

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

**MAGNĒTISKĀS REZONANSES UN  
PATOHIŠTOLOĢISKĀS IZVĒRTĒŠANAS  
SALĪDZINOŠS PĒTĪJUMS KRŪTS DZIEDZERA  
AUDZĒJA PACIENTĒM**

DIPLOMDARBS

Autors: **Juris Āboliņš**

Studenta apliecības nr.: ja10055

Darba vadītājs: prof. Dr. med. Sergejs Isajevs

Rīga 2021

## SATURS

Kopsavilkums .....	3
Ievads .....	7
1. Literatūras apskats .....	8
1.1. Krūts audzēja epidemioloģija .....	8
1.2. Riska faktori .....	9
1.3. Krūts dziedzera normālā anatomija .....	10
1.4. Krūts dziedzera pārmaiņas grūtniecības laikā .....	12
1.5. Krūts dziedzera izmaiņas dzīves laikā .....	13
1.6. Krūts dziedzera izmaiņas pēc krūts implantācijas .....	14
1.7. Krūts audzēja diagnostikas metodes .....	15
1.7.1. BI-RADS skala .....	17
1.7.2. Tievās adatas aspirācijas biopsija .....	18
1.7.3. CORE biopsija .....	19
1.8. Krūts audzēju patohistoloģiskā klasifikācija .....	20
1.8.1. Labdabīgi krūts veidojumi .....	20
1.8.2. Ļaundabīgi krūts veidojumi .....	21
1.8.3. Audzēja histoloģiskās diferencācijas pakāpe .....	23
1.8.4. Molekulārā klasifikācija .....	24
2. Materiāli un metodes .....	25
3. Rezultāti .....	26
3.1. Krūts veidojumu histoloģiskās izmeklēšanas salīdzinājums ar BI-RADS .....	27
3.2. Imūnhistoķīmija .....	28
4. Diskusija .....	35
5. Secinājumi .....	38
Pateicības .....	39
Literatūra .....	40

## KOPSAVILKUMS

**Ievads.** Ar katru gadu krūts vēža incidence pieaug arī gados jaunām sievietēm. Lai diagnosticētu krūts vēzi, ir jāveic gan radioloģiskā, gan patohistoloģiskā izmeklēšana. Magnētiskas rezonanses (MR) rezultāts ir atkarīgs no precīzas iegūto datu interpretācijas. Bieži vien diagnozes precizēšanai ir nepieciešama arī ārsta patologa slēdziens.

**Pētījuma mērķis.** Noskaidrot, vai, izmantojot tikai MR krūts izmeklēšanā, ir iespējams precīzi diagnosticēt labdabīgu vai ļaundabīgu krūts veidojumu, nepielietojot biopsiju.

**Materiāli un metodes.** Retrospektīvs šķērsriezuma pētījums tika veikts Rīgas Austrumu Klīniskās universitātes slimnīcā. Pētījumā tika iekļautas 100 patientes ar krūts vēzi. No Latvijas Onkoloģijas centra arhīvu datiem tika izmantoti MR apraksti par krūts dziedzeru malignitātes riska standartizēto novērtēšanas sistēmu (BI-RADS) un no Patoloģijas Centra ieguva biopsiju patohistoloģiskos slēdzienus laika posmā no 2018. līdz 2020. gadam. Pētījumā tika salīdzināta BI-RADS atrade ar patohistoloģisko slēdzienu. Datu statistiskai analīzei tika izmantots *Microsoft Office Excel 2016* un *IBM Statistical Package for Social Scientists (SPSS) 26.0*.

**Rezultāti.** Pētījumā tika iekļautas 100 patientes vecumā 22 - 91 gadiem (mediānais vecums 56.50 gadi). Pēc MR slēdziena 39 pacientēm (39.0%) bija aprakstītas izmaiņas labajā krūtī, 46 (46.0%) kreisajā krūtī, bet izmaiņas abās krūtīs novēroja 15 (15%) pacientēm. Izvērtējot veidojuma anatomisko lokalizāciju, visbiežāk (73.0%) veidojums bija lokalizēts krūts dziedzerī (*gl.mammae*).

Pēc BI-RADS labdabīgi veidojumi bija 21 pacientei (22.8%), bet ļaundabīgi 71 (77.2%). Patohistoloģiskā izmeklēšana tika veikta 88 (88.0%) pacientēm, no kurām karcinoma *in situ* tika pierādīta 8 (8.0%), 49 invazīva duktāla karcinoma (49.0%), invazīva lobāra karcinoma 4 (4.0%) pacientēm, bet audi ar fibrozi bija 16 pacientēm (16.0%). Tika noteikta statistiski ticama asociācija starp BI-RADS atradi un patohistoloģisko slēdzienu, un imūnhistoķīmiju-estrogēnu receptoru (ER), progesteronu receptoru (PR), monoklonālo antivielu Ki-67 un cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 (HER2) ekspresiju ( $p < 0.001$ ). Visiem respondentiem ar histoloģiski pierādītu ļaundabīgu veidojumu BI-RADS atrade bija ļaundabīga.

**Secinājumi.** MR BI-RADS skala atbilst ļaundabīga krūts vēža patohistoloģiskajam aprakstam.

**Atslēgvārdi.** Krūts vēzis, BI-RADS, magnētiskā rezonanse, patohistoloģiskā izvērtēšana.

## SUMMARY

### MAGNETIC RESONANCE AND PATHOHISTOLOGICAL EVALUATION COMPARATIVE STUDY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

**Author:** Juris Āboliņš

**Scientific supervisor of the research:** prof.dr.med. Sergejs Isajevs

**Introduction.** The incidence of breast cancer each year is increasing among young women. To diagnose breast cancer, both radiological and pathohistological examinations must be performed. The result of magnetic resonance imaging (MRI) depends on the exact interpretation of the obtained data. Often, the conclusion of a pathologist is also necessary to clarify the diagnosis.

**The aim of the study.** Find out whether breast benign and malign formations can be diagnosed without biopsy using MRI breast examination only.

**Materials and methods.** A retrospective cross-sectional study at Rigas East Clinical University hospital was performed. 100 patients with breast cancer were included. MRI descriptions of the Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) from the archives of the Latvian Oncology Centre and pathohistological conclusion from Centre of Pathology were used between 2018 and 2020. The findings of BI-RADS and pathohistological findings were compared.

*Microsoft Office Excel 2016* and *IBM Statistical Package for Social Scientists (SPSS) 26.0* were used for data statistical analysis.

**Results.** 100 women with age range 22-91 years (median-56.60 years) were included. Changes in the right breast were observed in 39 patients (39.0%), 46 (46.0%) in the left breast, but changes in both breasts were observed in 15 (15%) patients. 73.0% of cases the breast formation was localized in the mammary gland (*gl.mammae*). According to BI-RADS, benign formations in 21 (22.8%) and malignant in 71 patients (77.2%) were observed. The pathohistological examination was performed in 88 (88.0%) patients and results were following: in 8 (8.0%) carcinoma *in situ*, in 49 invasive ductal carcinoma (49.0%), in 4 (4.0%) invasive lobar carcinoma while tissues with fibrosis were in 16 patients (16.0%). There were statistically significant associations between BI-RADS findings and pathohistological conclusion and immunohistochemistry- expression of estrogen receptors (ER), progesteron receptors (PR), monoclonal antibody Ki-67 and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) ( $p < 0.001$ ).

The finding of BI-RADS was malignant in all respondents with histologically proven malignancies.

**Conclusions.** MRI BI-RADS score findings are similar to pathohistological findings of breast cancer.

**Keywords:** Breast cancer, BI-RADS, magnetic resonance, pathohistological findings.

## SAĪSINĀJUMI

- ATM – (angļu v. ataxia telangiectasia mutated ) – mutēta proteīnkināze
- BRCA 1 – (angļu v. breast cancer gene 1 ) – krūts vēža pirmais (1.) gēns
- BRCA 2 – (angļu v. breast cancer gene 2 ) – krūts vēža otrais (2.) gēns
- BI-RADS – (angļu v. Breast Imaging Reporting and Data System ) – krūts dziedzeru malignitātes riska standartizēta novērtēšanas sistēma
- CDH1E – kadherīnu kodējošais gēns
- CT – datortomogrāfija
- ER – estrogēna receptors
- FISH – fluorescences *in situ* hibridizācija
- Grade – audzēja diferenciācijas histoloģiskā pakāpe
- HER-1 – (angļu v. human epidermal growth factor receptor 1) – cilvēka epidermālā augšanas faktora receptors 1
- HER-2 – (angļu v. human epidermal growth factor receptor 2) – cilvēka epidermālā augšanas faktora receptors 2
- Ki-67 – (angļu v. monoclonal antibody Ki-67 ) monoklonālā antiViela Ki-67
- ĶMI – ķermeņa masas indekss
- MG – mammogrāfija
- MR – magnētiskā rezonanse
- PR – progesterona receptors
- Pd – protonu densitāte
- p53 – (angļu v. tumor protein 53 ) – tumoru supresora proteīns 53
- PVO – Pasaules Veselības Organizācija
- SPKC – Slimību profilakses un kontroles centrs
- T1 – (angļu v. tissue-specific spin-lattice relaxation time ) – audu specifiskais spinu gareniskās relaksācijas laiks
- T2 – (angļu v. tissue-specific spin-spin relaxation time ) – audu specifiskais spinu šķērsvirziena relaksācijas laiks
- TAA – tievās adatas aspirācija
- TP53 – tumoru supresora gēns 53
- USG – ultrasonogrāfija

## IEVADS

Krūts audzējs ir viens no biežākajiem ļaundabīgajiem audzējiem sievietēm. Pasaulē krūts audzēja incidence pieaug ar katru gadu. Kopumā krūts audzējs sieviešu vidū tiek diagnosticēts arvien vairāk. 2020. gadā pasaulē krūts vēža incidence pārsniedz plaušu vēzi, attiecīgi 11.7% krūts vēzis un 11.4% plaušu vēzis (Sung *et al.*, 2021). Latvijā jauno krūts vēža gadījumu skaits 2020. gadā starp abiem dzimumiem visās vecuma grupās bija 1263 (10.2%). Pēc Pasaules Veselības Organizācijas (PVO) datiem Latvijā jauno krūts vēža gadījumu skaits 2020. gadā starp abiem dzimumiem visās vecuma grupās bija 1263 (10.2%).

Tā kā pasaulē onkoloģisko slimību skaits pieaug, Eiropas Parlamenta Galveno Zinātnisko padomnieku grupa Briselē 2021.gada 3.februārī izstrādāja plānu cīņā ar onkoloģiskām saslimšanām. Tā mērķis ir piesaistīt zinātni jaunu tehnoloģiju un genoma, un ģenētisko izmeklējumu izstrādāšanai onkoloģisko slimību diagnosticēšanai un ārstēšanai. Advancētas tehnoloģijas, metodes krūts vēža skrīningam, kā arī atjaunotas datu ievākšanas un uzraudzības sistēmas samazinātu onkoloģisko gadījumu skaitu. Plānā iekļauts arī riska faktoru izvērtēšana, kas patoģenētiski ietekmē onkoloģiskās slimības attīstības varbūtību.

**Darba mērķis:** Noskaidrot, kāda ir magnētiskās rezonanses specifitāte un sensitivitāte krūts veidojumu diagnostikā, labdabīgo un ļaundabīgo procesu diferenciāldiagnostikā.

### **Darba uzdevumi:**

1. Izmantojot Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas centra arhīvu datus par pacientiem ar krūts audzēju, analizēt krūts dziedera MR izmeklējuma rezultātus;
2. Izmantojot Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Patoloģijas Centra arhīva datus, analizēt krūts dziedera labdabīgu un ļaundabīgu audzēju morfoloģisko ainu, kā arī ļaundabīgā krūts dziedera audzēja imūnhistoķīmiskos rezultātus;
3. Analizēt savstarpējās saistības starp krūts dziedera MR izmeklējuma un morfoloģiskās un imūnhistoķīmiskās izmeklējuma datiem un veikt datu korelatīvu analīzi.

**Darbahipotēze:** MR izmeklējumu rezultāti cieši korelē ar krūts dziedera audzēja morfoloģiskajiem rādītājiem.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

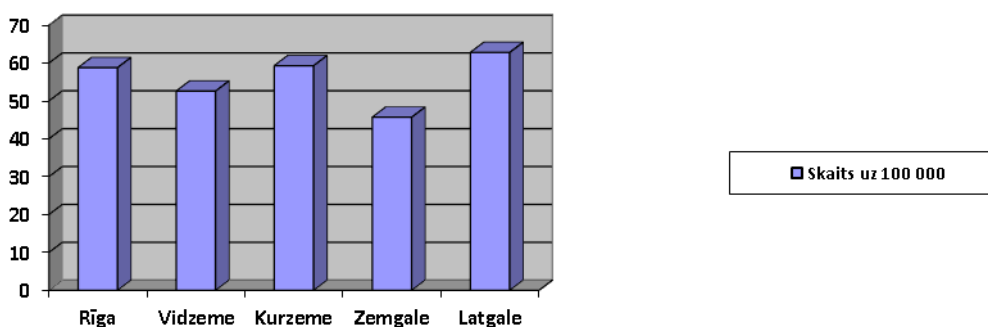
## 1.1. Krūts audzēja epidemioloģija

2021. gadā Globāla audzēja Statistika (Global Cancer Statistics) ziņo, ka krūts audzējs tiek uzskatīts par vienu no biežāk diagnosticētajiem vēžiem sieviešu populācijā. 2020. gadā 27 Eiropas valstīs tika reģistrēti vairāk kā 355 000 krūts vēža gadījumi, veidojot 13.3% no visiem diagnosticēto vēžu gadījumiem. Nāves gadījumi no krūts vēža Eiropas valstīs veido 7.3%

(Cancer Incidence and Mortality in EU-27 Countries, n.d., 2020).

PVO datiem, Latvijā 2020. gadā sievietēm bija reģistrēti 1263 jauni krūts vēža gadījumi, kas veido 20.6% no visiem jaunajiem vēža gadījumiem (6141 gadījumi). Kopējā mirstība sakarā ar krūts dziedzera audzēju bija 443 gadījumi. Krūts vēzis Latvijā ir otrs biežākais nāves iemesls pēc plaušu vēža (856 pacienti gadā). Piecu gadu sagaidāmā prevelance ir 4968 pacientu visos vecumos.

Pēc Slimību profilakses un kontroles centra (SPKC) datiem, statistisks pacientu gadījumu procentuālais sadalījums pa Latvijas reģioniem uz 100 000 iedzīvotāju, kam 2017. gadā diagnosticēts krūts vēzis, ir sekojošs: Rīga – 58.8, Vidzeme – 52.6, Kurzeme – 59.3, Zemgale – 45.7, Latgale – 62.8 (skat. 1.1. attēlu).



1.1. attēls. Diagnosticēto krūts vēža skaita sadalījums pa Latvijas reģioniem

Kopumā Eiropas Savienībā krūts vēža mirstības skaits ir samazinājies no 17.9 uz 100 000 iedzīvotāja skaita uz 13.4 uz 100 000. Mirstības samazināšanos pamato ar agrīnu krūts vēžu diagnosticēšanu sievietēm vecumā grupā no 20 līdz 49 gadiem. 2020.gadā bija prognozēts, ka no krūts vēža mirstības varētu izvairīties 32 500 sieviešu (Carioli *et al.*, 2017).

## 1.2. Riska faktori

Krūts vēža riska faktori nav vēl pilnībā izpētīti, bet liela nozīme ir ģenētiskām mutācijām. Kā vienu no tiem var minēt tumora supresorproteīnu p53, kurš ir atbildīgs par šūnas apoptozes procesu un kas nepieļauj tālāku nekontrolētu šūnu proliferāciju un dalīšanos (Ghaleb *et al.*, 2020).

Riska faktoros var iedalīt divas grupas-nemodificētie un modificētie. Pie nemodificētiem riska faktoriem pieder:

- sieviešu dzimums tas veido lielāko kumulatīvo skaitu krūts vēža gadījumā;
- vecums cilvēkam novecojot pieaug arī onkoloģisko slimību varbūtība. Sievietēm vecuma grupā no 50 līdz 69 gadiem ir lielākais risks saslimt ar krūts vēzi. Pēdējie pētījumi uzrāda, ka krūts vēzis ar vien biežāk tiek diagnosticēts gados jaunām sievietēm vecumu grupā no 20 līdz 49 gadiem (Matkowski *et al.*, 2020);
- ģimenes anamnēze- ja kādam no pirmās pakāpes radniekiem bijis olnīcu vai krūts ductāla vai lobāra karcinoma in situ;
- ģenētiskās mutācijas-saistība ar krūts un olnīcas vēža attīstību sievietēm, kurām ir mutācijas tādos gēnos kā BRCA1 un BRCA2, TP53, ATM, CDH1;
- hormonālās izmaiņas-agrīna menarhes sākšanās 11 gadu vecumā vai arī vēlīna menopauze pēc 60 gadu vecuma, augsts endogēno estrogēnu un testosterona hormonu līmenis;
- dzīves anamnēze-jonizējošu staru ietekme krūškurvja vai kakla daļā onkoloģisko slimību ārstēšanas rezultātā.

Modificētie riska faktori, kurus var ietekmēt, ir:

- aptaukošanās-ķermeņa masas indekss (KMI) ir lielāks par 25 kg/m<sup>2</sup> (Picon-Ruiz *et al.*, 2017);
- pirmā grūtniecība pēc 35 gadu vecuma, nav veikta ekskluzīvā barošana;
- tabakas un alkohola izstrādājumu lietošana paaugstina risku onkoloģisku slimību attīstībā (American Cancer Society, 2019).

### 1.3. Krūts dziedera normālā anatomija

Embrijam pirmā mēneša beigās sāk veidoties krūts dziedera struktūras abās piena līnijās. To veido ektodermas šūnas, kas pavedienu veidā ieaug mezenhīmā. Katrs pavediens ir aizmetnis atsevišķam piena dziedzerim un ir uzskatāms par sievietes dzimumsistēmas orgānu. Viena krūts dziedzeri veido apvienoti 15-25 atsevišķi dziedzeri, kas veido daiviņas un piena vadu. Attīstības etapā pavedieni zarojas, bet ap dzimšanas laiku tajos rodas dobumi.

Līdz pubertātei krūts dziedzeri ir nepilnīga zarota izvadu sistēma bez sekretorām daļām. Meitenēm ar pubertātes iestāšanos krūts dziedzeri pilnveidojas un ir pakļauti hormonu cikliskām pārmaiņām, bet sekrētu tomēr neizstrādā. Zēniem krūts dziedzeri saglabājās kā rudiments. Krūts areolas epidermas pigmentācija norit pubertātes vecumā. Krūts zirnīša virsotnē atveras piena dziedera izvadi. Starp atsevišķiem krūts dziedzeriem ir saistaudi ar taukušūnām. Sieviete sākoties menstruācijām, cikla otrajā pusē, kad ovulācija ir notikusi, progesterona, luteinizētāj hormona (LH) ietekmē piena dziedzeri pieaug un piebriest (Dālmane, 2004).

Krūts ir pāra orgāns, un tas ir atrodams krūškurvja priekšējā sienā, ko viedo krūšu kauls, pie kura piestiprinās septiņi ribu pāri. Laterālo sienu pa lineā axillaris anterior veido lielais krūšu muskulis (*m.pectoralis major*), krūts augšējo robežu veido trešā riba, bet apakšējo sestā riba. Krūts izmērs un forma ir ģenētiski determinēti. Tā var būt hemisfēriska, koniska, bumbiervieda vai saplacināta. Krūts pamatne ir vērsta uz krūškurvja pusi. Tās izmērs ir aptuveni 10-12 cm, bet galotne 5-7 cm, kur atrodas krūts areolas un zirnīša komplekss. Galvenā krūts audu daļa parasti tiek lokalizēta tās augšējā ārējā kvadrantā. Tas ir kvadrants, kur biežāk saistīts ar krūts vēzi un krūts labdabīgiem veidojumiem.

Krūts areolas un zirnīša komplekss atrodas starp ceturto un piekto ribi, to stāvoklis ir ļoti atšķirīgs, atkarīgs no krūts formas un izmēra. Komplekss izmērs ir 3-4 cm diametrā. Normā tas atrodas krūts virsotnes galā un ir novietots centrāli. Pats krūts zirnītis un areolas sastāv no keratinizēta daudzkārtainā plakanā epitēlija, kurā novietoti melanocīti kas piešķir ādai tumšāku krāsu. Āda ir nedaudz sakrunkota, bez matiņiem. Krūts zirnītis atrodas areola vidū, un veido krūtsgalu. Krūts piltuves pamatnes sienu norobežo *fascia clavipectoralis*, kura sevī ietver *ligamentum suspensorium axillae*, *m.pectoralis minor*, seko *m.pectoralis major*, ko nosedz *fascia pectoralis (lamina profunda)*, kam seko retromammāra telpa, kuru var izmanto krūts implantu ievietošanā. Retromammāro telpu no priekšas nosedz *fascia superficialis (lamina interna)*, kas turpinās kā *fascia cervicalis*, kam tālāk seko krūts saistaudu stroma ar glandulacītiem, kas veido intralobulāro vadu galus, tauku šūnas un gludo miocītu kūlīši un

tauku dziedzerus krūts apikālā daļā. Šo visu stromas struktūru no ārpuses nosedz *fascia superficialis (lamina externa)*, kura ir cieši saistīta ar Kūpera saitēm, kas ieskauj visu krūts stromu, nosakot krūts formu un saglabājot to. Karcinomas gadījumā var samazināties Kūpera saišu garumus, rezultātā veidojoties ādas izmaiņām-citrona miziņa. Krūts dziedzera parenhīmu veido piena dziedzeri kopā ar fibroglandulāriem audiem un asinsvadiem, kas sadala parenhīmu 15-20 dziedzera daivās. Katra daiva sadalās vēl pa 20-40 mazākām daiviņām, vienu piena dziedzera daiviņu veido aptuveni 10-100 alveolocītiem, starp daiviņām atrodas taukaudi, limfauidi. Krūts dziedzeru veido intrerlobulārie izvadi, kuri sniedzas un atveras krūts zirnītī (Bistoni & Farhadi, 2015).

Krūts dziedzeru apasiņošanu nodrošina trīs artērijas. Iekšējā krūškurvja artērija apgādā ar asinīm aptuveni (60%), kura apasiņo krūts augšējo daļu, bet apakšējo krūts daļu apasiņo laterālās krūškurvja artērijas (30%) un (10%) iekšējās starpribu artērijās ceturtajā un piektajā ribstarpā. Minētās artērijas savstarpēji anastomozē pateicoties asinsvadu kolaterālēm, nogadājot asinis krūts dziļākajās struktūrās.

Venozo atzeci nodrošina virspusējās un dziļās vēnas, kas veido *plexus venosus areolaris*, kas atrodas krūts dziedzera stromā. Venozās asinis no krūts dziedzera nonāk starpribu, paduses un krūškurvja iekšējās dziļās un laterālās vēnās.

Krūts dziedzera somatisko un sensoro inervāciju nodrošina nervi, kuri atrodas C3, C4 muguras smadzeņu līmenī, kas piedalās pleca pinumu veidošanā, no kura atiet nelielas nerva šķiedras, kuras inervē krūts priekšējo un laterālo daļu, ka arī tuvāk esošie starpribu nervi. Mediālo krūts daļas inervāciju nodrošina sestās starpribas nerva zari, kas sākās C8-Th1 līmenī, kas krūts dziļumā sazarojās, veidojot subareolas nerva pinumu.

Limfas drenāža krūšu dziedzerī ir difūzi izvietota un ir variabla. Limfas cirkulācija sistēma audi izveido subepiteliālo limfātisko pinumu, kā arī subdermālo limfātisko pinumu, kuri savstarpēji savienoti ar subareolas limfātisko pinumu, izveidojot dziļo un virspusējo limfātisko audu sakopojumu. Krūts dziedzera dziļajiem limfātiskiem audiem limfa cirkulē uz paduses limfmezgliem, bet virspusēja limfas attece uz torokāliem limfātiskiem mezgliem. Paduses limfmezglu grupā ir aptuveni 20-30 limfātiskiem mezgliem, veidojot piecas limfātisko mezglu grupas. Paduses virsotnē atrodās apikālie limfātiskie mezgli. Tie uzņem aferentos limfadus no citām paduses bedrē izvietotiem limfmezgliem. Eferentie limfvadi no apikāliem limfmezgliem veido truncus subclavii, kas ieplūst ductus lymphaticus dexter vai ductus thoracicus (Bland *et al.*, 2018).

#### 1.4. Krūts dziedzera pārmaiņas grūtniecības laikā

Sievietes krūtis pirmajā grūtniecības trimestrī pakāpeniski izmainās estrogēnu, progesterona un prolaktīna hormonu ietekmē. Estrogēna ietekmē pieaug krūts dziedzera angiogēnēze, palielinot asins plūsmu, kā arī norisinās krūts dziedzeru proliferācija un krūts fibrolipamatozo audu substrāta samazināšanās, veicina krūšu apjoma palielināšanos. Progesterona ietekmē krūts lobulārās vienības uzsāk savu proliferāciju un estrogēna ietekmē krūts dziedzeru izvadkanālu intensīva izplatīšana krūts stromā.

Krūts strukturālās izmaiņas grūtniecības laikā un laktāciju ietekmē sarežģīta mijiedarbība starp vairākiem hormoniem, ieskaitot placentas hormonus, estrogēnu, progesteronu, prolaktīnu, glikokortikoīdus un oksitocīnu. Grūtniecības laikā krūtis palielinās, veidojoties jaunām krūts dziedzera daiviņām, kas galvenokārt veidotas no otrā un trešā tipa krūts dziedzera alveocītiem.

Hormonu prolaktīna un oksitocīna sekrēcija no hipofīzes mugurējās daļas grūtniecības vēlīnajā periodā uzsāk stimulēt pirmpiena sekrēciju no dziedzeriem, uzņemot nepieciešamās vielas no asinīm. Zīdīšanas laikā progesterona līmenis mātes asinīs samazinās, bet prolaktīna līmenis palielinās. Laktācijas periodā krūts dziedzeru alveolocītu acinusi paplašinās un izvadkanāli piepildās ar uzkrāto sekrētu (Ji Hoon Yu, Min Jeong Kim, 2013).

Labdabīgas krūts slimības saista ar fizioloģiskām pārmaiņām krūtī laktācijas periodā:

- sekretorā hiperplāzija, kas var izpausties grūtniecības laikā un barojot bērnu ar krūti. Veicot mamogrāfijas (MG) izmeklējumu, var konstatēt mikrokalcifikātus kuri ir fokāli novietoti krūts lobaros acinuos (Harvey *et al.*, 2003; Stucker *et al.*, 2000);
- krūts zirnīti, kurā atveras piena dziedzera izvadkanāli, var novērot asins izdalīšanos, kas ir nelielā daudzuma grūtniecības vai laktācijas periodā, bet tas nenotiek bieži. Tomēr to var izraisīt pat mazākā mehāniska stimulācija, jo asins plūsma krūtīs strauji palielinās grūtniecības trešajā trimestrī, un epitēlija šūnas, kuras nosedz krūts zirnīti, kļūst plānākas. Nelielu asiņainu izdalīšanos var novērot aptuveni 20% grūtniecības laikā un 15% no laktācijas periodā (Lafreniere, 1990);
- galactocēle ir labdabīgs veidojums, kas galvenokārt tiek atklāts pēc dažām nedēļām vai mēnešiem no brīža, kad sieviete pārtrauc krūts barošanu laktācijas laikā vai grūtniecības trešajā trimestrī. Krūts dziedzeru mioepitēlija šūnas vakualizē šķidrums saturu, kas ir līdzīgs laktātam, veidojot cistiskas izmaiņas krūts piena dziedzeru izvadkanāla galos (Son *et al.*, 2006).

## 1.5 Krūts dziedzeru izmaiņas dzīves laikā

Lielai daļai sieviešu dzīves laikā novērojamas krūts dziedzeru izmaiņas. Pēc pubertātes beigām krūts dziedzeris sasniedz savu strukturālo formu un lielumu, bet pilnīga krūts attīstība un diferenciācija līdz pirmajai grūtniecībai paliek nepilnīga. Krūts histoloģijā dominē, tā sauktie, pēc pubertātes nulles dzimuma krūtis ar primitīvām, samērā nediferencētām dziedzeru daiviņu struktūrām, kuras dēvētas par I tipa alveola daiviņām. Pēc grūtniecības krūtis satur procentuāli daudz vairāk diferencētākas II un III tipa alveola daiviņas, kas sastāv no lielāka piena daiviņas vada struktūru skaita vienā dziedzeru daiviņā. Ja grūtniecība nenotiek, krūts var nekad nerasniegt pilnīgu diferenciāciju (Russo & Russo, 2004).

Ar vecumu saistītās strukturālās un funkcionālās izmaiņas krūtīs saistītas ar I tipa alveolāriem. I tipa alveolāriem ir augstāks proliferācijas indekss nekā II tipa alveolāriem, un var būt primārā izcelmes vieta vada karcinomas gadījumā, jo tiem ir lielāka uzņēmība pret kancerogēnēzes procesiem. Tādēļ I tipa alveolāru proporcija sievietēm, kuras nav bijušas grūtnieces, ir augstāks, kas palielina varbūtību attīstīties krūts vēzim (Russo *et al.*, 1988; Russo, 1994).

Krūtīs menstruālā cikla laikā regulāri mainās krūts dziedzeru struktūra. Krūtīs esošās šūnas menstruālā cikla otrajā daļā palielinās, uzsāk proliferāciju, izraisot dziedzeru tilpuma palielināšanos. Šīs izmaiņas ir pietiekami pamanāmas, lai būtu redzams MG, gan MR. Piena dziedzeru attīstība menstruālā cikla laikā nekad pilnībā netgriežas iepriekšējā cikla sākuma punktā. Attiecīgi katrs ovulācijas cikls veicina nedaudz vairāk piena dziedzeru attīstību, turpinot jaunu struktūru veidošanu apmēram līdz 35 gadu vecumam (Müller-Schimpfle *et al.*, 1997).

Pēc agrīnajiem dzemdību gadiem krūtīs notiek lēnas, vienmērīgas histoloģiskas izmaiņas. Nedzemdējošām sievietēm I tipa alveolārie tubuļi joprojām ir dominējošā struktūra visā mūža garumā, kamēr II tipa alveolārie tubuļi pirmajos gados sāk samazināties jau no 23 gadu vecuma. Dzemdējošām sievietēm dominējošā struktūra ir III tipa alveolārie lobuļi līdz 40 gadu vecumam, pēc kura krūts tiek pakļauta pakāpeniskai invāzijai ar II tipa alveolāriem lobuļiem (Javed & Lteif, 2013).

Krūšu parenhīmas regresija paātrinās menopauzē, kas vidēji notiek ap 52 gadu vecumu. Endogēnais estrogēns un progesterons stimulē involūciju un dziedzeru epitēlija kanāliņu apoptozi. Vienlaicīgi tiek zaudēti limfvadi, un stromu aizstāj tauki. Krūts dziedzeru audu epitēlija un stromas elementu procentuālā daļa labdabīgā krūts biopsijas paraugā

uzrāda, ka 75% sievietēm no 30 līdz 67 gadiem un 43% sievietēm vecumā no 41 līdz 50 gadiem, novēro krūts audu regresiju. Bet sievietēm, kas vecākas par 60 gadiem, ir neapšaubāma krūts audu regresija, tādējādi apstiprinot, ka sievietei pirms menopauzes jau novērojamas histoloģiskas pārmaiņas krūts dziedzerī (Gertig *et al.*, 1999).

## 1.6. Krūts dziedzera izmaiņas pēc krūts implantācijas

Aizvien vairāk palielinās to sieviešu skaits, kuras izvēlas veikt krūšu implantāciju. Diagnostikas attēlveidošanas pētījumi, piemēram, MG, ultrasonogrāfija (USG) un MR tiek izmantoti, lai novērtētu implanta integritāti, atklātu implanta un tā apkārtējās kapsulas anomālijas, un atklātu ar implantiem nesaistītas krūts slimības.

Krūts palielināšanas operāciju indikācijas ir plašas, sākot ar kosmētisku krūts rekonstrukciju līdz pat krūts rekonstrukcijai pēc mastektomijas vai iedzimtu malformāciju korekcijas. Attīstoties implantu ierīcēm un ķirurģiskām iespējām, krūts radiologs saskaras ar īpašām problēmām, piemēram, implanta veida noteikšanu, ar implantiem saistītu komplikāciju diagnostiku, kā arī papildu krūts bojājumu, piemēram, ļaundabīga veidojuma, diagnosticēšanu un novērošanu (Amisha T Shah *et al.*, 2016).

Ievietojot krūts implantu, ap implantu var izveidojas bieza šķiedru kapsula, kuru var vizualizēt kā mīksto audu blīvu joslu ar vai bez kalcifikācijas ap implantu (Azavedo & Bonø, 1999). Sākotnējā lokālā reakcija uz implantu ir kapsulas attīstība, aktivizējot ārpusšūnu matriksa proteīnu ražošanas procesu, piemēram, kolagēna, veicinot hronisku proliferatīvu iekaisumu, sākot ar proliferējošu mezenhimālo šūnu sinoviālai līdzīgu metaplāziju, kas beidzas ar pārveidošanās par blīvu hialīna kolagēna stadiju un fibrozi pēc diviem gadiem no implanta ievietošanas (Sarwer DB *et al.*, 2000). Kapsulas kontraktūra ap implantu ne vienmēr var būt vizualizēta USG vai MR attēlā, tomēr var novērot ehogēnās šķiedras kapsulas sabiezēšanu ar palielinātu radiālo kroku skaitu (Amisha *et al.*, 2000).

## 1.7. Krūts audzēja diagnostikas metodes

Lai ātri un precīzi diagnosticētu krūts audzēju, ir izstrādātas diagnostikas metodes, kuru pamatā ir attēlveidošana un molekulārā biotehnoloģija. Attēlu veidošanas metožu izmantošana skaidri parāda audzēja audu morfoloģiju un atrašanās vietu, kā arī pierāda ārstiem daudz vērtīgas klīniskās informācijas. Šīs attēlveidošanas metodes galvenokārt ietver MG, USG, MR, retāk-pozitronu emisijas datortomogrāfiju (PET), datortomogrāfiju (CT).

Parastajā digitālajā MG krūts tiek statistiski nofiksētas, lai izmeklēšanas brīdī iegūtu precīzu rentgenoloģisku attēlu. Izmeklējamā krūts tiek pakļauta jonizējošā starojuma iedarbībai. Enerģija, kas iet caur krūtīm, ar detektora palīdzību tiek pārveidota par elektrisko signālu un ar datorizēto programatūru tiek attēlots iegūtais krūts iekšējo audu struktūru attēls.

Novērojot audzēja audu morfoloģiju un variācijas stāvokli, tiek izmantota USG un tā var precīzi noteikt bojājumu lokalizāciju. Ultraskaņu izmanto krūts skrīninga un diagnostiskos nolūkos, lai pētītu palpējamus bojājumus sievietēm, kas jaunākas par 30 gadiem un lai raksturotu patoloģiskus atradni un papildinātu MG atklājumus, un mērķtiecīgi virzītu uz papildus izmeklējumiem (Venta *et al.*, 1994).

Daudzus gadus krūts ultraskaņas primārā lietderība bija cistu atšķiršana no cietām masām. Cistas var rasties jebkurā vecumā, bet tās visbiežāk sastopamas sievietēm pirms un pēc menopauzes. USG pielietošanā šobrīd ir viena no papildus metodēm. Tā ir ātra un viegli pieejama diagnostiskā iespēja sievietēm ar blīviem krūšu audiem, kur MG vizualizēt krūti ar blīviem audiem ir sarežģītāk.

USG darbības pamatprincipu veido iekārta, kas rada attēlu pēc pulsa ("echo") metodes. Zondē elektriskās strāvas ietekmē mehāniski mainās molekulu novietojums pjezoelektriskajā elementā un rada US viļņu "pulsus". Viļņi izplatās ķermenī un iedarbojas uz dažādiem audiem (atstarošanās, transmisija, absorbcija, izkliede). Atstarotos viļņus ("echo") uztver zonde un tos apstrādā ultraskaņas iekārta. Signālu pārveido elektroniskā informācijā, kas tiek attēlota uz ekrāna. Izmeklējumu interpretācija un izmeklēšanas iemaņas ir atkarīgas no operatora, kurš veic šāda veida izmeklējumu (A & R, 2011).

Kodolmagnētiskās rezonanses (KMR) fenomenu eksperimentāli pirmoreiz aprakstīja gan Blohs, gan Purcels 1946. gadā, par ko abiem 1952. gadā tika piešķirta Nobela prēmija fizikā

(Bloch, 1946). Daži no pirmajiem ķermeņa attēliem, kas tika iegūti izmantojot MR, bija krūts (Mansfield *et al.*, 1979). Tomēr līdz 80. gadu vidum lielākā daļa pētnieku secināja, ka MR klīniskā lietderība krūts vēža noteikšanā vai diagnosticēšanā ir maza. Kontrastvielu lietošana

krūts attēlu veidošanā, ko pirmoreiz publicēja Heivangs un viņa kolēģi, mainīja šo domāšanu un atklāja, ka krūts vēzis, salīdzinot ar normāliem krūts audiem, kontrastējas izmantojot standarta gadolīnija kontrastvielas, ieguva vienu kontrastainu un divas pēc kontrastējošas sekvences, ļaujot augstu telpisko izšķirtspēju ar trīsdimensiju gradienta atbalsta tehniku vizualizēt krūts audu izmaiņas (Heywang S, 1986).

MG krūts vēža skrīninga nolūkos izmanto kopš pagājušā gadsimta 70. gadiem, un tagad tā ir plaši pieejama attīstītajās valstīs. MG ir vēlamā stratēģija krūts vēža skrīnēšanai un diagnosticēšanai, un tā palīdz ārstiem iegūt klīnisku informāciju par krūts vēža pacientiem. Pierādījumi liecina, ka agrīns MG skrīnings krūts vēža pacientēm mirstību varētu samazināt par 30%-40% (Ayer, 2015). Tikmēr MG diagnostikas rezultāts ir tikai pozitīvs kritērijs 4%-10% krūts vēža pacientu, piemēram, pacientiem, kuriem ir tikai neliela kalcifikācija.

MR attēla iegūšanai izmanto magnētisko lauku un radioviļņus. Izmeklējamo pacientu ievieto stiprā, homogēnā magnētiskajā laukā, kas ietekmē ūdeņraža atomus visos audos (tie sadalās dažādos enerģijas līmeņos). MR iekārta raida signālus ar augstu frekvences impulsu, kur raidītājs radioviļņu diapazonā ierosina protonu kustību un tie sāk rezonēt, bet pārtraucot starojumu, protoni atgriežas zemākā enerģijas līmenī (relaksācija). Pacienta ierosinātie ūdeņraža protoni raida signālu, ko uztver ar speciālām spolēm. Atbildes signālu digitāli apstrādā un rekonstruē attēlā. Iespējams selektīvi optimizēt kontrastainību starp dažādiem audu veidiem iegūst T1, T2 un Pd sekvences (Grover *et al.*, 2015).

MR galvenokārt izmanto kā papildus attēdianostikas izmeklējumu krūts vēža diagnostikai un stadijas noteikšanai, kā arī ārstēšanas efektivitātes izvērtējumam. MR ir izvēles metode arī gadījumos, kad atklāts metastātisks krūts audzējs padušu limfmezglā ar nezināmu audzēja primāro lokalizāciju. Kā skrīninga metode MRI indicēta augsta riska pacientēm, kam krūts vēzis ir ģimenes anamnēzē, noteikta ģenētiska predispozīcija krūts vēža attīstībai vai anamnēzē saņemta staru terapija krūšu kurvī. Salīdzinot ar citām krūts skrīninga izmeklējumu metodēm, MR ir visaugstākā sensitivitāte krūts vēža diagnosticēšanā un iegūto datu standartizēšanai izmanto BI-RADS skalu. MR specifitātes lielā diapazona dēļ, kas veido 37- 97%, iespējama arī neveiksmīga ļaundabīgu krūts vēža veidojumu diferencēšana (Chhetri *et al.*, 2020)

### 1.7.1. BI-RADS skala

Ārsts radiologs izmanto BI-RADS skalu, lai interpretētu un standartizētu vizuālās diagnostikas atradni USG, MG, vai MR izmeklējuma laikā un aprakstītu iegūtos rezultātus. Krūts dziedzeru izmaiņas klasificē pēc BI-RADS standarta klasifikatora, kas ir iedalīta vairākās skaitliskās vērtībās no nulles līdz seši. Katrs cipars ir standartizēta atbildes struktūra uz interpretējamo atradni vai atšķirību attiecībā pret izmeklēto objektu. Šo radioloģisko klasifikatoru izmanto krūts vēža diagnostikā, lai kvalitatīvi raksturotu krūts audu strukturālās izmaiņas vai tieši pretēji-nekonstātē patoloģisko izmaiņu esošās struktūrās, kas ļauj standartizēt radioloģisko atbildi un dot iespēju statistiski apstrādāt iegūtos datus. 1.1.tabulā atspoguļots BI-RADS malignitātes iespējamība atkarībā no BI-RADS pakāpes (Enģele, 2014).

1.1 tabula. BI-RADS novērtējums - malignitātes riska standartizēta novērtēšanas sistēma

BI-RADS novērtējums	Tālāka taktika	Malignitātes iespējamība
0 Nepilnīga izmeklēšana	Nepieciešams papildus izmeklējumi un/vai salīdzināt iepriekšējiem izmeklējumiem	-
1 Negatīva atradne	Turpināt skrīninga profilaktisku izmeklēšanu	Varbūtība 0%
2 Potenciāli labdabīga atradne	Turpināt skrīninga profilaktisku izmeklēšanu	Varbūtība 0%
3 Neliela krūts vēža iespējamība	Šaurāka intervāla kontrole ik pēc 6 mēnešiem.	> 0% vai <2% malignitātes iespēja ir neliela
4 Iespējams maligna atradne	Nepieciešama audu biopsija	4a. zema malignitātes iespējamība (>2% līdz <10%) 4b. vidēji malignitātes iespējamība (>10% līdz <50%) 4c. augsta malignitātes iespējamība (>50 līdz <95%)
5 Ļoti aizdomīgs uz malignitāti	Nepieciešama audu biopsija	Ļoti augsta malignitātes iespējamība (>95%)
6 Biopsijā pierādīta malignitāte	Ķirurģiska ekscīzija	-

### 1.7.2. Tievās adatas aspirācijas biopsija

Viena no biežāk pielietotajām metodēm, lai iegūtu biopsijas materiālu no krūts veidojumiem, ir tievās adatas aspirācija (TAA) (ang. *FNA-fine needle aspiration*). TAA ir lēta un efektīva metode, kas indicēta pacientiem ar patoloģisku atradi MG izmeklējumā vai

gadījumos, kad ir palpējama masa krūtī. Gadījumos, kad novēro lokālu ādas infekciju vai pacients saņem antikoagulantu terapiju vai anamnēzē ir koagulopātijas, kā arī gadījumos, ja krūts veidojums nav palpējams un atrodas dziļi krūtī, TAA ir kontrindicēts.

Veicot TAA izmanto tievu adatu, kas parasti ir 21-25 gaudži. Ādu lokāli apstrādā ar spirtu, hlorheksidīnu vai betadīnu, pēc kā seko lokālas anestēzijas vielas ievade. Krūts veidojums, kurš tiek bioptēts, tiek sapalpēts vai vizualizēts USG. Pēc veidojuma lokalizācijas precizēšanas veidojums tiek punktēts un iegūts veidojuma materiāls. Lai iegūtu biopsijas materiālu no dažādām veidojuma lokalizācijām, punkciju atkārtoti vairākkārt, mainot adatas trajektoriju un leņķus. Ja krūts veidojums ir cistisks, cistas saturs tiek aspirēts pilnībā. Pēc biopsijas iegūšanas, audu materiāls tiek nogādāts citopatoloģiskai izmeklēšanai.

Līdz pat 4-13% gadījumiem citopatoloģiskās izmeklēšanas slēdziens ir negatīvs, un ir nepieciešama atkārtota biopsijas veikšana, izvēloties citu biopsijas iegūšanas veidu, kā, piemēram, CORE biopsija. Kā viens no iemesliem negatīvam slēdzim ir grūtības ar TAA metodi atšķirt invazīvu karcinomu no karcinomas in situ (Casaubon *et al.*, 2020).

Literatūras avoti vēsta par gadījumiem, kad veiktās biopsijas diagnostiskos nolūkos veicinājušas vēža šūnu disemināciju, radot lokālas un/ vai attālas metastāzes. Sennerstam et al 2017. gadā aprakstījis pētījumu, kurā tika aprakstīti ilglaicīgi iznākumi pacientēm ar krūts vēzi pēc TAA un core biopsijām. Pētījums pierādījis, ka 5-15 gadus pēc krūts vēža diagnosticēšanas, biežāk lokāla metastazēšanās novērota pacientēm, kurām veikta core biopsija, salīdzinot ar pacientēm, kurā veikta TAA.

### **1.7.3. CORE biopsija**

Krūts veidojumu biopsijas materiāla iegūšanai izmanto ne tikai FNA, bet arī CORE biopsiju, kas bieži dod informatīvu aprakstu par savstarpējo audu arhitektoniku un krūts audzēja izcelsmi un tā diferencācijas pakāpi izmeklējamajā paraugā. Tas ļauj ārstam patologam, sniegt no iegūta parauga plašāku un dziļāku izpēti iespēju precīzi noteikt diagnozi, ar to panākot, ka tiek bioptēta ļaundabīgā veidojuma pamata daļa. Šim nolūkam izmanto speciāla diametra precīzu adatu kura tiek izšauta izmantojot mehānisko ierīci, kas ļauj droši un precīzi trāpīt izvēlā izmeklējamajā struktūrā (Hari *et al.*, 2016).

## 1.8. Krūts audzēju patohistoloģiskā klasifikācija

Krūts audzēja diagnostikas zelta standarts ir audzēja morfoloģiskā verifikācija. Krūts dziedera audzēja klasifikācija balsts uz Pasaules Veselības Organizācijas (PVO, WHO) vadlīnijām, kā arī Amerikas Patologubiedrības (CAP, college of American Pathologists).

Dažādiem krūts dziedera audzēja morfoloģiskajām formām, prognoze ir atšķirīga. Diagnosticējot audzēju kā primāru, piemēram, krūts mucinozu, kas ir ārkārtīgi reti sastopamas kā primārs audzējs un kas ir salīdzinoši biežāk sastopamas olnīcās vai aizkuņģa dziedzerī. Tāpēc nezinot, ka tas ir primārs krūts vēzis, tas nekavējoties tiek marķēts kā metastātiskas veidojums. Audzēja morfoloģiskai atradei atkarībā no tā diagnosticēšanas vietas var būt atšķirīga prognoze. Piemēram, krūts adenoīdai cistiskai karcinomai ir labāka prognoze, nekā siekalu dziedzeru adenoīdai cistiskai karcinomai. Krūts vēža histoloģiskie veidi ir prognostiski svarīgi (Ellis *et al.*, 1992). Līdzīgi, krūts dziedzerī var novērot arī metastāzes no citās loklaizācijas audzējiem.

### 1.8.1. Labdabīgi krūts veidojumi

Mūsdienās uzlabotā attēldiagnostikas efektivitāte un pieejamība ir uzlabojusi ne tikai agrīnu ļaundabīgu, bet arī labdabīgu krūts veidojumu atpazīšanu. Labdabīgus krūts veidojumus klasificē vairākās kategorijās: neproliferatīvie, proliferatīvie bez atipijas un atipiska hiperplāzija.

Neproliferatīvo veidojumu kategorijā tiek iekļauti krūts cistiskie veidojumi. Parastas krūts cistas sastāda 1/4 no diagnosticētajiem labdabīgajiem veidojumiem krūtī. Cistas ir šķidrums saturoši apaļveida veidojumi, kuri veidojušies no terminālā vada. Tās visbiežāk diagnosticē sievietēm 35-50 gadu vecumā. Dažreiz tām palielinoties var rasties stipras, lokalizētas sāpes krūtī. Pie neproliferatīviem veidojumiem pieskaita arī papillārās apokrīnās izmaiņas, kurām raksturīga duktāla epitēlija proliferācija ar raksturīgu citoplazmas eozinofiliju.

Proliferatīviem veidojumiem bez atipijas ir neliels risks attīstīties ļaundabīgam veidojumam, un šajā kategorijā ietilps duktāla hiperplāzija, intraduktāla papilloma, sklerozējoša adenoze, radiācijas rētas, adenomas, fibroadenomas un pseidoangiomas stromā proliferācijas (Sabel *et al.*, 2020).

Fibroadenoma ir visbiežāk sastopamais labdabīgais krūts veidojums. To raksturo krūts izvadu un stromas proliferācija un visbiežāk tiek diagnosticēta sievietēm jaunākām par 30

gadiem, taču tā var būt sastopama jebkurā vecumā. Veidojums ir labi norobežots ar saistaudu pseidokapsulu un sastāv gan no epiteliālas, gan stromālas komponentes (O'Dowd G., 2010).

Proliferatīvie krūts veidojumi ar atipiju-atipiska duktdāla hiperplāzija, atipiska lobulāra hiperplāzija un lobulāra karcinoma *in situ* tiek pieskaitīti pie augsta riska veidojumiem, jo risks nākotnē attīstīties ļaundabīgam veidojumam ir augsts. Atipisku duktdālu hiperplāziju raksturo epiteliālo šūnu hiperplāzija ar monomēriem apaļiem kodoliem, kas skar dažas epiteliālās šūnas vai visas epiteliālās šūnas, bet < 2 mm vai < 2 vados. Atipiska lobulāra hiperplāziju visbiežāk atrod nejauši, veicot biopsiju pēc MG izmeklējuma atrades. To raksturo monomorfu, vienmērīgi izvietotu dishesīvu šūnu piepildīšanās, bet ne paplašināšanās. Tā var iesaistīt arī izvadus. Salīdzinot ar atipisku hiperplāziju, lobulārai karcinomai *in situ* ir daudz augstāks risks attīstīties malignam veidojumam. Tā biežāk sastopama premenopauzes vecuma sievietēm un ir ER pozitīvi audzēji. Pēdējos gados lobulāras karcinomas *in situ* incidence pieaugusi līdz ar MG skrīninga metodes pielietošanu (Sabel *et* Collins, 2020).

### 1.8.2. Ļaundabīgi krūts veidojumi

Ļaundabīgos krūts veidojumus histoloģiski klasificē sekojoši:

- intralobulārā neinfiltatīvā karcinoma. *In situ* karcinoma attiecas uz agrīnu karcinomu, kas pēc definīcijas ir atipiskās polimorfās šūnas, kas nav cauraugušas bazālo membrānu, un tāpēc tai nav metastātiska potenciāla. Pašreiz to nosaka dabisko barjeru klātbūtne - mioepitēlija šūnu slānis ap neoplastisko proliferāciju. Apgalvo, ka normālas krūts struktūras (kanāli un acinusi) ir daļēji vai pilnībā piepildītas ar audzēja šūnām un nepaplašinās tālāk;
- infiltratīvā karcinoma. Visbiežākā krūts audzēja morfoloģiskā forma in infiltratīvā duktdālā karcinoma, nespecifiskā tipa, kas sastāda ap 90% no visām krūts dziedzera audzēja formām.
- lobulāra karcinoma. Tas ir īpašs histoloģisks tips, kas raksturīgs ar to, ka audzēja šūnas ieligzdo krūts esošos audos, bet nevis, kad šūnas sazarojas infiltratīvi. Tai parasti ir koncentrisks periduktālais un/ vai perilobulārais diapazons (Foote *et al.*, 1941);
- tubulolobulāra karcinoma. Tai piemīt morfoloģiskā līdzība gan duktdālām, gan lobulārām karcinomām. Krūts tubulārā karcinoma ir izteikta, salīdzinoši reti

sastopama zemas pakāpes neoplāzija, kas veido aptuveni vienu līdz diviem procentiem invazīvu krūts vēža gadījumu (Goldstein *et al.*, 2004);

- mucinozā karcinoma. Krūts gļotādas karcinoma ir salīdzinoši reti sastopams krūts audzēja apakštips, kas veido apmēram diviem procentiem no visām krūts audzējiem (Kaoku *et al.*, 2013). 90% audzēja audi ražo ārpusšūnu mucīnu. Pastāv jauktās formas, kas satur arī infiltrējošu kanālu epitēlija komponentu bez mucīna. Šim audzējam ir labvēlīga prognoze ar zemu recidīvu biežumu un nelielu limfmezglu metastāžu biežumu (Di Saverio *et al.*, 2008);
- medulārā karcinoma. Tā ir reta un atšķirīga krūts karcinomas apakšgrupa, kas veido mazāk nekā 5% no visiem invazīvajiem krūts vēža veidiem (Reis-filho & Ph, 2010). Medulārā karcinoma ir labi norobežota un vidēji stingra. Griezuma virsma ir pelēkbrūna, un tā var šķīst lobulāra vai mezglaina. Var novērot asiņošanas, nekrozes un pat cistiskās deģenerācijas pazīmes. Šie audzēji mēdz būt mazāki par 3 cm, vidējais izmērs ir no 2 līdz 3 cm (Vu-Nishino *et al.*, 2005);
- metaplastiska karcinoma. Šis karcinomas veids ir reti sastopams, 0,2–5% no visiem krūts audzējiem (Moreno *et al.*, 2020). Pēc definīcijas metaplastiskās karcinomas satur vienu vai vairākas šūnu populācijas, kurām ir veikta metaplastiska diferenciācija, kas nozīmē, ka šūnas ir pārveidojušās no dziedzeru morfoloģijas, kurām nav dziedzeru forma (Brenner *et al.*, 1998);
- papildāra karcinoma. Krūts papildāra karcinoma ir ļoti reti sastopama, un tā veido 1-2% krūts vēža ar labvēlīgu prognozi (Sharma, 2020). Histoloģiski šo audzēju raksturo bieža šķiedru kapsula, kas izveidojas krūts dziedzera kanāla iekšienē. Šķiedru kapsulas iekšpusē audzējs izeļas ar zemas pakāpes diferencēto epitēlija šūnu un ciešu proliferāciju, kas saistīta ar plānām fibrovaskulārām serdēm. Audzējam trūkst mioepitēlija slāņa gan papillu centrā, gan perifērijā (Weisman *et al.*, 2020);
- apokrīna karcinoma. Krūts apokrīnā karcinoma ir reta, īpaša veida krūts karcinoma, kurai piemīt izteiktas morfoloģiskās, imūnhistoķīmiskās un molekulārās ģenētiskās iezīmes. Apokrīnajam epitēlijam ir raksturīgs steroīdu receptoru profils, kas ir ER un PR negatīvs un androgēnu receptoru pozitīvs. Šī morfoloģisko un imūnhistoķīmisko īpašību kombinācija ir būtiska pareizai apokrīno karcinomu atpazīšanai (Vranic *et al.*, 2013).

Katru no šiem minētiem krūts audzēja veidiem iedala vēl vairākos subtipos, kur ietver imūnhistoķīmisko, molekulāro un ģenētisko aspektu, veicot nepieciešamo diagnostisko algoritmu.

### 1.8.3. Audzēja histoloģiskās diferencācijas pakāpe

Krūts audzēja gadījumā tiek noteikta veidojuma skalas histoloģiskās diferencācijas pakāpe jeb Grade. Tā norāda uz audzēja bioloģiskām īpašībām un atspoguļo morfoloģisko novērtējumu, nosakot audzēja raksturu, specifisku biomarkieru ekspresiju (Ki-67), proliferācijas pakāpi un bioloģiskās īpašības audzēja uzvedībā, uzlabojot prognostisko un prognozēšanas riska faktorus klīniskajā praksē. (Rakha *et al.*, 2010). Grade skala pēta sekojošas vēža šūnu pazīmes un katrai no tām tiek piešķirts punktu skaits:

- polimorfisms (atipija): šūnas un to kodoli ir dažādas pēc formas, satura un izvietojuma;
- parenhīmas šūnas maz atgādina audus, no kuriem audzējs cēlies;
- aug infiltratīvi: audzēja šūnas spraucas starp veselajām šūnām ir grūti noteikt robežu starp veselīgiem audiem;
- zemi diferencētas šūnas kļūst līdzīgas embrionālajām kā atgriežotie šūnas sākumstadijā; tās nevar diferencēt no audiem un tiem ir tendence ātri augt;
- veido metastāzes: tie ir attāli meitas audzēji, kas veidojas, kad audzēja šūnas ar limfu vai asinīm aiznes audzēja šūnas uz attālāku vietu, veidojot meitas audzēju.

Rezultāti tiek interpretēti, lai iegūtu skaitlisko pakāpi, kas ir atzīmēta patoloģijas slēdzienā.

1.1.tabulā atspoguļots Grade raksturojums (Oluogun *et al.*, 2019).

#### 1.2.tabula. Grade raksturojums

Pakāpe	Nozīme
Grade 1	Labi diferencēts audzējs (labāka prognoze).
Grade 2	Vidēji diferencēts audzējs.
Grade 3	Vāji diferencēts audzējs (sliktāka prognoze).

#### 1.8.4. Molekulārā klasifikācija

Krūts audzēju klasificē ne tikai pēc tās histoloģiskās izcelsmes, diferenciacijas tipa un invāzijas pakāpes, bet arī pēc to molekulārās piederības, kam liela nozīme ir vēža terapijas izvēlē. Pamatojoties uz gēnu ekspresijas profila pētījumiem, ir atklāti četri molekulārie krūts vēža apakštipi: luminālais A, luminālais B, HER-2 + un trīskārši negatīvais (*triple negative*). Lai krūts vēzi klasificētu, imūnhistoķīmiskajā izmeklējumā tiek izvērtēta ER, PR, HER-2 esamība un Ki-67 jeb vēža proliferācijas indekss.

Visbiežāk sastopamais krūts audzēja molekulārais apakštips ir luminālais A. Tas veido vidēji pusi no jauniem diagnosticētajiem krūts vēžiem. To raksturo ER+ ( $\geq 1\%$ ), augsta PR ( $\geq 20\%$ ) ekspresija, HER-2 negatīvs and zems Ki-67 ( $< 14\%$ ). Šo apakštipu saista ar vislabāko prognozi.

Luminālais B subtips sastopams apmēram 20-30% no visiem invazīvajiem krūts vēžiem un to dēvē par agresīvāko hormonatkarīgo audzēju formu. To iedala sīkāk kā luminālais B HER-2 negatīvais un luminālais B HER-2 pozitīvais. Luminālā B apakštīpa HER - veidu raksturo ER+ ( $\geq 1\%$ ), PR- vai  $< 20\%$ , HER-2- negatīvs and augsts Ki-67 ( $\geq 20\%$ ) indekss. Savukārt, luminālā B subtipa HER+ veidu raksturo ER+ ( $\geq 1\%$ ), HER-2+ pozitīvs, un jebkāds PR un Ki-67 līmenis.

HER-2 pozitīvais apakštīps veido 15-20% no jauni diagnosticētajiem vēžu gadījumiem. To raksturo augsta HER-2 ekspresija, ER ir negatīvs, PR ir negatīvs, vai vāji pozitīvs, un augsts Ki-67 ( $\geq 20\%$ ) indekss. Augsta HER-2 gēna apmplifikācija un augsta HER-2 olbaltuma ekspresija norāda par augstāku risku vēzim metastazēties, kas saīsina dzīvildzi un pasliktina prognozi, taču ir laba atbildes reakcija uz ķīmijterapijas preparātiem, kas bloķē HER-2.

Trīskārši negatīvā krūts vēzi veido 10-20% no jauni diagnosticētajiem krūts vēžiem. Trīskārši negatīvajam krūts audzējam raksturīgs tas, ka gan ER, PR, gan HER-2 ir negatīvi. Šim vēža tipam ir ļoti augsts proiferācijas indekss Ki-67 ( $> 30\%$ ), kas nosaka tā agresivitāti. Šis vēža veids biežāk sastopams sievietēm ar krūts audzēja pirmo (1.) gēna (BRAC1) mutāciju un gados jaunām sievietēm ar augstu vēža histoloģisko diferenciacijas pakāpi, vēža recidīvu, kontalaterālu slimību (Gomes Do Nascimento and Otoni, 2020; Johnson *et al.*, 2021)

## 2. MATERIĀLI UN METODEDES

Pētījums bija retrospektīvs. Pētījums tika veikts Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē Patoloģijas katedrā un Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcā. Pētījumā tika izmantoti Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Latvijas Onkoloģijas Centra un Patoloģijas Centra arhīva dati nejauši atlasītām 100 pacientēm ar krūts dziedzera audzēju laika posmā no 2018. līdz 2020. gadam.

Pētījumā tika iekļautas personas no 18 gadu vecuma. No Latvijas Onkoloģijas centra arhīvu datiem tika izmantoti MR izmeklējuma dati, izmantojot BI-RADS novērtējumu. No Patoloģijas Centra patohistoloģisko izmeklējumu slēdzieniem tika izmantoti histopatoloģiskie dati, par audzeja morfoloģisko veidu (labdabīgs, ļaundabīgs un morfoloģiskais raksturojums) un imūnhistoķīmiskos rezultātus par ER (%), PR (%), Ki-67 (%), HER-2 (%) ekspresiju.

Pēc MR un imūnhistoķīmisko datu iegūšanas, BI-RADS novērtējums tika salīdzināts ar patohistoloģisko slēdzienu. Pacientēm, kurām iztrūka nepieciešamie dati tika izslēgtas no pētījuma. Pētījumā iekļautas pacientes tika anonimizētas un dati kodēti, lai izvairītos no privātu datu izpaušanas, visām pētāmām personām tika piešķirti kārtas numuri.

Pētījuma izstrāde apstiprināta ar Latvijas Universitātes Kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas institūta zinātniskās izpētes ētikas komitejas atļauju 23.02.2021. Pētījums reģistrēts Rīgas Austrumu klīniskajā universitātes slimnīcas Zinātnes daļā.

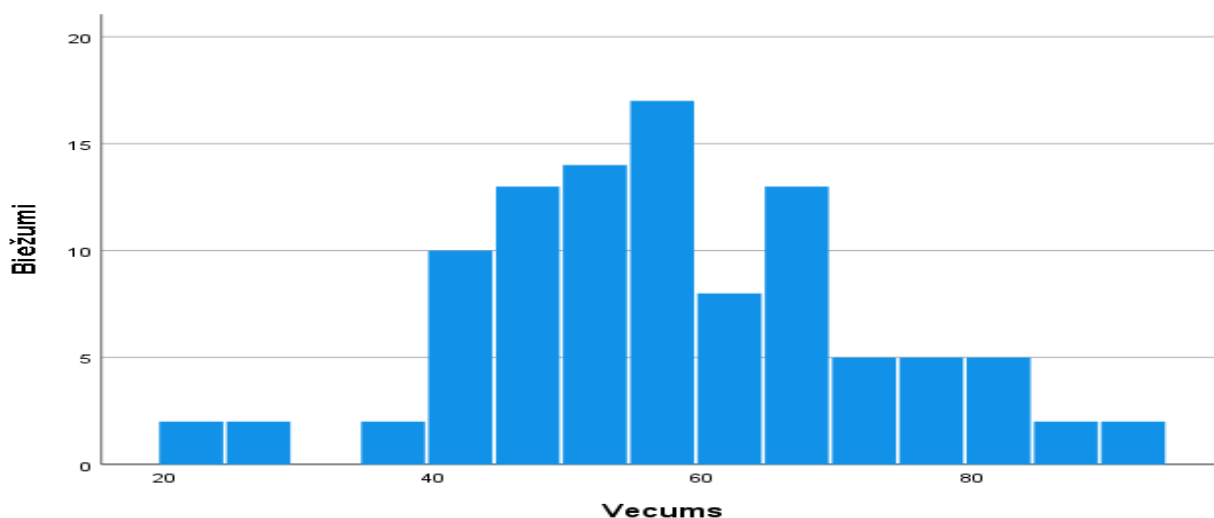
Pacienšu dati pēc anonimitātes principa tika ievādīti *Microsoft Office Excel* 2016 programmā, datu statistiskai apstrādei izmantota *IBM Statistical Package for Social Scientists (SPSS)* programmas 26.0 versija. Datu atbilstība normālajam sadalījumam tika pārbaudīta ar Kolmogorova-Smirnova testu. Rezultāti tika novērtēti kā vidējais  $\pm$  (min-max). Rezultāti tika uzskatīti par statistiski ticamiem, ja  $p$  vērtība  $< 0.05$ . Statistiski nozīmīga asociācija tika noteikta, izmantojot Hī kvadrāta metodi vai Fišera eksakto tests,  $p < 0.001$ .

### 3. REZULTĀTI

Retrospektīvajā šķērsgriezuma pētījumā, kurš tika veikts laika posmā no 2018. līdz 2020. gadam, tika iekļautas 100 pacientes ar diagnosticētiem krūts veidojumiem. Visām pacientēm tika veikta krūts MR un izvērtējums pēc BI-RADS skalas. Pacientēm ar aizdomām par ļaundabīgu krūts veidojumu, tika veikta core biopsija un patohistoloģiskā audu izmeklēšana, nosakot audzēja veidu. Pacientēm, kurām diagnosticēja ļaundabīgu veidojumu, veica arī imūnhistoķīmisko izvērtēšanu, nosakot receptoru statusu, proti, ER (%), PR (%), Ki-67 (%), HER-2 (%) ekspresiju.

#### 3.1. Pētījuma dalībnieku raksturojums

Pētījumā piedalījās 100 pacientes vecuma no 22 līdz 91 gadam, mediānais vecums 56.50 gadi (Q1; Q3 = 49.00 līdz 69.00). No visām pacientēm 29 (29.0%) bija vecuma grupā no 20 līdz 49 gadiem, 52 (52.0%) vecuma grupā no 50 līdz 69 un 19 (19.0%) no 70 līdz 99 gadiem (3.1. attēls). Pēc MR slēdziena 39 pacientēm (39.0%) bija aprakstītas izmaiņas labajā krūtī, 46 (46.0%) kreisajā krūtī, bet izmaiņas abās krūtīs novēroja 15 (15%) pacientēm. Izvērtējot veidojuma anatomisko lokalizāciju, visbiežāk (73.0%) veidojums bija lokalizēts krūts dziedzerī (gl.mammae), 17.0% gadījumos bija multifokāla atrade un 5.0% veidojums bija lokalizēts krūts areolā.



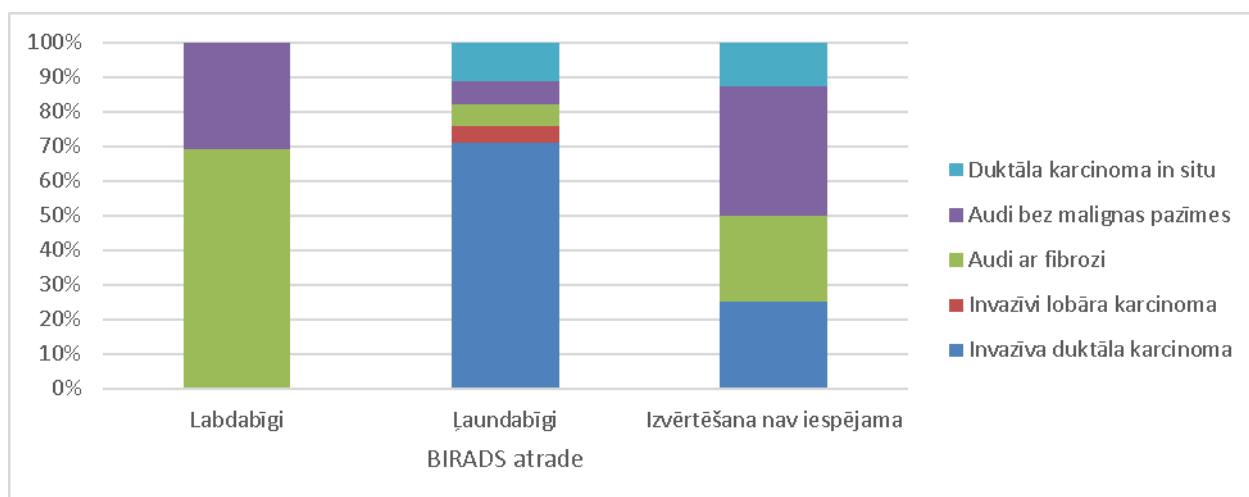
3.1. attēls. Pētījuma dalībnieku vecums

### 3.1. Krūts veidojumu histoloģiskās izmeklēšanas salīdzinājums ar BI-RADS

Tika izveidotas divas grupas, pēc BI-RADS atrades-labdadīgie un ļaundabīgie veidojumi. Labdadīgo veidojumu grupā tika iekļautas piecas (5.4%) pacientes ar BI-RADS 1, ar BI-RADS 2 astoņas (8.7%) pacientes un astoņas pacientes (8.7%) ar BI-RADS 0. Otrā grupā, kurā iekļautas pacientes ar ļaundabīgu atradi, ar BI-RADS 5, kopumā 57 pacientes (62.0%) un ar BI-RADS 4 deviņas pacientes (9.8%).

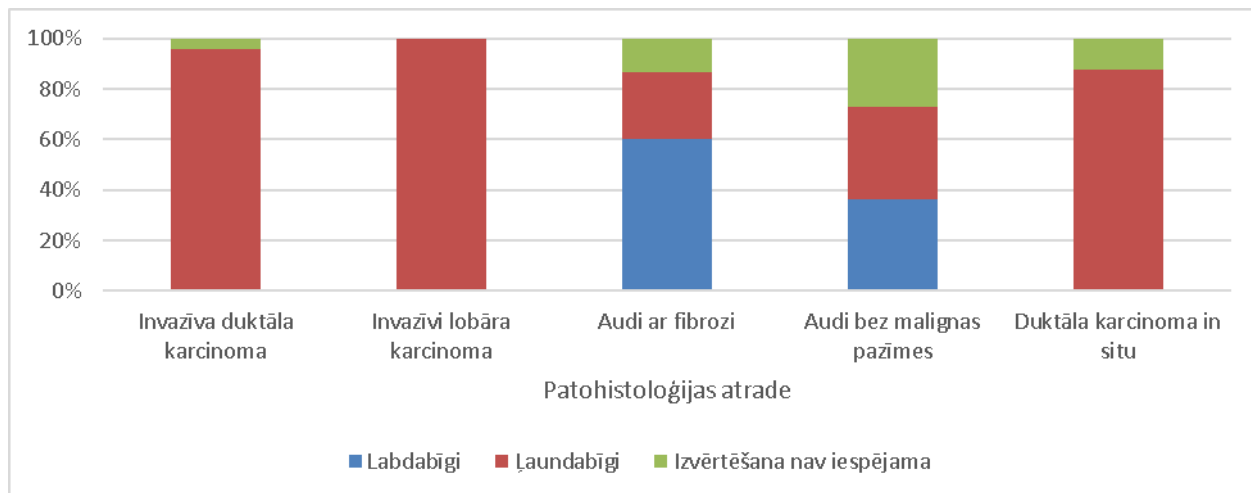
Ar biopsiju pierādīts ļaundabīgs audzējs bija piecām (5.4%) pacientēm. Pēc biopsijas materiāla ieguves, patohistoloģiskā izmeklēšana tika veikta 88 (88.0%) pacientēm, no kurām karcinoma *in situ* tika pierādīta astoņām pacientēm (8.0%). 49 pacientēm konstatēja invazīvu duktālu karcinomu (49.0%), invazīvu lobāru karcinomu pierādīja četrām (4.0%), bet audi ar fibrozi bija 16 pacientēm (16.0%). 11 pacientēm audi bija bez malignitātes pazīmēm. Par 12 respondentēm netika iegūti dati.

Iegūtie rezultāti norāda, ka pastāv statistiski nozīmīga asociācija starp BI-RADS grupām un patohistoloģisko slēdzienu ( $r = 0.746$ ,  $p < 0.001$ ). 13 respondentiem ar labdadīgu BI-RADS atradi patohistoloģiskais slēdziens atbilst audiem ar fibrozi (69.2%) vai audiem bez malignitātes pazīmēm (30.8%). No 62 respondentiem ar ļaundabīgu BI-RADS atradi, 44 (71.0%) patohistoloģiskais slēdziens atbilst karcinomai, bet tikai četri (6.5%) slēdzieni atbilst audiem ar fibrozi un vēl četrām (6.5%) bez malignitātes pazīmēm. No visiem astoņām pacientēm, kurām BI-RADS izvērtēšana nebija iespējama, divām (25.0%) patohistoloģiskais slēdziens atbilst invazīvai duktālai karcinomai un trīs (37.5%) audiem bez malignitātes pazīmēm (3.2. attēls).



3.2.attēls. BI-RADS atrade atkarībā no patohistoloģiskā slēdziena

No visām pacientēm ar invazīvu duktālu karcinomu, 44 (95.7%) BI-RADS atrade ir ļaundabīga, savukārt, no visām ar fibroziem audiem patohistoloģiskajā atradē tikai četrām (26.7%) BI-RADS atrade bija ļaundabīga. Respondentēm ar audiem bez malignitātes pazīmēm patohistoloģiskajā atradē četrām (36.4%) BI-RADS atrade bija ļaundabīga (skat. 3.3. attēlu).



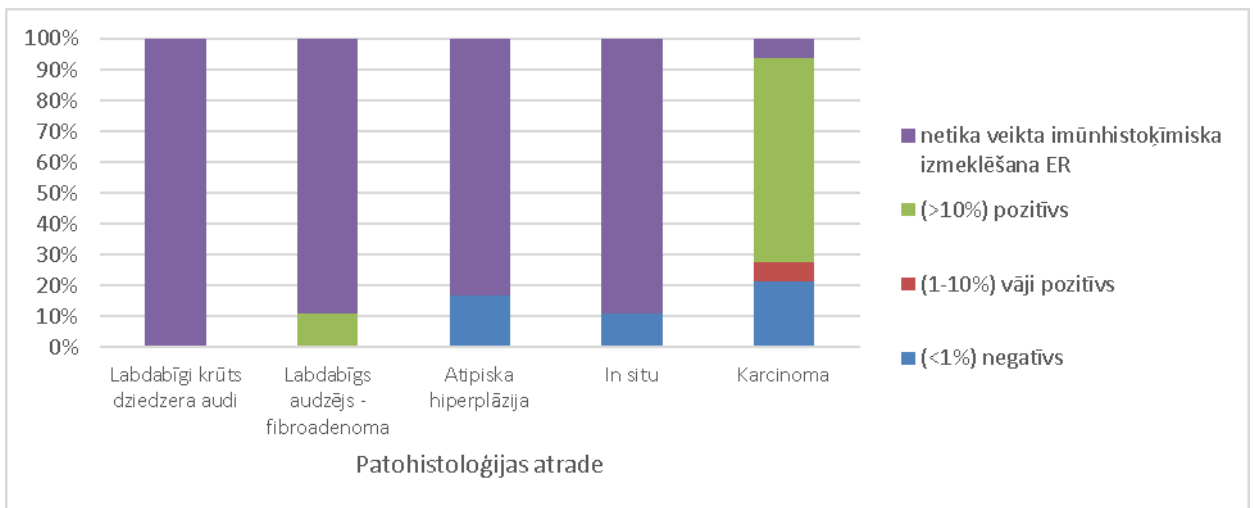
3.3. attēls. Patohistoloģiskā slēdziena un BI-RADS salīdzinājums

## 3.2. Imūnhistoķīmija

### *Estrogēna ekspresija*

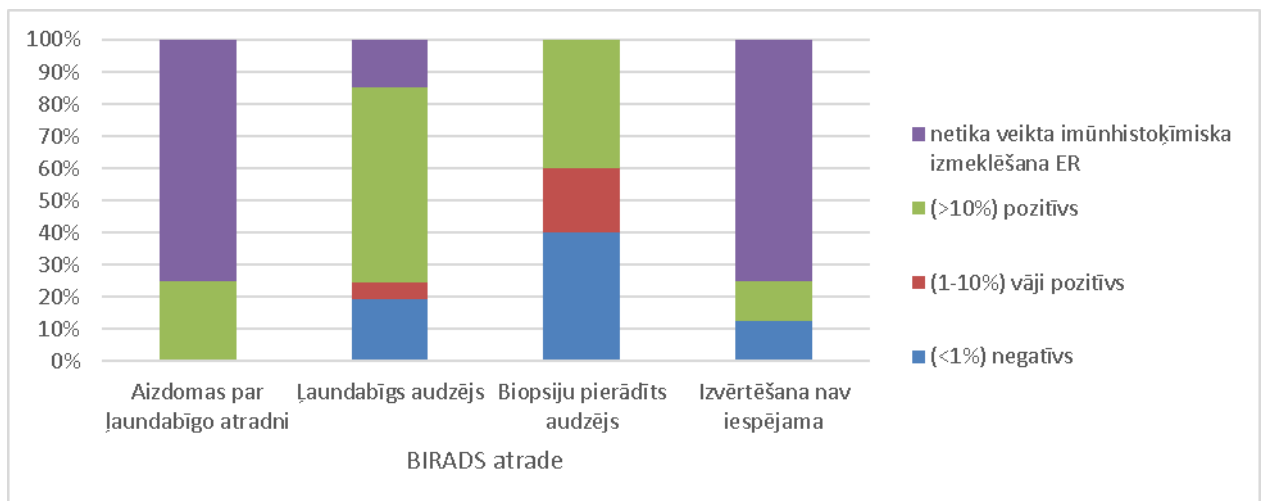
ER ekspresija krūts biopsijas materiālā tika izvērtēta 47 pacientēm (47.0%), 53 pacientēm (53.0%) receptoru ekspresija netika noteikta. Izmeklētajā paraugā ER ekspresija < 1%-negatīvs, bija 12 paraugos (26.0%), vāji pozitīvs-1-10% bija trijos (6.0%), bet ER ekspresija izteikti pozitīvs, t.i. 10% bija 32 paraugos (68.0%).

Iegūtie rezultāti norāda, ka pastāv statistiski nozīmīga asociācija starp patohistoloģisko slēdzienu un ER ekspresiju ( $r = 0.848$ ,  $p < 0.001$ ), kas norāda, ka visām pacientēm ar labdabīgu patohistoloģisko slēdzienu lielākoties netika veikta ER ekspresijas izmeklēšana, bet pie karcinomas patohistoloģiskās atrades ER ekspresijas izmeklēšana netika veikta tikai 3 (6.0%) (skat. 3.4. attēlu).



### 3.4. attēls. ER ekspresija pacientēm ar krūts dziedzeru veidojumu

Iegūtie rezultāti norāda, ka pastāv statistiski nozīmīga asociācija starp BI-RADS ļaundabīgu atradi un ER ekspresiju izmeklētajā paraugā ( $r = 0.655$ ,  $p < 0.001$ ), kas norāda, ka 75% respondentēm pie BI-RADS aizdomām par ļaundabīgu atradi un 75% respondentēm, kurām izvērtēšana nebija iespējama, netika veikta ER ekspresijas izmeklēšana, bet ļaundabīga audzēja gadījumā tā netika veikta sešām (14.6%) un biopsijā pierādīta audzēja gadījumā tā tika veikta visiem, starp kurām vienai (20.0%) rezultāts bija vāji pozitīvs un divām (40.0%) rezultāts bija pozitīvs (skat. 3.5. attēlu).

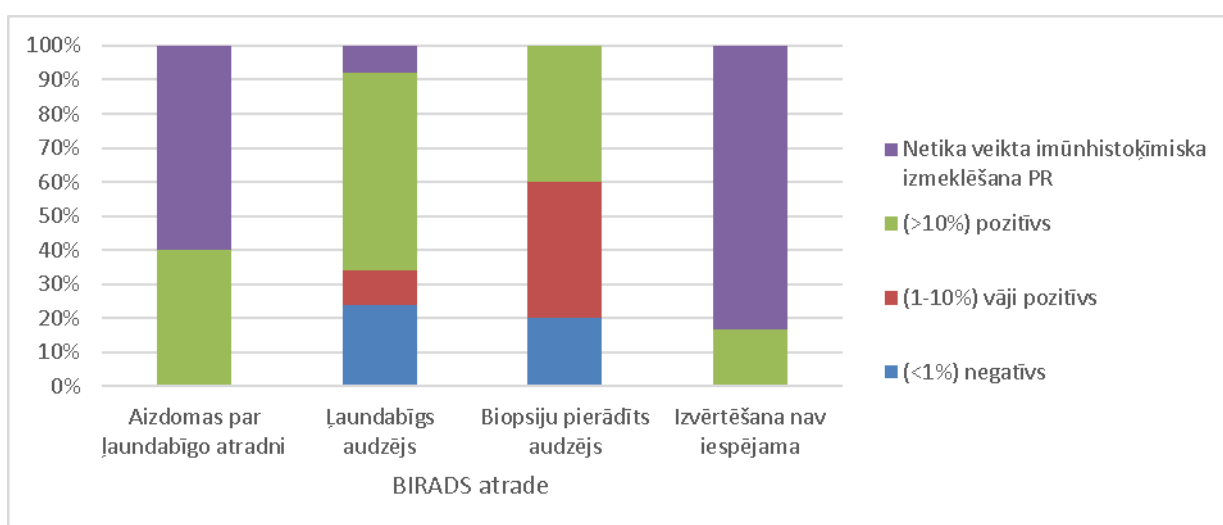


### 3.5. attēls. ER ekspresijas salīdzinājums ar BI-RADS

### *Progesterona ekspresija pacientēm ar krūts dziedzera veidojumu*

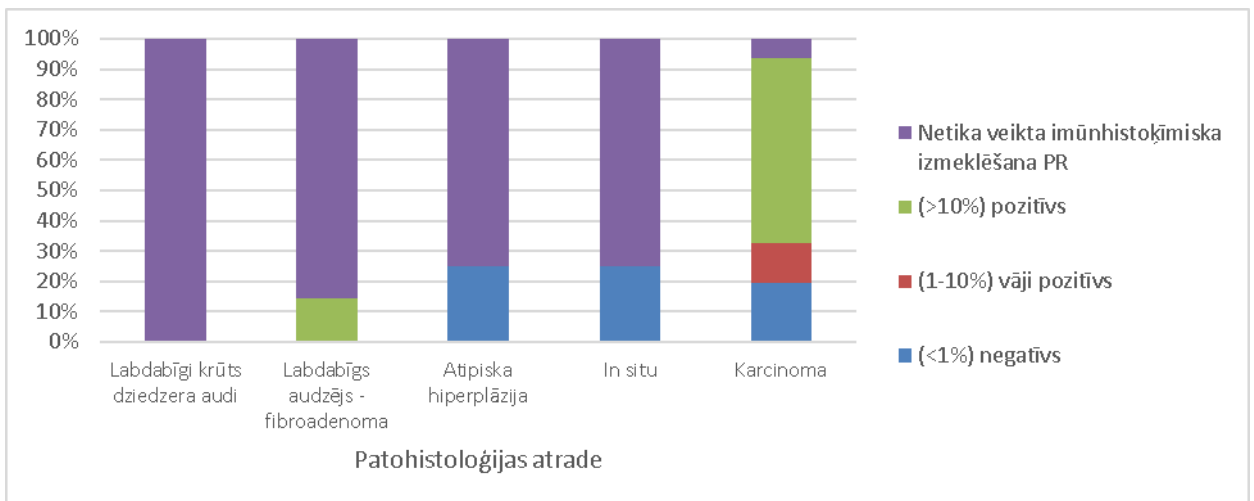
PR ekspresija tika veikta 46 (46.0%) pacientēm. PR ekspresija < 1% bija 11 (24.0%) pacientēm, PR ekspresija 1-10 % 13 pacientēm (13 %), bet 29 pacientēm (63.0%) > 10%. Pastāv statistiski nozīmīga asociācija starp BI-RADS ļaundabīgu atradi un PR ekspresiju ( $r = 0.811$   $p < 0.001$ ).

Trīs (60.0%) pacientēm pie BI-RADS aizdomām par ļaundabīgu atradi un piecām (83.3%), kurām izvērtēšana nebija iespējama, netika veikta PR ekspresijas novērtēšana. Ļaundabīga audzēja gadījumā tā netika veikta trim (7.9%) un biopsijā pierādīta audzēja gadījumā tā tika veikta visiem, starp kuriem diviem (40.0%) rezultāts bija vāji pozitīvs, kas nav raksturīgi pārējām BI-RADS atrades grupām (skat. 3.6. attēlu).



#### *3.6. attēls. BI-RADS atrade un PR ekspresijas salīdzinājums*

Visiem respondentiem ar labdabīgu patohistoloģisko slēdzienu lielākoties netika veikta PR ekspresijas izmeklēšana, savukārt, pie karcinomas pathistoloģiskās atrades PR ekspresijas izmeklēšana netika veikta tikai trim (6.5%) ( $r = 0.733$   $p < 0.001$ ). (skat. 3.7. attēlu).

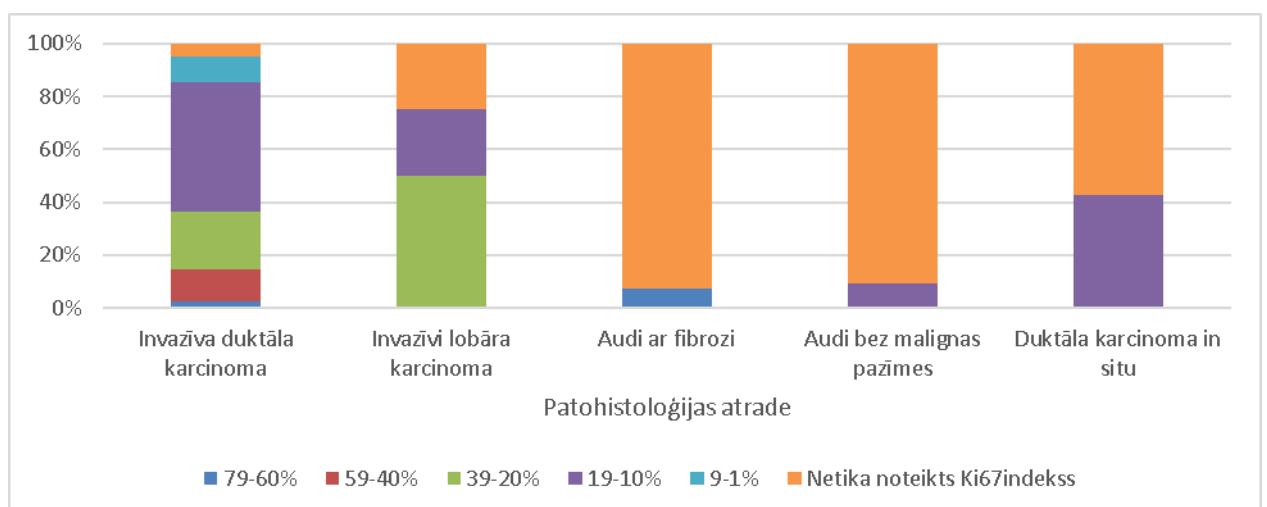


### 3.7. attēls. Patohistoloģisks slēdziens un PR ekspresija

#### ***Ki-67 indekss pacientēm ar krūts dziedzeru veidojumu***

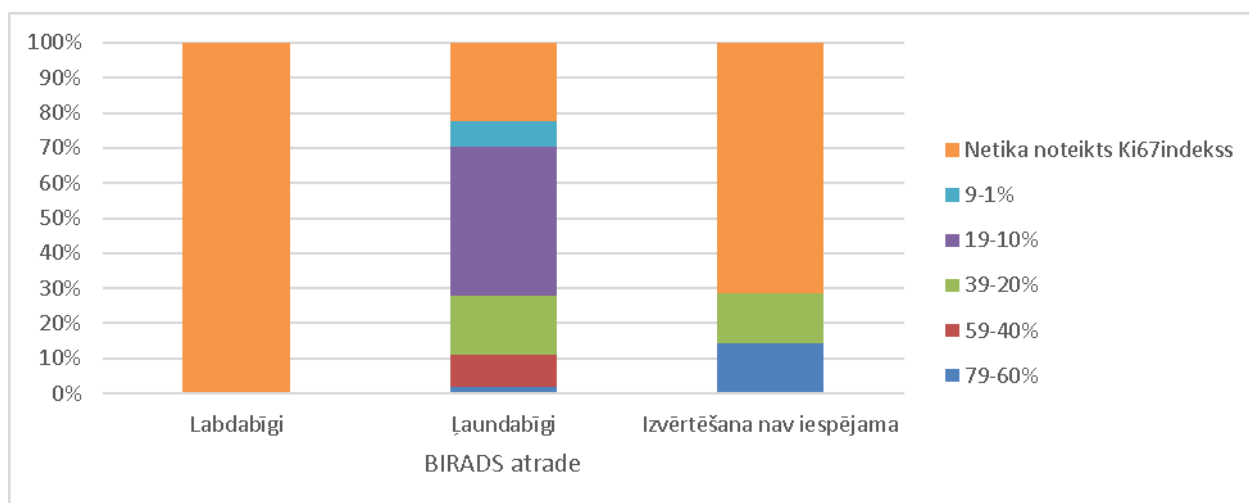
Ki-67 tika noteikts 47 pacientēm (47.0%). Ki-67 indekss izmeklējamā paraugā no 1% līdz 9% bija četrām pacientēm (9.0%). No 10% līdz 19% bija 25 pacientēm (53.0%), no 20% līdz 39% bija 11 pacientēm (23.0%), no 40% līdz 59% - piecām (11.0%), bet vismazāk Ki-67 ekspresija bija divām pacientēm (4.0%), kas bija no 60% līdz 79%.

Iegūtie pētījuma rezultāti norāda, ka pastāv statistiski nozīmīga asociācija starp patohistoloģisko slēdzienu un Ki-67 indeksu ( $r = 0.887$ ,  $p < 0,001$ ). Tas norāda, ka visām respondentēm ar labdabīgu patohistoloģisko slēdzienu lielākoties netika noteikts Ki-67 indekss, bet pie invazīvas duktālas karcinomas patohistoloģiskās atrades Ki-67 indekss nav noteikts tikai divām pacientēm (4.9%), kā arī vienai (25.0%) invazīvi lobāras karcinomas un četrām (57.1%) duktālas karcinomas *in situ* gadījumā (skat. 3.8. attēlu).



### 3.8. attēls. Patohistoloģiskā slēdziena un Ki-67 indeksa salīdzinājums

Pastāv statistiski nozīmīga asociācija starp BI-RADS grupām un Ki-67 indeksu ( $r = 0.692$ ,  $p < 0.001$ ). Visiem 13 respondentiem ar labdabīgu BI-RADS atradi, Ki-67 indekss netika noteikts, savukārt, no visiem respondentiem ar ļaundabīgu BI-RADS atradi tikai 12 (22.2%) Ki-67 indekss netika noteikts un 23 pacientēm (42.6%) tas bija 19-10% (skat. 3.9. attēlu).

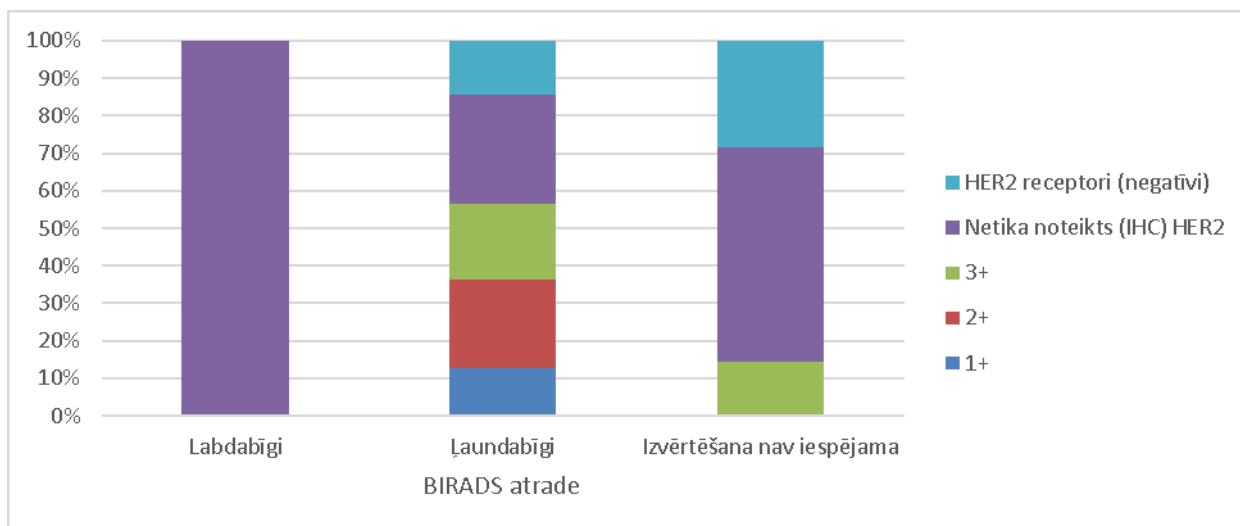


### 3.9. attēls. Ki-67 salīdzinājums ar BI-RADS

#### ***HER-2 pacientēm ar krūts dziedzera veidojumu***

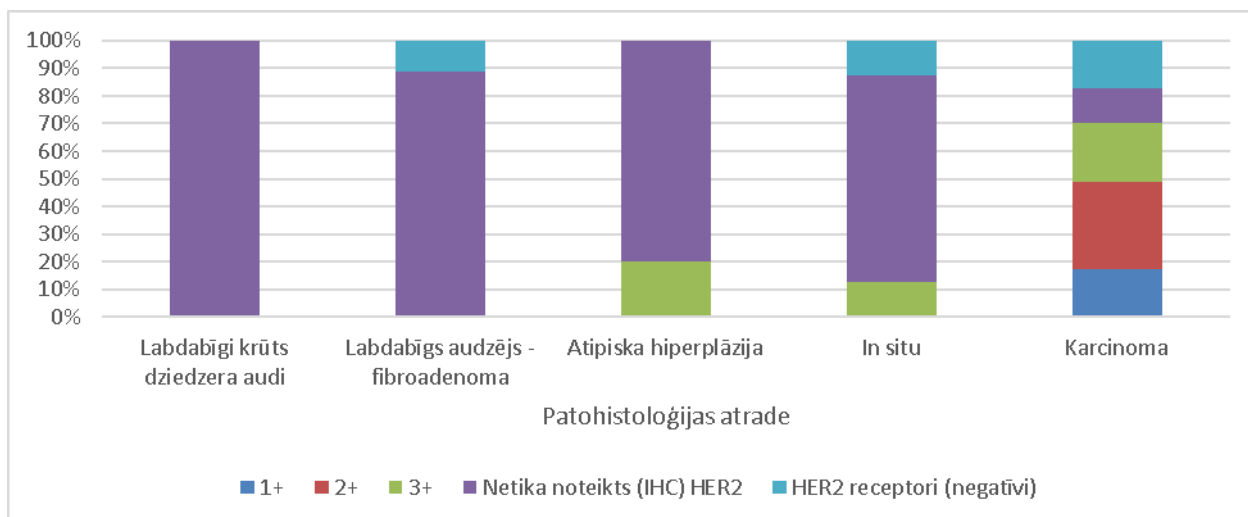
HER-2 statusu biopsijas materiālā noteica 45 pacientēm (45.0%). HER-2 receptoru negatīvi bija 18 paraugi (40.0%), bet pozitīvi HER-2 3+ 12 (27.0%). 15 paraugos (33.0%) tika noteikts HER-2 2+, kas nozīmē, ka ir nepieciešama papildus fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) izmeklēšana.

Rezultāti norāda, ka pastāv statistiski nozīmīga asociācija starp BI-RADS grupām un HER-2 statusu ( $r = 0.580$   $p = 0.001$ ). Tas norāda, ka visām 13 pacientēm ar labdabīgu BI-RADS atradi, HER-2 netika noteikts, bet no visām pacientēm ar ļaundabīgu BI-RADS atradi, tikai 16 (29.1%) HER-2 netika noteikts, savukārt, 13 (23.6%) respondentēm HER-2 statuss atbilst 2+ (skat. 3.10. attēlu).



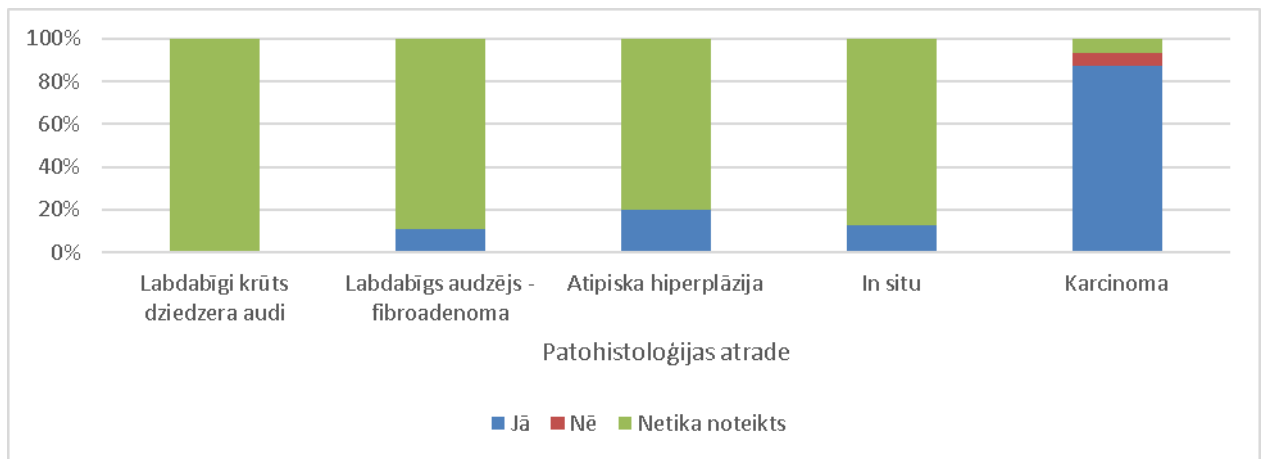
3.10. attēls. BI-RADS grupu salīdzinājums ar HER-2 statusu

Pētījumā novērota statistiski nozīmīga asociācija starp patohistoloģisko slēdzienu un HER-2 statusu ( $r = 0.750$   $p < 0.001$ ), kas norāda, ka no visām pacientēm ar labdabīgiem krūts dziedera audiem patohistoloģiskajā slēdzienā nevienai netika noteikts HER-2 statuss, kas raksturīgs arī pārējām patohistoloģijas labdabīgām atradēm. Bet pie karcinomas patohistoloģiskās atrades HER-2 statuss nav noteikts tikai sešām (12.8%), kā arī astoņām (17.0%) HER-2 statuss atbilst 1+ un 15 (31.9%) HER-2 statuss atbilst 2+ (skat. 3.11. attēlu).



3.11. attēls. BI-RADS grupu salīdzinājums ar HER-2 ekspresija

Starp patohistoloģisko slēdzienu un HER-2 receptoru ekspresijas noteikšanu pastāv statistiski ticama asociācija ( $r = 0.829$   $p < 0.001$ ). Visiem respondentiem ar labdabīgu patohistoloģisko slēdzienu lielākoties netika veikta HER-2 receptoru ekspresijas noteikšana, bet karcinomas patohistoloģiskās atrades HER-2 receptoru ekspresijas noteikšana netika veikta tikai 3 (6.4%) (skat. 3.12. attēlu).



3.12. attēls. Patohistoloģiskās atrades salīdzinājums ar HER-2 ekspresiju

## 4. DISKUSIJA

Labdabīgi krūts veidojumi tiek diagnosticēti daudz biežāk nekā ļaundabīgi, kas vidēji veido 6% no visiem krūts dziedera veidojumiem. Starp labdabīgajiem audzējiem visbiežāk gados jaunām sievietēm sastopama ir fibroadenoma (Stachs *et al.*, 2019). Šī pētījuma rezultāti, uzrāda, ka labdabīgi veidojumi MR tika diagnosticēti mazāk nekā ļaundabīgie, respektīvi 23.0% labdabīgo un 77.0% ļaundabīgo, kas atšķiras no epidemioloģiskiem datiem. To varētu izskaidrot ar SPKC datiem - Latvijā krūts audzēja diagnostika ir novēlota, tādēļ tiek diagnosticēts lielāks ļaundabīgo krūts audzēju skaits, ko norāda šī pētījuma iegūtie dati. Bet līdzīgi kā tiek minēts literatūrā, visvairāk no labdabīgajiem veidojumiem tika diagnosticēta fibroadenoma, bet no ļaundabīgajiem- invazīvā duktālā karcinoma.

Pēc WHO publicētajiem datiem, krūts audzējs tiek minēts kā otra biežāk sastopamais ļaundabīgs audzējs. Agrīni diagnosticēts audzējs un mērķēta terapija uzrāda labākus izdzīvotības rādītājus sevišķi attīstītajās valstīs, kurās krūts vēža skrīninga programma sasniegusi savus mērķus. Pēc SPKC ziņojumiem, krūts audzēja skrīninga programma Latvijā tika ieviesta 2009. gadā. Pēc publicētajiem datiem, tikai 31.8% 2020.gadā izmantoja skrīninga programmas sniegtos pakalpojumus. 2019.gada dati par skrīningu norāda vairāk par potenciālu labdabīgu atradi nekā ļaundabīgu starp skrīningā izmeklētajām personām.

Veiktajā pētījumā tika iegūti statistiski ticami rezultāti starp BI-RADS atradi un patohistoloģisko slēdzienu. Pētījumā iegūtie rezultāti parāda, ka MR jutība augstas malignitātes veidojumu diagnostikā 97.5% sakrīt ar morfoloģiskās izmeklēšanas rezultātiem. Clauser *et al* 2021.pētījumā, kur tika iekļautas 657 pacientes ar mediāno vecumu 42 gadi, konstatēja, ka BI-RADS 4 atradi vienai trešdaļai pacienšu biopsija nebūtu nepieciešama, lai histoloģiski pierādītu krūts vēzi, jo novēroja MR atrades sakrītību ar patohistoloģisko slēdzienu.

Pētījumā BI-RADS pakāpes, kas uzrādīja zemas pakāpes malignitātes pazīmes, patohistoloģiskā atrade bija labdabīga, bet četrām pacientēm (26.7%) biopsijas patohistoloģiskajā slēdziens norādīja uz ļaundabīgu krūts dziedera audzēju. Tas norāda ka BI-RADS izvērtēšana skala ne vienmēr var sniegt precīzu atbildi, un tieši šādos gadījumos ir nepieciešams veikt krūts veidojuma padziļinātu izmeklēšanu, veicot biopsiju. Kul *et al.* (2015) aprakstījis pētījumu, kura mērķis bija noteikt, vai ir iespējams tikai ar MR izmeklējumu pierādīt labdabīgu veidojumu BI-RADS skalā, agrīni neveicot krūts veidojuma biopsiju. Pētījuma rezultāti norāda, ka izmantojo sākotnēji MR attēldignotiku, var novērot labdabīgu krūts veidojumu bez tūlītējas veidojuma biopsijas veikšanas nepieciešamības.

Pēc visu pētījumā iegūto datu analīzes rezultāti norāda, ka pastāv statistiski nozīmīga asociācija starp BI-RADS ļaundabīgo atradi un imūnhistoķīmisko izmeklējumu- HER-2 statusu, ER un PR ekspresiju, un Ki-67 ( $p < 0.001$ ). Grimm *et al.* pētījuma rezultāti arī norāda līdzīgus datus par asociācijām starp MR BI-RADS skalas atradi un audzēja molekulāro subtipu.

Pētījumā piedalījās pietiekams respondentu skaits, taču izslēdzot vairākus respondentus nepietiekamu datu dēļ, nevarēja iegūt datus par dažādu raksturlielumu korelāciju. Lai uzlabotu datu ticamību, būtu nepieciešams pētījumu paplašināt- iekļaut papildus respondentus. Tādā veidā būtu precīzāk izvērtēt, kuriem pacientiem indicēta biopsija, ko varētu izmantot kā papildus diagnostikas metodi krūts vēža gadījumā, atsakoties no invazīvām procedūrām un ar to saistītām komplikācijām.

Taba *et al.* (2019) publicējis pētījumu, kurā tika iekļauti dati no 31 093 publikācijām, kas tika iegūti laika periodā no 1937.gada līdz 2016. gadam. Tajā tika iekļautas valstis no Amerikas, Austrālijas, Eiropas, un Ķīna, kur tika pētīta radioloģisko izmeklējumu- MR, CT, USG - pielietošana saistībā ar krūts audzēja attēldiagnostiku. Rezultāti uzrāda, ka MR un BI-RADS datu interpretācija ar katru gadu pieaug. Salīdzinājumā starp Eiropas valstīm 2016. gadā Polijā bija 23.vietā, kur veica 781 MR izmeklējumus pielietojot BI-RADS skalas datu interpretāciju, Latvija 24. vietā ar 731 pēc BI-RADS izvērtēšanas, bet Lietuva bija 25 vietā veicot 667 izmeklējumus. Savukārt, Igaunija bija 18 vietā ar 1 111.

ER noteikšana izmeklējamajā parauga norāda ka BI-RADS skalas izvērtēšana pie aizdomīgi labdabīgas atrades ir zemāka ER esamība, bet pie ļaundabīga audzēja atrades, bija augsta ER esamības, kas norādīja uz sliktāku prognozi krūts audzēja patomorfoloģiskā slēdzienā. Līdzīgus rezultātus ieguva pētījumā Jeh *et al.*, (2011)

PR ekspresija tika veikta 46 pacientēm, no kurām 29 pacientēm (63.0%) PR ekspresija bija  $> 10\%$  un pēc BI-RADS tika novērtēta kā ļaundabīga audzēja atrade, kas arī patohistoloģiskā slēdzienā konstatēja krūts dziedzeru karcinomu. Tao *et al.*, (2018) līdzīgā pētījumā tika noteiktas korelācija starp BI-RADS atradi un PR esamību, bet tā bija vāja.

Ki-67 tika noteikts tām pacientēm, kurām BI-RADS atrade bija ļaundabīga, bet pacientēm, kurām BI-RADS skalā bija labdabīgs veidojums, netika veikta Ki-67 noteikšana. Iegūtais rezultāts kā pie invazīvās duktālās karcinomas 25 pacientēm (53.0%) Ki-67 bija robežās no 10% līdz 19%. Jiang *et al.*, (2017) pētījums arī publicējis datus, kur Ki-67 uzrāda vidēju korelāciju saistība ar BI-RADS ļaundabīgo atradi.

HER-2 statuss pacientiem ar BI-RADS labdabīgu atradi netika noteikts, bet ar ļaundabīgo atradi 15 paraugos (33.0%) tika noteikts HER-2 2+. Tas nozīmē, ka ir

nepieciešama papildus FISH izmeklēšanas metode (Boisserie-Lacroix *et al.*, 2013) Agrawal *et al.*, (2007) pētījumā, kur pacientēm ar aizdomām par krūts audzēju, tika veikta MR un izvērtēšana pēc BI-RADS skalas ar turpmāko patohistoloģisko izmeklēšanu, konstatēja pastāvošas korelācijas ar HER-2 statusu un BI-RADS ļaundabīgo atradi krūts audzēja gadījumā.

Šajā retrospektīva pētījumā iegūtie rezultāti parādīja sakarības starp MR BI-RADS un patohistoloģisko izvērtēšanu. Taču šim pētījumam bija arī savi trūkumi- nebija pilnīgi iegūti vēlamie dati no slimību vēsturēm kā, piemēram, informācija par imūnhistoloģiskiem slēdzieniem un BI-RADS skalas novērtējums, kādēļ vairāki pacienti tika izslēgti no pētījuma, kas, iespējams, arī varēja ietekmēt vēlamo rezultātu. Kā arī, ja būtu daudz vairāk respondentu ar pilnīgu informācija par pētāmajiem lielumiem, varētu iegūt vairāk staistiski ticamu korelāciju.

## 5. SECINĀJUMI

1. Interpretējot krūts veidojumu MR iegūtos datus pēc BI-RADS skalas, lielākajai daļai pacientu tika diagnosticēts ļaundabīgs krūts audzējs nekā labdabīgs, kas neatbilst literatūrai par krūts audzēja epidemioloģiju.
2. Pēc patohistoloģisko izmeklējumu datiem, visbiežāk no labdabīgajiem veidojumiem tika diagnosticēta fibroadenoma, bet starp ļaundabīgajiem veidojumiem-invazīvā ductālā karcinoma. Labdabīgo veidojumu gadījumos imūnhistoķīmija netika noteikta, bet ļaundabīgo veidojumu gadījumā tā tika noteikta pārsvarā visiem.
3. Analizējot iegūtos MR un imūnhistoķīmijas datus, tika iegūta korelācija starp BI-RADS skalu un patohistoloģisko slēdzienu.

## PATEICĪBAS

Vislielāko pateicību izsaku darba vadītājam prof.dr.med. Sergejam Isajevam par palīdzību un atbalstu diplomdarba izstrādes laikā.

Izsaku pateicību prof. Valentīnai Gordjušīnai par iegūtajām zināšanām patoloģijā un iedvesmu turpināt izziņāt patoloģijas nozari.

Pateicību izsaku Madarai Miķelsonei par padomu sniegšanu datu statistiskās apstrādes laikā.

Paldies dr.Raimondam Skumbiņam par sniegtajām konsultācijām darba tapšanas laikā.

Vissirsnīgākais paldies dzīvesbiedrei un labākajam draugam Polīnai Babičevai par atbalstu diplomdarba rakstīšanas laikā.

Milzīgu pateicību izsaku saviem vecākiem, kas deva iespēju studēt Latvijas Universitātē.

## LITERATŪRA

1. **Agrawal, G., Chen, J. H., Baek, H. M., Hsiang, D., Mehta, R. S., Nalcioglu, O., & Su, M. Y.** (2007). MRI features of breast cancer: A correlation study with HER-2 receptor [1]. In *Annals of Oncology* (Vol. 18, Issue 11, pp. 1903–1904). Elsevier.  
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdm477>.
2. **A, M., & R, C.** (2011). Development and Application of Piezoelectric Materials for Ultrasound Generation and Detection. *Ultrasound*, 19(4), 187–196.
3. **Amisha T. Shah, Bijal B. Jankharia.** (2016) *Indian Journal of Radiology and Imaging*. Imaging of common breast implants and implant-related complications: A pictorial essay.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27413269/>.
4. **Ayer, T.** (2015). Inverse optimization for assessing emerging technologies in breast cancer screening. *Annals of Operations Research*, 230(1), 57–85. <https://doi.org/10.1007/s10479-013-1520-3>.
5. **Azavedo, E., & Bonø, B.** (1999). Breast radiology Review article Imaging breasts with silicone implants. 355.
6. **Bistoni, G., & Farhadi, J.** (2015). Anatomy and Physiology of the Breast. *Plastic and Reconstructive Surgery: Approaches and Techniques*, March 2015, 477–485.  
<https://doi.org/10.1002/9781118655412.ch37>.
7. **Bland, K. I., Copeland, E. M., & Klimberg, V. S.** (2018). Anatomy of the breast, axilla, chest wall, and related metastatic sites. In *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases (Fifth Edition)*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35955-9.00002-7>.
8. **Bloch, F.** (1946). Nuclear induction. *Physical Review*, 70(7–8), 460–474.  
<https://doi.org/10.1103/PhysRev.70.460>.
9. **Boisserie-Lacroix, M., Hurtevent-Labrot, G., Ferron, S., Lippa, N., Bonnefoi, H., & Mac Grogan, G.** (2013). Correlation between imaging and molecular classification of breast cancers. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 94(11), 1069–1080.  
<https://doi.org/10.1016/j.diii.2013.04.010>.
10. **Ji Hoon Yu, Min Jeong Kim et al.** (2013). Breast diseases during pregnancy and lactation *Obstetrics & Gynecology Science*, 56, 3.
11. **Brenner, R. J., Turner, R. R., Schiller, V., Arndt, R. D., & Giuliano, A.** (1998). Metaplastic carcinoma of the breast: Report of three cases. *Cancer*, 82(6), 1082–1087.  
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19980315\)82:6<1082::AID-CNCR11>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19980315)82:6<1082::AID-CNCR11>3.0.CO;2-2).

- 12. Carioli, G., Malvezzi, M., Rodriguez, T., Bertuccio, P., Negri, E., & La Vecchia, C.** (2017). Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. *Breast*, 36, 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.06.003>.
- 13. Casaubon, Jesse T., et al.** (2021). Fine Needle Aspiration Of Breast Masses. StatPearls, StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29262057>.
- Castellanos, S. H., Chapa, M., Vazquez, S. E., & Lamadrid, J. V.** (2014). PI-RADS . The long and winding road of standardization. *Eluropean Society of Radiology*, 1–19.
- 14. Chhetri, Apekshya, et al.** (2020). Current and Emerging Magnetic Resonance-Based Techniques for Breast Cancer.” *Frontiers in Medicine*, vol. 7, Frontiers Media S.A., 12 May, p. 175, doi:10.3389/fmed.2020.00175.
- 15. Chi, X., Zhang, L., Xing, D., Gong, P., Chen, Q., & Lv, Y.** (2020). Diagnostic value of the enhancement intensity and enhancement pattern of CEM to benign and malignant breast lesions. *Medicine*, 99(37), e22097. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022097>.
- 16. Clauser, P., Krug, B., Bickel, H., Dietzel, M., Pinker, K., Neuhaus, V.-F., Marino, M. A., Moschetta, M., Troiano, N., Helbich, T. H., & Baltzer, P. A. T.** (2021). Diffusion-weighted Imaging Allows for Downgrading MR BI-RADS 4 Lesions in Contrast-enhanced MRI of the Breast to Avoid Unnecessary Biopsy. *Clinical Cancer Research*, 27(7), 1941–1948. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-3037>.
- 17. Dālmāne, A.** (2004). *Histoloģija*. LU Akadēmiskais apgāds. 308-310 lpp.
- 18. Di Saverio, S., Gutierrez, J., & Avisar, E.** (2008). A retrospective review with long term follow up of 11,400 cases of pure mucinous breast carcinoma. *Breast Cancer Research and Treatment*, 111(3), 541–547. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9809-z>.
- 19. Ellis, I. O., Galea, M., Brouhnt, N., Locker, A., Blamey, R. W., & Elston, C. W.** (1992). Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 20(6), 479–489. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1992.tb01032.x>.
- 20. Enģele, I.** .Latvijā biežāk sastopamo audzēju primārā un atkārtotā vizuālā diagnostika. Algoritmi. Skatīts: 15.04.2021. Pieejams: [https://www.spkc.gov.lv/sites/spkc/files/content/Profesionaliem/Kliniskie%20algoritmi%20un%20pacientu%20celi/Onkologija/Kliniskie%20algoritmi/1\\_dg\\_algoritmi\\_kruts.pdf](https://www.spkc.gov.lv/sites/spkc/files/content/Profesionaliem/Kliniskie%20algoritmi%20un%20pacientu%20celi/Onkologija/Kliniskie%20algoritmi/1_dg_algoritmi_kruts.pdf)
- 21. Female Breast Cancer Surpasses Lung as the Most Commonly Diagnosed Cancer Worldwide.** (n.d.). Skatīts: 01.03.2021. Pieejams:<http://pressroom.cancer.org/GlobalCancerStats2020>.

- 22. Foote, F. W., Stewart, F. W., Canas-Marques, R., & Schnitt, S. J. (1941).** Classics in Oncology Lobular Carcinoma In Situ : A Rare Form of Mammary Cancer. *Histopathology*, 68(1), 57–69.
- 23. Gertig DM, Stillman IE, Byrne C, et al. (1999).** Association of age and reproductive factors with benign breast tissue composition 1. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8:873-879.
- 24. Ghaleb, A., Padellan, M., & Marchenko, N. (2020).** Mutant p53 drives the loss of heterozygosity by the upregulation of Nek2 in breast cancer cells. *Breast Cancer Research*, 22(1), 133. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01370-y>.
- 25. Goldstein, N. S., Kestin, L. L., & Vicini, F. A. (2004).** Refined morphologic criteria for tubular carcinoma to retain its favorable outcome status in contemporary breast carcinoma patients. *American Journal of Clinical Pathology*, 122(5), 728–739. <https://doi.org/10.1309/9FEP8U8AUGQNGY3V>.
- 26. Gomes Do Nascimento, Renan, and Kaléu Mormino Otoni. (2020).** Histological and Molecular Classification of Breast Cancer: What Do We Know? *Mastology*, vol. 30, p. 20200024, doi:10.29289/25945394202020200024
- 27. Group of Chief Scientific Advisors | European Commission. (n.d.).** Skatīts: 28.02.2021. Pieejams: [https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/strategy/support-policy-making/scientific-support-eu-policies/group-chief-scientific-advisors\\_en](https://ec.europa.eu/info/research-and-innovation/strategy/support-policy-making/scientific-support-eu-policies/group-chief-scientific-advisors_en).
- 28. Grimm, L. J., Zhang, J., Baker, J. A., Soo, M. S., Johnson, K. S., & Mazurowski, M. A. (2017).** Relationships Between MRI Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS) Lexicon Descriptors and Breast Cancer Molecular Subtypes: Internal Enhancement is Associated with Luminal B Subtype. *Breast Journal*, 23(5), 579–582. <https://doi.org/10.1111/tbj.12799>.
- 29. Grover, V. P. B., Tognarelli, J. M., Crossey, M. M. E., Cox, I. J., Taylor-Robinson, S. D., & McPhail, M. J. W. (2015).** Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 5(3), 246–255. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2015.08.001>.
- 30. Harvey, S. C., Geller, B., Oppenheimer, R. G., Pinet, M., Riddell, L., & Garra, B. (2003).** Increase in cancer detection and recall rates with independent double interpretation of screening mammography. *American Journal of Roentgenology*, 180(5), 1461–1467. <https://doi.org/10.2214/ajr.180.5.1801461>.
- 31. Hari, S., Kumari, S., Srivastava, A., Thulkar, S., Mathur, S., & Veedu, P. T. (2016).** Image guided versus palpation guided core needle biopsy of palpable breast masses: A

prospective study. *Indian Journal of Medical Research*, 143(MAY), 597–604.

<https://doi.org/10.4103/0971-5916.187108>.

**32. Implants, T. O. F., Appearance, N., & Implants, O. F.** (2000). Mammography , Ultrasound, and Magnetic Resonance Imaging. 21(5), 351–361.

**33. International Agency for Research of Cancer.** (2020). World Health Organization. Latvia. Skatīts: 15.02.2021.

Pieejams: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/428-latvia-fact-sheets.pdf>.

**34. Javed, A., & Lteif, A.** (2013). Development of the human breast. *Seminars in Plastic Surgery*, 27(1), 5–12. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1343989>.

**35. Jeh, S. K., Kim, S. H., Kim, H. S., Kang, B. J., Jeong, S. H., Yim, H. W., & Song, B. J.** (2011). Correlation of the apparent diffusion coefficient value and dynamic magnetic resonance imaging findings with prognostic factors in invasive ductal carcinoma. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 33(1), 102–109. <https://doi.org/10.1002/jmri.22400>.

**36. Jiang, S., Hong, Y. J., Zhang, F., & Li, Y. K.** (2017). Computer-aided evaluation of the correlation between MRI morphology and immunohistochemical biomarkers or molecular subtypes in breast cancer. *Scientific Reports*, 7(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14274-3>.

**37. Johnson, Karen S., et al.** (2021). Molecular Subtypes of Breast Cancer: A Review for Breast Radiologists. *Journal of Breast Imaging*, vol. 3, no. 1, Oxford University Press (OUP), Jan., pp. 12–24, doi:10.1093/jbi/wbaa110.

**38. Kaoku, S., Konishi, E., Fujimoto, Y., Tohno, E., Shiina, T., Kondo, K., Yamazaki, S., Kajihara, M., Shinkura, N., & Yanagisawa, A.** (2013). Sonographic and Pathologic Image Analysis of Pure Mucinous Carcinoma of the Breast. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 39(7), 1158–1167. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.02.014>.

**39. Kul, S., Oğuz, Ş., Eyüboğlu, İ., & Kömürçüoğlu, Ö.** (2015). Can unenhanced breast MRI be used to decrease negative biopsy rates? *Diagnostic and Interventional Radiology*, 21(4), 287–292. <https://doi.org/10.5152/dir.2014.14333>.

**40. Lafreniere, R.** (1990). Bloody nipple discharge during pregnancy: A rationale for conservative treatment. *Journal of Surgical Oncology*, 43(4), 228–230. <https://doi.org/10.1002/jso.2930430408>.

**41. Mansfield, P., Morris, P. G., Ordidge, R., Coupland, R. E., Bishop, H. M., & Blamey, R. W.** (1979). Carcinoma of the breast imaged by nuclear magnetic resonance (NMR). *British Journal of Radiology*, 52(615), 242–243. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-52-615-242>.

- 42. Matkowski, R., Błaszczyk, J., & Błaszczyk, D. (n.d.).** (2020). Does Breast Cancer Increasingly Affect Younger Women? 1–10.
- 43. Meucci, R., Pistolese Chiara, A., Perretta, T., Vanni, G., Portarena, I., Manenti, G., Ryan Colleen, P., Castrignanò, A., Di Stefano, C., Ferrari, D., Lamacchia, F., Pellicciaro, M., Materazzo, M., & Buonomo Oreste, C. (2020).** MR imaging-guided vacuum assisted breast biopsy: Radiological-pathological correlation and underestimation rate in pre-surgical assessment. *European Journal of Radiology Open*, 7.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejro.2020.100244>.
- 44. Menstrual cycle and Age: Influence on Parenchymal in MR Imaging of the Breast.** *Radiology*, 145–149.
- 45. Michael S Sabel, MD, Laura C Collins, MD.** Atypia and lobular carcinoma in situ: High-risk lesions of the breast. Skafits: 28.03.2021. Pieejams:  
[https://www.uptodate.com/contents/atypia-and-lobular-carcinoma-in-situ-high-risk-lesions-of-the-breast?search=benign%20breast%20lesions&topicRef=806&source=see\\_link#H507949659](https://www.uptodate.com/contents/atypia-and-lobular-carcinoma-in-situ-high-risk-lesions-of-the-breast?search=benign%20breast%20lesions&topicRef=806&source=see_link#H507949659).
- 46. Michael S Sabel, MD, et al.** Overview of benign breast diseases Skafits: 01.04.2021. Pieejams: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-benign-breast-diseases>.
- 47. Moreno, A. C., Lin, Y. H., Bedrosian, I., Shen, Y., Babiera, G. V., & Shaitelman, S. F. (2020).** Outcomes after treatment of metaplastic versus other breast cancer subtypes. *Journal of Cancer*, 11(6), 1341–1350. <https://doi.org/10.7150/jca.40817>.
- 48. Müller-Schimpfle, M., Ohmenhäuser, K., Stoll, P., Dietz, K., & Claussen, C. D. (1997).** Menstrual cycle and age: Influence on parenchymal contrast medium enhancement in MR imaging of the breast. *Radiology*, 203(1), 145–149.  
<https://doi.org/10.1148/radiology.203.1.9122383>.
- 49. O'Dowd G., Bell S., Wright S. Wheater's Pathology (2010).** A Text, Atlas, and Review of Histopathology. 258-267 lpp.e6.
- 50. Oluogun, W. A., Adedokun, K. A., Oyenike, M. A., & Adeyeba, O. A. (2019).** Histological classification, grading, staging, and prognostic indexing of female breast cancer in an African population: A 10-year retrospective study. *International Journal of Health Sciences*, 13(4), 3–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31341449>.
- 51. Picon-Ruiz, M., Morata-Tarifa, C., Valle-Goffin, J. J., Friedman, E. R., & Slingerland, J. M. (2017).** Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(5), 378–397.

- 52. Programmas rezultāti | Nacionālais veselības dienests. (n.d.).** Skatīrs: 04.05.2021.  
Pieejams: <https://www.vmnvd.gov.lv/lv/programmas-rezultati>.
- 53. Rakha, E. A., Reis-Filho, J. S., Baehner, F., Dabbs, D. J., Decker, T., Eusebi, V., Fox, S. B., Ichihara, S., Jacquemier, J., Lakhani, S. R., Palacios, J., Richardson, A. L., Schnitt, S. J., Schmitt, F. C., Tan, P. H., Tse, G. M., Badve, S., & Ellis, I. O. (2010).** Breast cancer prognostic classification in the molecular era: The role of histological grade. In *Breast Cancer Research* (Vol. 12, Issue 4). *Breast Cancer Res.*  
<https://doi.org/10.1186/bcr2607>.
- 54. Reis-filho, J. S., & Ph, D. (2010).** Triple-Negative Breast Cancer. Skatīrs: 09.05.2021.  
Pieejams:<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1001389>.
- 55. Russo, J. (1994).** *Approach Cancer Prevention* . 3(June), 353–364.
- 56. Russo, J., & Russo, I. H. (2004).** Development of the human breast. *Maturitas*, 49(1), 2–15. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.04.011>.
- 57. Russo, J., Reina, D., Frederick, J., & Russo, I. H. (1988).** Expression of phenotypical changes by human breast epithelial cells treated with carcinogens in vitro. *Cancer Research*, 48(10), 2837–2857.
- 58. Sarwer DB, Nordmann JE, Herbert JD.** Cosmetic breast augmentation surgery: a critical overview. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9:843–856.
- 59. Sennerstam, Roland B., et al.** “Core-Needle Biopsy of Breast Cancer Is Associated with a Higher Rate of Distant Metastases 5 to 15 Years after Diagnosis than FNA Biopsy.” *Cancer Cytopathology*, vol. 125, no. 10, John Wiley and Sons Inc., Oct. 2017, pp. 748–56, doi:10.1002/cncy.21909.
- 60. Sharma, M. (2020).** Papillary Carcinoma of the Breast: Cytohistopathological and Immunohistochemical Study. *Indian Journal of Pathology: Research and Practice*, 9(2 (Part-I)), 77–81. <https://doi.org/10.21088/ijprp.2278.148x.9220.13>.
- 61. Son, E. J., Oh, K. K., & Kim, E. K. (2006).** Pregnancy-associated breast disease: Radiologic features and diagnostic dilemmas. *Yonsei Medical Journal*, 47(1), 34–42. <https://doi.org/10.3349/ymj.2006.47.1.34>.
- 62. Stachs, A., Stubert, J., Reimer, T., & Hartmann, S. (2019).** Benign breast disease in women. *Deutsches Arzteblatt International*, 116(33–34), 565–573. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0565>.
- 63. Stucker, D. T., Ikeda, D. M., Hartman, A. R., George, T. I., Nowels, K. W., Birdwell, S. L., Goffinet, D., & Carlson, R. W. (2000).** New bilateral microcalcifications at

mammography in a postlactational woman: Case report. *Radiology*, 217(1), 247–250.  
<https://doi.org/10.1148/radiology.217.1.r00oc19247>.

**64. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F.** (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, caac.21660. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.

**65. Tao, W., Hu, C., Bai, G., Zhu, Y., & Zhu, Y.** (2018). Correlation between the dynamic contrast-enhanced MRI features and prognostic factors in breast cancer A retrospective case-control study. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011530>.

**66. Venta, L. A., Dudiak, C. M., Salomon, C. G., & Flisak, M. E.** (1994). Sonographic evaluation of the breast. *Radiographics : A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 14(1), 29–50. <https://doi.org/10.1148/radiographics.14.1.8128064>.

**67. Vranic, S., Schmitt, F., Sapino, A., Costa, J. L., Reddy, S., Castro, M., & Gatalica, Z.** (2013). Apocrine carcinoma of the breast: A comprehensive review. *Histology and Histopathology*, 28(11), 1393–1409. <https://doi.org/10.14670/HH-28.1393>.

**68. Vu-Nishino, H., Tavassoli, F. A., Ahrens, W. A., & Haffty, B. G.** (2005). Clinicopathologic features and long-term outcome of patients with medullary breast carcinoma managed with breast-conserving therapy (BCT). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 62(4), 1040–1047. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.01.008>.

**69. Weisman, P., Yu, Q., Flynn, C., Rehrauer, W., & Xu, J.** (2020). Solid-papillary carcinoma with reverse polarity (SPCRP) harboring a novel IDH1 R132C mutation: A case confirming the expected IDH1/IDH2 dichotomy. *Human Pathology: Case Reports*, 21(June), 200396. <https://doi.org/10.1016/j.ehpc.2020.200396>.

**70.** WHO Classification of Tumors Editorial Board, ed. WHO classification of tumors, 5th edition – Breast tumors. Lyon: International Agency for Research on Cancer 2019 Skatīts: 09.05.2021 Pieejams: <https://www.iarc.who.int/news-events/who-classification-of-tumours-5th-edition-volume-2-breast-tumours/>.

**71.** (World Health Organization,2020). Skatīts: 09.05.2021 Pieejams: <https://gco.iarc.fr/>.

**72.** 2020 Cancer Incidence and Mortality in EU-27 Countries. (n.d.). Retrieved March 1, 2021, from Skatīts: 09.05.2021

Pieejams:<https://www.esmo.org/oncology-news/2020-cancer-incidence-and-mortality-in-eu-27-countries>.

## DOKUMENTĀRĀ LAPA

Diplomdarbs „Magnētiskās rezonanses un patohistoloģiskās izvērtēšanas salīdzinošs pētījums krūts dziedzeru audzēja pacientēm”  
izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

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

Autors: Juris Āboliņš  
(vārds, uzvārds)

  
(paraksts)

10.05.2021  
(datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs: prof. Dr. med. Sergejs Isajevs  
(amats, vārds, uzvārds, grāds)

  
(paraksts)

10.05.2021.  
(datums)

Recenzents/e: \_\_\_\_\_

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)

(datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē \_\_\_\_\_

(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule \_\_\_\_\_

(paraksts)

Diplomdarbs aizstāvēts II līmeņa profesionālās augstākās izglītības studiju programmas

„Ārstniecība” Valsts pārbaudījumu komisijas sēdē \_\_\_\_\_ 2021., prot. Nr. \_\_\_\_\_.

Komisijas sekretārs/e: \_\_\_\_\_

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)