

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE



Gunta Purkalne

**Pirmsoperācijas ķīmijterapijas un molekulāro marķieru
nozīme lokāli izplatīta krūts vēža ārstēšanā**

Promocijas darbs

Medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai
Apakšnozare: onkoloģija un hematoloģija

Rīga, 2009

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Onkoloģijas centrā un Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā

Promocijas darba vadītājs:

Prof. *Dr. habil. med.* **Uldis Vikmanis**

Recenzenti:

Prof. *Dr. habil. med.* **Māris Mihelsons**

Asoc. prof. *Dr. med.* **Genādijs Trofimovičs**

Dr. med. **Vahurs Valvere** (*Vahur Valvere*) (Igaunija)

Promocijas darba aizstāvēšana notiks Latvijas Universitātes Medicīnas, farmācijas un bioloģijas zinātņu nozares promocijas padomes atklātā sēdē 2009. gada 29. maijā plkst. 11.00 Latvijas Universitātes Mazajā aulā, Raiņa bulvārī 19.

Promocijas padomes priekšsēdētāja:

Prof. *Dr. habil. med.* **Renāte Ligere**

Saturs

Darbā lietotie saīsinājumi	5
Tabulation and Explanation in English	7
Figures and Explanation in English	8
Appendices and explanation in english	8
Anotācija	9
Abstract	14
Ievads	19
Darba aktualitāte	19
Literatūras apskats	23
Lokāli izplatīta krūts vēža raksturojums un multimodālās terapijas principi.....	23
Ķīmijterapija kā multimodālās krūts vēža ārstēšanas sastāvdaļa.....	28
Pēcoperācijas jeb adjuvantā ķīmijterapija: priekšrocības un trūkumi.....	28
Pirmsoperācijas jeb neoadjuvantā ķīmijterapija: priekšrocības un trūkumi.....	36
Pirmsoperācijas ķīmijterapijas attīstība Latvijā.....	39
Molekulāro marķieru loma lokāli izplatīta krūts vēža ārstēšanā	40
Steroīdhormonu receptori kā prognozes indikatori un prediktīvi faktori krūts vēža ārstēšanā	43
Cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 (cerbB-2) ietekme uz krūts vēža gaitu	43
Proliferācijas indekss Ki-67 kā vēža šūnu augšanas rādītājs	44
Darba mērķis	45
Darba uzdevumi	45
Darba hipotēze	45
Materiāls un metodes	46
Pētījuma slimnieču grupu veidošana.....	46
Datu apstrādes statistiskās metodes	59
Rezultāti	60
Klīniskā un morfoloģiskā audzēja remisija pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas.....	60
Molekulāro marķieru izmaiņas dinamikā pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas	61
Bezrecidīva dzīvildze slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi.....	66
Kopējā dzīvildze: 5 un 10 gadu dzīvildze slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi	68
Diskusija	73
Klīniskā un morfoloģiskā remisija kā pirmsoperācijas ķīmijterapijas efektivitātes rādītājs	73
Molekulāro marķieru un to savstarpējās korelācijas analīze slimniecēm pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas	79

Bezrecidīva dzīvildzes salīdzinājums pacientēm pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas un kontroles grupas pacientēm	81
Kopējās dzīvildzes salīdzinājums pacientēm pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas un kontroles grupas pacientēm	82
Secinājumi.....	85
Darba novitāte.....	86
Publikācijas par tēmu	88
Ziņojumi par tēmu	89
Pielikumi	90
Pateicības.....	98
Vēres.....	99

Darbā lietotie saīsinājumi

Medicīnā lietotie saīsinājumi

Saīsinājums	Skaidrojums angļiski	Skaidrojums latviski
cerbB-2 (HER2)	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	Cilvēka epidermālā augšanas faktora 2. receptors
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialist Collaboration Group	Agrīna krūts vēža pētnieku sadarbības grupa
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	Austrumu onkologu sadarbības grupa
ER	Estrogen receptors	Estrogēnreceptori
ESMO	European Society for Medical oncology	Eiropas onkologu ķīmijterapietu biedrība
Ki-67	Proliferation index	Proliferācijas indekss
MR	Magnetic Resonance	Magnētiskā rezonanse
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project	Nacionālais projekts krūts un zarnu vēža ķirurģijā un adjuvantā terapijā
PET-CT	Positron Emission Tomography - Computer Tomography	Pozitronu emisijas tomogrāfija – datortomogrāfija
PR	Progesteron receptors	Progesteronreceptori
TNM	Tumour Nodulus Metastase	Audzējs; limfmezgls; metastāze
TOP2A	Topoisomerase 2 alpha	2 alfa topoizomerāze
SNB	Sentinel Node Biopsy	Sargmezgla biopsija
WHO	World Health organisation	Pasaules Veselības organizācija

Matemātikā un statistikā lietotie saīsinājumi

Saīsinājums	Skaidrojums angļiski	Skaidrojums latviski
n	Number of patients	Slimnieču skaits
p	Significance level (the probability of the observed data when the null hypothesis is true)	Ticamības līmenis (varbūtība, ka spēkā ir nulles hipotēze)
r	Correlation coefficient	Korelācijas koeficients
t	Student's t-test	T-tests
χ^2	Chi-square index	Hī kvadrāta tests

Tabulation and Explanation in English

No.	TITLE IN ENGLISH	Page
1.	The various stages of breast cancer	23
2.	Characterisation by age group	46
3.	Characterisation by size of tumour (T)	47
4.	Characterisation by condition of regional lymph nodes (N)	47
5.	Characterisation based on neoadjuvant chemotherapy regime	49
6.	Characterisation based on number of neoadjuvant chemotherapy courses	49
7.	Characterisation by type of operation	50
8.	Characterisation by histological structure of tumour in operation material	51
9.	Characterisation by differentiation level of tumour	52
10.	Characterisation based on condition of hormone receptor (HR) of tumour	52
11.	Characterisation based on adjuvant radiation therapy undergone	53
12.	Characterisation based on adjuvant endocrine therapy undergone	54
13.	Characterisation of patients	57
14.	Changes in size of tumour following neoadjuvant therapy	60
15.	Results of immunomorphological analysis of molecular markers	61
16.	Characterisation based on appearance of metastases	66
17.	Characterisation based on location of tumour metastases	66
18.	Characterisation based on length of remission	67
19.	Characterisation based on survival	69
20.	Characterisation by five-year survival data	70
21.	Characterisation by ten-year survival data	71
22.	Correlation of expression receptor CerB-2 with survival	72

Figures and Explanation in English

No.	TITLE IN ENGLISH	Page
1.	Breast cancer incidence and mortality rate in Latvia per 100 000 inhabitants	20
2.	Incidence of breast cancer in Latvia in stage III + IV (%)	25
3.	Treatment plan	55
4.	Steroid hormone and Ki - 67 correlation	62
5.	Estrogen and cerbB-2 receptor correlation	63
6.	Progesterone un cerbB-2 receptor correlation	64
7.	Ki - 67 index and cerbB-2 receptor correlation	64
8.	Hormone receptor, Ki-67 index and cerbB-2 receptor correlation	65

Appendices and explanation in english

No.	TITLE IN ENGLISH	Page
1	Classification of breast cancer by size of tumour	90
2	Classification of breast cancer by size of tumour	91
3	Classification of breast cancer involving regional lymph nodes	92
4	Classification of breast cancer involving regional lymph nodes	93
5	Observation map	94
6	ECOG Performance status	96
7	Scheme of treatment tactic	97

Anotācija

Krūts vēzis ir visbiežāk diagnosticētais vēzis sievietēm Eiropā un citviet pasaulē. Latvijā aptuveni 30% slimnieču diagnozes noteikšanas laikā krūts vēzis ir lokāli izplatīts vai metastātisks, kad ārstēšanas rezultāti ir ievērojami sliktāki salīdzinājumā ar agrīnu krūts vēzi. Pirmsoperācijas ķīmijterapija rada iespēju mastektomijas vietā veikt krūti saglabājošu operāciju arī slimniecēm ar lieliem primāriem audzējiem. Būtiski svarīgi ir pagarināt dzīvildzi slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi. Ar efektīvu pirmsoperācijas ķīmijterapiju var sasniegt pilnu morfoloģisku remisiju operācijas materiālā un uzlabot slimnieču dzīvildzi. Savukārt, molekulāro marķieru noteikšanai pirms neoadjuvantās ķīmijterapijas varētu būt nozīme optimālas individuālas ārstēšanas taktikas izvēlē un rezultātu prognozēšanā.

Darba mērķis

Novērtēt pirmsoperācijas ķīmijterapijas, molekulāro marķieru – šūnu proliferācijas indeksa Ki-67, cilvēka epidermālā augšanas faktora 2. receptora (cerbB-2) un steroīdo hormonu receptoru lomu ārstēšanas izvēlē un bezrecidīva dzīvildzi, piecu un desmit gadu dzīvildzi slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi.

Darba uzdevumi

1. Novērot klīnikā krūts vēža slimnieces, kas saņem pirmsoperācijas jeb neoadjuvanto ķīmijterapiju, un krūts vēža slimnieces, kas saņem standarta pēcoperācijas profilaktisku ķīmijterapiju jeb kontrolgrupu kompleksās ārstēšanas ietvaros.
2. Klīniski vērtēt audzēja dinamiku pēc katra pirmsoperācijas ķīmijterapijas kursa un katrai slimniecei individuāli veidot novērojuma karti.
3. Novērot visas slimnieces dinamikā pēc kompleksās terapijas pabeigšanas atbilstoši vadlīnijām un vērtēt bezrecidīva un kopējo dzīvildzi.
4. Noteikt slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi pirms un pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas molekulāros marķierus – estrogēnreceptorus (ER), progesteronreceptorus (PR), šūnu proliferācijas indeksu Ki-67, cerbB-2 (HER-2) receptora ekspresiju un analizēt molekulāro marķieru izmaiņas pirms un pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas.
5. Izstrādāt praktiskus ieteikumus pirmsoperācijas ķīmijterapijai lokāli izplatīta krūts vēža slimniecēm.

Materiāls un metodes

Pētījumā kopā iekļautas 246 slimnieces ar lokāli izplatītu krūts vēzi IIIA un IIIB stadijā, kuras saņēma kompleksu ārstēšanu trīs grupās.

52 slimniecēm ārstēšanu sāka ar pirmsoperācijas ķīmijterapiju (pirmā neoadjuvantās ķīmijterapijas slimnieču grupa). 168 slimnieces saņēma standarta kompleksu terapiju, kas sastāvēja no radikālas operācijas, profilaktiskas staru terapijas un profilaktiskas jeb adjuvantas medikamentozas terapijas (kontroles grupas slimnieces). Pētījumā klīniski un radioloģiski novērtētas audzēja lieluma pārmaiņas pēc pirmsoperācijas ķīmijterapijas. Otrajā neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā iekļautas 26 slimnieces, kam pirms neoadjuvantās ķīmijterapijas un pēc ķīmijterapijas operācijas materiālā noteikti molekulārie marķieri – steroīdhormonu receptori, cilvēka epidermālā augšanas faktora 2. receptors (cerbB-2), šūnu proliferācijas indekss Ki-67 un analizētas šo marķieru izmaiņas pirms un pēc ķīmijterapijas.

Visas slimnieces novērotas dinamikā pēc kompleksās terapijas pabeigšanas un visām vērtēta bezrecidīva un kopējā dzīvildze.

Datu statistiskā analīze veikta, izmantojot vairākas datorprogrammas. Grupu raksturošanai lietotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes.

Rezultāti

Klīniskā remisija šajā pētījumā vērtēta pēc audzēja izmēru mazināšanās pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas, lietojot krūts fizikālo izmeklēšanu.

Pirmajā grupā nevienai slimniecei pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas nebija pilna klīniska audzēja remisija, bet visām tika sasniegta daļēja remisija. Pusei slimnieču (26) audzējs mazinājās vairāk par 50%, bet otrai pusei (26) audzējs mazinājās $\geq 50\%$.

Otrajā slimnieču grupā, krūtis fizikāli izmeklējot, audzēja pilna remisija pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas tika novērota vienai (4%) no 26 slimniecēm, daļēja remisija 16 (62%) no 26 slimniecēm un audzējs bez pāmaiņam palika piecām (19%) no 26 slimniecēm. Četrām slimniecēm audzēja dinamika netika vērtēta.

Morfoloģisko remisiju noteica pēc audzēja klātienes operācijas materiālā. Pilna morfoloģiska remisija, kad audzēja klātieņi operācijas materiālā neatrod, bija vienai no pirmās grupas slimniecēm, bet otrajā neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā pilna remisija netika konstatēta nevienai slimniecei.

Izdarot imūnmorfoloģisko datu analīzi otrās grupas pacientēm, konstatēta ER pozitīvo šūnu procentuālā daudzuma un Ki-67 indeksa mazināšanās pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas. ER vidējā vērtība pirms ķīmijterapijas bija $32,8 \pm 3,5\%$, pēc ķīmijterapijas $23,2 \pm 2,7\%$. Pārbaudot statistisko hipotēzi par vidējo

vērtību pēc pāru izlašu t-testa, izlases atšķiras statistiski ticami ($t = 5,376$; $p = 0,01$).

Ki-67 indekss pirms ķīmijterapijas bija $27,2 \pm 2,8\%$, pēc ķīmijterapijas – $16,5 \pm 1,8\%$. Pārbaudot statistisko hipotēzi par vidējo vērtību pēc pāru izlašu t-testa, izlases atšķiras statistiski ticami ($t = 4,955$; $p = 0,01$).

Sešām izmeklētajām slimniecēm novērota cerbB-2 onkoproteīna pārekspresija. Statistiski nozīmīga korelācija bija starp ER daudzumu pirms terapijas un cerbB-2 ekspresiju. Zemāks ER līmenis korelēja ar augstāku cerbB-2 ekspresiju. Korelācijas koeficients $r = -0,54$ ($p < 0,05$) ir statistiski nozīmīgs. Statistiski nozīmīga bija arī korelācija starp PR līmeni pirms terapijas un cerbB-2 ekspresiju ($r = 0,32$ ($p < 0,05$)). Proliferācijas indeksa Ki-67 korelācija ar cerbB-2 ir statistiski ticama. Korelācijas koeficients $r = -0,271$ ($p < 0,05$).

CerbB-2 receptoru negatīviem audzējiem salīdzinājumā ar cerbB-2 receptoru pozitīviem audzējiem ER pozitīvo šūnu bija vairāk. PR pozitīvo šūnu procentuālā daudzuma un Ki-67 indeksa atšķirības bija mazākas.

ER daudzuma vidējā vērtība cerbB-2 negatīvos audzējos bija $35,5 \pm 3,0\%$, bet cerbB-2 pozitīvos audzējos $28,5 \pm 4,0\%$. Pārbaudot statistisko hipotēzi par vidējo vērtību vienādību pēc izlašu t-testa, izlases statistiski ticami neatšķiras ($t = 1,063$; $p = 0,311$), bet ER un PR daudzums statistiski ticami korelē ar cerbB-2 receptoru ekspresiju ($p < 0,05$; $p < 0,05$).

Sešus gadus bez lokāla recidīva vai metastāzēm pirmajā neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā nodzīvoja 53,8% slimnieču un kontrolgrupā 54,2% slimnieču. Statistiski ticamas atšķirības nav ($p > 0,05$).

Četrus gadus pēc pētījuma sākšanas lokāls recidīvs vai metastāzes netika konstatētas 14 (54%) slimniecēm no otrās neoadjuvantās ķīmijterapijas grupas.

Piecu gadu dzīvildzi pirmajā grupā sasniedza 44,2% slimnieču, kontrolgrupā 47,6% slimnieču. Statistiski ticamas atšķirības starp grupām nav ($p = 0,05$).

Otrās neoadjuvantās ķīmijterapijas grupas slimnieču piecu gadu dzīvildze ir 42,3%. No slimniecēm, kam veikta pilna molekulāro marķieru analīze, piecus gadus nodzīvojušas sešas slimnieces – no deviņām cerbB-2 negatīvām piecas slimnieces (55%), bet no sešām cerbB-2 pozitīvām tikai viena slimniece (16,7%).

10 gadu dzīvildze pirmās neoadjuvantās ķīmijterapijas slimnieču grupā bija 40,4%, kontrolgrupā 39,3%. Atšķirība starp grupām nav statistiski ticama ($p = 0,05$).

Otrās neoadjuvantās ķīmijterapijas grupas visu slimnieču novērošanas laiks vēl nav sasniedzis 10 gadus. Deviņus gadus nodzīvojušas 10 slimnieces (38,5%) no šīs grupas.

Secinājumi

1. Pētījuma dati parāda, ka pirmsoperācijas ķīmijterapija efektīvi (> 50%) samazina krūts audzēja lielumu slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi un rada iespēju veikt krūti saglabājošu operāciju.
2. Krūts vēža slimnieces ar lielāku šūnu proliferācijas indeksu Ki-67 ir jutīgākas pret pirmsoperācijas ķīmijterapiju ($p = 0,01$).
3. Pētījumā ir pierādīta statistiski ticama korelācija starp steroīdhormonu daudzumu un cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru *cerbB-2*, zemāks estrogēnreceptoru un progesteronreceptoru lielums korelē ar *cerbB-2* receptora pārekspresiju un norāda uz nelabvēlīgu slimības prognozi ($p < 0,05$; $p < 0,05$).
4. Slimniecēm ar cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru *cerbB-2* pozitīviem audzējiem ir agresīvāka slimības gaita, augstāka letalitāte pirmajā gadā pēc diagnozes noteikšanas un sliktāka kopējā dzīvildze salīdzinājumā ar cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru *cerbB-2* negatīviem audzējiem, lai gan mazā slimnieču skaita dēļ rezultāti nav statistiski ticami ($p = 0,287$).
5. Pirmsoperācijas ķīmijterapija slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi nepagarina bezrecidīva dzīvildzi salīdzinājumā ar kontrolgrupas slimniecēm, kas nesaņēma pirmsoperācijas ķīmijterapiju ($p > 0,05$).
6. Pirmsoperācijas ķīmijterapija nepagarina kopējo piecu gadu un 10 gadu dzīvildzi slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi salīdzinājumā ar kontrolgrupas slimniecēm (attiecīgi $p = 0,05$; $p = 0,05$), kas liecina par nepieciešamību pēc efektīvas citotoksiskas terapijas un ārstēšanas rezultātu prognozēšanas, lai identificētu slimnieces ar vislielāko ieguvumu no pirmsoperācijas ķīmijterapijas.
7. Pētījuma rezultāti pierāda, ka pirmsoperācijas ķīmijterapija ir efektīva lokāli izplatīta krūts vēža slimniecēm, kam nepieciešama audzēja apjoma samazināšana, lai veiktu krūti saglabājošu operāciju. Molekulāro marķieru noteikšana ļauj izvēlēties optimālu ārstēšanas taktiku un prognozēt terapijas rezultātus slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi.

Praktiskie ieteikumi

1. Neoadjuvantā ķīmijterapija indicēta slimniecēm, kam nepieciešams mazināt audzēja lielumu, lai veiktu krūti saglabājošu operāciju.
Pirms neoadjuvantās ķīmijterapijas katrai slimniecei jāveic krūts vēža molekulāro marķieru analīze, lai prognozētu ārstēšanas rezultātus.
2. Pirms un pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas jāveic rūpīga krūts un paduses limfmezglu fizikālā izmeklēšana un audzēja apjoma vērtēšana, to papildinot ar krūts radioloģisko izmeklēšanu.
Magnētiskā rezonanse pašlaik ir visjutīgākā un objektīvākā krūts audzēju radioloģiskās izmeklēšanas metode, kura pieejama Latvijā.
3. Neoadjuvantā ķīmijterapija ar antraciklīnu un taksānu kombināciju, ievērojot precīzas medikamentu devas un veicot vismaz četrus ķīmijterapijas kursus, visefektīvāk mazina krūts audzēja lielumu. Lai pagarinātu dzīvildzi slimniecēm ar cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora *HER2* pozitīviem krūts audzējiem, kas norāda uz agresīvu slimības gaitu, nākotnē jāapsver monoklonālās antivielas *trastuzumab* pievienošana neoadjuvantajā ķīmijterapijā.
4. Operācijas materiālā jāvērtē audzēja morfoloģiskā remisija atbilstoši starptautisko ekspertu ieteiktai metodei, kā arī molekulāro marķieru izmaiņas dinamikā pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas. Atkarā no iegūtiem datiem individuāli jālemj par turpmākās terapijas taktiku.

Abstract

Breast cancer is the most commonly diagnosed form of cancer among women in Europe and elsewhere in the world. In Latvia approximately 30% of patients at the time of diagnosis have breast cancer that is locally advanced or metastatic, when treatment results are significantly worse compared to breast cancer in the early stages. Preoperative chemotherapy gives rise to the possibility instead of a mastectomy to perform an operation to conserve the breast also with regard to patients with large primary tumours. It is very important to extend survival among patients with locally advanced breast cancer. With effective preoperative chemotherapy it is possible to attain full morphological remission in the operation material and improve survival among patients. By contrast, establishing of molecular markers before neoadjuvant chemotherapy could be significant in selection of the optimal method of individual treatment and predicting results.

Aim of the thesis

To assess the role of preoperative chemotherapy and molecular markers – cell proliferation index Ki-67, human epidermal growth factor receptor 2 (cerbB-2) and steroid hormone receptors – in selection of treatment and recurrence-free survival, as well as five- and ten-year survival, among patients with locally advanced breast cancer.

Tasks of thesis

1. To observe at a clinic breast cancer patients receiving preoperative or neoadjuvant chemotherapy, and breast cancer patients receiving standard postoperative prophylactic chemotherapy or in the confines of comprehensive treatment as the control group;
2. To assess clinically the dynamic of the tumour following each course of preoperative chemotherapy, and by establishing an observation card for each patient individually;
3. To observe the dynamics of all patients following completion of the comprehensive therapy in accordance with the guidelines and to assess the recurrence - free survival and overall survival expectancy;
4. To establish among patients with locally advanced breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy molecular markers – estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR), cell proliferation index Ki-67, cerbB-2 (HER-2) expression, and to analyse changes in molecular markers before and after neoadjuvant chemotherapy;
5. To draft practical recommendations for preoperative chemotherapy for patients with locally advanced breast cancer.

Material and methods

Two-hundred and forty six patients with locally advanced breast cancer at stages IIIA and IIIB were included in the study, all receiving comprehensive treatment in three groups.

For 52 patients, treatment began with preoperative chemotherapy (the first patient group undergoing neoadjuvant chemotherapy). One-hundred and sixty eight patients received standard comprehensive therapy, consisting of a radical operation, prophylactic radiation therapy, and prophylactic or adjuvant drug therapy (control group patients). In the study changes in the size of the tumour were clinically and radiologically evaluated following preoperative chemotherapy. In the second neoadjuvant chemotherapy group were 26 patients, regarding whom before neoadjuvant chemotherapy and after chemotherapy molecular markers were placed in the operation material – steroid hormone receptors, human epidermal growth factor 2 receptors (cerbB-2), and cell proliferation index Ki-67. Changes in the markers were analysed before and after chemotherapy

All patients were observed in dynamic after completion of comprehensive therapy and disease-free survival, and overall survival was assessed with regard to all.

Statistical analysis of data was performed utilising various computer programmes. For characterisation of the groups, we used generally accepted statistical methods of description.

Results

Clinical remission in our study was assessed by decrease in size of the tumour following neoadjuvant chemotherapy, utilising physical examination of the breast.

In the first group, subsequent to neoadjuvant chemotherapy, no patient experienced full clinical remission of the tumour, but partial remission was achieved in all patients. Among half of all patients (26), the tumour decreased by less than 50%, whilst in the other half of patients (26) the tumour decreased by 50% or more.

In the second patient group, following physical examination of the breast, full remission of the tumour after neoadjuvant chemotherapy was observed in only one (4%) of 26 patients, partial remission in 16 (62%) of 26 patients, and the tumour remained unchanged in five (19%) of 26 patients. In four patients the dynamic of the tumour was not observed.

Morphological remission was established by presence of the tumour in operation material. Full morphological remission, when the presence of a tumour is not found in the operation material, was experienced by one patient in the first group. In the second neoadjuvant chemotherapy group full remission was not noted in any of the patients.

In conducting analysis of immunological data among patients in the second group, we found a decrease in the percentage amount of ER positive cells and the Ki-67 index following neoadjuvant chemotherapy. The average ER value before chemotherapy was $32,8 \pm 3,5\%$, and $23,2 \pm 2,7\%$ after chemotherapy. Upon checking the statistical hypothesis regarding the average value in selecting pairs by test t, statistically the selections differ credibly ($t=5,376$; $p=0,01$).

The Ki-67 index before chemotherapy was $27,2 \pm 2,8\%$, and $16,5 \pm 1,8\%$ following chemotherapy. Upon checking the statistical hypothesis regarding the average value in selecting pairs by test t, statistically the selections differ credibly ($t=4,955$; $p=0,01$).

The six patients examined exhibited cerbB-2 oncoprotein overexpression. There was a statistically significant correlation between the quantity of ER before therapy and cerbB-2 expression. A lower ER level correlated with a higher cerbB-2 expression. The correlation coefficient $r = -0,54$ ($p < 0,05$) is statistically significant. Also statistically significant was the correlation between the PR level before therapy and cerbB-2 expression ($r = 0,32$ ($p < 0,05$)).

Correlation of the proliferation index Ki-67 with cerbB-2 is statistically credible.

The correlation coefficient $r = -0,271$ ($p < 0,05$).

CerbB-2 receptors among negative tumours had more ER positive cells compared to cerbB-2 receptor positive tumours. There was less of a difference between the percentage quantity of PR positive cells and the Ki-67 index.

The average value of ER quantity in cerbB-2 negative tumours was $35,5 \pm 3,0\%$, whilst in cerbB-2 positive tumours the figure was $28,5 \pm 4,0\%$. Upon checking the statistical hypothesis regarding equality of average values by test t, statistically the selections do not differ credibly ($t=1,063$; $p=0,311$), whilst the quantity of ER and PR statistically credibly correlates with the expression of cerbB-2 receptors ($p < 0,05$; $p < 0,05$).

53.8% of patients in the first neoadjuvant chemotherapy group and 54.2% of the patients in the control group survived six years without recurrence or metastases. There is no statistically credible difference ($p > 0,05$).

Four years after initiation of the study, no local recurrence or metastases were noted among 14 (54%) patients from the second neoadjuvant chemotherapy group.

A five-year survival rate was attained by 44.2% of patients in the first group and by 47.6% of patients in the control group. There is no statistically credible difference between the groups ($p = 0,05$).

In the second neoadjuvant chemotherapy group, the five-year survival rate among patients was 42.3%. Among patients with regard to whom full analysis of molecular markers was conducted, six patients survived five years. Among these six, of nine *cerbB-2* negative patients, five survived (55%), and of six *cerbB-2* positive ones, only one patient (16.7%) survived.

Ten-year life expectancy in the neoadjuvant chemotherapy group averaged 40.4%, which does not differ statistically from the control group, where the average ten-year life expectancy was 39,3% ($p=0,05$).

The period of observation of all patients in the second neoadjuvant chemotherapy group has not yet reached ten years. Ten patients (38.5%) from this group have survived nine years.

Conclusions

1. Our study demonstrates that preoperative chemotherapy effectively (> 50%) decreases the size of breast tumours in patients with locally advanced breast cancer and renders it possible to perform a breast conservation operation.
2. Breast cancer patients with a higher cell proliferation index Ki-67 are more sensitive to preoperative chemotherapy ($p=0, 01$).
3. The study has demonstrated a statistically credible correlation between the quantity of steroid hormones and human epidermal growth factor receptor *cerbB-2*. Lower ER and size of PR correlates with *cerbB-2* receptor overexpression and indicate an unfavourable prognosis of disease ($p < 0, 05$; $p < 0, 05$).
4. Patients with *cerbB-2* receptor positive tumours experience an aggressive progression of disease, increased lethality in the first year after establishing of diagnosis and worse overall survival, as compared to *cerbB-2* receptor negative tumours, although due to the small number of patients, the results are not statistically credible ($p = 0,287$).
5. Preoperative chemotherapy among patients with locally advanced breast cancer does not increase recurrence-free survival compared to control group patients not receiving preoperative chemotherapy ($p>0, 05$).

6. Preoperative chemotherapy does not extend overall five-year and ten-year survival among patients with locally advanced breast cancer, compared to control group patients ($p=0,05$; $p=0,05$, respectively), which indicates a necessity for effective cytotoxic therapy and prognosticating treatment results.
7. The results of our study demonstrate that preoperative chemotherapy is effective with regard to breast cancer patients with a locally advanced tumour in need of a decrease in the scope of the tumour in order to perform a breast conservation operation. Establishing of molecular markers permits selection of an optimal individual treatment approach and prognostication of the results of therapy among patients with locally advanced breast cancer.

Practical recommendations

1. Neoadjuvant chemotherapy is recommended for patients needing to reduce the size of the tumour in order to perform a breast – conserving operation. Before neoadjuvant chemotherapy each patient should undergo analysis of molecular markers in order to prognosticate treatment results.
2. Before and after neoadjuvant chemotherapy, thorough physical examination of breast and axilla lymph nodes must be conducted as well as assessment of the scope of the tumour and radiological examination of the breast. Magnetic resonance is currently the most sensitive and objective radiological examination method for breast tumours available in Latvia.
3. Neoadjuvant chemotherapy with a combination of anthracycline and taxane over the course of at least four courses and observing the proper dosages most effectively decrease the size of the breast tumour. In order to extend the survival rate among patients with *cerbB-2* receptor positive breast tumours, in future adding monoclonal antibody *trastuzumab* to neoadjuvant chemotherapy must be considered.
4. Morphological remission of the tumour must be assessed in the operation material in accordance with the method recommended by international experts, as well as changes in molecular markers following neoadjuvant chemotherapy, and depending upon morphological remission and the dynamic of the molecular markers, the suitability of future therapy must be individually assessed.

Ievads

Darba aktualitāte

Krūts vēzis ir visbiežāk diagnosticētais vēzis sievietēm Eiropā, Ziemeļamerikā, Austrālijā un vairākās Latīņamerikas valstīs. Eiropā tas ir 20% no ļaundabīgajiem audzējiem.

Lai gan gūti lieli panākumi vēža agrīnā diagnostikā un ārstēšanā, krūts vēzis joprojām izraisa nopietnus veselības traucējumus un ir biežākais nāves cēlonis sievietēm (Bedard P. L. & Cardoso F., 2008; WHO facts and figures, 2007).

Saslimstība ar krūts vēzi pieaug gan industriāli attīstītās, gan mazattīstītās valstīs (Parkin et al., 2002; Ferlay J. et al., 2007). No 1990. līdz 2002. gadam saslimstības pieaugums variē no 2,1% Kanādā līdz 54,2% Lietuvā (Hery C. et al., 2008).

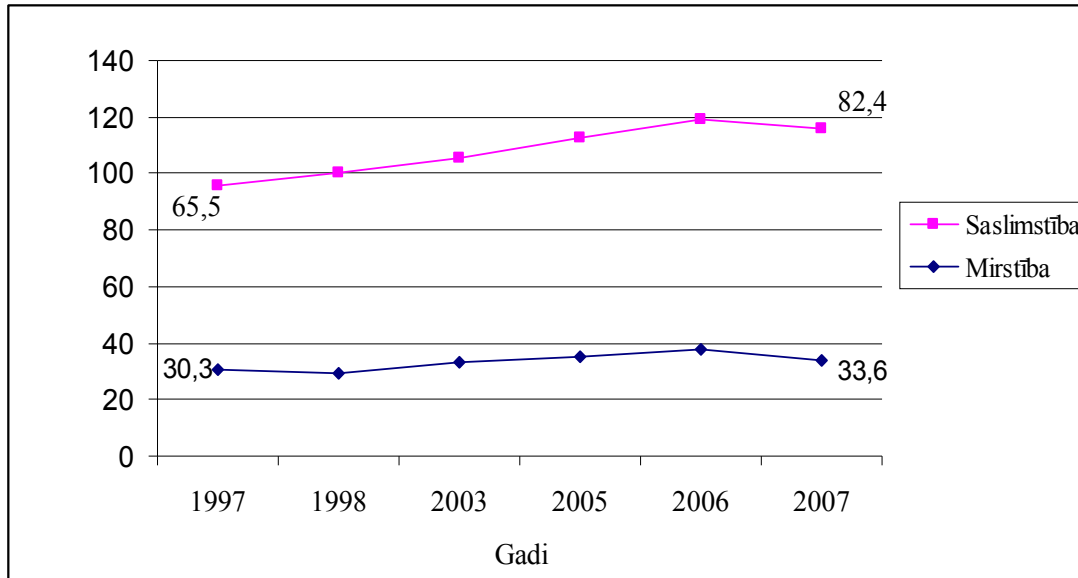
Vairākās Eiropas valstīs saslimstība ar krūts vēzi pieaug vidēji par 0,8–3% gadā (Goldhirsh A. et al., 2003). 21. gadsimta pirmajā gadu desmitā krūts vēža slimnieču skaits pasaulē varētu sasniegt vienu miljonu.

Saslimstības pieaugums korelē ar sievietes vecumu. Krūts vēzis ļoti reti ir sievietēm līdz 20 gadu vecumam un reti līdz 30 gadu vecumam. Mazāk saslimstība pieaug 35–49 gadu vecumā, bet īpaši strauji palielinās 50–69 gadu vecumā. Pieaugums vērojams arī pēc 70 gadu vecuma, tomēr ne tik straujš. Turpretī mirstība biežāk sarūk 35–49 gadu vecumā, bet retāk pēc 70 gadu vecuma (Hery C., Ferlay J. et al., 2008).

Piecu gadu dzīvildze sievietēm ar krūts vēzi I stadijā sasniedz 90%, II stadijā – 70%, III stadijā – 40%, bet IV stadijā mazinās līdz 15% (Cancer research campaign, 2004).

Latvijā saslimstība ar krūts vēzi pēdējos 10 gados pieaugusi par aptuveni 18%, bet mirstība par 10% (Latvian Cancer Registry, 2001; 2005) (sk. 1. att.).

Saslimstība un mirstība ar krūts vēzi Latvijā uz 100 000 iedzīvotāju



Salīdzinājumā ar Rietumeiropu saslimstība ar krūts vēzi Latvijā ir daudz mazāka, bet mirstība ir līdzīga. Piecu gadu dzīvildze krūts vēža slimniecēm Latvijā 2007. gadā sasniedza 65,2% un nav būtiski mainījusies pēdējos 10 gadus. Tas liecina par agrīnas diagnostikas un efektīvas ārstēšanas trūkumiem Latvijā (Hery C. et al., 2008; Latvian Cancer Registry, 2001; 2003; 2005).

Krūts vēzis Latvijā netiek laikus diagnosticēts. Primārs lokāli izplatīts vai metastātisks krūts vēzis III un IV stadijā jau ilgu laiku tiek diagnosticēts aptuveni 30% krūts vēža slimnieču. Salīdzinot ar agrīnu krūts vēzi, slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi ir ievērojami lielāks lokāla recidīva un attālu metastāžu risks. Tādēļ ir aktuāli analizēt un meklēt optimālu risinājumu lokāli izplatīta krūts vēža ārstēšanā.

Klīniskie novērojumi un eksperimentālie pētījumi ar dzīvniekiem pagājušā gadsimta vidū pierādīja, ka krūts vēzis ir primāra sistēmiska slimība. Krūts vēža šūnu diseminācija sievietes organismā nereti vērojama jau pirms diagnozes noteikšanas. Lai gan pēcooperācijas profilaktiskās jeb adjuvantās sistēmiskās terapijas uzsākšana ievērojami uzlaboja agrīna krūts vēža ārstēšanas rezultātus, tomēr aptuveni 40% gadījumu slimība recidivē lokāli vai attīstās attālas metastāzes. Turpmākie pētījumi liecināja, ka krūts vēža šūnas ir jutīgākas pret ķīmijterapiju pirms operācijas nevis pēcooperācijas periodā. Tāpēc pagājušā gadsimta otrā pusē klīniskā praksē krūts vēža ārstēšanā sāka lietot pirmsoperācijas jeb neoadjuvantu ķīmijterapiju (De Lena et al., 1978). Kā

pierāda klīniskie novērojumi, pirmsoperācijas ķīmijterapija veicina krūts audzēja izmēru mazināšanos un, iespējams, arī vēža mikrometastāžu izzušanu, kas nodrošina klīniski labvēlīgāku slimības gaitu. Tādējādi audzēja atbildreakcija uz pirmsoperācijas ķīmijterapiju var būt svarīgs slimības recidīva un pacientes dzīvildzes prediktīvs faktors un sniegt prognostisku informāciju īsā laika periodā salīdzinājumā ar adjuvantas terapijas pētījumiem, kuru rezultāti iegūstami tikai pēc 5 līdz 10 gadu ilgās pacienšu novērošanas (Kaufmann M., von Minckwitz G., Rody A., 2005).

Neoadjuvanta ķīmijterapija paver lielas iespējas krūts vēža pētniecībā. Tā sniedz informāciju par klīniskām, morfoloģiskām un molekulārām izmaiņām krūts audzējā, ko var izmantot ārstēšanas rezultātu prognozēšanai (Jones R. L. et al., 2006).

Neoadjuvantā ķīmijterapija ir ļoti cerīga medikamentozās terapijas attīstības stratēģija. Tai ir priekšrocība *in vivo* testēt medikamentu efektivitāti un sniegt prognostisku informāciju par iespējamo slimības bezrecidīva periodu un kopējo dzīvildzi (Bartsch R. et al., 2008; Jeruss J. S. et al., 2008; Ellis M. J. C. et al., 2008). Neoadjuvantās ķīmijterapijas izmantošana krūts vēža bioloģijas un optimālas ārstēšanas stratēģijas atklāšanā ir tikai sākusies (Ellis M. J. C. 2008; Wolff A. C. et al., 2008).

Lai prognozētu krūts vēža ārstēšanas rezultātus, vairāk nekā 20 gadu onkoloģijā plaši lieto klasiskos klīniski morfoloģiskos krūts vēža prognostiskos faktoros. Svarīgākie no tiem ir vēža skarto paduses limfmezglu skaits, audzēja lielums, audzēja diferenciācijas pakāpe u. c. Klasiskie prognostiskie faktori ir piemēroti primārai slimības izvērtēšanai, bet nedod iespēju paredzēt audzēja jutību uz ārstēšanu un terapijas blakusparādības.

Vēzis ir heterogēniska slimība. Šķietami identiski audzēji var būt ģenētiski ļoti dažādi ar atšķirīgu klīnisko gaitu. Katras konkrētas slimnieces audzēja bioloģija kļūst aizvien svarīgāks faktors krūts vēža ārstēšanas izvēlē. Pēdējos 10 gados gūts diezgan liels progress audzēju molekulārdiagnotikā. Līdz ar jauno tehnoloģiju ieviešanu ir iespējams daudz precīzāk vērtēt katras konkrētas krūts vēža slimnieces slimības gaitu un dzīvildzi.

Galvenie molekulārās diagnostikas mērķi ir

- identificēt slimnieces, kas visvairāk piemērotas noteiktam terapijas veidam,
- identificēt slimnieces, kam ir augsts recidīva risks un tādēļ indicēta primāra sistēmiska terapija vai adjuvanta terapija,
- atklāt slimnieces, kam ir augsts terapijas toksiskuma risks.

Molekulārā testēšana uzlabo terapijas efektivitāti, drošību un ārstēšanas izmaksu efektivitāti, kā arī ārstēšanas rezultātus un slimnieču dzīves kvalitāti (Dinh P. & Sotiriou, 2008; Perez E. et al., 2006).

Slimnieces ar primāru lokāli izplatītu krūts vēzi veido heterogēnisku grupu ar lielu dažādību lokālu recidīvu un dzīvildzes ziņā. Tādēļ būtiska ir pareizas ārstēšanas taktikas izvēle katrai konkrētai slimniecei. Neoadjuvantās ķīmijterapijas efektivitāte un molekulāro marķieru analīze pirms un pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas ļauj prognozēt slimības gaitu, tālākās sistēmiskās terapijas taktiku un sekmē individuālu pieeju ārstēšanai.

Darbā sīkāk aplūkosim molekulāro marķieru – steroīdhormonu receptoru, cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 cerbB-2/neu (HER2) un šūnu proliferācijas marķiera Ki-67 nozīmi lokāli izplatīta krūts vēža ārstēšanā.

Literatūras apskats

Lokāli izplatīta krūts vēža raksturojums un multimodālās terapijas principi

Krūts vēzis ir heterogēniska slimība, kas var izpausties gan ar lēni augošu audzēju, gan bioloģiski aktīvu slimību. Krūts vēža prognoze atkarīga no stadijas diagnozes noteikšanas laikā.

Visplašāk vēža stadijas noteikšanai lieto Amerikas Apvienotās vēža komitejas izstrādāto TNM sistēmu, kas balstās uz audzēja lielumu (T), limfmezglu stāvokli (N) un attālām metastāzēm (M) (Cancer staging atlas, 2006).

1. tabula

Krūts vēža stadijas

0	Tis	N 0	M 0
I	T 1	N 0	M 0
IIA	T 0	N 1	M 0
	T 1	N 1	M 0
	T 2	N 0	M 0
IIB	T 2	N 1	M 0
	T 3	N 0	M 0
IIIA	T 0	N 2	M 0
	T 1	N 2	M 0
	T 2	N 2	M 0
	T 3	N 1	M 0
	T 3	N 2	M 0
IIIB	T 4	N 0	M 0
	T 4	N 1	M 0
	T 4	N 2	M 0
IIIC	Jebkurš T	N 3	M 0
IV	Jebkurš T	Jebkurš N	M 1

Par agrīnu krūts vēzi uzskata audzēju, kas atbilst I un II stadijai.

Agrīnu krūts vēzi vieglāk ārstēt gan ar lokālu, gan sistēmisku terapiju. Ja audzējs ir mazs, mastektomijas vietā var veikt krūti saglabājošu operāciju, tomēr visos gadījumos nepieciešama individuāla pieeja. Literatūras dati liecina, ka sievietēm ar agrīnu krūts vēzi ir gan labāki ārstēšanas rezultāti, gan ilgāks bezrecidīva periods pēc primārās ārstēšanas, gan ilgāka kopējā dzīvildze (Goldhirsch A. et al., 2003).

Vienotas starptautiski atzītas lokāli izplatīta krūts vēža definīcijas nav. Par lokāli izplatītu krūts vēzi uzskata visus krūts audzējus III stadijā. Lokāli izplatīts vēzis var būt primāri operējams vai neoperējams, vai arī īpašs primāri neoperējama krūts vēža paveids, ko sauc par inflamatorisku jeb rozes tipa vēzi bez attālām metastāzēm (T 4 d). Lokāli izplatīts krūts vēzis ir visi krūts audzēji, kas lielāki par 5 cm ar metastāzēm paduses limfmezglos (T 3, N 1-2), vai jebkura lieluma audzēji ar izplatību uz ādu vai krūškurvja sienu (T 4), vai jebkura lieluma audzēji ar masīvu izplatību uz paduses, infraklavikulāriem, parasternāliem vai supraklavikulāriem limfmezgliem (T 0-4, N 2-3) (Cancer staging atlas, 2006).

Krūts vēža iedalījums pēc audzēja lieluma un izplatības uz limfmezgliem redzams 1.–4. pielikumā.

M. D. Andersona institūta pētnieki šai grupā ietver arī IIB stadijas slimnieces ar lieliem primāriem audzējiem bez limfmezglu bojājuma (T 3, N 0), kaut arī viņām prognoze ir labāka un piecu gadu dzīvildzi sasniedz 70–80% slimnieču (Hortobagyi G. N. et al., 1991). Audzēja lieluma vai izplatības dēļ uz ādu, krūškurvja sienu vai reģionāliem limfmezgliem nereti ir grūtības to rezecēt. Salīdzinājumā ar agrīnu vēzi lokāli izplatītam krūts vēzim ir augstāks lokālā recidīva un attālu metastāžu risks, sliktāka kopējā dzīvildze

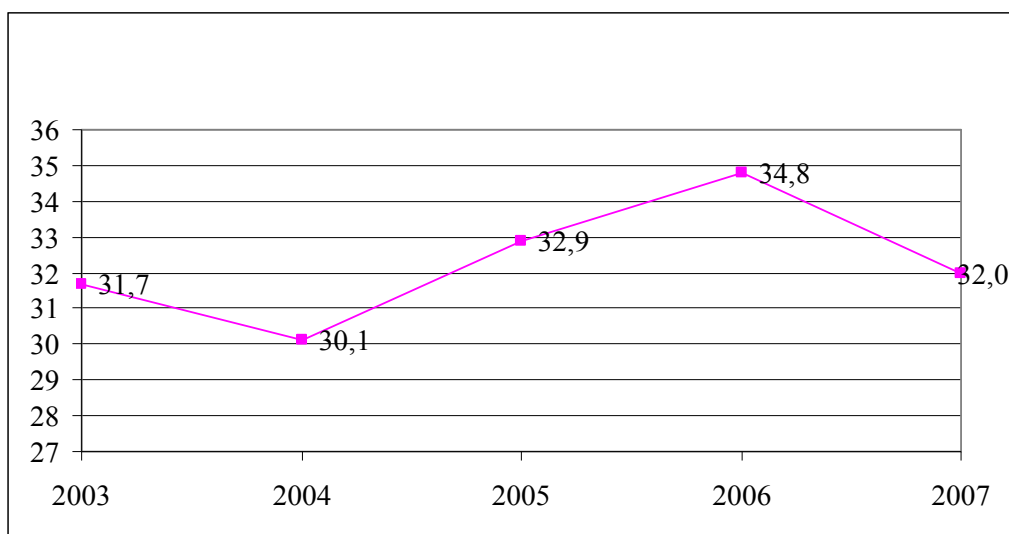
Pēc sijājošās diagnostiskas ieviešanas krūts vēzis aizvien biežāk tiek diagnosticēts agrīnās stadijās. Pēc Amerikas Nacionālā vēža institūta datiem, 7% krūts audzēju diagnosticē III stadijā, bet sijājošā diagnosticēšanā sievietēm tikai 5% (National Cancer Institute, 2001). Lokāli izplatītu krūts vēzi diagnosticē vidēji 5–10% gadījumu no primāriem krūts ļaundabīgiem audzējiem (Schwarz–Dose J. et al., 2009).

Lokāli izplatīts krūts vēzis ekonomiski attīstītās valstīs sastopams 5–20% gadījumu, turpretī mazattīstītās valstīs III stadijas krūts vēzis ir gandrīz 30–50% gadījumu no primāri diagnosticētiem krūts ļaundabīgiem audzējiem (Parkin D. M. et al., 2006).

Latvijā krūts vēzis netiek laikus diagnosticēts. Primāri lokāli izplatītu vai metastātisku krūts vēzi III un IV stadijā jau ilgus gadus diagnosticē aptuveni 30% krūts vēža slimnieču (sk. 2. att.). Tādēļ ir aktuāli analizēt un meklēt optimālu risinājumu lokāli izplatīta krūts vēža ārstēšanā.

2. attēls

Krūts vēzis Latvijā III + IV stadijā (%)



Vēsturiski ar krūts vēža diagnostiku un ārstēšanu darbojās ķirurgi. Agrīna krūts vēža ārstēšana aprobežojās ar lokālu audzēja rezekciju, pēc kuras ātri vien attīstījās lokāls recidīvs.

Jau Aleksandrs Moro (1773–1859) 19. gadsimta sākumā novēroja, ka tikai 4 no 60 slimniecēm pēc lokālas rezekcijas tuvāko divu gadu laikā slimība neprogresēja. Vēlāk angļu ārsti Dž. Pedžets un Č. Mūrs izteica hipotēzi, ka kopā ar krūts rezekciju nepieciešams izņemt arī paduses limfmezglus. 19. gadsimta beigās V. S. Halsteds (1852–1922) veica visas krūts noņemšanu kopā ar *m. pectoralis* un paduses limfmezgliem, ko tagad sauc par klasisku radikālu mastektomiju pēc Halsteda metodes. Pirms Halsteda lokāli recidīvi bija 82% gadījumu un trīs gadu dzīvildze 9–39%, turpretī Halsteds ziņoja tikai par 6% lokālo recidīvu, trīs gadu dzīvildzi 38–42% un 10 gadu dzīvildzi 12% slimnieču (Sakorofas G. H., 2001).

20. gadsimta vidū ķirurgi Patejs un Madens modificēja Halsteda operāciju, saglabājot *m. pectoralis*, jo uzskatīja, ka muskuļu rezekcijai nav būtiskas nozīmes. Arī turpmākā ķirurģu pieredze un divi nejaušināti pētījumi liecināja, ka slimības lokālā kontrole un dzīvildze kā radikālai modificētai mastektomijai, tā mastektomijai pēc Halsteda metodes ir līdzīgas. Tādēļ, pēc Čikāgas Ķirurģu koledžas datiem, kopš 1982. gada 72,3% radikālu mastektomiju veiktas pēc modificētā varianta (The American College of Surgeons, 1982).

Līdzīga taktika kā agrīnam krūts vēzim pastāvēja arī lokāli izplatīta operējama krūts vēža gadījumā.

Ja audzējs bija primāri neoperējams, par vienīgo ārstēšanas metodi izmantoja staru terapiju vai arī tās kombināciju ar ķirurģisku rezekciju. Pirmsoperācijas staru terapijas mērķis bija panākt audzēja regresēšanu, padarot to operējamu, kā arī iznīcināt audzēja tuvumā esošo vēža šūnu kompleksus. Pirmsoperācijas staru terapiju veica divējādi: 1) ar lielfrakcijas metodi: reizes deva – 5 Gy, piecas dienas pēc kārtas, summārā deva audzējam – 25 Gy, paduses apvidum – 21 Gy, radikāla mastektomija pēc 1–2 dienām; 2) ar parasto frakcionēto metodi: reizes deva – 2 Gy, summārā deva audzējam – 45–50 Gy, paduses, supra- un infraklavikulāram apvidum – 35–40 Gy, operāciju veica 2–3 nedēļas pēc starošanas beigām (Bramberga V., 1984).

Diemžēl vairāk nekā 80% slimnieču nomira no attālām metastāzēm 10 gadu laikā pēc diagnozes noteikšanas. Lokālo recidīvu skaits sasniedza 50%. Kombinētā lokālā terapija kaut arī uzlaboja kontroli pār slimības vietējo izplatību, tomēr nepagarināja bezrecidīva un kopējo dzīvildzi (Hortobagyi G. N. et al., 1992; Baclesse F., 1949; Haagensen et al., 1943).

Vēlākie pētījumi pierādīja, ka nelabvēlīgās prognozes iemesls ir slēptās mikrometastāzes, kas attīstījušās mēnešus vai gadus pirms vēža diagnostikas un ir slimības diseminācijas cēlonis (Harris J. R. et al., 2004; Kaufmann M. et al., 2005). Kļūva skaidrs, ka lokāla terapija vien nevar atrisināt krūts vēža ārstēšanu. Nepieciešama sistēmiska ārstēšana. Tādēļ pēdējos 20 gados strauji pieaugusi sistēmiskās medikamentozās terapijas nozīme.

Mūsdienu pieeja lokāli izplatīta krūts vēža ārstēšanā ir multidisciplināra. Lokālas un sistēmiskas terapijas kombinācija ir optimālā ārstēšanas izvēle slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi (Mathew J. et al., 2008).

Primāra operējama lokāli izplatīta krūts vēža ārstēšanas izvēle var būt šāda: 1) mastektomija ar sekojošu pēcoperācijas staru terapiju un pēcoperācijas sistēmisku terapiju atkarā no histoloģiskās atrades; 2) pirmsoperācijas ķīmijterapija, lai mazinātu audzēja lielumu un veiktu krūti saudzējošu operāciju ar sekojošu staru terapiju; 3) iniciāla krūti saudzējoša operācija ar sekojošu staru terapiju un pēcoperācijas sistēmisku terapiju pēc indikācijām.

Ķirurģiskā ārstēšana ir svarīga, jo tiek izņemts audzējs un arī reģionālie paduses limfmezgli.

Vairāki autori norāda, ka krūts operācijas veids un plašums atkarīgs no audzēja lieluma (Fisher B. et al., 2002; Yang S. H. et al., 2008).

Lai arī mastektomija ir efektīva krūts vēža lokālā terapija, krūts noņemšana sievietēm rada nopietnu psiholoģisku traumu.

Tādēļ krūti saudzējoša operācija kļuvusi par alternatīvu mastektomijai. Kā liecina Gustava–Rossi institūta Krūts vēža grupas un vairāku citu autoru pētījumu rezultāti, kopējā un bezrecidīva dzīvildze krūti saudzējošai operācijai ar sekojošu staru terapiju ir ekvivalenta mastektomijai (Mathew J. et al., 2009; Fisher B., 2002; Veronezi U., 2002). Krūti saudzējoša operācija pašreiz ir izvēles metode 50–75% slimnieču ar agrīnu krūts vēzi. Operācijas mērķis ir panākt labu kosmētisku rezultātu, nepasliktinot kontroli pār audzēja lokālo stāvokli, un slimnieces dzīvildzi salīdzinājumā ar mastektomiju.

Krūts saudzējoša operācija tiek papildināta ar paduses limfadenektomiju, kas ir standartprocedūra krūts vēža ķirurģijā. Paduses limfadenektomijai ir trīs nolūki: 1) precizēt stadiju; 2) nodrošināt lokālu slimības kontroli; 3) iegūt prognostisku informāciju par pēcoperācijas terapijas nepieciešamību.

Metastāzes paduses limfmezglos liecina par krūts vēža reģionālu izplatību un sliktāku prognozi. Šis bija viens no galvenajiem iemesliem, lai sāktu šo pētījumu par pirmsoperācijas ķīmijterapijas nozīmi lokāli izplatīta krūts vēža ārstēšanā.

Ja slimniecēm klīniski konstatē vēža izplatību limfmezglos, paduses limfadenektomijai ir divas indikācijas: sniegt prognostisku informāciju par slimību atkarā no iesaistīto limfmezglu skaita un mazināt limfmezglu recidīva iespēju. Diemžēl limfadenektomija paaugstina operācijas komplikāciju risku (ipsilaterāla limfedēma, sāpes krūškurvī, starpribu neiralģija) (Sacrofas G. H., 2001).

Slimniecēm bez klīniskas vēža izplatības paduses limfmezglos limfadenektomijas indikācija ir tikai stadijas noteikšana, bet komplikāciju risks ir tāds pats.

Tādēļ aizvien plašāku lietojumu gūst jauna ķirurģiska pieeja paduses limfmezglu vērtēšanai krūts ķirurģijā – t. s. sargmezgla biopsija (SNB – *sentinel node biopsy*).

Lai gan koncepcija par sargmezgla biopsiju nav jauna, krūts vēža ķirurģijā to pirmoreiz lietoja 1993. gadā (Krag D. N. et al., 1993). Kopš tā laika SNB ir atzīta krūts vēža stadijas noteikšanas metode paduses limfmezglos palpatoriski negatīvu paduses limfmezglu gadījumos (Mamounas E. P., 2005).

SNB koncepcijas pamatā ir vēža šūnu izplatība limfātiskā sistēmā. Injicējot krūtī uz audzēja robežas speciālus marķierus (zilo vai radionuklīdus), var identificēt sargmezglu. Tehniskais izpildījums var būt dažāds.

SNB ļauj atlasīt sievietes, kam paduses limfadenektomija nepieciešama (pozitīvi paduses limfmezgli), no sievietēm, kam paduses limfadenektomija nav nepieciešama (negatīvi paduses limfmezgli) (Sacrofas G. H., 2001; Singletary E., 2000).

Lietojot SNB tradicionālās paduses limfadenektomijas vietā, var panākt krasu limfadenektomijas izraisītu komplikāciju skaita mazināšanos (Veronezi U., 2002; Mansel R. E. et al., 2004).

Cits veids, kā izvairīties no paduses limfadenektomijas un tās izraisītām komplikācijām sievietēm ar pozitīviem limfmezgliem, ir sistēmiska pirmsoperācijas ķīmijterapija.

Ķīmijterapija kā multimodālās krūts vēža ārstēšanas sastāvdaļa

Pēcoperācijas jeb adjuvantā ķīmijterapija: priekšrocības un trūkumi

Krūts vēzi ilgu laiku uzskatīja par lokāli reģionālu slimību, kas ārstējama ar plašu operāciju, dažreiz pievienojot reģionālu apstarošanu. Teorijas pamatā bija uzskats, ka krūts vēzis vispirms izplatās tieši uz apkārtējiem audiem un pēc tam pa limfceļiem uz pārējām ķermeņa daļām (Halsteds V. S., 1907).

Turpmākie pētījumi ļāva secināt, ka limfātiskai un asinsvadu sistēmai ir būtiska nozīme neoplastisku procesu diseminācijā (Fisher B., Fisher E. R., 1966). Audzēja mikrometastāzes daudzām slimniecēm pastāv jau krūts vēža diagnostikas laikā, un plaša lokāli reģionāla ārstēšana var būt efektīva tikai nedaudzām slimniecēm, kam mikrometastāžu nav (Schabel F. M., 1975; Kaufmann M. et al., 2005).

Agrīna koncepcija par potenciālo ķīmijterapijas vērtību kā papildinājumu ķirurģiskai krūts vēža ārstēšanai radās 50. gadu beigās. 1958. gadā NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) sāka pirmo klīnisko pētījumu, lai vērtētu sistēmiskās pēcoperācijas ķīmijterapijas nozīmi krūts vēža ārstēšanā (Fisher B., 1968). Ārstēšanas rezultāti liecināja par uzlabošanos: ilgāks kļuva bezrecidīva periods, un uzlabojās kopējā dzīvildze sievietēm premenopauzē ar pozitīviem paduses limfmezgliem.

Par mūsdienu adjuvantās jeb profilaktiskās sistēmiskās terapijas ieviešanu uzskata 70. gadu sākumu (Bonadonna G., 1992).

Tās mērķis ir novērst vai aizkavēt attālu metastāžu veidošanos, kamdēļ

- 1) paildzinās slimības bezrecidīva periods,
- 2) uzlabojas kopējā dzīvildze,
- 3) tiek sasniegta pilnīga izveseļošanās.

Piektajā Oksfordas pārskatā analizēti dati par 102 iniciāliem nejaušinātiem klīniskiem pētījumiem, kuros piedalījās 53 353 slimnieces ar agrīnu krūts vēzi. Apkopotie rezultāti liecina, ka pēcoperācijas ķīmijterapija mazina recidīva risku par 22% un mirstību no krūts vēža par 15% (Harris J., 2004; EBCTCG, 1998). Šie rezultāti tika novēroti neatkarīgi no hormonreceptoru daudzuma, lai gan nesen publicētos rakstos ir norādījumi par mazāku adjuvantās ķīmijterapijas efektivitāti hormonreceptoru pozitīvu audzēju gadījumos (EBCTCG, 2008).

Pirmais ķīmijpreparāts, kas tika pētīts krūts vēža pēcoperācijas terapijā, bija *tiotepa* NSABP – B01 pētījumā. Mastektomijas dienā slimnieces nejaušināja: tiotepa vs. placebo. Tiotepu saņēma trīs dienas: operācijas dienā, 1. un 2. pēcoperācijas dienā. Rezultātus bija grūti vērtēt, jo bija dažādas atbildreakcijas uz ķīmijterapiju (Fisher B., 1975).

Pirmais veiksmīgais pētījums adjuvantā ķīmijterapijā bija NSABP – B05 ar *melfalānu* (*L – PAM*). Pēc operācijas slimnieces tika nejaušinātas: *melfalāns* piecas dienas pēc kārtas ik sešas nedēļas divus gadus pret placebo. Analizējot pētījuma rezultātus, atzīmēja krietnu 10 gadu dzīvildzes uzlabošanos slimniecēm, kas bija jaunākas par 50 gadiem, ar pozitīviem limfmezgliem un pēc ķirurģiskas operācijas bija saņēmušas *L – PAM*, salīdzinot ar slimniecēm, kam tika veikta tikai operācija (Fisher B., 1986).

Lai uzlabotu adjuvantās ķīmijterapijas rezultātus, notika efektīvākas polikīmijterapijas meklējumi.

Pirmais lielais Milānas pētījums par polikīmijterapijas efektivitāti pēc radikālas operācijas notika no 1973. līdz 1975. gadam. Pētījums bija ļoti veiksmīgs un iezīmēja mūsdienu adjuvantās ķīmijterapijas sākumu (Bonadonna G., 1987).

386 krūts vēža slimnieces ar pozitīviem paduses limfmezgliem pēc radikālas mastektomijas nejaušinātas divās grupās: 1. grupa saņēma CMF (ciklofosfamīds, metotreksāts, 5-fluoruracils) vienu gadu. 2. grupas dalībnieces pēc operācijas tikai novēroja. Labumu no pēcoperācijas ķīmijterapijas guva abas slimnieču apakšgrupas. Lielākās ieguvējas bija sievietes ar 1–3 pozitīviem paduses limfmezgliem.

Vairāki līdzīgi pētījumi, piemēram, ECOG 6177, kur iekļautas 265 sievietes un lietota ķīmijterapija pēc CMFP shēmas (Taylor S. G., 1989), SWOG 7436, kur iekļauta 441 sieviete un salīdzinātas divas ķīmijterapijas shēmas – CMFVP un L – PAM (Rivkin S. E., 1999), apstiprināja kombinētās ķīmijterapijas pozitīvo nozīmi bezrecidīva dzīvildzes pagarināšanā.

1992. gadā žurnālā *Lancet* publicēta 33 nejaušinātu pētījumu metaanalīze par sistēmisku pēcoperācijas ķīmijterapiju. Atzīmēts, ka pēcoperācijas profilaktiska sistēmiska ķīmijterapija paildzina bezrecidīva un kopējo dzīvildzi gan pre-, gan postmenopauzālām sievietēm, lai gan sievietēm postmenopauzē ķīmijterapijas efektivitāte bija mazāka salīdzinājumā ar krūts vēža endokrīno terapiju ar tamoksifēnu. Krūts vēža recidīva risks attiecīgi bija 22 pret 29%, mirstības mazināšanās attiecīgi 12 pret 20% (Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG), 1992).

1995. gadā pētnieki, apkopojot 20 gadu pieredzi, secināja, ka CMF ir visbiežāk lietotā un efektīvākā pēcoperācijas profilaktiskās ķīmijterapijas kombinācija. 20 gadu dzīvildze sievietēm pēc ķīmijterapijas ar CMF ir 47% salīdzinājumā ar 22% slimniecēm, kuras tikai novēroja. Vidējā dzīvildze sievietēm, kas saņēma > 85% ķīmijpreparātu kopējās devas, ir 18 gadi, bet sievietēm kontrolgrupā – 8 gadi (Bonadonna G. et al., 1995).

Starptautiskās krūts vēža ekspertu grupas pārstāvji 1995. gadā ieteica alternatīvu antraciklīnu polikīmijterapijas kombināciju sievietēm ar pozitīviem paduses limfmezgliem: CA (ciklofosfamīds un adriamicīns) vai CAF (ciklofosfamīds, adriamicīns un 5-fluoruracils) (Goldhirsh A. et al., 1998). Četri ķīmijterapijas kursi ar CA vai CAF uzskatāmi par tikpat efektīviem kā seši CMF kursi (Fisher B. et al., 1990).

Apkopojot 10 gadu ārstēšanas rezultātus, pētnieki secināja, ka sievietēm ar vairāk nekā trim pozitīviem limfmezgliem ļoti cerīga ir secīga vai alternējoša CMF un antraciklīnu kombinācija (Bonadonna G. et al., 1995).

Savukārt citi autori publicējuši 16 gadu klīnisko pētījumu pieredzi, kas liecina par antraciklīnu kombinācijas pārākumu, salīdzinot ar CMF, īpaši premenopauzāla vecuma krūts vēža slimniecēm ar pozitīviem limfmezgliem (Browne V., 1996; Misset J. L., 1996).

Arī žurnālā *Lancet* 1998. gadā ir raksti par antraciklīnu ķīmijterapijas pārākumu salīdzinājumā ar CMF. Antraciklīni mazina recidīva risku par 24%, bet mirstību par 15%. Piecu gadu dzīvildze ir attiecīgi 69 pret 72% (EBCTCG, *Lancet*, 1998).

CMF un CAF kombinācijas efektivitāte tika salīdzināta arī lielā nejaušinātā pētījumā, kas aptvēra 2691 krūts vēža slimnieci ar negatīviem limfmezgliem pre- un postmenopauzālā vecumā. Antraciklīnu kombinācija bija pārāka par CMF sievietēm gan premenopauzē, gan postmenopauzē (Hutchins L. et al., 1998).

Vienā no visietekmīgākām krūts vēža konferencēm Sanktgallenē 2003. gadā arī tika norādīts antraciklīnu kombinācijas pārākums pār CMF ar absolūtu dzīvildzes pagarinājumu par 3%, kā rakstīts Oksfordas pārskata ziņojumā (Goldhirsh et al., 2003).

Kopš cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 (cerbB-2) noteikšanas krūts vēža slimniecēm ir atsākusies diskusija par antraciklīnu nozīmi, salīdzinot ar CMF, īpaši cerbB-2 receptornegatīvu audzēju gadījumos. Antraciklīni šūnā kavē proteīna topoizomerāzes – II alfa (topo – II alfa) darbību, kas ir aktīva DNS atjaunošanās procesā. Topo – II alfa gēns atrodas 17. hromosomā, tuvu cerbB-2 gēnam. Tādēļ cerbB-2 gēna amplifikācijas gadījumos bieži tiek atrasta arī topo – II alfa gēna amplifikācija, kā rezultātā palielinās antraciklīnu efektivitāte (Jarvinen T. A. et al., 1999). Izolēta topo – II alfa gēna amplifikācija konstatēta reti. Retrospektīva pētījumu analīze liecina, ka antraciklīnu terapijas priekšrocības salīdzinājumā ar CMF varētu būt tikai slimniecēm ar cerbB-2 receptora pārekspresiju (Bartsch R. et al., 2008).

Ņemot vērā labi zināmo antraciklīnu kardiālo toksicitāti, īpaši kombinētā terapijā ar monoklonālo antivielu trastuzumabu slimniecēm ar cerbB-2 pārekspresiju, šīs problēmas vērtēšanai nepieciešami turpmāki prospektīvi pētījumi.

Mūsdienās vieni no efektīvākiem medikamentiem krūts vēža terapijā ir taksānu grupas medikamenti (*paklitaksels* un *docetaksels*). Taksāni izraisa tubulīna polimerizāciju, tādējādi izjaucot normālo balansu starp polimerizācijas

un depolimerizācijas procesiem. Tas rada šūnu cikla G2/M fāzes aizkavēšanos ar sekojošu šūnas nāvi (Bartsch R. et al., 2008). Taksāni izceļas ar lielu aktivitāti metastātiska krūts vēža gadījumā. Pēc literatūras datiem, audzēja pozitīva atbildreakcija ir 25–69% gadījumu (Joensuu H., 2001; Perez E. A., 1999).

Ir iegūti rezultāti no 16 nejaušinātiem pētījumiem ar > 30 000 agrīna krūts vēža slimniecēm, kuros salīdzināta taksānus saturoša un taksānus nesaturoša adjuvantā ķīmijterapija.

Hendersons bija viens no pirmajiem, kas veica lielāko nejaušināto pēcooperācijas ķīmijterapijas pētījumu ar 3170 sievietēm, kurām bija limfmezglu pozitīvs krūts vēzis, lietojot ciklofosfamīdu (600 mg/m²) ar doksorubicīnu (60, 75 vai 90 mg/m²) un sekojošiem četriem paklitaksela kursiem (175 mg/m²) vai tikai ciklofosfamīda un doksorubicīna kombināciju bez paklitaksela. Pētījuma dati liecināja, ka doksorubicīna devai nav būtiskas ietekmes uz bezrecidīva un vispārējo dzīvildzi, bet paklitaksela pievienošana reducē recidīva risku par 22% un mirstību par 26% (Henderson I. C. et al., 1998).

Otrais lielākais pētījums ir NSABP-B 28, kur iekļautas 3060 sievietes ar operējamu II/IIIa limfmezglu pozitīvu krūts vēzi. Viena slimnieču grupa saņēma ķīmijterapiju pēc AC shēmas ik pēc trim nedēļām, kopā četrus kursus. Otra grupa saņēma AC ik trīs nedēļas četrus kursus ar sekojošu paklitakselu ik trīs nedēļas, kopā četrus kursus (AC-T). Pēc 5 gadu novērošanas bezrecidīva periods AC-T grupā bija 76 pret 72% AC grupā. Vispārējā dzīvildze AC-T grupā bija 85 pret 82% AC grupā (Mamounas E. P. et al., 2003).

Pētījumu metaanalīze liecina, ka taksānu pievienošana uzlabo bezrecidīva un kopējo dzīvildzi slimniecēm ar agrīnu krūts vēzi neatkarīgi no vecuma, hormonreceptoru ekspresijas un limfmezglu stāvokļa (Bria E. et al., 2006; de Laurentiis M. et al., 2008; Ferguson T. et al., 2007). Tomēr divu nesenu, lielu pētījumu rezultāti Kanādā (MA.21 ar 2014 slimniecēm) un Anglijā (TACT ar 4162 slimniecēm) neapstiprina taksānu kombinācijas priekšrocības bezrecidīva un kopējās dzīvildzes pagarināšanā salīdzinājumā ar ķīmijterapiju bez taksāniem. Taksānterapija izraisīja lielāku toksicitāti – febrīlu neutropeniju, miegainību un neiropātiju (Brunell M. J. et al., 2007; Ellis P. et al., 2007). Arī citi autori norāda uz biežāku neiropātiju (5%) un astēniju skaitu pēc taksānterapijas salīdzinājumā ar antraciklīnterapiju (Rodriguez-Lescure A., 2004).

Izdarīt galīgo slēdzienu par taksānu nozīmi pagaidām nevar, jo nav prediktīvu marķieru, kas ļautu veidot slimnieču apakšgrupas ar vislielāko ieguvumu no taksānterapijas.

Balstoties uz pašreizējiem pierādījumiem, taksāni ir ieteicami slimniecēm ar augstu recidīva risku. CerbB-2 receptoru pārekspresijas gadījumos taksānterapija ir stingri rekomendēta ne tikai lai uzlabotu ārstēšanas rezultātus, bet arī lai mazinātu kardiotoksicitātes risku no trastuzumaba pievienošanas adjuvantā terapijā (Beard P. L. & Cardoso F., 2008).

Pēcoperācijas sistēmiska profilaktiska terapija var būt gan ķīmijterapija, gan endokrīna terapija. Starptautisku ekspertu padome, kas regulāri sanāk Sanktgallenē (Šveicē), visas operētās sievietes iedalījusi trīs riska kategorijās, balstoties uz vairāku faktoru analīzi, piemēram, paduses limfmezglu stāvokli, audzēja lielumu, diferenciācijas pakāpi, hormonreceptoru stāvokli, cerbB-2 receptoru ekspresiju, peritumorālu vaskulāru invāziju un slimnieces vecumu. Optimālas pēcoperācijas profilaktiskas terapijas izvēle atkarīga no operēto krūts vēža slimnieču riska kategorijas (ESMO Guidelines Working Group, 2008).

Profilaktiska endokrīna terapija ir pirmās izvēles terapija vairumam sieviešu ar hormonjutīgiem audzējiem postmenopauzē. Savukārt ķīmijterapija ir pirmās izvēles terapija sievietēm ar pozitīviem paduses limfmezgļiem vai hormonnejūtīgiem audzējiem premenopauzē.

Lai gan profilaktiskā ķīmijterapijā gūti panākumi, 50–70% sieviešu ar sākotnēji lokalizētu slimību 10 gadu laikā attīstās metastāzes (Kantarijan et al., 2006). Pieaugoša saslimstība ar krūts vēzi un augstā mirstība radīja nepieciešamību pilnīgot medikamentozo terapiju. Konvencionālie ķīmijpreparāti efektīvi darbojas pret proliferējošām šūnām, bet nespēj atšķirt normālas ātri augošas šūnas no ātri proliferējošām audzēja šūnām, tādējādi izraisot nevēlamu toksiskumu. Medikamenti ar īpaši augstu selektivitāti pret audzēja specifiskiem receptoriem jeb mērķterapija ir lielākais krūts vēža farmakoterapijas panākums. Mērķterapijas attīstība vieš cerību palielināt ārstēšanas efektivitāti un mazināt tradicionālo ķīmijterapijas izraisīto toksiskumu.

Epidermālā augšanas faktora receptoru cerbB-1 un cerbB-2 (HER-1 un HER-2/neu) atklāšanai bija izšķirēja nozīme augsti selektīvu audzēja specifisku medikamentu attīstībā. Abu cerbB-1 un cerbB-2 receptoru pārlika ekspresija ir 15–25% primāru krūts vēža slimnieču. Receptoru pārlika ekspresija veicina agresīvu audzēja augšanu un nelabvēlīgu slimības prognozi (Slamon D. J. et al., 1987 & 1989; Pinto A. E. et al., 2001).

Pirmais medikaments, kas tēmēti darbojas uz vadošām molekulām karcinogēnēzē, ir trastuzumabs. Trastuzumabs ir monoklonāla antivielas, kas specifiski saistās ar cerbB-2 receptoriem, kam savukārt ir būtiska nozīme normālu šūnu augšanas, diferenciēšanās un izdzīvošanas procesos. Klīniskos pētījumos trastuzumabam ir liela aktivitāte metastātiska cerbB-2 pozitīva krūts

vēža ārstēšanā kā monoterapijā (Vogel C. L. et al., 2002), tā kombinācijā ar ķīmijterapiju (Slamon D. et al., 2001; Perez E. A. et al., 2003; Brufsky A. M. et al., 2003).

Kādā pētījumā, lietojot trastuzumabu monoterapijā 114 sievietēm ar cerbB-2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi, gūti pozitīvi rezultāti 35% slimnieču, un puse sieviešu nodzīvoja 12 mēnešus bez slimības progresēšanas (Vogel C. L., 2002). Citā otrās fāzes pētījumā no 105 sievietēm 20% gadījumu bija pozitīva atbildreakcija, pie kam trīs gadījumos pilnajā remisijā (Baselga J., 2004).

Lietojo t trastuzumabu kombinācijā ar dažādiem ķīmijpreparātiem, *in vitro* novērots sinerģisks, aditīvs vai antagonistisks efekts (Slamon D., 2000). Trešās fāzes pētījumā 469 sievietēm ar cerbB-2 pozitīvu metastātisku vēzi, kuras saņēma ķīmijterapiju divās grupās: tikai ķīmijterapiju pēc shēmas AC (adriamicīns + ciklofosfāns) vai taksolu, vai ķīmijterapiju kombinācijā ar trastuzumabu, pozitīva atbildreakcija bija 32% gadījumu ķīmijterapijas grupā, bet 50% ($p < 0,001$) gadījumu ķīmijterapijas un trastuzumaba kombinācijas grupā. Arī vidējais laiks līdz progresēšanai un vidējā dzīvildze bija labāka kombinētās terapijas grupā salīdzinājumā ar ķīmijterapijas grupu: attiecīgi 7,4 mēneši pret 4,6 mēnešiem un 25,1 mēnesis pret 20,3 mēnešiem. Trastuzumaba pievienošana ķīmijterapijai mazina mirstības risku par 20% (Slamon D., 2001).

Līdzīgs rezultāts gūts pētījumā ar 186 sievietēm ar cerbB-2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi. Viena grupa slimnieču saņēma tikai ķīmijterapiju ar docetakselu, otra grupa – docetakselu kombinācijā ar trastuzumabu. Atbildreakcija kombinētās terapijas grupā bija 61% un ķīmijterapijas grupā 34%. Vidējā dzīvildze attiecīgi bija 30,5 mēneši pret 22,1 mēnesi (Cameron D., 2004).

Nopietnākā blakne, kombinējot trastuzumabu ar ķīmijterapiju, ir miokarda disfunkcija. Biežāk tā sastopama, kombinējot trastuzumabu ar ķīmijterapiju pēc AC shēmas (27 pret 8%, lietojot tikai AC). Trastuzumaba kombinācija ar taksolu ir mazāk kardiotoxiciska (13%) salīdzinājumā ar trastuzumabu kombināciju ar ķīmijterapiju pēc AC shēmas, bet toksiskāka salīdzinājumā tikai ar taksolu (1%).

Trastuzumaba lielā aktivitāte metastātiska krūts vēža ārstēšanā bija pamats spert nākamo soli un vērtēt tā darbību profilaktiskā terapijā.

Trastuzumaba efektivitāte krūts vēža adjuvantā terapijā pierādīta piecos lielos nejaušinātos trešās fāzes pētījumos, kopumā aptverot vairāk nekā 13 000 krūts vēža slimnieču. Visi pieci pētījumi demonstrē līdzīgus statistiski ticamus rezultātus, proti, trastuzumaba iekļaušana agrīna krūts vēža pēcoperācijas

terapijā mazina recidīva risku par aptuveni 50% un mirstības risku par 33%, krietni pagarinot kopējo dzīvildzi (Bedard P. L. & Cardoso F., 2008).

Pētījumu rezultāti sekmēja trastuzumaba apstiprināšanu cerbB-2 pozitīva krūts vēža pēcoperācijas profilaktiskā terapijā (ESMO Guidelines Working Group, 2008).

Pirmais pētījums, kura rezultāti nedemonstrē trastuzumaba pievienošanas priekšrocības adjuvantā terapijā, ir PACS 04. Nejaušinātā pētījumā kopumā iekļautas 3010 krūts vēža slimnieces ar pozitīviem limfmezgliem. 526 slimnieces ar cerbB-2 receptoru pārekspresiju pēc ķīmijterapijas pabeigšanas vienu gadu profilaktiski saņēma vai nesaņēma trastuzumabu. Pēc 40 mēnešu novērošanas netika konstatēta bezrecidīva vai kopējās dzīvildzes starpība slimniecēm, kas saņēma vai nesaņēma trastuzumabu (Spielmann M. et al., 2007).

Secinājumu izdarīšanai jāgaida pārējo piecu adjuvantās terapijas pētījumu rezultāti pēc ilgākas slimnieču novērošanas dinamikā (Bedard P. L. & Cardoso F., 2008).

Lai gan pēcoperācijas ķīmijterapijā gūti lieli panākumi agrīna krūts vēža ārstēšanā, tomēr paliek neatrisināti jautājumi:

- pēcoperācijas ķīmijterapija tiek nozīmēta akli, nezinot, vai audzēja mikrometastāzes ir vai nav jutīgas pret izvēlētiem medikamentiem (Bartsch R. et al., 2008);
- lai pabeigtu pēcoperācijas ķīmijterapijas pētījumu un analizētu to rezultātus, nepieciešami vairāki gadi, kas savukārt aizkavē jaunu ārstēšanas stratēģiju attīstību (Kaufmann M. et al., 2005).

Slimnieces ar lokāli izplatītu krūts vēzi veido ļoti heterogēnisku slimnieču grupu, kam nepieciešama atšķirīga ārstēšanas taktika.

Tādēļ mūsdienās ievērtību guvusi multimodāla pieeja lokāli izplatīta krūts vēža ārstēšanā, īpaši sievietēm ar ER – negatīviem audzējiem. Multimodālā pieeja nozīmē pirmsoperācijas sistēmisku terapiju, ķirurģisku ārstēšanu un staru terapiju lokālai audzēja kontrolei, un pēcoperācijas sistēmisku terapiju, parasti ķīmijterapiju +/- hormonterapiju. Sievietēm ar ER – pozitīviem audzējiem izvēles terapija varētu būt lokālā terapija (operācija +/- staru terapija) kombinācijā ar endokrīnu terapiju vai pat primāra endokrīna terapija, īpaši vecākām sievietēm.

Multimodāla pieeja lokāli izplatīta vēža ārstēšanā ir arī šī pētījuma pamatā.

Pirmsoperācijas jeb neoadjuvantā ķīmijterapija: priekšrocības un trūkumi

Par pirmsoperācijas jeb neoadjuvantu terapiju, arī primāru ķīmijterapiju sauc terapiju, ko veic pirms ķirurģiskas ārstēšanas sievietēm ar operējamu krūts vēzi, lai mazinātu audzēja lielumu un mastektomijas vietā varētu veikt krūti saglabājošu operāciju (Ellis P. A. et al., 1996; Bonadonna G., Valagussa P., 1996; Tusquets J. et al., 2007).

Pirmo klīnisko pētījumu par primāras jeb neoadjuvantas ķīmijterapijas nozīmi Valagusa P., Bonadonna G. u. c. veica pagājušā gadsimta 60. gadu beigās, bet pirmos agrīnos rezultātus publicēja 70. gadu beigās (DeLena M. et al., 1978). Kopš tā laika uzkrāta pieredze un dokumentēta primārās ķīmijterapijas efektivitāte un priekšrocības salīdzinājumā ar pēcoperācijas jeb adjuvantu ķīmijterapiju.

Pirmkārt, iespēja mazināt audzēja un limfmezglu lielumus. Vairāki autori 60–80% slimnieču pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas novērojuši audzēja mazināšanos, kas ļāva radikālas mastektomijas vietā veikt krūti saudzējošu operāciju (Poddubnaya I. et al., 1993; Sacrofas G. et al., 2001; Yang S. H. et al., 2008).

Otrkārt, pēc liela nejaušināta klīniskā pētījuma NSABP-18 datiem, kurā tika iekļautas 1523 krūts vēža slimnieces, nav novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības bezrecidīva periodā vai kopējā dzīvildzē starp slimnieču grupām, kas saņēma pirmsoperācijas vai pēcoperācijas ķīmijterapiju (Wolmark N. et al., 2001).

Savukārt citi autori uzskata, ka pirmsoperācijas ķīmijterapija iedarbojas uz mikrometastāzēm pirms ķirurģiskas iejaukšanās, kad audzēja asinsapgāde ir intakta un medikamenta piekļūšana labāka salīdzinājumā ar pēcoperācijas ķīmijterapiju. Pirmsoperācijas ķīmijterapija ļauj vērtēt individuāli audzēja jutību pret ķīmijterapiju (Thomas E. et al., 2004).

Neoadjuvantai ķīmijterapijai ir priekšrocība *in vivo* testēt medikamentu efektivitāti un sniegt prognostisku informāciju par iespējamo slimības bezrecidīva periodu un kopējo dzīvildzi (Bartsch R. et al., 2008; Jeruss J. S. et al., 2008; Ellis M. J. C. et al., 2008). Tādēļ tai ir daudzsološa nozīme krūts vēža bioloģijas un ārstēšanas stratēģijas izstrādē nākotnē (Matthew J. C. et al., 2009; Wolff A. C. et al., 2008).

Klīniskā un morfoloģiskā audzēja remisija pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas ir svarīgs slimības recidīva un dzīvildzes prognozēšanas faktors.

Morfoloģiskā remisija, ko nosaka histoloģiskā izmeklēšanā pēc krūts operācijas, var būt pilna, kad audzēja šūnas izmeklējamā materiālā neatrod, vai daļēja, kad operācijas materiālā atrod reziduālas audzēja šūnas. Remisijas vērtēšana ir sarežģīta, jo vērtēšanas metodes visos pētījumos nav vienādas. Dažos pētījumos (NSABP B-18 un B-27) morfoloģiska pilna remisija nozīmē, ka pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas operācijas materiālā krūtī neatrod invazīvu reziduālu audzēju, turpretī citos pētījumos (Guarneri V. et al., von Minckwitz G. et al.) ņem vērā arī paduses limfmezglu stāvokli pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas un neinvazīva audzēja klātni krūtī operācijas materiālā.

Starptautiska ekspertu padome vienojās definēt pilnu morfoloģisku remisiju par stāvokli, kad operācijas laikā ne krūtī, ne padusē neatrod invazīva vai neinvazīva audzēja klātbūtni (Gralow J. R. et al., 2008).

Andersona vēža centra pētnieki Hjūstonā (ASV) iesaka morfoloģisko atbildreakciju vērtēt vēl sīkāk atkarā no reziduālā audzēja tilpuma – $< 1 \text{ cm}^3$ vai $> 1 \text{ cm}^3$, lai lemtu par optimālo pēcoperācijas ķīmijterapijas režīmu (Symmans W. F., Peintinger F., Hatzis C. et al., 2007).

Morfoloģiskās remisijas biežums klīniskos pētījumos ir atšķirīgs.

Virkne autoru uzskata, ka pilna morfoloģiska audzēja remisija operācijas materiālā lokāli izplatīta vēža gadījumā iespējama 3–46% gadījumu (Tan S. M. et al., 2001; Heys S. D. et al., 2002; Gradishar W. J. et al., 2005).

Slimniecēm ar palpatoriski pozitīviem paduses limfmezgliem 25–38% gadījumu pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas operācijas materiālā paduses limfmezglos audzēja šūnas neatrod, proti, limfmezgli ir morfoloģiski negatīvi (Rouzier R. et al., 2002; Mathew J. et al., 2009). Diemžēl nav pietiekami daudz publicētu datu par pilnas morfoloģiskās remisijas biežumu vienlaikus primārā audzējā un paduses limfmezglos un par šo slimnieču dzīvildzi.

Pierādīts, ka slimniecēm ar morfoloģiski apstiprinātu pilnu primārā audzēja remisiju pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas ir labāka bezrecidīva dzīvildze (Kaufmann M. et al., 2005; Mathew J. et al., 2009). Slimnieces, kam pēc operācijas nav morfoloģiski pierādītu datu par audzēja esamību krūtī pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas, piecu gadu kopējā dzīvildze un bezrecidīva dzīvildze tuvojas 90%, salīdzinot ar 60% sieviešu, kurām ir reziduāls invazīvs audzējs krūtī.

Mūsdienās pirmsoperācijas jeb neoadjuvantā ķīmijterapija kļuvusi par standartterapiju lokāli izplatīta primāri neoperējama krūts vēža ārstēšanā, kā arī aizvien biežāk tiek lietota operējama lokāli izplatīta un agrīna krūts vēža gadījumos (Portera C. S. et al., 2008; Gralow J. R. et al., 2008; Sviatuchina O. V.; Vikmanis U. E. et al., 1974). Pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas primāri

neoperējami audzēji var kļūt operējami, un var veikt krūti saudzējošas operācijas.

Standartshēmas medikamentu izvēlē neoadjuvantā ķīmijterapijā nav. Visbiežāk lietotās medikamentu kombinācijās ietilpst antraciklīni. Ar antraciklīnterapiju 50–90% gadījumu var sasniegt krietnu audzēja un limfmezglu regresiju. Pilna klīniska remisija novērota 4–62% gadījumu. Tā nav ekvivalenta morfoloģiski pierādītai pilnai remisijai (Portera C. C. et al., 2007). 1/3 slimnieču tomēr atrodams reziduāls audzējs operācijas materiālā (Jones R. L. et al., 2006; Tan S. M. et al., 2001).

Literatūras dati liecina, ka aptuveni 50% slimnieču neoadjuvantā ķīmijterapija ar antraciklīniem ir neefektīva.

Citotoksisko medikamentu – *taksānu* – panākumi metastātiska krūts vēža ārstēšanā veicināja to iekļaušanu arī adjuvantās un neoadjuvantās terapijas klīniskos pētījumos (Lara F. et al., 1997; Moliterni A. et al., 1997; Piccart M. J. et al., 2000).

Daļa autoru, lietojot neoadjuvantā ķīmijterapijā taksānu un antraciklīnu kombināciju, ieguva pilnu klīnisku remisiju 80% gadījumu un pilnu morfoloģisku remisiju 20% gadījumu (Anneli A. et al., 1997).

Trijos otrās fāzes klīniskos pētījumos, kur neoadjuvantā ķīmijterapijā lietoja taksānu un antraciklīnu kombināciju, pilnu klīnisku remisiju novēroja 20–31% gadījumu un pilnu morfoloģisku remisiju 7–18% gadījumu (Matteis A. D. et al., 2002; Lebowitz P. F. et al., 2004; Espinosa E. et al., 2004).

Savukārt Francijas zinātnieki analizēja daudzcentru, nejaušinātu otrās fāzes klīniskā pētījuma rezultātus, kur tiek salīdzināta neoadjuvantā ķīmijterapija divās paralēlās slimnieču grupās: ar antraciklīniem un taksāniem (AT) vai antraciklīniem un ciklofosfamīdu (AC). Autori novēroja audzēja mazināšanos 85% slimnieču AT grupā un 66% AC grupā. Krūti saglabājoša operācija bija iespējama 45% slimnieču AC grupā un 58% slimnieču AT grupā (O'Leary J. et al., 1998).

Pēc pašreizējiem pierādījumiem onkoloģijā antraciklīnu un taksānu kombinācija ir visefektīvākā kombinācija lokāli izplatīta krūts vēža neoadjuvantā terapijā (Nabholtz J. M., Riva A., 2001; Kaufmann M. et al., 2005; German AGO guidelines, 2008).

Nākotnes cerības neoadjuvantā terapijā tiek liktas uz mērķterapijas pievienošanu, kas varētu nozīmīgi palielināt morfoloģiski pilno remisiju skaitu.

Monoklonālā antivielu trastuzumabs darbojas pret cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru – 2 (cerbB-2). CerbB-2 pārekspresiju novēro 15–25% krūts vēža slimnieču, un tā saistīta ar nelabvēlīgu slimības prognozi (Viani

G. A. et al., 2007). Trastuzumabs kombinācijā ar ķīmijterapiju uzlabo dzīvildzi sievietēm ar cerbB-e pozitīvu krūts vēzi gan adjuvantā terapijā, gan metastātiska vēža ārstēšanā (Winer P. E. et al., 2006). Trastuzumabs neoadjuvantā ķīmijterapijā nav vēl pietiekami pētīts. Vienā no otrās fāzes pētījumiem ar 40 slimniecēm pilna morfoloģiska remisija pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas kombinācijā ar trastuzumabu novērota 18–39% gadījumu (Burstein J., 2003). Vienā no trešās fāzes pētījumiem ar 42 slimniecēm autori devuši četrus ķīmijterapijas kursus ar taksolu, kam sekoja četri kursi ar ķīmijterapiju pēc FEC shēmas (5-fluorouracils, epirubicīns, ciklofosfamīds) ar trastuzumabu vai bez tā pievienošanas ik nedēļu, kopā 24 nedēļas. Pētījums tika pabeigts agrāk nekā plānots, jo morfoloģiski pilna remisija trastuzumaba grupā bija daudz vairāk (66,7 pret 25%, $p = 0,02$), bet toksiskums nepieauga (Buzdar A. U. et al., 2005).

Lai izdarītu galīgus secinājumus par trastuzumaba pievienošanu neoadjuvantā ķīmijterapijā, nepieciešams vairāk trešās fāzes pētījumu ar lielāku slimnieču skaitu un ilgāks novērošanas periods. Trešās fāzes pētījumi turpinās.

Kamēr rezultāti nav gūti, monoklonālā antiroma neoadjuvantā terapijā paliek eksperimenta līmenī (Eniu A., 2008).

Analizējot literatūras datus par neoadjuvantās ķīmijterapijas nozīmi, var secināt, ka

- neoadjuvantā ķīmijterapija ir ļoti cerīga medikamentozās terapijas attīstības stratēģija;
- neoadjuvantai ķīmijterapijai paveras lielas iespējas krūts vēža pētniecības attīstībā;
- neoadjuvantās ķīmijterapijas izmantošana krūts audzēja bioloģijas izzināšanā un individuālas ārstēšanas stratēģijas attīstībā ir tikai sākusies.

Pirmsoperācijas ķīmijterapijas attīstība Latvijā

Līdz 20. gadsimta beigām Latvijā lokāli izplatīta krūts vēža kompleksā ārstēšanā tradicionāli pirms operācijas lietoja staru terapiju un pēc krūts operācijas sistēmisko terapiju (endokrīno terapiju vai ķīmijterapiju). Pirmsoperācijas ķīmijterapija krūts vēža ārstēšanā Latvijā klīniskā praksē aizsākās 20. gadsimta beigās.

Pēcoperācijas jeb adjuvantās ķīmijterapijas panākumi krūts vēža slimnieču dzīvildzes pagarināšanā nostiprināja sistēmiskās terapijas nozīmi kompleksā krūts vēža ārstēšanā. Savukārt starptautiskās zinātniskās publikācijas par

pirmsoperācijas ķīmijterapijas nozīmi primāra krūts audzēja mazināšanā, vēža mikrometastāžu eradikācijā un audzēja jutības testēšanā iedrošināja arī Latvijas onkologus – ķīmijterapeitus un radiologus terapeitus – mainīt tradicionālo ārstēšanas taktiku.

Pirmās slimnieces, kam krūts vēža ārstēšanu sāka ar ķīmijterapiju, pārsvarā bija slimnieces ar lieliem neoperējamiem audzējiem vai inflamatorisku jeb rozes tipa vēzi. Pēc ķīmijterapijas krūts audzēji saruka, un atsevišķos gadījumos varēja veikt krūts operāciju.

Tā kā Latvijā primārs lokāli izplatīts krūts vēzis jau ilgstoši vērojams aptuveni 30% gadījumu, radās interese pirmsoperācijas ķīmijterapiju izmantot slimniecēm ar lieliem operējamiem audzējiem vai limfmezglu sakopojumiem padusē, galvenokārt tāpēc, lai mazinātu audzēja apjomu, iespēju robežās veiktu radikālu krūti saglabājošu operāciju vai radikālu mastektomiju, kā arī pētītu kompleksās ārstēšanas attālos rezultātus.

Molekulāro marķieru loma lokāli izplatīta krūts vēža ārstēšanā

Lokāli izplatīts krūts vēzis ir heterogēniska slimība, kas izpaužas ļoti dažādi gan klīniski, gan morfoloģiski. Antineoplastiskās terapijas mērķis ir pagarināt slimnieces dzīvildzi vai sniegt paliatīvu efektu. Vienlaikus jāņem vērā, ka ārstēšana var izraisīt nopietnas blakusparādības un reizēm dzīvībai bīstamu toksicitāti. Lai prognozētu terapijas rezultātus un izvairītos no nevēlamās toksicitātes, vairāk nekā 20 gadus onkoloģijā lieto krūts vēža prognostiskos marķierus.

Audzēja marķierus var izmantot plaši – gan vēža attīstības riska noteikšanai un primāro audzēju skrīningam, gan prognozēšanai un klīniskās gaitas novērtēšanai, gan arī slimības recidīva un progresēšanas atklāšanai. Vairums marķieru tiek izmantoti slimības prognozēšanai. Būtiski ir saprast atšķirību starp prognostiskiem un prediktīviem faktoriem.

Par prognostiskiem faktoriem sauc faktoros, ko var noteikt diagnostikas laikā un kas var ietekmēt bezrecidīva vai kopējo dzīvildzi, terapijas izvēli un paredzēt slimības gaitu. Pie prognostiskiem faktoriem pieder slimnieces vecums, menstruālais stāvoklis, audzēja lielums, vēža skarto paduses limfmezglu skaits u. c.

Prediktīvie faktori ir faktori, ar kuru palīdzību var paredzēt konkrētā ārstēšanas veida efektivitāti vai neefektivitāti, piemēram, audzēja estrogēnreceptoru stāvoklis ir prediktīvs faktors endokrīnai terapijai gan

adjuvantā, gan paliatīvā nolūkā (Hayes D. F., 2007; Clark G. M., 2000; Kudaba I. et al., 2001).

Daudzi marķieri var būt gan prognostiski, gan prediktīvi. Labvēlīgas prognozes marķieris vienlaikus var būt nelabvēlīgs prediktīvs marķieris kādai specifiskai terapijai vai otrādi. Labvēlīgs prediktīvs marķieris kādam terapijas veidam var norādīt uz rezistenci pret kādu citu terapijas veidu. Ar prognostisko un prediktīvo marķieru palīdzību var noskaidrot absolūto slimnieces ieguvumu no ārstēšanas (Hayes D., 2007).

Svarīgākais no klasiskiem krūts vēža prognostiskiem faktoriem ir vēža skarto paduses limfmezglu skaits, lai gan nav pierādījumu, ka limfmezglu raksturojums būtu prediktīvs faktors kādam adjuvantās terapijas veidam (Cavalli F. et al., 2004; Perez E. et al., 2004; Clark G. M., 2000). 10 gadus pēc krūts vēža diagnostikas aptuveni 40% sieviešu ar vēža metastāzēm paduses limfmezglos ir veselas, bez slimības progresēšanas, bet 25–30% slimnieču bez metastāzēm paduses limfmezglos novēro attālas metastāzes (EBCT CG, 1998). Lai labāk identificētu augsta un zema riska grupas slimnieces, pastāv divas galvenās stratēģijas: 1) uzlabot paduses limfmezglu vērtēšanu un 2) meklēt precīzākus prognostiskos faktoros.

Pie pārējiem klasiskiem prognostiskiem faktoriem pieder audzēja lielums, audzēja diferenciācijas pakāpe, slimnieces vecums un citi (Hayes D. F., 2005; Cavalli F. et al., 2004; Clark G. M., 2000; Vikmanis U., Bērziņš A. et al., 1997; Vikmanis U., 1999).

Diemžēl tradicionālie prognostiskie faktori nedod iespēju identificēt slimnieces, kas ir lielākās ieguvējas no konkrētā terapijas veida, un slimnieces, kuru audzēji agrīni recidivē un kurām nepieciešama cita terapijas taktika.

Kopš modernās tehnoloģijas ieviešanas audzēju mikroskopiskā materiāla izmeklēšanā kļuva skaidrs, ka pēc klasifikācijas šķietami līdzīgi audzēji var būt ļoti heterogēni. Tādēļ aizvien lielāku nozīmi iegūst katras konkrētas krūts vēža slimnieces audzēja bioloģijas izziņāšana, molekulārā un ģenētiskā testēšana (Dinh P. & Sotiriou C., 2008).

Bioķīmisko un molekulāro marķieru nozīmes atklāšana mainīja tradicionālo krūts vēža klasifikāciju un sāka jaunu ēru krūts vēža terapijas plānošanā (Slamon D., 1999; Hayes D. F. et al., 2005).

Pie svarīgiem molekulāriem marķieriem pieder steroīdhormonu receptori; peptīdhormonu receptori (c-erbB-2/neu, EGF-R); proliferācijas marķieris Ki-67; proteāzes (katepsīns D, uPA); angiogēnēzes marķieri, mikrometastāzes kaulu smadzenēs, p53 un apoptozi regulējošie proteīni. Vairāk nekā 100 krūts vēža prognostisko marķieru aprakstīti zinātniskajā literatūrā pēdējos 10–15 gados,

tomēr vairumam klīniskā vērtība vēl jāpierāda lielos prospektīvos pētījumos (Hayes D. F., 2005). Aizvien aktīvāk norit gēnu ekspresijas profila pētījumi. Ļoti cerīgi ir pierādījumi par gēnu ekspresijas ietekmi uz slimības prognozi. Lai vērtētu gēnu ekspresijas prediktīvo nozīmi krūts vēža slimnieču ārstēšanā, nepieciešami turpmākie pētījumi un korekta statistiskā analīze (Lonning P. E., 2007).

Pašreizējās starptautiski atzītās vadlīnijas un Sanktgallenes Krūts vēža ekspertu grupa krūts vēža adjuvantās terapijas izvēlē iesaka ņemt vērā nevis klasiskos prognostiskos faktorus, bet molekulāros marķierus (Goldhirsh A. et al., 2007). Mēs sīkāk aplūkosim trīs no tiem: steroīdhormonu receptorus un jutību pret hormonterapiju, cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora cerbB-2 (HER-2) ekspresiju un šūnu proliferācijas indeksu Ki-67.

Steroīdhormonu receptori kā prognozes indikatori un prediktīvi faktori krūts vēža ārstēšanā

Estrogēnreceptori (ER) un progesteronreceptori (PR) ir intensīvi pētīti gan kā prognozes indikatori, gan kā prediktīvi faktori krūts vēža endokrīnā terapijā.

Klīniski svarīgs ir fakts, ka ER esamība identificē hormonjutīgus audzējus (Hayes D. F., 2005). Slimniecēm, kuru audzēji satur hormonreceptorus, endokrīnā terapija dod labākus rezultātus: ir ilgāks bezrecidīva periods pēc primārās ārstēšanas, dzīvildze pēc slimības recidīva, kā arī uzlabojas kopējā dzīvildze salīdzinājumā ar sievietēm, kam audzēji ir ER negatīvi (Hayes D. F., 2005; Clark G. M., 2000; Kudaba I. et al., 2001).

Īpaši labi rezultāti novēroti slimniecēm ar augstu ER līmeni un ar pozitīviem abiem receptoriem – ER un PR. Šī priekšrocība nav atkarīga no paduses limfmezglu skaita. Savukārt PR trūkums primāra krūts vēža gadījumā varētu liecināt par agresīva audzēja fenotipu (Kudaba I. et al., 2001).

Cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 (cerbB-2) ietekme uz krūts vēža gaitu

Cilvēka epidermālā augšanas faktora receptors 2 (CerbB-2/neu jeb HER-2/neu) ir tirozīnkināzes receptors, kas strukturāli līdzīgs citiem epidermālo augšanas faktoru receptoriem, bet bioloģiski atšķirīgs.

CerbB-2 receptors pirmo reizi identificēts 1981. gadā. Pirmie pētījumu dati par HER-2 onkogēna saistību ar krūts vēža recidīvu un slimnieču dzīvildzi publicēti 1987. gadā (Slamon D. J. et al., 1987). Nelielu daudzumu cerbB-2 proteīna uz šūnu membrānas eksprimē normālas cilvēka šūnas, bet 15–25% gadījumu tas atrodams invazīva krūts vēža šūnās (Perez E. A., 1999).

CerbB-2 receptora daudzumu uz šūnas membrānas nosaka ar imūnhistoķīmijas metodi. Par pārmērīgu cerbB-2 receptora ekspresiju uzskata, ja tā ir 3+ imūnhistoķīmiskā izmeklēšanā. HER2 gēna amplifikāciju nosaka ar fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) metodi (pozitīvs FISH tests).

CerbB-2 receptora pārmērīga ekspresija un/vai gēna amplifikācija norāda uz audzēja agresivitāti, paaugstinātu metastazēšanās potenciālu, mainītu jutību pret ķīmijterapiju un hormonterapiju (Cavalli F. et al., 2004; Piccart M. et al., 2001; Purkalne G. et al., 2004).

Pēc vairāku autoru domām, cerbB-2 pārekspresija saistīta ne tikai ar nelabvēlīgu slimības gaitu, bet korelē arī ar citiem nelabvēlīgiem prognostiskiem faktoriem – negatīviem ER, lielu S-fāzes frakciju, pozitīviem paduses limfmezgliem, p-53 mutācijām un augstu kodola malignitātes pakāpi (Pinto A. E. et al., 2001; Hegmane A., Vikmanis U. et al., 2006).

CerbB-2 receptora atklāšanai bija svarīga nozīme augsti selektīvu specifisku medikamentu attīstībā. Monoklonālā antivielā trastuzumabs tēmēti darbojas uz cerbB-2 receptoriem. Tādējādi cerbB-2 receptoru pārekspresija ir prediktīvs faktors trastuzumaba terapijai. Pētījumi parāda, ka cerbB-2 pārekspresija var būt arī prediktīvs faktors lielākai jutībai uz ķīmijterapiju ar antraciklīniem un taksāniem, bet mazākai jutībai uz tamoksifēnu un ķīmijterapiju pēc CMF shēmas (ciklfosfamīds/ metotreksāts/5-fluorouracils) (Perez E. et al., 2006).

Proliferācijas indekss Ki-67 kā vēža šūnu augšanas rādītājs

Šūnu proliferācijas marķieris Ki-67 ir monoklonāla antivielā, kas atpazīst kodola antigēnu proliferējošās šūnās. Kodola antigēnu atrod dažādās šūnu cikla fāzēs: S, G2 un M fāzē. Ar Ki-67 antivielu var noteikt audzēja proliferācijas indeksu jeb pozitīvo šūnu procentuālo daudzumu (Goodson W. H. et al., 2000; Lau R. et al., 2001).

Ki-67 lielums ir augsts, ja pozitīvo šūnu ir 20% un vairāk; zems, ja pozitīvo šūnu ir < 20%. Augsts proliferācijas indekss korelē ar zemu audzēja diferenciācijas pakāpi, negatīvu ER un PR ekspresiju un cerbB-2 receptoru pārekspresiju Ki-67 ievērojami samazinās ķīmijterapijas beigās, un tā ekspresija reziduālā audzējā ir stingrs prediktīvs faktors ilgtermiņa ārstēšanas rezultātam (Wolff A. C. et al., 2008). Slimniecēm agrīnā vecumā, kam audzēji izpaužas ar lielu šūnu proliferācijas frakciju un ir ER negatīvi vai vāji pozitīvi, novērota lielāka jutība pret ķīmijterapiju un nelabvēlīgāka prognoze (Cavalli F. et al., 2004).

Darba mērķis

Vērtēt pirmsoperācijas ķīmijterapijas, molekulāro marķieru (šūnu proliferācijas indeksa Ki-67, cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2-cerbB-2 un steroīdhormonu receptoru) nozīmi ārstēšanas izvēlē un bezrecidīva dzīvildzi, piecu un desmit gadu dzīvildzi slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi.

Darba uzdevumi

Lai īstenotu darba mērķi, tika noteikti darba uzdevumi:

1. novērot klīnikā krūts vēža slimnieces, kas saņem pirmsoperācijas jeb neoadjuvanto ķīmijterapiju, un krūts vēža slimnieces, kas saņem standarta pēcoperācijas profilaktisku ķīmijterapiju jeb kontrolgrupu kompleksās ārstēšanas ietvaros;
2. vērtēt klīniski audzēja dinamiku pēc katra pirmsoperācijas ķīmijterapijas kursa un katrai slimniecei individuāli veidot novērojuma karti;
3. novērot visas slimnieces dinamikā pēc kompleksās terapijas pabeigšanas atbilstoši vadlīnijām un vērtēt bezrecidīva un kopējo dzīvildzi;
4. noteikt slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi pirms un pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas molekulāros marķierus – estrogēn-receptorus (ER), progesteronreceptorus (PR), šūnu proliferācijas indeksu Ki-67, cerbB-2 (HER-2) ekspresiju un analizēt molekulāro marķieru izmaiņas pirms un pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas
5. izstrādāt praktiskus ieteikumus pirmsoperācijas ķīmijterapijai lokāli izplatīta krūts vēža slimniecēm.

Darba hipotēze

Slimniecēm, kas saņem pirmsoperācijas jeb neoadjuvanto ķīmijterapiju, ir ilgāks periods līdz slimības progresēšanai un labāka dzīvildze nekā slimniecēm ar krūts vēzi, kuras saņem pēcoperācijas ķīmijterapiju; molekulāro marķieru Ki-67 indeksa, cerbB-2 receptora un steroīdhormonu receptoru noteikšana pirms un pēc pirmsoperācijas ķīmijterapijas ļauj identificēt slimnieces, kam dzīvildzes prognoze ir labvēlīga un standarta pēcoperācijas profilaktiska terapija ir optimāla, kā arī slimnieces, kam prognoze ir nelabvēlīga un kurām nepieciešams apsvērt citas terapijas iespējas.

Materiāls un metodes

Pētījuma slimnieču grupu veidošana

No 1992. gada pētījumā kopā iekļautas 246 slimnieces ar lokāli izplatītu krūts vēzi IIIA un IIIB stadijā, kuras saņēma kompleksu ārstēšanu trīs grupās.

52 slimniecēm ārstēšanu sāka ar pirmsoperācijas ķīmijterapiju (pirmā neoadjuvantās ķīmijterapijas slimnieču grupa). 168 slimniecēm ārstēšanu sāka ar radikālu operāciju, kam sekoja profilaktiska staru terapija un pēcoperācijas jeb adjuvanta ķīmijterapija (kontrolgrupas slimnieces).

Slimnieces ar primāru inflamatorisku jeb rozes tipa vēzi pētījumā netika iekļautas.

Katrai slimniecei tika izveidota novērojuma karte, kurā ievietota informācija pēc 28 raksturlielumiem, to vidū slimnieces vecums pa grupām: līdz 39 gadiem, 40–49, 50–59, pēc 60 gadiem un vecākas; diagnoze pēc TNM sistēmas (T – audzēja lielums, N – reģionālo limfmezglu stāvoklis, M – attālo metastāžu esamība), citoloģiskās un histoloģiskās izmeklēšanas dati pirms ārstēšanas un galīgā histoloģiskā izmeklēšana pēc operācijas; audzēja diferenciācijas pakāpe, operācijas veids un laiks; lietotās ķīmijterapijas veidi, shēmas, kursu skaits, staru terapijas veids un laiks, hormonreceptoru stāvoklis un endokrīnās terapijas veidi (sk. 5. pielikumu).

Visas slimnieces tika novērotas dinamikā pēc kompleksās ārstēšanas pabeigšanas. Novērojuma kartē atzīmēts metastāžu rašanās laiks un vieta, remisijas ilgums un kopējā dzīvildze.

Pēc vecuma 9 slimnieces bija jaunākas par 39 gadiem, 56 slimnieces 40–49 gadu vecumā, 74 slimnieces 50–59 gadu vecumā un 81 slimniece vecāka par 60 gadiem (sk. 2. tab.).

2. tabula

Raksturojums pēc vecumgrupām

Vecums (gadi)	Slimnieces		
	1. Neo* grupa	Kontrolgrupa	Kopā
< 39	4 (7,7%)	5 (3%)	9 (4,1%)
40–49	18 (34,6%)	38 (22,6%)	56 (25,5%)
50–59	21 (40,4%)	54 (32,1%)	74 (33,6%)
60+	9 (17,3%)	71 (42,3%)	81 (36,8%)
	52 (100%)	168 (100%)	220 (100%)

Pēc TNM sistēmas 131 slimniecei audzējs bija lielāks par 5 cm un atbilda T 3, bet 67 slimniecēm audzējs bija līdz 5 cm lielākajā diametrā (T 2), un 17 slimniecēm audzējs bija mazāks par 2 cm (T 1) (sk. 3. tab.).

3. tabula

Raksturojums pēc audzēja lieluma (T)

Audzēja lielums	Slimnieces		
	1. Neo* grupa	Kontrolgrupa	Kopā
T ₁	2 (3,8%)	15 (8,9%)	17 (7,7%)
T ₂	3 (5,8%)	64 (38,1%)	67 (30,5%)
T ₃	44 (84,6%)	87 (51,8%)	131 (59,5%)
T ₄	3 (5,8%)	2 (1,2%)	5 (2,3%)
	52 (100%)	168 (100%)	220 (100%)

126 slimniecēm tika konstatēti paduses limfmezglu konglomerāti – N 2. Attālu metastāžu nebija nevienai slimniecei (sk. 4. tab.).

4. tabula

Raksturojums pēc reģionālo limfmezglu (N) stāvokļa

Limfmezgli	Slimnieces		
	1. Neo* grupa	Kontrolgrupa	Kopā
N ₁	29 (55,8%)	59 (35,1%)	88 (40%)
N ₂	22 (42,3%)	104 (61,9%)	126 (57,3%)
N ₃	0 (0%)	4 (2,4%)	4 (1,8%)
N ₀	1 (1,9%)	1 (0,6%)	2 (0,9%)
	52 (100%)	168 (100%)	220 (100%)

Pirms ārstēšanas sākšanas malignitāte pierādīta 93 slimniecēm (citoloģiski – 72 slimniecēm, histoloģiski – 21 slimniecei), kas veido 42,3% ārstēto slimnieču. Pārējām (57,7%) slimniecēm veikta *cito!* morfoloģiska izmeklēšana operācijas laikā un diagnoze apstiprināta.

Visām slimniecēm ārstēšanas plāns tika lemts multidisciplinārā onkologu konsijā, kurā piedalījās ķirurgs onkologs, radiologs terapeits un onkologs ķīmijterapeits.

101 kontrolgrupas dalībnieci ārstēšanu sāka ar operāciju, kam pēc indikācijām sekoja pēcooperācijas adjuvanta staru terapija un adjuvanta ķīmijterapija vai adjuvanta endokrīna terapija (ar antiestrogēnu tamoksifēnu pa 20 mg dienā divus gadus). 67 slimnieces saņēma pirmsoperācijas staru terapiju ar sekojošu operāciju un pēc indikācijām adjuvantu ķīmijterapiju vai endokrīnu terapiju.

52 slimniecēm ar krūts audzēju T 3; T 4 vai paduses limfmezglu konglomerātu (N 2) ārstēšanu sāka ar neoadjuvantu ķīmijterapiju.

Pirms ārstēšanas veica rūpīgu izmeklēšanu. Slimnieču vispārējais stāvoklis atbilda vērtējumam 0–1 pēc ECOG skalas (sk. 6. pielikumu).

Izvēlēto medikamentu shēmas bija četras.

FAC shēma

Shēma	Deva un ievadīšanas biežums
5-fluoruracils	500 mg/m ² intravenozi (IV) 1. un 8. dienā
Adriamicīns (doksorubicīns)	50 mg/m ² IV 1. dienā
Ciklofosfamīds	500 mg/m ² IV 1. dienā
<i>Kursu atkārto ik trīs nedēļas</i>	

CMF (Bonadonnas shēma, ciklofosfamīds intravenozi)

Shēma	Deva un ievadīšanas biežums
Ciklofosfamīds	600 mg/m ² IV 1. dienā
Metotreksāts	40 mg/m ² IV 1. un 8. dienā
5-fluoruracils	600 mg/m ² IV 1. dienā
<i>Kursu atkārto ik trīs nedēļas</i>	

CMF (ciklofosfamīds iekšķīgi)

Shēma	Deva un ievadīšanas biežums
Ciklofosfamīds	100 mg/m ² perorāli no 1. līdz 14. dienai
Metotreksāts	40 mg/m ² IV 1. un 8. dienā
5-fluoruracils	600 mg/m ² IV 1. un 8. dienā
<i>Kursu atkārto ik četras nedēļas</i>	

CMFVP shēma

Shēma	Deva un ievadīšanas biežums
Ciklofosfamīds	500 mg/m ² IV 1. dienā
Metotreksāts	40 mg/m ² IV 1. un 8. dienā
5-fluorouracils	600 mg/m ² IV 1. un 8. dienā
Vinkristīns	1 mg/m ² IV 1. dienā
Prednizolons	40 mg/m ² perorāli no 1. līdz 14. dienai
<i>Kursu atkārtoti ik četras nedēļas.</i>	

46 slimnieces saņēma ķīmijterapiju pēc FAC shēmas, un tikai sešas slimnieces, kam bija kontrindikācijas antraciklīnterapijai, saņēma ķīmijterapiju pēc CMF shēmas vai tās modifikāciju CMFVP (sk. 5. tab.).

5. tabula

Raksturojums atkarā no neoadjuvantās ķīmijterapijas shēmas

	Slimnieces	%
FAC	46	88,4
CMF	3	5,8
CMFVP	3	5,8
Kopā	52	100

Pēc katra neoadjuvantās ķīmijterapijas kursa klīniski vērtēja audzēja lielumu un lēma turpmāko taktiku (sk. 7. pielikumu).

Ja audzēja lielums pēc diviem kursiem nemainījās vai mazinājās < par 50%, sekoja operācija. Ja audzējs mazinājās vismaz par 50%, slimnieces saņēma vēl 2–4 ķīmijterapijas kursus, kam sekoja operācija.

Tādēļ neoadjuvantās ķīmijterapijas kursu skaits variēja no 1 līdz 6 (sk. 6. tab.).

6. tabula

Raksturojums atkarā no neoadjuvantās ķīmijterapijas kursu skaita

Kurss	Slimnieces	%
1–2	26	50
3–4	24	46,2
5–6	2	3,8
	52	100

39 slimnieces, kam klīniski novēroja pozitīvu dinamiku, proti, audzēja vai paduses limfmezglu mazināšanos, tika operētas.

13 slimnieces, kam audzēja dinamiku pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas nenovēroja, pirms operācijas papildus saņēma staru terapiju. Minētām slimniecēm audzējs atbilda T 3 vai arī bija paduses limfmezglu konglomerāti, kas radīja šaubas par radikālas operācijas iespēju bez pirmsoperācijas staru terapijas.

Izvēlēto operāciju veidi atspoguļoti 7. tabulā.

7. tabula

Raksturojums pēc operācijas veida

Operācijas veids	Slimnieces		
	1. Neo* grupa	Kontrolgrupa	Kopā
Paplašināta krūts rezekcija ar limfadenektomiju	0 (0%)	4 (2,4%)	4 (1,8%)
Krūts amputācija ar limfadenektomiju	0 (0%)	6 (3,6%)	6 (2,7%)
Mastektomija pēc Patei metodes	24 (46,2%)	99 (58,9%)	123 (55,9%)
Mastektomija pēc Madena metodes	8 (15,4%)	22 (13,1%)	30 (13,6%)
Mastektomija pēc Holsteda metodes	20 (38,5%)	37 (22,0%)	57 (26,0%)
	52 (100%)	168 (100%)	220 (100%)

123 slimniecēm (55,9%) izdarīta mastektomija pēc Patei modifikācijas, 57 slimniecēm (26%) mastektomija pēc Holsteda modifikācijas un 30 (13,6%) slimniecēm mastektomija pēc Madena modifikācijas. Tikai 4 slimniecēm (1,8%) izdarīta paplašināta krūts rezekcija ar limfadenektomiju.

Slimniecēm pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas krūti saudzējošas operācijas netika izdarītas.

Visām slimniecēm veikta operācijas materiāla histoloģiskā analīze (sk. 8. tab.).

Raksturojums pēc audzēja histoloģiskās uzbūves operācijas materiālā

Operācijas atrade	Slimnieces		
	1. Neo* grupa	Kontrolgrupa	Kopā
Daiviņu vēzis	1 (1,9%)	12 (7,1%)	13 (5,9%)
Intraduktāls vēzis	1 (1,9%)	2 (1,2%)	3 (1,4%)
Infiltrējošs vadu vēzis	6 (11,5%)	22 (13,1%)	28 (12,7%)
Infiltrējošs daiviņu vēzis	8 (15,4%)	18 (10,7%)	26 (11,8%)
Infiltrējošs vēzis	33 (63,5%)	106 (63,1%)	139 (63,2%)
Skirrozs vēzis	2 (3,8%)	1 (0,6%)	3 (1,4%)
Gļotšūnu vēzis	0 (0%)	6 (3,6%)	6 (2,7%)
Vēža šūnas nav atrastas	1 (1,9%)	1 (0,6%)	2 (0,9%)
	52 (100%)	168 (100%)	220 (100%)

Divos gadījumos (0,9%) izmeklējamā materiālā vēzis nav atrasts. Viena slimniece bija no neoadjuvantās ķīmijterapijas grupas, kas varētu liecināt par saņemtās neoadjuvantās ķīmijterapijas efektivitāti. Otrai slimniecei pirms operācijas bija izdarīta audzēja biopsija, kuras laikā, iespējams, izņemta visa audzēja masa. 139 slimniecēm (63,2%) bija infiltrējošs vēzis bez sīkākas klasifikācijas, 28 slimniecēm (12,7%) infiltrējošs vadu un 26 (11,8%) infiltrējošs daiviņu vēzis.

Vairāk nekā pusei slimnieču 113 (51,4%) audzējs bija ar zemu diferenciācijas pakāpi, 36 (16,4%) ar vidēju diferenciācijas pakāpi, bet 71 gadījumā diferenciācijas pakāpe nebija noteikta.

Neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā 31 slimniecei (59,6%) audzējs bija ar zemu diferenciācijas pakāpi (sk. 9. tab.).

9. tabula

Raksturojums pēc audzēja diferenciācijas pakāpes

Diferenciācijas pakāpe	Operācijas		
	1. Neo* grupa	Kontrolgrupa	Kopā
Nav noteikta	14 (26,9%)	57 (33,9%)	71 (32,3%)
Vidēja	7 (13,5%)	29 (17,3%)	36 (16,4%)
Zema	31 (59,6%)	82 (48,8%)	113 (51,4%)
Kopā	52 (100%)	168 (100%)	220 (100%)

Hormonreceptori (estrogēna un progesterona) noteikti 122 (55,5%) slimniecēm, no kurām 56 tie bija pozitīvi, bet 66 negatīvi.

Pētījuma laikā hormonreceptorus audzēja citosolā noteica ar ogles metodi.

Tā bija visbiežāk lietotā metode klīniskā praksē, kā arī eksperimentālos pētījumos. Metode balstās uz brīvā hormona atdalīšanu no saistītā hormona, izmantojot aktivēto ogli, kas klāta ar dekstrānu. Aktivētā ogle adsorbē ar olbaltumiem nesaistīto hormonu, bet pievienotais dekstrāns novērš hormonreceptoru kompleksa sabrukumu un/vai adsorbciju. Audzēju uzskatīja par hormonreceptoru pozitīvu, ja receptoru koncentrācija audzēja citosolā pārsniedza 5 f/mol/mg. Estrogēnu un progesteronu daudzums atsevišķi netika noteikts.

Neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā 14 slimniecēm (26,9%) hormonreceptori bija pozitīvi, 16 slimniecēm (30,8%) negatīvi, bet 22 slimniecēm (42,3%) hormonreceptori netika noteikti (sk. 10. tab.).

10. tabula

Raksturojums atkarā no audzēja hormonreceptoru (HR) stāvokļa

Hormonreceptoru stāvoklis	Slimnieces		
	1. Neo* grupa	Kontrolgrupa	Kopā
Pozitīvi	14 (26,9%)	42 (25%)	56 (25,5%)
Negatīvi	16 (30,8%)	50 (29,8%)	66 (30%)
Nav noteikti	22 (42,3%)	76 (45,2%)	98 (44,5%)
	52 (100%)	168 (100%)	220 (100%)

Tā kā hormonreceptoru noteikšana nebija atzīta par obligātu visām slimniecēm, operācijas materiāla nosūtīšana uz laboratoriju lielā mērā bija atkarīga no operējošā ķirurga.

Pēc operācijas 94 slimnieces saņēma adjuvantu staru terapiju uz reģionāliem limfmezgliem un 67 slimnieces uz reģionāliem limfmezgliem un operācijas rētu. Staru terapijas sākums bija 2–6 nedēļas pēc operācijas un vēlāk atkarā no pēcoperācijas perioda komplikācijām un slimnieču vispārējā stāvokļa (sk. 11. tab.).

11. tabula

Raksturojums atkarā no saņemtās adjuvantās staru terapijas

Staru terapijas veids	Slimnieces		
	1. Neo* grupa	Kontrolgrupa	Kopā
Nav saņēmušas adjuvantu staru terapiju	15 (28,8%)	44 (26,2%)	59 (26,8%)
Staru terapija uz reģionālām limfatēces zonām	11 (21,2%)	83 (49,4%)	94 (42,7%)
Staru terapija uz reģionālām limfatēces zonām un operācijas rētu	26 (50%)	41 (24,4%)	67 (30,5%)
	52 (100%)	168 (100%)	220 (100%)

Pēcoperācijas staru terapijas deva: uz mastektomijas rētu – 45 Gy, uz paduses zonu – 40 Gy, uz supraklavikulāro, infraklavikulāro un retrosternālo zonu – 50 Gy.

Adjuvanta staru terapija netika lietota 59 slimniecēm, no kurām 15 bija no neoadjuvantās ķīmijterapijas grupas. Lēmumu par staru terapiju pieņēma atkarā no operācijas materiāla histoloģiskās atbildes. Ja metastātiski mainīto limfmezglu skaits no vismaz 10 izmeklētiem limfmezgliem operācijas materiālā bija < 4 un audzēja lielums T 1 vai T 2, adjuvantā staru terapija nebija indicēta.

135 slimnieces pēc operācijas saņēma adjuvantu ķīmijterapiju: 40 pēc FAC, 64 pēc CMF shēmas un 31 pēc CMF modifikācijas.

Adjuvantā ķīmijterapija bija no 1–3 kursiem 53 (24,1%) slimniecēm līdz 4–6 kursiem 78 (35,5%) slimniecēm. 7–8 kursus saņēma četras (1,8%) slimnieces. Adjuvantās ķīmijterapijas kursu skaits bija atkarīgs no saņemto kursu skaita pirms operācijas (kopā 6), no ķīmijterapijas panesības, kā arī no medikamentu devas. Četrām slimniecēm, kam blakņu dēļ ķīmijterapijas kursa deva tika mazināta, kopējo kursu skaitu palielināja līdz 7–8 kursiem.

Neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā 42 slimnieces (80,8%) saņēma adjuvantu ķīmijterapiju. 26 slimniecēm (62%) izvēlēta ķīmijterapijas shēma bija FAC, 11 – CMF un sešām – CMF modifikācija.

Adjuvantā terapijā, salīdzinot ar neoadjuvanto, vairāk slimnieču saņēma ķīmijterapiju pēc CMF vai tās modifikāciju, jo daļai slimnieču pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas ar antraciklīniem (FAC shēma) bija radušās kardiālas blaknes.

130 slimnieces saņēma adjuvantu endokrīno terapiju: 22 veikta dzemdes amputācija ar piedēkļiem vienlaikus ar mastektomiju. Šāda ārstēšanas taktika tika lietota jaunām sievietēm ar lieliem krūts audzējiem vai paduses limfmezglu konglomerātiem. 87 slimnieces menopauzālā vecumā, kam pēc krūts operācijas hormonreceptori bija pozitīvi vai nebija noteikti, saņēma antiestrogēnterapiju ar tamoksifēnu pa 20 mg dienā.

21 slimniece saņēma kombinētu terapiju – dzemdes amputāciju ar piedēkļiem un antiestrogēnu tamoksifēnu pa 20 mg dienā. Ar kombinētu endokrīnu terapiju jaunām sievietēm var panākt pilnu estrogēnu blokādi.

Divām slimniecēm no neoadjuvantās ķīmijterapijas grupas veica ovarektomiju vienlaikus ar mastektomiju. 19 slimnieces, kam pēc krūts operācijas receptori bija pozitīvi vai nebija noteikti, saņēma adjuvantu antiestrogēnterapiju ar tamoksifēnu pa 20 mg dienā, un 10 slimnieces saņēma kombinētu terapiju – dzemdes amputāciju ar piedēkļiem ar sekojošu antiestrogēnu tamoksifēnu pa 20 mg dienā (sk. 12. tab.).

12. tabula

Raksturojums atkarā no adjuvantās endokrīnās terapijas

Terapijas veids	Slimnieces		
	1. Neo* grupa	Kontrolgrupa	Kopā
Nav saņemta adjuvanta endokrīna terapija	21 (40,4%)	69 (41,4%)	90 (40,9%)
Ovarektomija	2 (3,8%)	20 (11,9%)	22 (10%)
Antiestrogēnu terapija	19 (36,5%)	68 (40,5%)	87 (39,5%)
Kombinēta endokrīna terapija	10 (19,2%)	11 (6,5%)	21 (9,5%)
	52 (100%)	168 (100%)	220 (100%)

Pētījuma gaitā radās doma un iespējas vērtēt molekulāro marķieru nozīmi lokāli izplatīta krūts vēža slimniecēm, kas saņem neoadjuvantu ķīmijterapiju.

Tādēļ pētījumā tika iekļautas vēl 26 slimnieces (otrā neoadjuvantās ķīmijterapijas slimnieču grupa). Slimnieces bija 35–65 gadus vecas ar lokāli izplatītu krūts vēzi IIIA un IIIB stadijā. 14 slimnieces bija menopauzālā un 12 – reprodūktīvā vecumā. Pirms terapijas sākšanas slimniecēm noteica audzēja lielumu pēc krūts fizikālas izmeklēšanas, pēc mastogrāfijas vai/un ultrasonogrāfijas datiem. Audzēja malignitāti apstiprināja citoloģiski.

Pēc audzēja lieluma T 3 bija 21 slimniecei un T 4 – piecām slimniecēm.

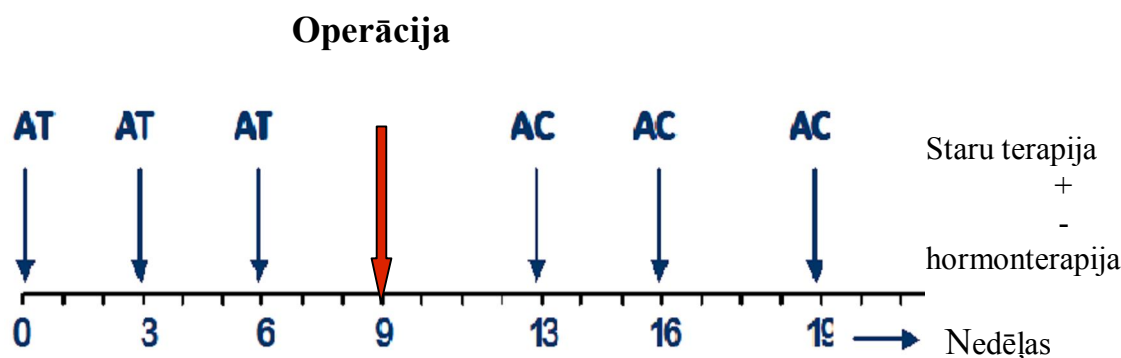
Visām slimniecēm pirms terapijas veica rūpīgu izmeklēšanu: krūškurvja orgānu un videnes limfmezglu rentgenogrāfiju, vēdera orgānu un retroperitoneālo limfmezglu ultrasonogrāfiju, skeleta scintigrāfiju, ja bija sūdzības par sāpēm kaulos. Nevienai slimniecei attālas metastāzes netika konstatētas.

Slimnieču vispārējais stāvoklis atbilda vērtējumam 0–1 pēc ECOG skalas.

Ārstēšanas plānu izlēja multidisciplinārā konsijā (sk. 3. att.).

3. attēls

Ārstēšanas plāns



AT shēma

Shēma	Deva un ievadīšanas biežums
Doksorubicīns	60 mg/m ² i/v 1. dienā
Paklitaksels	135 mg/m ² / 3 h i/v 1. dienā

AC shēma

Shēma	Deva un ievadīšanas biežums
Doksorubicīns	60 mg/m ² i/v 1. dienā
Ciklofosfamīds	600 mg/m ² / 3 h i/v 1. un 8. dienā

Pētījumu veica vairākos posmos.

1. posms – prognostisko faktoru noteikšana pirms ārstēšanas

Visām slimniecēm pirms terapijas veica audzēja punkciju un aspirāciju ar sekojošu prognostisko faktoru – estrogēn- un progesteronreceptoru, proliferācijas indeksa Ki-67 un cerbB-2 noteikšanu. Aspirātu izmeklēja imūncitoloģiski, izmantojot monoklonālo antivielu LSAB+ Dako.

2. posms – neoadjuvantā ķīmijterapija

Ārstēšanu sāka nākamā dienā pēc audzēja punkcijas.

Slimnieces saņēma trīs ķīmijterapijas kursus pēc shēmas – antraciklīnu (*doksorubicīnu*) kombinācijā ar taksānu grupas medikamentu *paklitakselu*: doksorubicīns (A) 60 mg/m² un paklitaksels (T) 135 mg/m².

Ķermeņa kvadrātmetrus noteica, ņemot vērā ķermeņa masu kilogramos un auguma garumu centimetros. Medikamentus ievadīja intravenozi vienā dienā, vispirms doksorubicīnu bola injekcijā, pēc tam paklitakselu 3 h infūzijā. Visas slimnieces saņēma premedikāciju atbilstoši paklitaksela lietošanas instrukcijai: deksametazonu pa 20 mg perorāli 12 un 6 h pirms ķīmijterapijas sākšanas, prehistamīna līdzekli klemastīnu pa 2 mg, H₂ blokatoru cimetidīnu pa 300 mg un pretvemšanas līdzekli navobānu pa 5 mg intravenozi tieši pirms paklitaksela injekcijas, kā arī diazepāmu pa 2 mg intramuskulāri sedatīvā nolūkā.

Ārstēšanu veica stacionārā ik trīs nedēļas. Pēc kursa slimnieces izrakstīja mājās ambulatoriskai ģimenes ārsta uzraudzībai. Pirms katra nākamā kursa slimnieces rūpīgi iztaujāja par pašsajūtu pēc ķīmijterapijas, lai analizētu medikamentu panesību un blaknes ietekmi uz dzīves kvalitāti.

Pēc katra kursa vērtēja audzēja lielumu pēc fizikālās izmeklēšanas, bet pēc trešā neoadjuvantās ķīmijterapijas kursa arī pēc mastogrāfijas vai/un ultrasonogrāfijas datiem, kā arī atkarā no simptomiem izmeklēja krūškurvja orgānus, aknas un kaulus, lai izslēgtu attālu metastāžu esamību. Visām slimniecēm veica asinsainas un asins bioķīmisko raksturlielumu kontroli.

Ja minētie izmeklējumi un asinsaina bija normas robežās, sekoja nākamais ārstēšanas posms.

3. posms – radikāla operācija

3–4 nedēļas pēc pēdējā ķīmijterapijas kursa visām slimniecēm veica radikālu mastektomiju pēc Madena modifikācijas.

Tā kā sākumā audzēji bija lieli un pēc ķīmijterapijas mazinājās daļēji, kā arī ievērojot slimnieču izvēli par labu mastektomijai, krūts sektorāla rezekcija vai segmentektomija netika veikta.

Pēc mastektomijas operācijas materiālu izmeklēja histoloģiski.

Piecām slimniecēm tika apstiprināta piena dziedzeru vadu karcinoma, 21 slimniecei – daiviņu karcinoma.

Audzēja vidēja diferenciācijas pakāpe bija divos gadījumos, zema diferenciācijas pakāpe – 19 gadījumos, piecām slimniecēm diferenciācijas pakāpe netika noteikta (sk. 13. tab.).

13. tabula

Slimnieču raksturojums

Raksturlielums	Skaits	%
Slimnieces	26	100
Vecums		
premenopauzē	12	46,2
postmenopauzē	14	53,8
Audzēja lielums		
T 3	21	80,8
T 4	5	19,2
Audzēja diferenciācijas pakāpe		
vidēja	2	7,7
zema	19	73,1
nav noteikta	5	19,2
Audzēja histoloģiskā forma		
vadu vēzis	5	19,2
daiviņu vēzis	21	80,8

4. posms – prognostisko faktoru noteikšana pēc ārstēšanas

Operācijas materiālu izmeklēja imūncitoķīmiski, lai noteiktu hormonreceptorus ER un PR, proliferācijas marķieri Ki-67 un cerbB-2 receptora ekspresiju pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas.

5. posms – adjuvanta ķīmijterapija

Pēcoperācijas ārstēšanas taktiku izlēma onkologu konsilijs, kurā piedalījās operējošais ķirurgs, radiologs terapeits un onkologs ķīmijterapeits.

Trīs nedēļas pēc operācijas visām slimniecēm sāka pēcoperācijas adjuvantu ķīmijterapiju pēc AC shēmas: doksorubicīns (A) 60 mg/m² intravenozi 1. dienā un ciklofosfamīds (C) 600 mg/m² intravenozi 1. un 8. dienā. Kursu atkārtoja ik pēc trim nedēļām.

Katra slimniece kopā saņēma trīs adjuvantās ķīmijterapijas kursus. Pirms katra kursa analizēja medikamentu panesību, noteica pilnu asinsainu un asins bioķīmiskos raksturlielumus.

6. posms – adjuvanta staru terapija

Ņemot vērā primārā audzēja lielumu, kā arī metastāzes > 4 no vismaz 10 izmeklētiem limfmezgliem, visas slimniece pēc operācijas saņēma staru terapiju uz reģionālām limfatēces zonām (parasternālo, aksilāro un supraklavikulāro apvidu) un uz operācijas rētu. Staru terapijas deva uz reģionālo limfmezglu projekcijas apvidu bija 45–50 Gy, uz operācijas rētu – 50 Gy.

Slimniecēm, kuru audzēji bija hormonreceptoru pozitīvi, pēc staru terapijas sāka endokrīno terapiju ar antiestrogēnu tamoksifēnu pa 20 mg dienā un ieteica to turpināt divus līdz piecus gadus onkologa un ģimenes ārsta uzraudzībā.

Datu apstrādes statistiskās metodes

Datu statistiskās apstrādes mērķis bija izvērtēt bezrecidīva un kopējo dzīvildzi krūts vēža slimnieču grupās atkarā no pirmsoperācijas ķīmijterapijas, kā arī molekulāro marķieru izmaiņas dinamikā un to savstarpējo korelāciju.

Datu statistiskā analīze veikta, izmantojot vairākas datorprogrammas: *SPSS for Windows 15,0* (firma SAPSS Inc., ASV) un *Microsoft Office Excel 2003*.

Grupu raksturošanai lietotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes (Teibe U., Berķis U, 2001).

Statistikai analīzei izmantotas divu vai vairāku klašu salīdzināšanas metodes, kas ļāva salīdzināt dažādas slimnieču grupas, kuras atšķir kāda konkrēta aprakstoša pazīme. Iegūtās proporcijas izvērtētas pēc Fišera hī kvadrāta (χ^2) kritērija. Proporcijas novērtēšanai izmantota arī 95% ticamības intervāla (95% CI) aprēķināšana SPSS programmā. Rezultātos norādīts arī nulles hipotēzes noraidīšanas būtiskuma (ticamības) līmenis p . Darbā uzskatīts, ka nulles hipotēze ir jānoraida, ja $p < 0,05$.

Rezultāti

Klīniskā un morfoloģiskā audzēja remisija pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas

Klīniskā un morfoloģiskā audzēja remisija ir visbiežāk lietotie objektīvie neoadjuvantās ķīmijterapijas efektivitātes raksturlielumi.

Klīnisko remisiju šajā pētījumā vērtēja pēc audzēja lieluma mazināšanās pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas, lietojot krūts fizikālo izmeklēšanu.

Pirmajā grupā nevienai slimniecei pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas nebija pilna klīniska audzēja remisija, bet visām tika sasniegta daļēja remisija. Pusei slimnieču (26) audzējs mazinājās < par 50%, bet otrai pusei (26) audzējs mazinājās \geq 50%. Objektīvu radioloģisku audzēja izmeklēšanu dinamikā šai grupai neveica.

Otrajā grupā, kurā pirms un pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas noteica molekulāro marķieru daudzumu, fizikāli izmeklējot audzēja pilna remisija pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas tika novērota vienai (4%) no 26 slimniecēm, daļēja remisija 16 (62%) no 26 slimniecēm un audzējs bez pārmaiņām palika piecām (19%) no 26 slimniecēm. Četrām slimniecēm audzēja dinamika netika vērtēta.

Otrās neoadjuvantās ķīmijterapijas grupas slimniecēm audzēja dinamiku vērtēja arī ar mastogrāfijas un ultrasonogrāfijas metodi. Radioloģiskās izmeklēšanas dati nereti atšķīrās no fizikālās izmeklēšanas datiem: pilna remisija netika konstatēta nevienai slimniecei, daļēja – septiņām (27%), un audzēja pārmaiņas netika novērotas 16 (61%) slimniecēm. Trim slimniecēm audzēja dinamika radioloģiski netika vērtēta (sk. 14. tab.).

14. tabula

Audzēja lieluma pārmaiņas pēc neoadjuvantas terapijas

	Izmeklēšana	
	Fizikālā	Radioloģiskā (MG/USG)
Pilna remisija	1 (4%)	0
Daļēja remisija	16 (62%)	7 (27%)
Bez pārmaiņām	5 (19%)	16 (61%)
Nav novērtēts	4 (16%)	3 (12%)
Histoloģiski operācijas materiālā audzēja pilna remisija netika konstatēta.		

Morfoloģisko remisiju noteica pēc audzēja klātienas operācijas materiālā. Vienai no pirmās grupas slimniecēm, kas bija saņēmusi neoadjuvantu ķīmijterapiju, sasniegta pilna morfoloģiska remisija, jo operācijas materiālā audzēja klātie netika konstatēta.

Otrajā grupā pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas histoloģiski operācijas materiālā audzēja pilna remisija netika konstatēta nevienai slimniecei.

Molekulāro marķieru izmaiņas dinamikā pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas

Pilna imūnmorfoloģisko datu analīze atspoguļota 15. tabulā.

15. tabula

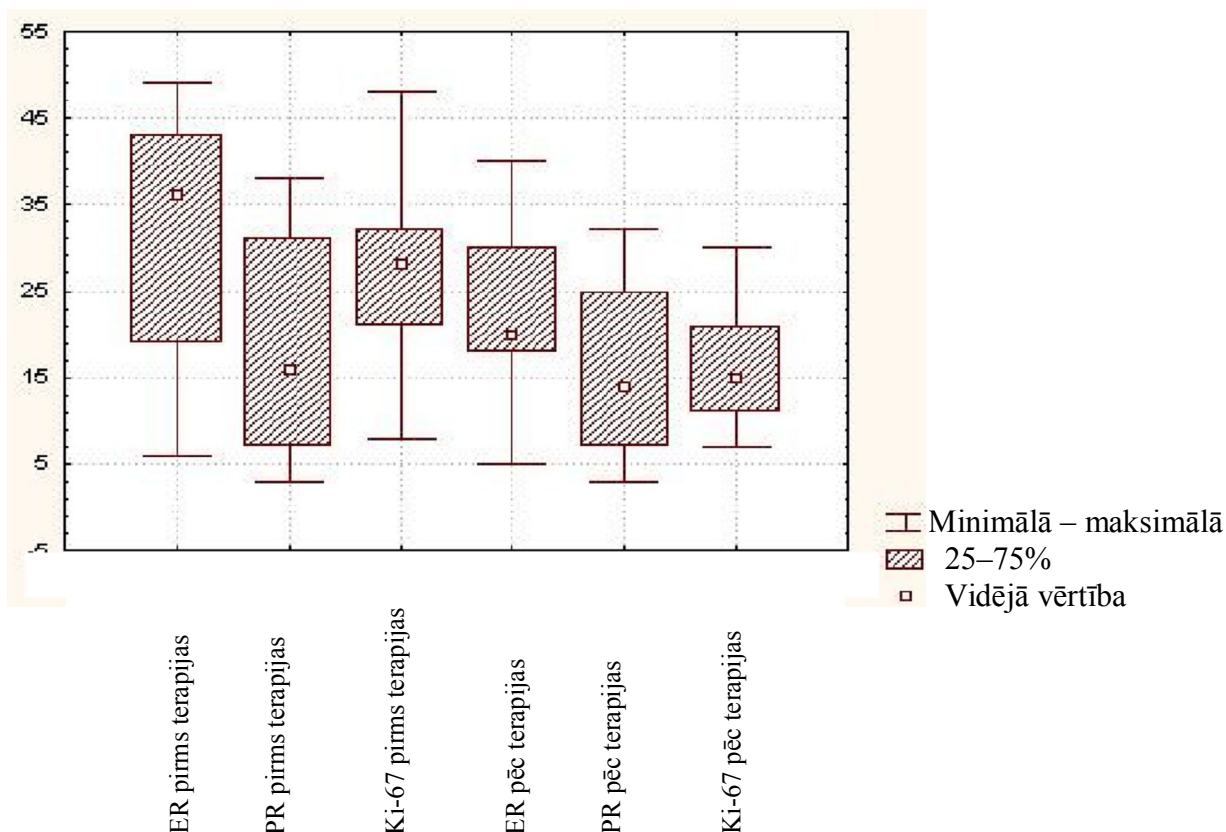
Molekulāro marķieru imūnmorfoloģiskās analīzes rezultāti (n = 15)

Slimnieces kārtas nr.	ER pirms ĶT	Ki-67 pirms ĶT	ER starpība pēc ĶT	Ki-67 starpība pēc ĶT	CerbB-2	Metastāzes 1. gadā
1.	47	29	9	8	Neg.	+
2.	19	27	7	3	Neg.	-
3.	29	28	11	9	Poz.	+
4.	36	48	6	27	Neg.	-
5.	49	21	23	7	Neg.	-
6.	6	41	1	11	Poz.	+
7.	42	32	13	19	Neg.	-
8.	39	22	21	11	Poz.	-
9.	29	8	9	1	Neg.	-
10.	18	18	3	-1	Neg.	-
11.	43	29	3	18	Neg.	-
12.	19	14	1	1	Poz.	-
13.	38	38	19	23	Neg.	-
14.	49	22	10	15	Poz.	+
15.	29	31	8	8	Poz.	+

Pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas mazinājās ER pozitīvo šūnu procentuālais daudzums un Ki-67 indekss. PR pozitīvo šūnu daudzums īpaši nemainījās (sk. 4. att.).

4. attēls

Steroīdhormonu un Ki-67 korelācija



ER vidējā vērtība pirms ķīmijterapijas bija $32,8 \pm 3,5\%$, pēc ķīmijterapijas – $23,2 \pm 2,7\%$. Pārbaudot statistisko hipotēzi par vidējo vērtību pēc pāru izlašu t-testa, izlases atšķiras statistiski ticami ($t = 5,376$; $p = 0,01$).

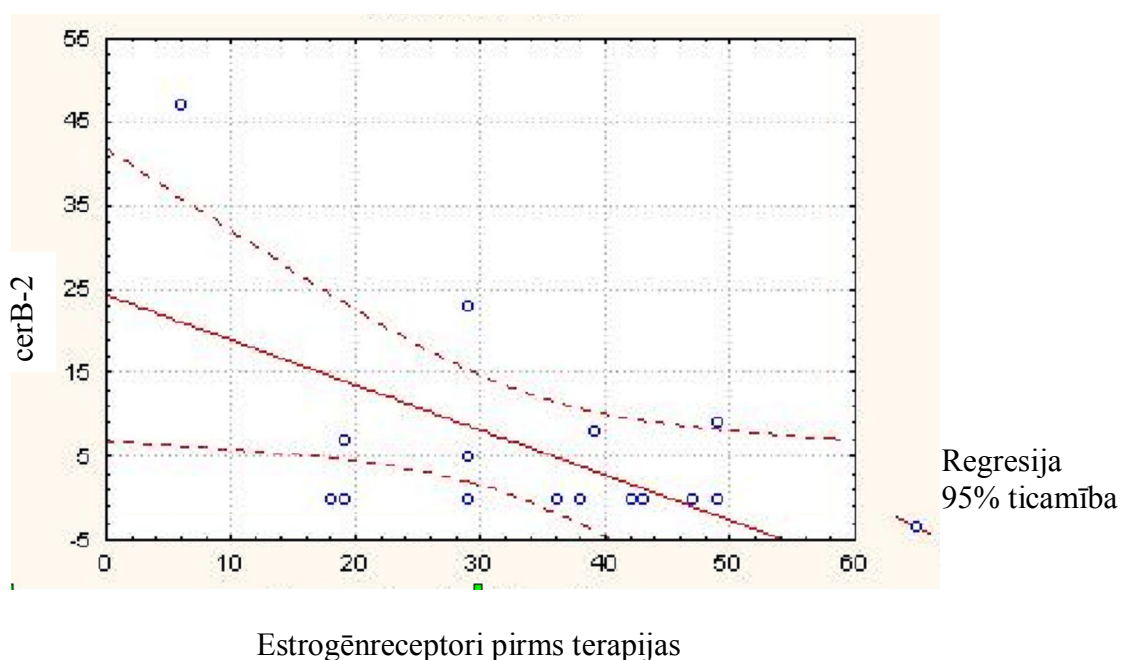
Ki-67 indekss pirms ķīmijterapijas bija $27,2 \pm 2,8\%$, pēc ķīmijterapijas – $16,5 \pm 1,8\%$. Pārbaudot statistisko hipotēzi par vidējo vērtību pēc pāru izlašu t-testa, izlases atšķiras statistiski ticami ($t = 4,955$; $p = 0,01$).

Sešām izmeklētām slimniecēm novēroja cerbB-2 onkoproteīna pārekspresiju.

Statistiski nozīmīga korelācija, nosakot Pīrsona korelācijas indeksu, bija starp ER daudzumu pirms terapijas un cerbB-2 ekspresiju. Zemāks ER līmenis korelēja ar augstāku cerbB-2 ekspresiju (sk. 5. att.)

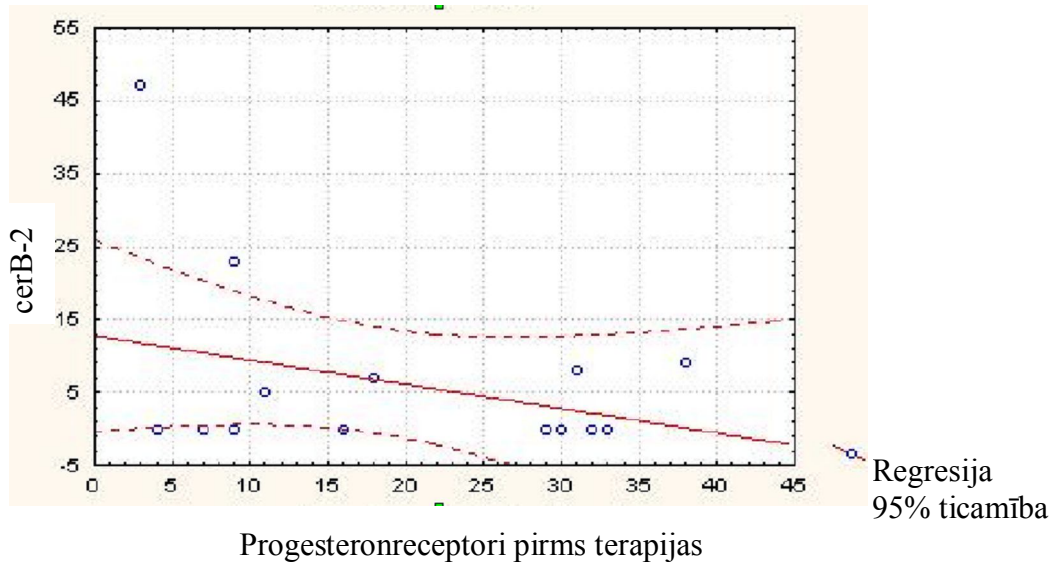
5. attēls

Estrogēna un cerbB-2 receptoru korelācija
 $n = 15$; korelācija: $r = -0,54$



- Korelācijas koeficients $r = -0,54$ ($p < 0,05$) ir statistiski nozīmīgs. Statistiski nozīmīga bija arī korelācija starp PR līmeni pirms terapijas un cerbB-2 ekspresiju (sk. 6. att.).

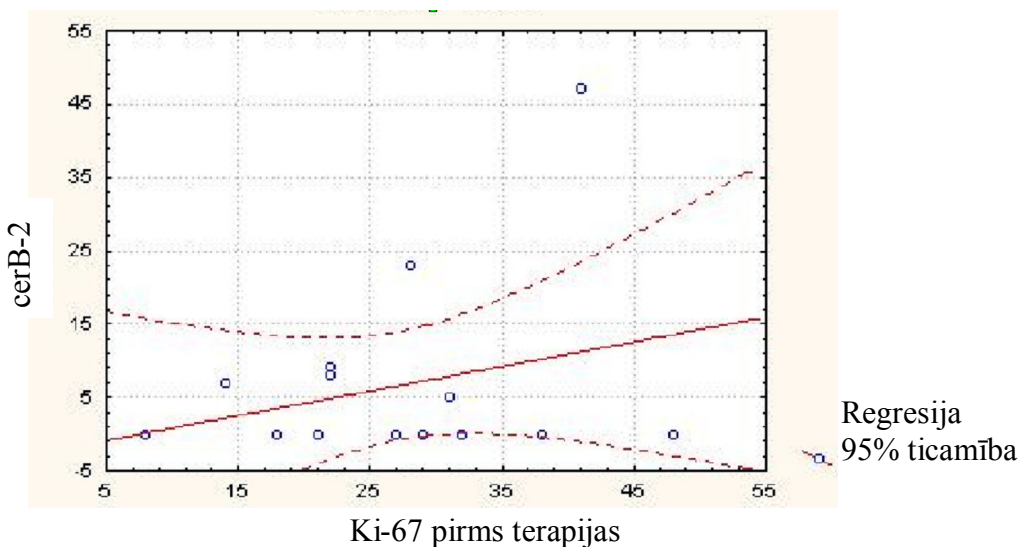
Progesterona un cerbB-2 receptoru korelācija
 $n = 15$; korelācija: $r = 0,32$



Progesteronreceptori pirms terapijas

- Korelācijas koeficients $r = 0,32$ ($p < 0,05$) ir statistiski nozīmīgs. Proliferācijas indeksa Ki-67 korelācija ar cerbB-2 ir statistiski ticama (sk. 7. att.).

Ki-67 indeksa un cerbB-2 receptora korelācija
 $n = 15$; korelācija: $r = -0,271$



Ki-67 pirms terapijas

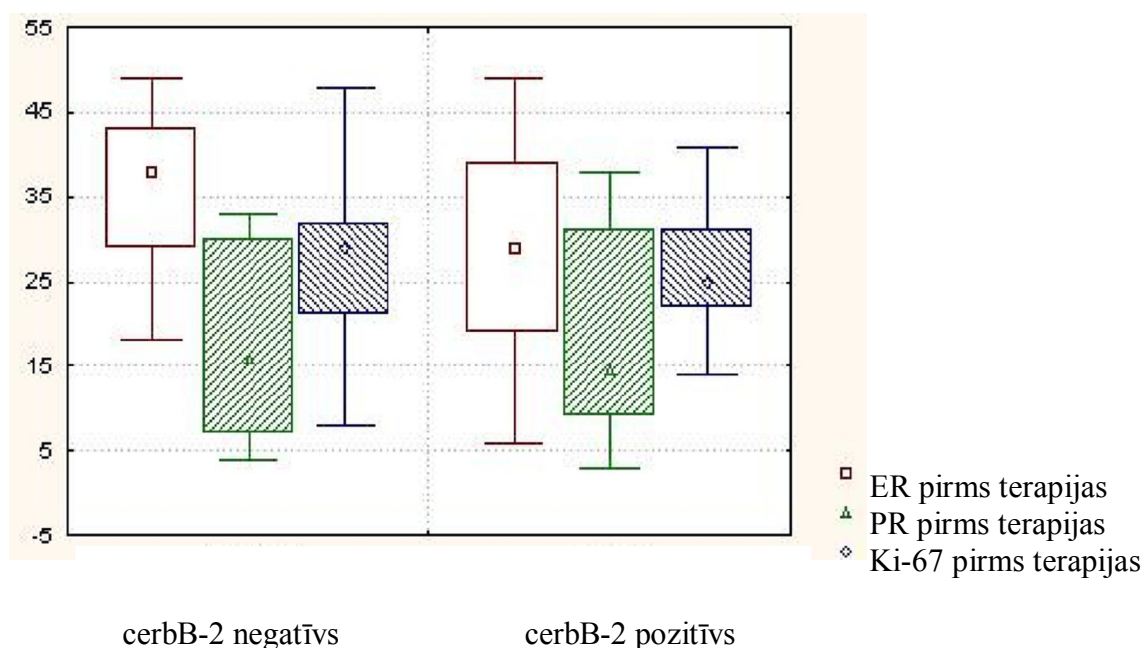
- Korelācijas koeficients $r = -0,271$ ($p < 0,05$) ir statistiski ticams.

Šajā pētījumā cerbB-2 negatīviem audzējiem salīdzinājumā ar cerbB-2 pozitīviem audzējiem

- estrogēnreceptoru pozitīvo šūnu procentuālais daudzums bija lielāks;
- progesteronreceptoru pozitīvo šūnu procentuālā daudzuma un Ki-67 indeksa atšķirības bija mazākas (sk. 8. att.).

8. attēls

Hormonreceptoru, Ki-67 indeksa un cerbB-2 receptoru korelācija



ER daudzuma vidējā vērtība cerbB-2 negatīvos audzējos bija $35,5 \pm 3,0\%$, bet cerbB-2 pozitīvos audzējos – $28,5 \pm 4,0\%$. Pārbaudot statistisko hipotēzi par vidējo vērtību vienādību pēc izlašu t-testa, izlases statistiski ticami neatšķiras ($t = 1,063$; $p = 0,311$), bet ER un PR daudzums statistiski ticami korelē ar cerbB-2 receptoru ekspresiju ($p < 0,05$; $p < 0,05$).

Bezrecidīva dzīvildze slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi

Pēc ārstēšanas visas slimnieces tika aktīvi novērotas dinamikā atbilstoši vadlīnijām. Iegūtie dati par lokālu recidīvu vai attālām metastāzēm fiksēti stacionāra slimības vēsturēs vai ambulatoriskās, kā arī novērojuma kartēs.

Pirmais rezultātu apkopojums veikts sešus gadus pēc pētījuma sākšanas.

Attālas metastāzes konstatētas 101 slimniecei no 220 (45,9%) pirmās un kontrolgrupas slimniecēm (sk. 16. tab.).

16. tabula

Raksturojums atkarā no metastāžu rašanās

Metastāzes	Slimnieces		
	1. Neo* grupa	Kontrolgrupa	Kopā
Ir	24 (46,2%)	77 (45,8%)	101 (45,9%)
Nav	28 (53,8%)	91 (54,2%)	119 (54,1%)
	52 (100%)	168 (100%)	220 (100%)

119 slimniecēm slimības progresēšana netika novērota.

No 52 slimniecēm, kas saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju 1. grupā, metastāzes konstatētas 24 gadījumos (46,2%). No 168 slimniecēm, kas nesaņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju, metastāzes novērotas 77 gadījumos (45,8%). Atšķirība nav statistiski ticama ($p > 0,05$). Biežākās metastāžu vietas bija plaušas (12,3%), kauli (9,1%), aknas (5,9%), kā arī āda, limfmezgli, otra krūts. Daļai slimnieču metastāzes bija vienlaikus vairākās vietās (sk. 17. tab.).

17. tabula

Raksturojums atkarā no audzēja metastazēšanās vietas

Metastāzes vieta	Slimnieces		
	1. Neo* grupa	Kontrolgrupa	Kopā
Nav metastāžu	28 (53,8%)	91 (54,2%)	119 (54,1%)
Limfmezgli	3 (5,8%)	2 (1,2%)	5 (2,3%)
Plaušas	1 (1,9%)	26 (15,5%)	27 (12,3%)
Kauli	9 (17,3%)	11 (6,5%)	20 (9,1%)
Aknas	3 (5,8%)	10 (6,0%)	13 (5,9%)
Otra krūts	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,5%)
Āda	1 (1,9%)	11 (6,5%)	12 (5,5%)
Citur	7 (13,5%)	16 (9,5%)	23 (10,5%)
Kopā	52 (100%)	168 (100%)	220 (100%)

Bezrecidīva dzīvildzi jeb remisijas ilgumu aprēķināja no radikālās operācijas līdz lokālam recidīvam vai attālām metastāzēm un iedalīja grupās: 0–6 mēneši; 6–12 mēneši, 12–24 mēneši, 24–36 mēneši un > 3 gadi (sk. 18. tab.).

18. tabula

Raksturojums atkarā no remisijas ilguma

Remisijas ilgums	Slimnieces		
	1.Neo* grupa	Kontrolgrupa	Kopā
Nav metastāžu	28 (53,8%)	91 (54,2%)	119 (54,1%)
Līdz 6 mēnešiem	3 (5,8%)	14 (8,3%)	17 (7,7%)
6–12 mēneši	9 (17,3%)	28 (16,7%)	37 (16,8%)
12–24 mēneši	8 (15,4%)	22 (13,1%)	30 (13,6%)
24–36 mēneši	3 (5,8%)	11 (6,5%)	14 (6,4%)
> 3 gadi	1 (1,9%)	2 (1,2%)	3 (1,4%)
	52 (100%)	168 (100%)	220 (100%)

Sešus gadus bez recidīva vai metastāzēm 1. neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā nodzīvoja 53,8% slimnieču un kontrolgrupā 54,2% slimnieču. Statistiski ticamas atšķirības nav ($p > 0,05$).

17 slimniecēm remisija ilga līdz pusgadam, 37 slimniecēm – 6–12 mēnešus, 30 slimniecēm – 1–2 gadus, 14 slimniecēm – 2–3 gadus un trim slimniecēm ilgāk par trim gadiem.

Salīdzinot bezrecidīva dzīvildzi starp pirmās grupas slimniecēm, kas saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju, un kontrolgrupas slimniecēm, līdz 6 mēnešiem bez metastāzēm nodzīvoja trīs slimnieces (5,8%) pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas un 14 slimnieces (8,3%) kontrolgrupā, 6–12 mēnešus 9 slimnieces (17,3%) pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas un 28 (16,7%) kontrolgrupā. Sadalījums statistiski ticami neatšķiras ($p > 0,05$).

1–2 gadus remisijā nodzīvoja astoņas slimnieces (15,4%) neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā un 22 slimnieces (13,6%) kontrolgrupā. 2–3 gadus remisijās sasniedza trīs slimnieces neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā un 11 slimnieces (6,5%) kontrolgrupā. Savukārt ilgāk par trim gadiem remisijā nodzīvoja viena slimniece (1,9%) pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas un divas slimnieces (1,2%) bez neoadjuvantas ķīmijterapijas.

Vērtējot terapijas efektivitāti četrus gadus pēc pētījuma sākšanas otrās grupas dalībniecēm, kas saņēma neoadjuvanto ķīmijterapiju, konstatēts, ka 14 (54%) slimnieces ir veselas, slimības recidīva vai metastāžu nav.

Šai grupā audzēja metastazēšanās viena gada laikā tika novērota deviņām (35%) slimniecēm: aknās – trim, limfmezglos – divām, plaušās – vienai, multifokāla diseminācija – trim slimniecēm, to skaitā četrām no sešām slimniecēm ar cerbB-2 receptoru pozitīviem audzējiem (sk. 15. tab.).

Divas slimnieces mirušas pirmajā gadā no slimības progresēšanas.

Kopējā dzīvildze: 5 un 10 gadu dzīvildze slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi

Slimnieču raksturojums atkarā no kopējās dzīvildzes

Visām slimniecēm analizēta kopējā dzīvildze.

Slimnieču miršanas dati atkārtoti pārbaudīti Latvijas Vēža reģistrā.

Sešus gadus pēc pētījuma sākšanas dzīvas un bez slimības progresēšanas bija 119 slimnieces, kas veido vairāk nekā pusi no pētījumā iekļautām pirmās un kontroles grupas 220 slimniecēm: 27 slimnieces (51,9%) neoadjuvantas ķīmijterapijas grupā un 92 slimnieces (54,8%) kontrolgrupā.

100 slimnieces bija mirušas no attālām metastāzēm un viena slimniece no citas slimības bez krūts vēža progresēšanas.

Mirušo slimnieču raksturojums atkarā no kopējās dzīvildzes redzams 19. tabulā.

Raksturojums atkarā no dzīvildzes

Dzīvildze	Slimnieces		$p = 0,05$ Starpība (%)	95% ticamības intervāla robežas	
	1. Neo* grupa	Kontrolgrupa		Apakšējā	Augšējā
Nav mirušas	27 (51,9%)	92 (54,8%)	- 2,8	18,0	12,2
Līdz 6 mēnešiem	1 (1,9%)	2 (1,2%)	0,7	2,7	9,0
6–12 mēnešus	4 (7,7%)	20 (11,9%)	- 4,2	11,6	7,0
12–24 mēnešus	10 (19,2%)	28 (16,7%)	2,6	8,0	16,1
24–36 mēnešus	3 (5,8%)	16 (9,5%)	- 3,8	10,3	6,7
> 3 gadi	7 (13,5%)	10 (6%)	7,5	0,7	19,6
Kopā	52 (100%)	168 (100%)			

Kontrolgrupā no mirušām slimniecēm līdz sešiem mēnešiem nodzīvoja divas slimnieces (1,2%), 6–12 mēnešus – 20 slimnieces (11,9%), 12–24 mēnešus – 28 slimnieces (16,7%), 24–36 mēnešus – 16 (9,5%) slimnieces un ilgāk par trim gadiem – 10 slimnieces (6,0%).

Pirmajā neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā no mirušām slimniecēm viena (1,9%) nodzīvoja līdz sešiem mēnešiem, četras slimnieces (7,7%) nodzīvoja 6–12 mēnešus pēc ārstēšanas sākšanas. Visvairāk, 10 slimnieces (19,2%), neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā nodzīvoja 1–2 gadus pēc ārstēšanas sākšanas. Vairāk par trīs gadiem pēc ārstēšanas nodzīvoja septiņas slimnieces (13,5%) neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā.

Otrās neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā no sešām cerbB-2 pozitīvām slimniecēm pirmajā gadā pēc diagnozes noteikšanas mirušas trīs slimnieces (50%), bet no deviņām cerbB-2 negatīvām – divas slimnieces (22%) (sk. 22. tab.). Atšķirība nav statistiski ticama ($p = 0,264$).

Piecu gadu dzīvildze

Piecus gadus pēc pētījuma sākšanas dzīvas bija 23 slimnieces no pirmās neoadjuvantās ķīmijterapijas grupas, kas ir 44,2% no 52 neoadjuvanto ķīmijterapiju saņēmušām slimniecēm. Savukārt kontrolgrupā dzīvas bija 80 slimnieces no 168, kas veido 47,6% (sk. 20. tab.).

20. tabula

Raksturojums pēc piecu gadu dzīvildzes datiem

Uzskaites gads	Slimnieces		$p = 0,05$ Starpība (%)	95% ticamības intervāla robežas	
	1. Neo* grupa	Kontrolgrupa		Apakšējā	Augšējā
1992	No 9 dzīvas 4 (44%)	No 39 dzīva 21 (44%)	-9,4%	-38,8	23,3
1993	No 8 dzīvas 4 (50%)	No 36 dzīvas 19 (52,8%)	-2,8%	-35,1	29,8
1994	No 10 dzīvas 4 (40%)	No 39 dzīvas 19 (48,7%)	-8,7%	-36,4	23,6
1995	No 11 dzīvas 4 (36,4%)	No 36 dzīvas 12 (33,3%)	3,0	-23,7	34,2
1996	No 14 dzīvas 7 (50%)	No 18 dzīvas 9 (50%)	0	-31,3	31,3
Kopā	No 52 dzīvas 23 (44,2%)	No 168 dzīvas 80 (47,6%)	-3,4	-18,1	12,0

* Neoadjuvantā ķīmijterapija.

Kopējā dzīvildze analizēta arī visām 26 otrās grupas dalībniecēm, kas saņēma neoadjuvanto ķīmijterapiju.

Slimnieču miršanas dati iegūti no Latvijas Vēža reģistra.

No 26 neoadjuvanto ķīmijterapiju saņēmušām slimniecēm otrajā grupā piecus gadus nodzīvojušas 11 (42,3%).

No slimniecēm, kam veikta pilna molekulāro marķieru analīze, piecus gadus nodzīvojušas sešas slimnieces, to skaitā no deviņām cerbB-2 negatīvām piecas slimnieces (55%), bet no sešām cerbB-2 pozitīvām tikai viena slimniece (16,7%). Atšķirība nav statistiski ticama ($p = 0,132$).

10 gadu dzīvildze

10 gadu dzīvildzes analīzei izmantoti dati no Latvijas Vēža reģistra.

10 un vairāk gadu nodzīvojuši 21 slimniece no pirmās neoadjuvantās ķīmijterapijas grupas, kas veido 40,4% no 52 grupas dalībniecēm. Savukārt kontrolgrupā 10 un vairāk gadu nodzīvojušas 66 slimnieces no 168, kas veido 39,3% (sk. 21. tab.).

21. tabula

Slimnieču raksturojums pēc 10 gadu dzīvildzes datiem

Uzskaites gads	Slimnieces		$p = 0,05$ Starpība (%)	95% ticamības intervāla robežas	
	1. Neo* grupa	Kontrolgrupa		Apakšējā	Augšējā
1992	No 9 dzīvas 4 (44%)	No 39 dzīvas 19 (47,1%)	-4,3	-34,0	28,2
1993	No 8 dzīvas 4 (50%)	No 36 dzīvas 16 (44,4%)	5,6	-27,1	37,7
1994	No 10 dzīvas 3 (30%)	No 39 dzīvas 15 (38,5%)	-8,5	-33,2	24,8
1995	No 11 dzīvas 4 (36,4%)	No 36 dzīvas 10 (27,8%)	8,6	-18,1	39,3
1996	No 14 dzīvas 6 (42,9%)	No 18 dzīvas 6 (33,3%)	9,5	-21,9	38,4
Kopā	No 52 dzīva 21 (40,4%)	No 168 dzīvas 66 (39,3%)	1,1	-13,3	16,4

*Neoadjuvantā ķīmijterapija.

Otrās neoadjuvantās ķīmijterapijas grupas visu slimnieču novērošanas laiks vēl nav sasniedzis 10 gadus. Pēc Latvijas Vēža reģistra datiem, deviņus gadus nodzīvojušas 10 slimnieces (38,5%) no šīs grupas.

No slimniecēm, kam veikta pilna imūnmorfoloģiska izmeklēšana, vairāk nekā piecus gadus kopš pētījuma sākšanas dzīvo piecas slimnieces: četras (44%) cerbB-2 negatīvas un viena (16%) cerbB-2 pozitīva slimniece (sk. 20. tab.) Atšķirība nav statistiski ticama ($p = 0,264$).

CerbB-2 receptora ekspresijas korelācija ar dzīvildzi

Slimnieces kārtas nr.	CerbB-2	Mirušas pirmajā gadā pēc diagnozes noteikšanas (+)	2008. gada 21. novembrī dzīvas (-) mirušas (+)
1.	Neg.	+	+
2.	Neg.	-	-
3.	Poz.	+	+
4.	Neg.	-	-
5.	Neg.	+	+
6.	Poz.	-	+
7.	Neg.	-	+
8.	Poz.	-	+
9.	Neg.	-	+
10.	Neg.	-	+
11.	Neg.	-	-
12.	Poz.	-	-
13.	Neg.	-	-
14.	Poz.	+	+
15.	Poz.	+	+

Diskusija

Klīniskā un morfoloģiskā remisija kā pirmsoperācijas ķīmijterapijas efektivitātes rādītājs

Pirmsoperācijas ķīmijterapijas nozīme lokāli izplatīta krūts vēža ārstēšanā Latvijā pētīta pirmoreiz.

Visbiežāk lietotie objektīvie pirmsoperācijas ķīmijterapijas efektivitātes sākumlielumi ir klīniskā un morfoloģiskā audzēja remisija, kas ietekmē gan perioda ilgumu līdz slimības progresēšanai jeb bezrecidīva dzīvildzi, gan slimnieču kopējo dzīvildzi.

Par klīnisko remisiju var spriest pēc krūts audzēja apjoma dinamikas. Audzēja apjoms vērtēts, krūtis fizikāli izmeklējot pirms un pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas.

Fizikālā izmeklēšana ir laba neinvazīva metode klīniskai krūts vēža apjoma vērtēšanai dinamikā, ja to veic pieredzējis speciālists.

Šajā pētījumā pirmajā slimnieču grupā, kas saņēma neoadjuvanto ķīmijterapiju bez taksāniem, pusei slimnieču audzējs mazinājās par 50% un vairāk. Pilna klīniskā remisija, kad audzēju palpatoriski krūtīs nevar sataustīt un izmērīt, nebija nevienai sievietei. Otrajā slimnieču grupā, kas saņēma neoadjuvanto ķīmijterapiju ar taksāniem, vienai slimniecei (4%) klīniski novēroja pilnu remisiju, bet 16 (62,2%) slimniecēm audzējs mazinājās vairāk nekā par 50%.

Audzēja mazināšanās pēc pirmsoperācijas ķīmijterapijas liecina par ķīmijterapijas efektivitāti. Visām slimniecēm varēja veikt radikālu operāciju. Krūti saudzējošas operācijas netika izdarītas, balstoties, pirmkārt, uz slimnieču izvēli tolaik par labu radikālai mastektomijai, otrkārt, sakarā ar lielu primāru krūts audzēju. Pirmajā slimnieču grupā 44 (84,6%) sievietēm audzējs atbilda T 3. Lielākajā nejaušinātajā pētījumā NSABP B-18, kura mērķis bija vērtēt pirmsoperācijas ķīmijterapijas nozīmi krūti saudzējošu operāciju veikšanā, tikai 13% slimnieču bija T 3 krūts audzēji. Pārējām audzējs atbilda T 1 un T 2 un visām veica krūti saudzējošu operāciju.

Fizikālā izmeklēšana nav pietiekami precīza un bieži nesakrīt ar iegūto morfoloģisko remisiju, ko nosaka pēc operācijas materiāla histoloģiskās izmeklēšanas. NSABP B-27 pētījumā tikai 30% klīniski pilnu remisiju sasniegušu slimnieču bija arī pilna morfoloģiska remisija, kad operācijas materiālā krūts audzēja šūnas netika atrastas. Savukārt 7,8% gadījumu pilna

morfoloģiska remisija bija sievietēm ar tikai daļēju klīnisku remisiju vai pat progresējošu slimību (Bear H. D. et al., 2003).

Tāpēc objektīvākai audzēja klīniskās remisijas vērtēšanai pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas izmantota radioloģiskā izmeklēšana.

Šī pētījuma otrā neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā audzēja dinamika pirms un pēc ķīmijterapijas radioloģiski tika vērtēta 23 sievietēm, kam veica krūts mastogrāfiju un ultrasonogrāfiju. Radioloģiskās izmeklēšanas rezultāti atšķīrās no fizikālās izmeklēšanas rezultātiem. Radioloģiski pilnu remisiju nekonstatēja nevienai slimniecei, bet daļēju tikai septiņām (27%) sievietēm atšķīrā no klīniski novērotās pilnās remisijas vienai (4%) slimniecei un daļējās remisijas 16 (62%) slimniecēm. Savukārt audzējs bez izmaiņām radioloģiski palika 16 (61%) slimniecēm, bet klīniski tikai piecām (19%) slimniecēm.

Mastogrāfijas un ultrasonogrāfijas nozīme vērtēta vairākos klīniskos pētījumos, tomēr abas metodes atzītas par nepilnīgām (Edeiken B. S. et al., 1999; Chagpar A. B. et al., 2006; Colleoni M. et al., 2003).

Lielu interesi izraisa magnētiskās rezonanses (MR) un pozitronu emisijas tomogrāfijas (PET-CT) izmeklēšanas metodes.

MR izmeklēšanai ir gandrīz 100% jutība krūts vēža atklāšanā un priekšrocības multicentrisku un multifokālu audzēju diagnostikā (Berman C. G., 2007). Ar MR 90% gadījumu var precīzi identificēt reziduālu audzēju krūtī pēc ķīmijterapijas, kas 10–16% gadījumu liek mainīt lokālās ārstēšanas plānu (Fisher U. et al., 1992; Mumtaz H. et al., 1997; Mathew J. et al., 2009). Salīdzinājumā ar fizikālo izmeklēšanu, mastogrāfiju vai ultrasonogrāfiju MR ļauj labāk atšķirt ķīmijterapijas izraisītu fibrozi no reziduāla audzēja (Esserman L., 2001; Partridge S. C. et al., 2002; Garimella V. et al., 2007). MR pašlaik atzīta par labāko metodi kā primārā audzēja izplatības, tā reziduālā audzēja vērtēšanai pēc terapijas (Segara D. et al., 2007). MR izmeklēšana ir ļoti nozīmīga morfoloģiskās remisijas prognozēšanā, īpaši slimniecēm ar cerbB-2 pozitīvu krūts vēzi. Audzēja atbildreakcija MR izmeklēšanā pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas korelē ar morfoloģisko atradi, kas varētu būt svarīgi, ķirurgam lemjot par krūti saglabājošu operāciju (Chen J. H. et al., 2007).

Literatūrā ir norādījumi par PET-CT nozīmību morfoloģiskās remisijas prognozēšanā, tomēr nopietniem secinājumiem nepieciešami turpmāki pētījumi (Kim S. J. et al., 2004).

Šajā pētījumā tikai vienai slimniecei (1,9%) pirmajā grupā pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas bija pilna morfoloģiska remisija krūtī, kas ir sliktāks rezultāts, nekā minēts literatūrā. Otrajā slimnieču grupā, kas saņēma

neoadjuvanto ķīmijterapiju ar taksāniem, pilna morfoloģiska remisija nebija nevienai sievietei.

Bija interesanti noskaidrot iemeslus, kāpēc pilna morfoloģiskā remisija ir tik maz gadījumos.

Retrospektīva klīnisko pētījumu analīze liecina par vairākiem faktoriem, kas ietekmē pilnas morfoloģiskās remisijas iegūšanu pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas. Biežāk pilna morfoloģiska remisija novērota nelieliem, hormonreceptoru negatīviem, zemu diferencētiem un histoloģiski vadu tipa, nevis daiviņu tipa audzējiem, kā arī audzējiem ar augstu proliferācijas indeksu Ki-67 (Hanrahan E. O. et al., 2005).

Analizējot pētījuma datus pēc minētiem riska faktoriem, konstatēts, ka vairumam slimnieču (84,6%) primārie krūts audzēji bija lieli un atbilda T 3.

Hormonreceptoru nozīmība uzsvēta vairākos pētījumos. Veicot retrospektīvu 1700 slimnieču analīzi, kuras saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju, konstatēts, ka neatkarīgi no shēmas pilnu morfoloģisku remisiju sasniedza 24% slimnieču ar ER negatīviem audzējiem un tikai 8% ar ER pozitīviem audzējiem (Guarneri V. et al., 2006).

Arī A. Buzdars, analizējot 1018 slimnieču ārstēšanas rezultātus, konstatēja, ka pilna morfoloģiska remisija krietni biežāk ir sievietēm ar ER negatīviem audzējiem, nevis ER pozitīviem audzējiem (Buzdar A. et al., 2005).

Līdzīgi secina G. Minkvics, vērtējot neoadjuvantu ķīmijterapiju 913 slimniecēm, un L. Džanni, kas analizēja 1355 sievietes ar ER negatīviem audzējiem, salīdzinot ar ER pozitīviem audzējiem (von Minckwitz G. et al., 2005; Gianni L. et al., 2005).

Pētījuma laikā hormonreceptoru noteikšana krūts vēža slimniecēm Latvijā nebija obligāta. Tādēļ pirmajā slimnieču grupā, kas saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju (52 sievietes), hormonreceptori tika noteikti 30 (57,7%) slimniecēm, no kurām ER receptoru negatīvas bija 16 (30,8%) sievietes, bet 22 (42,3%) sievietēm hormonreceptori netika noteikti. Iespējams, ka vairumam slimnieču audzēji bija ER pozitīvi, kas ir mazāk jutīgi pret pirmsoperācijas ķīmijterapiju, tāpēc audzēja pilna morfoloģiska remisija netika sasniegta.

Krūts audzēja diferenciacijas pakāpe pētījuma dalībniecēm neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā pārsvarā bija zema (59,6%) un nekorelēja ar lielāku pilnas morfoloģiskās remisijas gadījumu skaitu (korelācijas koeficients $r = 0,043$ nav statistiski nozīmīgs).

Medicīnas literatūrā gan ir norādes, ka audzēja zema diferenciacija padara to jutīgāku pret neoadjuvanto ķīmijterapiju salīdzinājumā ar augsti diferencētiem

audzējiem un ka biežāk vērojama pilna morfoloģiska remisija pēc pirmsoperācijas ķīmijterapijas (Hanrahan E. O. et al., 2005).

Analizējot pētījuma datus pēc audzēja histoloģiskā tipa, neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā 17,3% gadījumu bija histoloģiski pierādīts daiviņu vēzis, bet 63,5% infiltrējošā vēža tips nebija precizēts. Tādēļ nevar izslēgt, ka vairumam slimnieču bija daiviņu vēzis ar mazāku jutību pret ķīmijterapiju un mazāku iespējamību iegūt pilnu morfoloģisku remisiju pēc pirmsoperācijas ķīmijterapijas.

Medicīnas literatūrā ir norādes par audzēja histoloģiskā tipa ietekmi uz pilnu morfoloģisko remisiju pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas.

M. K. Matjē novērojis, ka klīniska remisija pēc neoadjuvanta ķīmijterapijas slimniecēm ar daiviņu vēzi bija 26%, bet slimniecēm ar vadu vēzi – 58% gadījumu.

Līdzīgi secinājumi ir arī M. Kristofanilli, kas retrospektīvi analizēja 1034 slimnieces ar primāru lokāli izplatītu krūts vēzi, kuras saņēma neoadjuvanta ķīmijterapiju ar antraciklīniem. Ja sievietēm operācijas materiālā neatrada invazīvu vēzi ne krūtī, ne padusē, uzskatīja, ka pēc ķīmijterapijas sasniegta pilna morfoloģiska remisija. Atklājās, ka slimniecēm ar invazīvu daiviņu vēzi pilna morfoloģiska remisija sasniegta 3% gadījumu, bet slimniecēm ar invazīvu vadu vēzi – 15% gadījumu.

Novērojot šīs sievietes vidēji 70 mēnešus, konstatēts, ka sievietēm ar invazīvu daiviņu vēzi ir labāka piecu gadu bezrecidīva dzīvildze salīdzinājumā ar invazīva vadu vēža slimniecēm, kā arī labāka piecu gadu vispārējā dzīvildze. No pētījuma izriet, ka, par spīti pilnai morfoloģiskai remisijai, slimniecēm ar daiviņu vēzi ir labāka kopējā dzīvildze nekā slimniecēm ar vadu vēzi un primāra citotoksiska terapija varētu nebūt standartterapija slimniecēm ar invazīvu daiviņu vēzi (Cristofanili M. et al., 2005).

Bija interesanti noskaidrot, kā morfoloģisko remisiju biežumu var ietekmēt pirmsoperācijas ķīmijterapijas medikamentu izvēle un kursu skaits.

Pētījumā pirmajā slimnieču grupā (52 sievietes), kas saņēma pirmsoperācijas ķīmijterapiju, kursu skaits bija dažāds atkarībā no audzēja lieluma pārmaiņām fizikālā izmeklēšanā. Terapijā netika lietoti taksānu grupas medikamenti, jo taksānu efektivitātei profilaktiskā terapijā vēl nebija pārliecinošu pierādījumu, kā arī to pieejamība Latvijā bija ierobežota. Gandrīz puse slimnieču saņēma 1–2 kursus (FAC 5-fluoruracils, adriamicīns, ciklofosfamīds), un ķīmijterapijas efektivitāti pēc katra kursa vērtēja tikai pēc fizikālās izmeklēšanas datiem. Objektīvākas izmeklēšanas (mastogrāfija, ultrasonogrāfija) trūkums varēja būt

par iemeslu nepietiekamam ķīmijterapijas kursu skaitam, kas savukārt kavēja pilnas morfoloģiskas remisijas sasniegšanu.

Otrajā slimnieču grupā, kurā pirms un pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas noteica molekulāros marķierus (26 sievietes), neoadjuvantās ķīmijterapijas shēmā tika iekļauts taksānu grupas medikaments paklitaksels. Medikamenta izvēli tolaik noteica vairāki faktori:

- nozīmīga paklitaksela aktivitāte metastātiska krūts vēža ārstēšanā (Perez F. A., 1999; Gianni L. et al., 1996; Gianni L. et al., 1997);
- liela nejaušināta klīniskā pētījuma dati par adjuvanto ķīmijterapiju (CALGB 9349) liecināja par vēža recidīva mazināšanos par 22% slimnieču grupā, kas saņēma paklitakselu (T) ar sekojošu AC, salīdzinot ar slimnieču grupu, kas saņēma standartshēmu ar AC. Kopējā dzīvildze paklitaksela grupā uzlabojās par 21% (Norton L., 1999);
- daudzcentru, nejaušināta klīniskā pētījuma dati no Francijas, kur salīdzināta neoadjuvantā ķīmijterapija divās paralēlās slimnieču grupās – ar AT un AC. Vispārējā atbildreakcija AT grupā bija 85% un AC grupā 66%. Krūti saglabājoša operācija bija iespējama 45% slimnieču AC grupā un 58% slimnieču AT grupā (Pouillart P. et al., 1999).

Šī pētījuma otrajā grupā 66% slimnieču pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas ar taksāniem klīniski konstatēja audzēja mazināšanos, kas bija krietni biežāk salīdzinājumā ar slimnieču grupu, kur taksānus nelietoja. Rezultāti liecina, ka neoadjuvantā ķīmijterapija ar paklitaksela un doksorubicīna kombināciju ir daudz efektīvāka un to var lietot primārā audzēja reducēšanai.

Pilna morfoloģiska remisija otrajā slimnieču grupā pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas ar taksāniem operācijas materiālā netika konstatēta, ko varētu skaidrot ar nepietiekamu ķīmijterapijas kursu skaitu.

Vācijas pētījumā (*GeparTrio*) ar vairāk nekā 2000 slimnieču pēc diviem neoadjuvantās ķīmijterapijas kursiem (TAC – docetaksels, doksorubicīns, ciklofosfamīds) visām sievietēm audzēja dinamiku vērtēja ar ultrasonogrāfiju. Slimnieces, kam audzējs mazinājās par 50% un vairāk, turpināja ķīmijterapiju vēl 4–6 kursus. Pilna morfoloģiska remisija tika sasniegta 21–24% gadījumos.

Statistiski ticama atšķirību starp slimniecēm, kas saņēma 4 vai 6 ķīmijterapijas kursus, netika novērota (von Minckwitz G. et al., 2005).

Antraciklīnu un taksānu kombinācijas efektivitāte pierādīta trijos 2. fāzes pētījumos. Pilna klīniska remisija novērota 20–31% slimnieču un pilna morfoloģiska remisija – no 7 līdz 18% slimnieču ar lokāli izplatītu krūts vēzi (Matteis A. D. et al., 2002; Lebowitz P. F. et al., 2004; Espinosa E. et al., 2004).

Vienā nejaušinātā pētījumā, kurā aptuveni 60% slimnieču krūts audzējs bija lielāks par 5 cm, salīdzināta antraciklīnterapijas shēma ar antraciklīnu un taksānu kombināciju (Heys S. D. et al., 2002). Pilna klīniska remisija palielinājās no 34 līdz 62% un pilna morfoloģiska remisija – no 16 līdz 34% slimnieču pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas ar antraciklīnu un taksānu kombināciju.

Svarīgs prognostisks faktors ir krūts vēža izplatība paduses limfmezglos. Reziduālas audzēja šūnas paduses limfmezglos pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas norāda uz nelabvēlīgu slimības prognozi. Pētījumā ar 152 slimniecēm ar krūts audzēju T1-T3 un metastāzēm paduses limfmezglos pilnu morfoloģisku remisiju pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas novēroja 23% gadījumu limfmezglos un 13% gadījumu krūtī, kas liecina par lielāku atbildreakciju uz ķīmijterapiju paduses limfmezglos, salīdzinot ar primāro audzēju krūtī (Rouzier R. et al., 2002). Tas skaidrojams ar krūts audzēja lielumu – primārie audzēji parasti ir lielāki nekā metastāzes paduses limfmezglos. Multifaktoru analīze parāda, ka pilna morfoloģiska remisija krūtī slimniecēm ar metastāzēm paduses limfmezglos var būt kā marķieris pozitīvo paduses limfmezglu kļūšanai par negatīviem limfmezgliem, kas savukārt ir stingrs prediktīvs faktors dzīvildzei.

Analizējot pētījuma rezultātus, slimniecēm pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas iegūta laba klīniskā efektivitāte un audzēja sarukšana.

Krūti saudzējošas operācijas netika veiktas, jo pārsvarā bija lieli krūts audzēji un to redukcija pēc ķīmijterapijas neradīja pārliecību par radikālas krūts rezekcijas iespēju. Arī slimnieces pārsvarā izvēlējās mastektomiju.

Mazais pilnas morfoloģiskās remisijas gadījumu skaits šajā pētījumā skaidrojams ar vairākiem faktoriem: iniciāli lielu audzēju, iespējami lielu hormonreceptoru pozitīvo audzēju skaitu un daiviņu tipa audzēju pārsvaru, kā arī ierobežoto medikamentu izvēli un nepietiekamo ķīmijterapijas kursu skaitu.

Vairākos klīniskos pētījumos pierādīts, ka neoadjuvantā ķīmijterapija jūtami uzlabo iespējas veikt krūti saglabājošu operāciju. NSABP - B27 pētījumā ar 2411 slimniecēm 62% sieviešu, kas saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju pēc AC shēmas, un 64% sieviešu, kas saņēma terapiju pēc AC + paklitaksels (T) shēmas, bija iespējams veikt krūti saglabājošu operāciju (Bear H. D. et al., 2003). Veikta 11 klīnisko pētījumu metaanalīze par vairāk nekā 5000 slimniecēm un salīdzināts lokālo recidīvu biežums pēc krūti saglabājošām operācijām slimniecēm, kas saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju, un slimniecēm, kas saņēma adjuvantu ķīmijterapiju. Nozīmīga starpība lokālo recidīvu biežumā starp grupām netika atrasta, bet mastektomiju skaits krietni mazāks bija slimniecēm pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas (Mieog J. S. D. et al., 2007).

Nelielā otrās fāzes pētījumā ar 29 slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi krūti saglabājošu operāciju pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas veica 59% sievietes, kaut gan pirms ķīmijterapijas krūti saglabājošu operāciju plānoja veikt tikai 13% sievietes (Lebowitz P. F. et al., 2004).

Medicīnas literatūrā ir daži ziņojumi par mazu recidīvu skaitu un labu dzīvildzi slimniecēm pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas un krūti saglabājošas operācijas salīdzinājumā ar neoadjuvanto ķīmijterapiju un mastektomiju. Pārskatot 372 slimnieču ārstēšanas rezultātus, konstatēts, ka sievietēm pēc krūti saglabājošas operācijas (29%) ir daudz labāka bezrecidīva un kopējā dzīvildze (73 un 82%) nekā sievietēm pēc mastektomijas (57 un 66%) (Kuerer H. et al., 1999). Iegūtie rezultāti skaidrojami galvenokārt ar slimnieču atlasi. Krūti saglabājošām operācijām tika atlasītas sievietes ar agrīnu stadiju, bet mastektomijai – ar vēlīnu vēža stadiju (73 pret 27%).

Starptautiskā krūts vēža ekspertu padome iesaka neoadjuvanto ķīmijterapiju, pirmkārt, slimniecēm, kam jāmazina audzēja lielums, lai mastektomijas vietā veiktu krūti saudzējošu operāciju, un, otrkārt, slimniecēm, kuru audzēji eksprimē marķierus, kas norāda uz lielu audzēja jutību pret ķīmijterapiju (Kaufmann M. et al., 2007).

Labākā ķīmijterapijas shēma un optimālais ārstēšanas kursu skaits nav noteikts (Kaufmann M. et al., 2006). Visbiežāk lieto antraciklīnu ķīmijterapijas shēmu (vismaz četri terapijas kursi). Taksānu pievienošana uzlabo pilnas morfoloģiskās remisijas biežumu, bet neuzlabo dzīvildzi (Green M. C. et al., 2005; Bear H. D. et al., 2006). Vairāki pētnieki uzskata, ka nepieciešami tikai 3–4 neoadjuvantās ķīmijterapijas kursi, turpretī citi iesaka ilgāku pirmsoperācijas ķīmijterapijas laiku – 6–8 kursus, lai iegūtu pilnu morfoloģisko remisiju audzējā un arī paduses limfmezglos (Steger G. G. et al., 2007; von Minckwitz et al., 2005; Therasse et al., 2003).

Molekulāro marķieru un to savstarpējās korelācijas analīze slimniecēm pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas

Pirmoreiz Latvijā klīniskā praksē dinamikā krūts audzēja šūnās tika vērtēti imūnmorfoloģiskie raksturlielumi.

Bija interesanti izpētīt steroīdhormonu receptoru, šūnu proliferācijas indeksa Ki-67 un cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora cerbB-2 pārmaiņas lokāli izplatīta krūts vēža slimniecēm pirms un pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas.

Pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas ER koncentrācija un Ki-67 ekspresija audzēja šūnās mazinājās. Vispilgtāk Ki-67 indeksa redukcija bija audzējos, kuros ER līmenis pirms terapijas pārsniedza 30%. Slimniecēm ar lielu Ki-67 indeksu varētu būt lielāka jutība pret neoadjuvanto ķīmijterapiju un labāka prognoze nekā slimniecēm ar mazu Ki-67 proliferācijas indeksu.

Līdzīgi secinājumi par proliferācijas indeksu Ki-67 izdarīti arī citos pētījumos. Lielāks proliferācijas indekss korelē ar lielāku efektivitāti pret ķīmijterapiju (Kaufmann M. et al., 2007).

Lielāks ER ekspresijas daudzums citoloģiskā materiālā, salīdzinot ar ER daudzumu operācijas materiālā pēc ķīmijterapijas, varētu būt daļēji skaidrojams ar labdabīga krūts epitēlija piejaukumu citoloģiskā materiālā, jo šīs šūnas ir hormonreceptorpozitīvas. Izmeklējot biopsijas materiālu, līdzīgs efekts ir maz ticams, jo invazīvi augoši kompleksi ir vieglāk identificējami. Tos grūti sajaukt ar labdabīgu vai hiperplastisku krūts epitēliju vai adenozes perēkļiem, kas varētu palielināt ER daudzumu citoloģiskā materiālā.

Pēc vairāku klīnisko pētījumu datiem, pret ķīmijterapiju labāk reaģē audzēji ar negatīvu vai vāju ER līmeni. Šajā pētījumā netika konstatēta šāda korelācija.

Krūts audzēju labvēlīgas prognozes raksturlielumi (augsti diferencēti audzēji, ar mazu proliferācijas indeksu, lielu hormonreceptoru ekspresiju) ir negatīvi prediktīvi neoadjuvantas ķīmijterapijas faktori. Agresīvāki audzēji labāk reaģē uz ķīmijterapiju un biežāk var sasniegt pilnu morfoloģisku remisiju (Eniu A., 2008).

Netika konstatētas pārliedzošas PR pārmaiņas pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas.

Pētījumā statistiski nozīmīga korelācija konstatēta starp hormonreceptoru līmeni un cerbB-2 ekspresiju. Zemāks ER un PR līmenis korelē ar augstāku cerbB-2 līmeni.

Citi pētnieki atraduši līdzīgu korelāciju starp cerbB-2 ekspresiju un negatīviem ER, kā arī korelāciju ar citiem nelabvēlīgiem prognostiskiem faktoriem – pozitīviem paduses limfmezgliem, p53 mutācijām un lielu kodola malignitātes pakāpi (Thor A. D., Berry D. A., Budman D. R. et al., 1998).

Konstatēta cerbB-2 receptora pāreksijas nelabvēlīga ietekme uz slimības gaitu.

Četrām slimniecēm (66%) ar cerbB-2 pozitīviem receptoriem slimība progresēja jau pirmā gada laikā, turpretī no cerbB-2 receptornegatīvām slimniecēm tikai vienai (11%) bija progresija. Pirmajā gadā pēc diagnozes noteikšanas mira 50% slimnieču ar cerbB-2 pozitīviem audzējiem un 22% slimnieču ar cerbB-2 negatīviem audzējiem.

CerbB-2 pārekspresija liecina par nelabvēlīgu prognozi. Publicēti relatīvi nelieli pētījumi, kas norāda uz ievērojami lielāku (18–65%) pilno morfoloģisko remisiju skaitu slimniecēm ar cerbB-2 pozitīviem audzējiem, kam neoadjuvanto ķīmijterapiju kombinēja ar monoklonālo antivielu trastuzumabu (Burstein J., 2003; Buzdar A. U. et al., 2005; Kaufmann M., Hortobagyi G. N. et al., 2006). Terapijas toksicitātes pieaugumu nekonstatēja. Tomēr galīgiem secinājumiem nepieciešams vairāk trešās fāzes pētījumu ar lielāku slimnieču skaitu (Eniu A., 2008).

Ņemot vērā pētījuma rezultātus un literatūrā publicētos datus, var secināt, ka krūts vēža slimnieces ar lielāku Ki-67 proliferācijas indeksu labāk reaģē uz pirmsoperācijas ķīmijterapiju. Slimniecēm ar cerbB-2 receptoru pārekspresiju pirmsoperācijas ķīmijterapijai jābūt agresīvākai nekā slimniecēm ar cerbB-2 receptoru negatīviem audzējiem. Slimniecēm ar cerbB-2 receptoru pārekspresiju būtu jāapsver monoklonālās antivielas trastuzumaba pievienošana neoadjuvantai ķīmijterapijai.

Slimniecēm ar cerbB-2 receptoru negatīviem audzējiem optimāla varētu būt standarta adjuvanta terapija. Visām slimniecēm ar cerbB-2 receptoru pozitīviem audzējiem nepieciešama agresīvāka ķīmijterapija kombinācijā ar monoklonālo antivielu trastuzumabu. Līdzīgus apsvērumus izteikuši arī citi autori (Piccart-Gebhart M., 2005; Hegmane A., 2007).

Bezrecidīva dzīvildzes salīdzinājums pacientēm pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas un kontroles grupas pacientēm

Netika konstatētas bezrecidīva dzīvildzes atšķirības starp slimniecēm, kas saņēma neoadjuvanto ķīmijterapiju, un kontrolgrupas slimniecēm. Bezrecidīva dzīvildze pirmajā slimnieču grupā, kas saņēma neoadjuvanto ķīmijterapiju, bija 53,8%, bet kontrolgrupā – 54,2%.

Statistiski ticamas atšķirības starp grupām nebija ($p > 0,05$).

A. Eniu, kas retrospektīvi analizējis vairāku klīnisko pētījumu rezultātus par neoadjuvanto ķīmijterapiju, konstatējis, ka bezrecidīva dzīvildze uzlabojas slimniecēm, kas pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas sasniedz pilnu morfoloģisku remisiju. Ja pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas saglabājas invazīvs reziduāls audzējs, bezrecidīva dzīvildze neatšķiras no standarta grupas (Eniu A., 2008).

Tā kā šajā pētījumā tikai vienai slimniecei bija pilna morfoloģiska remisija, objektīvi vērtēt šo korelāciju nav iespējams.

Metastāžu veidošanās biežums pēc kompleksas ārstēšanas pētījumā neatšķīrās neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā un standartgrupā. Metastāzes konstatētas 24 (46,2%) un 77 (45,8%) gadījumos. Atšķirība nav statistiski ticama ($p > 0,05$).

Neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā, salīdzinot ar kontrolgrupu, biežāk bija metastāzes kaulos un limfmezglos. Savukārt kontrolgrupā biežāk bija metastāzes plaušās un ādā.

Kopējās dzīvildzes salīdzinājums pacientēm pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas un kontroles grupas pacientēm

Kopējā piecu gadu dzīvildze būtiski neatšķīrās starp slimniecēm, kas saņēma neoadjuvanto ķīmijterapiju, un kontrolgrupas dalībniecēm. Piecu gadu dzīvildze pirmajā slimnieču grupā, kas saņēma neoadjuvanto ķīmijterapiju, vidēji bija 44,2%, bet kontrolgrupas slimniecēm – 47,6%. Starpība nav būtiska ($p = 0,05$).

Pārlūkojot medicīnas literatūru, kopējā 5 gadu dzīvildze pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas sasniedz 74–100%. Šajā pētījumā iegūtie rezultāti ir ievērojami zemāki.

Lielā dzīvildzes starpība daļēji skaidrojama ar faktu, ka neoadjuvantā ķīmijterapija aizvien biežāk tiek pētīta agrīna krūts vēža gadījumos, kad ārstēšanas rezultāti ir labāki. Lokāli izplatīts krūts vēzis ir ļoti heterogēniska slimība un pētījumos iekļauto slimnieču grupas nav viendabīgas. Tādēļ objektīvi salīdzināt un analizēt dzīvildzes rezultātus nevar.

Cits iemesls varētu būt agresīvākas neoadjuvantās ķīmijterapijas izvēle. Lietojot antraciklīnu un taksānu kombināciju, biežāk sasniedz pilnu morfoloģisku remisiju, kas savukārt korelē ar ilgāku bezrecidīva periodu un garāku kopējo dzīvildzi.

Pētījumā 26 slimnieces saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju ar antraciklīnu un taksānu kombināciju. Nevienai slimniecei nebija pilna morfoloģiska remisija, un piecu gadu dzīvildzi vidēji sasniedza 38,5% slimnieču.

Šai slimnieču grupā tika vērtēta atsevišķi piecu gadu dzīvildze sievietēm ar pozitīvu un negatīvu cerbB-2 ekspresiju. Rezultāti krietni atšķīrās: slimniecēm ar cerbB-2 receptoru negatīvu ekspresiju piecu gadu dzīvildze bija 55%, bet slimniecēm ar pozitīvu cerbB-2 receptoru ekspresiju tikai 16%. Statistiska ticamība netika konstatēta ($p = 0,287$).

Arī daudzi literatūras dati liecina, ka *cerbB-2* ekspresija saistīta ar audzēja agresivitāti, paaugstinātu metastazēšanos un nelabvēlīgu klīnisku prognozi (Yamauchi H. et al., 2001; Piccart M. et al., 2001; Purkalne G. et al., 2004).

Netika konstatēta atšķirība 10 gadu dzīvildzē starp slimniecēm, kas saņēma neoadjuvanto ķīmijterapiju, un kontrolgrupu. 10 gadu dzīvildze neoadjuvantās ķīmijterapijas grupā vidēji bija 40,4%, kas statistiski neatšķīrās no kontrolgrupas, kur vidējā 10 gadu dzīvildze bija 39,3% ($p = 0,05$).

10 gadu dzīvildze lokāli izplatīta krūts vēža slimniecēm pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas literatūrā ir mazāk atspoguļota. Andersona Vēža centrā Hjūstonā (ASV) veikts pētījums, kurā piedalījās 193 slimnieces ar lokāli izplatītu krūts vēzi, kas saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju. Pēc terapijas slimnieces dinamikā novērotas vidēji 13,9 gadus. 76 no 193 ārstētām slimniecēm (39,4%) bija dzīvas un bez vēža pazīmēm.

Vidēji 10 gadu dzīvildze pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas ir 41–100% slimnieču.

Lielo nejaušināto pētījumu NSABP B-18 un NSABP B-27 rezultāti neapstiprina būtisku dzīvildzes starpību slimniecēm, kas saņēmušas vai nav saņēmušas neoadjuvanto ķīmijterapiju. Tomēr NSABP B-18 pētījumā pēc deviņu gadu novērošanas slimniecēm, kam pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas tika sasniegta pilna morfoloģiska remisija, bezrecidīva dzīvildze bija 75% gadījumu un kopējā dzīvildze 85% gadījumu, turpretī slimniecēm, kam pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas saglabājās invazīvs reziduāls audzējs, – 58 un 73% (Fisher B. et al., 1998).

Tika analizēta deviņu gadu dzīvildze arī 26 slimnieču grupā, kas saņēma neoadjuvanto ķīmijterapiju ar antraciklīnu un taksānu kombināciju, un konstatēta liela atšķirība dzīvildzē atkarā no *cerbB-2* receptoru ekspresijas. Deviņu gadu dzīvildze sievietēm ar *cerbB-2* receptoru negatīviem audzējiem bija 44%, bet ar *cerbB-2* receptoru pozitīviem audzējiem 16% gadījumu, lai gan mazā slimnieču skaita dēļ starpība nav statistiski ticama ($p = 0,264$).

Būtiski ir iegūtie rezultāti, kas liecina, ka lokāli izplatīts krūts vēzis ir heterogēna slimība un klīnisko un molekulāro marķieru noteikšana pirms neoadjuvantās ķīmijterapijas sākšanas ļauj identificēt slimnieces, kam ir indicēta neoadjuvantā ķīmijterapija un iespējama dzīvildzes pagarināšana, un slimnieces, kurām nebūs ieguvuma no pirmsoperācijas ķīmijterapijas un nepieciešama alternatīva terapija bez ķīmijterapijas izraisītas toksicitātes.

Neoadjuvanta ķīmijterapija indicēta slimniecēm, kuru audzēji ir ar vāju vai negatīvu hormonreceptoru daudzumu, augstu proliferācijas indeksu Ki-67, zemu diferencēti un nedaiviņu tipa pēc histoloģiskās uzbūves. Turpretī slimniecēm,

kam audzēji ir ar vāju atbildreakciju uz ķīmijterapiju (zems Ki-67 indekss, daiviņu tipa vēzis pēc histoloģiskās uzbūves), jāizvēlas cits terapijas veids (neoadjuvanta endokrīna terapija vai mastektomija).

Lai gan šajā pētījumā neoadjuvantā ķīmijterapija nepagarina kopējo dzīvildzi vairumam slimnieču salīdzinājumā ar kontrolgrupu, tomēr slimniecēm ar cerbB-2 negatīviem audzējiem kopējās dzīvildzes prognoze ir labāka. Arī medicīnas literatūrā nav pārliecinošu datu par neoadjuvantās ķīmijterapijas pozitīvo ietekmi uz slimnieču kopējo dzīvildzi. Tomēr slimniecēm, kam pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas sasniegta pilna morfoloģiska remisija operācijas materiālā, kā arī slimniecēm, kas ir cerbB-2 receptornegatīvas, ir labāka prognoze gan attiecībā uz ilgāku bezrecidīva periodu, gan kopējo dzīvildzi (Mauri et al., 2005).

Klīniskai un pilnai morfoloģiskai remisijai ir izšķirīga nozīme pirmsoperācijas ķīmijterapijā. Tādēļ terapijas mērķis ir palielināt pilno morfoloģisko remisiju skaitu, izvēloties optimālu citotoksisku terapiju, un atrast marķierus, kas ļautu identificēt slimnieču grupas ar vislielāko ieguvumu no pirmsoperācijas ķīmijterapijas (Kaufmann M. et al., 2005; Mathew J. et al., 2009).

Secinājumi

1. Mūsu pētījuma dati parāda, ka pirmsoperācijas ķīmijterapija efektīvi (> 50%) samazina krūts audzēja lielumu slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi un rada iespēju veikt krūti saglabājošu operāciju.
2. Krūts vēža slimnieces ar lielāku šūnu proliferācijas indeksu Ki-67 ir jutīgākas pret pirmsoperācijas ķīmijterapiju ($p=0,01$).
3. Pētījuma rezultāti liecina par statistiski ticamu korelāciju starp steroīdhormonu daudzumu un cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru *cerbB-2*, zemāks estrogēnreceptoru un progesteronreceptoru lielums korelē ar *cerbB-2* receptora pārekspressiju un norāda uz nelabvēlīgu slimības prognozi ($p < 0,05$; $p < 0,05$).
4. Slimniecēm ar cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru *cerbB-2* pozitīviem audzējiem ir agresīvāka slimības gaita, augstāka letalitāte pirmajā gadā pēc diagnozes noteikšanas un sliktāka kopējā dzīvildze, salīdzinot ar cilvēka epidermālā augšanas faktora receptoru *cerbB-2* negatīviem audzējiem, lai gan mazā slimnieču skaita dēļ rezultāti nav statistiski ticami ($p = 0,287$).
5. Pirmsoperācijas ķīmijterapija slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi nepagarina bezrecidīva dzīvildzi salīdzinājumā ar kontrolgrupas slimniecēm, kas nesaņēma pirmsoperācijas ķīmijterapiju ($p > 0,05$).
6. Pirmsoperācijas ķīmijterapija nepagarina kopējo piecu gadu un 10 gadu dzīvildzi slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi, salīdzinot ar kontrolgrupas slimniecēm (attiecīgi $p = 0,05$; $p = 0,05$), kas liecina par efektīvas citotoksiskas terapijas nepieciešamību un ārstēšanas rezultātu prognozēšanas, lai identificētu slimnieces ar vislielāko ieguvumu no pirmsoperācijas terapijas.
7. Mūsu pētījuma rezultāti pierāda, ka pirmsoperācijas ķīmijterapija ir efektīva lokāli izplatīta krūts vēža slimniecēm, kam nepieciešama audzēja apjoma mazināšana, lai veiktu krūti saglabājošu operāciju. Molekulāro marķieru noteikšana ļauj izvēlēties optimālu ārstēšanas taktiku un prognozēt terapijas rezultātus slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi.

Darba novitāte

1. Pirmoreiz pētīta pirmsoperācijas ķīmijterapijas nozīme lokāli izplatīta krūts vēža ārstēšanā un tās ietekme uz slimnieču kopējo un bezrecidīva dzīvildzi.
2. Pirmoreiz klīniskajā praksē dinamikā krūts audzēja šūnās izvērtēti trīs krūts vēža molekulārie marķieri un to savstarpējās korelācijas nozīme slimības gaitas prognozēšanā.
3. Izstrādāti zinātniski pamatoti ieteikumi pirmsoperācijas ārstēšanas taktikas izvēlē un turpmākās terapijas noteikšanā slimniecēm ar lokāli izplatītu krūts vēzi.

Praktiskie ieteikumi

1. Neoadjuvantā ķīmijterapija indicēta slimniecēm, kam nepieciešams mazināt audzēja lielumu, lai veiktu krūti saglabājošu operāciju.
Pirms neoadjuvantās ķīmijterapijas katrai slimniecei jāveic krūts vēža molekulāro marķieru analīze, lai prognozētu ārstēšanas rezultātus.
2. Pirms un pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas jāveic rūpīga krūts un paduses limfmezglu fizikālā izmeklēšana un audzēja apjoma vērtēšana, papildinot ar krūts radioloģisko izmeklēšanu.
Magnētiskā rezonanse pašlaik ir visjutīgākā un objektīvākā krūts audzēju radioloģiskās izmeklēšanas metode, kura pieejama Latvijā.
3. Neoadjuvantā ķīmijterapija ar antraciklīnu un taksānu kombināciju, ievērojot precīzas medikamentu devas un veicot vismaz četrus ķīmijterapijas kursus, visefektīvāk mazina krūts audzēja lielumu. Lai pagarinātu dzīvildzi slimniecēm ar cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora *HER2* pozitīviem krūts audzējiem, kas norāda uz agresīvu slimības gaitu, nākotnē jāapsver monoklonālās antivielas *trastuzumab* pievienošana neoadjuvantā ķīmijterapijā.
4. Operācijas materiālā jāvērtē audzēja morfoloģiskā remisija atbilstoši starptautisko ekspertu ieteiktai metodei, kā arī molekulāro marķieru izmaiņas dinamikā pēc neoadjuvantās ķīmijterapijas. Atkarā no iegūtiem datiem individuāli jālemj par turpmākās terapijas taktiku.

Publikācijas par tēmu

Purkalne G., Svjatoha V., Leja D., Buiķis I., Vikmanis U. (2004) Prognostisko faktoru loma primāra krūts vēža ārstēšanā. Latvijas Universitātes Raksti. 668. sēj. Medicīna, 159.–167.

Purkalne G., Vikmanis U. (2009) Pirmsoperācijas ķīmijterapijas un molekulāro marķieru nozīme lokāli izplatīta krūts vēža ārstēšanā. Latvijas Universitātes Raksti. 750. sēj. Medicīna. 300.

Vikmanis U., Berzins A., Leja D., Purkalne G. (1997) Breast conserving operations, prognostic factors and quality of life. Journal of Radiology and Oncology. Vol. 31, N 2, p. 103–106.

Bramberga V., Leja D., Purkalne G., Vikmanis U. et al. (1990) Naš opit adjuvantoj himioterapii boļnix rakom moločnoj železi. Aktualnije voprosi kļiničeskoj i teoretičisko onkologii: materiali sedmoj konferencii onkologov. Viļņus, Č. 1, s. 164–166.

Hansen H. H., Purkalne G. et al. (2004) Recommendations for a Global Core Curriculum in Medical Oncology. Journal of Clinical Oncology. Vol. 22, N 22, p. 4616–4625.

Stahel R., Purkalne G. et al. (2005) ESMO Minimum Clinical Recommendations. Annals of Oncology 16 (Supplement 1): i5–i6.

Irmejs A., Purkalne G. et al. (2007) Discussion on the use of taxanes for treatment of breast cancers in BRCA 1 mutations carriers. Hereditary Cancer in Clinical Practice 5 (3), p. 125–126.

Hansen H. H., Purkalne G. et al. (2004) Recommendations for a Global Core Curriculum in Medical Oncology. Annals of Oncology 15: 1603–1612.

Ziņojumi par tēmu

- VII EORTC Krūts vēža konference Bordo, Francijā, 1996. gadā.

Purkalne G., Kudaba I. Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer. 7th EORTC of Breast Cancer. Bordo, France.

- II Baltijas valstu onkologu un radiologu kongress Rīgā, 1998. gadā.

Purkalne G., Leja D., Vikmanis U. Experience of neoadjuvant chemotherapy in Latvia. Baltijas valstu onkologu un radiologu 2. kongress: tēzes – 172. lpp.

- IV Eiropas ķirurgu konference Krakovā, Polijā, 2000. gadā.

Purkalne G., Krumins V., Svjatoha V., Leja D., Vikmanis U., Buiķis I. Prognostic factors in locally advanced breast cancer patients. European society of surgery 4th annual meeting: Polija, Krakova 3.–6. December, 2000, Abstract book p. 128.

- IV Pasaules latviešu ārstu kongress Rīgā, 2001. gadā.

Purkalne G., Leja D., Brīze Ā., Kudaba I., Štara Z., Baumanis I., Zvirbule Ž., Svjatoha V., Vikmanis U. Prognostisko faktoru loma lokāli izplatīta krūts vēža ārstēšanā. Pasaules latviešu ārstu 4. kongress: tēzes – 146. lpp.

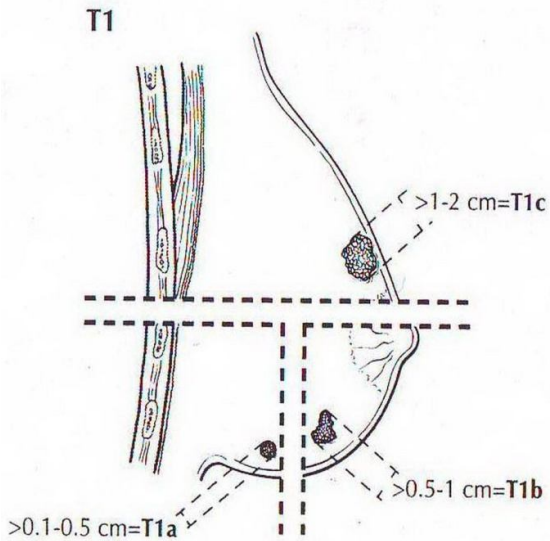
- Latvijas Universitātes konference Rīgā, 2002. gada 31. janvārī.

Purkalne G., Svjatoha V., Leja D., Vikmanis U. The role of some prognostic factors in the treatment of primary breast cancer.

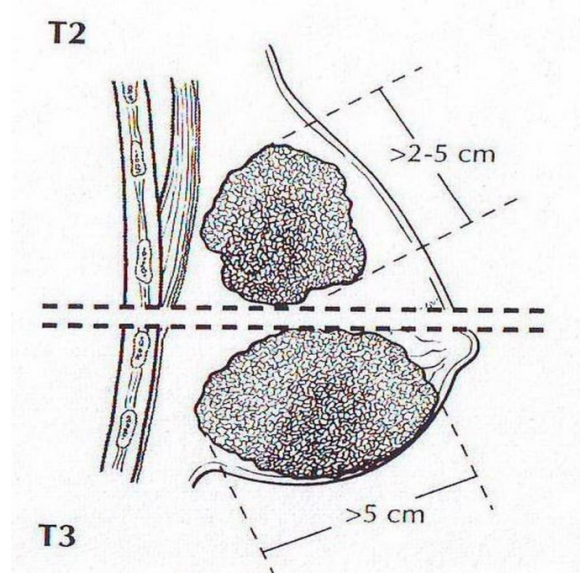
- Breast cancer symposium Tallinn, Igaunijā 2004. gadā.

Purkalne G. The role of neoadjuvant therapy in the management of breast cancer. The ESMO Breast Cancer Symposium. Tallinn, 2004.

Krūts vēža klasifikācija pēc audzēja lieluma (T)

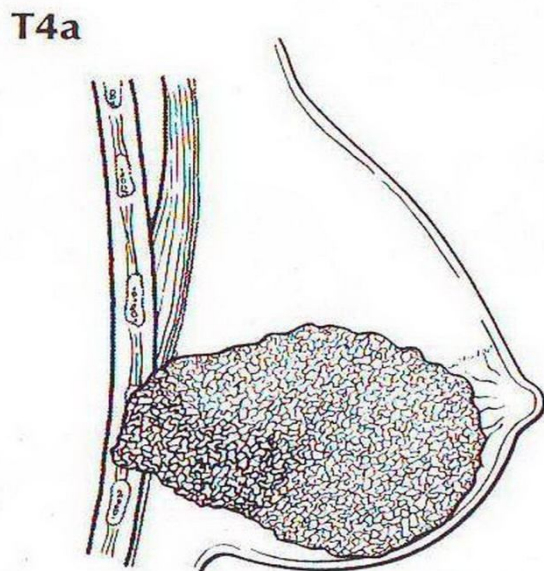


T1 – audzējs vienāds vai < 2 cm lielākajā dimensijā

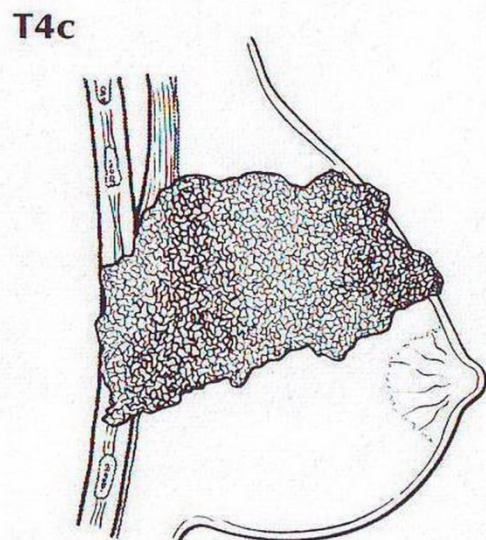


T2 – audzējs > 2 cm un < 5 cm lielākajā dimensijā

T3 – audzējs > 5 cm lielākajā dimensijā

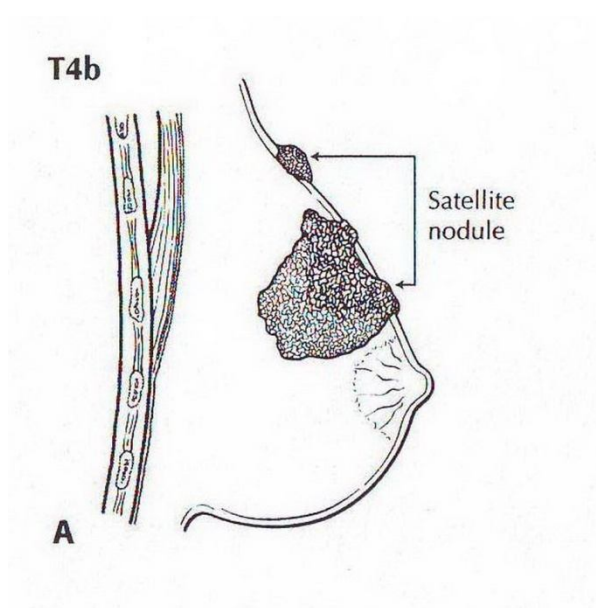


T4a – jebkura izmēra audzējs ar tiešu izplatību uz krūškurvja sienu

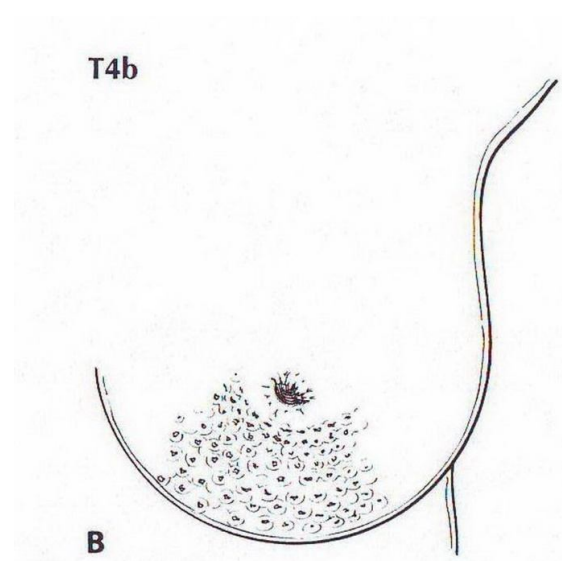


T4c – audzējs definēts kā abi T4a + T4b

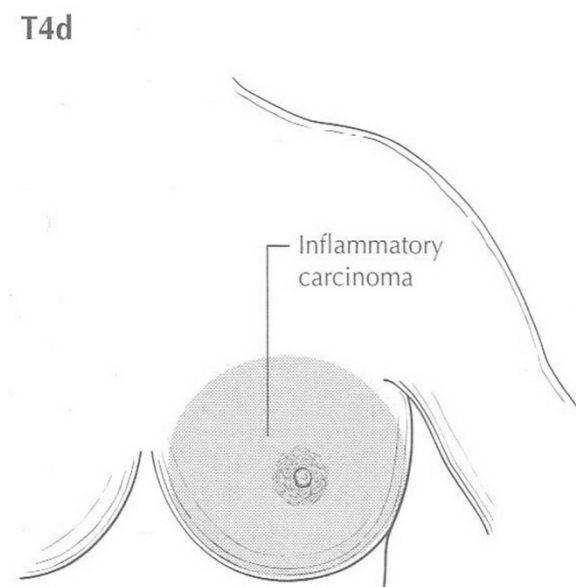
Krūts vēža klasifikācija pēc audzēja lieluma (T)



T4b A – satelīta mezgls ādā, tūska (peau d, orange) vai izčūlojums krūts ādā

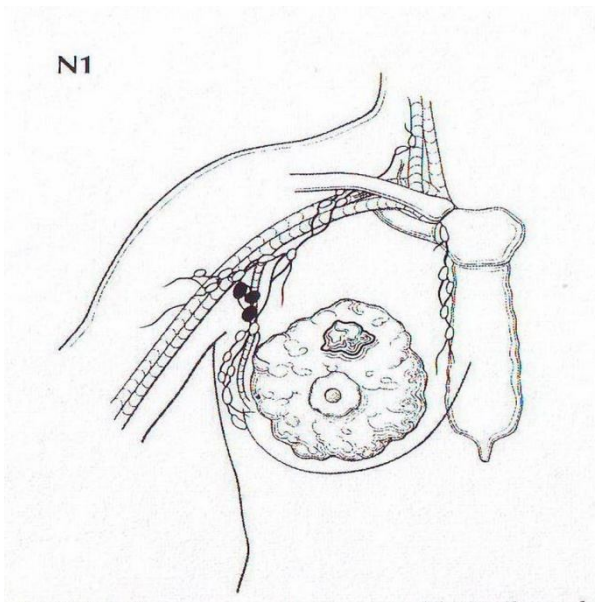


T4b B – tūska (peau d, orange)

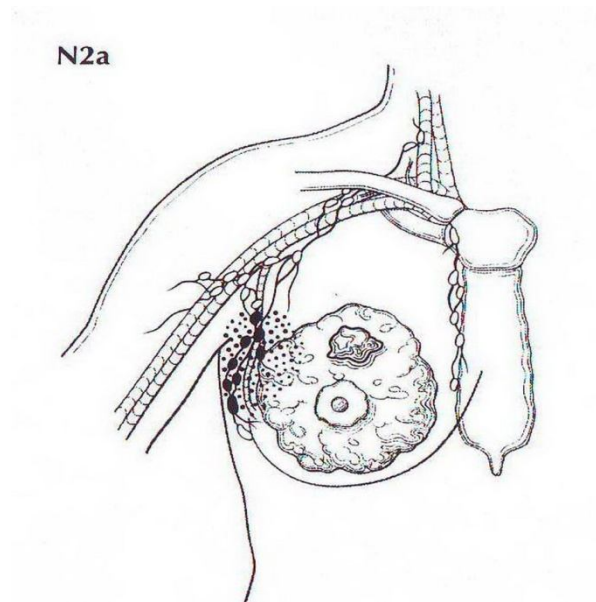


T4d – rozes veida vēzis

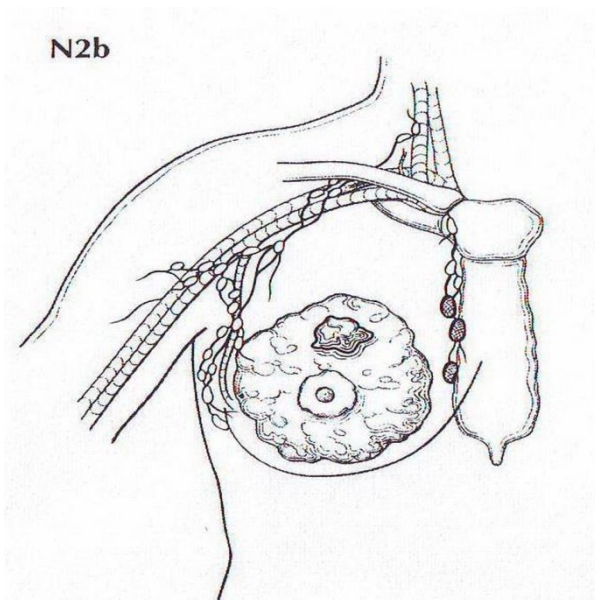
Krūts vēža klasifikācija pēc reģionālo limfmezglu iesaistes (N)



N1 – metastāzes ipsilaterālos paduses limfmezglos, kustīgas



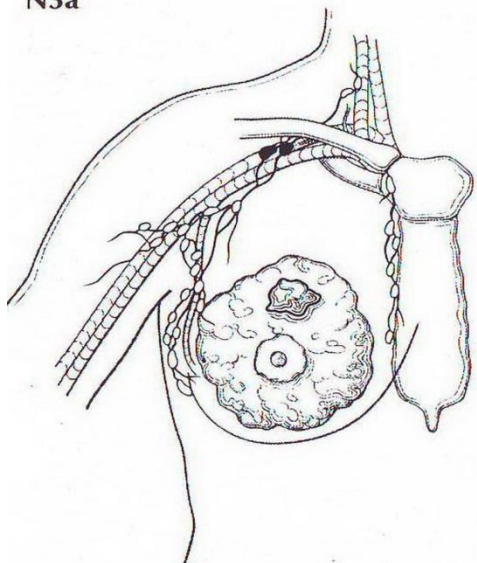
N2a – metastāzes ipsilaterālos paduses limfmezglos, fiksētas savstarpēji vai pie citām struktūrām



N2b – metastāzes tikai parasternālos limfmezglos (radioloģiski vai morfoloģiski) bez klīniskās izplatības paduses limfmezglos

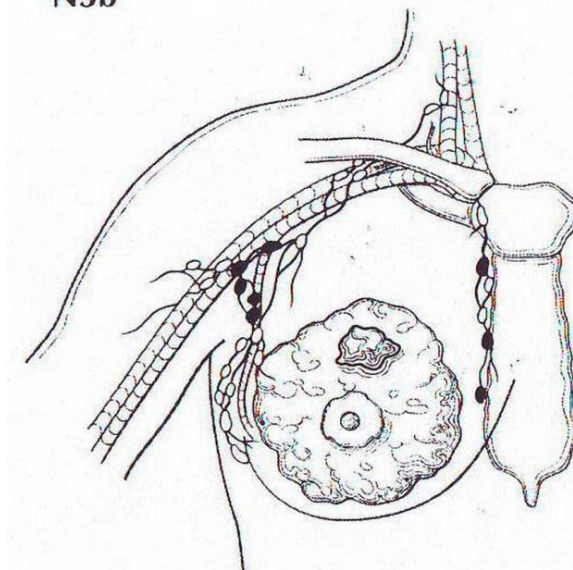
Krūts vēža klasifikācija pēc reģionālo limfmezglu iesaistes (N)

N3a



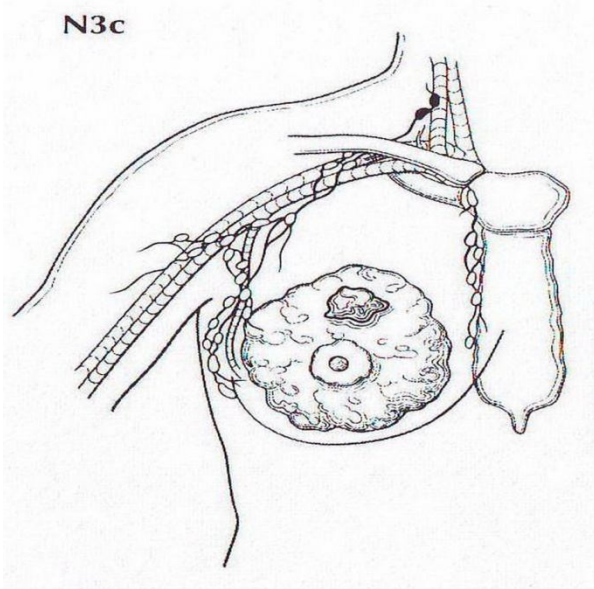
N3a – metastāzes ipsilaterālos infraklavikulāros limfmezglos bez izplatības padusēs vai parasternālos un paduses limfmezglos

N3b



N3b – metastāzes ipsilaterālos parasternālos limfmezglos un paduses limfmezglos

N3c



N3c – metastāzes ipsilaterālos supraklavikulāros limfmezglos

Novērojuma karte

Novērojumu karte (199...gads)

- | | |
|---|----------------|
| 1. Vārds, Uzvārds | |
| 2. Dzimšanas gads | |
| 1) līdz 39g., 2) no 40-49g., 3) no 50-59g., 4) no 60g. | |
| 3. Adrese | |
| 4. Diagnoze | T... N... M... |
| 5. Citoloģija (pirms ārstēšanas)..... | |
| 1) ir izdarīta, 2) nav izdarīta. | |
| 5.a Citoloģiski malignitāte (pirms ārstēšanas) | |
| 1) ir pierādīta, 2) nav pierādīta. | |
| 6. Histoloģija (pirms ārstēšanas)..... | |
| 1) ir izdarīta, 2) nav izdarīta. | |
| 6.a Histoloģiski malignitāte (pirms ārstēšanas) | |
| 1) ir pierādīta, 2) nav pierādīta. | |
| 7. Audzēja diferenciācijas pakāpe | |
| 1) augsta, 2) vidēja, 3) zema. | |
| 8. Neoadjuvantā ķimioterapija | |
| 1) ir, 2) nav. | |
| 9. Neoadjuvantā ķimioterapijas shēma | |
| 1) FAC, 2) CMF, 3) cita modifikācija | |
| 10. Neoadjuvantā ķimioterapijas kursu skaits | |
| 1) 1-2, 2) 3-4, 3) 5-6. | |
| 11. Pirmsoperācijas staru terapija | |
| 1) ir, 2) nav. | |
| 12. Staru terapijas veids, deva | |
| 13. Operācijas datums | |
| 14. Operācijas veids (370-403)..... | |
| 15. Galīgā histoloģija (005-022) | |
| | |
| | |
| 16. Hormonu receptori | |
| 1) pozitīvi, 2) negatīvi, 3) nav noteikti. | |
| 17. Adjuvantā staru terapija | |
| 1) nav pielietota, 2) reģionālām zonām, 3) reģ.zonām un operētai krūtij | |
| 18. Staru terapijas sākums pēc operācijas | |
| 1) 2-4.ned., 2) 5-6. ned., 3) vēlāk | |
| 19. Adjuvantā ķīmijterapija | |
| 1) nav pielietota, 2) ir pielietota. | |
| 19.a. Adjuvantā ķīmijterapija | |
| 1) pirms adjuvantās staru terapijas (ķīmijterapija → staru terapija); | |
| 2) pēc adjuvantās staru terapijas (staru terapija → ķīmijterapija); | |
| 3) "Sandwitch" tipa (ķīmijterapija → staru terapija → ķīmijterapija). | |
| 20. Adjuvantās ķīmijterapijas veids | |
| 1) CMF, 2) FAC vai cita antraciklīnu kombinācija, 3) CMF modifikācija. | |

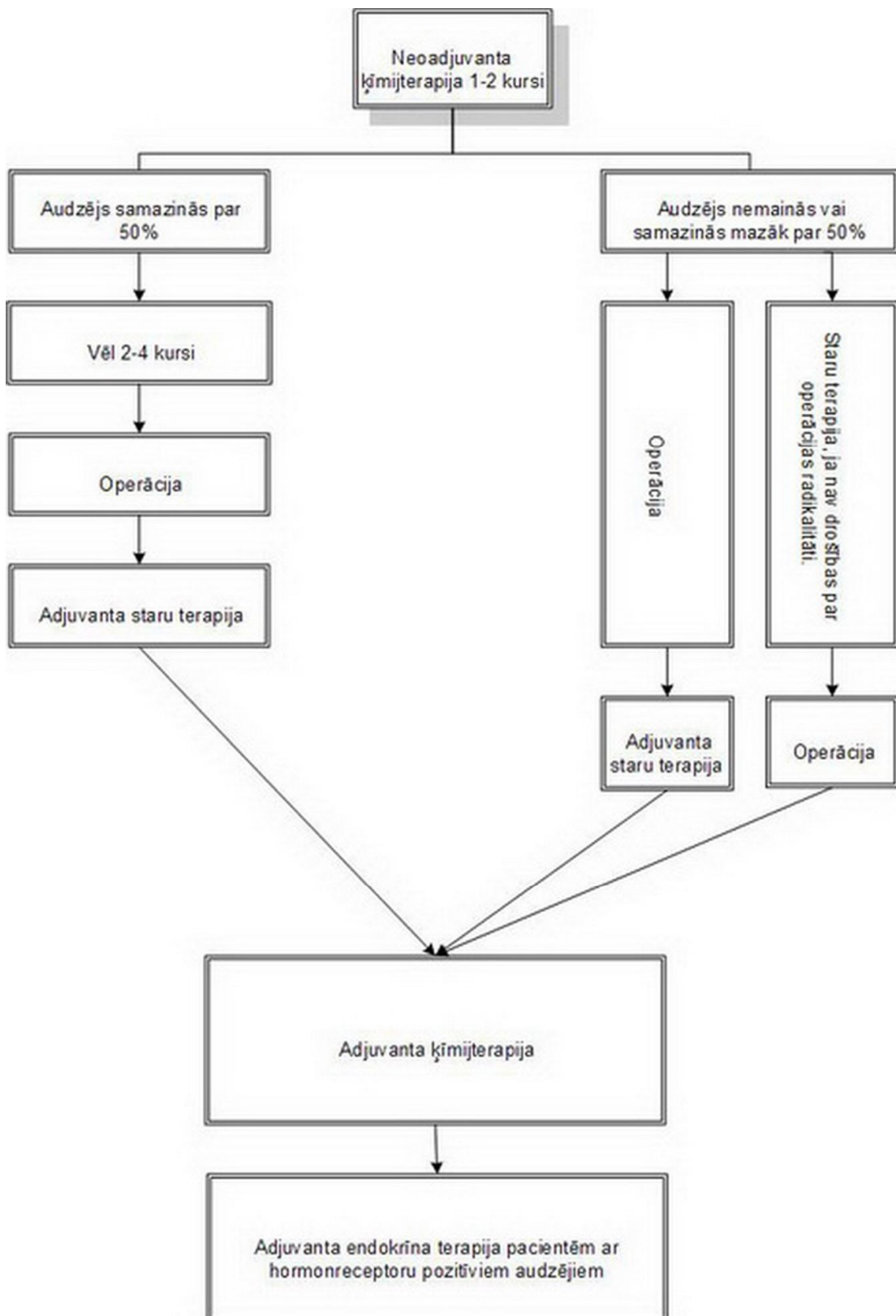
Novērojuma karte

21. Adjuvantās ķīmijterapijas kursos skaits
 1) 4-6, 2) 7-8, 3) 1-3.
- 21.a. Ķīmijterapijas komplikācijas
 1) hematoloģiskās;
 2) gastroenteroloģiskās;
 3) nefroloģiskās;
 4) kardiovaskulārās;
 5) neiroloģiskās.
22. Hormonterapija
 1) ovariectomy, 2) staru kastrācija, 3) ķīm. Kastrācija, 4) antiestrogēni,
 5) kombinācija.....
- 22.a. Hormonterapija
 1) vienlaicīgi ar ķīmijterapiju, 2) secīgi.
23. Metastāzes
 1) ir, 2) nav, 3) nav zināms.
24. Metastazēšanās vieta
 1) l/m, 2) plaušas, 3) kauli, 4) aknas, 5) otra krūts, 6) āda,
 7) citur
25. Remisijas ilgums
 1) 0-6 mēn., 2) 6-12 mēn., 3) 1-2 g., 4) 2-3 g.
26. Dzīvildze
 1) 0-6 mēn., 2) 6-12 mēn., 3) 1-2 g., 4) 2-3 g.
27. Menopauze
 1) ir, 2) nav.
28. Menopauze
 1) 1-5 g., 2) 6-10 g., 3) 11 un ilgāk.

Slimnieces vispārējā stāvokļa novērtējums pēc ECOG skalas

Pakāpe	ECOG novērtējums
0	Var realizēt visas normālās aktivitātes bez ierobežojuma.
1	Ir ierobežota fiziskā aktivitāte, bet spēj pārvietoties un darīt vieglākus darbus.
2	Spēj pārvietoties un var sevi apkopt, bet apmēram pusi dienas ir piesaistīta gultai vai krēslam un nespēj strādāt nekādu darbu.
3	Spēj sevi apkopt tikai ierobežoti; piesaistīta gultai vai krēslam vairāk par pusi nomoda laika.
4	Totāla invaliditāte; nevar sevi apkopt, pilnībā piesaistīta gultai vai krēslam.
	Mirusi .

Ārstēšanas taktikas shēma



Pateicības

Paldies visiem, kas palīdzēja šī darba tapšanā.

Vislielākā pateicība darba vadītājam prof. Uldim Vikmanim par iedrošinājumu un atbalstu, jo bez viņa uzmundrinājuma darbs, visticamāk, nebūtu pabeigts.

Liels paldies prof. Renātei Ligerei par vērtīgiem padomiem, veltīto laiku un cilvēcisko attieksmi.

Paldies *Dr. Aijai Eglītei* no Latvijas Vēža reģistra par sniegtajiem slimnieču dzīvildzes datiem un prof. Uldim Teibem par palīdzību statistikas datu apstrādē.

Paldies *Dr. habil. med. Jurim Bērziņam* par vērtīgajiem aizrādījumiem un *Dr. biol. Līgai Plakanei* par palīdzību dokumentu kārtošanā.

Pateicos *Dr. med. Dagnijai Lejai* un visiem onkologiem ķīmijterapeitiem no Latvijas Onkoloģijas centra par atbalstu un līdzdalību darba tapšanā.

Paldies *Paula Stradiņa Klīniskās univesitātes slimnīcas Staru un ķīmijterapijas centra kolēģiem* par saprotošo attieksmi darba izstrādes beigu posmā.

Īpašs paldies manai māsai *Tamārai Purkalnei*, kas ievadīja mani interesantajā un sarežģītajā onkoloģijas nozarē.

Visbeidzot, paldies manam vīram *Arnoldam Atim Veinbergam* par pacietību, atbalstu un mīlestību.

Vėres

1. AJCC cancer staging atlas, Springer-Science+Business media. (2006) UC 219–233.
2. Anelli A., Albuquerque A. D., Tabacof J. et al. (1997) Paclitaxel and doxorubicin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer – preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16: 158aa.
3. Asoglu O., Muslumanoglu M., Igci A. et al. (2005) Breast conservation surgery after primary chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Acta Chir Belg* 105: 62–8.
4. Baclesse F. (1949) Roentgen therapy as the sole method of treatment of cancer of the breast. *Am J Roentgenol* 62: 311.
5. Bartelink H., Rubens R. D., van der Schueren E., Sylvester R. (1997) Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 15: 207.
6. Bartsch R., Steger G. G. (2008) Adjuvant chemotherapy in breast cancer. *memo* 1: 91–8.
7. Baselga J. (2004) 27th San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract 3042.
8. Bear D. B., Anderson S., Smith R. E. et al. (2006) Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer. National surgical adjuvant breast and bowel project B-27. *J Clin Oncol* 24: 2019–27.
9. Bear H. D. et al. (2006) Sequential preoperative or postoperative docetaxel in patients with operable breast cancer. Nine – year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-27. *J Clin Oncol* 24: 2019–27.
10. Bear H. D., Anderson S., Brown A. et al. (2003) The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 21: 4165–74.
11. Bedard P. L., Cardoso F. (2008) Recent advances in adjuvant systematic therapy for early-stage breast cancer. *Ann Oncol* 19 (Suppl 5): v122–v127.
12. Berman C. G. et al. (2007) Recent Advances in Breast-Specific Imaging. *Cancer Control* 14 (4): 338–49.
13. Bonadonna G. (1992) Evolving Concepts in the Systemic Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *Cancer research* 52: 2127–37.
14. Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. et al. (1995) Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil (CMF) in node-positive breast cancer. The results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med* 332: 901–6.
15. Bonadonna G., Valagussa P., Zambetti M. et al. (1987) Milan adjuvant trials for stage I-II breast cancer. In: Salmon S. E. (ed.) *Adjuvant Therapy of Cancer*. Orlando: Grune&Stratton, 211.
16. Bonadonna G., Valagussa P. (1996) Primary chemotherapy in operable breast cancer. *Semin Oncol* 23: 464–74.
17. Bonadonna G., Zambetti M., Valagussa P. (1995) Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with three or more positive nodes. Ten year results. *J Am Med Assoc* 320: 542–7.
18. Bramberga V. (1984) *Onkologija* 121.

19. Bria E., Nistico C., Cuppone F. et al. (2006) Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Cancer* 106: 2337–44.
20. Browne V., Buzdar A. U., Hortobagyi G. N. (1996) Current status of adjuvant therapy of breast cancer. *Cancer J* 9: 174–6.
21. Brufsky A. M., Cleary D., Fuch C. et al. (2003) First-line chemotherapy for metastatic breast cancer with docetaxel, carboplatin, and trastuzumab: A phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 18.
22. Burnell M. J., Levine M. N., Chapman J. A. et al. (2007) A phase III adjuvant trial of sequenced EC + filgrastim + epoetin-alpha followed by paclitaxel compared to sequenced AC followed by paclitaxel compared to CEF in women with node-positive or high-risk node-negative breast cancer (NCIC CTG MA.21). *Proc Am Soc Clin Oncol* 25: 550.
23. Burstein H. J. et al. (2003) Preoperative Therapy With Trastuzumab and Paclitaxel Followed by Sequential Adjuvant Doxorubicin/Cyclophosphamide for HER2 Overexpressing Stage II or III Breast Cancer: A Pilot Study. *J Clin Oncol* 21: 46–53.
24. Buzdar A., Valer V., Ibrahim N. et al. (2007) Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: an update of the initial randomised study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res* 13: 228–33.
25. Buzdar A. U., Ibrahim N. K., Francis D. et al. (2005) Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 3676–85.
26. Cameron D. (2004) European Breast Cancer Conference. Abstract 239.
27. Cavalli F. et al. (2004) Breast cancer. In: *Textbook of Medical Oncology*, third edition. Taylor & Francis 85-94.
28. Chagpar A. B. et al. (2006) Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant therapy. *Ann Surg* 243 (2): 257–64.
29. Chen A. M., Hunt K. K. et al. (2004) Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 22: 2303–12.
30. Chen J. H. et al. (2007). MR imaging of tumor response in breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy: correlated with pathological findings. *San Antonio Breast Cancer Symposium Issue 1: Abstract #1007*.
31. Citron M. L., Berry D. A., Cirincione C. et al. (2003) Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 1431–9.
32. Clark G. M. (2000) Prognostic and predictive factors. In: Harris J.R. (ed). *Diseases of the breast*, 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 489–514.
33. Colleoni M. et al. (2003) Preoperative systemic treatment: prediction of responsiveness. *Breast* 12(6): 358–4.

34. Cristofanilli M., Gonzales-Angulo A., Sneige N. et al. (2005) Invasive lobular carcinoma classic type. Response to primary chemotherapy and survival outcomes. *J Clin Oncol* 23: 41–8.
35. DeLaurentiis M., Canello G., D'Agostino D. et al. (2008) Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 26: 44–53.
36. DeLena M., Zucali R., Viganotti G. et al. (1978) Combined chemotherapy-radiotherapy approach in locally advanced (T3b-T4) breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1: 53–9.
37. Dinh P., Sotiriou C. (2008) Treatment tailoring based on molecular characterizations. *Annals of Oncology* 19 (Suppl. 7): vii46–vii50.
38. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (2008) Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 371: 29–40.
39. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (1992) Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 339: 71–85.
40. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (1998) Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 351 (9114): 1451–67.
41. Early Breast Cancer Trialists Collaborative group (EBCTCG) (2005) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomised trials. *Lancet* 365: 1687–17.
42. Edeiken B. S., Fornage B. D., Bedi D. G. et al. (1999) US-guided implantation of metallic markers for permanent localization of the tumour bed in patients with breast cancer WHO undergo preoperative chemotherapy. *Radiology* 213: 895–900.
43. Ellis P., Barrett-Lee P., Bloomfield D. et al. (2007) Preliminary results of the UK Taxotere as Adjuvant Chemotherapy (TACT) Trial. San Antonio Breast Cancer Symposium, Abstr 78.
44. Ellis P. A., Smith I. E. (1996) Primary chemotherapy for early breast cancer. *Cancer Treat Rev* 22: 437–50.
45. Ellis M. T. C. (2008) Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *ASCO Educational book* 55–7.
46. Eniu A. (2008) Can we tailor neoadjuvant (primary) systemic therapy for breast cancer. *Memo* 1: 143–7.
47. ESMO Guidelines working group (2007) Coordinating author: Pestalozzi B. Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 18 (Suppl. 2): ii5–ii8.
48. Espinosa E., Morales S., Borrega P. et al. (2004) Docetaxel and high-dose epirubicin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 54: 546–52.
49. Esserman L. et al. (2001) MRI phenotype is associated with response to doxorubicin and cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy in stage III breast cancer. *Ann Surg Oncol* 8 (6): 549–59.

50. Fehm T., Becker S. et al. (2006) Presence of Apoptotic and Non Apoptotic Disseminated Tumor Cells Reflect Response to Neoadjuvant Systemic Therapy (NST) in Breast Cancer. *Breast Cancer Res* 8 (5).
51. Fergusson T., Wilcken N., Vagg R. et al. (2007) Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 4).
52. Ferlay J. et al. (2007) Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 18: 581–92.
53. Fisher B., Brown A., Mamounas E. et al. (1997) Effect of pre-operative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B-18. *J Clin Oncol* 15 (7): 2483–93.
54. Fisher B., Brown A. M., Dimitrov N. V. et al. (1990) Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of CMF in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumours. *J Clin Oncol* 8: 1483–96.
55. Fisher B., Bryant J., Wolmark N., Mamounas E., Brown A., Fisher E. R. et al. (1998) Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 16: 2672–85.
56. Fisher B., Carbone P., Economou S. G. et al. (1975) L-Phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer: a report of early findings. *N Engl J Med* 292: 117–22.
57. Fisher B., Fisher E. R., Redmond R. (1986) Ten-year results from the NSABP clinical trial evaluating the use of L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 4: 929–41.
58. Fisher U., Kopka L., Grabbe E. (1992) Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhancement MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 213: 881–8.
59. Gajdos C., Tarter P., Estabrook A. et al. (2002) Relationship of clinical and pathological response to neoadjuvant chemotherapy and outcome of locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol* 80: 4–11.
60. Garimella V., Qutob O., Fox J. N. et al. (2007) Recurrences rates after DCE-MRI image guided planning for breast-conserving surgery following neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 33: 157–61.
61. Gasparini G., Pozza F., Harris A. L. (1993) Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 85: 1206.
62. German Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie guidelines on neoadjuvant breast cancer therapy. Available: www.ago-online.org. Accessed 30.01.2008.
63. Gianni L., Baselga J., Eiermann W. et al. (2005) Feasibility and tolerability of sequential doxorubicin/paclitaxel followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and its effects on tumor response as preoperative therapy. *Clin Cancer Res* 11: 8415–8721.
64. Gianni L., Capri G., Tarenzi E. et al. (1996) Efficacy and cardiac effects of 3-h paclitaxel plus bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast carcinoma. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 15: A116.

65. Gianni L., Guiseppe C. (1997) Experience at the Istituto Nazionale Tumori with paclitaxel in combination with doxorubicin in women with untreated breast cancer. *Semin Oncol* 24 (suppl.3): S3-1, S3-3.
66. Gianni L., Semiglazov V., Manikhas G. M. et al. (2007) Neoadjuvant trastuzumab in locally advanced breast cancer (NOAH): Antitumour and safety analysis. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 25 (18 suppl): 532.
67. Goldhirsh A. et al. (2003) Systemic treatments for women with breast cancer: outcome with relation to screening for the disease. *Ann Oncol* 14: 1212-4.
68. Goldhirsh A., Wood W. C., Gelber R. D. et al. (2003) Meeting highlights: Updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 3357-65.
69. Goodson W. H., Moore D. H., Ljung B. M., Chew K., Mayall B., Smith H. S., Waldman F. M. (2000) The prognostic value of proliferation indices: a study with in vivo bromodeoxyuridine and Ki-67. *Breast cancer Res. Treat* 59 (2), 113-23.
70. Gradishar W. J. et al. (2005) Neoadjuvant docetaxel followed by adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide in patient with stage III breast cancer. *Annals of Oncology* 16 (8): 1297-1304.
71. Gralow J. R. et al. (2008) Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 26 (5): 814-19.
72. Green M. C. et al. (2005) Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 23 (25): 5983-92.
73. Guarneri V., Broglio K., Kau S. W. et al. (2006) Prognostic value of pathologic complete response after primary chemotherapy in relation to hormone receptor status and other factors. *J Clin Oncol* 24: 1037-44.
74. Haagensen C. D., Stout A. P. (1943) Carcinoma of breast. II. Criteria of operability. *Ann Surg* 118: 859-69.
75. Hamilton A., Piccart M. (2000) The contribution of molecular markers to the prediction of response in the treatment of breast cancer: a review of the literature on HER-2, p53 and BCL-2. *Ann Oncol* 11: 647-63.
76. Hanrahan E. et al. (2005) Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer: an overview and review of recent clinical trials. *Expert Opin Pharmacother* 6 (9): 1477-99.
77. Hayes D. F. (2005) Prognostic and predictive factors revisited. *The breast* 4: 493-9.
78. Hayes D. F. (2007) Tumor marker development: Towards Validation of clinically useful markers. *Eur J Cancer* 5: 77-81.
79. Hegmane A., Vikmanis U., Sperga M. (2006) Prognostisko faktoru – steroīdo hormonu receptoru, HER-2, audzēja morfoloģiskās malignitātes pakāpes – biežums un kolerācija pacientēm ar krūts vēzi. *Latvijas Universitātes Raksti. Medicīna*, 694: 32-6.
80. Hegmane A., Vikmanis U. (2007) HER-2-neu-molekulārs marķieris ar prognostisku un predikatīvu vērtību krūts vēža gadījumā. *Latvijas Universitātes Raksti, Medicīna* 712: 198-209.
81. Henderson I. C., Berry D., Demetri G. et al. (1998) Improved disease-free and overall survival from the addition of sequential paclitaxel but not from the escalation of

- doxorubicin dose level in the adjuvant chemotherapy of patients with node-positive primary breast cancer. *Prosasco* 17: 101a, Abstr 390A.
82. Hery C. et al. (2008) Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Annals of Oncology* 19: 1187–94.
 83. Heys S. D., Hutchypeon A. W., Sarkar T. K. et al. (2002) On behalf of the Aberdeen breast group. Neoadjuvant Docetaxel in breast cancer: 3-year survival results from the Aberdeen trial. *Clin Breast Cancer Suppl* 3 (suppl): 69–74.
 84. Holmgren L., O'Reilly M., Folkman J. (1995) Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nat Med* 1: 149–53.
 85. Hortobagyi G. N., Buzdar A. U. (1991) Locally advanced breast cancer: a review including the M. D. Anderson experience. In: Ragaz J., Ariel I. M., eds. *High-risk breast cancer*. Berlin: Springer-Verlag 382.
 86. Hortobagyi G. N. (1994) Multidisciplinary management of advanced primary and metastatic breast cancer {review}. *Cancer (suppl)*: 416–23.
 87. Hortobagyi G. N. and Green M. (2003) Neoadjuvant Chemotherapy for Operable Breast Cancer. *Abstr Hematol Oncol* 6(1): 3–5.
 88. Hudis C. A. (1999) The current state of adjuvant therapy for breast cancer: focus on paclitaxel. *Semin Oncol* 26 (Suppl 2): 1–5.
 89. Hynes N. E., Stern D. F. (1994) The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 1198: 165–84.
 90. Hutchins L., Green S., Ravdin P. et al. (1998) CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative patients. *Proc ASCO* 17: 1a, Abstr. 2.
 91. Jacquillat C., Weil M., Auclerc G. et al. (1997) Neoadjuvant chemotherapy in the conservative management of breast cancers – study on 205 patients. In: Jacquillat C., Weil M., Khayat D., eds. *Neoadjuvant chemotherapy*. London: John Libbey 1086.
 92. Jarvinen T. A. H., Tanner M., Barlund M. et al. (1999) Characterization of topoisomerase IIa gene amplification and deletion in breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 26: 142–50.
 93. Jeruss J. S. et al. (2008) Combined Use of Clinical and Pathologic Staging Variables to Define Outcomes for Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol* 26: 246–52.
 94. Joinsuu H. (2001) Treatment of locally advanced and metastatic breast cancer. In: R. L. Souhami, I. Tannock, P. Hohenberger, J.–C. Horiot. eds. *Oxford Textbook of Oncology*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press 1775.
 95. Jones R. L., Smith I. E. (2006) Neoadjuvant treatment for early-stage breast cancer: Opportunities to assess tumour response. *Lancet Oncol* 7: 869–74.
 96. Kaufmann M. et al. (2005) Preoperative (neoadjuvant) systemic treatment of breast cancer. *The Breast* 14: 516–81.
 97. Kaufmann M., Hortobagyi G. N., Goldhirsch A. et al. (2006) Recommendation from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: An update. *J Clin Oncol* 24: 1940–9.

98. Kaufmann M., von Minckwitz G. et al. (2007) Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. *Ann Oncol* 18: 1927–34.
99. Kim S.-J., Kim S.-K., Lee E. et al. (2004) Predictive value of (18 F) FDG PRT for pathological response of breast cancer to neo-adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 15: 1352–7.
100. Kudaba I., Svjatova V., Šneiders U., Bērziņš J. (2001) Molekulārie marķieri un to loma krūts vēža slimnieču ārstēšanā (c-erbB-2, p53, Bcl-2, CD44, Ki67, PCNA, ER, PgR) (Imūnķīmiskie pētījumi). *Acta Oncologica Latviensia* 1-2(5): 3–16.
101. Kuerer H., Newman L., Smith T. et al. (1999) Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumour and axillary lymph node response to doxorubicin – based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 17: 460–9.
102. Lara F., Ramirez M., Guevara A. et al. (1997) Neoadjuvant Taxol in stage III breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16: 179a.
103. Latvian Cancer Registry. 2001, 2003, 2005.
104. Lau R., Grimson R., Sansome C., Tornos C. (2001) Low level of cell cycle inhibitor p27kip1 combined with high levels of Ki-67 predict shortened disease free survival in T1 and T2 invasive carcinomas. *Int J Oncol* 18 (1), 17–23.
105. Lebowitz P. F., Eng-Wong J., Swain S. M. et al. (2004) A phase II trial of neoadjuvant docetaxel and capecitabine for locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 10: 6764–9.
106. Lonning P. E. (2007) Breast cancer prognostication and prediction: are we making progress? *Annals of Oncology* 18 (Supplement 8): viii3–viii7.
107. Mamounas E. P., Bryan J., Lembersky B. C. et al. (2003) Paclitaxel (T) following doxorubicine/ cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 976–83.
108. Mamounas E. P. (2005) Continuing evolution in breast cancer surgical management. *J Clin Oncol* 1603–6.
109. Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. (2003) TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients, BCIRG 001, 55 months follow up. Presented at the 26 th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 3.
110. Mathew J. et al. (2009) Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: A review of the literature and future directions. *EJSO* 35: 113–22.
111. Mathieu M.-C., Rouzier R., Llombart-Cussac A. et al. (2004) The poor responsiveness of infiltrating lobular breast carcinomas to neoadjuvant chemotherapy can be explained by their biological profile. *Eur J Cancer* 40: 342–51.
112. Matteis A. D., Nuzzo F., D’Aiuto G. et al. (2002) Docetaxel plus epidoxorubicin as neoadjuvant treatment inpatients with large operable or locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 94: 895–901.
113. Mauri D., Pavlidis N., Ioannidis J. P. (2005) Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 97: 188–94.
114. Mieog J. S. D., van der Hage J. A., van de Valde C. J. H. (2007) Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 94: 1189–200.

115. Minckwitz G. (2008) Preoperative therapy: what, when and for whom? *Annals of Oncology* 19 (Supplement 5): v113–v116.
116. Misset J. L., di Palma D., Delgado M. et al. (1996) Adjuvant treatment of node-positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil and vincristine versus CMF: final report after a 16-year median follow-up duration. *J Clin Oncol* 14: 1136–45.
117. Moliterni A., Tarenzi E., Capri G. et al. (1997) Pilot study of primary chemotherapy with doxorubicin plus paclitaxel in women with locally advanced or operable breast cancer. *Semin Oncol* 24 (5 Suppl 17): S17–110, S17–14.
118. Mumtaz H., Hall-Craggs M. A., Davidson T. et al. (1997) Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *Am J Roentgenol* 169: 417–24.
119. Mundinger A. et al. (2008) Breast ultrasound update. *EJC* Vol. 6, No. 7: 19–22.
120. Nabholz J. M., Riva A. (2001) Taxane/anthracycline combinations: setting a new Standard in breast cancer. *Oncologist* 6 (suppl 3): 5S–12S.
121. National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch. SEER Program public use data tapes 1973–1998, November 2000 Submission. Issued: April 2001.
122. Norton L. (1999) Current status of systemic adjuvant therapy in the United States. The third Pan-European interactive forum. New strategies on the management of breast cancer, Abstract, 12–14.
123. Oken M. M., Creech R. H., Tormey D. C., Horton J., Davis T. E., McFadden E. T., Carbone P. P. (1982) Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 5: 649–55.
124. O’Leary J., Volm M. et al. (1998) Taxanel in adjuvant and neoadjuvant therapies for breast cancer. *Oncology* 112. {suppl 1: 23–25}.
125. Parkin D. M. et al. (2007) Cancer incidence in five continents, Vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155, Lyon, France IARC Press, 2002; Ferlay J. et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 18: 581–92.
126. Parkin D. M. et al. (2002) Cancer incidence in five continents, vol. VIII. IARC Scientific Publications No. 155, Lyon, France IARC Press.
127. Partridge S. C., Gibbs J. E., Lu Y. et al. (2002) Accuracy of MR imagine for revealing residual breast cancer in patoents WHO have undergone neoadjuvant chemotherapy. *Am J Roentgenol* 179: 1193–9.
128. Partridge S. C., Gibbs J. E., Lu Y. et al. (2005) MRI Measurements of Breast Tumor Volume Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy and Recurrence-Free Survival. *Am J Roentgenol* 184 (6): 1774–81.
129. Perez E. A., Rowland K. M., Suman V. J. et al. (2003) Efficacy and tolerability of two schedules of paclitaxel, carboplatin and trastuzumab in women with HER2 positive metastatic breast cancer: A North Central Cancer Treatment Group randomized phase II trial. *Breast Cancer Res Treat* 82 (suppl 1): S47.
130. Perez E. A. (1999) Paclitaxel plus non-anthracycline combinations in metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 26 (Suppl 2): 21–26.
131. Perez E. A. et al. (2006) HER2 testing by local, central and reference laboratories in specimens from the North Central Cancer Treatment Group N9831 intergroup adjuvant trial. *J Clin Oncol* 24: 3032-3038

132. Piccart-Gebhart M. J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353 (16): 1659–72.
133. Piccart M. J., Lohrisch C., Duchateau L. et al. (2000) Taxanes in the adjuvant treatment of breast cancer: Why not yet. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30: 88–95.
134. Piccart M. J. et al. (2001) The predictive value of HER2 in breast cancer. *Oncology* 61 (suppl. 2): 73–82.
135. Pinto A. E. et al. (2001) C-erb-2 oncoprotein overexpression identifies a subgroup of estrogen receptor positive (ER+) breast cancer patients with poor prognosis. *Ann Oncol* 12 (1): 55–533.
136. Poddubnaya I., Letjagin V., Ognerubov N. (1993) Cancer Research Center of RAMS R. Neoadjuvant chemotherapy in the complex treatment of local advanced mammae cancer. Proceedings of the Biennial Meeting of the International Association of Breast Cancer Research, Banff, Canada, April 25–28.
137. Portera C. S. et al. (2008) Neoadjuvant Chemotherapy: A Step Closer to Individualized Therapy. *J Clin Oncol* 26 (5): 786–90.
138. Pouillart P., Fumoleau P., Romieu G. et al. (1999) Final result of a phase II randomized, parallel study of doxorubicin/cyclophosphamide (AC) and doxorubicin/Taxol (paclitaxel) (AT) as neoadjuvant treatment of local-regional breast cancer {Abstract}. American Society of Clinical Oncology 35th Annual Meeting in Atlanta, 275.
139. Purkalne G. et al. Prognostisko faktoru nozīme primāra krūts vēža ārstēšanā. *Latvijas Universitātes Raksti. Medicīna* 668: 159–67.
140. Ravdin P. (1997) Prognostic factors in breast cancer. In: G. Bonadonna, G. Hortobagyi, M. Gianni (ed.) *Breast cancer, United Kingdom: Martin Dunitz Ltd* 35–55.
141. Rodriguez-Lescure A. et al. (2004) Multicenter, randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for axillary positive breast cancer (APBC) comparing 6 cycles (cy) of FEC followed by 8 weekly paclitaxel (T) administrations: Safety analysis of GEICAM 9906 trial. *J Clin Oncol* 22 (14S): 596.
142. Rouzier R., Extra J., Klijanienko J. et al. (2002) Incidence and prognostic significance of complete axillary downstaging after primary chemotherapy in breast cancer patients with T1 to T3 tumours and cytologically proven axillary metastatic lymph nodes. *J Clin Oncol* 20: 1304–10.
143. Rouzier R., Pusztai L., Delaloge S. et al. (2005) Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 8331–9.
144. Sakorafas G. H. (2001) Breast cancer surgery. *Acta Oncologica* 40, No 1, 5–18.
145. Schabel F. M. (1975) Concepts for systemic treatment of micrometastases. *Cancer* 35 (1): 15–24.
146. Schwarz-Dose J. et al. (2008) Monitoring Primary Systemic Therapy of Large and Locally Advanced Breast Cancer by Using Sequential Positron Emission Tomography Imaging With (18 F) Fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 27: 535–41.
147. Segara D. et al. (2007) Does MRI predict pathologic tumor response in women with breast cancer undergoing preoperative chemotherapy. *J Surg Oncol* 96 (6): 474–80.

148. Singh L., Wilson A. J., Baum M. et al. (1988) The relationship between histological grade, oestrogen receptor status, events and survival at 8 years in the NATO ("Norvadex") trial. *Br J Cancer* 57: 612–4.
149. Singletary E. (2000) Techniques of surgery. In: *Diseases of the breast*, 2nd edition, Harris J. R. (ed.) Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 577–88.
150. Singletary S. E., Allred C., Ashley P. et al. (2002) Revision of the American Joint Committee on cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 3628–36.
151. Slamon D., Leyland-Jones B., Shak S. et al. (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 344: 783–92.
152. Slamon D. (1999) Biologic approaches to managing advanced breast cancer. *Cancer control* 6, No. 5, 7–11.
153. Slamon D. (2000) Proceedings EL 003, 26.
154. Slamon D. J., Clark G. M., Wong S. G. et al. (1987) Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene. *Science* 235, 177–82.
155. Spielmann M., Roshe H., Humblet Y. et al. (2007) 3-year follow-up of trastuzumab following adjuvant chemotherapy in node positive HER2-positive breast cancer patients: results of the PACS-04 trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium*.
156. Steger G. G. et al. (2007) Pathologic complete response with six compared with three cycles of neoadjuvant epirubicin plus docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor in operable breast cancer: results of ABSCG-14. *J Clin Oncol* 25 (15): 2012–8.
157. Symmans W. F. et al. (2007) Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 25 (28): 4414–22.
158. Tan S. M., Cheung K. L., Willsher P. C., Blamey R. W., Chan S. Y., Robertson J. F. R. (2001) Locally advanced primary breast tumour: medium term results of a randomised controlled trial of multimodal therapy versus initial hormone therapy. *Eur J Cancer* 37: 2331–8.
159. Teibe U., Berķis U. (2001) *Varbūtību teorijas un matemātiskās statistikas elementi medicīnas studentiem*. Rīga, LV, AML/RSU.
160. The American College of Surgeons, Commission on Cancer, Chicago, IL, Report 1982.
161. Therasse P. et al. (2003) Final results of randomized Phase III trial comparing cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil with a dose intensified epirubicin and cyclophosphamide + filgrastim as neoadjuvant treatment in locally advanced breast cancer: An EORTC-NCIC-SAKK multicenter study. *J Clin Oncol* 21: 843–50.
162. Thomas E., Holmes F. A. et al. (2004) The Use of Alternative, Non-Cross-Resistant Adjuvant Chemotherapy on the Basis of Pathologic Response to a Neoadjuvant Doxorubicin-Based Regimen in Women With Operable Breast Cancer: Long-Term Results From a Prospective Randomized Trial. *J Clin Oncol* 22: 2294–2302.
163. Thor A. D., Berry D. A., Budman D. R. et al. (1998) CerbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph – node positive, hormone receptor-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 90: 1346–60.
164. Touboul E., Lefranc J. P., Blondon J. et al. (1922) Multidisciplinary treatment approach to locally advanced noninflammatory breast cancer using chemotherapy and radiotherapy with or without surgery. *Radiother Oncol* 25: 167.

165. Tusquets I. et al. (2007) The Use of Taxanes in the Neoadjuvant Treatment of Breast Cancer: A Review of Randomized Phase II/III Trials. *Clinical Breast Cancer* 7, No. 10, 764–74.
166. Van der Hage J. A., van der Hage C. J. H., Julian J. et al. (2001) Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European organization for research and treatment of cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 19: 4224–37.
167. Viani G. A. et al. (2007) Adjuvant trastuzumab in the treatment of HER-2 positive early breast cancer: a metaanalizes of published randomized trials. *BMC Cancer* 7: 153.
168. Vikmanis U., Bērziņš A., Leja D. (1997) Breast conserving operations, prognostic factors and life quality. *J Radiol and Oncol* 31, 1103–6.
169. Vikmanis U. (1999) *Krūts vēzis*. Orion: Rīga 96.
170. Vogel C. L., Cobleigh M. A., Tripathy D. et al. (2002) Efficacy and safety of trastuzumab as a single agend in first-line therapy treatment of HER2 overexpressing netastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 20: 719–26.
171. Von Minckwitz G., Blimher J. U., Raab G. et al. (2005) In vivo chemosensitivity adapter preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer. The GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 16 (1): 56–63.
172. Winer E. P., Morrow M., Osborne C. K., Harris J. R. (2001) Malignant tumours of the breast. In: DeVita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A., eds. *Cancer: Principles&Practice of Oncology* 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins 1651–1717.
173. Wintzer H., Zipfel I., Schulte-Monting J. et al. (1991) Ki-67 immunostaining in human breast cancer and its relationship to prognosis. *Cancer* 67, 421–8.
174. Wolff A. C., Davidson N. E. (2002) Preoperative therapy in breast cancer: Lessons from the treatment of locally advanced disease. *Oncologist* 7: 239–45.
175. Wolff A. C., Berry D. (2008) Research Issues Affecting Preoperative Systemic Therapy for Operable Breast Cancer. *J Clin Oncol* 26: 806–13.
176. Wolmark N. (2007) NCI Consensus Meeting on PST, Bethesda (oral communication).
177. Wolmark N., Wang J., Mamounas E. et al. (2001) Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: Nine year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 30: 96–102.
178. World Health Organisation Facts and Figures. Accessed 1 February 2007. URL: <http://www.who.int>
179. Yamauchi H., Stearns V., Hayes D. F. (2001) When is a tumor marker ready for prime time? A case study of c-erbB as a predictive factor in breast cancer. *J Clin Oncol* 19 (8), 2334–56.
180. Yang S. H. et al. (2008) Breast conservation therapy for stage I or stage II breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Oncology* 19: 1039–44.
181. Yarden Y., Baselga J., Miled D. (2004) Molecular approach to Breast cancer treatment. *Semin Oncol* 31: 6–13.