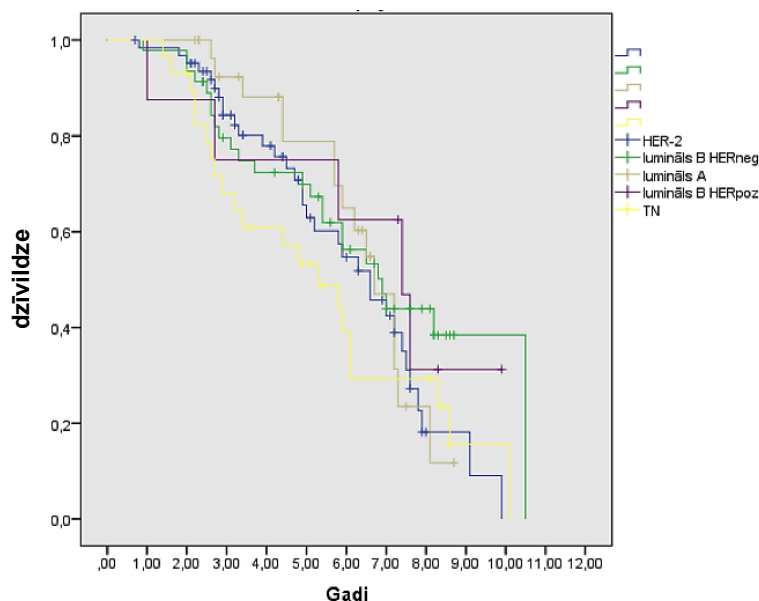
46. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēzi I stadijā, kurām tika veikta mastektomija, dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos (luminālais A, luminālais B HER-pozitīvs, luminālais B HER-negatīvs, HER2 un TN)



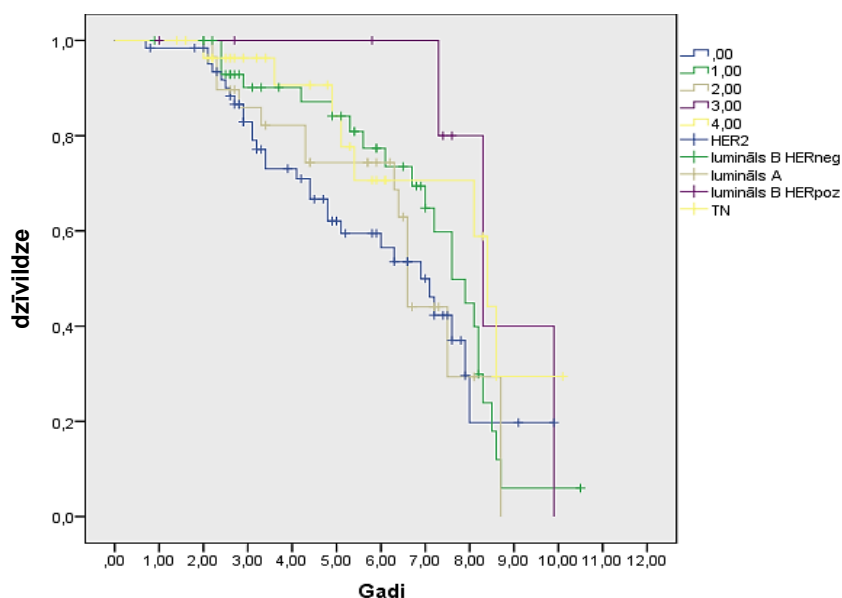
47. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēzi I stadijā, kurām tika veikta krūti saudzējošā operācija, dažādu krūts vēža molekulāro surogātipakštipu gadījumos (luminālais A, luminālais B HER-pozitīvs, luminālais B HER-negatīvs, HER2 un TN)

Pētījumā konstatējām, ka luminālā B HER pozitīvā apakštipa gadījumā pacientēm ar krūts vēzi II stadijā, kurām bija veikta krūti saudzējoša operācija, piecu gadu dzīvildze bija lielāka nekā tām pacientēm, kurām bija veikta mastektomija.

Pārējo molekulāro surogātipakštipu gadījumos nebija vērojamas piecu gadu dzīvildzes atšķirības atkarībā no veiktās krūts operācijas plašuma (ME vai KSO) (48. attēls, 49. attēls).



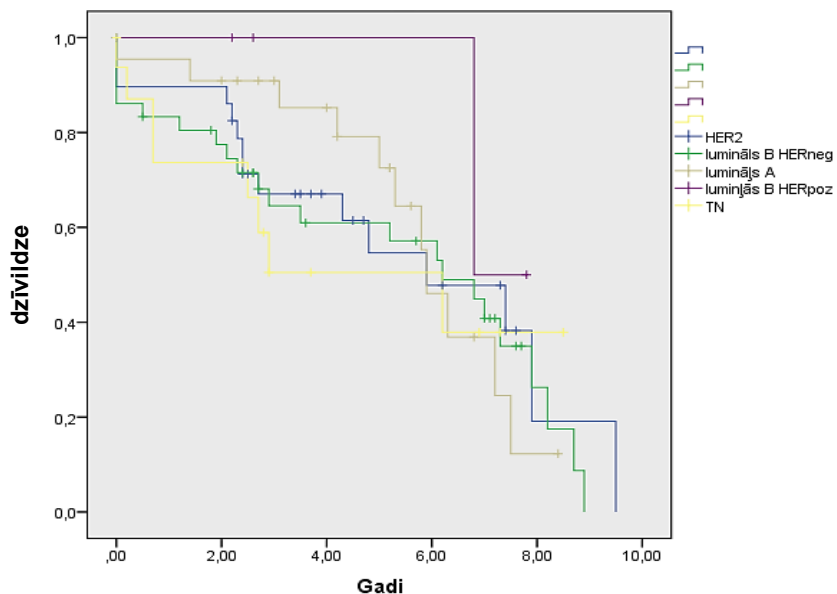
48. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēzi II stadijā, kurām tika veikta mastektomija, dažādu krūts vēža molekulāro surogātapakštipu gadījumos (luminālais A, luminālais B HER-pozitīvs, luminālais B HER-negatīvs, HER2 un TN)



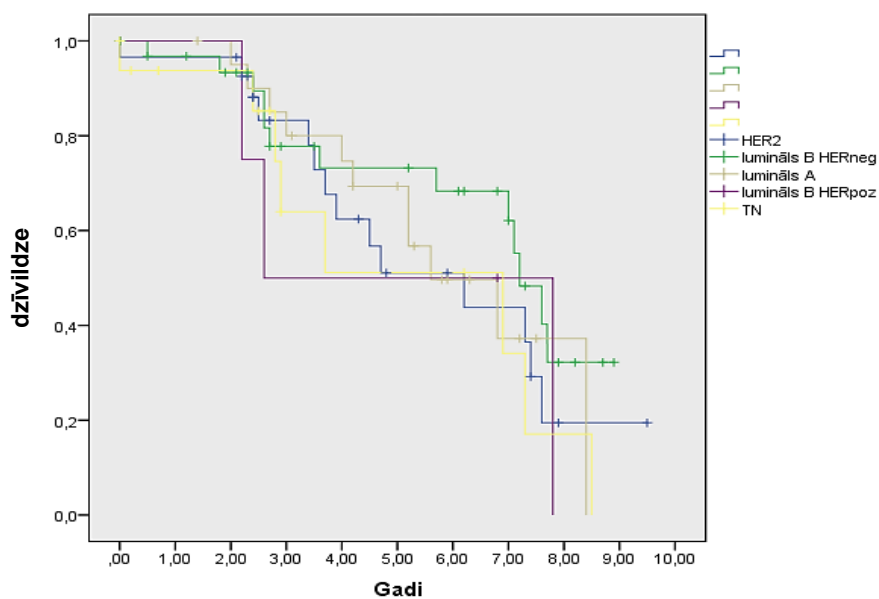
49. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēzi II stadijā, kurām tika veikta krūti saudzējošā operācija, dažādu krūts vēža molekulāro surogātapakštipu gadījumos (luminālais A, luminālais B HER-pozitīvs, luminālais B HER-negatīvs, HER2 un TN)

Pētījumā konstatējām, ka luminālā B HER pozitīvā MSA, kā arī HER-2 apakštipa gadījumā pacientēm ar krūts vēzi III stadijā, kurām bija veikta mastektomija, piecu gadu dzīvildze bija lielāka nekā tām pacientēm, kurām bija veikta krūti saudzējoša operācija (48.attēls, 49.attēls).

Pārējo molekulāro surogātapakštipu gadījumos nebija vērojamas piecu gadu dzīvildzes atšķirības atkarībā no veiktās krūts operācijas plašuma (ME vai KSO) (50. attēls, 51. attēls).



50. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēzi III stadijā, kurām tika veikta mastektomija, dažādu krūts vēža molekulāro surogātpakštipu gadījumos (luminālais A, luminālais B HER-positīvs, luminālais B HER-negatīvs, HER2 un TN)



51. attēls. Kopējā dzīvildze pacientēm ar krūts vēzi III stadijā, kurām tika veikta krūti saudzējošā operācija, dažādu krūts vēža molekulāro surogātpakštipu gadījumos (luminālais A, luminālais B HER-positīvs, luminālais B HER-negatīvs, HER2 un TN)

Pacientēm ar krūts vēzi IV stadijā kopējā dzīvildze atsevišķi netika vērtēta, jo kopējais pacienšu skaits bija mazs.

4. Diskusija

4.1. Situācijas raksturojums

Krūts vēzis (KV) ir visizplatītākā vēža lokalizācija sievietēm visā pasaulē (*American Cancer Society*, 2013) – tas ir apmēram 25% no visiem jaunatklātajiem vēža gadījumiem sievietēm (*Ferlay et al.*, 2013). Latvijā reģistrē vairāk nekā 1000 jaunu krūts vēža saslimšanas gadījumu gadā (apmēram 21% visu ļaundabīgo audzēju), katra desmitā Latvijas sieviete savas dzīves laikā saslimst ar krūts vēzi (SPKC, Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs). Arī sieviešu mirstības no ļaundabīgajiem audzējiem struktūrā krūts vēzis ieņem galveno vietu – no visiem ļaundabīgo audzēju izraisītiem nāves gadījumiem sievietēm ik gadu apmēram 15% gadījumu galvenais nāves cēlonis ir krūts vēzis. Eiropā, tostarp arī Latvijā, tas ir ne tikai biežākais nāves cēlonis sievietēm visu onkoloģisko slimību struktūrā, bet arī visbiežākais nāves iemesls sievietēm vecumā no 35 līdz 65 gadiem (SPKC, Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāze).

20. gadsimtam raksturīgas vairākas revolucionāras pārmaiņas pieejā KV ārstēšanai, ir mēģināts atrast ideālu terapiju, kura nodrošinātu optimālo kompromisu starp ārstēšanu, kas nebūtu nevajadzīgi kropļojoša, un ārstēšanu, kas nebūtu bīstami nepietiekama. Visas šīs pagājušajā gadsimtā notikušās pārmaiņas ārstēšanā balstījās uz klīniskajiem novērojumiem. Tikai 20. gadsimta beigās medicīnā, pateicoties sasniegumiem molekulārajā bioloģijā un bioķīmijā, radās izpratne par krūts vēža ģenētisko dabu, onkogēnu nozīmi, šūnu attīstības un mijiedarbības mehānismiem. Tika meklētas un pakāpeniski atrastas jaunas medikamentozās ārstēšanas iespējas, attīstījās arī staru terapija, tomēr ķirurģiskā ārstēšana joprojām ir palikusi galvenā metode KV, it īpaši agrīna KV, ārstēšanā. Lielu randomizētu pētījumu rezultātā notikusi tālākā ķirurģiskās ārstēšanas attīstība ir padarījusi operācijas saudzējošākas, uzlabojusi pacienta dzīves kvalitāti pēc operācijas, tomēr nespēj tālāk uzlabot izdzīvotības rezultātus (*Kaviani et al.*, 2013).

Pateicoties ķirurģiskās tehnikas attīstībai un 20. gadsimta beigās veiktajiem pētījumiem krūts saglabājoša ķirurģija un limfmezglus saglabājošas operācijas kombinācijā ar staru terapiju un medikamentozu ārstēšanu kļuva par standartu KV ārstēšanā. Un, kaut gan ķirurģiskā ārstēšana praktiski sasniedza minimāli iespējamus operāciju apjomus (minimāls audzēja rezekcijas apjoms, saudzējoša paduses ķirurģija), vēl nav pilnībā skaidrs, vai ir iespējams piemērot šo saudzējošo pieeju visiem audzējiem un pacientiem.

Tradicionāli uzskata, ka slimības lokāla izplatība ir galvenais faktors, kas nosaka lokālās kontroles drošību pēc krūts vēža operācijas. Atlases kritēriji krūts saglabāšanā ir saistīti ar tādiem faktoriem kā krūts audzēja izmērs, rezekcijas līniju stāvoklis, multicentriskums un mikrokalcinātu apjoms, kā arī ar iespēju veikt staru terapiju. Bioloģiskie faktori, piemēram, audzēja histoloģija,

histoloģiskās diferenciācijas pakāpe (*Grade*), estrogēnu receptoru, progesterona receptoru un HER2 receptoru statusu neuzskata par atlases faktoriem, izšķiroties starp KSA un mastektomiju (*Morrow et al., 2007*). Molekulārā profilēšana būtiski mainīja mūsu zināšanas par krūts vēzi, ir izdalīti vairāki KV molekulārie apakštipi (MA). Ārstēšanas rezultāti, tādi kā no slimības brīvā dzīvildze (*disease-free survival* (DFS)) un lokāli reģionālo recidīvu biežums ir atšķirīgs dažādu MA gadījumos. Kopš kļuva skaidrs, ka krūts vēzis faktiski ir ģenētiski atšķirīgu slimību grupa ar atšķirīgām prognozēm (*Sorlie et al., 2001*), ir būtiski mainījusies pieeja sistēmiskajai terapijai. Estrogēnu receptoru, progesterona receptoru un HER2 receptoru statuss ir galvenie faktori, kas nosaka adjuvantās terapijas izvēli.

Tālākie pētījumi apliecināja, ka, izmantojot tikai imunohistoķīmijas metodes un histopatoloģiskos kritērijus, krūts vēžus var iedalīt četros galvenajos tā saucamajos molekulārajos surogātipakštipos (MSA), kuri, lai gan nav pilnīgi identiski ar mikročipu metodēm noteiktajiem īstenajiem molekulārajiem apakštipiem, tomēr ir tiem ļoti līdzīgi (*Tischkowitz et al., 2007; Goldhirsch et al., 2011*). Šo molekulāro surogātipakštipu noteikšanas metodi kā ekonomiski efektīvu un plaši pieejamu rekomendēja izmantošanai klīniskajā praksē 2011. gada martā SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferencē, iedalot krūts vēzi četros galvenajos molekulārajos surogātipakštipos: *Luminal A* (luminālais A), *Luminal B* (luminālais B), *Triple negative* (trīskārši negatīvais) / *basal-like* (bazālajam līdzīgais) un *HER2 type* (HER2 hiperekspresija) (*Puig-Vives et al., 2013*). Pēc tam 2013. gadā nākošajā SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferencē tika koriģēti MSA definēšanas kritēriji.

Molekulāro apakštipu izmantošana terapijas izvēlē ir kļuvusi par standarta praksi. Pieejamajos literatūras avotos ir diezgan labi izpētīta molekulāro apakštipu saistība ar adjuvantās terapijas veidu un rezultātiem, prognozi un izdzīvotības datiem. Kaut gan lielākoties molekulāros apakštipus izmanto individuālu terapijas ieteikumu veidošanai atsevišķiem pacientiem, ir arī atsevišķi pētījumi par lokālu vai lokāli reģionālu recidīvu biežumu pēc KSO dažādu molekulāro apakštipu gadījumos (*Voduc et al., 2010; Meyers et al., 2011; Arvold et al., 2011; Morrow, 2013*).

Kaut gan lokālo un reģionālo recidīvu risks ir saistīts ar slimības dažādu bioloģisko agresivitāti, kas korelē ar KV MA, nav nekādu pierādījumu, ka plašāka operācija spētu samazināt šo risku (*Morrow, 2013*). No otras puses, ir pierādīts, ka efektīva sistēmiska terapija samazina lokāli reģionālo recidīvu biežumu (*Kiess AP et al., 2012*). Nav pierādījumu arī tam, ka KV MA ietekmē krūts saglabāšanas iespējas. Joprojām par absolūtām kontrindikācijām KSO ir atzītas pozitīvas rezekcijas līnijas pēc atkārtotām rezekcijām un nespēja veikt nepieciešamo staru terapiju (*Rutgers, 2013; Wood WC, 2013*). *Parker et al.* atzīmē, ka pat potenciāli agresīva TN MA gadījumā ir iespējama KSO (*Parker et al., 2010*).

Šajos darbos ir parādīts lokālo un lokāli reģionālo recidīvu biežums, bet nav salīdzināti izdzīvotības rezultāti katra MA ietvaros atkarībā no operācijas veida. Tādējādi literatūrā nav datu, vai un kā operācijas apjoms ietekmē izdzīvotību katra MA gadījumā.

Mūsu pētījumā iegūtie rezultāti parādīja krūts vēža dažādu histoloģisko formu un molekulāro surogātapakštipu sastopamību Latvijā, kā arī audzēja morfoloģisko īpašību korelāciju ar klīniskajiem rādītājiem. Pētījuma dati liecina, ka Latvijā molekulāro surogātapakštipu biežums atšķiras no vidējā pasaulē un līdzinās pieejamiem datiem no Baltijas reģiona.

Mūsu pētījuma rezultāti parādīja, ka molekulārie surogātapakštipi ir saistīti ar slimības prognozi, taču neietekmē ķirurģiskās ārstēšanās metodes izvēli.

4.2. Pētāmās grupas raksturojums

Mūsu pētījuma tika iekļauti dati par 588 slimniecēm ar primāri diagnosticētu krūts vēzi, kuras bija operētas Latvijas Onkoloģijas centrā laikā no 2003. gada 1. janvāra līdz 2012. gada 31. decembrim un par kurām bija pieejama visa tālākai analīzei nepieciešamā klīniski morfoloģiskā informācija, dati par saņemto terapiju un tālākās novērošanas dati. Uz 2013. gada 31. decembri īsākais novērošanas periods bija 12 mēneši pēc terapijas sākuma. Pētījuma dizains paredzēja vienādu pieeju KSO indikācijām, jo visas pacientes bija operējis viens ķirurgs – pētījuma autors, kas izslēdz indikāciju t.s. “migrāciju” atkarībā no operējošā ķirurga individuālajiem ieskatiem un preferencēm. Bez tam darba izpildes laiks paredzēja, ka 2011. gada marta SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferences rekomendācijas vēl nevarēja iespaidot operācijas veida izvēli, vismaz ne līdz 2011. gadam, un nevarēja ietekmēt 3–5 gadu dzīvildzi.

Pētāmā grupa bija salīdzinoši liela, literatūrā bija dati par lokālo recidīvu biežumu dažādu molekulāro apakštipu gadījumos, kuri bija iegūti pētījumos gan mazākās pacienšu grupās (489 pacientes (*Cyndi et al.*, 2008), 498 pacientes (*Millar et al.*, 2009)), gan lielākās (*Arvold et al.*, 2011; *Voduc et al.*, 2010).

Pētāmās grupas pacientes bija vecumā no 27 līdz 89 gadiem; vidējais vecums 57,11 gadi, standartnovirze (*standard deviation (SD)*) $\pm 12,35$; visvairāk pacienšu bija vecumā no 51 līdz 60 gadiem (27,4%), nedaudz mazāk – vecumā no 41 līdz 50 gadiem (24,2%) un no 61 līdz 70 gadiem (25,3%). Tas atbilst arī Latvijas Onkoloģijas centrā operēto pacienšu vidējam vecumam (*Srebnijs et al.*, 2011), un šis rādītājs arī atbilst saslimstībai ar KV dažādās vecuma grupās Latvijā (71,7% pacienšu bija vecumā no 40 līdz 69 gadiem) (SPKC, Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs).

Arī sadalījums pa stadijām aptuveni atbilst citiem Latvijā operēto slimnieču vidējiem datiem (*Abolins et al.*, 2012) – diagnozes uzstādīšanas brīdī tika konstatētas šādas krūts vēža stadijas:

0 stadija – 13 (2,2%) pacientēm, I stadija – 209 (35,5%) pacientēm, II stadija – 224 (38,1%) pacientēm, III stadija – 137 (23,3%) pacientēm, IV stadija – 5 (0,9%) pacientēm. Līdzīgi sadalījās arī, piemēram, Latvijas Onkoloģijas centrā 2005. gadā operētās pacientes – 582 pacientēm ar krūts vēzi diagnozes uzstādīšanas brīdī tika konstatētas šādas slimības stadijas (*Srebnij et al.*, 2011): 0 stadija – 16 (2,7%) pacientēm, I stadija – 190 (32,6%) pacientēm, II stadija – 265 (45,5%) pacientēm, III stadija – 101 (17,4%) pacientēm, IV stadija – 10 (1,7%) pacientēm. Tomēr salīdzinājumā ar sadalījumu visu saslimušo pacienšu vidū IV stadijas īpatsvars izteikti atšķīrās (0,9% pētāmajā grupā un 10,1% no 2011. gadā diagnosticētajiem audzējiem) (SPKC, Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs), jo pētījumā bija iekļautas tikai operētās pacientes.

Hormonpozitīvus audzējus konstatēja 451 (76,7%) pacientei (luminālais A un B apakštīps kopā). No tām ER-pozitīvas bija 425 (72,3%) pacientes, bet PR-pozitīvas 378 (64,3%) pacientes. Dažādu autoru pētījumos dati par hormonpozitīvu audzēju īpatsvaru ir atšķirīgi. Pēc literatūras datiem, ER-pozitīvi ir 55–80% krūts vēžu (tikai luminālie A un B molekulārie apakštīpi, jo HER2 un trīskārši negatīvais molekulārais apakštīps ir hormonnegatīvi pēc definīcijas). Par hormonpozitīviem uzskata visus audzējus, kam vismaz 1% šūnu demonstrē ER vai PR ekspresiju (*Carey et al.*, 2006; *Hammond et al.*, 2010; *Lim et al.*, 2012).

HER2 hiperekspresija tika konstatēta 124 pacientēm (21,1%), kas atbilst literatūras datiem (12–25%) (*Carey et al.*, 2006; *Lim et al.*, 2012): 47 pacientēm bija HER2 molekulārais apakštīps, 77 pacientēm – luminālais B molekulārais apakštīps.

Ķirurģiskā ārstēšana joprojām paliek galvenā krūts vēža ārstēšanas metode. Laika gaitā mastektomiju un krūts saudzējošo operāciju savstarpējās proporcijas pakāpeniski mainījās – 20. gadsimta 70. gados mastektomijas praktiski tika veiktas 100% pacienšu, bet 21. gadsimta sākumā jau mazāk nekā pusei krūts vēža pacienšu (*Spitale et al.*, 2009). Specializētajās klīnikās krūts vēža I stadijas gadījumos KSO tiek veiktas vairāk nekā 70% pacienšu (*Hoover et al.*, 2011; *Chagpar et al.*, 2012). Mūsu pētījumā noskaidrojās, ka mastektomija bija veikta biežāk nekā KSO (attiecīgi 313 (53,2%) un 275 (46,8%)). Tomēr jāatzīmē, ka šis KSO īpatsvars neatspoguļo visai attīstītajai pasaulei, t.sk. arī Latvijai, raksturīgās tendences krūts saudzējošās ķirurģijas attīstībā. Pēdējos gados KSO tika veiktas ievērojami biežāk, tā desmit gadu laikā pētāmajā grupā KSO biežums palielinājās no 28,3% 2002. gadā līdz 58,9% 2012. gadā. Bet retrospektīvajos pētījumos ME un KSO proporcija parasti ir līdzīga mūsu rezultātiem, piem., *El Saghir et al.* pētījumā KSO bija veikta 45,9% un ME 54,1% pacientu no 488 pacientiem, bet *Wiechmann et al.* pētījumā attiecīgi 41% un 59% pacientu.

Lai gan 343 pacientēm (58,3%) no 588 nekonstatēja audzēja izplatību reģionālajos limfmezglos (N0), tomēr lielākajai daļai pacienšu – 386 pacientēm (65,6%) – bija veikta

limfadenektomija (LAE). Šī šķietamā disproporcija saistīta ar to, ka Latvijas Onkoloģijas centrā sargmezglu biopsija tika ieviesta 2002. gadā un sākotnēji tika veikta atsevišķos gadījumos, turklāt metodes aprobācijas laikā limfadenektomiju (LAE) veica visām pacientēm neatkarīgi no histoloģiskās izmeklēšanas rezultāta. Līdzīgs sargmezgla biopsijas un limfadenektomijas biežums ir aprakstīts arī citos retrospektīvajos pētījumos (*Kim et al.*, 2006). Arī paduses ķirurģijā bija vērojamas saudzējošas tendences: SMB Latvijā pirmo reizi tika veikta 2002. gadā – 4 pacientēm pētāmajā grupā, bet 2012. gadā tā veikta jau 64,2% pacienšu; paduses limfadenektomija 2002. gadā tika veikta 91,7% pacienšu, bet 2012. gadā vairs tikai 53,7% pacienšu, pie tam no 2012. gadā operētajām 95 pacientēm metastāžu limfmezglos nebija (N0) 49 pacientēm (51,6%), SNB bija veikta 61 pacientei (64,2%) un LAE – 51 pacientei (53,7%) (17 – pēc SNB), kas atbilst SMB veikšanas mūsdienu tendencēm un starptautiskām rekomendācijām (*Kim et al.*, 2006; *Janni et al.*, 2014; *Lyman et al.*, 2014).

4.3. Krūts vēža histoloģiskie un molekulārie apakštipi

Krūts vēzi var iedalīt bioloģiski un klīniski nozīmīgās apakšgrupās atkarībā no histoloģiskās diferenciācijas pakāpes (*Grade*) (*Elston & Ellis*, 1991) un histoloģiskā tipa (*Ellis et al.*, 2003). Histoloģiskās diferenciācijas pakāpes (*Grade*), kas atspoguļo audzēja agresivitāti (*Elston & Ellis*, 1991), ir iekļautas vairākos prognostiskos algoritmos, piemēram, Notingemas (*Nottingham*) prognostiskā indeksa aprēķināšanā (*Mook et al.*, 2009), kas dod iespēju precizēt krūts vēža terapijas veidu. Histoloģiskais tips savukārt atspoguļo audzēja augšanas modeli. Krūts adenokarcinomu histoloģisko daudzveidību jau sen ir aprakstījuši patologi, dalot tās histoloģiskajos tipos. Visizplatītākais krūts vēža veids ir t.s. neprecizēta invazīva vadu karcinoma (*invasive ductal carcinoma, not otherwise specified* (IDC-NOS)) jeb nespeciāla tipa (*of no special type* (NST)) invazīva vadu karcinoma (IDC-NST) (*Ellis et al.*, 2003), kuras diagnozi uzstāda pēc izslēgšanas principa, – tās ir adenokarcinomas, kam nepiemīt pietiekamas specifiskas īpašības, lai pamatotu to piederību kādam noteiktam speciālam tipam. Īpaša veida (*of special type*) krūts invazīvas karcinomas veido līdz 25% visu krūts vēžu. Pasaules Veselības organizācijas Audzēju histoloģiskās klasifikācijas jaunākajā izdevumā atzīts, ka pastāv vismaz 17 atšķirīgi īpašie histoloģiskie tipi (*Ellis et al.*, 2003). Jāatzīmē, ka audzēja histoloģiskās diferenciācijas pakāpe un histoloģiskais tips sniedz savstarpēji papildinošu informāciju (*Rakha et al.*, 2010), piemēram, histoloģiskās diferenciācijas pakāpe nosaka katra krūts vēža veida prognostiskās apakšgrupas, bet daži histoloģiskie tipi, kam pēc definīcijas ir salīdzinoši laba prognoze, vienmēr ir augstu diferencēti (*well-differentiated s. low-grade*), piemēram, medulāras karcinomas (*Ellis et al.*, 2003).

Pacientiem ar, piemēram, tubulāru karcinomu, izdzīvotības rādītāji ir tuvu normālam dzīves ilgumam (*Rakha et al.*, 2010).

Savā pētījumā mēs pārskatījām krūts vēža iedalījumu histoloģiskos apakštīpos un molekulāros surogātapakštīpos un to klīniski morfoloģiskās īpašības un prognozi. Krūts vēža histoloģiskais apakštīps bija noteikts 561 pacientei. Lielākajai daļai – 410 pacientēm (76,65%) bija konstatēts invazīvs neprecizēts invazīvs vadu vēzis (IDC-NOS). Otrs biežāk sastopamais histoloģiskais apakštīps bija lobulāra karcinoma – 81 pacientei (14,4%). Visi pārējie histoloģiskie apakštīpi kopā veidoja tikai 8,95%, no tiem tubulolobulāru karcinomu konstatēja 23 pacientēm (4,03%), medulāru karcinomu – 14 pacientēm (2,31%), un citus reti sastopamus vadu vēža histoloģiskos variantus (tubulāru, kribriformu, mucinozu, papilāru, apokrīnu karcinomu) kopumā atrada tikai 13 pacientēm (2,45%). Mūsu pētījuma rezultāti labi korelē ar citu pieejamo informāciju par krūts vēža dažādu histoloģisko tipu īpatsvaru sievietēm Latvijā: citas Latvijas slimnīcas – P.Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas pētījumā par 383 pacientēm ar krūts vēzi duktdāla karcinoma bija konstatēta 79,4% pacienšu, lobulāra karcinoma – 13,3% un visi pārējie krūts vēža histoloģiskie tipi – 7,3% pacienšu (*Abolins*, 2012). Pēc citu literatūras avotu datiem, duktdālas karcinomas sastopamas 50–80% gadījumu, lobulāras karcinomas – 5–15%, tubulolobulāras 2–16%, medulāras karcinomas 1–7% gadījumu (*Carey et al.*, 2006; *Hammond et al.*, 2010; *Lim et al.*, 2012).

Mūsu pētījums parādīja dažādiem krūts vēža histoloģiskajiem tiptiem piemītošo klīniski patoloģisko īpašību būtiskas atšķirības. Vislielākajā – neprecizētu invazīvu duktdālu karcinomu (*invasive ductal carcinomas, not otherwise specified* (IDC-NOS)) grupā (76,7% gadījumu) pacienšu vidējais vecums bija lielāks nekā pacientēm ar medulāru karcinomu, bet mazāks nekā pacientēm ar citiem īpašiem duktdālas karcinomas paveidiem un lobulāru karcinomu. Līdzīgus datus par vecuma kategorijām atrodam Norvēģijas ziņojumā (*Albrektsen et al.*, 2010). Arī citi autori atzīmē, ka neprecizēta histoloģiskā tipa audzēji ir lielāka izmēra nekā reti sastopamie duktdālas karcinomas histoloģiskie tipi (*Ellis et al.*, 2003; *Louwman et al.*, 2007).

Neprecizētu invazīvu duktdālu karcinomu (ICD) vidējais izmērs bija ievērojami lielāks par īpašo duktdālas karcinomas histoloģisko tipu audzēju vidējo izmēru, līdzīgs lobulāras karcinomas vidējam izmēram, bet ievērojami mazāks nekā tubulolobulārai karcinomai, kas atbilst literatūrā atrodamiem datiem (*Rakha et al.*, 2010).

Medulāras karcinomas parasti ir zemu diferencētas (*poorly differentiated s. high-grade*), bet tām nav raksturīga agresīva slimības norise, resp., medulāro karcinomu šūnas pēc izskata ir agresīvas, patoloģiski ļoti izmainītas vēža šūnas, bet neuzvedas kā tādas. Medulārs vēzis neaug ātri un parasti neizplatās ārpus krūts uz limfmezgliem. Šiem audzējiem nav raksturīga

multicentriska augšana. Tādēļ tie parasti ir vieglāk ārstējami nekā cita tipa krūts vēzis (*Park et al.*, 2013; *Cao et al.*, 2013). Medulārs vēzis bieži ir saistīts ar BRCA1 mutāciju un ģimenes krūts vēzi un biežāk mēdz būt gados jaunām sievietēm (*Mangia et al.*, 2011), viņš biežāk ir HR-negatīvs un pārsvarā pieder pie HER2 molekulārā apakštipa vai trīskārši negatīvā (TN) molekulārā apakštipa, tomēr prognoze nav sliktāka kā invazīvas ductālas karcinomas gadījumā (*Park et al.*, 2013; *Mangia et al.*, 2011).

Arī mūsu pētījumā pacientes ar medulāro karcinomu bija gados jaunākas, ar lielāku audzēja izmēru un augstāku Ki-67 proliferācijas indeksu un labvēlīgāku histoloģiskās diferenciacijas pakāpi (*Grade*) salīdzinājumā ar citiem histoloģiskajiem tiptiem ($p < 0,001$). Turklāt medulārajai karcinomai pārsvarā bija negatīvs hormonreceptoru statuss un metastāzes sargmezglos tika konstatētas biežāk nekā citu histoloģisko tipu gadījumos ($p < 0,0001$). Pacientēm ar medulāro karcinomu pārsvarā bija veiktas KSO (78,6%), kas ir pārliecinoši biežāk nekā citiem apakštipiem ($p < 0,0001$), kas arī atbilst literatūras datiem (*Park et al.*, 2013; *Cao et al.*, 2013).

Pacientēm ar citiem vadu vēža histoloģiskajiem tiptiem (tubulāru, kribriformu, mucinozu, papildāru, apokrīnu karcinomu) bija lielāks vidējais vecums, mazāks audzēja izmērs, proliferācijas indekss un stadija un tie pārsvarā bija labi diferencēti audzēji (*Grade I*) salīdzinājumā ar citām grupām ($p < 0,01$). Šo audzēju gadījumos KSO bija veiktas biežāk (61,5%) nekā citu histoloģisko tipu gadījumos (izņemot medulāro karcinomu). Arī pēc literatūras datiem speciālajiem vadu vēža histoloģiskajiem tiptiem ir raksturīgas prognostiski labvēlīgākas klīniski morfoloģiskās pazīmes (*Mangia et al.*, 2011; *Liu et al.*, 2013).

Pacientēm ar tubulolobulāro vēzi bija lielāks audzēja vidējais lielums un raksturīgas biežākas metastāzes sargmezglos un reģionālajos limfmezglos nekā citās grupās ($p < 0,001$). Bez tam pacientēm ar tubulolobulāro karcinomu mastektomija bija veikta biežāk nekā citās grupās ($p < 0,01$).

Pacientēm ar lobulāro karcinomu bija vismazākais sargmezglu metastāžu risks salīdzinājumā ar citām grupām ($p < 0,01$). Pēc literatūras datiem, lobulāra (daiviņu) karcinoma biežāk ir multicentriska, HER2-negatīva un ar zemāku proliferācijas indeksu nekā invazīvs vadu vēzis (*Biglia et al.*, 2013).

Agrāk uzskatīja, ka atšķirīgas krūts vēža histoloģiskās formas ir radušās no atšķirīgām mikroanatomiskām normālas krūts struktūrām, bet šo teoriju apstrīdēja *Wellings et al.* (1975), kurš pierādīja, ka lielākā daļa invazīvo krūts vēžu un to *in situ* prekursoru ir cēlušies no terminālas ductolobulāras vienības neatkarīgi no histoloģiskā tipa (*Wellings et al.*, 1975). Jāuzsver, ka termini "vadu karcinoma" un "lobulāra karcinoma" nebūt nenozīmē histogēnēzes vai izcelsmes vietni krūšu vadu sistēmā – šie histoloģiskie tipi definēti, pamatojoties uz viņu dažādajiem arhitektonikas

modeļiem, citoloģiskajām īpatnībām un histoloģiskajiem profiliem (*Yerushalmi et al.*, 2009), uz ko tad arī ir balstīta krūts vēža tradicionālā histoloģiskā klasifikācija, tomēr šīs klasifikācijas prognostiskā nozīme ir diezgan ierobežota. Audzējiem ar identisku histoloģisko tipu, histoloģiskās diferenciacijas pakāpi (*Grade*) un stadiju var būt ļoti atšķirīgas atbildes uz terapiju un terapijas iznākumi, un tā rezultātā dažām pacientēm saņemtā ārstēšana var būt pārmērīga vai nepietiekama.

Jaunas molekulārās izmeklēšanas metodes ļāva visus audzējus dalīt atbilstoši jaunai – molekulārai – klasifikācijai. Molekulāro apakštīpu noteikšana sniedz iespēju individuālāk izvēlēties terapiju katram pacientam.

Veicot molekulāros pētījumus ar mikročipu metodēm, atklājās, ka dažādi audzēju histoloģiskie tipi atšķirīgi korelē ar dažādiem molekulārajiem apakštīpiem.

Konstatēja, ka īpašie IDC tipi ir daudz viendabīgāki un bieži atbilst kādam noteiktam molekulārajam apakštīpam. Piemēram, tubulāra karcinoma un parasta invazīva lobulāra karcinoma pārstāv līdzīgus gēnu ekspresijas modeļus un pārsvarā atbilst luminālajam fenotipam, bet pleomorfo invazīvo lobulāro karcinomu grupa un apokrīnie audzēji parasti nepieder pie luminālajiem molekulārajiem apakštīpiem. Savukārt ER-pozitīvo mikropapilāro un mucinozo audzēju profili atšķiras no ER-pozitīvo IDC (NOS) gēnu ekspresijas profiliem. Neuroendokrīnās un mucinozās karcinomas pieder luminālajiem molekulārajiem apakštīpiem. Klasiska lobulārā un mikropapilārā karcinoma visbiežāk pieder luminālajiem vai HER2 fenotipiem (*Marchio et al.*, 2008; *Lacroix-Triki et al.*, 2010).

Arī mūsu pētījumā ir novērota korelācija starp krūts vēža molekulāro surogātapakštīpu un histoloģisko apakštīpu. Lobulārā un tubulolobulārā karcinoma pārsvarā bija luminālā molekulārā surogātapakštīpa – biežāk B nekā A, turklāt lobulārā karcinoma retāk bija trīskārši negatīvā apakštīpa (TN), bet tubulolobulārā – nevienā gadījumā nebija HER2 tipa. Reti sastopamie vadu vēža histoloģiskie varianti, tādi kā tubulāra, kribriforma, mucinoza, papilāra, apokrīna karcinoma, bija galvenokārt luminālā A apakštīpa.

Medulārs vēzis bija pārsvarā HER2 (35,7%) un TN apakštīpa (42,9%). *Caldarella et al.* (2013) parādīja, ka histoloģisko tipu sadalījums būtiski atšķiras starp molekulārajiem apakštīpiem; pēc viņa datiem, medulārās karcinomas bija pārsvarā trīskārši negatīva molekulārā apakštīpa (*Caldarella et al.*, 2013). Turpretī *Ishikawa et al.* (2011) pierādīja, ka medulāra karcinoma var būt ne tikai trīskārši negatīvā (TN), bet arī luminālā apakštīpa (*Ishikawa et al.*, 2011). Mūsu iegūtie dati vairāk atbilst *Ishikawa et al.* (2011) (*Ishikawa et al.*, 2011) datiem, kas apstiprina, ka medulārās karcinomas pārstāv ne tikai trīskārši negatīvo, bet arī HER2 un luminālo B molekulāro surogātapakštīpu.

Mūsu pētījums parādīja, ka trīskārši negatīvs krūts vēzis visvairāk bija raksturīgs medulārai karcinomai (42,9% no visiem medulāriem audzējiem); tomēr TN apakštīps bija vērojams arī dažām neprecizētām vadu karcinomām (16,3%), tubulolobulāram vēzim (17,4%), ļoti reti sastopamajai lobulārajai karcinomai (4,6%) un citu histoloģisko apakštīpu gadījumos. Nesen pierādīts, ka trīskārši negatīvais vēzis ir neviendabīga slimība un dažādiem TN audzēju histoloģiskiem tipiem ir atšķirīga uzvedība un sadalījums pēc vecuma (*Dreyer et al.*, 2013; *Montagna et al.*, 2013). Arī mūsu pētījums apstiprināja, ka TN molekulārais surogātapakštīps ir raksturīgs ne tikai medulārajai karcinomai, bet arī citām histoloģiskajām krūts vēža formām.

Šie rezultāti liecina, ka histoloģiskās pazīmes, kas ir raksturīgas īpaša veida IDC apakštīpiem, atspoguļo konkrētas molekulāras konfigurācijas un nosaka to piederību konkrētam molekulārajam apakštīpam atšķirībā no IDC NOS audzējiem, kuri parasti pieder dažādiem molekulāriem apakštīpiem (*Tamimi et al.*, 2008; *Weigelt et al.*, 2008). Arī mūsu rezultāti pierādīja, ka IDC NOS sadalījums molekulārajos apakštīpos ir pilnīgi analogisks visu krūts vēžu histoloģisko tipu vidējam sadalījumam.

Tika konstatētas atšķirības starp molekulārajiem apakštīpiem ne tikai histoloģiskās struktūras, bet arī klīniski morfoloģiskā raksturojuma (pazīmju) ziņā.

Mūsu pētījumā konstatētais luminālā A molekulārā surogātapakštīpa raksturojums pilnīgi atbilst literatūrā minētajam (*Voduc et al.*, 2010; *Carey*, 2013; *Koboldt et al.*, 2012; *Metzger-Filho et al.*, 2013; *Rakha et al.*, 2011): pacientēm bija lielāks vidējais vecums, mazāks audzēja izmērs un retāk novērojamas metastāzes reģionālajos limfmezglos nekā citu molekulāro surogātapakštīpu gadījumos.

Luminālā B molekulārā surogātapakštīpa audzējam bija lielāks G (*high-grade*) vai Ki-67 proliferācijas indekss, lielāks audzēja izmērs un biežāk novērojama metastāžu attīstība reģionālajos limfmezglos, kas saistās ar potenciāli sliktāku prognozi salīdzinājumā ar luminālo A molekulāro apakštīpu (*Voduc et al.*, 2010; *Carey*, 2013; *Koboldt et al.*, 2012; *Metzger-Filho et al.*, 2013; *Rakha et al.*, 2011).

Mūsu pētījuma dati apstiprināja, ka pacientēm ar HER-2 un TN krūts vēža molekulāro surogātapakštīpu klīniski patoloģiskās īpašības atšķīrās no luminālajam A un luminālajam B apakštīpam raksturīgajām īpašībām. Pacientēm ar HER2 un TN vēža molekulāro surogātapakštīpu bija lielāks audzēja vidējais izmērs un zemāka audzēja diferenciācija (*high-grade s. poorly differentiated*). Jāatzīmē, ka audzēja izmērs korelē ar slimības stadiju tikai TN MSA gadījumā, un korelācija starp audzēja izmēru un histoloģiskās diferenciācijas pakāpi (*Grade*) tika konstatēta tikai luminālā A molekulārā surogātapakštīpa gadījumā.

Pacienšu vecums un audzēja lielums pacientēm ar luminālo A apakštipu ievērojami atšķirās no pacientēm ar luminālo B un HER-2 tipa molekulāro surogātipakštipu.

Daudzos pētījumos ir atzīmēts, ka pacientēm ar TN apakštipu bieži ir mazāks vidējais vecums nekā pacientēm ar citiem molekulārajiem apakštipiem (*Carey et al., 2006; Nielsen et al., 2004; Goldhirsch et al., 2011; Perou et al., 2000*). Mūsu pētījumā zemāks vidējais vecums bija pacientēm ar HER-2 molekulāro surogātipakštipu, un tas korelē ar to pētījumu rezultātiem, kuros pierādīts, ka arī HER-2 molekulārais apakštips ir raksturīgs gados jaunām pacientēm (*Onitilo et al., 2009; Shomaf et al., 2013*).

Mūsu rezultāti atbilst arī nesen publicētiem pētījumu secinājumiem, ka neliela izmēra, augstu diferencēti audzēji bez izplatības uz paduses limfmezgliem ar lielāku varbūtību pieder luminālajiem HER2-negatīvajiem apakštipiem, bet lielāka izmēra zemu diferencēti audzēji ar metastāzēm paduses limfmezglos visbiežāk pieder TN un HER2-pozitīvajam molekulārajam apakštipam, turklāt lielāks izmērs visbiežāk ir TN molekulārā apakštīpa audzējiem (*Castaneda et al., 2012; Fernández et al., 2012*).

Mūsu pētījumā netika konstatēta atšķirība metastazēšanās biežumā sargmezglos dažādu molekulāro surogātipakštipu audzējiem. Tomēr pacientēm ar luminālo A un luminālo B molekulāro apakštipu kopumā N0 stadija bija sastopama biežāk (attiecīgi 61,7% un 57,6% gadījumu) nekā pacientēm ar HER-2 apakštipu. Savukārt N1 stadija visbiežāk tika konstatēta pacientēm ar TN molekulāro surogātipakštipu.

Ir novērojumi, ka abiem – luminālajam A un luminālajam B – molekulārajiem apakštipiem ir raksturīgs lielāks metastāžu attīstības risks sargmezglos nekā TN molekulārā apakštīpa gadījumā, bet HER2 molekulārā apakštīpa gadījumā metastāžu attīstības risks sargmezglos nav augstāks kā TN molekulārā apakštīpa gadījumā (*Zhou et al., 2012*). Mūsu pētījuma rezultāti atbalsta šo novērojumu un parāda, ka HER2 molekulārā apakštīpa gadījumā audzēja lielākais vidējais izmērs nekorelē ar pozitīvu sargmezglu statusu.

Gluži pretēji, ir aprakstīts, ka tikai pacientēm ar HER2-pozitīviem vai ER-pozitīviem molekulārajiem apakštipiem audzēja lielums ir galvenais noteicošais faktors metastāžu attīstībai paduses limfmezglos. Audzējiem, lielākiem par 30 mm, sargmezglu biopsijas materiālos ir pierādīts, ka metastāzes paduses limfmezglos attīstās mazāk nekā 30% pacienšu TN molekulārā apakštīpa gadījumā un vairāk nekā 50% pacienšu pārējo triju molekulāro apakštīpu gadījumos (*Wang et al., 2012*). Mūsu pētījuma rezultāti atbilst citu pētījumu rezultātiem, kas liecina, ka ne luminālā B un HER2 molekulārā apakštīpa, bet gan luminālā A un TN molekulārā apakštīpa gadījumā audzēja izmērs korelē ar pozitīvu sargmezglu statusu (*Srebnij et al., 2011; El Saghir et al., 2014; Kim et al., 2006; Janni et al., 2014; Lyman et al., 2014; Ellis et al., 2003*).

Ir atklāts, ka molekulāro apakštīpu sadalījums atšķiras arī atkarībā no ģeogrāfiskā reģiona. Vairākos pētījumos tika novērtēts dažādu molekulāro apakštīpu klīniski patoloģiskais raksturojums, un izrādījās, ka ir ievērojamas atšķirības starp dažādiem ģeogrāfiskajiem reģioniem un etniskajām grupām (*El Fatemi et al.*, 2012; *Carey et al.*, 2006; *Nielsen et al.*, 2004).

Jāatzīmē, ka Baltijas valstu dati par molekulāro apakštīpu sadalījumu savstarpēji sakrīt, bet atšķiras no augšminētajiem citu reģionu datiem. Mūsu pētījumā luminālais A molekulārais surogātapakštīps tika konstatēts 37,8% pacienšu, luminālais B – 38,9%, HER2 apakštīps – 8,0% un TN – 15,3% pacienšu (*Srebnij et al.*, 2011). P.Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas pētījumā konstatēts ļoti līdzīgs sadalījums: luminālais A molekulārais surogātapakštīps tika konstatēts 39,9% pacienšu, luminālais B-HER-negatīvais – 32,6%, luminālais B-HER-pozitīvais – 6,3% (kopā 36,9%), HER2 apakštīps – 8,4% un TN – 12,8% pacienšu (*Abolins*, 2012). Lietuvas pētījumu rezultāti arī demonstrē līdzīgu molekulāro apakštīpu sadalījumu: luminālais A molekulārais apakštīps tika konstatēts 33,3% pacienšu, luminālais B-HER-negatīvais – 27,3%, luminālais B-HER-pozitīvais – 15,2% (kopā 42,4%), HER2 apakštīps – 6,1% un TN – 18,2% pacienšu (*Laurinavicius et al.*, 2012). Pieejamā literatūrā nav datu par MA sadali Igaunijā un Krievijā, bet ir dati no citām kaimiņvalstīm – Somijas, Polijas un Zviedrijas, kuru rezultāti nekorelē ar mūsu datiem un vairāk atbilst vidējiem literatūras datiem, ka luminālais A konstatējams vidēji 42–59% gadījumu, luminālais B – tikai 6–19%, HER2 apakštīps – 14–20% un TN – 7–12% gadījumu (*Voduc et al.*, 2010; *Carey et al.*, 2006; *Bhargava et al.*, 2009; *Engström et al.*, 2013; *Sihto et al.*, 2008; *Yang et al.*, 2007).

Pēc citu autoru datiem var secināt, ka vairumā Eiropas valstu un ASV visbiežāk sastopamais molekulārais apakštīps ir luminālais A (šajos pētījumos Baltijas valstu dati nav iekļauti), un luminālā B audzēji ir biežākais krūts vēža molekulārais apakštīps Ziemeļāfrikā (*Dreyer et al.*, 2013; *El Fatemi et al.*, 2012; *Wang et al.*, 2010; *Weigelt et al.*, 2010). Tādējādi mūsu dati apstiprina pierādījumus, ka krūts vēža paveidi ir izplatīti nevienmērīgi atkarībā no valsts, rases vai etniskās piederības.

4.4. Pacienšu kopējā dzīvildze un no slimības brīvā dzīvildze atkarībā no krūts vēža molekulārajiem surogātapakštīpiem

Ilgtermiņa dzīvildze (*long-term survival*) ir visobjektīvākais terapijas efektivitātes rādītājs. Galvenais nāves iemesls krūts vēža slimniekiem ir attālo metastāžu attīstība (sistēmisks recidīvs) pēc terapijas saņemšanas (*Millar et al.*, 2009; *Tevaarwerk et al.*, 2013).

Protams, lokālai kontrolei pēc ķirurģiskas ārstēšanas arī ir liela nozīme slimības prognozē, bet noteicošais faktors pacientu izārstēšanā tomēr ir sistēmiska recidīva novēršana (*Dent et al.*,

2014). Lokālam, it īpaši vēlīnam, recidīvam nav tik lielas prognostiskas nozīmes kā sistēmiskam recidīvam, kaut gan lielākai pacienšu daļai ar agrīnu lokālu recidīvu tam arī ir slikta prognostiska nozīme kā sistēmiska recidīva prekursoram (*Montagna et al., 2012; Anderson et al., 2009*).

Kā jau tika minēts, KV ir neviendabīga slimība ne tikai no histopatoloģijas viedokļa, bet arī atbildes uz terapiju, metastātiskā potenciāla un iznākumu ziņā (*Sorlie et al., 2001*). Pašreizējās ārstēšanas vadlīnijas joprojām ir balstītas uz histoloģiskās diferenciacijas pakāpi (*grade*), audzēja izmēru, limfmezglu stāvokli, hormonreceptoru un cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 (HER2) statusu un Ki-67 proliferācijas indeksu (*Cadoo et al., 2013*). Jaunākajās publikācijās ir apstiprināts, ka atbilstoši visiem šiem parametriem audzējus var grupēt molekulārajos apakštipos, un ir pierādīts, ka molekulārie apakštipi atšķiras arī pēc audzēja reakcijas uz terapiju un pēc iznākuma, un tos var izmantot klīniskajos pētījumos un praksē (*Blows et al., 2010; 2010; Dawood et al., 2011*). Daži autori uzskata, ka molekulāro apakštipu prognostiskā vērtība ir atkarīga no pacienta vecuma, audzēja stadijas un histoloģiskās diferenciacijas pakāpes (*Puig-Vives et al., 2013; Arvold et al., 2011; Courdi et al., 2010*). Tādējādi krūts vēža molekulārie apakštipi var sniegt papildu prognostisku informāciju par pacientu ārstēšanas iznākumu.

Pēc literatūras datiem, molekulārie apakštipi ir svarīgs prognostisks faktors gan atbildei uz terapiju, gan izdzīvotības un sistēmiska recidīva (attālo metastāžu) attīstības rādītājiem (*Castaneda et al., 2012; Fernández et al., 2012; Zhou et al., 2012; Wang et al., 2012; Sanpaolo et al., 2011*). Mūsu pētījumā iegūtie rezultāti arī apstiprināja, ka kopējā dzīvildze un no slimības brīvā perioda ilgums ir saistīts ar audzēja molekulāro apakštipu.

Mūsu rezultāti iegūti, analizējot krūts vēža sadalījumu molekulārajos surogātipos atbilstoši 2011. gada XII SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferencē (*12th St. Gallen Consensus Conference on Early Breast Cancer*) sniegtajām rekomendācijām molekulāro surogātipu noteikšanā, bet, tā kā darba veikšanas laikā 2013. gada martā notika XIII SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konference, kurā tika izstrādātas jaunas rekomendācijas molekulāro surogātipu noteikšanā, veikta arī papildu analīze pēc jaunajiem 2013. gada kritērijiem, lai pārlicinātos, vai jaunās rekomendācijas principiāli nemaina statistiskās analīzes rezultātus.

Kopējā dzīvildze (*overall survival (OS)*) pacientēm ar luminālo A un luminālo B apakštipu mūsu pētījumā statistiski ticami neatšķiras, līdzīgus rezultātus apraksta arī citi autori (*Engström et al., 2013*), kaut gan biežāk pētījumos ir atzīmēts, ka dzīvildzes rezultāti luminālā A molekulārā apakštipa gadījumā ir labāki nekā luminālā B gadījumā (*Dawood et al., 2011; Prat et al., 2011; Su et al., 2011*). Daži autori atzīmē, ka sliktāka dzīvildze ir tikai pacientēm ar luminālo B HER-

pozitīvo apakštipu, un nav atšķirību starp luminālo A un luminālo B HER-negatīvo apakštipu (Puig-Vives et al., 2013).

Tomēr visos pētījumos atzīmēts, ka pacientēm ar HER2 un TN audzēju molekulārajiem apakštipiem kopējā dzīvildze ir mazāka nekā pacientēm ar luminālo A un luminālo B apakštipu (Zhou et al., 2012; Wang et al., 2012; Onitilo et al., 2009; Shomaf et al., 2013; Blows et al., 2010; Dawood et al., 2011; Sanpaolo et al., 2011; Puig-Vives et al., 2013; Engström et al., 2013; Prat et al., 2011; Su et al., 2011). Mūsu pētījumā vislabākie trīs gadu dzīvildzes rezultāti ir luminālā A gadījumā, mazāka trīs gadu dzīvildze ir luminālā B, tad HER2-pozitīva apakštipa gadījumā un vissliktākā – TN molekulārā surogātipakštipa gadījumā. Piecu gadu dzīvildze bija viszemākā pacientēm ar TN apakštipu, kas īpaši krasi samazinājās pēc trim gadiem; tomēr pacientēm ar luminālo A, luminālo B un HER2 apakštipu piecu gadu dzīvildze būtiski neatšķiras.

Analizējot no slimības brīvo dzīvildzi (*disease-free survival* (DFS)), konstatējām, ka pacientēm ar luminālo A un luminālo B apakštipu tā būtiski neatšķiras, tomēr pacientēm ar HER2 un TN apakštipu bezrecidīva periods bija būtiski mazāks nekā pacientēm ar luminālo A un luminālo B apakštipu, kas arī atbilst literatūras datiem (Sanpaolo et al., 2011; Park et al., 2012; Montagna et al., 2012).

4.5. Kopējā dzīvildze un no slimības brīvā dzīvildze atkarībā no operācijas veida pacientēm ar dažādiem krūts vēža molekulārajiem surogātipakštipiem

Literatūrā ir atrodami daudzu pētījumi dati par dzīvildzes rezultātiem dažādu molekulāro apakštipu gadījumā atkarībā no medikamentozās terapijas veidiem, salīdzinoši maz literatūras ir par molekulāro apakštipu saistību ar ķirurģiskas krūts vēža ārstēšanas veidiem. Ir pētījumi par lokālo vai lokāli reģionālo recidīvu biežumu pēc krūts saglabājošām operācijām dažādu molekulāro apakštipu gadījumos (Millar et al., 2009; Voduc et al., 2010; Meyers et al., 2011; Arvold et al., 2011; Morrow, 2013; Dent et al., 2014; Montagna et al., 2012), bet literatūrā praktiski nav datu par nepieciešamību ņemt vērā molekulāros apakštipus ķirurģiskās ārstēšanas veidu plānošanā.

Analizējot kopējo dzīvildzi atkarībā no veiktās operācijas apjoma, pētījumā konstatējām, ka piecu gadu dzīvildze ir labāka tām pacientēm, kam tika veikta krūts saudzējošā operācija, pretstatā tām pacientēm, kam tika veikta mastektomija. Arī analizējot no slimības brīvo dzīvildzi (*disease-free survival* (DFS)) pacientēm atkarībā no operācijas apjoma, pētījumā konstatējām, ka bezrecidīva periods ir ilgāks tām pacientēm, kurām tika veikta krūts saudzējoša operācija, atšķirībā no tām, kurām veica mastektomiju.

Jau pirms vairākiem gadiem tika pierādīts, ka KSO rezultāti ir tikpat labi un pašreiz pat labāki nekā mastektomijas rezultāti (*Morrow et al.*, 2007; *Veronesi et al.*, 2002). Literatūrā ir minēti pētījumi, kur ir aprakstīts lokālu un sistēmisku recidīvu biežums dažādu apakštipu gadījumos (*Voduc et al.*, 2010; *Park et al.*, 2012; *Dent et al.*, 2014; *Cadoo et al.*, 2013; *Kennecke et al.*, 2010), bet dažādu ķirurģisko metožu efektivitāte un to attālie rezultāti katra molekulārā apakštipa gadījumā ir maz izpētīti.

Analizējot pacienšu dzīvildzi katra atsevišķa molekulārā surogātipakštipa gadījumā mūsu pētījumā, konstatējām, ka piecu gadu dzīvildze atkarībā no operācijas apjoma statistiski neatšķirās pacientēm ar luminālo A, TN un HER2 molekulāro surogātipakštipu un ka kopējā un piecu gadu dzīvildze ir lielāka tām pacientēm ar luminālo B molekulāro surogātipakštipu, kurām tika veikta krūts saudzējoša operācija.

Tika veikta arī no slimības brīvās dzīvildzes (*disease-free survival (DFS)*) analīze katra atsevišķa molekulārā surogātipakštipa gadījumā atkarībā no operācijas apjoma. Konstatēts, ka pacientēm ar luminālo A un luminālo B apakštipu, kurām tika veikta krūts saudzējoša operācija, bija ilgāks bezrecidīva periods nekā pacientēm, kam veikta mastektomija; bet pacientēm ar HER2 un trīskārši negatīvo audzēja molekulāro surogātipakštipu nebija būtisku atšķirību KSO un ME gadījumos.

Tā kā nedaudz atšķirās sadalījums pa stadijām dažādu molekulāro surogātipakštipu gadījumā, tad, lai varētu salīdzināt prognozes ziņā viendabīgas pacienšu grupas, tika veikta atsevišķa molekulāro surogātipakštipu analīze pa stadijām. Analīzes rezultāti pēc SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferences 2011. gada kritērijiem liecināja, ka pacientēm ar krūts vēzi I un II stadijā nekonstatē kopējās piecu gadu dzīvildzes atšķirības ne atkarībā no kāda noteikta molekulārā surogātipakštipa, ne atkarībā no veiktās operācijas veida.

Tomēr, veicot vērtējumu pēc SentGallenas 2013. gada MA iedalījuma kritērijiem, atrasts, ka pacientēm ar TN audzēju I–II stadijā piecu gadu dzīvildze gan mastektomijas, gan KSO gadījumā ir mazāka nekā pacientēm ar krūts vēža luminālo A, luminālo B un HER molekulārajiem surogātipakštipiem, un šie rezultāti arī labāk korelēja ar literatūras datiem (*Lim et al.*, 2012; *Dawood et al.*, 2011; *Su et al.*, 2011).

Analizējot pacienšu dzīvildzi ar krūts vēzi I un II stadijā un luminālo A, HER2 un TN apakštipu, kā arī pacienšu dzīvildzi ar krūts vēzi II stadijā un luminālo B apakštipu, netika konstatēta statistiska atšķirība pacienšu 5 gadu dzīvildzē atkarībā no veikto operāciju apjoma.

Analizējot pacienšu dzīvildzi ar krūts vēzi I stadijā un luminālo B apakštipu, netika konstatēta statistiska atšķirība pacienšu 5 gadu dzīvildzē atkarībā no veikto operāciju apjoma,

tomēr tika novērota tendence, ka kopējā dzīvildze ir lielāka tām pacientēm, kurām veikta krūts saudzējoša ķirurģiska ārstēšana.

Mūsu pētījumā iegūtie rezultāti gan pēc 2011. gada, gan pēc 2013. gada SentGallenas kritērijiem parādīja, ka piecu gadu dzīvildze pacientēm ar krūts vēzi III stadijā ir lielāka luminālā A apakštipa gadījumā salīdzinājumā gan ar luminālo B HER-pozitīvo, gan luminālo B HER-negatīvo apakštipu, gan ar HER2 un TN apakštipu, un pacientēm ar audzēja HER2 molekulāro surogātipakštipu piecu gadu dzīvildze ir būtiski mazāka nekā pacientēm ar krūts vēzi III stadijā ar luminālo A, B apakštipu un TN apakštipu. Turklāt piecu gadu dzīvildze ir labāka luminālā B HER-pozitīvā apakštipa gadījumā, nevis luminālā B HER negatīvā apakštipa gadījumā. Savukārt pacientēm ar krūts vēzi III stadijā piecu gadu dzīvildze neatšķiras HER2 un TN apakštipu gadījumā.

Pētījumā konstatējām, ka tām pacientēm ar krūts vēzi III stadijā un luminālo A un luminālo B apakštipu, kurām tika veikta krūts saudzējoša operācija, piecu gadu dzīvildze bija lielāka nekā tām pacientēm, kam tika veikta mastektomija.

Savukārt pacientēm ar TN un HER2 apakštipu netika konstatētas vidējās dzīvildzes atšķirības atkarībā no operācijas veida.

5. Secinājumi

1. Šī pētījuma ietvaros veiktā pacienšu imunohistoķīmisko izmeklējumu rezultātu izpēte un pacienšu sadale pēc molekulārajiem surogātapakštipiem atbilstoši 2011. un 2013. gada SentGallenas Agrīna krūts vēža konsensusa konferenču kritērijiem parādīja, ka Latvijā molekulāro surogātapakštipu biežums atšķiras no vidējā pasaulē un līdzinās pieejamiem datiem no Baltijas reģiona. Šis ir pieejamā literatūrā vislielākais krūts vēža molekulāro surogātapakštipu pētījums Baltijas valstīs, un tas apstiprināja, ka pasaulē molekulāro surogātapakštipu sadalījumā pastāv ģeogrāfiskas atšķirības.
2. Molekulāro surogātapakštipu noteikšana sniedz svarīgu papildu informāciju par krūts vēža pacientiem, un tai ir būtiska nozīme individuālā ārstēšanas plāna izstrādē. Pētījums parādīja, ka luminālajiem molekulārajiem surogātapakštipiem, it īpaši krūts vēža luminālajam A apakštipam, ir prognostiski labāki klīniski morfoloģiskie kritēriji: mazāks audzēja izmērs, mazāks metastāžu biežums reģionālajos limfmezglos, lielāks pacientes vecums diagnozes uzstādīšanas brīdī, salīdzinot ar hormonnegatīviem apakštipiem (HER2 pozitīvais tips, trīskārši negatīvais).
3. No krūts vēža molekulārā surogātapakštipa bija atkarīgi arī kopējās dzīvildzes un no slimības brīvās dzīvildzes rezultāti: vismazākā kopējā dzīvildze bija pacientēm ar trīskārši negatīvo apakštipu, bet pārējo molekulāro surogātapakštipu – luminālā A, luminālā B un HER2 pozitīvā apakštipa – gadījumā kopējā dzīvildze statistiski ticami neatšķīrās. Visgarākā no slimības brīvā dzīvildze bija pacientēm ar luminālo A un luminālo B apakštipu, bet abu hormonnegatīvo apakštipu gadījumā (HER2 pozitīvs, trīskārši negatīvais) tā bija īsāka.
4. Kopējās dzīvildzes un no slimības brīvās dzīvildzes analīze katram krūts vēža molekulārajam surogātapakštipam atkarībā no operācijas apjoma apstiprināja hipotēzi, ka krūts saudzējoša operācija ir tikpat droša kā mastektomija pacientēm ar HER2 un trīskārši negatīvo apakštipu, bet luminālo apakštipu gadījumos krūts saudzējošu operāciju rezultāti ir pat labāki par mastektomiju rezultātiem.
5. Lai izslēgtu neviendabīgu stadiju sadales ietekmi uz rezultātiem dažādu molekulāro surogātapakštipu gadījumos, tika veikta katra molekulārā surogātapakštipa papildu analīze pa slimības stadijām (I, II, III) kopā un atkarībā no operācijas apjoma. Arī šī analīze apstiprināja, ka krūts saudzējošu operāciju rezultāti statistiski ticami neatšķiras no mastektomiju rezultātiem, kas arī apstiprina galveno promocijas darba hipotēzi.
6. Pētījuma rezultāti apstiprināja, ka krūts vēža molekulārie surogātapakštipi ir svarīgs prognostisks faktors, kas ietekmē kopējo dzīvildzi un no slimības brīvo dzīvildzi, bet

molekulārais surogātapakštīps nav ņemams vērā, izvēloties krūts vēža ķirurģiskās ārstēšanas metodi, jo abas metodes – kā krūts saudzējoša operācija, tā mastektomija, pareizi izvēlētu indikāciju gadījumā ir vienādi drošas no onkoloģiskā viedokļa neatkarīgi no krūts vēža molekulārā apakštīpa.

6. Pētījuma praktiskais pielietojums un rekomendācijas

1. Mūsdienās par standartu ir kļuvusi krūts vēža klasificēšana pēc molekulārajiem apakštīpiem, veidojot individualizētus ieteikumus terapijā. Latvijā pagaidām molekulāro apakštīpu izmantošana nav standartmetode un pārsvarā kā pamatfaktori terapijas izvēlei tiek noteikti audzēja receptoru statuss, stadija un pacientes vecums. Ir nepieciešams plašāk ieviest krūts vēža molekulāro surogātapakštīpu noteikšanu kā vienu no galvenajiem standarta rādītājiem krūts vēža sistēmiskās terapijas izvēlē.
2. Krūts vēža molekulāro surogātapakštīpu noteikšanu nepieciešams veikt pirms terapijas uzsākšanas, izmantojot pirmsoperācijas *core* biopsijas rezultātus, lai izvēlētos pareizo taktiku, pieņemot lēmumu par neoadjuvantas terapijas veida nepieciešamību.
3. Krūts vēža molekulāro surogātapakštīpu noteikšana ir svarīga krūts vēža pacienšu ārstēšanā, tomēr tā nedrīkst ietekmēt krūts operācijas veida izvēli. Mūsu darbs apstiprināja faktu, ka slikta audzēja bioloģija (prognostiski nelabvēlīgs krūts vēža molekulārais surogātapakštīps) nenozīmē, ka ir kontrindicēta krūts saudzējoša operācija un būtu nepieciešams plašāks operācijas apjoms. Šo zināšanu plašāka popularizācija ir nepieciešama arī Latvijā.
4. Mūsu darbs apstiprināja faktu, ka operācijas apjoms nav krūts vēža ārstēšanas rezultātus noteicošais faktors un krūts saudzējošas operācijas var plašāk pielietot pacientēm ar prognostiski nelabvēlīgiem molekulāriem surogātapakštīpiem (trīskārši negatīvo, HER2 pozitīvo). Šo rekomendāciju izpilde var palielināt krūts saudzējošo operāciju īpatsvaru Latvijā un tuvināt to vadošo pasaules klīniku rezultātiem.

Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu

Zinātniskās publikācijas par pētījuma tēmu

1. Andrejs Srebnijs, Sergejs Isajevs, Janis Eglitis, Viesturs Krumins, Juris Berzins, Uldis Vikmanis. *Distribution and clinicopathological features of breast cancer histological subtypes in Latvia*. Žurnāls *Latvijas Zinātņu Akadēmijas Vēstis*, pieņemts publicēšanai 2014.g. 2.jūlijā.
2. Januskevics S., Vikmanis U., Srebnijs A., Eglitis J., Januskevics V. *The sentinel lymph node biopsy: Modern strategy for axillary dissection in early breast cancer*. Proceedings of the Latvian Academy of Sciences 2010; 2: 121–126.
3. Andrejs Srebnijs, Guntis Ancans, Laima Graudina, Janis Eglitis, Viesturs Krumins, Juris Berzins, Uldis Vikmanis. *Development of Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Treatment in Latvia (Last 20 Years Experience at Latvian Oncology Center)*. *Acta Chirurgica Latviensis*, 2011. g. novembris, 21.–27. lpp.
4. С.М. Портной, А.Ю. Сребный. *Хирургический метод лечения рака молочной железы*. [S.M. Portnojs, A.J. Srebnijs. *Krūts vēža ķirurģiska ārstēšanas metode.*], 74.–115. lpp. monogrāfijas “Актуальные вопросы клинической маммологии” под редакцией Е.Б.Камповой-Полевой и С.М.Портного 5. sadaļas līdzautors [“Klīniskās mamoloģijas aktuālie jautājumi” E.B. Kamповой-Polevoj un S.M. Portnoja redakcijā]. Izdevniecība “Авторская Академия”, Maskava, 2014. gads, 512 lpp.
5. Янушкевич С.В., Викманис У.Э., Сребный А.Ю., Янушкевич В.Ю. *Результаты органосохраняющих операций в сочетании с биопсией сторожевых лимфатических узлов в комбинированном лечении рака молочной железы*. *Новости Хирургии* 2010; 2: 115–118.
6. A.Srebnijs, J.Eglitis, V.Krūmiņš, J.Bērziņš, U.Vikmanis, L.Graudiņa. *Saslimstības ar krūts vēzi un tā ķirurģiskās ārstēšanas attīstības tendences Latvijā (Latvijas Onkoloģijas centra pieredze)*. LU raksti 2011, MEDICĪNA, 773.sējums, 67.–84. lpp.
7. Srebnijs A. *Различные техники онкопластических резекций при раке молочной железы* [Dažādas onkoplastisko rezekciju tehnikas krūts vēža ārstēšanā]. Lekcija, nolasīta Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы», Maskava 2014. gada 23. janvārī, publicēta internetā <http://www.youtube.com/watch?v=cpwhv80sciU> (skatīts 25.01.2015.).
8. Andrejs Srebnijs. *Predictive implications of local recurrences in breast conservative treatment*. Plenārā lekcija (uzaicināts lektors (*invited speaker*)). 16th SIS World Congress, together with the 29th National Congress of the Spanish Society of Senology and Breast

Disease (Valensija, Spānija, 2010. gada 18. oktobris), "Senologia y patologia mamaria" Octubre 2010, volumen 23, Suplemento 1, 157–159.

9. Andrejs Srebnijs. *Experience of breast reconstruction after mastectomy at Latvian Oncology Center*. Acta Oncologica Latviensia, 2006, 9.sējums, Nr.1.
10. Andrejs Srebnijs. *The role of oncoplastic surgery in breast preserving operation*. Acta Oncologica Latviensia, 2006, 9.sējums, Nr.1.

Publikācijas populārzinātniskajos izdevumos

1. Trīs rakstu sērija par krūts vēzi: Andrejs Srebnijs, Jānis Eglītis. *Krūts vēzis, I daļa. Epidemioloģija, riska faktori*. Doctus, 2012. gada maijs, 29.–31. lpp.
2. Trīs rakstu sērija par krūts vēzi: Andrejs Srebnijs, Sergejs Isajevs, Daina Greiškālna. *Krūts vēzis, II daļa. Morfoloģiskā un vizuālā diagnostika*. Doctus, 2012. gada jūnijs, 25.–31. lpp.
3. Trīs rakstu sērija par krūts vēzi: Andrejs Srebnijs. *Krūts vēzis, III daļa. Ārstēšana*. Doctus, 2012. gada jūlijs, 9.–12. lpp.
4. Andrejs Srebnijs. *Krūts vēža ķirurģiskas ārstēšanas tendences un mūsdienu standarti*. Doctus, 2008. gada jūnijs, 14.–19.lpp.
5. Andrejs Srebnijs. *Labdabīgas krūts slimības*. Žurnāls Medicine, 2007, nr.1, 13.–16. lpp.
6. Andrejs Srebnijs. *Iekaisīgas krūts slimības*. Doctus, 2006. gada novembris, 5.–7. lpp.
7. Andrejs Srebnijs. *Labdabīgas krūts slimības*. Doctus, 2006. gada marts, 4.–8. lpp.

Ziņojumi un tēzes starptautiskajās zinātniskajās konferencēs

1. Andrejs Srebnijs, Sergejs Isajevs, Janis Eglitis, Mihails Timofejevs, Viesturs Krumins, Juris Berzins, Uldis Vikmanis. *Does the molecular subtype of tumor affects the type of surgery in breast cancer patients?* 6th Baltic Congress of Oncology, October 3–4, 2014, Vilnius. Abstract book p.91.
2. Andrejs Srebnijs, Sergejs Isajevs, Janis Eglitis, Mihails Timofejevs, Viesturs Krumins, Juris Berzins, Uldis Vikmanis. *Distribution and clinicopathological features of breast cancer molecular subtypes at Latvian Oncology Center*. 6th Baltic Congress of Oncology, October 3–4, 2014, Vilnius. Abstract book p.90.
3. Andrejs Srebnijs, Sergejs Isajevs, Janis Eglitis, Mihails Timofejevs, Viesturs Krumins, Juris Berzins, Uldis Vikmanis. *Distribution of breast cancer histological subtypes in Latvia*. 6th Baltic Congress of Oncology, October 3–4, 2014, Vilnius. Abstract book p.89.
4. Андрей Сребный, Сергей Исаев, Янис Эглитис, Виестурс Круминьш, Юрис Берзиньш, Улдис Викманис. *Нужно ли учитывать молекулярный подтип опухоли у больных раком*

- молочной железы при выборе вида хирургического вмешательства? Stenda referāts. Большая конференция RUSSCO «Рак молочной железы», 22–24 января 2014, Москва.
5. Andrejs Srebnijs, Sergejs Isajevs, Janis Eglitis, Viesturs Krumins, Juris Berzins, Uldis Vikmanis. *Breast cancer subtypes and their clinicopathological characteristics in Latvian women*. The Annual International Meeting of Lithuanian Senological Society Conjoint Activity with Instituto Europeo di Oncologia Milano, Friday 17 May, 2013, Vilnius.
 6. Andrejs Srebnijs, Sergejs Isajevs, Janis Eglitis, Juris Berzins, Uldis Vikmanis. *Clinicopathologic characteristics of breast cancer molecular subtypes and it's prognostical significance*. 17th World Congress on Breast Diseases of the Senologic International Society, October 10–13, 2012, Salvador, Bahia, Brazil.
Abstract: <http://www.sisjournal.org/index.php/sisjournal/rt/metadada/430>
 7. Eglitis J., Timofejevs M., Epermane M., Hegmane A., Kudaba I., Karele-Liepniece I., Srebnijs A., Krumins V. *First three years of National breast cancer screening programme experience in Latvia*. Sydney International Breast Cancer Congress, October 23–26, 2012, Sydney, Australia.
 8. A. Srebnijs, U. Vikmanis, J. Bērziņš. *Onkoplastiskās operācijas krūts vēža slimnieču ārstēšanā: jaunas iespējas krūts saglabājošā ķirurģijā*. Apvienots pasaules latviešu zinātnieku III kongress un Letonikas IV kongress 2011. gada 25. oktobrī Rīgā.
 9. А. Сребный, Я. Эглитис, Г. Анцанс, В. Круминьш, Ю. Берзиньш, У. Викманис. *Развитие органосохраняющей хирургии при лечении рака молочной железы в Латвийском Онкологическом центре (отдалённые результаты 20-летнего опыта работы)*. XV Российский онкологический конгресс, Москва, 15–17 ноября 2011.
 10. A. Srebnijs. *Oncoplastic quadrantectomy in breast cancer patients*. 5th Baltic Congress of Oncology (May 14–15, 2010, Riga, Latvia). Abstract: *Acta Chirurgica Latviensis*, Supplement 2010 (10/1), p.47.
 11. Andrejs Srebnijs, Juris Berzins, Uldis Vikmanis. *Oncoplastic quadrantectomy in breast cancer patients – indications, contraindications and results. Latvian experience*. 16th SIS World Congress, together with the 29th National Congress of the Spanish Society of Senology and Breast Disease (October 18, 2010, Valencia, Spain). Abstract: *Senologia y patologia mamaria*. Octubre 2010, volumen 23, Suplimento 1, p.178.
 12. А.Ю. Сребный. *Роль органосохраняющих онкопластических операций в лечении рака молочной железы*. VII Международная ежегодная конференция “Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы” 24–26 июня 2010 г., Санкт-Петербург.

13. A. Srebnijs (uzaicināts lektors (*invited speaker*)). *Oncoplastic quadrantectomy – the alternative of mastectomy with reconstruction in breast cancer patients*. IX International Congress „Reconstructive, Plastic, and Aesthetic Breast Surgery”, September 4, 2010, Kazan, Russia, Abstract book p.145.
14. А. Сребный. *Реконструкция молочной железы после мастэктомии*. II международная конференция “Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия молочной железы” 20 июня 2009.г., Санкт-Петербург.
15. А. Сребный. *Онкопластическая квадрантэктомия при раке молочной железы - альтернатива мастэктомии с последующей реконструкцией*. II международная конференция “Пластическая, реконструктивная и эстетическая хирургия молочной железы” 20 июня 2009.г., Санкт-Петербург.
16. S. Januskevics, J. Eglitis, A. Srebnijs, A. Berzins, G. Storozenko, V. Krumins, V. Januskevics. *Axillary sentinel lymph node biopsy following breast conservation for early cancer*. Pasaules Latviešu ārstu 6. kongress (Rīga, 2009.gada 20.jūnijs), stenda referāts. Tēžu krājums. 48. lpp.
17. S. Januskevics, V. Krumins, J. Eglitis, A. Srebnijs, E. Purmalis, G. Storozenko. *Breast conserving surgery for early cancer: Axillary dissection versus sentinel lymph node biopsy*. The 6th Meeting of the Baltic Association of Surgeons (Druskininkai, Lietuva, 2009. gada 24.–26. maijs). Tēzes publicētas kongresa materiālu krājumā. 77. lpp.
18. A. Srebnijs. *The Role of Oncoplastic Surgery in Breast Preserving Operations and Breast Reconstruction after Mastectomy*. SIS International School of Senology, Breast Ultrasound Course, Riga 2008.
19. A. Srebnijs. *The role of oncoplastic surgery in breast preserving operations*. XIV S.I.S. World Congress on Breast Diseases, III Croatian Senologic Congress, May 21–23, 2006, Zagreb, Croatia. Abstract book “Liječnički vjestnik” 128, supplement 3, p.113.
20. S. Januskevics, A. Berzins, E. Purmalis, A. Srebnijs, G. Storozenko, I. Vēvere. *Breast conserving surgery for early breast cancer. Axillar node dissection versus sentinel node biopsy*. IV Baltic Congress of Oncology, May 25–27, 2006, Tartu, Estonia. Abstract book p.77.
21. A. Srebnijs. *The role of oncoplastic surgery in breast preserving operations: experience in Latvian Oncology Centre*. IV Baltic Congress of Oncology, May 25–27, 2006, Tartu, Estonia. Abstract book p.78.
22. A. Srebnijs, T. Krumins, V. Krumins. *Experience of breast reconstructions after mastectomies in Latvian Oncology Centre*. IV Baltic Congress of Oncology, May 25–27, 2006, Tartu, Estonia. Abstract book p.128.

23. Янушкевич С.В., Берзиньш А.Я., Сребный А.Ю., Пурмалис Э.В., Вевере И. *Биопсия сторожевого лимфоузла в хирургическом лечении рака молочной железы*. Международная Конференция „Белые ночи Санкт-Петербурга”: Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы” 22–23 июня 2005 г., Санкт-Петербург.
24. J. Eglitis, V. Krumins, A. Berzins, G. Storozenko, A. Stengrevics, S. Januskevics, E. Purmalis, A. Srebnijs, V. Januskevics. *Historical view on visualization and verification of axillary lymph nodes in case of breast cancer*. Congress of European Society of Surgical Oncology (ESSO) January 17, 2004, Budapest, Hungary. Abstract Eur J Surg Oncol 2004; Suppl 1: p.147.
25. A. Srebnijs, V. Krūmiņš, T. Krūmiņš. *Breast reconstructions after mastectomies: implants or musculocutaneous flaps?* Baltijas ķirurgu asociācijas IV kongress (Liepāja), 2004.
26. V. Krumins, A. Berzins, S. Januskevics, J. Eglitis, E. Purmalis, A. Srebnijs, I. Klestrupe, G. Storozenko, I. Vevere. *Sentinel node mapping in early breast cancer patients (initial experience)*. Third Baltic Congress of Oncology, Vilnius, 2–4 of May, 2002, Abstract book, Abstr. No.200, p.232.

Videoprezentācijas

1. A. Srebnijs. Videopresentation: *Experience of breast reconstructive surgery at the Oncology Centre of Latvia*. Third Baltic Congress of Oncology, Vilnius, 2–4 of May, 2002. Abstract book, Abstr. No.9, p.17.
2. A. Srebnijs. Referāts–videofilma: *Onkoplastiskā ķirurģija – jauna pieeja piena dziedzerā vēža ārstēšanā*. 2. Latvijas ķirurgu kongress Rīgā 2002. gada maijā; Tēžu krājums, 46. lpp. – saņemta balva par labāko referātu kongresā.

Ziņojumi un tēzes Latvijas zinātniskajās konferencēs

1. Andrejs Srebnijs, Sergejs Isajevs, Jānis Eglītis, Viesturs Krūmiņš, Juris Bērziņš, Uldis Vikmanis. *Krūts vēža molekulāro apakštipu klīniskais un patoloģiskais raksturojums Latvijas sievietēm*. LU 71. zinātniskā konferencē 2013. gada 15. februārī. Tēžu krājums, 51.lpp.
2. Jānis Fridrihsons, Andrejs Srebnijs, Sergejs Isajevs, Jānis Eglītis, Juris Bērziņš, Uldis Vikmanis. *LOC operēto pacientu ar krūts audzēju īpašo histoloģisko formu klīnisko gadījumu analīze*. LU 71. zinātniskā konferencē 2013. gada 15. februārī. Tēžu krājums, 55.lpp.
3. A. Srebnijs, O. Holodņuka, J. Eglītis, U. Vikmanis, J. Bērziņš. *Krūts vēža ķirurģiskās ārstēšanas vēlnie rezultāti jaunām sievietēm atkarībā no operācijas veida*. LU 70. zinātniskā konferencē 2012. gada 2. februārī. Tēžu krājums, 35.lpp.

4. L. Zemeskalna, A. Srebnijs, O. Holodņuka, U. Vikmanis, J. Bērziņš. *Krūts rekonstrukcijas ietekme uz specifiskās terapijas uzsākšanu krūts vēža pacientēm pēc mastektomijas*. LU 70. zinātniskā konferencē 2012.gada 2.februārī. Tēžu krājums, 63.lpp.
5. A. Srebnijs, U. Vikmanis, J. Bērziņš. *Onkoplastiskās ķirurģijas loma krūts saglabājošo operāciju īpatsvara pieaugumā krūts vēža slimnieču ārstēšanā*. 69. LU zinātniskajā konferencē 2011. gada 2. februārī. Tēžu krājums, 55.lpp.
6. J. Eglītis, A. Srebnijs, V. Krūmiņš, V. Januškevičs, S. Januškevičs. *Aksilārā sargātājlīmfmezgla biopsija krūts vēža agrīnajā stadijā*. RSU 2009. gada zinātniskā konference, Tēžu krājums, 178.lpp.
7. A. Srebnijs. *Labdabīgas krūts slimības onkologa, ginekologa un ģimenes ārsta praksē*. Latvijas ginekologu asociācijas un Latvijas Krūts slimību asociācijas zinātniskā konference "Sievietes veselība – nācījas veselība", 2006. gada 10. novembrī.
8. A. Srebnijs. *Krūts onkoplastiskās un rekonstruktīvās operācijas: to vieta kopējā krūts vēža slimnieču ārstēšanas taktikā*. Rīgas Austrumu slimnīcas, Latvijas Onkologu asociācijas un Latvijas Krūts slimību asociācijas zinātniskajā konferencē onkoloģijā "Krūts vēzis. Problēmas un risinājumi", 2006. gada 3. novembrī.
9. A. Srebnijs. *Krūts rekonstrukcijas iespējas*. Latvijas Krūts slimību asociācijas sēde 2006. gada 28. aprīlī.
10. A. Srebnijs. *Plastiskās ķirurģijas pielietošana krūti saglabājošā ķirurģijā*. Latvijas Krūts slimību asociācijas sēde "Krūts vēzis: krūtis un paduses saudzējoša ķirurģija" 2005. gada 2. decembrī.
11. A. Srebnijs. *Onkoplastiskās operācijas – mūsdienīga pieeja krūts ķirurģijai*. LU 63. zinātniskā konference 2005. gada 11. februārī.
12. A. Srebnijs. *Krūts rekonstruktīvā ķirurģija pēc onkoloģiskas operācijas*. Latvijas ārstu rehabilitologu asociācijas un Latvijas onkologu asociācijas seminārā 2004. gada 16. janvārī.

Izmantotās literatūras saraksts

1. Abdel-Fatah TM, Powe DG, Hodi Z, Reis-Filho JS, Lee AH, Ellis IO. Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: Further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:513-523.
2. Abolins A. Molecular subtypes and immunohistochemical profiles in breast cancer. For obtaining the degree of a Doctor of Medicine, Riga Stradins University, Riga, 2012.
3. Adamo M, Dickie, L, Ruhl J. 2014 SEER Program Coding and Staging Manual. National Cancer Institute, Bethesda, May 2014, MD 20850-9765. NIH Publication Number 14-5581 U.S. Department of Health and Human Services National Institutes of Health National Cancer Institute.
4. Albrektsen G, Heuch I, Thoresen SØ. Histological type and grade of breast cancer tumors by parity, age at birth, and time since birth: a register-based study in Norway. *BMC Cancer*, 2010, May 21; 10:226.
5. Ali J, Alireza R, Mostafa M, Naser FM, Bahram M, Ramin S. Comparison between one day and two days protocols for sentinel node mapping of breast cancer patients. *Hell J Nucl Med*, 2011, Sep; 14(3):313-315.
6. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta GACS, 2012. Available at: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>.
7. American Cancer Society: Cancer facts and figures 2013. Atlanta: American Cancer Society; 2013.
8. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual, 7th edition. Eds. Edge SE, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Green F., Frotti A. New York, Springer, 2010; pp. 649.
9. American Joint Committee on Cancer. Past Editions of the AJCC Cancer Staging Manual. Available at: <http://www.cancerstaging.org/products/pasteditions.html>.
10. Anan K, Mitsuyama S, Tamae K, Nishihara K, Iwashita T, Abe Y, Ihara T, Nakahara S, Katsumoto F, Takeda S, Toyoshima S. Tubular carcinoma of the breast: a histologic subtype indicative of breast-conserving therapy. *Surg Today*. 2000; 30(12):1057-1061.
11. Anderson BO, et al. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer*, 2008; 113, 2221-2243.

12. Anderson BO, Masetti R, Silverstein MJ. Oncoplastic approaches to partial mastectomy: an overview of volume-displacement techniques. *Lancet Oncol*, 2005; 6:145-157.
13. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009; 27:2466-2473.
14. Antonini N, Jones H, Horiot J-C, et al. Effect of age and radiation dose on local control after breast conserving treatment: EORTC trial 22881–10882. *Radiother Oncol* 2007; 82: 265-271.
15. Apple SK, Matin M, Olsen EP, Moatamed NA. Significance of lobular intraepithelial neoplasia at margins of breast conservation specimens: a report of 38 cases and literature review. *Diagn Pathol*, 2010, Aug 20; 5:54.
16. Arican P, Peksoy I, Naldöken S, Bozkurt B. The effect of the excisional biopsy in the detection of the sentinel lymph node by lymphoscintigraphy and intraoperative gamma probe in breast cancer. *Mol Imaging Radionucl Ther*, 2011, Dec; 20(3):100-103.
17. Aristei C, Leonardi C, Stracci F, Palumbo I, Luini A, Viale G, Cristallini EG, Cavaliere A, Orecchia R. Risk factors for relapse after conservative treatment in T1-T2 breast cancer with one to three positive axillary nodes: results of an observational study. *Ann Oncol*, 2011, Apr; 22(4):842-847.
18. Arriagada R, Le MG, Guinebretiere JM, et al. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Ann Oncol*, 2003; 14(11): 1617-1622.
19. Arvold ND, Taghian AG, Niemierko A, Abi Raad RF, Sreedhara M, Nguyen PL, et al. Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*, 2011; 29(29):3885-3891.
20. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, Skelly JM, Harlow SP, Weaver DL, Mamounas EP, Costantino JP, Wolmark N. National Surgical Adjuvant Breast, Bowel Project: Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol*, 2010, 102:111-118.
21. Auchincloss H. Significance of Location and Number of Axillary Metastases in Carcinoma of the Breast: A Justification for a Conservative Operation. *Ann Surg*, 1963, Jul; 158(1):37-46.
22. Auchincloss H. Modified radical mastectomy: why not? *The American Journal of Surgery*, 1970; 119(5):506-509.

23. Auerbach J, Kim M, Fineberg S. Can features evaluated in the routine pathologic assessment of lymph node-negative estrogen receptor-positive stage I or II invasive breast cancer be used to predict the Oncotype DX recurrence score? *Arch Pathol Lab Med*, 2010, Nov; 134(11):1697-1701.
24. Azavedo S. Breast cancer: reflections after 18 years of screening. Abstract book of 4th Baltic Congress of oncology, 2006; 65-66.
25. Azrad M, Demark-Wahnefried W. The association between adiposity and breast cancer recurrence and survival: A review of the recent literature. *Curr Nutr Rep*, 2014, Mar; 3(1):9-15.
26. Balduzzi A, Leonardi MC, Cardillo A, Orecchia R, Dellapasqua S, Iorfida M, Goldhirsch A, Colleoni M. Timing of adjuvant systemic therapy and radiotherapy after breast-conserving surgery and mastectomy. *Cancer Treat Rev*, 2010, Oct; 36(6):443-450.
27. Bantema-Joppe EJ, van den Heuvel ER, de Munck L, de Bock GH, Smit WG, Timmer PR, Dolsma WV, Jansen L, Schröder CP, Siesling S, Langendijk JA, Maduro JH. Impact of primary local treatment on the development of distant metastases or death through locoregional recurrence in young breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, Aug; 140(3):577-585.
28. Barros AC, Teixeira LC, Nisida AC, Pinotti M, Pinotti JA. Prognostic effects of local recurrence after conservative treatment for early infiltrating breast carcinoma. *Tumori*, 2002, Sep-Oct; 88(5):376-378.
29. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of post-menopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer*, 2003; 98(9):1802-1810.
30. Bedognetti D, Sertoli MR, Pronzato P, Del Mastro L, Venturini M, Taveggia P, Zanardi E, Siffredi G, Pastorino S, Queirolo P, Gardin G, Wang E, Monzeglio C, Boccardo F, Bruzzi P. Concurrent vs sequential adjuvant chemotherapy and hormone therapy in breast cancer: a multicenter randomized phase III trial. *J Natl Cancer Inst*, 2011, Oct 19; 103(20):1529-1539.
31. Bellon JR, Harris EE, Arthur DW, Bailey L, Carey L, Goyal S, Halyard MY, Horst KC, Moran MS, MacDonald SM, Haffty BG. ACR Appropriateness Criteria® conservative surgery and radiation--stage I and II breast carcinoma: expert panel on radiation oncology: breast. *American College of Radiology. Breast J*, 2011, Sep-Oct; 17(5):448-455.

32. Beriwal S, Schwartz GF, Komarnicky L, Garcia-Young JA. Breast-conserving therapy after neoadjuvant chemotherapy: long-term results. *Breast J*, 2006; 12(2):159-164.
33. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al.; Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET) Collaborators. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*, 2005; 353(17):1784.
34. Bertheau P, Lehmann-Che J, Varna M, Dumay A, Poirot B, Porcher R, Turpin E, Plassa LF, de Roquancourt A, Bourstyn E, de Cremoux P, Janin A, Giacchetti S, Espié M, de Thé H. p53 in breast cancer subtypes and new insights into response to chemotherapy. *Breast*, 2013, Aug; 22 Suppl 2:S27-9. doi: 10.1016/j.breast.2013.07.005.
35. Bertucci F, Finetti P, Rougemont J, et al. Gene expression profiling identifies molecular subtypes of inflammatory breast cancer. *Cancer Res*, 2005; 65:2170-2178. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15781628>.
36. Bertucci F, Finetti P, Cervera N, Esterni B, Hermitte F, Viens P, et al. How basal are triple-negative breast cancers? *Int J Cancer* 2008; 123:236-240.
37. Bhargava R, Striebel J, Beriwal S, Flickinger JC, Onisko A, Ahrendt G, Dabbs DJ. Prevalence, morphologic features and proliferation indices of breast carcinoma molecular classes using immunohistochemical surrogate markers. *Int J Clin Exp Pathol*, 2009; 2:444-455.
38. Bhatti AB, Khan A, Muzaffar N, Siddiqui N, Syed A, Shah M, Aamir A, Jamshed A. Safe Negative Margin Width in Breast Conservative Therapy: Results from a Population with a High Percentage of Negative Prognostic Factors. *World J Surg*, 2014, May 29. [Epub ahead of print].
39. Biglia N, Maggiorotto F, Liberale V, Bounous VE, Sgro LG, Pecchio S, D'Alonzo M, Ponzzone R. Clinical-pathologic features, long term-outcome and surgical treatment in a large series of patients with invasive lobular carcinoma (ILC) and invasive ductal carcinoma (IDC). *Eur J Surg Oncol*, 2013, May; 39(5):455-460.
40. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, Moggio G, Pecchio S, Maggiorotto F, Sismondi P. Body mass index (BMI) and breast cancer: impact on tumor histopathologic features, cancer subtypes and recurrence rate in pre and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*, 2013, Mar; 29(3):263-267.
41. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Hansen NM, et al. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2009; 27:2946-2953.

42. Boecker W, Buerger H. Usual and atypical ductal hyperplasia-members of the same family? *Current Diag Pathol*, 2004; 10:175-182.
43. Boehm DU, Lebrecht A, Maltaris T, Schmidt M, Siggelkow W, Fischer S, Kandelhart E, Koelbl H. Influence of resection volume on locoregional recurrence of breast cancer after breast-conserving surgery. *Anticancer Res*, 2008, Mar-Apr; 28(2B):1207-11.
44. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*, 2010; 7:e1000279.
45. Bogina G, Bortesi L, Marconi M, Venturini M, Lunardi G, Coati F, Massocco A, Manfrin E, Pegoraro C, Zamboni G. Comparison of hormonal receptor and HER-2 status between breast primary tumours and relapsing tumours: clinical implications of progesterone receptor loss. *Virchows Arch*, 2011, Jul; 459(1):1-10.
46. Bogusevicius A, Cepulienė D, Sepetauskiene E. The integrated evaluation of the results of oncoplastic surgery for locally advanced breast cancer. *Breast J*, 2014, Jan-Feb; 20(1):53-60.
47. Borger J, Kemperman H, Hart A, et al. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol*, 1994; 12(4): 653-660.
48. Bossuyt V, Fadare O, Martel M, Ocal IT, Burtness B, Moinfar F, et al. Remarkably high frequency of EGFR expression in breast carcinomas with squamous differentiation. *Int J Surg Pathol* 2005; 13:319-327.
49. Brollo J, Kneubil MC, Botteri E, Rotmensz N, Duso BA, Fumagalli L, Locatelli MA, Criscitiello C, Lohsiriwat V, Goldhirsch A, Leonardi MC, Orecchia R, Curigliano G. Locoregional recurrence in patients with HER2 positive breast cancer. *Breast*, 2013, Oct; 22(5):856-862.
50. Brown-Glaberman U, Dayao Z, Royce M. HER2-targeted therapy for early-stage breast cancer: a comprehensive review. *Oncology (Williston Park)*, 2014, Apr; 28(4):281-9.
51. Brown M, Tsodikov A, Bauer KR, Parise CA, Caggiano V. The role of human epidermal growth factor receptor 2 in the survival of women with estrogen and progesterone receptor-negative, invasive breast cancer: the California Cancer Registry, 1999-2004. *Cancer*, 2008; 112:737-747.
52. Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med*, 2004; 350:1430-1441.

53. Cadoo KA, Fornier MN, Morris PGJ. Biological subtypes of breast cancer: current concepts and implications for recurrence patterns. *Nucl Med Mol Imaging*, 2013, Dec; 57(4):312-321.
54. Cadoo KA, Traina TA, King TA. Advances in molecular and clinical subtyping of breast cancer and their implications for therapy. *Surg Oncol Clin N Am*, 2013; 22(4):823-840.
55. Caldarella A, Buzzoni C, Crocetti E, Bianchi S, Vezzosi V, Apicella P, Biancalani M, Giannini A, Urso C, Zolfanelli F, Paci E. Invasive breast cancer: a significant correlation between histological types and molecular subgroups. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013; 139(4):617-623.
56. Canavese G, Dozin B, Vecchio C, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *EJSO*, 2011; 37: 688-694.
57. Cao AY, He M, Huang L, Shao ZM, Di GH. Clinicopathologic characteristics at diagnosis and the survival of patients with medullary breast carcinoma in China: a comparison with infiltrating ductal carcinoma-not otherwise specified. *World J Surg Oncol*, 2013, Apr 22; 11:91.
58. Carey LA. Molecular intrinsic subtypes of breast cancer. In: UpToDate. Hayes DF, Dizon DS (eds.). Waltham, MA: UpToDate, 2013.
59. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F, Ollila DW, Sartor CI, Graham ML, Perou CM. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res*, 2007; 13:2329-2334.
60. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G, Troester MA, Tse CK, Edmiston S, Deming SL, Geradts J, Cheang MC, Nielsen TO, Moorman PG, Earp HS, Millikan RC. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 2006; 295(21):2492-2502.
61. Carlson GW1, Styblo TM, Lyles RH, Bostwick J, Murray DR, Staley CA, Wood WC. Local recurrence after skin-sparing mastectomy: tumor biology or surgical conservatism? *Ann Surg Oncol*, 2003 Mar; 10(2):108-12.
62. Carvalho SM, Mourão Netto M, Lima EN, Pimentel AM, Makdissi FB, Osório CA, Maciel MS, Iyeyasu H, Collins JB, Fontes CM, Perina AL, Soares FA. Sentinel node biopsy in breast cancer: results in a large series. *Braz J Med Biol Res*, 2010 Jun; 43(6):593-599.
63. Castaneda CA, Andrés E, Barcena C, Gómez HL, Cortés-Funés H, Ciruelos E. Behaviour of breast cancer molecular subtypes through tumour progression. *Clin Transl Oncol*, 2012; 14(6):481-485.

64. Cefaro GA, Genovesi D, Trignani M, DI Nicola M. Human epidermal growth factor receptor-2 positivity predicts locoregional recurrence in patients with T1-T2 breast cancer. *Anticancer Res*, 2014, Mar; 34(3):1207-1212.
65. Cerrotta A, Lozza L, Kenda R, et al. Current controversies in the therapeutic approach to early breast cancer in the elderly. *Rays*, 1997; 22:66-68.
66. Chagpar AB, Kaufman CS, Connolly J, Burgin C, Granville T, Winchester D. What is influencing breast conservation rates in the United States? Data from the National Accreditation Program of Breast Centers. *Cancer Research*, 2012, December 15; Volume 72, Issue 24, Supplement 3.
67. Chang E, Johnson N, Webber B, Booth J, Rahhal D, Gannett D, et al. Bilateral reduction mammoplasty in combination with lumpectomy for treatment of breast cancer in patients with macromastia. *Am J Surg*, 2004; 187:647-651.
68. Chang MM, Huston T, Ascherman J, Rohde C. Oncoplastic breast reduction: maximizing aesthetics and surgical margins. *Int J Surg Oncol*, 2012; 2012:907576.
69. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard PS, Parker JS, Perou CM, Ellis MJ, Nielsen TO. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2009; 101:736-750.
70. Cheang MC, Voduc D, Bajdik C, Leung S, McKinney S, Chia SK, Perou CM, Nielsen TO. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res*, 2008; 14:1368-1376.
71. Chekhun S, Bezdenezhnykh N, Shvets J, Lukianova N. Expression of biomarkers related to cell adhesion, metastasis and invasion of breast cancer cell lines of different molecular subtype. *Exp Oncol*, 2013; 35(3):174-179.
72. Chintamani Tandon M, Mishra A, Agarwal U, Saxena S. Sentinel lymph node biopsy using dye alone method is reliable and accurate even after neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer - a prospective study. *World J Surg Oncol*, 2011, Feb 8; 9:19.
73. Cigler T, Goss PE. Breast cancer adjuvant endocrine therapy. *Cancer J*, 2007; 13:148-155.
74. Ciriello G, Sinha R, Hoadley KA, Jacobsen AS, Reva B, Perou CM, Sander C, Schultz N. The molecular diversity of Luminal A breast tumors. *Breast Cancer Res Treat*, 2013; 141(3):409-420.
75. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Godwin J, Gray R, Hicks C, James S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366:2087-2106. [[PubMed](#)]

76. Clough KB, Kroll SS, Audretsch W. An approach to the repair of partial mastectomy defects. *Plast Reconstr Surg*, 1999; 104:409-420.
77. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg*, 2003; 237:26-34.
78. Clough KB, Nos C, Salmon RJ, Soussaline M, Durand JC. Conservative treatment of breast cancers by mammoplasty and irradiation: a new approach to lower quadrant tumors. *Plast Reconstr Surg*, 1995; 96:363-370.
79. Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol*, 2007; 25(5):486-492.
80. Cochrane RA, Valasiadou P, Wilson AR, Al-Ghazal SK, Macmillan RD. Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *Br J Surg*, 2003; 90:1505-1509.
81. Coleman MP, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol*, 2008, 9, 730-756.
82. Cooper KL, Meng Y, Harnan S, et al. Positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) for the assessment of axillary lymph node metastases in early breast cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 2011; 15:1-134.
83. Coskun G, Dogan L, Karaman N, Ozaslan C, Atalay C. Value of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients with previous excisional biopsy. *J Breast Cancer*, 2012, Mar; 15(1):87-90.
84. Council Recommendation on cancer screening. Commission of the European Communities. Brussels, 5.5.2003 COM(2003) 230 final 2003/0093 (CNS) (Publicēts OV C 87E, 7.4.2004., 263./269. lpp.).
85. Courdi A, Doyen J, Gal J, Chamorey E. Local recurrence after breast cancer affects specific survival differently according to patient age. *Oncology*, 2010; 79(5-6):349-354.
86. Cox CE, Dupont E, Whitehead GF, Ebert MD, Nguyen K, Peltz ES, et al. Age and body mass index may increase the chance of failure in sentinel lymph node biopsy for women with breast cancer. *Breast J*, 2002; 8:88-91.
87. Crozier JA, Swaika A, Moreno-Aspitia A. Adjuvant chemotherapy in breast cancer: To use or not to use, the anthracyclines. *World J Clin Oncol*, 2014, Aug 10; 5(3):529-538.

88. Cserni G, Burzykowski T, Vinh-Hung V, Kocsis L, Boross G, Sinkó M, Tarján M, Bori R, Rajtár M, Tekle E, Maráz R, Baltás B, Svébis M. Axillary sentinel node and tumour-related factors associated with non-sentinel node involvement in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2004, Sep; 34(9):519-524.
89. Cserni G, Gregori D, Merletti F, Sapino A, Mano MP, Ponti A, Sandrucci S, Baltás B, Bussolati G. Meta-analysis of non-sentinel node metastases associated with micrometastatic sentinel nodes in breast cancer. *Br J Surg*, 2004, Oct; 91(10):1245-1252.
90. Curigliano G1, Criscitiello C, André F, Colleoni M, Di Leo A. Highlights from the 13th St.Gallen International Breast Cancer Conference 2013. Access to innovation for patients with breast cancer: how to speed it up? *Ecancermedicalsecience*, 2013, Mar 26; 7:299. doi:10.3332/ecancer.2013.299. Print 2013.
91. Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda O, Dunning MJ, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; 486:346-352.
92. Cyndi M, Sorensen FB, Knudsen H, Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to post-mastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol*, 2008; 26(9):1419-1426.
93. Dahl-Iversen E, Tobiassen T. Radical mastectomy with parasternal and supraclavicular dissection for mammary carcinoma. *Ann Surg*, 1969, Dec; 170(6):889-891.
94. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378:1707-1716. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
95. Dawood S, Broglio K, Gong Y, et al. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. *Cancer*, 2008; 112:1905-1911. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300243>.
96. Dawood S, Cristofanilli M. What progress have we made in managing inflammatory breast cancer? *Oncology* 2007; 21:673-679. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17564325>.
97. Dawood S, Hu R, Homes MD, Collins LC, Schnitt SJ, Connolly J, Colditz GA, Tamimi RM. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: results from a large cohort study. *Breast Cancer Res Treat*, 2011; 126:185-192.

98. De Laurentiis M, Cancellò G, D'Agostino D, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*, 2008; 26(1):44-53.
99. Demicheli R, Ardoino I, Boracchi P, Coradini D, Agresti R, Ferraris C, Gennaro M, Hrushesky WJ, Biganzoli E. Recurrence and mortality according to estrogen receptor status for breast cancer patients undergoing conservative surgery. Ipsilateral breast tumour recurrence dynamics provides clues for tumour biology within the residual breast. *BMC Cancer*, 2010, Nov 30; 10:656.
100. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clinical Cancer Research (American Association for Cancer Research)*, 2007-08-01; 13(15 Pt 1): 4429-4434.
101. Dent R, Valentini A, Hanna W, Rawlinson E, Rakovitch E, Sun P, Narod SA. Factors associated with breast cancer mortality after local recurrence. *Curr Oncol*, 2014, Jun; 21(3):e418-425.
102. Desmedt C, Sotiriou C. Proliferation: the most prominent predictor of clinical outcome in breast cancer. *Cell Cycle*, 2006; 5(19):2198-2202.
103. Dillon MF, Advani V, Masterson C, O'Loughlin C, Quinn CM, O'Higgins N, Evoy D, McDermott EW. The value of level III clearance in patients with axillary and sentinel node positive breast cancer. *Ann Surg*, 2009, May; 249(5):834-839.
104. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, Ellis M, Henry NL, Hugh JC, Lively T, McShane L, Paik S, Penault-Llorca F, Prudkin L, Regan M, Salter J, Sotiriou C, Smith IE, Viale G, Zujewski JA, Hayes DF; International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*, 2011; 103(22):1656-1664.
105. Dreyer G, Vandorpe T, Smeets A, Forceville K, Brouwers B, Neven P, Janssens H, Deraedt K, Moerman P, Van Calster B, Christiaens MR, Paridaens R, Wildiers H. Triple negative breast cancer: Clinical characteristics in the different histological subtypes. *Breast*, 2013; 22(5):761-766.
106. Duffy MJ, Crown J. A personalized approach to cancer treatment: how biomarkers can help. *Clin Chem*, 2008; 54(11):1770-1779.
107. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Early Breast Cancer Trialists'*

- Collaborative Group (EBCTCG). *Lancet*, 2005, May 14-20; 365(9472):1687-1717. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894097>.
108. El Fatemi H, Chahbouni S, Jayi S, Moumna K, Melhouf MA, Bannani A, Mesbahi O, Amarti A. Luminal B tumors are the most frequent molecular subtype in breast cancer of North African women: an immunohistochemical profile study from Morocco. *Diagn Pathol*, 2012; 7, 170.
 109. El Saghir NS, Assi HA, Jaber SM, Khoury KE, Nachef Z, Mikdashi HF, El-Asmar NS, Eid TAJ. Outcome of Breast Cancer Patients Treated outside of Clinical Trials. *Cancer*, 2014; 5(6): 491-498.
 110. Elkhuzen PH, van de Vijver MJ, Hermans J, et al. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 40(4): 859-867.
 111. Elkhuzen PH, van Slooten HJ, Clahsen PC, Hermans J, van de Velde CJ, van den Broek LC, van de Vijver MJ. High local recurrence risk after breast-conserving therapy in node-negative premenopausal breast cancer patients is greatly reduced by one course of perioperative chemotherapy: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol*, 2000, 18:1075-1083.
 112. Ellis P, Schnitt SJ, Sastre-Garau X, Bussolati G, Tavassoli FA, Eusebi V, Peterse JL, Mukai K, Tabar L, Jacquemier J, Cornelisse CJ, Sasco AJ, Kaaks R, Pisani P, Goldgar DE, Devilee P, Cleton-Jansen MJ, Borresen-Dale AL, van't Veer L, Sapino A. Invasive breast carcinoma. In: Tavassoli FA, Devilee P (Eds.), *WHO Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Eds. Lyon Press, Lyon. 2003.
 113. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 1991; 19:403-410. [[PubMed](#)]
 114. Endara M, Chen D, Verma K, Nahabedian MY, Spear SL. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: a systematic review of the literature with pooled analysis. *Plast Reconstr Surg*, 2013; 132:1043-1054.
 115. Engström MJ1, Opdahl S, Hagen AI, Romundstad PR, Akslen LA, Haugen OA, Vatten LJ, Bofin AM. Molecular subtypes, histopathological grade and survival in a historic cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, Aug; 140(3):463-73. doi: 10.1007/s10549-013-2647-2. Epub 2013 Jul 31.

116. Eryilmaz MA, Muslumanoglu M, Ozmen V, Igci A, Koc M. Breast conserving surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *J BUON*, 2011, Jul-Sep; 16(3):450-453.
117. Esserman LJ, Moore DH, Tsing PJ, Chu PW, Yau C, Ozanne E, Chung RE, Tandon VJ, Park JW, Baehner FL, Kreps S, Tutt AN, Gillett CE, Benz CC. Biologic markers determine both the risk and the timing of recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, Sep; 129(2):607-616.
118. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V, Tubiana-Hulin M, Fumoleau P, Larsimont D, Macgrogan G, Bergh J, Cameron D, Goldstein D, Duss S, Nicoulaz AL, Brisken C, Fiche M, Delorenzi M, Iggo R. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene*. 2005;24:4660–4671.
119. Fayanju OM, Stoll CR, Fowler S, Colditz GA, Margenthaler JA. Contralateral Prophylactic Mastectomy After Unilateral Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*, 2014, Jun 19.
120. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers Phenomenon. *New England Journal of Medicine*, 1985; 312(25):1604-1608.
121. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; (4):CD004421.
122. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v.1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. Available from <http://globocan.iarc.fr>.
123. Fernández GA, Giménez N, Fraile M, González S, Chabrera C, Torras M, et al. Survival and clinicopathological characteristics of breast cancer patient according to different tumour subtypes as determined by hormone receptor and Her2 immunohistochemistry. A single institution survey spanning 1998 to 2010. *Breast*, 2012; 21(3):366-373.
124. Fisher B. United States trials of conservative surgery. *World J Surg*, 1977; 1:327-330.
125. Fisher B, Slack NH, Cavanaugh PJ, Gariner B, Ravdin RG. Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Clinical Trial. *Annals of Surgery*, 1970; 172(4):711-730.
126. Fisher B, Stewart A, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2002; 347(16):1233-1241.

127. Fisher ER, Anderson S, Redmond C, Fisher B. Ipsilateral breast tumor recurrence and survival following lumpectomy and irradiation: pathological findings from NSABP protocol B-06. *Semin Surg Oncol*, 1992; 8(3): 161-166.
128. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, Kissin M, Mansel RE. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2006, Feb; 95(3):279-93.
129. Francissen CM, van la Parra RF, Mulder AH, Bosch AM, de Roos WK. Evaluation of the benefit of routine intraoperative frozen section analysis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *ISRN Oncol*, 2013, Sep 16; 2013:843793.
130. Fredriksson I, Liljegren G, Palm-Sjövall M, Arnesson LG, Emdin SO, Fornander T, Lindgren A, Nordgren H, Idvall I, Holmqvist M, Holmberg L, Frisell J. Risk factors for local recurrence after breast-conserving surgery. *Br J Surg*, 2003, Sep; 90(9):1093-1102.
131. Gage I, Schnitt SJ, Nixon AJ, et al. Pathologic margin involvement and the risk of recurrence in patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer*, 1996; 78(9): 1921-1928.
132. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Update of International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 to compare axillary dissection versus no axillary dissection in patients with clinically node negative breast cancer and micrometastases in the sentinel node. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, 2011, 8 December.
133. Galimberti V, Zurrada S, Zanini V, et al. Central small size breast cancer: how to overcome the problem of nipple and areola involvement. *Eur J Cancer*, 1993; 29:10-16.
134. Gampenrieder SP, Rinnerthaler G, Greil R. Neoadjuvant chemotherapy and targeted therapy in breast cancer: past, present, and future. *J Oncol*, 2013; 2013:732047.
135. Gawlick U, Mone MC, Nelson ET, Hansen HJ, Nelson EW. Success in sentinel lymph node procedures in obese patients with breast cancer. *Am J Surg*, 2010, Dec; 200(6):707-710; discussion 710-711.
136. Genestie C, Zafrani B, Asselain B, Fourquet A, Rozan S, Validire P, Vincent-Salomon A, Sastre-Garau X. Comparison of the prognostic value of Scarff-Bloom-Richardson and Nottingham histological grades in a series of 825 cases of breast cancer: Major importance of the mitotic count as a component of both grading systems. *Anticancer Research*, 1998; 18(1B):571-576.

137. Georgiannos SN, Chin J, Goode AW, et al. Secondary neoplasms of the breast: a survey of the 20th century. *Cancer*, 2001; 02:2259-2266.
138. Giacalone PL, Roger P, Dubon O, El Gareh N, Rihaoui S, Taourel P, Daurés JP. Comparative study of the accuracy of breast resection in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2007, Feb; 14(2):605-614. Epub 2006 Dec 6.
139. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Baselga J, Jackisch C, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2011; 12:236-244.
140. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2011; 305:569-575.
141. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol*, 1997; 15:2345-2350.
142. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg*, 1994; 220:391-398; discussion 8-401.
143. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn H-J. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St.Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*, 2013; 24(9):2206-2223.
144. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes - dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St.Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol*, 2011; 22(8):1736-1747.
145. Gonzalez-Angulo AM, Barlow WE, Gralow JR, et al. A randomized phase III clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy±chemotherapy in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor (HR)-positive and HER2-negative breast cancer with recurrence score (RS) of 25 or less: SWOG S1007 [abstract OT1-03-01]. *Cancer Res*, 2011; 71(24 suppl):607s.
146. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med*, 2003; 349(19):1793-1802.

147. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97(17):1262-1271.
148. Grassadonia A, Di Nicola M, Grossi S, Noccioli P, Tavoletta S, Politi R, Angelucci D, Marinelli C, Zilli M, Ausili Cefaro G, Tinari N, De Tursi M, Iezzi L, Cioffi P, Iacobelli S, Natoli C, Cianchetti E. Long-term outcome of neoadjuvant endocrine therapy with aromatase inhibitors in elderly women with hormone receptor-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2014, May; 21(5):1575-1582.
149. Gumus M, Gumus H, Jones SE, Jones PA, Sever AR, Weeks J. How long will I be blue? Prolonged skin staining following sentinel lymph node biopsy using intradermal patent blue dye. *Breast Care (Basel)*, 2013, Jun; 8(3):199-202.
150. Haagensen CD. Inflammatory Carcinoma. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: WB Saunders, 1956; 488-498.
151. Hafeez F, Neboori HJ, Harigopal M, Wu H, Haffty BG, Yang Q, Schiff D, Moran MS. Is Ki-67 expression prognostic for local relapse in early-stage breast cancer patients treated with breast conservation therapy (BCT)? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, Oct 1; 87(2):344-348.
152. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Johns Hopkins Hospital Reports*, 1894-1895; 4:297-350.
153. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of cancer of the breast. *Trans Am Surg Assoc*, 1907; 25:61-79.
154. Hammond MH, Hayes DF, Wolff AC, Mangu PB, Temin S. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract*, 2010; 6(4):195-197.
155. Hasebe T, Iwasaki M, Hojo T, Shibata T, Kinoshita T, Tsuda H. Histological factors for accurately predicting first locoregional recurrence of invasive ductal carcinoma of the breast. *Cancer Sci*, 2013, Sep; 104(9):1252-1261.
156. Hayward JL. The Guy's trial of treatments of "early" breast cancer. *World J Surg*, 1977; 1:314-316.
157. Heil J, Fuchs V, Golatta M, Schott S, Wallwiener M, Domschke C, Sinn P, Lux MP, Sohn C, Schütz F. Extent of primary breast cancer surgery: standards and individualized concepts. *Breast Care (Basel)*, 2012, Oct; 7(5):364-369.

158. Hindié E, Groheux D, Brenot-Rossi I, Rubello D, Moretti JL, Espié M. The sentinel node procedure in breast cancer: nuclear medicine as the starting point. *J Nucl Med*, 2011, Mar; 52(3):405-414.
159. Holwitt DM, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Margenthaler JA. Sentinel lymph node biopsy in patients with multicentric/multifocal breast cancer: low false-negative rate and lack of axillary recurrence. *Am J Surg*, 2008, Oct; 196(4):562-565.
160. Hoover S, Bloom E, Patel S. Review of Breast Conservation Therapy: Then and Now SRN. *Oncol*, 2011; 2011:617593.
161. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, et al. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg*, 2011; 254:243-251.
162. Howard-McNatt MM. Patients opting for breast reconstruction following mastectomy: an analysis of uptake rates and benefit. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2013, Feb 25; 5:9-15.
163. Hu X, Stern HM, Ge L, O'Brien C, Haydu L, Honchell CD, Haverty PM, Peters BA, Wu TD, Amler LC, Chant J, Stokoe D, Lackner MR, Cavet G. Genetic alterations and oncogenic pathways associated with breast cancer subtypes. *Mol Cancer Res*. 2009;7:511-522.
164. Hubalek M, Brunner C, Mattha K, Marth C. Resistance to HER2-targeted therapy: Mechanisms of trastuzumab resistance and possible strategies to overcome unresponsiveness to treatment. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160:506-512
165. Hughes K.S., Schnaper L.A., Berry D., et al. Lumpectomy plus Tamoxifen with or without Irradiation in Women 70 Years of Age or Older with Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:971-977.
166. <http://www.uicc.org>.
167. Hyeong-Gon Moon, Wonshik Han and Dong-Young Noh. Underweight and Breast Cancer Recurrence and Death: A Report From the Korean Breast Cancer Society, October 5, 2009; 10.1200/JCO.2009.
168. Introducing BluePrint: A Molecular Subtyping Profile for Breast Cancer. Agendia web site. Available at: <http://www.agendia.com/pages/blueprint/324.php>.
169. Ishikawa Y, Horiguchi J, Toya H, Nakajima H, Hayashi M, Tagaya N, Takeyoshi I, Oyama T. Triple-negative breast cancer: histological subtypes and immunohistochemical and clinicopathological features. *Cancer Sci*, 2011; 102(3):656-662.

170. Iyengar P, Strom EA, Zhang YJ, Whitman GJ, Smith BD, Woodward WA, Yu TK, Buchholz TA. The value of ultrasound in detecting extra-axillary regional node involvement in patients with advanced breast cancer. *Oncologist*, 2012; 17(11):1402-1408.
171. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol*, 1992; 10:1014-1024. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1588366>.
172. Janni W, Kühn T, Schwentner L, Kreienberg R, Fehm T, Wöckel A. Sentinel node biopsy and axillary dissection in breast cancer: the evidence and its limits. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, Apr 4; 111(14):244-249.
173. Joensuu H, Pylkkänen L, Toikkanen S. Long-term survival in node-positive breast cancer treated by locoregional therapy alone. *Br J Cancer*, 1998, Sep; 78(6):795-799.
174. Kasem A, Mokbel K. Evolving role of skin sparing mastectomy. *World J Clin Oncol*, 2014, May; 10;5(2):33-35.
175. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, Thames HD, Smith CD, Jhingran A, Hortobagyi G, Buzdar AU, Theriault R, Singletary SE, McNeese MD. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18:2817-2827. [PubMed].
176. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol*, 2009; 27:5529-5537.
177. Kaufmann M, Puzstai L. Use of standard markers and incorporation of molecular markers into breast cancer therapy: consensus recommendations from an International Expert Panel. *Cancer*, 2011, April 15; 117(8):1575-1582.
178. Kaur N, Petit JY, Rietjens M, et al. Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2005; 12:539-545.
179. Kaviani A, Sodagari N, Sheikhabaei S, Eslami V, Hafezi-Nejad N, Safavi A, Noparast M, Fitoussi A. From radical mastectomy to breast-conserving therapy and oncoplastic breast surgery: a narrative review comparing oncological result, cosmetic outcome, quality of life, and health economy. *ISRN Oncol*, 2013, Sep 12; 2013:742462.
180. Kelly CM, Krishnamurthy S, Bianchini G, et al. Utility of oncotype DX risk estimates in clinically intermediate risk hormone receptor-positive, HER2-normal, grade II, lymph node-negative breast cancers. *Cancer*, 2010, November; 116 (22): 5161-5167.

181. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*, 2010, Jul 10; 28(20):3271-3277.
182. Kiess AP, McArthur HL, Mahoney K, et al. Adjuvant trastuzumab reduces locoregional recurrence in women who receive breast-conservation therapy for lymph node-negative, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Cancer*. 2012;118:1982-1988.
183. Kim K, Chie EK, Han W, Noh DY, Oh DY, Im SA, Kim TY, Bang YJ, Ha SW. Age<40Years is an independent prognostic factor predicting inferior overall survival in patients treated with breast conservative therapy. *Breast J*, 2011, Jan-Feb; 17(1):75-78.
184. Kim T, Giuliano AE, Lyman GH. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis. *Cancer*, 2006, Jan 1; 106(1):4-16.
185. King TA. Selecting local therapy in the young breast cancer patient. *J Surg Oncol*, 2011, Mar 15; 103(4):330-336.
186. Klimberg VS, Ochoa D, Henry-Tillman R, Hardee M, Boneti C, Adkins LL, McCarthy M, Tummel E, Lee J, Malak S, Makhoul I, Korourian S. Long-term results of phase II ablation after breast lumpectomy added to extend intraoperative margins (ABLATE I) trial. *J Am Coll Surg*, 2014, Apr; 218(4):741-749.
187. Koboldt DC, Fulton RS, McLellan MD, et al. for the Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2012; 490(7418):61-70.
188. Kodama H, Nio Y, Iguchi C, Kan N. Ten-year follow-up results of a randomised controlled study comparing level-I vs level-III axillary lymph node dissection for primary breast cancer. *Br J Cancer*, 2006, Oct; 995(7):811-816.
189. Kollias J, Davies G, Bochner MA, Gill PG. Clinical impact of oncoplastic surgery in a specialist breast practice. *ANZ J Surg*, 2008, Apr; 78(4):269-272.
190. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg*, 1998; 187:171-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9704964>.
191. Kootstra JJ, Dijkstra PU, Rietman H, de Vries J, Baas P, Geertzen JH, Hoekstra HJ, Hoekstra-Weebers JE. A longitudinal study of shoulder and arm morbidity in breast cancer survivors 7 years after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection. *Breast Cancer Res Treat*, 2013; 139:125-134.

192. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, Ashikaga T, Weaver DL, Mamounas EP, Jalovec LM, Frazier TG, Noyes RD, Robidoux A, Scarth HM, Wolmark N. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2010, Oct; 11(10):927-33.
193. Kroll SS, Ames F, Singletary SE, Schusterman MA. The oncologic risks of skin preservation at mastectomy when combined with immediate reconstruction of the breast. *Surg Gynecol Obstet*, 1991, Jan; 172(1):17-20.
194. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al. Local recurrence after breast-conserving surgery and radiotherapy. Frequency, time course, and prognosis. *Cancer*, 1989; 63:1912.
195. Kwast AB, Groothuis-Oudshoorn KC, Grandjean I, Ho VK, Voogd AC, Menke-Pluymers MB, van der Sangen MJ, Tjan-Heijnen VC, Kiemeny LA, Siesling S. Histological type is not an independent prognostic factor for the risk pattern of breast cancer recurrences. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, Aug; 135(1):271-280.
196. Lacroix-Triki M, et al. Mucinous carcinoma of the breast is genomically distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *J Pathol*, 2010; 222(3):282-298. doi: 10.1002/path.2763. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
197. Langlands FE, Horgan K, Dodwell DD, Smith L. Breast cancer subtypes: response to radiotherapy and potential radiosensitisation. *Br J Radiol* 2013 Mar; 86(1023):20120601.
198. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Al Mufti R, Hadjiminis DJ. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg*, 2010; 251:632-639.
199. Laurinavicius A, Laurinaviciene A, Ostapenko V, Dasevicius D, Jarmalaite S, Lazutka J. Immunohistochemistry profiles of breast ductal carcinoma: factor analysis of digital image analysis data. *Diagn Pathol*, 2012; 7:2-27.
200. Lee JH, Chang CH, Park CH, Kim JK. Methylene blue dye-induced skin necrosis in immediate breast reconstruction: evaluation and management. *Arch Plast Surg*, 2014, May; 41(3):258-263.
201. Lee MC, Rogers K, Griffith K, et al. Determinants of breast conservation rates: reasons for mastectomy at a comprehensive cancer center. *Breast Journal*, 2009; 15(1):34-40.
202. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietenpol JA. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest*, 2011; 121:2750-2767.

203. Lerwill MF. Current practical application of diagnostic immunohistochemistry in breast pathology. *Am J Surg Pathol*, 2004; 28:1076-1091.
204. Li J, Gonzalez-Angulo AM, Allen PK, et al. Triple-negative subtype predicts poor overall survival and high locoregional relapse in inflammatory breast cancer. *Oncologist*, 2011; 16:1675-1683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22147002>.
205. Li S, Liu J, Yang Y, Zeng Y, Deng H, Jia H, Li Q, Feng H, Li Y, Song E, Liu Q, Su F. Impact of atypical hyperplasia at margins of breast-conserving surgery on the recurrence of breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2014, Apr; 140(4):599-605.
206. Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP. The natural history of hormone receptor-positive breast cancer. *Oncology (Williston Park)*, 2012, Aug; 26(8):688-694, 696.
207. Limentani SA, Brufsky AM, Erban JK, et al. Phase II study of neoadjuvant docetaxel, vinorelbine, and trastuzumab followed by surgery and adjuvant doxorubicin plus cyclophosphamide in women with human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol*, 2007; 25:1232-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296975>.
208. Lips EH, Mulder L, de Ronde JJ, Mandjes IA, Koolen BB, Wessels LF, Rodenhuis S, Wesseling J. Breast cancer subtyping by immunohistochemistry and histological grade outperforms breast cancer intrinsic subtypes in predicting neoadjuvant chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat*, 2013; 140(1):63-71.
209. Liu ZY, Liu N, Wang YH, Yang CC, Zhang J, Lv SH, Niu Y. Clinicopathologic characteristics and molecular subtypes of invasive papillary carcinoma of the breast: a large case study. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, Jan; 139(1):77-84.
210. Louwman MW, Vriezen M, van Beek MW, Nolthenius-Puylaert MC, van der Sangen MJ, Roumen RM, Kiemeny LA, Coebergh JW. Uncommon breast tumors in perspective: incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Int J Cancer*, 2007; 121:127-135.
211. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramanian VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol*, 2005, Oct 20; 23(30):7703-7720. Epub 2005 Sep 12.
212. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, Benson AB 3rd, Bosserman LD, Burstein HJ, Cody H 3rd, Hayman J, Perkins CL, Podoloff DA, Giuliano AE. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American

- Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. *J Clin Oncol*, 2014, May 1; 32(13):1365-1383.
213. Lynch SP, Lei X, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, Zhang H, Hortobágyi GN, Gonzalez-Angulo AM, Valero V. Breast cancer multifocality and multicentricity and locoregional recurrence. *Oncologist*, 2013; 18(11):1167-1173.
 214. Lythgoe JP, Palmer MK. Manchester regional breast study – 5 and 10 year results. *Br J Surg*, 1982; 69:693-696.
 215. MacDonald S, Taghian AG. Prognostic Factors for Local Control After Breast Conservation: Does Margin Status Still Matter? *Journal of Clinical Oncology*, 2009, October 20; 27(30):4929-4930.
 216. Madden JL. Modified radical mastectomy. *Surg Gynecol Obstet*, 1965; 121:1221-1230.
 217. Madden JL, Kandalaf S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Annals of Surgery*, 1972; 175(5):624-634.
 218. Maha Shomaf, Jamal Masad, Saleh Najjar, Dana Faydi. Distribution of breast cancer subtypes among Jordanian women and correlation with histopathological grade: molecular subclassification study. *JRSM Open*, 2013, October; 4(10) 2042533313490516. Published October 1, 2013, doi: 10.1177/2042533313490516.
 219. MammaPrint Patient Eligibility Internationally (Outside of the USA) Agendia web. Available at: http://www.agendia.com/pages/patient_eligibility_internati.
 220. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol*, 2005; 23:2694-2702.
 221. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol*, 2010; 28(10):1677-1683.
 222. Mangia A, Malfettone A, Simone G, Darvishian F. Old and new concepts in histopathological characterization of familial breast cancer. *Ann Oncol*, 2011, Jan; 22 Suppl 1:i24-30.
 223. Manson AL, Juneja R, Self R, Farquhar-Smith P, Macneill F, Seneviratne SL. Anaphylaxis to Patent Blue V: a case series. *Asia Pac Allergy*, 2012, Jan; 2(1):86-89.
 224. Marchio C, et al. Genomic and immunophenotypical characterization of pure micropapillary carcinomas of the breast. *J Pathol*, 2008; 215(4):398-410. doi: 10.1002/path.2368. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]

225. Marcus E. The management of Paget's disease of the breast. *Curr Treat Options Oncol*, 2004; 5:153-160. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990209>.
226. Marret H, Perrotin F, Bougnoux P, Descamps P, Hubert B, Lefranc T, Le Floch O, Lansac J, Body G. Low body mass index is an independent predictive factor of local recurrence after conservative treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2001, Mar; 66(1):17-23.
227. Marta GN, Hanna SA, Martella E, Silva JL, Carvalho H de A. Early stage breast cancer and radiotherapy: update. *Rev Assoc Med Bras*, 2011, Jul-Aug; 57(4):459-464.
228. Martin RC 2nd, Chagpar A, Scoggins CR, Edwards MJ, Hagendoorn L, Stromberg AJ, McMasters KM. Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. University of Louisville Breast Cancer Sentinel Lymph Node Study. *Ann Surg*, 2005, Jun; 241(6):1005-1012; discussion 1012-5.
229. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F, et al. Differential response to neoadjuvant chemotherapy among 7 triple-negative breast cancer molecular subtypes. *Clin Cancer Res*, 2013; 19:5533-5540.
230. Matsuda N, Hayashi N, Ohde S, Yagata H, Kajiura Y, Yoshida A, Suzuki K, Nakamura S, Tsunoda H, Yamauchi H. A nomogram for predicting locoregional recurrence in primary breast cancer patients who received breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol*, 2014, Jun; 109(8):764-769.
231. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97(3):188-194.
232. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang Y, Wang Z, Darby S: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet*, 2014, Jun 21; 383(9935):2127-2135.
233. McWhirter R. The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. *Br J Radiol*, 1948; 21:599-610.
234. Metzger-Filho O, Sun Z, Viale G, et al. Patterns of recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative disease: results from international breast cancer study group trials VIII and IX. *J Clin Oncol*, 2013; 31(25):3083-3090.
235. Meyer W. An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. *Med Rec*, 1894; 46:746-749.

236. Meyers MO, Klauber-Demore N, Ollila DW, Amos KD, Moore DT, Drobish AA, et al. Impact of breast cancer molecular subtypes on locoregional recurrence in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 2011; 18(10):2851-2857.
237. Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol*, 2009; 27(28):4701-4708.
238. Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Dressler LG, Smith LV, Labbok MH, Geradts J, Bensen JT, Jackson S, Nyante S, Livasy C, Carey L, Earp HS, Perou CM. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2008; 109(1):123-139.
239. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N, et al. Breast cancer subtypes and outcome after local and regional relapse. *Ann Oncol*, 2012; 23:324-331.
240. Montagna E, Maisonneuve P, Rotmensz N, Cancellato G, Iorfida M, Balduzzi A, Galimberti V, Veronesi P, Luini A, Pruneri G, Bottiglieri L, Mastropasqua MG, Goldhirsch A, Viale G, Colleoni M. Heterogeneity of triple-negative breast cancer: histologic subtyping to inform the outcome. *Clin Breast Cancer*, 2013; 13(1):31-39.
241. Mook S, Schmidt MK, Rutgers EJ, et al. Calibration and discriminatory accuracy of prognosis calculation for breast cancer with the online Adjuvant! program: a hospital-based retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2009; 10(11):1070-1076.
242. Moran MS. Should triple-negative breast cancer (TNBC) subtype affect local-regional therapy decision making? *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2014:e32-36.
243. Morrogh M, Morris EA, Liberman L, et al. MRI identifies otherwise occult disease in select patients with Paget disease of the nipple. *J Am Coll Surg*, 2008; 206:316-321. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222386>.
244. Morrow M. It is not always necessary to do axillary dissection for T1 and T2 breast cancer-point. *Cancer Res*, 2013, Dec 15; 73(24):7151-7154.
245. Morrow M. Personalizing extent of breast cancer surgery according to molecular subtypes. *Breast*, 2013, Aug 22; Suppl 2:S106-109.
246. Morrow M, Harris J. Practice guidelines for breast conserving therapy in the management of invasive breast cancer. *J Am Coll Surg*, 2007; 205:362-376.
247. Morrow M, White J, Moughan J, et al. Factors predicting the use of breast-conserving therapy in stage I and II breast carcinoma. *J Clin Oncol*, 2001; 19(8):2254-2262.

248. Munhoz AM, Montag E, Gemperli R. Current aspects of therapeutic reduction mammoplasty for immediate early breast cancer management: An update. *World J Clin Oncol*, 2014, Feb 10; 5(1):1-18.
249. Murthy V, Chamberlain RS. Nipple-sparing mastectomy in modern breast practice. *Clin Anat*, 2013 Jan; 26(1):56-65. doi:10.1002/ca.22185. Epub 2012 Nov 21.
250. Nagasaki K, Miki Y. Gene expression profiling of breast cancer. *Breast Cancer*, 2006; 13(1):2-7.
251. National Cancer Control Programmes. Policies and managerial guidelines, 2nd Edition. World Health Organization, 2002, pp. 203.
252. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM), Breast Cancer, Version 3.2013. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.
253. Neucomer LM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. Detection method and breast carcinoma. *Histology. Cancer*, 2002; 95:470-477.
254. Newman EA, Sabel MS, Nees AV, et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-negative breast cancer at presentation. *Ann Surg Oncol*, 2007; 14:2946-2952.
255. Ng C, Weigelt B, Grigoriadis A, Reis-Filho JS. Prognostic signatures in breast cancer: correlation does not imply causation. *Breast Cancer Res*, 2012; 19;14(3):313.
256. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, Bellon JR, Wong JS, Smith BL, Harris JR. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*, 2008; 26(14):2373-2378.
257. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2004; 10:5367-5374.
258. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T, Davies SR, Snider J, Stijleman IJ, Reed J, Cheang MC, Mardis ER, Perou CM, Bernard PS, Ellis MJ. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16:5222-5232.
259. Normanno N, De Luca A, Carotenuto P, Lamura L, Oliva I, D'Alessio A. Prognostic applications of gene expression signatures in breast cancer. *Oncology*, 2009; 77, Suppl 1:2-8.

260. Oh JL, Dryden MJ, Woodward WA, Yu TK, Tereffe W, Strom EA, Perkins GH, Middleton L, Hunt KK, Giordano SH, Oswald MJ, Domain D, Buchholz TA. Locoregional control of clinically diagnosed multifocal or multicentric breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and locoregional therapy. *J Clin Oncol*, 2006, Nov 1; 24(31):4971-4975.
261. Oliveira M, Cortés J, Bellet M, Balmaña J, De Mattos-Arruda L, Gómez P, Muñoz E, Ortega V, Pérez J, Saura C, Vidal M, Rubio IT, Di Cosimo S. Management of the axilla in early breast cancer patients in the genomic era. *Ann Oncol*, 2013, May; 24(5):1163-1170.
262. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast Cancer Subtypes Based on ER/PR and Her2 Expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival *Clinical Medicine & Research*, 2009, June 1; 7(1-2):4-13.
263. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV. Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: prevalence, patient characteristics, and risk factors. *Ther Adv Drug Saf*, 2014, Aug; 5(4):154-166.
264. Osborne MP. Breast anatomy and development.//Eds. Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al. *Disease of the Breast*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 3-13.
265. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen MB, Zedeler K. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337:949-955. doi: 10.1056/NEJM199710023371401. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)].
266. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, Kamby C, Kjaer M, Gadeberg CC, Rasmussen BB, Blichert-Toft M, Mouridsen HT. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353:1641-1648. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09201-0. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)].
267. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol*, 2000; 18(8): 1668-1675.
268. Park I, Kim J, Kim M, Bae SY, Lee SK, Kil WH, Lee JE, Nam SJ. Comparison of the characteristics of medullary breast carcinoma and invasive ductal carcinoma. *J Breast Cancer*, 2013, Dec; 16(4):417-425.
269. Park S, Koo JS, Kim MS, Park HS, Lee JS, Lee JS, Kim SI, Park BW. Characteristics and outcomes according to molecular subtypes of breast cancer as classified by a panel of four

- biomarkers using immunohistochemistry. *Breast*, 2012, Feb; 21(1):50-57. doi: 10.1016/j.breast.2011.07.008. Epub 2011 Aug 23.
270. Parker CC, Ampil F, Burton G, Li BD, Chu QD Is breast conservation therapy a viable option for patients with triple-receptor negative breast cancer? *Surgery*. 2010 Aug;148(2):386-391.
 271. Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol*, 2009; 27:1160-1167.
 272. Parton M, Dowsett M, Ashley S, et al. High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer. *Breast*, 2004; 13:97-103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15019688>.
 273. Patani N, Mokbel K. Oncological and aesthetic considerations of skin-sparing mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*, 2008; 111:391-403.
 274. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer*, 1948; 2:7-13. [[PubMed](#)]
 275. Pelosi E, Bellò M, Giors M, Ala A, Giani R, Bussone R, Bisi G. Sentinel lymph node detection in patients with early-stage breast cancer: comparison of periareolar and subdermal/peritumoral injection techniques. *J Nucl Med*, 2004, Feb; 45(2):220-225.
 276. Peppercorn J, Perou CM, Carey LA. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: Divide and conquer. *Cancer Invest*, 2008; 26:1-10. [[PubMed](#)]
 277. Perou CM., Børresen-Dale AL *Systems Biology and Genomics of Breast Cancer*, Cold Spring Harb Perspect Biol. Feb 2011; 3(2): a003293.
 278. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Rijn M van de, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000; 406:747-752.
 279. Pesce C, Morrow M. The need for lymph node dissection in nonmetastatic breast cancer. *Annu Rev Med*, 2013, 64:119-129.
 280. Pesek S, Ashikaga T, Krag LE, Krag D. The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis. *World J Surg*, 2012, Sep; 36(9):2239-2251.
 281. Petit JY, Veronesi U, Orecchia R, et al. Nipple-sparing mastectomy in association with intraoperative radiotherapy (ELIOT): a new type of mastectomy for breast cancer treatment. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2006; 96(1):47-51.
 282. Petit JY, Veronesi U, Luini A, et al. When mastectomy becomes inevitable: the nipple-sparing approach. *Breast*, 2005; 14(6):527-531.
 283. Phipps AI, Chlebowski RT, Prentice R, McTiernan A, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Kuller LH, Adams-Campbell LL, Lane D, Vitolins M, Kabat GC, Rohan TE, Li CI. Body

- size, physical activity, and risk of triple-negative and estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2011; 20:454-463.
284. Pierce LJ, Hutchins LF, Green SR, et al. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 2005; 23(1):24-29.
285. Pierce LJ, Levin AM, Rebbeck TR, et al. Ten-year multi-institutional results of breast-conserving surgery and radiotherapy in BRCA1/2-associated stage I/II breast cancer. *J Clin Oncol*, 2006; 24(16):2437-2443.
286. Platt J, Baxter N, Zhong T. Breast reconstruction after mastectomy for breast cancer. *CMAJ*, 2011, Dec 13; 183(18):2109-2116.
287. Potemski P, Kusinska R, Watala C, Pluciennik E, Bednarek AK, Kordek R. Prognostic relevance of basal cytokeratin expression in operable breast cancer. *Oncology*, 2005; 69(6):478-485.
288. Practice guideline for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *Practice Guidelines and Technical Standards*. Reston, Va: American College of Radiology, 2006; 443-468.
289. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, He X, Perou CM. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010;12:R68.
290. Prat A, Perou CM. Mammary development meets cancer genomics. *Nat Med*, 2009; 15:842-844. [PubMed]
291. Prat A, Perou CM. Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Mol Oncol*, 2011, February; 5(1):5-23.
292. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013, 0:1-17. Available at: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/22/annonc.mdt284.full.pdf>.
293. Puig-Vives M, Sánchez MJ, Sánchez-Cantalejo J, Torrella-Ramos A, Martos C, Ardanaz E, et al. Distribution and prognosis of molecular breast cancer subtypes defined by immuno-histochemical biomarkers in a Spanish population-based study. *Gynecol Oncol*, 2013, Jun 6. doi:pii: S0090-8258(13)00828-7.10.1016/j.ygyno. 2013.05.039.
294. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Paradis M, Coldman AJ, Olivotto IA. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337:956-962. doi: 10.1056/NEJM199710023371402. [PubMed] [Cross Ref].

295. Raica M, Jung I, Cimpean AM, Suciu C, Muresan AC. From conventional pathologic diagnosis to the molecular classification of breast carcinoma: are we ready for the change? *Rom J Morphol Embryol*, 2009; 50(1):5-13.
296. Rakha EA, Ellis IO. Modern classification of breast cancer: should we stick with morphology or convert to molecular profile characteristics. *Adv Anat Pathol*, 2011; 18:255-267.
297. Rakha EA, Lee AH, Evans AJ, Menon S, Assad NY, Hodi Z, Macmillan D, Blamey RW, Ellis IO. Tubular carcinoma of the breast: further evidence to support its excellent prognosis. *J Clin Oncol*, 2010; 28, 99-104.
298. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*, 2008; 26(5):778-785.
299. Regaña S, Hernanz F, Ortega E, Redondo-Figuero C, Gómez-Fleitas M. Oncoplastic techniques extend breast-conserving surgery to patients with neoadjuvant chemotherapy response unfit for conventional techniques. *World J Surg*, 2009, Oct; 33(10):2082-2086.
300. Rodier JF, Velten M, Wilt M, Martel P, Ferron G, Vaini-Elies V, Mignotte H, Brémond A, Classe JM, Dravet F, Routiot T, de Lara CT, Avril A, Lorimier G, Fondrinier E, Houvenaeghel G, Avigdor S. Prospective multicentric randomized study comparing periareolar and peritumoral injection of radiotracer and blue dye for the detection of sentinel lymph node in breast sparing procedures: FRANSENODE trial. *J Clin Oncol*, 2007, Aug 20; 25(24):3664-3669. Epub 2007 May 7.
301. Rose M, Manjer J, Ringberg A, Svensson H. Surgical strategy, methods of reconstruction, surgical margins and postoperative complications in oncoplastic breast surgery. *Eur J Plast Surg*, 2014; 37:205-214.
302. Rozen WM, Ashton MW. Radiotherapy and breast reconstruction: oncology, cosmesis and complications. *Gland Surg*, 2012, Aug; 1(2):119-127.
303. Rusby JE, Smith BL, Gui GPH. Nipple-sparing mastectomy. *British Journal of Surgery* 2010; 97(3):305-316.
304. Rutgers E. Who should not undergo breast conservation? *The Breast*. 2013;22 (Supp 1): S13. Abstr. SP7.04).
305. Sabel MS. *Essentials of breast surgery*. 2009, by Mosby, p.158.
306. Sabel MS. Surgical consideration in early stage breast cancer: Lessons learned and future directions. *Semin Radiat Oncol*, 2011; 21:10-19.

307. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev*, 2001; 27:9-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11237774>.
308. Samuel TA, Stone E. Is the era of HER2 over? Pertuzumab in the neoadjuvant treatment of early HER2-positive breast cancer. *J Community Support Oncol*, 2014 Mar; 12(3):78-81.
309. Sanpaolo P, Barbieri V, Genovesi D. Prognostic value of breast cancer subtypes on breast cancer specific survival, distant metastases and local relapse rates in conservatively managed early stage breast cancer: a retrospective clinical study. *Eur J Surg Oncol*, 2011, Oct; 37(10):876-882. Epub 2011 Aug 6.
310. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Rödel C, Souchon R, Wenz F, Sauer R. When are breast cancer patients old enough for the quitclaim of local control? *Strahlenther Onkol*, 2012, Dec; 188(12):1069-1073.
311. Scalliet PG, Kirkove C. Breast cancer in elderly women: can radiotherapy be omitted? *Eur J Cancer*, 2007, Oct; 43(15):2264-2269.
312. Schnitt SJ, Collins LC. *Biopsy Interpretation of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009.
313. Schwartz GF, Tannebaum JE, Jernigan AM, Palazzo JP. Axillary sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for carcinoma of the breast. *Cancer*, 2010, Mar 1; 116(5):1243-1251.
314. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, Dixon JM, Fentiman IS, Heywang-Köbrunner SH, Holland R, Hughes KS, Margolese R, Olivotto IA, Palazzo JP, Solin LJ; Consensus Conference Committee. Proceedings of the Consensus Conference on Breast Conservation, April 28 to May 1, 2005, Milan, Italy. *Cancer*. 2006 Jul 15;107(2):242-250.
315. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Fastner G, Feyer P, Fietkau R, Haase W, Harms W, Souchon R, Wenz F, Sauer R; Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer I: radiotherapy following breast conserving therapy for invasive breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2013 Oct; 189(10):825-833.
316. Shen SC, Liao CH, Lo YF, et al. Favorable outcome of secondary axillary dissection in breast cancer patients with axillary nodal relapse. *Ann Surg Oncol*, 2012; 19(4):1122-1128.
317. Shimazu K, Tamaki Y, Taguchi T, Motomura K, Inaji H, Koyama H, Kasugai T, Wada A, Noguchi S. Lymphoscintigraphic visualization of internal mammary nodes with subtumoral injection of radiocolloid in patients with breast cancer. *Ann Surg*, 2003, Mar; 237(3):390-398.

318. Sihto H, Lundin J, Lehtimäki T, Sarlomo-Rikala M, Bützow R, et al. Molecular subtypes of breast cancers detected in mammography screening and outside of screening. *Clin Cancer Res*, 2008, Jul 1; 14(13):4103-4110. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5003.
319. Silberman AW, McVay C, Cohen JS, Altura JF, Brackert S, Sarna GP, Palmer D, Ko A, Memsic L. Comparative morbidity of axillary lymph node dissection and the sentinel lymph node technique: implications for patients with breast cancer. *Ann Surg*, 2004, Jul; 240(1):1-6.
320. Singh K, Lester J, Karlan B, Bresee C, Geva T, Gordon O. Impact of family history on choosing risk-reducing surgery among BRCA mutation carriers. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, Apr; 208(4):329;e1-6.
321. Sinha PS, Thrush S, Bendall S, Bates T. Does radical surgery to the axilla give a survival advantage in more severe breast cancer? *Eur J Cancer*, 2002, Jul; 38(11):1474-1477.
322. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, Mackey J, Glaspy J, Chan A, Pawlicki M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2011; 365:1273-1283.
323. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, 1989; 244(4905):707-712.
324. Slimību profilakses un kontroles centrs (SPKC): Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs par pacientiem, kuri slimo ar onkoloģiskām slimībām. Available at: <http://www.spkc.gov.lv/veselibas-aprupes-statistika>.
325. Slimību profilakses un kontroles centrs (SPKC): Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāze.
326. Smith TE, Lee D, Turner BC, Carter D, Haffty BG. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, Dec 1; 48(5):1281-1289.
327. Soares et al. *World Journal of Surgical Oncology*, 2014; 12:67. Available at: <http://www.wjso.com/content/12/1/67>.
328. Solin LJ, Gray R, Baehner FL, Butler SM, Hughes LL, Yoshizawa C, Cherbavaz DB, Shak S, Page DL, Sledge GW Jr, Davidson NE, Ingle JN, Perez EA, Wood WC, Sparano JA, Badve S. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst*, 2013, May 15; 105(10):701-710.

329. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98(19):10869-10874.
330. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003; 100:8418-8423.
331. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med*, 2009; 360:790-800.
332. Spear SL, Pelletiere CV, Wolfe AJ, Tsangaris TN, Pennanen MF. Experience with reduction mammoplasty combined with breast conservation therapy in the treatment of breast cancer. *Plast Reconstr Surg*, 2003.
333. Spear SL, Willey SC, Feldman ED, Cocilovo C, Sidawy M, Al-Attar A, Hannan C, Seiboth L, Nahabedian MY. Nipple-sparing mastectomy for prophylactic and therapeutic indications. *Plast Reconstr Surg*, 2011, Nov; 128(5):1005-1014. doi: 10.1097/PRS.0b013e31822b6456.
334. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol*, 2009; 20(4):628-635.
335. Srebnijš A, Ancans G, Eglitis J, Krumins V, Graudina L, Berzins J, Vikmanis U. Development of Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Treatment in Latvia (Last 20 Years Experience at Latvian Oncology Center). *Acta Chirurgica Latviensis*, 2011; 11:21-27.
336. Stefansson OA, Jonasson JG, Johannsson OT, Olafsdottir K, Steinarsdottir M, Valgeirsdottir S, Eyfjord JE. Genomic profiling of breast tumours in relation to BRCA abnormalities and phenotypes. *Breast Cancer Res*. 2009;11(4):R47.
337. Straver ME, Meijnen P, van TG, et al. Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *Ann Surg Oncol*, 2010; 17:1854-1861.
338. Su Y, Zheng Y, Zheng W, Gu K, Chen Z, Li G, Cai Q, Lu W, Shu XO. Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study. *BMC Cancer*, 2011; 11:292.
339. Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, Anderson S, Bryant J, Deutsch M, Wolmark N. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by

- mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2004; 22:4247-4254. doi: 10.1200/JCO.2004.01.042. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)].
340. Tamimi RM, Baer HJ, Marotti J, Galan M, Galaburda L, Fu Y, Deitz AC, Connolly JL, Schnitt SJ, Colditz GA, Collins LC. Comparison of molecular phenotypes of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2008; 11:1-9.
 341. Tan DS, Marchio C, Jones RL, Savage K, Smith IE, Dowsett M, Reis-Filho JS. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2008; 111:27-44.
 342. Tang G, Cuzick J, Costantino JP, et al. Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: Recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors. *J Clin Oncol*, 2011; 29:4365-4372.
 343. Tao Y, Klause A, Vickers A, et al. Clinical and biomarker endpoint analysis in neoadjuvant endocrine therapy trials. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005; 95:91-95.
 344. Tenofsky PL, Dowell P, Topalovski T, Helmer SD. Surgical, oncologic, and cosmetic differences between oncoplastic and nononcoplastic breast conserving surgery in breast cancer patients. *Am J Surg*, 2014, Mar; 207(3):398-402.
 345. Tevaarwerk AJ, Gray RJ, Schneider BP, et al. Survival in patients with metastatic recurrent breast cancer after adjuvant chemotherapy: little evidence of improvement over the past 30 years. *Cancer*, 2013; 119:1140-1148.
 346. Theriault RL, Carlson RW, Allred C, Anderson BO, Burstein HJ, Edge SB, Farrar WB, Forero A, Giordano SH, Goldstein LJ, Gradishar WJ, Hayes DF, Hudis CA, Isakoff SJ, Ljung BM, Mankoff DA, Marcom PK, Mayer IA, McCormick B, Pierce LJ, Reed EC, Schwartzberg LS, Smith ML, Soliman H, Somlo G, Ward JH, Wolff AC, Zellars R, Shead DA, Kumar R. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, Jul; 11(7):753-760; quiz 761.
 347. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer [published correction appears in *N Engl J Med*. 2006;354(20):2200]. *N Engl J Med*, 2005; 353(26):2747-2757.

348. Tischkowitz M, Brunet JS, Begin LR, Huntsman DG, Cheang MC, Akslen LA, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007; 7:134.
349. TNM classification of malignant tumours. UICC. International Union against cancer. 7th edition. Eds. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. Wiley-Blackwell, 2009.
350. Torresan RZ, Cabello dos Santos C, Brenelli H, Okamura H, Alvarenga M. Residual glandular tissue after skin-sparing mastectomies. *Breast J*, 2005; 11:374-375.
351. Tramm T, Kyndi M, Myhre S, Nord S, Alsner J, Sørensen FB, Sørlie T, Overgaard J. Relationship between the prognostic and predictive value of the intrinsic subtypes and a validated gene profile predictive of loco-regional control and benefit from post-mastectomy radiotherapy in patients with high-risk breast cancer. *Acta Oncol* 2014 Oct; 53(10):1337-1346.
352. Treatment of early-stage breast cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel Consensus Statement. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1992; 11:11. [[PubMed](#)]
353. Understanding and Treating Triple-Negative Breast Cancer. Cancer Network. Retrieved 2010-05-08.
354. Ung O, Tan M, Chua B, Barraclough B. Complete axillary dissection: a technique that still has relevance in contemporary management of breast cancer. *ANZ J Surg*, 2006, Jun; 76(6):518-521.
355. Urban JA. Surgical excision of internal mammary nodes for breast cancer. *Br J Surg*, 1964; 51:209-212.
356. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, Apr; 144(3):443-455.
357. van der Leest M, Evers L, van der Sangen MJ, Poortmans PM, van de Poll-Franse LV, Vulto AJ, Nieuwenhuijzen GA, Brenninkmeijer SJ, Creemers GJ, Voogd AC. The safety of breast-conserving therapy in patients with breast cancer aged < or = 40 years. *Cancer*, 2007, May 15; 109(10):1957-1964.
358. van der Sangen MJ, Poortmans PM, Scheepers SW, Lemaire BM, van Berlo CL, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Prognosis following local recurrence after breast conserving treatment in young women with early breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2013, Aug; 39(8):892-898.

359. van Deurzen CH, de Boer M, Monninkhof EM, Bult P, van der Wall E, Tjan-Heijnen VC, van Diest PJ. Non-sentinel lymph node metastases associated with isolated breast cancer cells in the sentinel node. *J Natl Cancer Inst*, 2008, Nov 19; 100(22):1574-1580.
360. Van Laere SJ, Van den Eynden GG, Van der Auwera I, et al. Identification of cell-of-origin breast tumor subtypes in inflammatory breast cancer by gene expression profiling. *Breast Cancer Res Treat*, 2006; 95:243-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16261404>.
361. van Laar C, van der Sangen MJ, Poortmans PM, Nieuwenhuijzen GA, Roukema JA, Roumen RM, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Local recurrence following breast-conserving treatment in women aged 40 years or younger: trends in risk and the impact on prognosis in a population-based cohort of 1143 patients. *Eur J Cancer*, 2013, Oct; 49(15):3093-3101.
362. van Nes JG, van de Velde CJ. The preferred treatment for young women with breast cancer--mastectomy versus breast conservation. *Breast*, 2006, Dec; 15 Suppl 2:S3-10.
363. Veronesi U. Conservative treatment of breast cancer: a trail in progress at the Cancer Institute of Milan. *World J Surg*, 1977; 1:324-326.
364. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-Year Follow-up of a Randomized Study Comparing Breast-Conserving Surgery with Radical Mastectomy for Early Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2002, October 17; 347:1227-1232.
365. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Salvadori B, Zucali R. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol*, 2001, Jul; 12(7):997-1003.
366. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, Intra M, Veronesi P, Robertson C, Maisonneuve P, Renne G, De Cicco C, De Lucia F, Gennari R. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*, 2003; 349:546-553.
367. Veronesi U, Saccozzi R, del Vecchio M et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*, 1981; 305(1): 6-11.
368. Veronesi U, Volterrani F, Luini A, Saccozzi R, Del Vecchio M, Zucali R, Galimberti V, Rasponi A, Di Re E, Squicciarini P, et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer*, 1990; 26(6):671-673.

369. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Coates AS, Mastropasqua MG, Dell'Orto P, Maiorano E, MacGrogan G, Braye SG, Ohlschlegel C, Neven P, Orosz Z, Olszewski WP, Knox F, Thürlimann B, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Gusterson BA, Goldhirsch A; Breast International Group Trial 1-98. Prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: results from Breast International Group Trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozole. *J Clin Oncol*, 2008; 26(34):5569-5575.
370. Viale G, Maiorano E, Pruneri G, Mastropasqua MG, Valentini S, Galimberti V, et al. Predicting the risk for additional axillary metastases in patients with breast carcinoma and positive sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg*, 2005; 241: 319-325.
371. Vikmanis U. Krūts vēzis. Rīga. 1999.
372. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-Conserving Surgery With or Without Radiotherapy: Pooled-Analysis for Risks of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence and Mortality *J Natl Cancer Inst*, 2004; 96(2):115-121.
373. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*, 2010; 28(10):1684-1691.
374. von Minckwitz G, Martin M. Neoadjuvant treatments for triple-negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol*, 2012, Aug; 23 Suppl 6:vi35-9.
375. Voogd AC, et al. Differences in Risk Factors for Local and Distant Recurrence After BCT or Mastectomy for Stage I and II Breast Cancer: Pooled Results of Two Large European Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2001, March 15; 19(6):1688-1697.
376. Voogd AC, Cranenbroek S, de BR, et al. Long-term prognosis of patients with axillary recurrence after axillary dissection for invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol*, 2005; 31:485-489.
377. Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch*, 2014.
378. Wada N, Imoto S, Hasebe T, Ochiai A, Ebihara S, Moriyama N. Evaluation of intraoperative frozen section diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 2004, Mar; 34(3):113-117.
379. Walker RA, Thompson AM. Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer. Informa, 2008; p. 40.
380. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB, Lindtner J, Thürlimann B, Fey M, Werner ID, Forbes JF, Price K, Coates AS, Collins J. International Breast Cancer Study Group Trials I through VII Risk factors for locoregional

- recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003; 21:1205-1213. doi: 10.1200/JCO.2003.03.130. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)].
381. Walsh N, Kiluk JV, Sun W, et al. Ipsilateral nodal recurrence after axillary dissection for breast cancer. *J Surg Res*, 2012; 177(1):81-86.
382. Wang S, Li W, Liu N, Zhang T, Liu H, Liu J, et al. Clinicopathologic characteristics and prognosis for molecular subtypes in low-grade breast carcinoma: comparison with grade one invasive ductal carcinoma-not otherwise specified. *Med Oncol*, 2012; 29(4):2556-2564.
383. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol*, 2010; 4(3):192-208.
384. Weigelt B, Geyer FC, Natrajan R, Lopez-Garcia MA, Ahmad AS, Savage K, Kreike B, Reis-Filho JS. The molecular underpinning of lobular histological growth pattern: A genome-wide transcriptomic analysis of invasive lobular carcinomas and grade- and molecular subtype-matched invasive ductal carcinomas of no special type. *J Pathol*, 2010; 220:45–57.
385. Weigelt B, Horlings HM, Kreike B, Hayes MM, Hauptmann M, Wessels LF, de Jong D, Van de Vijver MJ, Van't Veer LJ, Peterse JL. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol*, 2008; 216(2):141-150. doi: 10.1002/path.2407. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
386. Weigelt B, Mackay A, A'Hern R, Natrajan R, Tan DS, Dowsett M, Ashworth A, Reis-Filho JS. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: A retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2010;11:339-349.
387. Weiss MC, Fowble BL, Solin LJ, Yeh IT, Schultz DJ. Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992; 23(5): 941-947.
388. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst*, 1975; 55:231-273.
389. WHO Classification of Tumours of the Breast, Fourth Edition (IARC WHO Classification of Tumours, Volume 4). Edited by Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ. IARC, 2012; pp. 500.

390. Wiechmann L, Sampson M, Stempel M, Jacks LM, Patil SM, King T, Morrow M. Presenting features of breast cancer differ by molecular subtype. *Ann Surg Oncol*, 2009; 16(10):2705-2710.
391. Wood WC. Close/positive margins after breast-conserving therapy. *The Breast*. 2013;22(Suppl 1):S13. Abstr. SP7.05).
392. Wolters R, Wöckel A, Janni W, Novopashenny I, Ebner F, Kreienberg R, Wischnewsky M, Schwentner L; BRENDA Study Group. Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: what is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8,935 patients. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, Dec; 142(3):579-590.
393. Wong FY, Chin FK, Lee KA, Soong YL, Chua ET. Hormone receptors and HER-2 status as surrogates for breast cancer molecular subtypes prognosticate for disease control in node negative Asian patients treated with breast conservation therapy. *Ann Acad Med Singapore*, 2011, Feb; 40(2):90-96.
394. Yang B, Yang L, Zuo WS, Ge WK, Zheng G, Zheng MZ, Yu ZY, Wang YS. Predictors to assess non-sentinel lymph node status in breast cancer patients with only one sentinel lymph node metastasis. *Chin Med J (Engl)*, 2013, Feb; 126(3):476-481.
395. Yang TJ, Ho AY Radiation therapy in the management of breast cancer. *Surg Clin North Am* 2013 Apr; 93(2):455-471.
396. Yang XQ, Wang FB, Chen C, Peng CW, Zhang JF, Li Y. High Ki-67 expression is a poor prognostic indicator of 5-year recurrence free survival in patients with invasive breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011; 12(11):3101-3105.
397. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowska J, Brinton LA, et al. Differences in risk factors for breast cancer molecular subtypes in a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, Mar; 16(3):439-443.
398. Yerushalmi R, Hayes MM, Gelmon KA. Breast carcinoma e rare types: review of the literature. *Ann Oncol*, 2009; 20:1763-1770.
399. Yerushalmi R, Tyldesley S, Woods R, Kennecke HF, Speers C, Gelmon KA. Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality? *Ann Oncol*, 2012, Apr; 23(4):876-881.
400. Yin W, Jiang Y, Shen Z, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: A meta-analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One*, 2011; 6:e21030.

401. Zaha DC, Lazăr E, Lăzureanu C. Clinicopathologic features and five years survival analysis in molecular subtypes of breast cancer. *Rom J Morphol Embryol*, 2010; 51(1):85-89.
402. Zell JA, Tsang WY, Taylor TH, et al. Prognostic impact of human epidermal growth factor-like receptor 2 and hormone receptor status in inflammatory breast cancer (IBC): analysis of 2,014 IBC patient cases from the California Cancer Registry. *Breast Cancer Res*, 2009; 11:R9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228416>.
403. Zhou W, He Z, Xue J, Wang M, Zha X, Ling L, et al. Molecular subtype classification is a determinant of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *PLoS One*, 2012; 7(4):e35881.

Pateicības

Pateicos mana darba vadītājiem profesoram, *Dr.habil.med.* Uldim Vikmanim un *Dr.habil.med.* Jurim Bērziņam par atbalstu darba sagatavošanā, konsultācijām un vērtīgiem padomiem.

Pateicos docentam, *Dr.med.* Sergejam Isajevam par konsultācijām un palīdzību morfoloģijas jautājumos, rezultātu statistiskajā apstrādē un publikāciju sagatavošanā.

Paldies Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra galvenam ārstam Viesturam Krūmiņam un galvenajam onkologam profesoram Jānim Eglītim par mana darba, zinātnisko komandējumu un mācību procesa atbalstu.

Pateicos ārstiem Oksanai Holodņukai, Līvai Zemeskalnai un Guntim Ancānam par palīdzību promocijas darba pacienšu datu apstrādē.

Pateicos Latvija Universitātei par iespēju studēt doktorantūras studiju programmā un par finansiālo atbalstu, kas tika sniegts no ESF līdzekļiem.

Vislielākā pateicība manai ģimenei par pacietību, atbalstu un palīdzību.

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

afonds.ētika
MEDICĪNISKO UN BIOMEDICĪNISKO PĒTĪJUMU ĒTIKAS KOMITEJA

Nr. 8-A/11
30.11.2011.
Rīgā

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

ATZINUMS

Pētījuma nosaukums : Onkoplastiskās ķirurģijas loma krūts vēža ārstēšanā
(retrospektīva analīze Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā pēc arhīva
datiem un patomorfoloģiskā arhīva materiāliem)

Pētījuma pieteikuma iesniedzējs: Dr. Andrejs Srebnijs

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda Medicīnisko un
biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas 30.11.2011. sēdē, kurā piedalījās:

1. Roberts Stašinskis
2. Mārcis Ieja
3. Valentīna Migale
4. Bīruta Iljiča-Vasera
5. Vita Švarcberga

tika izskatīti iesniegtie dokumenti:

1. Iesniegums Ētikas komitejai
2. Pētījuma apraksts
3. Pacienta informācijas un piekrišanas lapa.

Ētikas komiteja ir izvērtējusi plānotā zinātniskā pētījuma nozīmi un mērķi,
iesniedzēja sniegto paredzamā ieguvuma un riska novērtējumu un tā pamatotību, kā arī
pētāmo personu piesaistīšanas pasākumus un informētās piekrišanas iegūšanas kārtību.
Balstoties uz iesniegto dokumentu izvērtējumu, komiteja nolēma

- apstiprināt
- apstiprināt ar piebildēm
- neapstiprināt,

ka pētījums atbilst zinātnisko pētījumu ētikas prasībām.

Lēmuma pamatojums:

Plānotā zinātniskā pētījuma paredzamā ieguvuma un riska novērtējums, pētījuma
dalībnieku piesaistīšanas pasākumi un informētās piekrišanas iegūšanas kārtība atbilst
zinātnisku pētījumu ētikas prasībām.

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

