

NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA
Eiropas Sociālais
fonds

IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

Eiropas Sociālā fonda projekts Nr.9.2.6.0/17/I/001

“Ārstniecības un ārstniecības atbalsta personāla kvalifikācijas uzlabošana”

Neformālās izglītības programmas metodiskais materiāls

Skrīninga īstenošanas mācības radiologiem

Rīga 2022

ANOTĀCIJA

Neformālās izglītības programmas tēma ir “Skrīninga īstenošanas mācības radiologiem”, programmas izstrādes autors ir sertificēti radiologi dr. Ilze Eņģele, dr. Māra Epermane, dr. Justīne Deičmane. Metodiskā materiāla izveidē atbalstu sniedza dr. Anete Purvlīce, dr. Evija Asere, dr. Tatjana Zablocka, dr. Krista Arcimoviča.

Programmas mērķauditorija ir krūts vēža skrīninga procesā iesaistītie radiologi, un arī citas ārstniecības personas, piemēram, radiologa asistenti un radiogrāferi.

Metodiskais materiāls izstrādāts, izmantojot 61 literatūras avotu, klīniskās vadlīnijas, klīnisko pētījumu rezultātus par krūts vēža profilaksi un diagnostiku .

Lai nodrošinātu apmācību secīgumu un pēctecīgumu, metodiskais materiāls sastāv no sešām nodaļām. Autori iepazīstina ar krūts vēža skrīninga pamatprincipiem, apkopojot un analizējot skrīninga programmu dažādās pieejas, blakus efektus un skrīninga organizēšanas principus. Secīgi turpinot ar analīzi par krūts vēža skrīninga organizēšanu Latvijā un pārmaiņām, kas saistītas ar pāreju uz BI-RADS sistēmu. Trešajā nodaļā tiek pievērsta uzmanība pacientu pozicionēšanas nozīmei kvalitatīva rezultātā nodrošināšanai. Par ķirurga lomu un nozīmi mamogrāfijas izmeklējuma interpretācijā tiek skaidrots metodiskā materiāla ceturtajā nodaļā. Savukārt par radioloģiski – histopatoloģiskās korelācijas lomu detalizēti tiek skaidrots metodiskā materiāla 5. nodaļā. Metodiskā materiāla noslēgumā autoru komanda skaidro krūšu dziedzera patoloģijas attēldiagnostiskās pazīmes, dziedzeraudu blīvumu un tā ietekmi uz izmeklējumu interpretāciju.

Izglītības procesa sasniedzamais rezultāts - kompetenču (prasmju, spēju un zināšanu) paaugstināšana skrīninga procesā iesaistītajiem radiologiem un citām ārstniecības personām. Metodiskais materiāls ir palīg līdzeklis teorētiskai un praktiskai apmācībai kursu laikā.

SATURA RĀDĪTĀJS

TERMINI UN SAĪSINĀJUMI	5
IEVADS	6
1. SKRĪNINGA MAMOGRĀFIJAS PRINCIPI.....	7
1.1. Krūts vēža skrīninga programmas dažādas pieejas	7
1.1.1. Oportūnistiskais skrīnings	8
1.1.2. Valsts organizēts krūts vēža skrīnings	8
1.2. KRŪTS VĒŽA SKRĪNINGA BLAKUS EFEKTI.....	10
1.3. KRŪTS VĒŽA SKRĪNINGA ORGANIZĒŠANA.....	11
1.4. KVALITĀTES INDIKATORI	11
1.5. KRŪTS VĒŽA SKRĪNINGS LATVIJĀ.....	16
1.5.1. Epidemioloģija.....	18
1.5.2. Krūts vēža skrīninga struktūra	18
1.6. MAMOGRĀFIJAS IZMEKLĒJUMS SKRĪNINGA ETAPĀ	19
1.6.1. Jonizējošā starojuma deva skrīninga mamogrāfijā.	20
1.6.2. Dziedzeraudu blīvuma ietekme uz skrīninga mamogrāfijas jutību.....	20
1.6.3. Tomosintēze un skrīnings	20
1.6.4. Skrīninga mamogrāfijas izmeklējuma rezultāti	22
2. IZMAIŅAS , KAS SAISTĪTAS AR PĀREJU UZ BI-RADS SISTĒMU	24
3. PACIENTU POZICIONĒŠANA.....	26
3.1. Mamogrāfijas projekcijas.	26
3.2. Mamogrāfijas standartprojekciju kvalitātes kritēriji.....	30
4. MAMOGRĀFIJAS IZMEKLĒJUMS ĶIRURGA SKATĪJUMĀ.....	34
4.1. Ķirurģiska ārstēšana	34
4.1.1. Krūti saglabājoša operācija	35
4.1.2. Nākotnes perpektīva krūts operācijai pēc neoadjuvntas ķīmijterapijas	36
4.1.3. Reģionālo limfmezglu operācija	37
4.1.4. Krūts rekonstrukcijas operācija.....	38
5. RADIOLOĢISKĀ – HISTOPATOLOĢISKĀ KORELĀCIJA	40
5.1. Krūts dziedzera ļaundabīga audzēja morfoloģija un audzēja biomarkieri	40
5.1.1. Invazīvā duktālā karcinoma	42
5.1.2. Invazīvā lobulārā karcinoma.....	43
5.1.3. Krūts dziedzera audzēja biomarkieri un prognozes faktori	43
6. KRŪŠU DZIEDZERU PATOLOĢIJAS ATTĒLDIAGNOSTISKĀS PAZĪMES ..	49
6.1. Sistematizēta pieeja skrīninga mamogrammu izvērtēšanai.....	49
6.2. BI-RADS standartizēta atbilde.....	50
6.3. Indikācijas	51

6.4.	Krūšu uzbūve	52
6.5.	Radioloģiskā atrade	52
6.6.	Salīdzinājums ar iepriekšējiem izmeklējumiem	55
6.7.	Galīgais novērtējums (BI-RADS 1-6).....	55
6.8.	Tālākās rekomendācijas.....	55
6.9.	Komunikācija ar nosūtošo ārstu pozitīvas atradnes gadījumā	57
7.	IZMANTOTĀ LITERATŪRA.....	58

TERMINI UN SAĪSINĀJUMI

ASV – Amerikas Savienotās valstis

BI-RADS sistēma - *Breast Imaging Reporting and Data System*

CT – kompjūtertomogrāfija

CORE biopsija – vārpsta biopsija

dd- darba dienas

FNAC – tievās adatas aspirācijas citoloģija (FNAC – angl. -fine-needle aspiration cytology)

KVSP - Krūts Vēža Skrīninga Programmas

LOC - Latvijas Onkoloģijas centrs

MG – mamogrāfija

MR – magnētiskā rezonanse

NVD – Nacionālais veselības dienests.

pCR - pilnas patoloģiskas atbildes reakcijas

PSKUS - Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīca

RAKUS - Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīca

SPKC – Slimību Profilakses un Kontroles Centrs

TAD –mērķtiecīga paduses disekcija (angl. - *targeted axillary dissection*)

TM – tomosintēze

USG – ultrasonogrāfija

VACB - vakuuma asistētas CORE biopsijas

2D – divu dimensiju

3D – trīs dimensiju

ZVA – Zāļu valsts aģentūra

IEVADS

Krūts vēža skrīnings ir profilaktiska krūšu izmeklēšana ar mamogrāfijas izmeklējuma metodi, kas ir vienīgā profilaktiskā izmeklēšanas metode, kuras ietekme uz mirstības samazināšanu ir statistiski pierādīta. Latvijā saslimstība ar krūts vēzi ir viena no zemākajām Eiropā, bet mirstības rādītāji ir augsti.

2019.gadā Veselības inspekcija sadarbībā ar Radiācijas drošības centru, Nacionālo Veselības dienestu, Latvijas Radiologu asociāciju un Latvijas Radiologa asistentu un Radiogrāferu asociāciju veica auditu ar mērķi noskaidrot esošo situāciju par skrīninga mamogrāfijas pakalpojuma sniegšanu, identificēt būtiskākās problēmas un sagatavot ieteikumus pakalpojuma uzlabošanai.

Tika identificētas problēmas, un galvenais secinājums bija celt kvalifikāciju krūts vēža skrīninga procesā iesaistītajiem speciālistiem.

Lai uzlabotu krūts vēža skrīninga procesa rezultātus, valstī 2022. gadā ir paredzēta pāreja no esošās “R sistēmas” uz BI-RADS sistēmu. BI-RADS sistēma (*Breast Imaging Reporting and Data System*) - nodrošina strukturētu atbildi, vienotu terminoloģiju un statistiski apstrādājamus datus. BI-RADS ir kvalitātes kontroles rīks, kas ir radīts, lai standartizētu radiologa atbildes, samazinātu interpretāciju variācijas, sniegtu tālākas rekomendācijas par turpmāko taktiku.

Lai nodrošinātu sekmīgu BI-RADS sistēmas ieviešanu, primāri ir nepieciešams apmācīt skrīninga procesā iesaistītos radiologus.

Krūts vēža diagnostika ir multimodāla, izmantojot visas izmeklēšanas metodes, un interdisciplināra, iesaistot visus attiecīgajā jomā kompetentos speciālistus. Izglītības procesa mērķis ir paaugstināt krūts vēža skrīninga procesā iesaistīto speciālistu kompetenci..

Metodiskajā materiālā tiek stāstīts par skrīninga mamogrāfijas principiem, krūts vēža skrīninga organizēšanas uzbūvi, dažādajām pieejām, kā arī skrīninga mamogrāfijas blakus efektiem un galvenajiem kvalitātes kritērijiem. Bez tam raksturosim krūts vēža skrīninga situāciju Latvijā, līdzšinējos rezultātus un epidemioloģisko situāciju. Metodiskajā materiālā iepazīstināsim ar izmaiņām, ieviešot BI-RADS sistēmu. Skrīninga procesā iesaistītajiem speciālistiem tiks sniegtas zināšanas par pacientu pareizas pozicionēšanas nozīmi. Metodiskajā materiālā iepazīstināsim ķirurga viedokli, kā arī ar radioloģiskās – histopatoloģiskās korelācijas nozīmi. Īpaši iepazīstināsim ar krūšu dziedzeru patoloģijas attēldiagnostiskajām pazīmēm, apskatīsim arī dziedzeru audu blīvumu un tā ietekmi uz izmeklējumu interpretāciju.

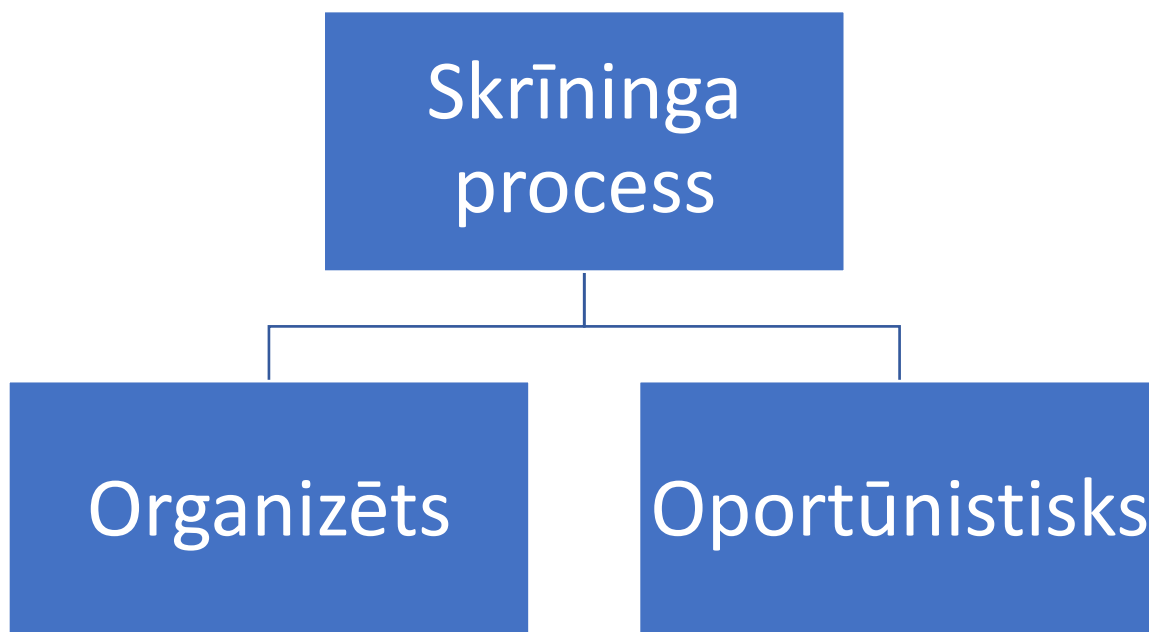
1. SKRĪNINGA MAMOGRĀFIJAS PRINCIPI

Profilaktiska izmeklēšana skrīninga kārtībā, mamogrāfija, tiek veikta asimptomātiskām sievietēm, kuras neidentificē sūdzības krūtīs, vai arī klīniskas izmeklēšanas rezultātā netiek konstatēti krūts vēža simptomi. Sievietes ārsts, piemēram, ģimenes ārsts, izvērtējot riska faktorus, nosaka, sievietes izmeklēšanas gaitu: vai piemērojama izmeklēšana populācijas vidējā riska grupā, vai paaugstināta riska grupā. Riska izvērtēšanai var tikt lietoti interneta vidē pieejamie, bezmaksas riska aprēķina kalkulatori, piemēram, IBIS (Tyrer Cuzick)[1], BCSC [2], Gail model [3].

Mamogrāfija ir zinātniski pierādīta metode, kas atklāj krūts vēzi agrīnā stadijā un, ar kuras palīdzību ir iespējams samazināt mirstību no krūts vēža[4].

1.1. Krūts vēža skrīninga programmas dažādas pieejas

Pasaulē krūts vēža skrīninga procesa organizēšanā tiek izmantotas dažādas pieejas. Turklāt kā viena no galvenajām skrīninga pamatkomponentēm tiek minēta profilaktiskā mamogrāfija sievietēm bez simptomiem vai klīniskām izpausmēm. Skrīninga process var būt gan organizēts (to nodrošina noteiktas institūcijas, tai skaitā valsts), gan neorganizēts jeb oportūnisks (balstīts uz sieviešu pašiniciatīvu, vai atsevišķu ārstniecības iestāžu, tai skaitā ģimenes ārstu iniciatīvu) Skatīt.1.1. attēlu.. Jāatzīmē, ka valsts organizēts krūts vēža skrīnings var būt gan centralizēts, gan decentralizēts. Tomēr galvenā skrīninga pazīme ir profilaktiska mamogrāfija sievietēm bez simptomiem vai klīniskām izpausmēm. 2010.gadā Eiropas Parlaments pieņēma deklarāciju cīņai pret krūts vēzi, kurā noteikts, ka visefektīvākais līdzeklis, kas ļautu samazināt aprūpes un mirstības atšķirības dažādās valstīs, ir iedzīvotāju mamogrāfiskā skrīninga programma. Lai nodrošinātu visaptverošu sieviešu mamogrāfisko skrīningu, tika izvirzīti paveicamie uzdevumi, proti, nepieciešmība izveidot specializētas vienības pakalpojuma sniegšanai, un arī jāīsteno noteiktu apmācību par skrīningu, un jānodrošina medicīniskos auditus, kas kopumā nodrošinātu vienotus kvalitātes standartus[5].



1.1. attēls. Skrīninga procesa veidi (autores izveidots).

1.1.1. Oportūnistiskais skrīnings

Krūts vēža skrīnings var būt valsts neorganizēts jeb oportūnistisks. Oportūnistiska skrīninga gadījumā ārstniecības persona, piemēram, ģimenes ārsts vai speciālists, nosūta pacienti uz profilaktisku izmeklējumu. Latvijā tiek nodrošināts oportūnistisks skrīnings sievietēm no 40 līdz 50 gadu vecumam un pēc 69 gadu vecuma. Oportūnistisks skrīnings ir ieviests arī ASV. Oportūnistiska skrīninga gadījumā sieviete pati pieņem lēmumu, apmeklēt skrīningu vai ne, kā arī pati nolemj, kur un kad izmeklējumus veikt. Nav vienotas valsts vadlīnijas oportūnistiskajam skrīningam. Ir dažādas rekomendācijas, kas nereti ir pretrunīgas, tomēr ir pierādīts, ka valsts organizētais skrīnings ir efektīvāks[6].

1.1.2. Valsts organizēts krūts vēža skrīnings

Eiropas krūts vēža skrīninga vadlīnijās ir definēts noteikts pasākumu kopums, kas jānodrošina valstij, organizējot skrīninga procesu. Valsts organizētam skrīningam ir vadošā institūcija, kura izstrādā un nodrošina vadību valstī apstiprinātajai vienotajai skrīninga programmai. Tā nosaka pārbažu regularitāti, ņemot vērā finansējumu un cilvēkresursus noteiktai populācijas daļai, organizē noteiktu skrīninga infrastruktūru un skrīninga organizēšanas formu. Valstī ir jāizveido kontroles institūciju, kas monitorē skrīninga procesu, kā arī jāizvirza noteiktus kvalitātes kritērijus, jāorganizē iekšējo un ārējo auditu[7], lai pārliecinātos ne tikai par ieguldīto resursu atdeves efektivitāti, bet arī par procesu kvalitāti.

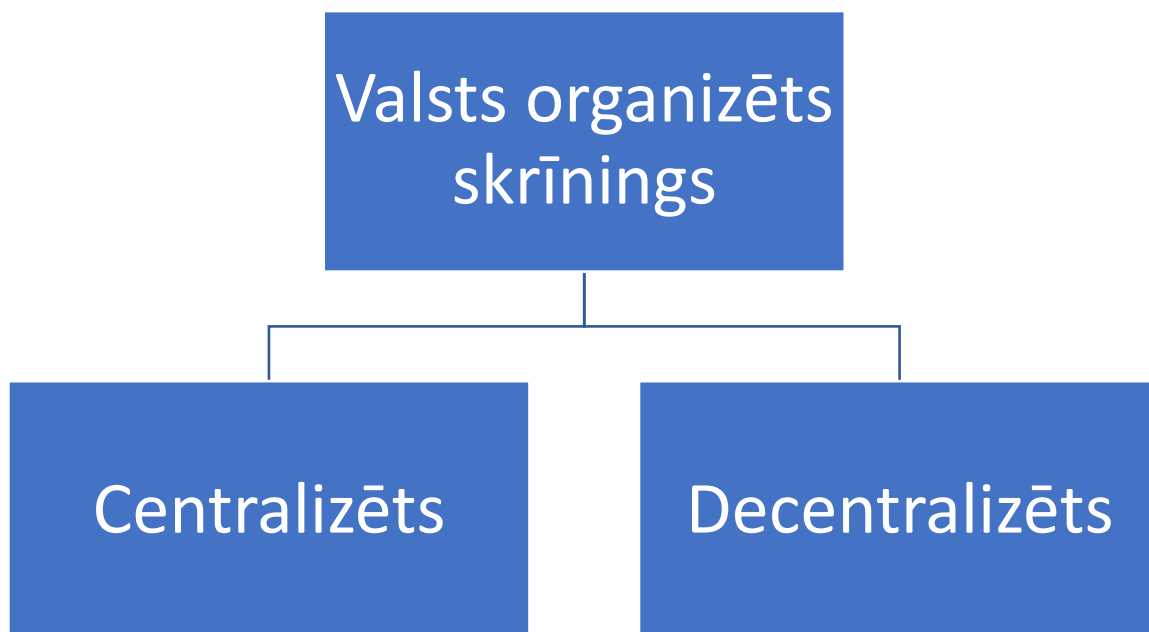
Valsts organizētais skrīnings ir profilaktisks izmeklējums ar stingri definētu izmeklēšanas metodi. Skrīninga izmeklējums ir paredzēts noteiktai populācijas daļai konkrētā

vecuma intervālā, un izmeklējumu biežums ir stingri reglamentēts. Valsts organizēta skrīninga gadījumā ir jābūt par skrīninga organizēšanu atbildīgajai institūcijai, infrastruktūrai, un noteiktai organizācijas formai, jābūt skrīninga vadlīnijām un protokoliem, kā arī ir jābūt kontroles institūcijai, kas monitorē skrīningu, lai tiktu izpildīti konkrēti kvalitātes kritēriji, tiek veikti gan iekšēji, gan ārēji auditi.

Organizēta skrīninga ietvaros ir nepieciešamas uzaicināt uz profilaktisko izmeklēšanu ikvienu skrīninga mērķa grupai atbilstošu sievieti., Lai to nodrošinātu, ir nepieciešams izveidot populācijas reģistru, kā tas ir Eiropas Savienības valstīs un Latvijā, tas paver iespēju īstenot, šādu tā saucamo, uz populāciju bāzētu skrīningu. Piemēram, Brazīlijā nav šāda reģistra, tāpēc valsts organizēts skrīnings nevar tikt īstenots.

Organizēta skrīninga programmas var būt gan centralizētas, gan arī decentralizētas (skat. 1.2. attēlu). Decentralizēts skrīnings - katra ārstniecības iestāde savu resursu robežās veic skrīninga izmeklējumus, un šīs iestādes radiologi veic izmeklējuma aprakstu. Centralizēta skrīninga gadījumā izmeklējumi tiek veikti mamogrāfijas kabinetos, attēli tiek nogādāti vai nosūtīti uz skrīninga centriem, kur izmeklējumu izvērtēšanu nodrošina kvalificēti skrīninga radiologi.

Decentralizēts skrīninga gadījumā ir salīdzinoši neliels izmeklējumu skaits, ko interpretē katras ārstniecības iestādes radiologs, tādejādi pastāv risks, ka radiologa interpretācijas kvalitāte samazinās, pastāvot nelielam gadījumu skaitam, no vienas puses, turklāt izmeklējumu arhīvs, kas nepieciešams attēlu salīdzināšanai, tādējādi ir pieejams tikai vienas ārstniecības iestādes ietvaros, no otras puses, tas var nenodrošināt izsekojamību un pēctecību. Centralizēta skrīninga gadījumā tiek nodrošināts visu konkrēta ģeogrāfiska apgabala veikto izmeklējumu interpretācija vienuviet, kas nodrošina Eiropas kvalitātes kritērijiem atbilstošu izmeklējumu skaitu, ko veic speciāli apmācīts skrīninga radiologs, tādējādi ceļot interpretācijas kvalitātes līmeni. Latvijā pagaidām ir decentralizēts skrīninga modelis.



1.2. attēls. Valsts organizētā skrīninga veidi (autores izveidots).

1.2. KRŪTS VĒŽA SKRĪNINGA BLAKUS EFEKTI

Skrīninga mamogrāfijas mērķis ir agrīni diagnosticēt izmaiņas krūtīs, tādējādi samazinot mirstību no krūts vēža.

Skrīninga mamogrāfijas negatīvie aspekti ir relatīvi un salīdzinoši niecīgi, pretstatā kopējiem sabiedrības ieguvumiem - savlaicīgas diagnosticēšanas, lai samazinātu mirstību no krūts audzējiem, tādējādi samazinātos izdevumi veselības aprūpes sistēmai kopumā, pieaugtu veselīgi nodzīvotie dzīves gadi.

Identificētie skrīninga mamogrāfijas negatīvie aspekti:

1. Viltus pozitīvas mamogrāfijas skrīninga gadījumā, sieviete tiek nosūtīta uz papildus izmeklēšanu un/vai biopsiju, kuras rezultātā tiek apstiprināta audzēja neesamība, kas ir neefektīvs resursu izmantojums. Atkārtoti izmeklēto sieviešu īpatsvars ir augstāks, ja nav iespējams salīdzināt datus ar iepriekšējo mamogrāfiju izmeklējumu rezultātiem. Šāda situācija biežāk ir novērota, veicot pirmo skrīninga mamogrāfiju. Viltus pozitīvo gadījumu rezultātā ir pacientei var rasties negatīvas psihosociālas sekas, kas var mazināt atsaucību turpmākos gados veikt skrīninga mamogrāfiju.
2. Skrīninga mamogrāfijas rezultātā var tikt atklāti mazagresīvi audzēji, kas parasti nav letāli, tie ir lēni augoši, un iespējams, ka mazagresīvie audzēji nekad neradīs simptomus. Diemžēl radioloģiski nav iespējams atšķirt agresīvos krūts vēžus no lēni augošajiem.

3. Viltus negatīva mamogrāfija un intervāla vēzis. Apmēram 28% pacienšu vēzis nav diagnosticējams ar mamogrāfijas metodi, īpaši premenopauzes periodā un sievietēm ar blīvām krūtīm.

Ar mamogrāfijas metodi uz 1000 sievietēm tiek atklāti apmēram 8-10 vēža gadījumu, un 2-3 gadījumos netiek atklāti. Skrīninga intervāla vēzis ir tāds ļaundabīgs audzējs, kas tiek diagnosticēts laika periodā starp diviem skrīninga izmeklējumiem. [8, 9].

1.3. KRŪTS VĒŽA SKRĪNINGA ORGANIZĒŠANA

Skrīninga koordinācijas un uzraudzības institūcija nodrošina krūts vēža skrīninga programmas organizēšanu [10], kas, atbilstoši Eiropas vadlīnijām [11, 12], veic skrīninga pakalpojuma kvalitātes kontroli un uzraudzību, vērtējot programmas atbilstību izpildes parametriem un indikatoriem[13]. Skrīninga koordinācijas un uzraudzības institūcija vai tās pakļautībā esoša struktūrvienība nodrošina skrīninga datu apkopošanu un izvērtēšanu.

Starptautiski atzīta kodēšanas sistēma mamogrāfijas skrīninga aprakstam un skrīningu aprakstošās terminoloģijas (BI-RADS sistēma[14]) lietošana praksē nodrošina strukturētu atbildi un statistiski apstrādājamus datus.

Vienota uzskaites sistēma par skrīninga izmeklējumu un diagnostiskajiem krūšu izmeklējumu novērtējumu rezultātiem ļauj izvērtēt ārsta radiologa darbības rezultātu un nodrošina atgriezenisko saiti, t.i., ļauj ārstam radiologam uzzināt par sava darba rezultātiem.

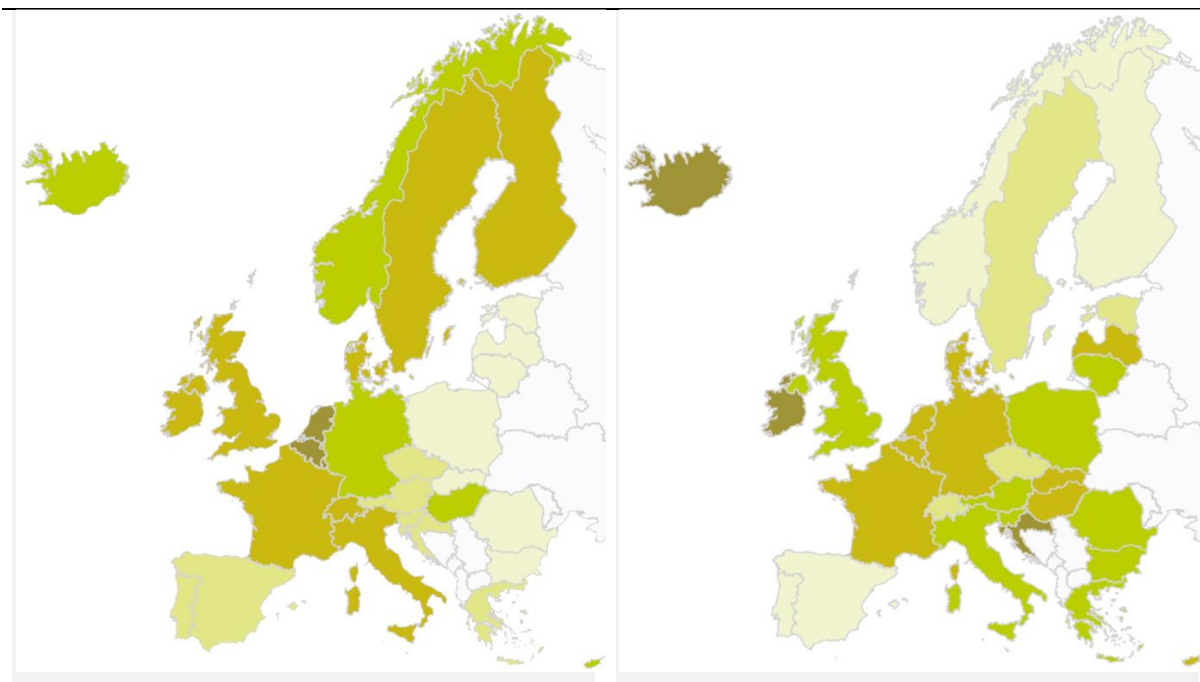
Saskaņā ar Eiropas vadlīnijām skrīninga mamogrāfijas lasījumu katrs atsevišķi veic divi speciālisti (radiologi), kuri specializējušies krūts patoloģijas diagnostikā. Visaugstākā skrīninga programmas sensitivitāte tiek nodrošināta ar divu acu pāru aklo lasījumu, kas ir visefektīvākais līdzeklis krūts vēža diagnostikai. Vienotas datu bāzes un attēlu arhivēšana, kas dotu iespēju salīdzināt iepriekšējos izmeklējumus, mazina hiperdiagnostiku un līdz ar to uz papildus izmeklējumiem atsaukto pacientu skaitu. Vienota datu bāzes ļauj veikt divu acu pāru aklo lasījumu centralizēti.

1.4. KVALITĀTES INDIKATORI

Eiropas Savienības valstīm ir atšķirīgi krūts vēža incidences un mirstības rādītāji, kas varētu liecināt par nevienlīdzīgu pieeju diagnostikai un aprūpei (skatīt attēlu nr. 1.3.) [15].

Saslimstība ar krūts vēzi (sievietes)

Mirstība no krūts vēža (sievietes)



Saslimstība uz 100 000 sieviešu

Mirstība uz 100 000 sieviešu

90.0 - 112.0 112.0 - 133.9 133.9 - 155.9
155.9 - 177.8 177.8 - 199.8

22.7 - 26.8 26.8 - 30.9 30.9 - 35.0
35.0 - 39.1 39.1 - 43.2

https://encr.eu/sites/default/files/factsheets/ENCR_Factsheet_Breast_2014.pdf

1.3. attēls. Saslimstība un mirstība no krūts vēža sievietēm[15].

Krūts vēža skrīninga programmas (KVSP) kvalitātes indikatori ir regulāri jāuzrauga un jāvērtē, lai nodrošinātu programmas efektivitāti. Programmas izpildes indikatori ir aprakstīti Eiropas krūts vēža skrīninga un diagnostikas kvalitātes nodrošināšanas vadlīnijās (European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis [16]) – (skatīt tabulu nr. 1.1)

KVSP izpildes indikatori[16]

Izpildes indikatori	Pieļaujams līmenis	Vēlamais līmenis
1. Sasniedzamā optiskā densitāte	1.4 - 1.9 OD	1.4 - 1.9 OD
2. Izšķirtspēja	> 12 lp/mm	> 15 lp/mm
3. Apstarojums– glandulārā deva (pie biezuma 4.5 cm)	< 2.5 mGy	< 2.0 mGy
4. Kontrasta izšķirtspējas sliekšnis	< 1.5%	< 1.5%
5. Skrīninga aptvere	> 70%	> 75%
6. Uzaicinātās sievietes	> 95%	100%
7. Sieviešu īpatsvars, kas atsaucas uz atkārtotu uzaicinājumu skrīninga intervāla laikā + 6 mēnešos	> 98%	100%
8. Sieviešu īpatsvars, kurām ir radioloģiski pieņemams skrīninga izmeklējums	97%	> 97%
9. Sieviešu īpatsvars, kas ir informētas par izmeklējuma rezultātu saņemšanas laika grafiku	100%	100%
10. Sieviešu īpatsvars, kurām tehnisku iemeslu dēļ ir jāatkārto skrīninga izmeklējums	< 3%	< 1%
11. Sieviešu īpatsvars, kurām ir jāveic papildus attēli, lai precizētu mamogrāfisko atradni skrīninga izmeklējuma ietveros	< 5%	< 1%
12. Sieviešu īpatsvars, kas tiek atsaukta uz papildus izmeklējumiem (pēcskrīninga papildus izmeklējumi) <ul style="list-style-type: none"> • Pirmreizējs skrīninga izmeklējums • Atkārtots skrīninga izmeklējums 	<7% <5%	<5% <3%
13. Sieviešu īpatsvars kas agrīni veic papildus izmeklējumus pēc atkārtota izsaukuma	<1%	0%

14. Skrīningā papildus diagnosticētie krūts vēži, kas izteikti attiecībā pret skrīningā nediagnosticētajiem vēžiem (IR)		
Pirmreizējs skrīninga izmeklējuma	3 x IR	> 3 x IR
Atkārtots skrīninga izmeklējums	1.5 x IR	> 1.5 x IR
15. Intervāla vēžu īpatsvars – audzēji, kas nav atklāti KVSP.		
• Pirmajā gadā (0-11 mēnešos)	30%	<30%
• Otrajā gadā (12 līdz 23 mēnešos)	50%	<50%
16. KVSP atklāto invazīvo vēžu īpatsvars	90%	80-90%
17. KVSP atklātie II+ stadijas krūts vēži		
• Pirmreizējā skrīninga izmeklējumā	-	<30%
• Atkārtotos skrīninga izmeklējumos	25%	<20%
18. KVSP atklātie invazīvie krūts vēži, kas ir limfmezglu negatīvi		
• Pirmreizējā skrīninga izmeklējumā	-	>70%
• Atkārtotos skrīninga izmeklējumos	75%	>75%
19. KVSP atklātie invazīvie krūts vēži, kas ir ≤ 10mm		
• Pirmreizējā skrīninga izmeklējumā	-	≥25
• Atkārtotos skrīninga izmeklējumos	≥ 25%	≥30%
20. KVSP atklātie invazīvie krūts vēži, kas ir < 15mm	50%	>50%
21. KVSP atklātie invazīvie krūts vēži, kas ir < 10 mm, kuriem netika veikta intraoperatīvā histoloģiskā izmeklēšana	95%	>95%
22. FNAC absolūtā sensitivitāte	>60%	>70%
23. FNAC kopējā sensitivitāte	>80%	>90%
24. FBAC specifitāte	>55%	>65%
25. Absolūtā core biopsijas sensitivitāte	>70%	>80%
26. Kopējā core biopsijas sensitivitāte	>80%	>90%

27. Core biopsijas specifitāte	>75%	>85%
28. Nepalpējamu, preoperatīvi lokalizētu krūts audzēju veiksmīgu ekscīziju īpatsvars pirmajā operācijā	>90%	>95%
29. Attēla diagnostisku izmeklējumu kontrolē veiktu FNAC procedūru īpatsvars ar nepietiekamu rezultātu	<25%	<15%
30. Attēla diagnostisku izmeklējumu kontrolē veiktu FNAC procedūru īpatsvars ar nepietiekamu rezultātu, kam vēlāk ir pierādīta malignitāte	<10%	<5%
31. Krūts vēža pacientu īpatsvars, kam ir bijusi preoperatīva FNAC/core biopsija, kas apstiprina krūts vēža diagnozi	90%	90%
32. Klīniski asimptomātisku krūts vēža pacientu īpatsvars, kam ir bijusi preoperatīva FNAC/core biopsija, kas apstiprina krūts vēža diagnozi	70%	>70%
33. Attēla diagnostisku izmeklējumu kontrolē veiktu core/vakuuma procedūru īpatsvars ar nepietiekamu rezultātu	<20%	<10%
34. Atvērtā ķirurģiskā veidā apstiprināta malignitāte, kas sākotnēji traktēta kā labdabīga	≤ 1:2	≤ 1:4
35. Nepalpējamu krūts vēžu preoperatīva lokalizācija ar stīgu 1 cm robežās	90%	90%
36. Labdabīgu, nepalpējamu veidojumu diagnostiskas biopsijas, kur bioptējamo audu svars ir mazāks kā 30 grami	90%	
37. Pacientu īpatsvars, kuriem nepieciešams atkārtot operāciju pēc nepietiekamas rezekcijas	10%	<10%
38. Laiks dd (darba dienas) starp: <ul style="list-style-type: none"> • Skrīninga mamogrāfijas veikšanu un rezultātu saņemšanu • Simptomātiskas mamogrāfijas veikšanu un rezultātu saņemšanu • Skrīninga mamogrāfijas rezultātu saņemšanu un papildus izmeklējumu veikšanu 	15 dd 5 dd 5 dd 5 dd	10 dd 3 dd

<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostiskas mamogrāfijas rezultātu saņemšanu un papildus izmeklējumu veikšanu • Papildus izmeklējumu veikšanu un rezultātu saņemšanu • Plānotas operācijas gaidīšanas laiks 	5 dd	
	15 dd	
<p>39. Laiks (darba dienās (dd) starp:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Skrīninga mamogrāfijas veikšanu un rezultātu saņemšanu <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 15 dd ○ ≤ 10 dd • Simptomātiskas mamogrāfijas veikšanu un rezultātu saņemšanu <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 5 dd • Skrīninga mamogrāfijas rezultātu saņemšanu un piedāvāto papildus izmeklēšanu <ul style="list-style-type: none"> ○ ≤ 5 dd ○ ≤ 3 dd 	95%	> 95%
	90%	>90%
	90%	>90%
	90%	>90%
	70%	>70%

1.5. KRŪTS VĒŽA SKRĪNINGS LATVIJĀ

Latvijā kopš 2009.gada, pamatojoties uz Ministru kabineta 2006.gada 19.decembra noteikumu Nr.1046 “Veselības aprūpes organizēšanas un finansēšanas kārtība” 37.pielikumu “Valsts organizētais vēža skrīnings”, ir ieviesta valsts organizēta un apmaksāta krūts vēža diagnostikas metode – skrīnings ar mamogrāfijas metodi. Tā ietver krūšu mamogrāfisko izmeklēšanu reizi divos gados sievietēm vecumā no 50 līdz 69 gadiem.

Par vadošo iestādi krūts vēža skrīninga organizēšanā ir noteikts Nacionālais Veselības Dienests (NVD), kam valsts ir piešķīrusi noteiktu finansējumu gan skrīninga izmeklējumu veikšanai, gan arī pēcskrīninga papildus izmeklējumu nodrošināšanai. Nacionālais Veselības dienests ir atbildīgs par uzaicinājuma vēstuļu izsūtīšanu sievietēm, gan par rezultātu apkopošanu. Šobrīd skrīninga mamogrāfijas rezultāti tiek standartizēti vērtēti pēc R1 – R5 sistēmas.

Sākot no 2018.gada 28. augusta krūts vēža skrīnings Latvijā tiek organizēts atbilstoši Ministru kabineta noteikumu Nr.555 “Veselības aprūpes pakalpojumu organizēšanas un samaksas kārtība””, kas nosaka, ka valsts organizēto skrīninga mamogrāfijas pakalpojumus

var sniegt tikai tās ārstniecības iestādes, ar kurām ir noslēgti līgumi par skrīninga mamogrāfijas pakalpojumu sniegšanu, kas atbilst noteiktiem kvalitātes kritērijiem. Noteikumos ir definēti četri kvalitātes kritēriji:

1. kopējam viena radiologa gadā veikto mamogrāfijas aprakstu skaitam ir jābūt ne mazākam kā 500;
2. dubultapraksta nodrošināšana;
3. R3 vērtējums nedrīkst pārsniegt 5% no kopējā mamogrāfiju skaita (R3 vērtējuma rezultāts – pacientes aicinājums uz papildus izmeklējumu);
4. pēcskrīninga izmeklējumi ir jānodrošina 30 dienu laikā.

2019.gadā Veselības inspekcija sadarbībā ar Radiācijas drošības centru, Nacionālo Veselības dienestu, Latvijas Radiologu asociāciju un Latvijas Radiologa asistentu un Radiogrāferu asociāciju veica auditu ar mērķi noskaidrot esošo situāciju par skrīninga mamogrāfijas pakalpojumu sniegšanu sievietēm, lai identificētu būtiskākās problēmas un sagatavotu ieteikumus pakalpojumu uzlabošanai.

Kopumā tika veikta 26 ārstniecības iestāžu risku analīze pēc noteiktiem kritērijiem un izlases kārtībā pārbaudītas deviņas ārstniecības iestādes klātienē, ņemot vērā tādus aspektus kā ģeogrāfisko izvietojumu un apkalpojamo pacientu skaitu.

Lai gan tika identificētas dažādas nepilnības, tomēr noteicošā un būtiskākā identificētā īstenojamā interence - radiologu un radiologa asistentu kompetenču uzlabošana, lai nodrošinātu kvalitatīvu mamogrāfijas pakalpojumu un attēlu interpretāciju.

Līdz ar to varam secināt, ka Latvijā, no viena puses, tiek īstenota valsts organizēta krūts vēža skrīningaprogramma, tomēr, no otras puses, saskaņā ar Valsts Onkoloģijas plānā secināto: “Valsts organizētā skrīninga programmā nav ieviesta skrīninga pakalpojumu kvalitātes kontroles un uzraudzība, kā arī skrīninga procesa metodiskā vadība, kā to rekomendē Eiropas vadlīnijās dzemdes kakla vēža, kolorektālā vēža un krūts vēža skrīninga kvalitātes nodrošināšanai”[17].

Kā jau iepriekš minējām, lai Latvijā izveidotu kvalitatīvu skrīninga sistēmu, primāri būtu nepieciešams visus izmeklējumus apkopot un uzkrāt vienuviet, uzturot izmeklējumu arhīvu, tādējādi tiktu nodrošināta iespēja salīdzināt izmaiņas vēsturiskā aspektā, nodrošinot izsekojamību, pēctecību un līdz ar to pamatotāku lēmumu pieņemšanu. Turklāt centralizētas skrīninga sistēmas gadījumā tiek nodrošināts visu konkrēta ģeogrāfiska apgabala veikto izmeklējumu interpretācija vienuviet, tiek nodrošināts Eiropas kvalitātes kritērijiem atbilstošs izmeklējumu skaits, ko veic speciāli apmācīts skrīninga radiologs, tādējādi ceļot interpretācijas kvalitātes līmeni. Tas nodrošinātu arī radiologa kvalitātes un pieredzes uzturēšanu atbilstošā līmenī un kvalitātes kontroli. Pie kam, apkopotie dati ir laba iespēja zinātnes un pētniecības

attīstībai jaunā pakāpē, kas ir svarīgs faktors Latvijas zinātniskās kapacitātes stiprināšanā.

Nemot vērā iepriekšminēto, veikto skrīninga mamogrāfijas attēlu apkopošanai, sistematizēšanai un saglabāšanai, tai skaitā arī pētniecības, izglītības ārstniecības nolūkos, Latvijā kritiski nepieciešams ir vienots digitālo skrīninga mamogrāfijas attēlu centrālais arhīvs.

1.5.1. Epidemioloģija

Krūts vēzis ir biežākā onkoloģiskā saslimšana un biežākais onkoloģisko slimību izraisītais nāves iemesls sievietēm visā pasaulē. Starptautiskā vēža izpētes centra [18] dati liecina, ka 2018. g. pasaulē tika konstatēti 2,1 miljoni jauni krūts vēža gadījumi un 627 000 nāves gadījumi[19].

Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrā, kuriem diagnosticēta onkoloģiska slimība, ik gadu tiek reģistrēti aptuveni 1100 līdz 1200 jaunu krūts vēža gadījumi (2017. gadā – 1133 jeb 60 gadījumi uz 100 000 iedzīvotājiem), 2017. gadā ar krūts vēzi Latvijā nomira 430 sievietes (23 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju) [20].

Latvijā saslimstība ar krūts vēzi ir viena no zemākajām, bet mirstības rādītāji ir vieni no augstākajiem Eiropā [18]. Šādas atšķirības ir skaidrojamas ar nepietiekamu finansējumu medicīnas nozarē, lai veicinātu efektīvas skrīninga programmas izveidi, kā rezultātā tiktu nodrošināta krūts vēža agrīna diagnostika, būtu pieejama atbilstoša ārstēšana un tādējādi tiktu samazināta mirstība no krūts vēža.

1.5.2. Krūts vēža skrīninga struktūra

Krūts vēža skrīninga - process būtu jānodrošina sekojošām struktūrvienībām:

1. Stacionārajiem un mobilajiem mamogrāfijas kabinetiem.

Šajos kabinetos tiek veikts valsts organizētais krūts vēža skrīnings – tā ir mamogrāfija abām krūtīm (katrai divās projekcijās), ko veic radiologa asistents (vai radiogrāfers). Radiologs veic mamogrāfijas aprakstu abām krūtīm (katrai divās projekcijās) (manipulācija 50101), t.sk. arī mamogrāfijas aprakstu papildu projekcijām (manipulācija 50102), ja izdarīta standartmamogrāfijai sekojoša papildu mamogramma ar lokālu kompresiju, palielinājumu vai citādu nestandarta projekciju (manipulācija 50097).

2. Specializētie centri

Ārstniecības iestādes, kur tiek veikta papildus pēcskrīninga izmeklēšana - RAKUS Latvijas Onkoloģijas centrs, PSKUS, Daugavpils reģionālā slimnīca, Liepājas reģionālā slimnīca. Specializētajos centros tiek veikta visa nepieciešamā papildus izmeklēšana, tai skaitā, core

("vārpsta biosija") vai vakuuma biopsija USG, mamogrāfijas (stereotakses), TM, kā arī MR kontrolē. Histoloģiski apstiprinātu ļaundabīgu krūts audzēju tālākā taktika tiek apspriesta multidisciplinārās sēdēs kopā ar ķirurgiem, radiologiem, patologi, ķīmijterapeitiem un staru terapeitiem.

3. Vadošā ārstniecības iestāde

Lai uzlabotu mamogrāfijas skrīninga veikšanas un lasījumu kvalitāti, nepieciešams izveidot mamogrāfijas skrīninga vadošo iestādi, kas nodrošinātu centralizētu skrīninga mamogrāfijas otro lasījumu un līdz ar to mamogrāfijas norises nepārtrauktu praktisko izvērtēšanu. Kontrole sevī ietvertu gan mamogrāfijas tehnisko izpildījuma kvalitātes novērtējumu, gan radioloģisko izvērtējuma kvalitāti, kas savukārt uzlabotu skrīninga indikatīvos rādītājus.

1.6. MAMOGRĀFIJAS IZMEKLĒJUMS SKRĪNINGA ETAPĀ

Mamogrāfija ir vienīgā profilaktiskā izmeklēšanas metode, kuras ietekme uz mirstības samazināšanu ir statistiski pierādīta. Eiropas komisijas vēža skrīninga rekomendācijas nosaka, ka vislielākais mirstības samazinājums ir sievietēm, kas iesaistītas krūts vēža skrīninga programmā vecuma grupā no 50 līdz 69 gadiem[21]. Pasaulē pēc mamogrāfijas skrīninga ieviešanas mirstība no krūts vēža sievietēm vecumā no 50 līdz 69 gadiem samazinājusies līdz pat 40 - 58% [22-24]. Metaanalīzes pētījumi parāda, ka, veicot skrīningu sievietēm vecuma grupā no 40 līdz 49 gadiem, ietekme uz mirstības samazināšanu ir līdz 17%[25]. Uzsākot profilaktisku krūšu izmeklēšanu ar mamogrāfijas metodi no 40 gadu vecuma, tā būtu jāveic vienu reizi gadā, jo šajā vecumā tumoru augšanas atrums ir lielāks[26]. Sievietēm, kas jaunākas par 40 gadiem, mamogrāfijas skrīninga ietekme uz mirstības samazināšanu nav pierādīta. Asimptomātiskām, populācijas vidēja riska sievietēm, kas jaunākas par 40 gadiem, jāveic regulāra klīniska krūšu izmeklēšana, radioloģiska skrīninga izmeklēšana netiek rekomendēta [26]. Atsevišķās Eiropas un Amerikas rekomendācijās ir ieteikums pagarināt skrīninga vecumu līdz 75 gadiem. Šobrīd nav stingri noteikta skrīninga augšējā vecuma robeža.

Šobrīd Eiropā skrīninga etapā tiek lietota 2D mamogrāfija. Līdzšinējie pētījumi rāda, ka 3D tomosintēzē papildus 2D mamogrāfijai tiek atklāti apmēram 2-3 krūts vēži uz 1000 sievietēm [27-32]. Šobrīd Eiropā skrīnings ar tomosintēzes metodi tiek veikts tikai pētījumu līmenī, mamogrāfija ar tomosintēzi ir ieteicama diagnostiskā etapā Skatīt 1.6.3. nodaļu.

Pasaulē izmanto gan digitālo, gan fosfora plašu mamogrāfiju. Pastāv uzskats, ka tiešā digitālā mamogrāfija ir precīzāka par fosfora plašu mamogrāfiju. Turklāt digitālajā

mamogrāfijas izmeklējumā paciente saņem mazāku starojuma devu, tiek iegūts augstākas kvalitātes attēls, pastāv iespēja veikt attēla pēcapstrādi un iespēja veikt attēlu arhivēšanu [33, 34].

1.6.1. Jonizējošā starojuma deva skrīninga mamogrāfijā.

Vidējā starojuma devu ietkmē krūšu biezums un dziedzeru audu blīvums. Kopējā mamogrāfijas izmeklējumā vidējā starojuma deva ir 2.5 mGy (abām krūtīm divās projekcijās). Risks saslimt ar mamogrāfijas radiācijas izraisītu vēzi ir vienai no 100 000 sievietēm. Risks saslimt ar mamogrāfijas radiācijas izraisītu vēzi ir 100 reizes zemāks nekā iespēja izvairīties no krūts vēža, veicot skrīninga mamogrāfiju[34]. Mamogrāfijas starojuma izraisīts vēzis nav zinātniski pierādīts[35].

1.6.2. Dziedzeraudu blīvuma ietekme uz skrīninga mamogrāfijas jutību.

Dziedzeraudu daudzums krūtīs samazina mamogrāfijas izmeklējumā sensitivitāti, t. i., apgrūtina mazu veidojumu atklāšanu, blīva dziedzeru audu parenhīma var ierobežot audzēja redzamību. Apmēram pusei sieviešu ir blīvas krūtis, pēc BI-RADS [14] nomenklatūras tas ir vērtējams kā heterogēni blīvas (BI-RADS C kategorijas krūšu uzbūve) vai izteikti blīvas krūtis (BI-RADS D), kad izmeklējumā jutība ir attiecīgi 64% un 48%. Lipomatozas krūtis ar zema blīvuma dziedzeru audiem (BI-RADS A) vai vidēji zema blīvuma (BI-RADS B) mamogrāfijas izmeklējumā jutība ir krietni augstāka – attiecīgi 89% un 83% .

1.6.3. Tomosintēze un skrīnings

Augsta blīvuma dziedzeru audu parenhīmam saslāņojoties, var tikt aizklātas ļaundabīgas pārmaiņas (viltus negatīva atrade) vai simulētas ļaundabīgas pārmaiņas (viltus pozitīva atrade). Kā viens no risinājumiem, tiek piedāvāta tomosintēzes metode, kas ASV Pārtikas un zāļu administrācijā ir apstiprināta kopš 2011. g. Latvijas ZVA ārstniecībā izmantojamo medicīnisko tehnoloģiju datu bāzē tomosintēze pašlaik nav iekļauta[36]. Tomēr būtu jāvērtē par tomosintēzes iekļaušanu izmantojamo medicīnisko tehnoloģiju datu bāzēs tuvākajā nākotnē.

Mamogrāfijas iekārtas ar tomosintēzes funkciju galvenā atšķirība ir kustīgs rentgenstaru avots. Tomosintēzes laikā tiek veiktas vairākas ekspozīcijas noteikta leņķa robežās. Pēc tam iegūtos datus matemātisks algoritms rekonstruē viena mm biezās “šķēlēs” un izveido pseido – 3D attēlu kopu, ko iespējams apskatīt uz darba stacijas secīgi vienu pēc otras. Iegūto attēlu skaits atkarīgs no krūts audu biezuma un mamogrāfijas ierīces. Tomosintēzes izmeklējumā četrās projekcijās kopējā saņemtā radiācijas deva ir nedaudz lielāka par 2D mamogrāfijas

izmeklējumā saņemto devu. Veicot kombinētu izmeklējumu – 2 D mamogrāfija plus tomosintēze visās četrās projekcijās – radiācijas deva palielinās vairāk kā divas reizes[37, 38].

Lai samazinātu pacienta saņemto radiācijas devu, mamogrāfijas iekārtu ražotāji kā risinājumu piedāvā sintētisko mamogrāfiju. Sintētiskā mamogrāfija ir mākslīgs 2D mamogrāfijas attēls, kas ar pēcapstrādes programmatūru palīdzību iegūts no tomosintēzes datiem. Sintētiskās mamogrāfijas galvenie ieguvumi ir mazāka saņemtā radiācijas deva un īsāks izmeklējuma iegūšanas laiks. Sintētiskajā mamogrāfijā tiek izceltas starainas masas un arhitektonikas deformācijas. Pielietojot speciālus filtrus un pēcapstrādes programmas algoritmus, sintētiskajos attēlos tiek pastiprināti izcelti kalcināti. Ikdienā strādājot ar sintētiskās mamogrāfijas attēliem, jāpārziņa tajos sastopamie artefakti. Biežāk sastopamie ir izplūduši zemādas taukaidu zona (subcutaneous tissue blurring), pazūd ādas kontūra (loss of skin resolution), samazināta izšķirtspēja paduses rajonos, pseidokalcināti, svešķermeņu radīti artefakti. Šie ir iemesli, kas var radīt grūtības novērtēt kustību artefaktus[39].

Tomosintēzes pielietošana un efektivitāte skrīningā joprojām vēl tiek pētīta. Ir vairāki būtiski skrīninga programmas efektivitātes rādītāji, kurus būtu jāuzlabo, lai tomosintēzes izmantošana skrīningā sevi attaisnotu.

Ievērojamākie ASV un Eiropas pētījumi rāda, ka, pielietojot tomosintēzi skrīningā, palielinās atklāto vēža gadījumu skaits. Ar tomosintēzes metodi papildus tiek atklāti vidēji viens līdz divi vēža gadījumi uz 1000 mamogramām. Tomosintēzes ietekme uz *recall rate* jeb atpakaļ uzaicināto pacientu skaitu ir neviennozīmīga. ASV pētījumos *recall rate* samazinās, jo šis rādītājs ir vērtējams kā ļoti augsts (līdz pat 10 %). Eiropas pētījumos atpakaļ uzaicināto pacientu skaits (pieļaujamā norma līdz 5 %) vai nu nemainās, vai dažos pat palielinās, kas būtu vērtējams kā nevēlams efekts[38].

Ir vispārzināms, ka, lietojot skrīningā tomosintēzi, samazinās viltus pozitīvo gadījumu skaits uz asimetriju rēķina, bet palielinās tomosintēzē atklātu arhitektonikas deformāciju īpatsvars. Tomosintēze palīdz atklāt pārmaiņas ar neskaidru malignitātes potenciālu (B3-radiāla rēta, atipiska duktāla hiperplāzija), palielinot invazīvu manipulāciju skaitu, operāciju skaitu un izmaksas[38].

Šobrīd nav skaidrs tomosintēzes ilgtermiņa efekts uz mirstību no krūts vēža, jo tam ir nepieciešami ilgtermiņa pētījumi (10-20gadi). 2D mamogrāfija pārliecinoši sevi ir pierādījusi multiplos pētījumos, bet nav izpētīts, vai, lietojot tomosintēzi skrīningā, var iegūt vēl lielāku

mirstības samazinājumu. Intervāla vēžu gadījumu skaits ir viens no veidiem kā prognozēt tomosintēzes ilgtermiņa ietekmi uz mirstību. Lielākajos tomosintēzes pētījumos nav pierādīta intervāla vēžu skaita samazināšanās, lietojot skrīningā tomosintēzi, salīdzinājumā ar tikai 2D mamogrāfijas skrīningu. Nepietiekami pierādījumi par intervāla vēža gadījumu skaita samazināšanos, izmantojot tomosintēzi skrīningā, ir viens no galvenajiem iemesliem, kādēļ tomosintēzes izmantošana skrīningā šobrīd ir apšaubāma[38, 40].

Kā pozitīvs aspekts ir nosaucams fakts, ka biežāk ar tomosintēzes metodi tiek atklāti neliela izmēra, mazāk agresīvi (Grade 1), hormonreceptoru pozitīvi, HER2 negatīvi, Lumināla A tipa vēži, kuriem ir laba iznākuma prognoze, ar mazāku iespējamību metastāzēt. Vēl būtu jāpiemin, ka, lietojot skrīningā tomosintēzi, nepalielinās atklāto DCIS gadījumu skaits un nepalielinās lokāli izplatītu audzēju gadījumu skaits, salīdzinot ar 2D mamogrāfijas skrīningu [41].

Analizējot tomosintēzes efektivitāti sievietēm ar dažāda blīvuma dziedzeriem, vislielākais ieguvums ir grupā ar blīviem, heterogēniem dziedzeriem (pēc BI-RADS B un C kategorijas blīvums). Taču sievietēm ar ļoti blīviem dziedzeriem (pēc BI-RADS D kategorija) netika konstatēta atšķirība diagnosticēto vēžu biežumā. Ļoti blīvām krūtīm tomosintēzes jutība īpaši neatšķiras no 2D mamogrāfijas jutības[42, 43].

Nepieciešami papildus ilgtermiņa pētījumi par tomosintēzes un sintētisko mamogrāfijas pielietošanu skrīningā. Eiropā tomosintēzi un sintētisko mamogrāfiju skrīningā pielieto tikai pētījumu ietvaros.

1.6.4. Skrīninga mamogrāfijas izmeklējuma rezultāti

Skrīninga mamogrāfijas izmeklējumā BI-RADS1 un BI-RADS 2 atbilde ir attiecīgi negatīvs un labdabīgs skrīninga rezultāts, kas neprasa papildus izmeklēšanu. BI-RADS 0, BI-RADS 4, BI-RADS 5 kategorija ir pozitīvs skrīninga rezultāts, kad sieviete ir jānosūta uz specializētu centru, lai veiktu krūšu diagnostisko izmeklēšanu. Skrīninga mamogrāfijas rezultāts kalpo kā nosūtījums uz turpmākajiem pēckrīninga izmeklējumiem. BI-RADS 3 kategorija skrīninga etapā nav pielietojama, jo BI-RADS 3 kategorija nozīmē kontroli pēc 6 mēnešiem, ko var nozīmēt tikai pēc papildus diagnostisko izmeklējumu veikšanas, bet ne pēc skrīninga mamogrāfijas vien.

Pacienti, kuriem ir BI-RADS 0, BI-RADS 4, BI-RADS 5 kategorijas rezultāts, tiek nosūtīti uz specializētiem centriem, lai veiktu diagnostisku krūšu izmeklēšanu. Uz papildus

izmeklējumiem atsauktajiem pacientiem apmēram 70% gadījumu onkoloģiska saslimšana neapstiprinās. Pacientiem pēc papildus izmeklēšanas veikšanas nereti mainās BI-RADS kategorija, tā ir klīniskā BI-RADS kategorija (skatīt 1.2. tabulu).

Kategorija	Rezultāts	Piezīmes
BI-RADS 0	Pozitīvs skrīninga rezultāts	Nosūtījums uz specializētu centru papildus krūšu diagnostiskajai izmeklēšanai
BI-RADS 1	Negatīvs skrīninga rezultāts	
BI-RADS 2	Labdabīgs skrīninga rezultāts	
BI-RADS 3	Skrīninga etapā nav pielietojama	Kontrole pēc 6 mēnešiem
BI-RADS 4	Pozitīvs skrīninga rezultāts	Nosūtījums uz specializētu centru papildus krūšu diagnostiskajai izmeklēšanai
BI-RADS 5	Pozitīvs skrīninga rezultāts	Nosūtījums uz specializētu centru papildus krūšu diagnostiskajai izmeklēšanai

1.2. tabula. Skrīninga mamogrāfijas izmeklējuma rezultāts pēc BI-RADS sistēmas. Autores izveidots.

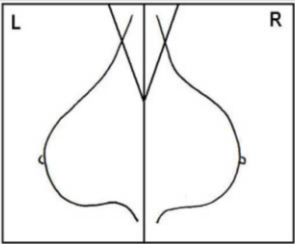
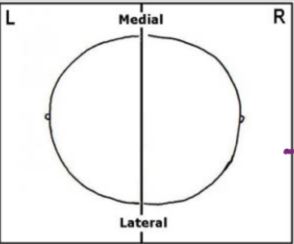










Skrīninga diagnoze nav galīgā diagnoze, bet gan sākotnējais filtrs, kas asimptomātisku sieviešu populācijā diferencē pacientes, kuras nepieciešams nosūtīt uz papildus izmeklējumiem no tām, kuras turpina profilaktisku izmeklēšanu skrīninga kārtībā. Skrīninga mamogrāfijā nav nepieciešams veikt izmeklējuma aprakstu, bet gan tikai norādīt, kuras sievietes tiek nosūtītas uz papildus izmeklējumiem un kuras nē.

2. IZMAIŅAS , KAS SAISTĪTAS AR PĀREJU UZ BI-RADS SISTĒMU

Pāreja uz BI-RADS sistēmu ir saistīta ar vienotas mamogrāfijas izmeklējuma datu ievades programmoduļa lietošanu (skatīt attēlu nr. 2.1.). Radiologam datu programmodulī ir jānorāda katras krūts BI-RADS sistēmas novērtējumu, kas ļaus pilnā apmērā realizēt dubultaklo skrīninga mamogrāfijas lasījumu (katrs radiologs sniedz savu neatkarīgu izmeklējuma vērtējumu). Gadījumā, kad viens radiologs uzskatīs, ka nepieciešams veikt papildus izmeklējumus (BI-RADS 0,4,5), bet otrs norādīs negatīvu vai labdabīgu atradni (BI-RADS 1,2), datorsistēma šādus gadījumus atpazīs kā “nesakritību”. Tādā gadījumā tiks iesaistīts trešais skrīninga radiologs, kuram būs pieejami iepriekšējie abu radiologu skrīninga mamogrāfijas vērtējumi. Par mamogrāfijas izmeklējuma nesakritību netiek uzskatīti tādi gadījumi, kad viens radiologs izmeklējumu novērtē, piemēram, BI-RADS 1, bet otrs kā BI-RADS 2, jo abos gadījumos radiologi nenosūta pacientu uz papildus izmeklēšanu. Līdzīgi, ja viens radiologs izmeklējumu vērtē kā BI-RADS 0 vai 4, bet otrs radiologs kā BI-RADS 5 – arī šādi gadījumi netiek traktēti kā nesakritība, jo abi radiologi norāda uz to, ka nepieciešams veikt papildus izmeklējumus.

Datu ievades programmodulī būs shematiski attēlotas abas krūtis 2 projekcijās, dodot iespēju ar datora peli ievietot patoloģiju raksturojošo piktogrammu shematiskajā attēlā.

Datu ievades programmodulis dod iespēju norādīt arī papildus informāciju, piemēram, vai ir veikta salīdzināšana ar iepriekš veiktajiem izmeklējumiem, kā arī atzīmēt dziedzerādu blīvumu. Datu ievades programmodulis ļauj pievienot arī komentārus un rekomendācijas.

BI-RADS novērtējums	
<p>Labā krūts</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 0 – nepilnīga izmeklēšana (nepieciešami papildus izmeklējumi) ○ 1 – negatīva atradne ○ 2 - potenciāli labdabīga atradne ○ 4 – iespējams maligna atradne ○ 5 – ļoti aizdomīgs uz malignitāti 	<p>Kreisā krūts</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 0 – nepilnīga izmeklēšana (nepieciešami papildus izmeklējumi) ○ 1 – negatīva atradne ○ 2 - potenciāli labdabīga atradne ○ 4 – iespējams maligna atradne ○ 5 – ļoti aizdomīgs uz malignitāti
<p>Komentāri : <input type="text"/></p>	
<p>○ Veikta salīdzināšana ar iepriekšējiem izmeklējumiem</p> <p>○ Nepieciešams atkārtot izmeklējumu/ vai nepieciešamas papildus projekcijas*</p>	
<p>Dziedzeraudu blīvums** : <input type="text"/></p> <p>Tālākas rekomendācijas*** : <input type="text"/></p>	
	
<ul style="list-style-type: none">  Arhitektonikas deformācija  Arhitektonikas deformācija ar kalcinātiem  Asimetrija  Labdabīgi kalcināti  Kalcināti  Masa  Masa ar arhitektonikas deformāciju  Masa ar kalcinātiem  Staraina masa  Staraina masa ar kalcinātiem 	

*Pacients tiek atsaukts uz izmeklēšanu tehnisku iemeslu dēļ, piemēram, neprecīza projekcija

** Krūšu blīvums – dota izvēle - A, B, C, D kategorija

2.1. attēls. Vienots skrīninga mamogrāfijas izmeklējumu datu ievades programmodulis[44] .

3. PACIENTU POZICIONĒŠANA

Audzēju agrīnā detekcijā ir jāspēj identificēt maz izteiktas jeb niecīgas izmaiņas mamogrammā. Mamogrāfijas izmeklējuma kvalitāte ir ārkārtīgi nozīmīga, un tādēļ svarīgi būtu iegūt augstas kvalitātes attēlus pozicionēšanas un arī fizikāli-tehnisko parametru ziņā. Radiogrāferim kā atbalsta personai ir svarīga lomakvalitatīva izmeklējuma nodrošināšanā. Proti, radiogrāferim jāprot pielietot gan praktiskās zināšanas, gan arī tehniskās iemaņas. Izmeklējuma laikā svarīgākā radiogrāfera prasme ir spēja korekti, precīzi pozicionēt pacientes krūti un pielāgot iekārtu, tās tehniskos parametrus atbilstoši katrai pacientei.

Radiogrāfera komunikācijas prasmēm jābūt īpašām, lai uzmanīgi, profesionāli un atbildīgi komunicētu ar pacientu, kurai tiek izmeklēta. Radiogrāferim jāzina par sievietes trausmi un bailēm, ierodoties uz skrīninga izmeklējumu, kā arī sagaidot to rezultātu. Radiogrāferim jābūt iemaņām izprast sievietes ekspektācijas par izmeklējumu un jāprot sniegt nepieciešamo tālāko informāciju, un jāiegūst optimāli izmeklējuma attēli. Radiogrāfera loma ir būtiska, lai sievietei veidotos pozitīva skrīninga izmeklējuma pieredze, tādējādi tiktu veicināta sievietes atsaucība turpmākajiem skrīninga izmeklējumiem.

Radiogrāfers ir multidisciplinārās komandas svarīgs dalībnieks. Proti, skrīninga izmeklējumu radiogrāfers veic patstāvīgi bez radiologa klātbūtnes. Tāpēc ir jāspēj patstāvīgi pirmsšķietami izvērtēt mamogrammas un jāprot risina problēma, ja tāda rastos. Vadlīnijas kvalitātes nodrošināšanā krūts vēža skrīningā radiogrāferim aprakstītas Perry et al (2006)[16] un tās ir sekojošas:

- Veic izmeklējumus vienvērtīgi un atkārtojamā veidā, ievērojot pozicionēšanas soļus, lai iegūtu kvalitātes standartiem atbilstošas mamogrammas;
- Veic izmeklējumu klientam pieņemamā veidā
- Atpazīst fizikālās un tehniskās nepilnības un spēj adekvāti uz tām reaģēt, veikt korekcijas.

3.1. Mamogrāfijas projekcijas.

Ir divas standartprojekcijas, ko pamatā izmanto, veicot skrīninga mamogrāfiju:

- Kraniokaudālā (CC) projekcija, kurā krūts tiek izmeklēta ar rentgenstariem virzienā no augšas (kraniāli) uz leju (kaudāli), kā parādīts attēlā 3.1
- Mediolaterālā (MLO) projekcija, kas attēlo krūti 45° no augšēji-mediālās uz apakšēji – laterālo krūts daļu, kā parādīts attēlā 3.2

Abās projekcijās var pielietot papildus uzņēmumus krūts galiem, ja anatomiska novietojuma dēļ tos nevar pozicionēt krūts kontūrā standartprojekcijās [45].

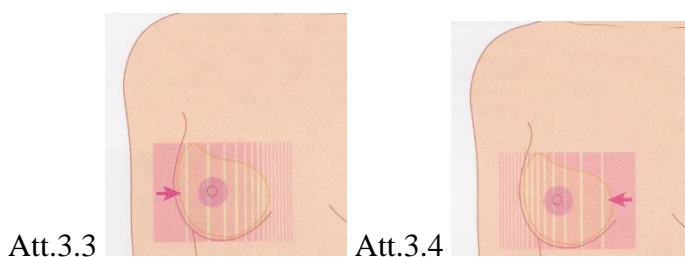


3.1. attēls. Kraniokaudālā (CC) projekcija [16].

3.2. attēls. Mediolaterālā (MLO) projekcija [16].

Astoņas papildus projekcijas:

- Lateromediālā (LM) projekcija un mediolaterālā (ML), kā parādīts 3.3.un 3.4. attēlos, lieto, lai noteiktu veidojuma lokalizāciju kvadrātos (augšējā vai apakšējā).



3.3. attēls. Lateromediālā (LM) projekcija [16]

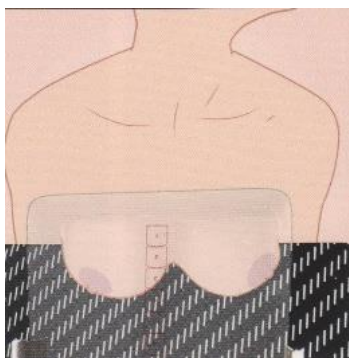
3.4. attēls. Mediolaterālā (ML), [16]

- Kleopatras projekcija jeb izvērsta CC projekcija (XCCL), veic kā CC projekciju, izvēršot un labāk vizualizējot laterālo krūts daļu, īpaši tas svarīgi, ja izmeklējums ir pirmreizējs – skatīt 3.5. attēlu.



3.5. attēls. Kleopatras projekcija jeb izvērsta CC projekcija (XCCL) [16]

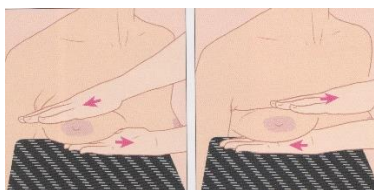
- Cleavage (CV) projekcija, veic kraniokaudāli tāpat kā CC, ietverot mediālās daļas abām krūtīm vienlaicīgi – skatīt 3.6. attēlu.



3.6. attēls. Cleavage (CV) projekcija [16]

Pārējās projekcijas pielietojamas praktiski tikai diagnostiskajā etapā

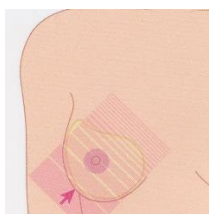
- Rolled (rotēta) laterālā (RL) un rotēta mediālā (RM) projekcijas: veic kraniokaudālā virzienā – skatīt 3.7 un 3.8. attēlus.



3.7. attēls. Rolled (rotēta) laterālā (RL) projekcija [16]

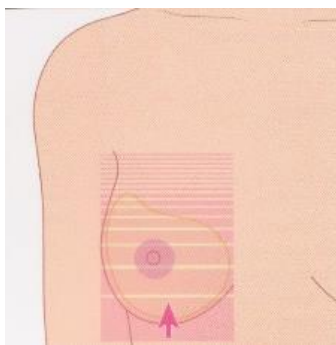
3.8. attēls Rolled (rotēta) mediālā (RM) projekcija [16]

- Lokāla kompresija un palielinājuma projekcijas CC vai MLO
- Lateromediāla slīpa (LMO) projekcija – veic virzienā no apakšēji laterālā uz augšēji mediālo krūts daļu – skatīt 3.9. attēlu.



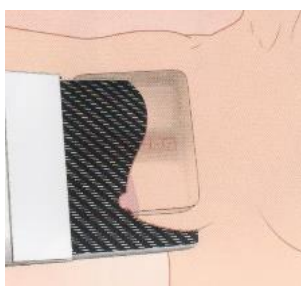
3.9. attēls Lateromediāla slīpa (LMO) projekcija [16]

- Kaudokraniālā (FB) projekcija – veic virzienā no apakšas uz augšu, var pielietot pie krūšu kurvja deformācijas- skatīt 3.10. attēlā.



3.10. attēls Kaudokraniālā (FB) projekcija [16]

- Aksillārās “astes”(AT) projekcija – veic tādā pašā virzienā kā MLO, lai labāk vizualizētu aksillāro krūts audu daļu – att.3.11.



3.11. attēls Aksillārās “astes”(AT) projekcija [16]

Radiogrāferim jāpārlicinās, ka pacientes krūts izmeklējuma laikā ir pietiekami saspiesta, bet ne vairāk kā nepieciešams, lai iegūtu labu attēla kvalitāti. Radiogrāferim ir jāprot paskaidrot sievietei, kurai veic mamogrāfijas izmeklējumu, kompresijas nepieciešamību, lai sievietes līdzestība izmeklējuma laikā būtu pietiekoša.

Pietiekama kompresija nepieciešama, lai:

- samazinātu sekundāro starojumu un paaugstinātu attēlu kontrastainību,
- samazinātu krūts audu biezumu, izretinātu audus, kas reducē audu uzslāņošanos, tādējādi labāk vizualizētu krūts audus,
- mazinātu radiācijas devu, ko saņem krūts audi,
- samazinātu kustību neasumu.

Korekta krūts pozicionēšana standarta MLO un CC projekcijās ir nepieciešama, lai maksimāli vizualizētu krūts audus, samazinātu tehnisku nepilnību *recall* un maksimizētu vēža detekcijas rādītājus[45].

Īpaši vēlamies uzsvērt, ka svarīgi, lai radiologs, skrīninga mamogrammas vērtēšanas procesā, neakceptētu nekvalitatīvus attēlus, jeb tādus, kas neatbilst kvalitātes kritērijiem. Šādos gadījumos būtu jāveic atkārtoti uzņēmumi un atkārtoto izmeklējumu skaits attiecīgi jāreģistrē.

Vispārējie mamogrāfijas attēlu kvalitātes kritēriji[45]:

- Korekta marķēšana un personas identifikācijas dati,
- Vienveidīgas, “atkārtojamas” mamogrammas,
- Nav ādas kroku,
- Nav uzslāņojumu (pleci, mati, zods u.c.),
- Pietiekama kompresija, lai attēli būtu ar pietiekamu kontrastainību (vidēji 90-120-150N),
- Nav kustību neasums,
- Attēli atbilst kvalitātes standartiem (fizikālajiem), bez trokšņa artefaktiem.

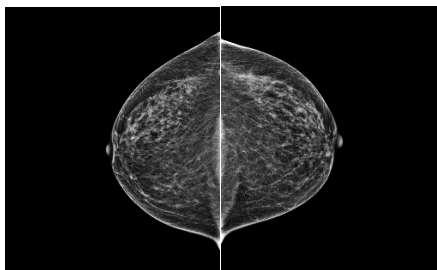
3.2. Mamogrāfijas standartprojekciju kvalitātes kritēriji

Mamogrammas CC projekcijā (skatīt attēlu nr. 3.12., 3.13.) ar pareizu attēlu marķējumu (puses, pacienta ID dati, projekcijas nosaukums) skatīt 3.1. tabulu. [45]

3.1. tabula

Mamogrāfijas standartprojekciju kvalitātes kritēriji CC projekcijai[45]

Simetrija	Attēli abpusēji simetriski veikti
Mediālā krūts daļa	Pilnībā ietverta (līdz krūšu kurvja sienai)
Laterālā dziedzerādu kontūra	Ietverta (maksimāli pēc iespējas)
Krūts audu vizualizācija	Krūts audi ietverti pilnībā “izstiepti” krūts gala virzienā
Kroka laterāli	Pieļaujama maza/vai nemaz/nav gaisa josla
Kroka mediāli	Maza/vai nemaz/nav gaisa josla
M.pectoralis ietverts	Pēc iespējas (centrāli)
Krūts gals centrā	Centrā
Krūts gals profilā	Profilā



3.12 attēls Mamogramma CC projekcijā labai (dxt) krūtij [16]

3.13 attēls Mamogramma CC projekcijā kreisai (sin) krūtij [16]

Viens no būtiskākajiem aspektiem, lai iegūtu labas kvalitātes mamogrammu CC projekcijā, ir attēla detektora galdiņu noviešana pareizā augstumā attiecībā pret krūti. Galdiņa augstumu novērtē, skatot krūti no mediālās puses (krūti novieto uz galdiņa, lai krūts ir 90° leņķī attiecībā pret galdiņu). Sieviete pozicionē vienas plaukstas platuma attālumā no galdiņa (zemkrūts līnijā), krūti iestiep un velk virzienā prom no krūšu kurvja sienas. Krūti pozicionē uz galdiņa tā centrā, krūts audus lēnām piespiežot, izvēršot un izlīdzinot krūts gala virzienā. Jāraugās, lai pacientes krūts gals novietojas krūts profilā. Ja tas nav iespējams krūts anatomisko īpatnību dēļ, tad veicams papildus uzņēmums krūts galam, to novietojot profilā. Ja nav vizualizēta pilnībā krūts audu laterālā daļa, tad veicams uzņēmums izvēršot laterālo daļu (XCCL projekcija).

Biežākās kļūdas, veicot uzņēmumu CC projekcijā:

- Detektora galdiņš novietots par zemu vai par augstu (turklāt tas arī ir mazāk komfortabli sievietei),
- Slikta kompresija, kā rezultātā krūts audi izskatās bāli, par maz kontrastaini, ir kustību neasums,
- Ādas krokas krūts laterālā daļā,
- Krūts audi nepietiekami izvilkti krūts gala virzienā,
- Krūts gals nav profilā.

Mamogrammas MLO projekcijā (skatīt attēlu nr. 3.14., 3.15.) ar pareizu attēlu marķējumu (puses, pacienta ID dati, projekcijas nosaukums)(skatīt 3.2 tabulu) [45].

3.2. tabula

Mamogrāfijas standartprojekciju kvalitātes kritēriji MLO projekcijai[45]

Simetrija	Attēli abpusēji simetriski veikti
Augstums	Attēlā pietiekami augstu paduses audi vizualizējami (virs paduses pārejas krokas), bet ne par augstu (attēla centrs krūts audu “biezākajā” daļā)
M.pectoralis pietiekama platuma	Paduses krokas līmenī ½ platuma vai vairāk
M.pectoralis dziļums	Līdz krūts gala līmenim
Krūts audu vizualizācija	Krūts audi ietverti pilnībā, “izstiepti” krūts gala virzienā/nenoslīd kaudāli
Inframamārais leņķis	Redzams
Krūts gals	Profilā
Ādas kroka inframamāri	Nav/neliela



3.14 attēls Mamogramma MLO projekcijā labai (dxt) krūtij [16]

3.15 attēls Mamogramma MLO projekcijā kreisai (sin) krūtij [16]

Svarīgākie aspekti, lai iegūtu labas kvalitātes mamogrammas MLO projekcijā, ir detektora galdiņa augstums (divu pirkstu platumā zem augšdelma kaula galviņas līmeņa), krūts pacelšana, izstiepšana krūts gala virzienā un pietiekama kompresija (parasti ar lielāku kompresijas spēku nekā CC projekcijā) un sievietes komforts izmeklējuma laikā.

Biežākās kļūdas, veicot uzņēmumus MLO projekcijā:

- Detektora galdiņš par augstu vai par zemu,
- Detektora galdiņš nav pareizā noliekuma leņķī un nav vienā līnijā ar krūts ārējo malu – tas var izraisīt nepietiekamu m.pectoralis vizualizāciju, retroglandulāro audu vizualizāciju,
- Inframamārais leņķis nav skaidri redzams,
- Nepietiekama krūts pacelšana un izstiepšana, kā arī kompresija, kas rada krūts “nokarāšanos” attēlos.

Radiogrāfiskie kvalitātes standarti:

- Vairāk kā 97% izmeklējumu ir jābūt pieņemamā kvalitātē, lai attēlos fiksētais būtu derīgs diagnostiskai,
- Ne vairāk kā 3% sieviešu izmeklējumu būtu atkārtojami (atkārtota MLO vai CC projekcija). Pretējā gadījumā iestādē būtu veicams kvalitātes audits un jānodrošina atbilstošas intervences, lai šo kvalitātes kritēriju sasniegtu,
- Vairāk kā 97% sieviešu jābūt apmierinātām ar izmeklējumu, ka radiogrāfera attieksme ir uz pacientu vērsta(šo aspektu var izmērīt veicot klientu apmierinātības aptaujas),
- Radiogrāfers informē pacienti par slēdzeina saņemšanas veidu un ilgumu .

Lai radiogrāfers uzturētu prasmes un kompetences pietiekamā kvalitātē, minimālās prasības būtu piedalīties skrīninga izmeklējumos divas reizes nedēļā, un vismaz 20 mamogrāfijas izmeklējumu veikšana nedēļā [45].

4. MAMOGRĀFIJAS IZMEKLĒJUMS ĶIRURGA SKATĪJUMĀ

Krūts vēža ārstēšana ir personalizēta, katram pacientam individuāli izvēlēta. Svarīga ir visu speciālistu (ķirurga, radiologa, ķīmijterapeita, staru terapeita, krūts māsas, psihologa, rehabilitologa) iesaiste multidisciplināra konsīlija veidā, jo, lai izvēlētu iespējami labāko ārstēšanu katrai pacientei, būtiski ir ņemt vērā pacienta klīnisko, radioloģisko un histoloģisko korelāciju.

4.1. Ķirurģiska ārstēšana

Krūts vēža ķirurģiska ārstēšana ietver krūts un reģionālo limfmezglu (paduses) operāciju. Pašlaik agrīna krūts vēža ārstēšana pārsvarā gadījumu tiek uzsākta ar ķirurģisku ārstēšanu. Būtu svarīgi agrīna agresīvo krūts vēža apakštipu gadījumā (trīskārši negatīvs, HER2 pozitīvs) izvērtēt neoadjuvantu sistēmiskas terapijas nepieciešamību, jo tās pielietošana, ņemot vērā atbildes reakciju, var ietekmēt arī tālāku sistēmisku terapiju.

Krūts operācijas iedalās: krūti saglabājoša operācija un mastektomija. Krūts operācijas apjoms tiek izvēlēts ārsta - pacienta sarunā, izvērtējot klīniskos, radioloģiskos un histoloģiskos datus un ņemot vērā pacienta vēlmes.

Izvēloties krūts vēža pacienta operācijas veidu, ļoti svarīga ir tieši radioloģiskā izmeklēšana, jo tā visprecīzāk noteiks krūts dziedera patoloģisko audu plašumu. Svarīgs ir arī krūts dziedzeru konvencionālo un funkcionālo izmeklējumu izvērtējums gan blīvu krūts dziederaudu gadījumos, gan lobulāra audzēja gadījumos - multifokalitāte, gan otras krūts izvērtēšanā un citi izvērtējumi.

Krūti saglabājošas operācijas laikā tiek rezecēts audzējs atbilstoši tā izplatībai no audzēja brīvās krūts dziederaudu robežās, un defekts slēgts onkoplastiskā tehnikā, rotējot krūts dziederaudus. Krūti saglabājošas operācijas ir dažādas sarežģītības, sākot ar I līmeņa onkoplastikas pieeju līdz II līmeņa onkoplastikai, kas sevī ietver terapeitisku mamoplastiju-vienlaikus rezecējot audzēju un veicot krūts dziedera audu rotāciju, lai veiktu krūts formas korekciju.

Mastektomijas iedalās konvencionāla un ādu saglabājoša mastektomija (ar vai bez ādas redukcijas), kas var būt arī krūtsgala un areolas saglabājoša.

4.1.1. Krūti saglabājoša operācija

Multiplos, randomizētos pētījumos ir pierādīts, ka agrīna krūts vēža dzīvildzes rezultātus neietekmē operācijas apjoms - krūti saglabājoša operācija ar sekojošu staru terapiju vai mastektomija [46].

Krūts vēža gadījumā, plānojot krūti saglabājošu operāciju, svarīgi izvērtēt audzēja un krūts izmēra attiecību [47, 48].

Plānojot operāciju, jāizvērtē arī neoadjuvantas sistēmiskas terapijas potenciāls ieguvums, īpaši agresīvo krūts vēžu apakštipu gadījumos - samazinot audzēja izmēru, var tikt samazināts operācijas plašums, kas uzlabo kosmētiskos rezultātus. Neoadjuvantas sistēmiskas terapijas atbildes biežums uzlabojas, sasniedzot pCR aptuveni 50 - 60% gadījumu HER2 pozitīvu krūts vēža grupā (saņemot duālu mērķterapiju), un 30 - 50% trīskārši negatīvo audzēju grupā, bet tikai 5 - 15% HR pozitīvu, HER2 negatīvu krūts vēžu grupā, ļaujot secināt, ka lielam pacientu skaitam būs iespēja veikt krūti saglabājošu operāciju [49]. Šeit gan jāņem vērā arī lokālais audzēja augšanas raksturs - multifokālu audzēju gadījumā šis princips nedarbosies, kā arī jāņem vērā, ka pēc neoadjuvantas sistēmiskas terapijas ir nepieciešams izoperēt visas krūts dziedzerī sākotnēji konstatētās patoloģiskās audu zonas - tādēļ ļoti svarīga ir radioloģiska pacienta sagatavošana pirms neoadjuvantas sistēmiskas terapijas, visas sākotnēji konstatētās patoloģiskās audu zonas iezīmējot ar radioloģiski redzamiem audu marķieriem - visbiežāk skavām[47, 50].

Izvēloties operācijas apjomu, svarīgi ir izvērtēt patoloģisku mikrokalcinātu plašumu krūts dziedzerī. Ir komplicēti izoperēt patoloģisku mikrokalcinātu zonu, ja tā neatbilst palpatorai atradnei vai nav redzama ultrasonogrāfiski. Patoloģisku mikrokalcinātu operācijas ir augstas sarežģītības un prasa rūpīgu pacienta operācijas plānošanu, visbiežāk marķējot patoloģisko mikrokalcinātu zonu, kas nav redzama ultrasonogrāfiski, ar stīgām stereotakses kontrolē. Un šāds operācijas materiāls vienmēr jāizmeklē mamFogrāfiski, lai vizuāli būtu iespējams izvērtēt operācijas materiāla apjomu un rezekcijas līnijas [47, 50].

Neoadjuvantas sistēmiska terapija visbiežāk nedod efektu uz radioloģiski malignu mikrokalcinātu izplatību. Plašu vai multifokāli redzamu patoloģisku mikrokalcinātu izplatības dēļ, krūti saglabājoša operācija var nebūt iespējama [47, 50].

Multicentriski krūts audzēji, īpaši, ja lokalizēti vairākos krūts dziedzeru kvadrantos, tiek saistīti ar paaugstinātu lokoreģionālo recidīvu biežumu pēc krūti saglabājošas operācijas, un šādos gadījumos rekomendē izvērtēt mastektomijas ieguvumus[48, 50].

Invazīvs lobulārs krūts audzēja veids parasti saistīts ar sākotnēji lielāku audzēja izmēru un salīdzinoši sliktāk gan klīniski, gan radioloģiski izvērtējamām audzēja robežām. Šie audzēji

biežāk ir multifokāli un var būt bilaterāli. Pacienti ar lobulāru audzēja veidu, īpaši, ja pacientei ir radioloģiski blīvi krūts dziedzeri, rekomendē papildus veikt magnētiskās rezonanses izmeklējumu, kas ir pierādījis efektivitāti, attēlojot audzēja patieso plašumu, multifokalitāti. Pacienti ar invazīvu multifokālu lobulāru karcinomu nav piemēroti kandidāti neoadjuvantai sistēmiskai terapijai un plānotai krūti saglabājošai operācijai, un šādos gadījumos rekomendē izvērtēt mastektomijas ieguvumus[47, 50].

Svarīgi atzīmēt, ka arī pacienti, kuriem anamnēzē ir bijusi staru terapija krūts dziedzerim, nebūs kandidāti atkārtotai krūti saglabājošai operācijai. Kā arī pacienti, kuriem nevar tikt piemērota staru terapija - piemēram, ierobežotas kustības vai nespēja atrasties staru terapijai nepieciešamajā miera režīmā noteikto laiku. Arī inflamatora krūts vēža gadījumā tiek rekomendēta mastektomija[48, 50].

Krūti saglabājoša operācija netiek rekomendēta grūtniecības I trimestrī, proti, ņemot vērā, ka grūtniecības laikā staru terapija ir kontrindicēta, bet pēc krūti saglabājošas operācijas tiek rekomendēta staru terapija. Tādējādi rodas situācija, ka staru terapija var notikt novēloti.[50].

Krūti saglabājoša operācija netiek rekomendēta pacientiem ar BRCA1, 2 gēnu mutācijām sakarā ar augstu krūts vēža attīstības risku dzīves laikā [50].

4.1.2. Nākotnes perspektīva krūts operācijai pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas

Tā kā pilnas patoloģiskas atbildes reakcijas (pCR) radītāji pēc neoadjuvantas sistēmiskas terapijas pieaug, provokatīvs kļūst jautājums vai primāra audzēja ķirurģiska rezekcija pCR gadījumā ir nepieciešama[47]?

Neoadjuvantas sistēmiskas terapijas pieeja pacientiem, kas sasniedz pCR, iespējams, nākotnē ļaus neveikt vai atlikt krūts operāciju un pielietot “*watch and wait*” taktiku. Paredzams, ka pacientiem, kuriem pēc neoadjuvantas terapijas, pCR tiek pierāda radioloģisko izmeklējumu kontrolē veiktā biopsijā, var neveikt operāciju, bet turpināt dinamiski novērtot. [50].

Lai histoloģiski apstiprinātu pCR jāveic minimāli invazīva attēldiagnostikas vadīta biopsija, lai gan šāda pieeja var būt mazāk precīza kā operācija. Bet jāņem vērā, ka neviens attēldiagnostisks izmeklējums nav un nekad nebūs absolūti precīzs, lai izvērtētu reziduālas audzēja šūnu atliekas pēc neoadjuvantas sistēmiskas terapijas. Atsevišķas pētnieku grupas analizē vērtību no CORE biopsijas vai vakuuma asistētas CORE biopsijas (VACB), lai noteiktu pCR. VACB šobrīd tiek vērtēta kā labāka, ar zemāku FNR (FNR; <5%) salīdzinot ar CORE biopsiju pacientiem ar pilnīgu radioloģisku atbildes reakciju[51]. Svarīgi piebilst, ka šāda pieeja šobrīd vēl ir tikai tiek pētīta un netiek izmantota klīniskajā praksē.

4.1.3. Reģionālo limfmezglu operācija

Mūsdienās reģionālo limfmezglu operācija tiek uzskatīta par procedūru, kas dod vairāk prognostisku informāciju nekā audzēja mehānisku eridikāciju [52].

Sargmezgla biopsija ir galveno krūts limfas drenējošo paduses limfmezglu ekscīzija. Lai noteiktu sargmezgla lokalizāciju, tiek izmantots radioaktīvais tehnēcijs vai zilā kontrasviela, vai vislabāk- abu metožu kombinācija[53].

Lielākajā skaitā klīnisko gadījumu tiek veikta sarmezgla biopsija, kuras indikācijas ir agrīna krūts vēzis un lokāli izplatīts vēzis pēc neoadjuvantas sistēmiskas terapijas gadījumos, kad pēc terapijas ir klīniski un radioloģiski pozitīvs efekts- izzuduši iepriekš patoloģiskie limfmezgli [50].

Šobrīd mazāk agresīva ķirurģiska taktika - neveikt paduses limfadenektomiju- tiek rekomendēta arī gadījumos, kad sargmezglā konstatē līdz divām makrometastāzēm, īpaši gadījumos, kad veic krūti saglabājošu operāciju, un tiek plānota adjuvanta staru terapija. Attiecināms tikai uz primāri operētiem pacientiem un nav attiecināms uz krūts vēža pacientiem pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas, kad jau sargmezgla mikrometastāzes gadījumā rekomendē limfadenektomiju [50].

Paduses limfadenektomija ir visu paduses limfmezglu ekscīzija, kas tiek rekomendēta gadījumos: [50]

- kad pacientiem pēc neoadjuvantas sistēmiskas terapijas, limfmezglos saglabājas krūts vēža metastāzes;
- pacientiem ar lokāli izplatītu krūts vēzi, kuriem vispārējā stāvokļa dēļ nevar tik nozīmēta neoadjuvanta sistēmiska terapija;
- kad operācijas laikā limfmezglā konstatē metastāzi un veikta mastektomija, un netiek plānota staru terapija;
- gadījumos, kad krūti saglabājošas operācijas laikā konstatē vairāk par divām metastāzēm;
- apsverama gadījumos, kad nevizualizē sargmezglu.

Paduses limfadenektomijas aktualitāte mazinās. Paduses limfadenektomija tiek saistīta ar augstu komplikāciju skaitu, piemēram, pēcoperācijas seromu, rokas limfostāzi, pleca locītavas kustību samazinājumu, jušanas traucējumiem, kas būtiski pasliktina pacienta dzīves kvalitāti [50].

Audzēja statuss padusē pēc neoadjuvantas sistēmiskas terapijas dod nozīmīgu prognostisku informāciju, un akurāta diagnostika ir vissvarīgākā [47].

Kādēļ ir tik svarīgi nepieļaut viltus negatīvu rezultātu pēc neoadjuvantas ārstēšanas? Jot tas sniedz neprecīzu, sagrozītu prognozes raksturojumu, īpaši trīskārši negatīva, HER2+ krūts vēža grupā. Viltus negatīvais rezultātssamazina papildus iespējamo terapijas pielietošanu, tādējādi samazinot recidīva risku arī TNBC, HER2+ krūts vēža grupā, un deeskalē staru terapijas nozīmēšanas iespējas [54].

Tādēļ ir izveidots īpašs limfadenktomijas veids pacientiem pēc neoadjuvantas sistēmiskas terapijas, kuriem sākotnēji konstatēti patoloģiski limfmezgli: mērķtiecīga paduses disekcija jeb TAD (*targeted axillary dissection*) - kad tiek izdalīts limfmezgls, kurš pirms sistēmiskas terapijas uzsākšanas ir bioptēts un marķēts ar skavu vai radioaktīvu sēklu, kopā ar sargmezgliem, kas konstatējas dubultkontrastēšanas metodi. TAD ir šobrīd rekomendētā taktika pacientiem pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas[54].

4.1.4. Krūts rekonstrukcijas operācija

Krūts rekonstrukcijas operācijas Latvijā tiek veiktas, un ir ieviesta kā valsts apmaksāta programma, sākot ar 2022. gada janvāri.

Ņemot vērā pacienta mīksto audu kvalitāti, pēc operācijas paredzēto tālāko ārstēšanu un pacienta vēlmes, var izdalīt vienmomenta un atlikta krūts dziedzera rekonstrukcija [55].

Turklāt, plānojot rekonstrukciju, nozīmīga loma ir radioloģiskajai izmeklēšanai - jau sākotnēji tā sniedz norādes par ādas – zemādas slāņa biezumu. Proti, svarīgi ir izmeklējumos orientēties pēc krūts dziedzeros esošo patoloģisko audu zonu lokalizācijas īpaši attiecībā pret ādas lokalizāciju, kuru nepieciešams saglabāt. Būtiski ir ņemt vērā, ka atsevišķos gadījumos, kad redzami patoloģiski mikrokalcināti, kas lokalizēti tuvu ādai vai patoloģiska audu zona, kas intīmi saistīta ar krūtsgalu vai areolu, nevar tikt saglabāta onkoloģiskās drošības un augsta lokāla recidīva riska dēļ.

Gadījumos, kad mīksto audu kvalitāte ir laba, un nepieciešams atjaunot maza apjoma krūts dziedzerus, iespējams izmantot vienmomenta rekonstrukciju - ievietojot implantu. Gadījumos, kad nepieciešams atjaunot lielāka izmēra krūts dziedzerus vai ir komplicēta mīksto audu kvalitāte, būtu vēlams izmantot divu etapu rekonstrukciju- sākotnēji ievietojot audu espanderu, kas tiek pakāpeniski uzpildīts, un pēc kā sekojoši audu espanders tiek mainīts uz pastāvīgu implantu [55].

Attiecībā pret lokalizāciju, kur tiek ievietots implants vai espanders, tiek runāts par prepektorāla vai submuskulāra pieeju[55].

Būtu jāņem vērā arī krūts simetrizācijas aspekts, lai sasniegtu labu kosmētisko efektu visbiežāk ir nepieciešama arī otras krūts simetrizācija. Atbilstoši tās sākotnējai formai – jāveic redukcija, mastopeksija vai augmentācija.

Labāka kosmētiskā rezultāta iegūšanai papildus var tikt izmantots lipofilings, ar kura palīdzību var iegūt biežāku ādas – zemādas slāni un aizpildīt atsevišķus defektus.

Krūts rekonstrukcija ar audu lēveriem- rotētie (biežāk izmantoti: mm. latissimus dorsi lēveris vai TRAM lēveris) vai brīvie audu lēveri (biežāk izmantotie: DIEP (deep inferior epigastric perforator), SIEA (superficial inferior epigastric artery), TUG (transverse upper gracilis)). Pierādīts, ka mīksto audu lēveru rekonstrukcija ilgtermiņā dod labākos kosmētiskos rezultātus[55].

5. RADIOLOĢISKĀ – HISTOPATOLOĢISKĀ KORELĀCIJA

Patologi un radiologi ietilpst multidisciplinārās komandas sastāvā. Atbilstoši vadlīnijām un rekomendācijām visiem pacientiem pirms terapijas uzsākšanas tiek veikta biopsija attēldiagnostisku metožu kontrolē (USG vai mamogrāfijas). Izmaiņas, kas ir konstatētas radioloģiskos izmeklējumos, ir jāapstiprina ar histopatoloģiskām izmeklēšanas metodēm. Radioloģiskās un patoloģiskās pazīmes visiem biopsētajiem pacientiem tiek izskatītas multidisciplinārās sanāksmēs.

Histopatoloģiskajai atradnei ir jākorelē jeb jāatbilst radioloģiskajām pārmaiņām. Gadījumos, kad ir nesakrītība vai atšķirība, visi gadījumi ir jāpārskata un īpaši jāizanalizē.

5.1. Krūts dziedzera ļaundabīga audzēja morfoloģija un audzēja biomarkķieri

Intraduktālās proliferatīvās izmaiņas

Izšķir sekojošas intraduktālās proliferatīvās izmaiņas:

- ✓ vadu hiperplāzija,
- ✓ vadu atipiskā hiperplāzija
- ✓ duktālā karcinoma in situ.

Vadu hiperplāzija

Vadu hiperplāzija ir labdabīga epitēlija proliferācija, raksturīgā šūnu skaita palielināšanās, veidojot četrus vai pat vairākus šūnu slāņus. Šūnas ir heterogēnas, respektīvi, atšķiras šūnu skaits, izmērs un izkārtojums. Šūnām raksturīgs zems proliferācijas indekss (Ki-67 indekss).

Atipiska vadu hiperplāzija

Atipiska vadu hiperplāzija raksturojas ar monomorfu relatīvu mazā izmēra šūnu proliferāciju, ar palielinātu proliferācijas indeksu un dažādu šūnu izkārtojumu, solīdās, trabekulātās vai mikropapilārās/papilārās uzbūvēs. Atipiska vadu hiperplāzija palielina risku saslimst ar ļaundabīgu krūts dziedzera slimību četras - piecas reizes.

Duktālā karcinoma in situ

Duktālā karcinoma in situ (DCIS) raksturojas ar atipisku šūnu proliferāciju vadu ietvaros, ar palielinātu kodola citoplazmātisku attiecību, šūnu polimorfisma pazīmēm - šūnām ir dažādi kodoli, kodoli ir tumšāki (hiperhromi), ar kodoliņiem, var būt centrālā nekroze (komedo tipa nekroze). Svarīgi atzīmēt, ka atipisko šūnu proliferāciju novēro tikai epitēlijā, un bazālā membrāna ir neskarta, ko pierāda mioepitēlija šūnu klātbūtne (imūnhistoķīmiski mioepitēlija šūnu marķieri ir p63, aktīns, CD10, kalponīns).

DCIS pēc šūnu polimorfisma pakāpes iedala zemās (low grade), vidējās (intermediate grade) un augstās (high grade) malignitātes pakāpē.

DCIS atkarībā no šūnu sakārtojuma un augšanas īpatnībām iedala piecās grupās-komedo tipa (ar centrālu nekrozi); kribriformā tipa (šūnas veido vairākus sazarojumus), mikropapilārā un papilārā tipa (šūnas veido papilārus izaugumus), kā arī solīdās uzbūves tipa (šūnas cieši sakārtotas).

Ļaundabīgs invazīvs krūts dziedera audzējs ir heterogēna audzēja grupa. Pamatā ir sastopamie epiteliālie audzēji, no kuriem biežākais histoloģiskais audzēja veids ir invazīvā (infiltratīvā) duktālā karcinoma un lobulārā karcinoma.

Citas audzēja histopatoloģiskās formas-tubulārā karcinoma, invazīvā kribriformā karcinoma, mucinozā karcinoma u.c. ir retāk sastopamas (skat. 5.1. tabulu).

5.1. tabula

Krūts dziedera audzēja histoloģiskās formas [56, 57]

Audzēja histoloģiskais veids	Sastopamības biežums, %
Invazīvā duktālā karcinoma	70-75
Invazīvā lobulārā karcinoma	5-15
Tubulolobulārā karcinoma	5
Tubulārā karcinoma	1-4
Invazīvā kribriforma karcinoma	1-3.5
Mucinozā karcinoma; mucinozā cistadenokarcinoma	1-2
Invazīvā mikropapilārā karcinoma	<2
Metaplastiskā karcinoma	<1
Adenoīdcistiskā karcinoma	<1
Invazīvā karcinoma ar endokrīnu diferenciaciju	<1
Karcinoma ar apokrīnu diferenciaciju	<1

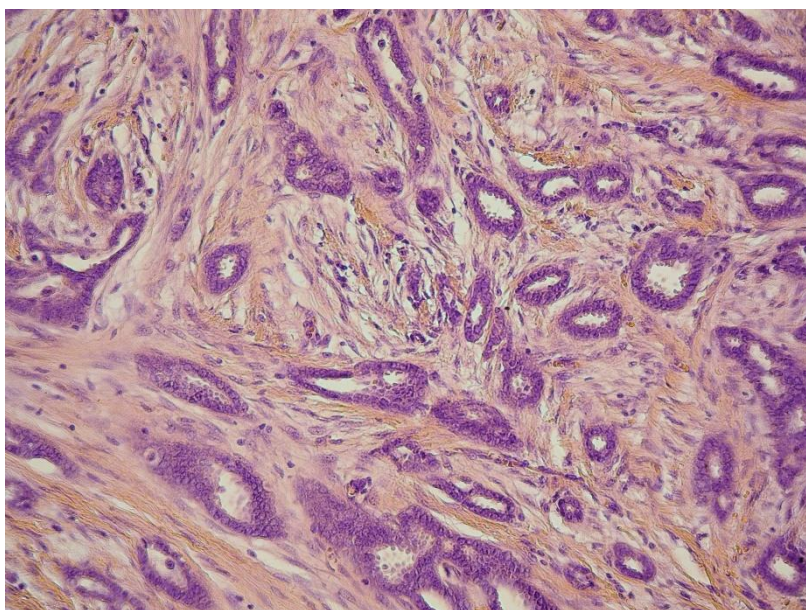
Invazīvā papilārā karcinoma	<1
Sekretorā karcinoma	<1

Neepiteliālie krūts dziedera audzēju veidi-mioepiteliālie, mezenhimālie (sarkomas), hematoloģiskie (limfomas) ir reti sastopami.

Ap 5-10% krūts dziedera audzēja gadījumā novēro iedzimtu predispozīciju ar mutācijām specifiskajos gēnos, no kuriem svarīgākie ir BRCA1 un BRCA2. Biežākās ģenētiskās mutācijas ir novērotas šādos gēnos-PIK3CA, TP53, MDM2, PTEN, PALB2, Rg1, AKT1 un CDH1 [58-60].

5.1.1. Invazīvā duktālā karcinoma

Invazīvā duktālā karcinoma ir biežākā audzēja histoloģiskā forma, kas sastopama 70-75% gadījumos (skat. 5.1.attēlu). Duktālās karcinomas šūnas ekspresē specifisku proteīnu-E-kadherīnu, kas ļauj diferencēt duktālu un lobulāru karcinomu, jo pēdējā no nosaktām neekspresē šo marķieri.



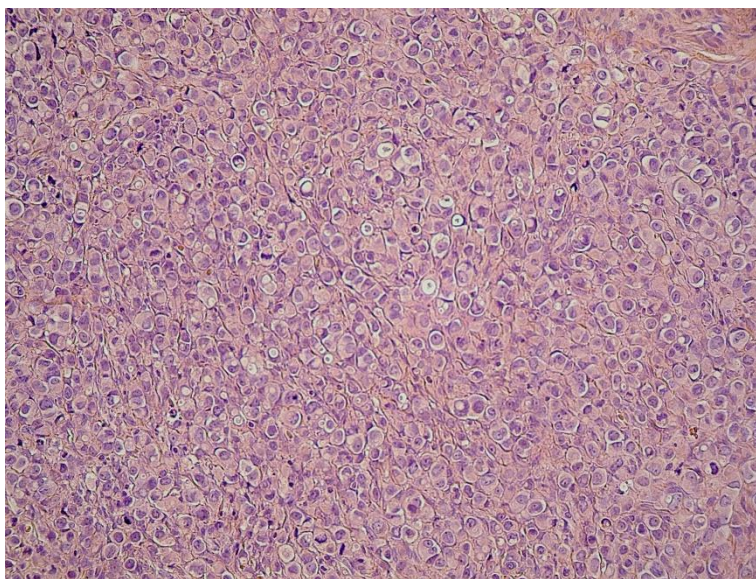
5.1. attēls. Invazīvā duktālā karcinoma, hematoksilīns un eozīns, palielinājumā $\times 200$

[RAKUS patoloģijas centrs, dr.T.Zablocka]

Makroskopiski audzējs var būt dažādos izmēros, biežāk no 1.0 līdz 4.0 cm blīvs, griezumā pelēcīgi dzeltenā krāsā, starainām malām. 90% gadījumā tie ir unifokāli audzēji, kas biežāk sastopami augšējā laterālajā kvadrātā. Sinhroni kontralaterāli audzēji ir sastopami apmēram 2.0% gadījumu.

5.1.2. Invazīvā lobulārā karcinoma

Invazīvā lobulārā karcinoma sastāda ap 5-15% no visiem krūts dziedzera audzējiem, un ir otrais biežāk sastopamais audzēja veids. Tai raksturīga multifokāla augšana, biežāk sastopama bilaterāli, ir blīvas konsistences, pelēcīgi bālā krāsā, biežāk ar neskaidrām robežām. Histoloģiski audzēju raksturo mazu neoplastisko šūnu sakopojumi, kas sakārtoti grupās, trabekulās vai ķēdītēs (skat. 5.2. attēlu). Lobulārās karcinomas šūnas parasti ekspresē ER un PR, bet neekspresē HER2 proteīnu. Jāatzīmē, ka klasiskās lobulārās karcinomas gadījumā prognoze ir labāka, salīdzinot ar duktaļu karcinomu. Tomēr tādi lobulārās karcinomas paveidi kā pleomorfa un gredzenveida šūnu variants, raksturīga slikta prognoze[58-60].



5.1. attēls. Invazīvā lobulārā karcinoma, hematoksilīns un eozīns, palielinājumā $\times 200$
[RAKUS patoloģijas centrs, dr.T.Zablocka]

5.1.3. Krūts dziedzera audzēja biomarkieri un prognozes faktori

Krūts dziedzera audzējam izšķir vairākus prognozes marķierus - audzēja biomarkieri, audzēja histoloģisko uzbūvi un apkārtējo audu stāvokli (saistība ar atipisku vadu hiperplāziju, karcinomu in situ).

Krūts dziedzera audzēja imūnhistoķīmiskie biomarkieri ir ER, PR, Her2, PD-L1 un Ki-67.

Citi prognozes faktori ir audzēja izmērs (TNM klasifikācija, T novērtē pēc audzēja invazīvā komponenta), audzēja histoloģiskais veids un diferenciacijas pakāpe, limfovaskulārā un perineirālā invāzija, saistība ar in situ komponentu, peritumorālā limfocitārā infiltrācija, rezekcijas līniju stāvoklis, kā arī ER, PR, HER2, Ki-67 un PD-L1 ekspresijas līmenis.

Krūts dziedzera audzēji pēc molekulārās izmeklēšanas tiek iedalīti četrās apakšgrupās pēc imūnhistoķīmisko biomarkieru ekspresijas profila-lumināls A, luminālais B, bazālais un HER2 apakštips (skat. 5.2. tabulu).

Luminālais A apakštips parasti ir ER, PR pozitīvs, bet HER2-negatīvs un Ki-67 indekss ir zems, lumināls B ir ER, PR un HER-2 pozitīvs vai Her-2 negatīvs un Ki-67 indekss ir augsts, bet HER2 apakštips ir ER, PR-negatīvs un HER2-pozitīvs. Savukārt, bazālais apakštips, t.s. trīskārši negatīvais fenotips, ir ER,PR, HER2-negatīvs, bet ekspresē bazālā tipa citokeratīnus (CK5/6). Bazālā apakštīpa audzējiem ir raksturīga augsta mitotiska aktivitāte, izteikta peritumorālā limfocitārā infiltrācija.

Krūts dziedzera trīskārši negatīvajam audzējam (ER, PR un HER2/neu ir negatīvi pēc imūnhistoķīmiskās izmeklēšanas rezultātiem) tiek veikta PD-L1 imūnhistoķīmiskā izmeklēšana, lai varētu izvēlēties personalizētu audzēju ārstēšanu. Imūnhistoķīmiskos rezultātus novērtē audzēja infiltrējošajās iekaisuma šūnās (limfocīti, makrofāgi, dendritiskās šūnas un granulocīti) un rezultātus novērtē procentos (%). PD-L1 izmeklējums ir pozitīvs, ja PD-L1 ekspresija vairāk par 1.0%[58-60].

5.2. tabula

Krūts dziedzera audzēja molekulārie apakštīpi [56, 57]

Apakštīps	ER	PR	Ki-67	Her-2/neu
Lumināls A	+	>20	<14%	-
Lumināls B Her2- negatīvais	+	<20	>14%	-
Lumināls B Her-2- pozitīvais	+	jebkurš	jebkurš	+
Her-2	-	-	jebkurš	+
Trīskārši negatīvs	-	-	Jebkurš, parasti augsts	-

ER un PR ekspresiju novērtē procentos, %. Rezultāts ir pozitīvs, ja ER, PR ir vairāk par 1.0%.

Ki-67 indeksu novērtē procentos, %.

HER2 ekspresiju novērtē ekspresijas skalā. HER2 amplifikācija ir konstatēta, ja HER-2 ir “3+” ekspresija, savukārt amplifikācija nav konstatēta, ja HER2 ekspresija ir “0” un “1+”. HER-2 “2+” ekspresija ir nenoteikts rezultāts, kad ir nepieciešams veikt in situ hibridizācijas izmeklēšanu (skat. 5.3. tabulu) [58-60].

5.3. tabula

HER2 imūnhistoķīmiskās krāsošanas rezultātu interpretācija.[56, 57]

HER-2 ekspresija	Raksturojums	Rezultāts
0	Netiek novērota imūnhistoķīmiskā krāsošana, vai tā ir nepilna, vājas intensitātes membrānas krāsošana un mazāk par 10% no šūnām	Negatīvs
1+	Nepilna vājas intensitātes membrānas krāsošana vairāk par 10% no šūnām	Negatīvs
2+	Vājas vai vidēji izteiktas intensitātes membrānas krāsošana vairāk par 10% no šūnām Izteiktas intensitātes membrānas krāsošana mazāk par 10% no šūnām	Nenoteikts
3+	Izteiktas intensitātes membrānas krāsošana vairāk par 10% no šūnām	Pozitīvs

Lai precizētu HER2-receptoru statusu jāizmanto in situ hibridizāciju, kurai ir divas analoga metodes-Fluorescences in situ hibridizācija (FISH) vai Hromogēnā in situ hibridizācija (CISH).

In situ hibridizācijas rezultāti tiek izvērtēti atbilstoši ASCO/CAP 2018. gada vadlīnijām.

Her-2 amplifikācija ir konstatēta, ja HER2/CEP17 attiecība ≥ 2.0 ; un HER2 signālu skaits šūnā ir ≥ 4 (1. grupa), vai ja HER2/CEP17 attiecība ≥ 2.0 , bet HER2 signālu skaits šūnā < 4.0 HER2, bet imūnhistoķīmiski HER2 ekspresija ir 3+ (2. grupa), ka arī ja HER2/CEP17 attiecība < 2.0 , bet signālu skaits šūnā ir ≥ 6.0 HER2, gadījumā ja imūnhistoķīmiski HER-2 ekspresija ir “2+” un “3+” (3. grupa), vai HER2/CEP17 attiecība ir < 2.0 ; bet HER2 signālu skaits šūnā ir ≥ 4.0 , bet < 6.0 HER2 un ir vienlaicīga imūnhistoķīmiskā HER-2 “3”+ ekspresija (4. grupa), (skat. 5.4. tabulu) [58-60].

In situ hibridizācijas rezultātu interpretācija atkarībā no HER2/CEP17 attiecības un HER2 kopiju skaitam šūnā.[56, 57]

Grupa	HER2/CEP17 attiecība	HER2 kopiju skaits šūnā	Rezultāts
1. Grupa	≥ 2.0	≥ 4.0	Pozitīvs
2. Grupa	≥ 2.0	< 4.0	Pozitīvs, ja IHC ir 3+ ekspresija
3. Grupa	< 2.0	≥ 6.0	Pozitīvs, ja IHC ir 2+ vai 3+ ekspresija
4. Grupa	< 2.0	≥ 4.0 un < 6.0	Pozitīvs, ja IHC ir 3+ ekspresija
5. Grupa	< 2.0	< 4.0	Negatīvs

FISH un CISH metodes salīdzinājums

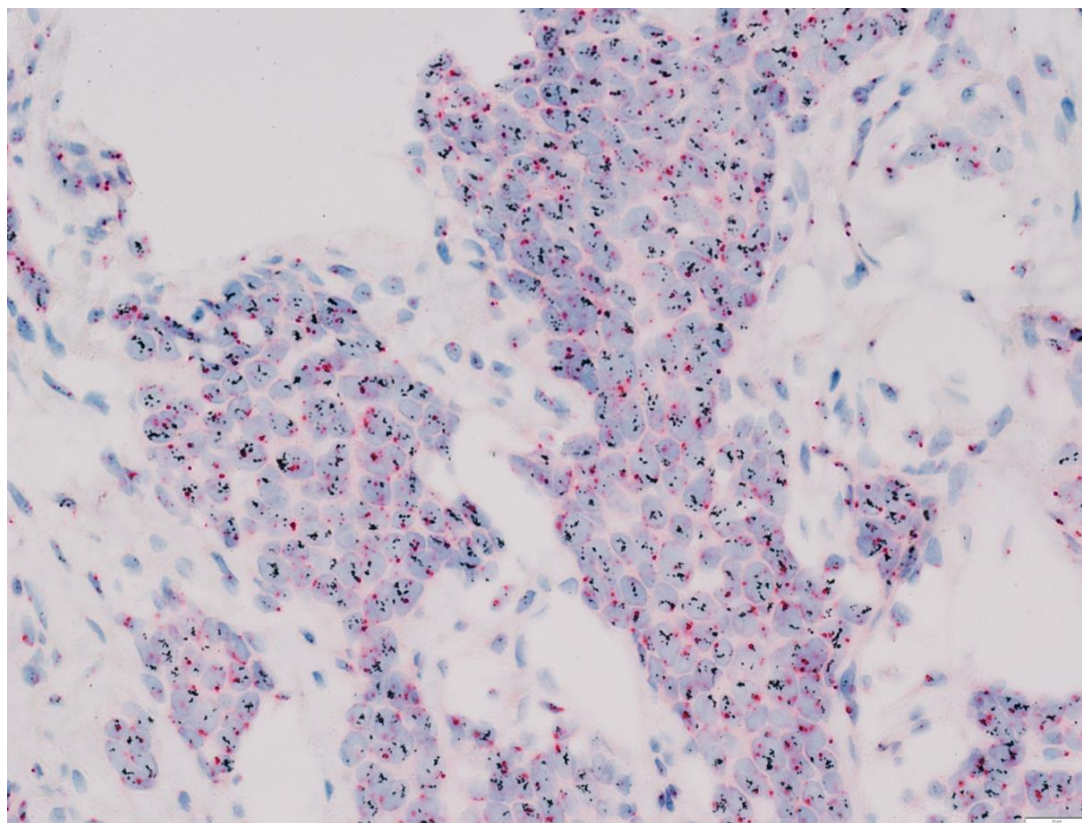
FISH

- Izmeklēšanas telpai jābūt aptumšotai (ja netiek novērota signāli uz stikla izzūd)
- Mikroskops ar objektīva palielinājumu x 100 + eļļas immersija un specifiska lampa ar filtru mikroskopam
- Paraugu uzglabāšana zemā temperatūrā (ja netiek novēroti signāli uz stikla, izzūd)
- Paraugu glabāšanas termiņš - daži mēneši (tad pārskatīt stiklus/preparātus vairs nevar)
- Izmeklēto audu struktūra ne vienmēr labi vizualizējas (kas dažreiz var apgrūtināt rezultātu interpretāciju)

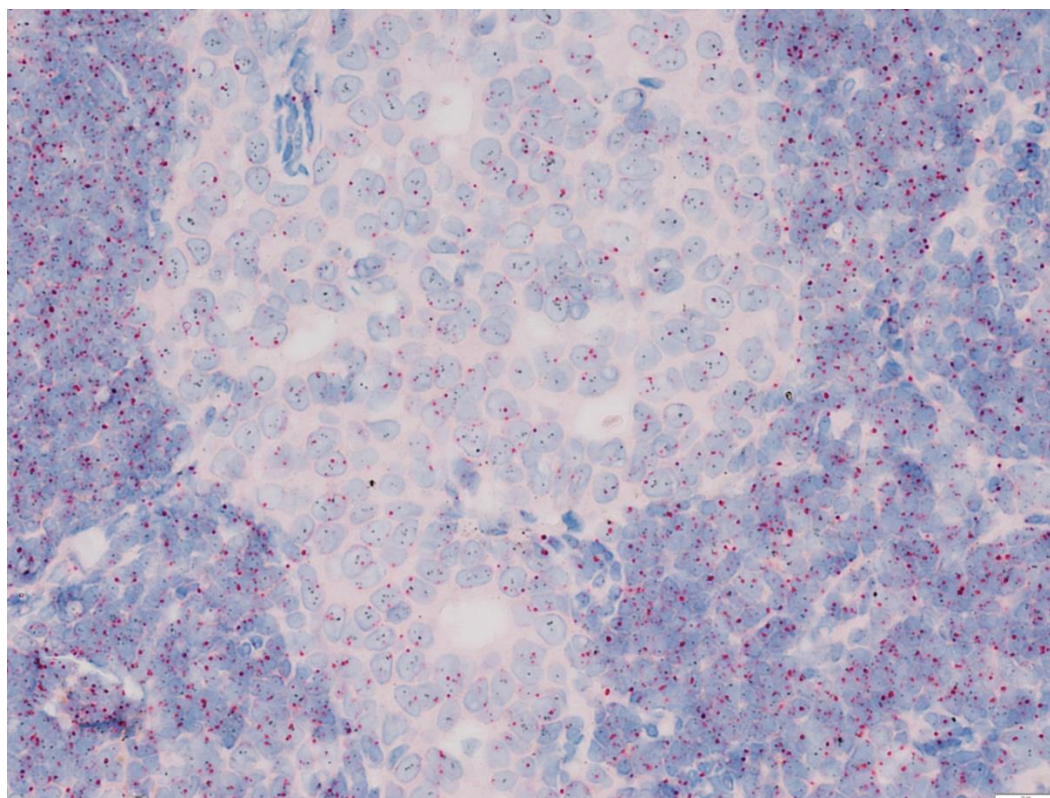
CISH

- Izmeklēšanas telpai jābūt apgaismotai (nav nepieciešams pasargāt preparātus no gaismas iedarbības)
- Mikroskops ar palielinājumu x 60
- Paraugu uzglabāšana istabas temperatūrā (kā parasti stikliņi/preparāti glabājas arhīvā, līdz ar to var pārskatīt nepieciešamības gadījumā)
- Paraugu glabāšanas gadiem ilgi (kā parasti stikliņi/preparāti glabājas arhīvā, līdz ar to var pārskatīt nepieciešamības gadījumā)

- Izmeklēto audu struktūra labi vizualizējas



5.3. attēls. HER-2 amplifikācija ir konstatēta (1. grupa). CISH krāsošanas metode, palielinājums x200. [RAKUS patoloģijas centrs, dr.T.Zablocka]



5.4. attēls. HER-2 amplifikācija nav konstatēta (5. grupa). CISH krāsošanas metode, palielinājums x200 [RAKUS patoloģijas centrs, dr.T.Zablocka]

Polimerāzes ķēdes reakcija (PCR) palīdz specifiski novērtēt kāda viena gēna mutāciju, piemēram, pacientiem ar aizdomām par iedzimtām mutācijām. Prognostiski svarīgas ir šādas audzēja mutācijas-BRACA1 un BRACA2, PIK3CA, AKT1, FGFR1 un ERBB2.

Jaunās paaudzes sekvencēšanas (NGS) metode ļauj vienlaicīgi noteikt vairākas audzēja specifiskās mutācijas atkarībā no izvēlētā paneļa. Tā ir inovatīvā audzēju biomarkieru tehnoloģija, kurai ir būtiska nozīme prognozes novērtēšanā, kā arī ķīmijterapijas efektivitātes novērtēšanā. Pašlaik komerciāli ir pieejami tādi paneļi kā Oncotype, MammaPrint un Endopredict[58-60].

6. KRŪŠU DZIEDZERU PATOLOĢIJAS ATTĒLDIAGNOSTISKĀS PAZĪMES

6.1. Sistematizēta pieeja skrīninga mamogrammu izvērtēšanai

Lai skrīninga mamogrammu izvērtējums būtu atbilstošs kvalitātes kritērijiem un novērtējums pēc BI-RADS izprotams visiem mamogrāfijas skrīninga pakalpojuma sniedzējiem, ir ieteicama sistematizēta pieeja skrīninga mamogrammu izvērtēšanai (izvērtēšanas soļi)[61]:

1. Mamogrammu kvalitātes izvērtējums - vai to kvalitāte ir atbilstoša (pozicionēšana, attēla kvalitāte)?
2. Patoloģijas detekcija:
 - a. Salīdzināt labo un kreiso krūti, pievēršot uzmanību asimetrijai,
 - b. Pārbaudīt vai nav redzami kalcināti (1:1 palielinājumā, kvadrantos),
 - c. Salīdzināt esošo izmeklējumu ar iepriekšējiem: pievērst uzmanību izmaiņām,
 - d. Papildus uzmanība attēlu malām prepektorālā zonā un infammārā leņķī, retroglandulārajos taukaudos.
3. Patoloģijas interpretācija – izlemt vai sieviete ir uzaicināma uz papildus izmeklējumiem (jā/nē):
 - a. Atradnes lokalizācija: krūtī vai ārpus krūts,
 - b. Atradnes zināms iemesls.
 - Radiogrāfera piezīmes par veidojumiem uz ādas, rētām
 - c. Vai atradne var būt artefakts?
 - d. Vai atradne ir reāla vai veidojas audu summācijas (superpozīcijas) dēļ?
 - e. Vai atradne ir (daļēji) lucenta?
 - f. Vai atradne ir jauna vai palielinājusies?
 - Ja atradne (masa) ir jauna: *atkārtoti uzaicināma*
 - Ja atradne (masa) nav mainījies, bet izskatās aizdomīga: *atkārtoti uzaicināma*
 - g. Vai atradne kļuvusi blīvāka? Ja, jā - *atkārtoti uzaicināma* Vai ir multipli gludi veidojumi? Ja, jā: nav jāsauc uz papildus izmeklējumiem
 - h. Vai ir patoloģiju kombinācija?

- i. Papildus atradne (paduses limfmezgli- sistēmiska saslimšana; krūts implantu plīsums) - iesakām vērsties pie ģimenes ārsta vai speciālista.
4. Ja nav *atkārtoti uzaicināma* uz papildus izmeklējumiem– interpretē galīgo slēdzienu pēc BI-RADS 1 vai 2; ja *atkārtoti uzaicināma* uz izmeklējumiem - interpretē pēc BI-RADS 0, 4, 5

5.1. tabula

BI-RADS sistēmas galīgais novērtējums (LRCB rekomendācijas)[61].

MAMOGRAFĪJAS ATRADE	BI-RADS novērtējums
Labi norobežota masa	BI-RADS 0
Vāji norobežota masa (>25% neasu kontūru)	BI-RADS 4
Spīkulaina (staraina) masa	BI-RADS 5
Kalcināti grupā	BI-RADS 4
Arhitektorāla deformācija, 2 projekcijās	BI-RADS 4
Arhitektorāla deformācija, 1 projekcijā	BI-RADS 0
Asimetrija (1 projekcijā, fokāla vai globāla 2 proj)	BI-RADS 0
Progresējoša asimetrija	BI_RADS 4
Suspekti mikrokalcināti	BI-RADS 4/5

6.2. BI-RADS standartizēta atbilde

BI-RADS sistēma nodrošina standartizētu aprakstu (skat. tabulu 6.1), kas ietver izmeklējuma indikācijas, krūšu uzbūve, radioloģiskā atradne, tiek minēts arī, vai ir veikts izmeklējuma salīdzinājums ar iepriekš veiktajiem izmeklējumiem, visbeidzot ir izmeklējuma novērtējums (no BI-RADS 0 līdz 6), pēc tam tiek papildināts izmeklējuma apraksts ar tālākām rekomendācijām un nepieciešamības gadījumā tiek veikta arī komunikācija ar ārstu, kurš norīkojis pacienti uz izmeklējumu.

BI-RADS standartizēta atbildes struktūra [62]

1. Izmeklējuma Indikācijas	
2. Krūšu uzbūve	<ul style="list-style-type: none"> • Krūšu blīvums – A, B, C, D
3. Radioloģiskā atradne	<ul style="list-style-type: none"> • Masa • Asimetrija • Arhitektonikas deformācija • Kalcināti • Pavadošās (asociētās) pazīmes
4. Salīdzinājums ar iepriekšējiem izmeklējumiem	
5. Galīgais novērtējums (BI-RADS 1-6)	
6. Tālākās rekomendācijas	
7. Komunikācija ar nosūtošo ārstu pozitīvas atrades gadījumā	

6.3. Indikācijas

Īsumā tiek aprakstītas indikācijas, norādot, vai izmeklējums tiek veikts skrīninga nolūkos asimptomātiskām sievietēm, vai diagnostiskos nolūkos, t.i.:

1. sievietēm, kas ir uzaicinātas uz papildus izmeklējumiem pēc skrīninga mamogrāfijas,
2. simptomātiskām sievietēm (šādā gadījumā jānorāda simptomu lokalizācija),
3. kontroles izmeklējums pēc iepriekš saņemtas BI-RADS 3 atbildes
4. kontroles izmeklējums sievietēm, kas ir slimojušas ar krūts vēzi.

6.4. Krūšu uzbūve

Piena dziedzeru audu blīvuma novērtējums parāda mamogrāfijas izmeklējuma jutību, t.i., relatīvo iespējamību nepamanīt krūts vēzi, proti, patoloģiskās pārmaiņas var tikt piesegtas ar dziedzeru audu parenhīmu, tādējādi ir iespējamība nepamanīt krūts vēzi.

Dziedzeru audu daudzumu krūtīs raksturo ar A, B, C vai D kategoriju (skatīt tabulu 6.2). Gadījumos, ja dziedzeru audu izvietojums krūtīs ir nevienmērīgs, tad blīvums tiek noteikts atbilstoši visblīvākajam apvidum. Mamogrāfijas sensitivitāte ir samazināta augsta dziedzeru audu blīvuma gadījumā un gadījumos, kad ir patoloģiskas pārmaiņas bez kalcinātiem, diagnostika pie šādas krūšu uzbūves ir apgrūtināta. Patoloģiskas pārmaiņas mamogrāfijas izmeklējuma attēlos var nebūt ieraugāmas, tāpēc klīniska izmeklēšana ir ļoti būtiska sastāvdaļa krūts vēža skrīningā. Klīniskās sūdzības nedrīkst ignorēt, ja ir negatīva mamogrāfijas atradne.

6.2. tabula

Piena dziedzeru audu uzbūve[62]

Krūšu blīvuma kategorijas
A – Lipomatoza krūšu uzbūve ar zema blīvuma dziedzeru audiem
B - Lipomatoza krūšu uzbūve ar saglabātas dziedzeru audu parenhīmas apvidiem
C –Heterogēni blīvi dziedzeru audi, kas var piesegt nelielas patoloģisku audu masas
D – Izteikti blīvi dziedzeru audi, kas samazina mamogrāfijas izmeklējuma sensitivitāti

6.5. Radioloģiskā atrade

Mamogrāfijas aprakstā tiek lietota BI-RADS terminoloģija (skatīt tabulu nr. 6.3.), lai aprakstītu mamogrāfijāredzamo atradni, kā piemēram masu, kalcināti, asimetriju, dziedzeru arhitektonikas deformāciju. Mamogrāfiskās atradnes aprakstā tiek norādīta lokalizācija, t.i., labā vai kreisā krūts, kvadrants (ārējais augšējais, ārējais apakšējais, iekšējais augšējais, iekšējais apakšējais), vai tikt lietots arī pulksteņa princips (12:00 augšējais centrālais, 6:00 apakšējais centrālais, 3:00, 9:00 - ārējais centrālais, iekšējais centrālais), retroareolāri vai preaksillāri. Aprakstot patoloģiju, tiek norādīts arī radioloģiskās atradnes dziļums - krūšu priekšējā, vidējā vai dorsālā trešdaļa un attālums līdz krūts galam. Izmērs vienmēr tiek noteikts centimetros (cm).

Radioloģiskā atrade	Raksturojums, paskaidrojumi	
A. Masa – trīsdimensionāls veidojums, kas redzams divās projekcijās	Forma	<ul style="list-style-type: none"> a. Apaļa b. Ovāla c. Neregulāra – viss, kas nav apaļš vai ovāls
	Kontūras	<ul style="list-style-type: none"> a. Gluda un asa b. Pilnīgi vai daļēji piesegta – virsū kontūrai uzslāņojas dziedzeraudi c. Mikrolobulāra d. Nenosakāma/ Neskaidra/ Izplūdusi e. Spīkulāra jeb staraina
	Blīvums – attiecībā pret dziedzeraudiem	<ul style="list-style-type: none"> a. Augsts blīvums b. Vienāds blīvums ar dziedzeraudiem (isodenss) c. Zems blīvums d. Taukiem atbilstošs blīvums
B. Kalcināti	Tipiski labdabīgi	<ul style="list-style-type: none"> a. Ādas kalcināti ar radiolucentu centru b. Kalcinēti asinsvadi c. “Popkorna tipa” - involutīvas fibroadenomas d. Rupji duktāli, lineāri (rod-like) – saistīti ar sekretorām pārmaiņām (ar plazmas šūnu mastītu vai duktālu ektāziju) e. Apaļi (punktveida <1mm – veidojas lobuļu acinusos) f. Kalcinēta kontūra (rim) ar radiolucentu centru jeb “olas čaumalas tipa”– kalcinēta tauku cista g. Distrofiski – pēc operācijām, traumām, staru terapijas h. “Kalcija piena” kalcināti – mikro un makrocistu sedimenta kalcifikācija - MLO proj. pusmēness formas, apaļi vai lineāri i. Šuvju kalcināti – kalcija depozīti uz šuvju materiāla
	Suspekti	<ul style="list-style-type: none"> a. Amorfi jeb pūderveida kalcināti – tik smalki, ka nevar izšķirt katra kalcināta formu b. Rupji heterogēni – neregulāras formas c. Smalki pleomorfi - tie ir smalki, bet var izšķirt katra kalcināta formu d. Smalki lineāri vai smalki lineāri zaraini
	Izvietojums	<ul style="list-style-type: none"> a. Difūzs – izvietojums pa visu krūti

	<p>b. Reģionāls – izvietoējums, kas aizņem noteiktu, relatīvi lielu daļu no krūts</p> <p>c. Grupveida</p> <p>d. Lineārs – izvietoējums vienas līnijas veidā</p> <p>e. Segmentārs</p> <p>Nav vienmēr jānorāda tipiski labdabīgu kalcinātu gadījumā, <u>bet OBLIGĀTI jānorāda suspektu kalcinātu gadījumā!</u></p>
C. Deformācijas	<p>Dziedzerādu arhitektonikas deformācija ir taisnas līnijas vai staraina konfigurācija, izejošas no viena punkta ar lokālu retrakciju, bez redzama masas.</p> <p>Dziedzerādu deformācija var būt kombinācijā ar kalcinātiem un/vai asimetriju.</p> <p>Ja anamnēzē nav bijusi trauma, operācija un it īpaši, <u>ja ir pozitīva palpatora atrade atbilstošajā lokalizācijā</u>, tad dziedzerādu deformācija vienmēr vērtējama kā suspekta!</p>
D. Asimetrija – viss, kas nav masa vai deformācija	<p>Asimetrija - unilaterāls, asimetrisks dziedzerādu apvidus, kas redzams tikai vienā projekcijā un rodas normāla dziedzerādu izvietoējuma un saslāpošanās dēļ.</p> <p>a. Fokāla asimetrija (tās apjoms aizņem maksimāli 1 kvadrantu) – relatīvi neliels asimetrisks dziedzerādu apvidus, salīdzinot ar kontrlaterālo krūti, kas redzams abās projekcijās</p> <p>b. Globāla asimetrija (tās apjoms aizņem vairāk par 1 kvadrantu) – liela apjoma asimetriski vairāk dziedzerādu, salīdzinot ar kontrlaterālo krūti, kas redzams abās projekcijās.</p> <p>c. Progresējoša asimetrija – fokāla asimetrija, kas ir jauna vai dinamikā palielinās.</p>
E. Intramammārs limfmezgls	
F. Ādas pārmaiņas	
G. Solitāri dilatēts piena vads	
H. Pavadošās pazīmes	<p>a. Ādas ievilkums</p> <p>b. Krūts gala ievilkums (krūts gala inversija, it īpaši bilaterāla un bez suspektas atradnes krūtīs, un bez mainības dinamikā ilgā laikā periodā nav uzskatāma par malignitātes pazīmi)</p> <p>c. Ādas sabiezējums – var būt fokāls vai difūzs un ir definēts, ka tas ir ādas biezums > 2 mm</p>

	<p>d. Dziedzeraudu trabekulārā zīmējuma sabiezējums jeb krūts tūska.</p> <p>e. Aksilārā limfadenopātija</p> <p>f. Dziedzeraudu arhitektonikas deformācija (var būt kombinācijā ar masu un/vai kalcinātiem)</p> <p>g. Kalcināti (var būt kombinācijā ar masu un/vai dziedzeraudu deformāciju)</p>
I. Lokalizācija	<p>a. Labā vai kreisā krūts</p> <p>b. Kvadrants (ārējais augšējais, ārējais apakšējais, iekšējais augšējais, iekšējais apakšējais), var izmantot arī pulksteņa principu.</p> <p>c. Dziļums (priekšējā trešdaļa, vidējā trešdaļa, dorsālā trešdaļa)</p> <p>d. Attālums līdz krūts galam</p>

6.6. Salīdzinājums ar iepriekšējiem izmeklējumiem

Salīdzinājums ar iepriekšējiem izmeklējumiem ir svarīgs, lai izvērtētu pārmaiņu progresu vai stabilitāti, gadījumos, kad radioloģiskā atradne nav viennozīmīgi labdabīga. Mainība dinamikā nav tik būtiska, ja pārmaiņas ir viennozīmīgi ļaundabīgas.

6.7. Galīgais novērtējums (BI-RADS 1-6)

Skrīninga etapā BI-RADS novērtējums nosaka, vai sievietei ir negatīva/ labdabīga atradne (BI-RADS 1, 2), vai arī sieviete tiek nosūtīta (ang. recall) uz papildus izmeklējumiem (BI-RADS 0, 4, 5).

Diagnostiskajā etapā BI-RADS novērtējums nosaka galīgo novērtējumu pēc visu nepieciešamo papildus izmeklējumu veikšanas un tālāko taktiku un rekomendācijas

6.8. Tālākās rekomendācijas

Gadījumos, ja ir BI-RADS 0, 4, 5 nepieciešams veikt papildus izmeklēšanu, iespējams biopsiju, ja nav kontrindikācijas. Šādos gadījumos skrīninga pakalpojuma sniedzējam ir jāsažinās ar pacientu un nosūtošo ārstu, lai informētu par nepieciešamu papildus izmeklēšanu, kas jāplāno specializētā ārstniecības iestādē, kur to veic radiologs, kas ir specializējies krūšu patoloģijas diagnostikā (skatīt tabulu nr. 6.4.).

BI-RADS novērtējums, tālāka taktika

BI-RADS novērtējums	Tālāka taktika	Malignitātes iespējamība
BI-RADS 0 – neviennozīmīgs/ nepilnīgs rezultāts, nepieciešama papildus izmeklēšana	Nepieciešams atsaukt uz papildus izmeklējumiem un/vai salīdzināt ar iepriekšējiem izmeklējumiem	-
BI-RADS 1 – negatīva atradne	turpināt profilaktisku izmeklēšanu skrīninga kārtībā	0%
BI-RADS 2 – potenciāli labdabīga atradne	turpināt profilaktisku izmeklēšanu skrīninga kārtībā	0%
BI-RADS 3 – Neliela krūts vēža iespējamība	kontrolē pēc 6 mēnešiem, tad pēc 12, 18, 24 mēnešiem .	malignitātes iespēja ir neliela <2%
BI- RADS 4 – iespējams maligna atradne <ul style="list-style-type: none"> • BI-RADS 4 A zema malignitātes iespējamība • BI-RADS 4B vidēji malignitātes iespējamība • BI-RADS 4C augsta malignitātes iespējamība 	Audu biopsija	<ul style="list-style-type: none"> • >2% līdz <10% • >10% līdz < 50% • 50 > līdz <95%
<ul style="list-style-type: none"> • BI-RADS 5 – ļoti aizdomīgs uz malignitāti 		<ul style="list-style-type: none"> • > 95%
<ul style="list-style-type: none"> • BI-RADS 6 – Biopsijā pierādīta malignitāte 	Ķirurģiska ekscīzija	-

6.9. Komunikācija ar nosūtošo ārstu pozitīvas atradnes gadījumā

Skrīninga pakalpojuma sniedzējam ir jāsazinās ar pacientu un nosūtošo ārstu, lai informētu par nepieciešamu papildus izmeklēšanu, kas jāplāno specializētā ārstniecības iestādē, kur to veic radiologs, kas ir specializējies krūšu patoloģijas diagnostikā.

7. IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. <https://ibis.ikonopedia.com>.
2. <https://tools.bcsc-scc.org/BC5yearRisk/calculator.htm>.
3. <https://bcrisktool.cancer.gov>.
4. <https://www.insideradiology.com.au/screening-mammography/>.
5. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/LV/TXT/PDF/?uri=CELEX:52010XP0146&from=EN>.
6. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5706-1>.
7. <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines>.
8. Tornberg, S., et al., *A pooled analysis of interval cancer rates in six European countries*. Eur J Cancer Prev, 2010. 19(2): p. 87-93.
9. Carbonaro, L.A., et al., *Interval breast cancers: absolute and proportional incidence and blinded review in a community mammographic screening program*. Eur J Radiol, 2014. 83(2): p. e84-91.
10. *Veselības aprūpes pakalpojumu onkoloģijas jomā uzlabošanas plāns 2017.-2020. gadam*. (<https://likumi.lv/ta/id/291187-par-veselibas-aprupes-pakalpojumu-onkologijas-joma-uzlabosanas-planu-2017-2020-gadam>).
11. Perry N, B.M., deWolf C et al. , *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis, 4th edition*. Luxembourg: European Commission Office for Official Publications of the European Communities. 2006.
12. *Cancer Screening in the European Union 2017*(https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf).
13. Biganzoli, L., et al., *Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group*. Eur J Cancer, 2017. 86: p. 59-81.
14. *ACR, BI-RADS Atlas® 5th Edition*. ACR Breast Imaging Reporting Data System, Breast Imaging Atlas. 2013.
15. https://encr.eu/sites/default/files/factsheets/ENCR_Factsheet_Breast_2014.pdf.
16. Perry N., B.M., Wolf C., Törnber S., Holland R., Karsa L., Puthaar E. , *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. Fourth edition 2006.
17. <https://www.vestnesis.lv/op/2017/108.7>.
18. <https://gco.iarc.fr/today/home>.
19. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. 68(6): p. 394-424.
20. <https://www.spkc.gov.lv/lv/statistikas-dati>.
21. *Association of European Cancer Leagues. European Union Council Recommendation on Cancer Screening*. 2017. (https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplementation_en.pdf).
22. Fitzgerald, S.P., *Breast-Cancer Screening--Viewpoint of the IARC Working Group*. N Engl J Med, 2015. 373(15): p. 1479.
23. Paci, E., et al., *European breast cancer service screening outcomes: a first balance sheet of the benefits and harms*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. 23(7): p. 1159-63.

24. Hendrick, R.E., J.A. Baker, and M.A. Helvie, *Breast cancer deaths averted over 3 decades*. Cancer, 2019.
25. Magnus, M.C., et al., *Effectiveness of mammography screening in reducing breast cancer mortality in women aged 39-49 years: a meta-analysis*. J Womens Health (Larchmt), 2011. 20(6): p. 845-52.
26. Sardanelli, F., et al., *Mammography: an update of the EUSOBI recommendations on information for women*. Insights Imaging, 2017. 8(1): p. 11-18.
27. Tagliafico, A.S., et al., *A prospective comparative trial of adjunct screening with tomosynthesis or ultrasound in women with mammography-negative dense breasts (ASTOUND-2)*. Eur J Cancer, 2018. 104: p. 39-46.
28. Ciatto, S., et al., *Integration of 3D digital mammography with tomosynthesis for population breast-cancer screening (STORM): a prospective comparison study*. Lancet Oncol, 2013. 14(7): p. 583-9.
29. Skaane, P., et al., *Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program*. Radiology, 2013. 267(1): p. 47-56.
30. Lourenco, A.P., et al., *Changes in recall type and patient treatment following implementation of screening digital breast tomosynthesis*. Radiology, 2015. 274(2): p. 337-42.
31. Gilbert, F.J., et al., *Accuracy of Digital Breast Tomosynthesis for Depicting Breast Cancer Subgroups in a UK Retrospective Reading Study (TOMMY Trial)*. Radiology, 2015. 277(3): p. 697-706.
32. Marinovich, M.L., et al., *Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis or Mammography: A Meta-analysis of Cancer Detection and Recall*. J Natl Cancer Inst, 2018. 110(9): p. 942-949.
33. Skaane P, H.S., Skjennald . *Randomized trial of screen-film versus full-field digital mammography with soft-copy reading in population - based screening program: follow-up and final results of Oslo II study*. . Radiology, 2007. 244:708-717.
34. Sardanelli, F., et al., *Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey*. Eur Radiol, 2017. 27(7): p. 2737-2743.
35. de Gelder, R., et al., *Population-based mammography screening below age 50: balancing radiation-induced vs prevented breast cancer deaths*. Br J Cancer, 2011. 104(7): p. 1214-20.
36. Kleinknecht, J.H., A.I. Ciurea, and C.A. Ciortea, *Pros and cons for breast cancer screening with tomosynthesis - a review of the literature*. Med Pharm Rep, 2020. 93(4): p. 335-341.
37. Tirada, N., et al., *Digital Breast Tomosynthesis: Physics, Artifacts, and Quality Control Considerations*. Radiographics, 2019. 39(2): p. 413-426.
38. Mandoul, C., et al., *Breast tomosynthesis: What do we know and where do we stand?* Diagn Interv Imaging, 2019. 100(10): p. 537-551.
39. Ratanaprasatporn, L., S.A. Chikarmane, and C.S. Giess, *Strengths and Weaknesses of Synthetic Mammography in Screening*. Radiographics, 2017. 37(7): p. 1913-1927.
40. Hovda, T., et al., *Interval and Consecutive Round Breast Cancer after Digital Breast Tomosynthesis and Synthetic 2D Mammography versus Standard 2D Digital Mammography in BreastScreen Norway*. Radiology, 2020. 294(2): p. 256-264.

41. Johnson, K., et al., *Tumor Characteristics and Molecular Subtypes in Breast Cancer Screening with Digital Breast Tomosynthesis: The Malmö Breast Tomosynthesis Screening Trial*. *Radiology*, 2019. 293(2): p. 273-281.
42. Rafferty, E.A., et al., *Breast Cancer Screening Using Tomosynthesis and Digital Mammography in Dense and Nondense Breasts*. *Jama*, 2016. 315(16): p. 1784-6.
43. Moshina, N., et al., *Comparing Screening Outcomes for Digital Breast Tomosynthesis and Digital Mammography by Automated Breast Density in a Randomized Controlled Trial: Results from the To-Be Trial*. *Radiology*, 2020. 297(3): p. 522-531.
44. <https://arbor.lv/lv>.
45. *The right focus – Manual on mammography positioning technique*. Cary van Landsveld-Verhoeven. LRCB 2018.
46. Chen, Y., et al., *Survival and disease-free benefits with mastectomy versus breast conservation therapy for early breast cancer: a meta-analysis*. *Breast Cancer Res Treat*, 2016. 157(3): p. 517-25.
47. Gallagher, K.K. and D.W. Ollila, *Indications for Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer*. *Adv Surg*, 2019. 53: p. 271-292.
48. Newman, L.A., et al., *A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: predictors of breast-conservation therapy feasibility*. *Ann Surg Oncol*, 2002. 9(3): p. 228-34.
49. Petruolo, O., et al., *How Often Does Modern Neoadjuvant Chemotherapy Downstage Patients to Breast-Conserving Surgery?* *Ann Surg Oncol*, 2021. 28(1): p. 287-294.
50. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site.
51. Kuerer, H.M., et al., *Nonoperative Management for Invasive Breast Cancer After Neoadjuvant Systemic Therapy: Conceptual Basis and Fundamental International Feasibility Clinical Trials*. *Ann Surg Oncol*, 2017. 24(10): p. 2855-2862.
52. Chang, D.W., et al., *Axillary dissection in sentinel lymph node positive breast cancer: Is the staging information worthwhile for patients?* *Asia Pac J Clin Oncol*, 2021. 17(2): p. e27-e34.
53. Caudle, A.S., et al., *Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection*. *J Clin Oncol*, 2016. 34(10): p. 1072-8.
54. Boughey, J.C., et al., *Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial*. *Jama*, 2013. 310(14): p. 1455-61.
55. Fracon, S., et al., *PATIENT SATISFACTION AFTER BREAST RECONSTRUCTION: IMPLANTS VS. AUTOLOGOUS TISSUES*. *Acta Chir Plast*, 2018. 59(3-4): p. 120-128.
56. Provenzano, E., G.A. Ulaner, and S.F. Chin, *Molecular Classification of Breast Cancer*. *PET Clin*, 2018. 13(3): p. 325-338.
57. Solanki, M. and D. Visscher, *Pathology of breast cancer in the last half century*. *Hum Pathol*, 2020. 95: p. 137-148.
58. *WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2.*
59. *Protocol for the Examination of Resection Specimens from Patients with Invasive Carcinoma of the Breast. College of American Pathologists, Version: 4.5.0.1, November 2021.*
60. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, Hayes DF, Lakhani SR, Chavez-MacGregor M, Perlmutter J, Perou CM, Regan MM, Rimm DL, Symmans WF, Torlakovic EE, Varella L, Viale G, Weisberg TF, McShane

- LM, Wolff AC. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. J Clin Oncol 2020. 20;38(12):1346-1366.*
61. <https://www.lrcb.nl/en/breast-cancer/knowledge/>.
 62. Mercado, C.L., *BI-RADS update*. Radiol Clin North Am, 2014. 52(3): p. 481-7.