



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Tālākizglītības fakultāte

Pamatspecialitātes programma onkoloģijā ķīmijterapijā

**Pēcārstēšanas radītāju korelācija ar standartizētiem klīniski morfoloģiskiem
rādītājiem HER2 pozitīvām, lokāli izplatītām krūts vēža pacientēm**

Darba autore:
Oļesja Grigorjeva
Studenta apliecības Nr. 12-014659

/paraksts/
20__ . gada _____

Darba vadītājs:
Dr. Elīna Liepiņa
Latvijas Onkoloģijas centra
Ārsts onkologs ķīmijterapeits

/paraksts/
20__ . gada _____

Rīga, 2023

SATURA RĀDĪTĀJS

Tekstā izmantotie saīsinājumi.....	3
IEVADS.....	5
Pētījuma aktualitāte.....	5
Pētījuma hipotēze.....	6
Pētījuma mērķis un uzdevumi.....	6
1. LITERATŪRAS APSKATS.....	7
1.1.Klīniskie prognozes rādītāji.....	7
1.2.Cilvēka epidermālais augšanas faktors 2.....	8
1.3.Krūts vēža apakštipi	9
1.4.Pārmantots krūts un olnīcu vēža BRCA1/BRCA2 mutācijas un testēšanas indikācijas.....	10
1.5. BRCA1/2 un HER2 pozitīvs krūts vēzis.....	12
1.6. Neoadjuvanta sistēmiska ārstēšana ar trastuzumab.....	12
1.6.1. NOAH pētījums.....	13
1.7. Neoadjuvanta sistēmiska ārstēšana ar trastuzumab/pertuzumab.....	14
1.7.1. NeoSphere pētījums.....	14
1.8. Pertuzumab kombinācijā ar trastuzumab, salīdzinot ar trastuzumab monoterapijā HER2 pozitīva krūts vēža ārstēšanā: pētījumu sistemātisks pārskats un metaanalīze.....	15
1.9. Tirozīna kināžu inhibitori HER2 pozitīvam krūts vēzim.....	16
1.9.1.Trastuzumaba emtansīns neoadjuvanta terapijā.....	17
1.9.2. TRYPHAENA pētījums.....	18
1.9.3. TRAIN pētījums.....	19
2. MATERIĀLS UN METODES	21
3. PĒTĪJUMA REZULTĀTI	23
4. DISKUSIJA	29
5. SECINĀJUMI	31
6. LITERATŪRAS SARAKSTS	32

Darbā izmantotie saīsinājumi un definīcijas

HER2; HER3 - 185 kDa transmembrānas tirozīna kināzes proteīni, kas pieder cilvēka epidermālo augšanas faktoru grupai

Neoadjuvanta ķīmijterapija – pirmsoperācijas ķīmijterapija

Adjuvanta ķīmijterapija – pēcoperācijas ķīmijterapija

TNM – ļaundabīgo audzēju stadiju klasifikācija

T – primāra audzēja lielums

N – reģionālie limfmezgli

M – attālas metastāzes

Grade – diferenciacijas pakāpe

ER – estrogēnu receptori

PR – progesteronu receptori

HR – hormonu receptori

Ki67 – proliferācijas indekss

cTNM – klīniskā TNM klasifikācija

ypTNM – patoloģiskā TNM klasifikācija pēc neoadjuvantas terapijas

Miller-Payen – patoloģiskās atbildes klasifikācija

IKOV – iedzimts krūts un olnīcu vēzis

BRCA 1/2 – dzimumšūnu gēni, kuros mutācija nosāka iedzimto krūts un olnīcu vēzi

DNS – dezoksiribonukleīnskābe

ESMO - Eiropas Medicīniskās onkoloģijas asociācija

NCCN – Nacionālais Visaptverošais vēža tīmeklis (ASV)

EFS – bez notikuma dzīvildze

PFS – bez progresijas dzīvildze

pCR – pilnīga patoloģiskā atbilde

PR – daļēja atbildes reakcija

CR – pilnīga atbildes reakcija

ORR – objektīva atbildes reakcija.

RCT – randomizēti kontrolēti pētījumi

T-DM1 – ado-trastuzumab emtansine.

EGFR - epidermāla augšanas faktora receptors

NĶ – neoadjuvanta ķīmijterapija

AC - doksorubicīns, ciklofosfamīds

TKI – tirozīnkināžu inhibitori

RAKUS – Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca

LOC – Latvijas Onkoloģijas centrs

Core biopsija – punkcijas biopsija

EF – sirds kreisā kambara izviedes frakcija

FEC - 5-fluoruracils, epirubicīns un ciklofosfamīds

DFS – dzīvildze bez slimībām

tpCR - pilnīga patoloģiska atbildes reakcija

P – paklitaksels

T-DM1/P – ado-trastuzumab/paklitaksels

CNS – centrāla nervu sistēma

IEVADS

Pētnieciskā darba tēmas aktualitāte

Latvijā 2017.gadā 54,8% gadījumu krūts vēzi diagnosticē II un III stadijā, līdz apmērām 20% no tiem ir HER2 pozitīvs krūts vēzis, šādos gadījumos ārstēšanu uzsāk ar neoadjuvanto sistēmisko terapiju. Lai uzlabotu šo pacientu kopējo dzīvildzi, mazināt mirstību un recidīva risku, tiek pielietota ķīmijterapija kombinācijā ar mērķterapiju: anti-HER2 mērķterapija (trastuzumab vai trastuzumab/pertuzumab.)

Atkarībā no atbildes reakcijas uz neoadjuvantu sistēmisko terapiju, pacientes pēc krūts ķirurģiskas ārstēšanas turpina adjuvantu mērķterapiju ar trastuzumab vai trastuzumab emtansine.

Ir apstiprināts ka HER2 pozitīvas, lokāli izplatītas krūts vēža pacientes, kuras saņēma neoadjuvantu citostātisku terapiju kopā ar trastuzumab/pertuzumab, lielāka daļa sasniedz pilnīgo patomorfoloģisku atbildi, nekā saņemot tikai trastuzumab ar ķīmijterapiju [1]. Pēc pētījuma rezultātiem, pacientēm, kas saņēma citostātisku terapiju kopā ar trastuzumab, recidīva risks samazinās par 10%, un 10 gadu kopēja dzīvildze pieaug par 9%, salīdzinot ar ķīmijterapiju ka vienīgo ārstēšanās veidu. Savukārt neoadjuvanta ķīmijterapija kopā ar trastuzumab/pertuzumab palielina kopējo dzīvildzi vēl par 3,9%, izteikti mazina recidīva risku, uzlabo pilnīgo patomorfoloģisku atbildi par 50-70%, salīdzinājumā ar ārstēšanu ar trastuzumab kopā ar ķīmijterapiju [2].

Lai noskaidrotu, kurām HER2 krūts vēža pacientēm būs labāka klīniska un patomorfoloģiska atbilde uz neoadjuvantu sistēmisko terapiju (trastuzumab pret trastuzumab/pertuzumab kombinācija ar neoadjuvantu citostātisko terapiju) nepieciešams noteikt korelāciju starp patomorfoloģisku atbildi un standartizētiem klīniski morfoloģiskiem radītājiem.

Latvijā šāds pētījums nav veikts, tāpēc mana darba mērķis ir salīdzināt RAKUS LOC datus ar klīnisko pētījumu rezultātiem.

Darba hipotēze

HER2 pozitīvām, lokāli izplatīta krūts vēža pacientēm pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas kombinācijā ar trastuzumab/pertuzumab, ir labāka patomorfoloģiskā atbildes reakcija, nekā pacientēm, kuras saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju kombinācijā ar trastuzumab.

Pētījuma mērķis

Pētījuma mērķis ir noskaidrot vai RAKUS LOC ārstētājām (laika periodā no 2014. gada līdz 2022. gadam) HER2 pozitīvām, lokāli izplatīta krūts vēža pacientēm, kuras saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju kombinācijā ar trastuzumab/pertuzumab būs labāka klīniskā un patomorfoloģiska atbildes reakcija nekā pacientēm, kuras saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju kombinācijā ar trastuzumab.

Pētījuma uzdevumi:

1. Apkopot pētījuma grupas:
 - trastuzumab grupa, kura tika iedalīta 2 apakšgrupās – HR pozitīvas un HR negatīvās;
 - 2. trastuzumab/pertuzumab grupa, tika iedalīta 2 apakšgrupās – HR pozitīvas un HR negatīvās.
2. Apkopot klīniskos un morfoloģiskos rādītājus no krūts biopsijas un operācijas materiāla patomorfoloģiskām atbildēm, lokāli izplatīta HER2 pozitīvām krūts vēža pacientēm.
3. Salīdzināt klīniskos un morfoloģiskos rādītājus, kuri mainās pēc neoadjuvantas sistēmiskas terapijas.
4. Veikt datu statistiskā analīze, izmantojot datorprogrammas: Microsoft Office Excel 2007 un SPSS v. 20.0.

1.Literatūras apskats

1.1.Klīnisko prognozes rādītāju raksturojums krūts vēža pacientēm

Galvenie rādītāji krūts vēža stadijas noteikšanai:

1. anatomiskie, kas balstās uz vēža izplatību, ko nosaka audzēja lielums (T), reģionālo limfmezglu statuss (N) un attālās metastāzes (M);
2. prognostiskie, kas ietver anatomisko TNM un audzēja diferenciācijas pakāpi (*Grade*).

Augsta diferenciācijas pakāpe norāda uz mazāk agresīvu krūts vēzi un zema diferenciācijas pakāpē norāda uz agresīvāku slimību. Parasti izmantotā vērtēšanas sistēma ir šāda:

1. pakāpe – augsti diferencēts (zema malignitātes pakāpe);
2. pakāpe - vidēji diferencēta (vidēja malignitātes pakāpe);
3. pakāpe - zemu diferencēts (augsta malignitātes pakāpe);
4. pakāpe - nediferencēta (augsta malignitātes pakāpe) [63].

Pie prognostiskiem rādītājiem pieder arī biomarkieri: cilvēka epidermālas augšanas faktora receptoru 2 (HER2), estrogēnu receptoru (ER) un progesterona receptoru (PR) statuss [3].

Ki67 ekspresija ir cieši saistīta ar audzēja šūnu proliferāciju un augšanu. Ir pierādīts, ka Ki67 ekspresija ir ievērojami augstāka ļaundabīgos audos ar slikti diferencētām audzēja šūnām, salīdzinot ar normāliem audiem [5]. Ki67 kā prognostiskais faktors, tika analizēts 46 pētījumos (kopumā pētījumos iekļautas vairāk kā 12 000 pacientes). Vairāku pētījumu rezultātā, tika secināts, ka augsts Ki-67 līmenis ir saistīts ar [34]:

- Lielāku recidīva risku pacientēm ar metastāzēm reģionālajos limfmezglos (HR 1,59, 95% TI 1,35-1,87) salīdzinājumā ar pacientēm bez metastāzēm reģionālajos limfmezglos (HR 2,31, 95% TI 1,83-2,92);
- sliktāku kopējo dzīvildzi pacientēm ar metastāzēm reģionālajos limfmezglos (HR nāves gadījumā 2,33, 95% TI 1,83–2,95) salīdzinājumā ar pacientēm bez metastāzēm reģionālajos limfmezglos (HR 2,54, 95% TI 1,65–3,91) [35].

Katra no T, N un M kategorijām var būt rakstīta ar mazo burtu tās priekšā, norādot, vai tā ir klīniska vai patoloģiska klasifikācija: Klīniskā stadija ir atzīmēta ar “c” (piemēram, cT1) tā tiek izvērtēta pēc klīniskiem un radioloģiskiem izmeklējumiem.

Patoloģiska stadija tiek atzīmēta ar “p” (piemēram, pN2) [6]. Patoloģiskā stadija attiecas uz pacientēm, kurām ir veikta operācija kā sākotnējā krūts vēža ārstēšana [3;4].

Gadījumos, kad pirms operācijas tiek pielietota neoadjuvanta, jeb pirmsoperācijas, sistēmiska terapija vai staru terapija tiek noteikts pirmsoperācijas klīniskais un patoloģiskais TNM un to apzīmē ar prefiksu y, piemēram, klīniskais ycTNM un patoloģiskais ypTNM [7].

Patoloģiska atbilde tiek novērtēta pēc *Millera-Payne* klasifikācijas sistēmas, kurā patoloģiskā reakcija ir sadalīta piecās pakāpēs, pamatojoties uz audzēja šūnu salīdzinājumu starp pirms neoadjuvanta *core* biopsijas un galīgo operācijas audu paraugu rezultātiem.

Patoloģiskās atbildes sadalījums pēc *Millera-Payne* skalas:

1. pakāpe: nav izmaiņu vai nelielas izmaiņas atsevišķās ļaundabīgās šūnās, bet nesamazinās kopējais šūnu skaits;
2. pakāpe: neliels audzēja šūnu zudums, bet kopumā augsts šūnu skaits; šūnu skaita samazināšanās līdz 30%;
3. pakāpe: audzēja šūnu skaits samazinās aptuveni par 30% līdz 90%;
4. pakāpe: vairāk nekā 90% audzēja šūnu izžušana, ka paliek tikai nelielas kopas vai plaši izkliedētas atsevišķas šūnas (gandrīz pCR);
5. pakāpe: nav invazīvu ļaundabīgu šūnu, kas identificējamās sekcijās no audzēja vietas (pCR) [60].

1.2.Cilvēka epidermālais augšanas faktors 2 (HER2)

HER-2 ir 185 kDa transmembrānas tirozīna kināzes proteīns, kas pieder cilvēka epidermālo augšanas faktoru grupai [12]. HER2 pozitīva krūts vēža gadījumā, slimības gaita ir agresīvāka, biežāk agrīni veidojas lokāls recidīvs vai attālās metastāzes[23].

Gēna amplifikācija, kas kodē cilvēka epidermas augšanas receptoru 2 (HER2), ir somatiska mutācija, kas 15 - 20 % pacientēm ar pirmreizēji diagnosticētu krūts vēzi ir atrodama krūts vēža ļaundabīgajās šūnās. Šī mutācija noved pie signālu ceļu aktivācijas, kas veicina šūnu proliferāciju un rezistenci pret apoptotiskiem signāliem, palielinātu šūnu dalīšanas spējas un neoangiogēzi. Tas izraisa bioloģiski agresīvu ļaundabīgu audzēju ar paaugstinātu jutību pret citotoksisku ķīmijterapiju; kā rezultātā šīs pacientes var sasniegt pCR pēc neoadjuvanta sistēmiskas ķīmijterapijas [8,9].

Neoadjuvantā ķīmijterapija ir piemērota daudzām pacientēm ar lokāli progresējošu krūts vēzi neatkarīgi no apakštipa. Atbildes reakcija uz ārstēšanu var

nodrošināt gan mazāku operācijas apjomu, gan uzlabot ķirurģiskās ārstēšanas rezultātus. III klīniskās stadijas krūts vēzi, kā arī klīnisko IIB vēža, definē kā lokāli izplatītu krūts vēzi. Turklāt pacientes ar agrīnākas stadijas HER2 pozitīvu vēzi (I vai II klīniskā stadija) atbilstoši ārstēšanas vadlīnijām būtu jāsaņem neoadjuvanta terapija [10].

Krūts vēža apakštipi, kuri uzskatāmi ar augstāku jutību pret sistēmisko terapiju, piemēram, trīskārši negatīvi un HER2 pozitīvi krūts vēzis, jāsaņem neoadjuvantai ārstēšanai kur T ir lielāks par 2 cm [11].

Vairumam pacienšu ārstēšana sākas ar neoadjuvanto sistēmisko terapiju, kam seko ķirurģiska ārstēšana, pēc noteiktām indikācijām - pēcoperācijas staru terapija un adjuvanta sistēmiskā terapija.

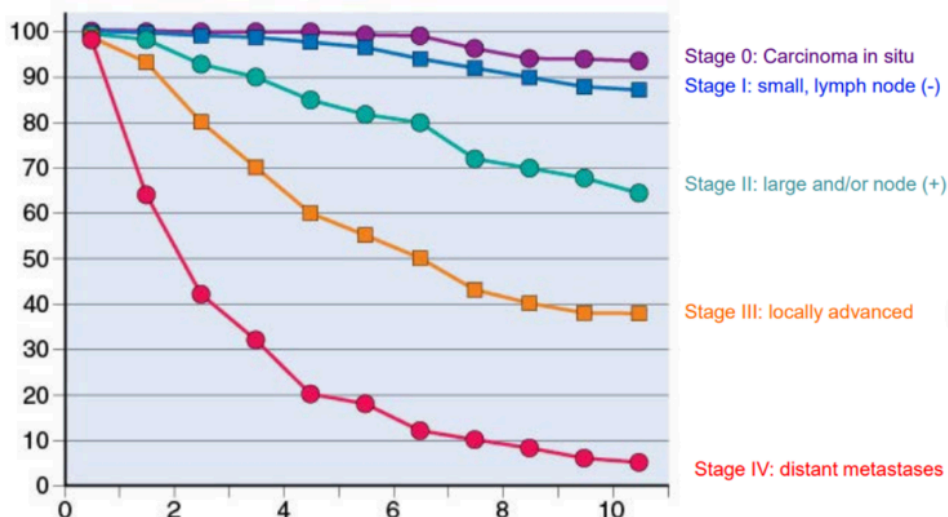
Neoadjuvantas un/vai adjuvantas sistēmiskās terapijas veids un indikācijas ir balstītas uz krūts vēža izplatību, HR statusu, HER2 statusu un genoma informāciju [16].

Krūtis saglabājošu terapiju vai mastektomiju var veikt atkarībā no slimības stadijas, reakcijas uz pirmsoperācijas sistēmisko terapiju un pacienta vēlmēm [17].

Ir novērots liels CNS metastāžu sastopamības biežums, īpaši pacientiem ar HER2 pozitīvu un trīskārši negatīvu krūts vēzi [19,20].

1.3. Bioloģisko apakštipu sastopamības biežums un prognoze

5 gadu kopēja dzīvildze (visi vecumi, visas rases) I stadija (lokāli izplatīts krūts vēzis): 99,1%; II vai III stadija (lokoreģionāli izplatīts krūts vēzis): 86,1%; IV stadija (metastātisks krūts vēzis): 30% [21].



1.3.1. att. Klīniskā stadija ka dzīvildzes prognostiskais faktors

Apakštipu biežums — krūts vēzi var raksturot četros apakštipos atkarībā no tā, vai tie ekspresē ER, PR, HER2 receptorus un Ki67 proliferācijas indeksa [38,39]:

- lumināls A (ER +, HER2 -, Ki67 - <10 %), ~60-70% krūts vēža pacientēs;
- lumināls B (ER +, HER2 -, Ki67 - >10 %, PR zems vai ER +, HER2 +, Ki67 un PR jebkura vērtība) ~10 % krūts vēža pacientēs;
- HER2 pozitīvais (HER2 +, ER un PR negatīvi) ~4% krūts vēža pacientēs;
- bazālais jeb trīskārši negatīvais (ER un PR negatīvi, HER2 negatīvs) ~ 10% krūts vēža pacientēs [57].

Tomēr apakštipu biežums atšķiras arī atkarībā no rases, piemēram, Karolīnas krūts vēža pētījumā, salīdzināja baltādainās rases sievietes (n = 631) ar afroamerikāņu sievietēm (n = 518).

Afroamerikāņu sievietēm biežāk bija trīskārši negatīvs grūts vēzis, salīdzinot ar baltādainās rases sievietēm (22% pret 11%). Baltādainām rases sievietēm biežāk bija HR pozitīvs, HER2 negatīvs krūts vēzis, salīdzinot ar afroamerikāņu sievietēm (48% pret 64%) [39].

1.4. Pārmantots krūts un olnīcu vēzis (PKOV) BRCA1/BRCA2 mutācija un testēšanas indikācijas

Pārmantots krūts un olnīcu vēža (PKOV) sindroms sastopams apmēram 5–10% no visiem krūts vēža gadījumiem, un aptuveni 50% gadījumu tas ir saistīts ar dzimumšūnu mutācijām BRCA1 un BRCA2 gēnos [24,25]. Šie gēni ir svarīgi audzēju nomācošie gēni, kas iesaistīti homologās rekombinācijas DNS atjaunošanas mehānismā [27,28]. Sievietēm, kuras pārmanto vienu no BRCA gēnu mutācijas formu, risks saslimt ar krūts un olnīcu vēzi ir attiecīgi 55–60% un 16–59% [29,30].

Krūts vēža risks svārstās no 80% līdz 90% BRCA1 mutācijas varianta nēsātājiem un 60% līdz 85% BRCA2 mutācijas varianta nēsātājiem [13,14,15]. Pacientēm ar BRCA1 un/vai BRCA2 variantiem ir paaugstināts risks saslimt ar kontralaterālu krūts vēzi un jaunu vēža veidu ipsilaterālajā krūtī [18].

Ģenētisko testēšanu var apsvērt šādām pacientu grupām: (ESMO vadlīnijas)

- pacientēs ar krūts vēža anamnēzi, kas jaunākas par 50 gadiem un neatbilst nevienam no turpmāk minētajiem kritērijiem (var tuvojies 2,5% iespējamība, ka viņiem būs patogēns variants);

- pacientes ar krūts vēzi anamnēzē, kas diagnosticēts jebkurā vecumā ar 1 vai vairākiem tuviem asinsradiniekiem, kuriem bija prostatas, olnīcu, aizkuņģa dziedzera vēzis [22,58];
- trīskārši negatīvs krūts vēzis līdz 60 gadu vecumam;
- krūts vēzis vīrietim;
- anamnēzē bija otras krūts vēzis vai olnīcu vēzis [58].

Ģenētiskas testēšanas indikācijas: (NCCN vadlīnijas)

- pacientes jaunākas par 50 gadiem;
- visos vecumos:
 - ārstēšanas izvēles indikācijas:
 - pieņemt lēmumu par sistēmisko ārstēšanu, izmantojot PARP inhibitorus metastātiska krūts vēža ārstēšana;
 - pieņemt lēmumus par adjuvantu ārstēšanu ar PARP inhibitoriem augsta riska, HER2 negatīva krūts vēža gadījumā.
 - patoloģiskais/ histoloģiskais apakštips:
 - trīskārši negatīvs krūts vēzis;
 - multipls primārais krūts vēzis;
 - lobulārs krūts vēzis ar pozitīvu personīgo vai ģimenes difūzo kuņģa vēža anamnēzi;
- krūts vēzis vīrietim;
- Aškenazi ebreju tautība;
- ģimenes anamnēze:
 - ≥ 1 tuvu asinsradinieku ar vismaz vienu no sekojošiem faktoriem:
 - krūts vēzis diagnosticēts agrāk par 50 gadiem;
 - krūts vēzis vīrietim;
 - olnīcu vēzis;
 - aizkuņģa dziedzera vēzis;
 - metastātiskais prostatas vēzis vai augstas/ļoti augstās riska grupas.
 - ≥ 3 kopējā krūts vēža diagnoze pacientam un/vai tuviem asinsradiniekiem;
 - ≥ 2 tuvi asinsradinieki ar krūts vai prostatas vēzi [59].

1.5. BRCA1/2 mutācija HER2 pozitīvas krūts vēža pacientēm

HER2 pozitīvs krūts vēzis ir reti sastopams starp BRCA mutāciju nēsātājiem. Pētījumos tika atklāts, ka HER2 pozitīvām pacientēm BRCA1 mutācija ir retāka (no 2,1% līdz 10%), un BRCA2 mutācija ir nedaudz biežāka (no 6,8% līdz 13%) [31].

Kohortas pētījumā, kurā tika apkopoti dati par 700 krūts vēža pacientēm (2006. gada janvāris līdz 2016. gada decembris), kurām tika testētas dzimumšūnu BRCA mutācijas.

HER2 /BRCA pozitīvi mutācijas pacienšu dati (n=150) tika salīdzināti, ar trim kontroles grupām: HER2-pozitīvs/BRCA pirmatnējais tips (n = 129), HER2-negatīvs/BRCA mutācijas (n = 222), HER2-negatīvs/ BRCA pirmatnējais tips (n = 234).

HER2 pozitīvam krūts vēzim visticamāk, bija augstāka diferenciācijas pakāpe un augsts proliferācijas indekss nekā HER2 negatīviem krūts vēža pacientēm, neatkarīgi no BRCA mutācijas statusa. Tika konstatēts, ka BRCA mutācija un HER2 pozitīvs statuss korelē ar sliktāku dzīvildzi (HR = 3,4; 95% TI: 1,3–16,7).

Neatkarīgi no BRCA mutācijas statusa, pacientēm ar HER2 pozitīvu krūts vēzi biežāk bija audzējs ar augstu diferenciācijas pakāpi un augstu proliferācijas indeksu, nekā pacientēm ar HER2 negatīvo audzēju. Interesanti, ka HER2 pozitīvie/BRCA mutācijas gadījumi biežāk bija BRCA2 pozitīvi, savukārt HER2 negatīvie/BRCA mutācijas gadījumi biežāk bija BRCA1 mutācija. Šī atšķirība gandrīz sasniedza statistisko nozīmīgumu $P = 0,06$ [32].

BRCA mutāciju un HER2 pozitīva statusa vienlaicīga rašanās ir slikts prognostiskais faktors pacientēm ar agrīnu vai lokāli izplatīto krūts vēzi. Šis atklājums var būt koncepcijas pierādījums, ka kombinēta farmakoloģiska iejaukšanās, kas vērsta uz šiem mērķiem, varētu būt sinerģiska [26].

1.6. Neoadjuvanta sistēmiska ārstēšana ar trastuzumab

Trastuzumab, kā HER2 pozitīvu krūts audzēju neoadjuvantas sistēmiskas ārstēšanai, labvēlīgā loma ir pamatota ar randomizētiem pētījumiem un metaanalīzēm, kas parāda pCR, EFS un OS uzlabojumus:

2012. gada metaanalīzē gandrīz 2000 pacienšu, ar HER2 pozitīvu krūts vēzi, kas tika ārstētas pirms operācijas ar neoadjuvantu ķīmijterapiju kopā ar trastuzumab, palielināja labāko pCR līmeni no 23% līdz 40%. pCR sasniegšana bija saistīta ar labākiem ilgtermiņa rezultātiem neatkarīgi no HR statusa (EFS: riska attiecība [HR] 0,39, 95% TI 0,31-0,50; OS: 0,34, 0,24-0,47), salīdzinot ar pacientiem, kuras to nesaņiedza [41].

II fāzes NOAH pētījumā (n = 235) ik pēc trim nedēļām trastuzumab pievienošana neoadjuvantai antraciklīnu un taksānu ķīmijterapijai bija saistīta ar pCR līmeņa uzlabojumu 38% gadījumā, salīdzinot ar 19%, pacientēm, kuras saņēma tikai ķīmijterapiju. Pacientes, kurām tika nozīmēts trastuzumab, šo ārstēšanu atsāka pēc operācijas, lai pabeigtu pilnu gadu ilgu ārstēšanas [32,33]. Ilgtermiņa (5,4 gadi) novērošana atklāja EFS uzlabojumu, pievienojot trastuzumab (58 pret 43 %; HR 0,64, 95% TI 0,544–0,930) [42].

Pacientes, kuras sasniedza pCR, tika ārstētas ar trastuzumab. Viņām bija ievērojami labāka EFS nekā tam, kurām nebija pCR (HR 0,29, 0,11-0,78), kas liecina par neoadjuvantas ķīmijterapijas un HER2 mērķterapijas pārākumu lokoreģionālajā reakcijā [42].

1.6.1. NOAH starptautiskajā, daudzcentru, atklātā, randomizētā III fāzes pētījums

Kohorta, starptautisks, daudzcentrisks, atklāts, randomizēts III fāzes pētījums.

Pētījuma dizains: pētījumā tika iekļautas 235 pacientes ar lokāli progresējošu vai iekaisumkarcinomas krūts vēzi. Novērotas vidēji 5,4 gadi.

Randomizētas divās proporcionālas grupās:

1. pacientes, kuras saņēma ķīmijterapiju un mērķterapiju, kam sekoja adjuvanta mērķterapija (n=117);
2. pacientes, kuras saņēma tika ķīmijterapiju (n=118).

Neoadjuvanta ķīmijterapijas shēma ietvēra doksorubicīnu, paklitakselu, ciklofosfamīdu, metotreksātu un 5-fluoruracilu.

Pētījuma mērķis: salīdzināt EFS, kas definēts kā laiks no randomizācijas līdz slimības recidīvam vai progresēšanai [lokāls, reģionāls metastāzes, attāls metastāzes vai kontralaterāls vēzis] vai nāve jebkura iemesla dēļ [43].

Pētījuma rezultāti:

- 3 gadu EFS 1. grupā 71% pret 56% 2. grupā.
- 5 gadu EFS 1. grupā 58% pret 43% 2. grupā.
- 68 pacientēm bija pCR: 1. grupa 45 pacientēm pret 23 pacientēm 2. grupā [44].

Ir pierādīts, ka monoklonālās antivielas, trastuzumab, pievienošana neoadjuvantai un adjuvantai ķīmijterapijai, uzlabo EFS, un pCR pacientēm ar HER2 pozitīvu lokāli progresējošu vai iekaisumkarcinomas krūts vēzi [43].

pCR atbildes reakciju var uzskatīt par iespējamu primāro mērķa kritēriju un agrīnu ieguvuma rādītāju turpmākajos neoadjuvantas terapijas pētījumos ar anti - HER2 līdzekļiem [44].

1.7. Neoadjuvanta sistēmiska ārstēšana ar trastuzumab/pertuzumab

Pertuzumab ir monoklonāla antivielā, kas saistās ar citu HER2 epitopu nekā trastuzumab, bloķējot HER2:HER3 heterodimēru veidošanos.

Pertuzumab ir bijusi mērena pretvēža aktivitāte pacientēm ar HER2 pozitīvo metastātisko krūts vēzi, atšķirībā no trastuzumab, kas ir efektīvāks.

Lai optimizētu HER2 aktivācijas blokādi lieto trastuzumab/pertuzumab kombināciju. Pertuzumab tika pievienot neoadjuvantai ķīmijterapijai ar trastuzumab pacientēm ar II un III klīniskās stadijas. Pētījumu rezultātā tika pierādīts, ka pertuzumab pievienošana trastuzumab uzlabo lokoreģionālās atbildes reakcijas biežumu.

Pertuzumab palielina ar ārstēšanu saistītas caurejas biežumu un smagumu, kā arī palielina hematoloģiskās toksicitātes biežumu. Dažām pacientēm ar nozīmīgām blakusslimībām vai mazāku risku (klīniskā stadija no I līdz IIA) ar pertuzumab saistītās papildu toksicitātes iespējamība var pārsniegt tā iespējamo ieguvumu [45].

1.7.1. NeoSphere randomizēts, daudzcentru, atklāts II fāzes pētījums

Kohorta dizaina, randomizēts, daudzcentriskis, atklāts II fāzes pētījums.

Pētījuma dizains: pētījumā tika iekļautas 417 iepriekš neārstētas, HER2 pozitīvas, lokāli progresējošas un iekaisumkarcinomas krūts vēža patientes. Patientes saņēma 12 nedēļu ilgu neoadjuvantu ķīmijterapiju [46].

Patientes tika randomizētas 4 grupās: No 417 piemērotiem pacientēm 107 tika nejauši iedalītas A grupā, 107 B grupā, 107 C grupā un 96 D grupā.

- A grupa: trastuzumab kopā ar docetaksēlu;
- B grupa: trastuzumab/pertuzumabs kopā ar docetaksēlu;
- C grupa: trastuzumab/pertuzumab;
- D grupa: pertuzumab kopā ar docetaksēlu [47].

Pēc operācijas visas patientes saņēma uz antraciklīnu balstītu adjuvantu ķīmijterapiju (tie, kas tika randomizēti tikai trastuzumab un pertuzumab, saņēma arī adjuvantu docetakselu) [45].

Primārais mērķa kritērijs: pCR. Patientēm, kurām tika nozīmēts docetaksels ar pertuzumab un trastuzumab (B grupa), bija augstāks pCR rādītājs (46%), salīdzinot ar tam, kuras saņēma docetakselu tikai ar trastuzumab (A grupa) (29%) vai tikai pertuzumab

(D grupa) (24%). Pacientes, kuras saņēma pertuzumab un trastuzumab bez docetaksela (C grupa), pCR rādītājs (17%) [45].

Sekundārie mērķi: toksicitāte. 3. vai augstākas pakāpes nevēlamas toksicitātes izpausmes bija:

- neitropēnija (61 no 107 pacientēm A grupā, 48 no 107 B grupā, viena no 108 C grupā un 52 no 94 D grupā);
- febrilā neitropēnija (8 pacientēm no A grupas, 9 no B grupas, neviena no C grupas un 7 no D grupas);
- leikopēnija (attiecīgi 13 pacientēm no A grupas, 5 no B grupas, nevienai no C grupas un 7 no D grupas).

Nopietnās toksicitātes biežums bija līdzīgs A, B un D grupā (15–20 nopietnās toksicitātes katrā grupā 10–17%), bet mazāks C grupā (četras nopietnas toksicitātes 4% pacientu) [47].

Izņemot caureju (galvenokārt 1. līdz 2. pakāpes), pertuzumab pievienošana docetakselam un trastuzumab kombinācija nepalielināja toksicitāti, tostarp kardiālu blakusparādību risku [45].

Pacientēm, kuras saņēma pertuzumab un trastuzumab kopā ar docetakselu (B grupa), bija ievērojams uzlabojums pCR, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma trastuzumab un docetakselu, bez būtiskām panesības atšķirībām. Pertuzumab un trastuzumab bez ķīmijterapijas, daļai pacientēm radīja pCR un uzrādīja labvēlīgu drošības profilu.

Šie atklājumi pamato turpmāku izpēti adjuvantu pētījumos un atbalsta neoadjuvantu pieeju, lai paātrinātu zāļu novērtēšanu agrīnā krūts vēža gadījumā [47].

1.8. Pertuzumab kombinācijā ar trastuzumab, salīdzinot ar trastuzumab monoterapijā HER2 pozitīva krūts vēža ārstēšanā: pētījumu sistemātisks pārskats un metaanalīze

Lai gan dubultā anti-HER2 terapija, proti, pertuzumab kopā ar trastuzumab, ir uzrādījusi daudzsološus rezultātus pacientiem ar HER2 pozitīvu krūts vēzi, joprojām nav skaidrs, vai dubultā terapija palielina nevēlamas toksicitātes, vienlaikus nodrošinot efektivitāti salīdzinājumā ar trastuzumab monoterapiju.

Tika veikta sistemātiska analīze, lai identificētu piemērotus randomizētus kontrolētus pētījumus, kuros tika novērtēta dubultā anti-HER2 terapija. Tika identificēti četrpadsmit randomizēti kontrolēti pētījumi (8378 pacienti).

Randomizācijas grupas:

- pertuzumab kopā ar trastuzumab vai T-DM1;
- pret monoterapiju: trastuzumab vai T-DM1.

Primārie mērķa kritēriji: OS un PFS. Pieci randomizēti kontrolētes pētījumi (RCT), tostarp 881 pacientes, kuras saņēma pertuzumab/trastuzumab, un 880 pacientes kuras saņēma trastuzumab, ziņoja par PFS datiem. Apvienotā PFS uzrādīja statistiski nozīmīgu uzlabojumu pacientiem duālās terapijas grupā, salīdzinot ar monoterapijas grupu (HR = 0,69, 95% TI: 0,61–0,78).

Divi RCT ziņoja par OS, tostarp 630 pacientiem pertuzumab/trastuzumab grupā un 630 pacientiem trastuzumab grupā. Apkopotie rezultāti parādīja, ka dubultā anti-HER2 terapija ievērojami pagarināja OS, salīdzinot ar monoterapiju (HR = 0,67, 95% TI: 0,57–0,79).

Sekundārie mērķi: pCR, un ORR. Neoadjuvantas terapijas laikā pCR un ORR dati tika ziņoti attiecīgi sešos RCT. Apvienotajam pCR un ORR bija ievērojams absolūtais uzlabojums (RR = 1,61, 95% TI: 1,30–2,01; RR = 1,11, 95% TI: 1,02–1,21) dubultās blokādes grupā (pertuzumab/trastuzumab), salīdzinot ar monoterapijas grupu.

Drošības mērķi: nopietnas toksicitātes, tostarp kardiotoksicitāte, utt. Par 3. vai augstākas pakāpes febrīlu neitropēniju, caureju un anēmiju, kā arī sirds mazspēju biežāk ziņoja duālās terapijas gadījumā, salīdzinot ar monoterapiju.

Kombinētā terapija var būtiski uzlabot HER2 pozitīvu krūts vēža pacienu PFS un OS, un tā bija labi panesama [48].

1.9. Tirozīna kināžu inhibitori HER2 pozitīvam krūts vēzim

Lapatinib ir mazmolekulārs gan HER2, gan epidermas augšanas faktora receptoru (EGFR; dažkārt saukts arī par HER1) tirozīna kināzes domēnu inhibitors, un tam ir pierādīta aktivitāte HER2 pozitīva metastātiska krūts vēža gadījumā, kas progresēja, lietojot trastuzumab saturošu režīmā. Lai gan vairākos klīniskos pētījumos ir pierādīts, ka lapatinib pievienošana NK un trastuzumab uzlabo pCR rādītājus un vienā no pētījumiem būtiski uzlaboja PFS un OS pēc septiņiem gadiem, labāki ilgtermiņa rezultāti nav sasniegti.

Turklāt lapatinib pievienošana ir saistīta ar > 3. pakāpes blakusparādību, tostarp caurejas, izsitumu un aknu funkcionālo testu novirzes, palielināšanas. Tāpēc tā lietošana neoadjuvantās terapijas laikā nav ieteicama [49].

Neratinib ir līdzēlis, kas neatgriezeniski saistās ar HER2 un EGFR tirozīna kināzes domēniem un inhibē tos. I-SPY2 pētījuma daļā 127 pacientes ar HER2 pozitīvu

krūts vēzi tika randomizētas, lai saņemtu neoadjuvantu iknedēļas paklitaksel ar neratinib vai trastuzumab, 12 nedēļas, kam sekoja četri doksorubicīna un ciklofosfamīda (AC) cikli. Pacientes, kuras saņēma trastuzumab, neratinib pCR rādītājs bija 56%, salīdzinot ar 33% [50]. Tomēr NSABP FB-7 randomizētā pētījumā, kurā salīdzināja paklitaksel-neratinib un paklitaksel-trastuzumab kā neoadjuvantu ārstēšanu HER2 pozitīva krūts vēža ārstēšanai, trastuzumab grupa bija augstāks pCR (38% pret 33%) [51].

Lai gan HER2 izraisīti TKI demonstrē efektivitāti kombinācijā ar NĶ un trastuzumabu, HER2 pozitīva krūts vēža gadījumā, tie ir saistīti ar ievērojamu toksicitāti, no kurām liela daļa, acīmredzot, ir saistīta ar EGFR inhibīciju ārpus mērķa, un neviens nav salīdzināts (efektivitāte vai toksicitāte), pievienojot pertuzumab šajā iestatījumā.

HER2 selektīvāks TKI, **tukatinib**, ir apstiprināts HER2 pozitīva metastātiska krūts vēža ārstēšanai, taču pagaidām nav datu par tā aktivitāti neoadjuvanta ārstēšanā. Tādējādi nevar ieteikt lietot kādu no līdzekļiem ārpus klīniskiem pētījumiem [49].

1.9.1. Trastuzumaba emtansīns (T-DM1) neoadjuvanta terapijā

Trastuzumab emtansīns ir antivielu un zāļu konjugāts, kas sastāv no trastuzumab, kas saistīts ar spēcīgu pretmikrotubuļu līdzekli (emtansīn), kas izdalās tikai pēc tam, kad komplekss, kas saistīts ar HER2, ir endocitēts un katabolizēts ar HER2 pozitīvo vielu šūna.

Šis zāļu konjugāts ir pierādījis ievērojamu aktivitāti pacientēm ar HER2 pozitīvu metastātisku krūts vēzi, kam bija progresija pēc trastuzumab saturošas terapijas.

T-DM1 ir pētīts arī neoadjuvantām pacientēm ar agrīnas stadijas HER2 pozitīvu krūts vēzi gan kā viens līdzeklis, gan kombinācijā.

Vācijas sieviešu veselības aprūpes pētnieku grupa veica randomizētu II fāzes pētījumu. Tika iekļautas pacientes ar HR pozitīvo/HER2 pozitīvo krūts vēzi, no I līdz III stadijai. Pētījumā tika iekļautas 375 pacientes. Randomizētas 3 grupās:

- T-DM1 grupa;
- T-DM1 ar vienlaicīgu endokrīno terapiju;
- trastuzumab ar vienlaicīgu endokrīno terapiju [62].

Ārstēšana ar T-DM1 ar vienlaicīgu endokrīno terapiju vai bez tās bija saistīta ar augstākiem pCR rādītājiem (attiecīgi 42% un 41%), salīdzinot ar trastuzumab un endokrīno terapiju (15%). Ārstēšana ar T-DM1 bija ļoti labi panesama, un paaugstināts transamināžu līmenis bija vienīgā >3. pakāpes toksicitāte, par kuru ziņots biežāk nekā trastuzumab un endokrīnās terapijas grupā (4,1 pret 0%).

I-SPY2 pētījumā HER2 pozitīvām pacientēm, kas saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju tika randomizētas 2 grupās:

- T-DM1 un pertuzumab;
- paklitaksel un trastuzumab,

kam sekoja doksorubicīns un ciklofosfamīds (AC). Pacientes, kuras saņēma T-DM1 un pertuzumab, bija augstāks pCR rādītājs (52% pret 22%) [53].

Zviedrijas PREDIX pētījumā, kurā piedalījās pacientes ar HER2 pozitīvu krūts vēzi (T > 2 cm), pCR rādītāji, ar sešiem neoadjuvantiem T-DM1 cikliem, bija līdzīgi tam, kurām bija seši docetaksel, trastuzumab un pertuzumab cikli (44% pret 46%) [54].

Tomēr KRISTINE/TRIO-021 pētījumā, kurā salīdzināja:

- docetaksel, carboplatins, trastuzumab un pertuzumab (TCHP);
- T-DM1 plus pertuzumab (T-DM1/P).

Pacientes, kuras saņēma TCHP, bija augstāks pCR rādītājs (56% pret 44%),salīdzinot T-DM1/P [55]. EFS notikuma risks trīs gadu novērošanas laikā bija ievērojami augstāks ar T-DM1/P (HR 2,6, 95% TI 1,5–5,0) [56].

Tādējādi, lai gan neoadjuvants T-DM1, ko lieto kā vienu līdzekli vai kombinācijā ar pertuzumab, spēj izraisīt pCR pacientēm ar agrīnas stadijas, HER2 pozitīvu krūts vēzi, šīs ārstēšanas laikā var būt ātrāks lokoreģionālās slimības progresēšanas ātrums nekā ārstēšanas laikā ar shēmu, kas apvieno NK ar trastuzumab un pertuzumab.

Kamēr mēs nevaram prospektīvi identificēt pacientu apakšgrupu, kuriem var būt lielāks šo notikumu risks, T-DM1 nevar uzskatīt par standarta neoadjuvantu terapiju, izņemot, iespējams, pacientus, kuri nav kandidāti uz intensīvāku shēmu [49].

1.9.2. TRYPHAENA randomizēts, daudzcentriskis, atklāts pētījums

Kohorta dizaina, randomizēts, daudzcentriskis, atklāts II fāzes pētījums.

Pētījuma dizains: pētījuma tika iekļautas 225 pacientes ar lokāli progresējošo un iekaisumkarcinomu, HER2 pozitīvo krūts vēzi. Pētījums tika veikts 5 gadus pēc pēdējās pacientu randomizācijas.

Pacientes tika randomizētas 3 grupās:

- A grupā (1.–6. cikls: trastuzumab/pertuzumab ar 5-fluoruracilu, epirubicīnu un ciklofosfamīdu [FEC] pēc tam docetakselu [cikls 4-6, ja tas ir labi panesams]);
- B (1.–3. cikls: FEC, 4.–6. cikls: trastuzumab/pertuzumab kopā ar docetakselu);
- C (1.–6. cikls: trastuzumab/pertuzumab kopā ar docetakselu un karboplatīnu [AUC 6]);

Primārais mērķis: tika pētīts ilgtermiņa efektivitātes pacientēm ar HER2 pozitīvu agrīnu krūts vēzi, kas tika ārstētas ar neoadjuvantu pertuzumab/trastuzumab ar antraciklīnus saturošu vai antraciklīnu nesaturošu ķīmijterapiju.

- Trīs gadu DFS bija attiecīgi A grupa: 87%, B grupā: 88% un C grupā: 90%.
- PFS rādītāji A grupā: 89%, B grupā: 89% un C grupā: 87%.

Sekundārie mērķi: toksicitāte pēcterapijas novērošanas laikā

- A grupā: 2/72 (2,8 %), B grupā: 3/75 (4,0 %) un C grupā: 4/76 (5,4 %) pacientēm bija jebkuras pakāpes kreisā kambara sistoliskā disfunkcija;
- 8 pacientēm A grupā: (11,1%), 12 pacientēm B grupā: (16,0%) un 9 pacientēm C grupā: (11,8%) bija kreisā kambara izsviedes frakcija samazinājums par $\geq 10\%$ no sākotnējā stāvokļa līdz $< 50\%$.

Ilgtermiņa DFS un PFS grupās bija līdzīgas. Pacientes, kuras sasniedza pCR, uzlabojās DFS [61].

1.9.3. TRAIN – 2, randomizēts, daudzcentrīks, atklāts, III fāzes pētījums

Kohorta dizaina, randomizēts, daudzcentrīks, atklāts II fāzes pētījums, kas tiek veikts 37 slimnīcās Nīderlandē.

Pētījuma dizains: tika pētīts, vai antraciklīnu pievienošana uzlabotu pCR salīdzinot ar karboplatīna-taksāna shēmu, ja to lieto kombinācijā ar HER2 mērķterapiju trastuzumab un pertuzumab. Pētījumā tika iekļautas 418 pacientes vecumā no 18 gadiem ar iepriekš neārstētu, histoloģiski apstiprinātu II-III stadijas HER2 pozitīvu krūts vēzi. Vidējais novērošanas laiks visiem pacientēm bija 19 mēneši.

Pacientes tika nejauši sadalīti 2 grupās:

- 1. grupa: Pacientes saņēma 5-fluoruracilu, epirubicīnu un ciklofosfamīdu ik pēc 3 nedēļām trīs ciklus, kam sekoja paklitaksels (1. un 8. dienā) un karboplatīns 1. dienā ik pēc 3 nedēļām sešus ciklus (n=212);
- 2. grupa: saņēma deviņus paklitaksela un karboplatīna ciklus tādā pašā devā un grafikā kā antraciklīnu grupā (n=206).

Pacientes abās pētījuma grupās saņēma trastuzumab un pertuzumab vienlaikus ar visiem ķīmijterapijas cikliem.

Primārais mērķis: primārā mērķa kritērijs bija to pacienšu īpatsvars, kuras sasniedza patoloģiski pCR primārajā audzējā un paduses reģionālajos limfmezglos (ypT0/ir ypN0).

pCR reakcija tika reģistrēta 141 (67%) no 212 pacientēm antraciklīna grupā un 140 (68%) no 206 ne-antraciklīna grupā (p=0,95).

Sekundārie mērķi: par nopietnām toksicitātēm ziņots 61(28%) no 220 pacientēm antraciklīna grupā un 49 (22 %) no 218 pacientēm, kuras nesaņēma antraciklīnus.

Biežākās jebkura iemesla nevēlamās toksicitātes bija:

- ≥ 3 . pakāpes neitropēnija (131 [60%] no 220 pacientēm antraciklīna grupā pret 118 [54%] no 218 pacientēm, kas nesaņēma antraciklīnus);
- ≥ 3 . pakāpes caureja (26 pacientēm [12%] pret 37 pacientēm [18%]).
- ≥ 2 . perifēra neiropātija (66 pacientēm [30%] pret 68 pacientēm [31%]), bez būtiskām atšķirībām starp grupām.
- ≥ 3 . pakāpes febrila neitropēnija bija biežāka antraciklīna grupā nekā ne-antraciklīna grupā (23 pacientēm [10%] pret 3 pacientēm [1%], $p < 0.0001$).
- Simptomātiska kreisā kambara sistoliskā disfunkcija abās grupās bija reta (divām pacientēm [1%] no 220 pret 0 no 218).

Viena paciente, antraciklīna grupā, nomira plaušu embolijas dēļ, kas, iespējams, bija saistīta ar ārstēšanu [62].

2. MATERIĀLS UN METODES

Pētījums veikts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīca, Latvijas Onkoloģijas centrā.

Pētījuma dizains: Pētījums balstīts uz retrospektīvu datu analīzi, gadījumu kontroles kvantitatīvs pētījums.

Pirms pētījuma izstrādāšanas tika saņemts Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja. (12.02.2023.)

Pētījumā iekļauti 50 lokāli izplatītas (IIA-IIIC stadijas), HER2 pozitīvas krūts vēža pacientes, kuras laikā posmā no 2014. līdz 2022. gadam saņēma neoadjuvantu sistēmisko terapiju ar sekojošo ķirurģisku ārstēšanu, RAKUS LOC.

Iekļaušanas kritēriji:

- dzimums – sieviete;
- vecums – virs 18 gadiem;
- morfoloģiski pierādīts krūts vēzis, *core* biopsijā, noteiks audzēja morfoloģiskais variants, audzēja diferenciācijas pakāpē, ER, PR, HER2, Ki67 rādītāji;
- pacientes, kurām ir lokāli izplatīts krūts vēzis (IIA-IIIC stadijas);
- pacientes, kurām *core* biopsijā HER2 receptori ir pozitīvi (pierādīts ar ICH vai FISH);
- pacientes, kuras saņēma neoadjuvantu ķīmijterapiju ar mērķterapiju trastuzumab vai trastuzumab/pertuzumab;
- klīniskie un patoloģiskie dati, kas ir pieejami un analizējami.

Izslēgšanas kritēriji:

- Pacientes, kurās primāri tika ārstētas ar operatīvo terapiju;
- Pacientes ar hronisko sirds mazspēju, EF ≤ 55 %, pēc ehokardiogrāfijas.

Pētījumā tika apkopota pieejama medicīniska informācija no “Ārsta biroja” RAKUS. Informācijas tika apkopota (Microsoft Office Excel 2007.). Iekļautie dati:

- vecums;
- krūts puse kurā tika diagnosticēts ļaundabīgs audzējs;
- slimības stadija;
- slimības TNM kategorijas;
- patoloģiskie biomārķeri, ER, PR, HER2, Ki67 rādītāji;
- diferenciācijas pakāpe;
- saņemtās neoadjuvantas mērķterapijas preparātu nosaukumi;

- pēcooperācijas audu materiāla patoloģiskais atzinums, pēc neoadjuvantas ķīmijterapijas un mērķterapijas (ypTNM un Miller-Payne pakāpe).

Lai analizētu datus, pacientes tika iedalītas divās grupās trastuzumab grupa un trastuzumab/pertuzumab grupa, katrā grupā 25 pacientes.

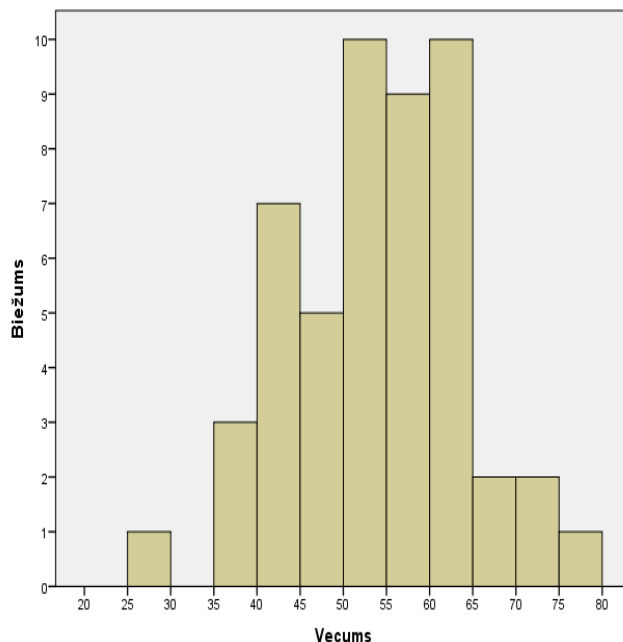
Katra grupa tika sadalīta divās apakšgrupās:

1. apakšgrupa: HR negatīvas / HER2 pozitīvas 13 krūts vēža pacientes;
2. apakšgrupa: HR pozitīvas / HER2 pozitīvas 12 krūts vēža pacientes.

Datu statistiskā analīze veikta, izmantojot datorprogrammas: Microsoft Office Excel 2007 un SPSS v.20.0. Klīnisko parametru analīzei, tika izmantota aprakstošās statistikas metodes, t.i., aprēķināja to centrālās tendences rādītājus (vidējo aritmētisko vērtību) un izkliedes rādītāju (standartnovirzi). Kvalitatīviem datiem tika veidotas to vērtību šķērsriezuma tabulas. Dati tika grafiski attēloti stabiņu grafikos. Pētījumā iegūto datu statistiski nozīmīgas atšķirības tika vērtētas ar Manna - Vitnija testu.

3. PĒTĪJUMA REZULTĀTI

Analizējot datus veicamajā pētījumā tika konstatēts, ka pacientes bija vecumā no 27 līdz 77 gadiem. Vidējais vecums bija 53,44 SD (10,23 gadi) (3.1. att.).



3.1. att. Pacienšu sadalījums pēc vecumā

Salīdzinot saslimstības vecumu lokāli izplatītām krūts vēža pacientēm tika novēroti divi saslimstības pīķi. Vecumā no 50 līdz 55 gadiem un no 60 līdz 65 gadiem.

Šajā pētījumā visām pacientēm histoloģiskais variants bija invazīvs vadu jeb duktālais vēzis.

29 pacientēm (58%) krūts vēzis bija diagnosticēts kreisajā krūtī, 21 pacientēm (42%) labajā krūtī.

3.2. tabula

Slimības stadiju sadalījums

Stadija	Trastuzumab	%	Trastuzumab/Pertuzumab	%	Kopā	%
IIA	2	8,0	5	20,0	7	14
IIB	3	12,0	11	44,0	14	28
IIIA	7	28,0	2	8,0	9	18
IIIB	3	12,0	2	8,0	5	10
IIIC	10	40,0	5	20,0	15	30

Visbiežākā slimības stadija diagnozes noteikšanas brīdī bija IIIC – 15 pacientēm (30%) un IIB – 14 pacientēm (28%), IIIA – 9 pacientēm (18%), IIA – 7 pacientēm (14%), IIIB – 5 pacientēm (10%) (3.2. tab.).

3.3. tabula

T kategorijas sadalījums

T kategorija	Trastuzumab	%	Trastuzumab/Pertuzumab	%	Kopā	%
T1	2	8,0	0	0	2	4
T2	16	64,0	16	64,0	32	64
T3	3	12,0	5	20,0	8	16
T4	4	16,0	4	16,0	8	16

T kategorijas visbiežākā sastopamība T₂ – 32 pacientēm (64%), T₄ un T₃ – pa 8 pacientēm (pa 16%), T₁ – 2 pacientēm (4%) (3.3. tab.).

3.4. tabula

N kategoriju sadalījums

N kategorija	Trastuzumab	%	Trastuzumab/Pertuzumab	%	Kopā	%
N0	3	12,0	7	28,0	10	20
N1	5	20,0	10	40,0	15	30
N2	9	36,0	2	8,0	11	22
N3	8	32,0	6	24,0	14	28

N kategorija: N₁ – 15 pacientēm (30%), N₃ – 14 pacientēm (28%), N₂ – 11 pacientēm (22%), N₀ – 10 pacientēm (20%) (3.4. tab.).

3.4. tabula

Diferenciācijas pakāpes sadalījums

G pakāpe	Trastuzumab	%	Trastuzumab/Pertuzumab	%	Kopā	%
G1	0	0	0	0	0	0
G2	20	70,0	15	60,0	35	70,0
G3	5	30,0	10	40,0	15	30,0

Diferenciācijas pakāpe: G1 netika konstatēta nevienai pacientei, G2 diferenciācijas pakāpe bija 35 pacientēm (70%) un G3 pakāpe konstatēta 15 pacientēm (30%) (3.5. tab.).

3.6. tabula

Patoloģiska T stadija pēc neoadjuvantas sistēmiskas terapijas

ypT	Trastuzumab	%	Trastuzumab/Pertuzumab	%	Kopā	%
0	8	32	12	48	20	40,0
1	14	56	11	44	25	50,0
2	3	12	2	8	5	10,0

ypT Patoloģiska stadija pēc neoadjuvantas sistēmiskas terapijas trastuzumab grupā ypT1 – 14 pacientēm (56%), ypT0 – 8 pacientēm (32%), ypT2 – 3 pacientēm (12%) (3.6. tab.).

ypT Patoloģiska stadija pēc neoadjuvantas sistēmiskas terapijas trastuzumab/pertuzumab grupas ypT0 – 12 pacientēm (48%), ypT1 – 11 pacientēm (44%), ypT2 – 2 pacientēm (8%) (3.6. tab.).

3.7. tabula

Patoloģiska N stadija pēc neoadjuvantas sistēmiskas terapijas

ypN	Trastuzumab	%	Trastuzumab/Pertuzumab	%	Kopā	%
N0	19	76	21	84	40	80
N1	3	12	4	16	7	14
N2	3	12	0	0	3	6

ypN patoloģiska stadija pēc neoadjuvantas sistēmiskas terapijas trastuzumab grupā ypN0 - 19 pacientēm (76%), ypN1 – 3 pacientēm (12%), ypT2 – 3 pacientēm (12%) (3.7. tab.).

ypN patoloģiska stadija pēc neoadjuvantas sistēmiskas terapijas trastuzumab/pertuzumab grupā ypN0 – 21 pacientēm (84%), ypN1 – 4 pacientēm (4%), ypN2 – 0 pacientēm (3.7. tab.).

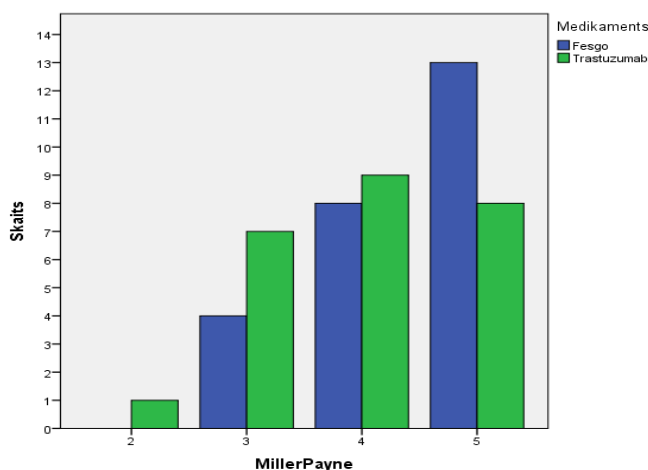
Patoloģiskās atbildes biežuma sadalījums pēc Miller-Payne klasifikācijas

MillerPayne	Trastuzumab	%	Trastuzumab/Pertuzumab	%	Kopā	%
2.	1	4	0	0	1	2
3.	7	28	4	16	11	22
4.	9	36	8	32	17	34
5.	8	32	13	52	21	42

Patoloģiskās atbildes biežuma sadalījums pēc Miller-Payne klasifikācijas parāda to ka trastuzumab grupā biežāka bija 4. patoloģiskās atbilde pakāpe – 9 pacientēm (36%), 5. pakāpē bija 8 pacientēm (32%), 3. pakāpē – 7 pacientēm (28%), un tikai vienai pacientei bija 2. pakāpes patoloģiskā atbildes pakāpe (3.8. tab.).

Trastuzumab/pertuzumab grupā biežāka patoloģiska atbilde pēc Miller-Payne klasifikācijas bija 5. pakāpe - 13 pacientēm (52%), 4. pakāpē - 8 pacientēm (32%) , 3. pakāpē - 4 pacientēm (16%) un nevienai nebija 2. pakāpes patoloģiskās atbildes reakcijas (3.8. tab.).

Tika veikts Mann-Whitney tests, kas parāda ka patoloģiskās atbilde pēc Miller-Payne klasifikācijas starp trastuzumab un trastuzumab/pertuzumab grupām statistiski nozīmīgi neatšķiras ($p=0,104$).



3.9. att. Patoloģiskās atbildes biežuma sadalījums pēc Miller-Payne klasifikācijas

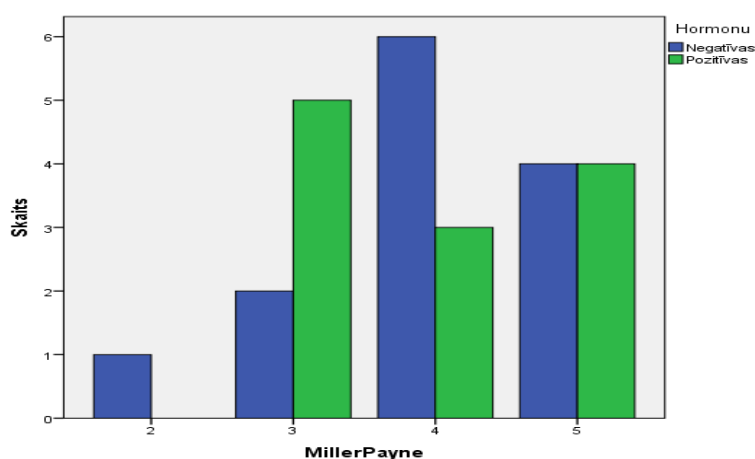
Patoloģiskās atbildes biežuma sadalījums pēc Miller-Payne klasifikācijas HR pozitīvām un HR negatīvām pacientēm trastuzumab grupā

Miller-Payne	HR pozitīvas	%	HR negatīvas	%	Kopā	%
2	0	0	1	7,7	1	4
3	5	41,7	2	15,4	7	28
4	3	25	6	46,2	9	36
5	4	33,3	4	30,8	8	32

Patoloģiskās atbildes biežuma sadalījums pēc Miller-Payne klasifikācijas HR pozitīvām, HER2 pozitīvām krūts vēža pacientēm trastuzumab grupā parāda to, ka biežāka patoloģiskās atbilde bija 3. pakāpē – 5 pacientēm (41,7%), 5. pakāpē - 4 pacientēm (33,3%), 4. pakāpē – 3 pacientēm (25%), un nevienai pacientei nebija 2. pakāpes patoloģiskā atbildes pakāpe (3.10. tab.).

Savukārt HR negatīvām, HER2 pozitīvām krūts vēža pacientēm, biežāka patoloģiskās atbilde bija 4.pakāpē – 6 pacientēm (46,2%), 5. pakāpē – 4 pacientēm (30,8%), 3. pakāpē – 2 pacientēm (15,4%), un vienai pacientei bija 2. pakāpes atbildes reakcija (7,7%) (3.10. tab.).

Pēc Mann-Whitney tests, kas parāda ka patoloģiskās atbilde pēc Miller-Payne klasifikācijas starp HR pozitīvām un HR negatīvām krūts vēža pacientēm trastuzumab grupā statistiski nozīmīgi neatšķiras ($p=0,731$).



3.11. att. **Patoloģiskās atbildes biežuma sadalījums pēc Miller-Payne klasifikācijas HR pozitīvām un HR negatīvām pacientēm trastuzumab grupā**

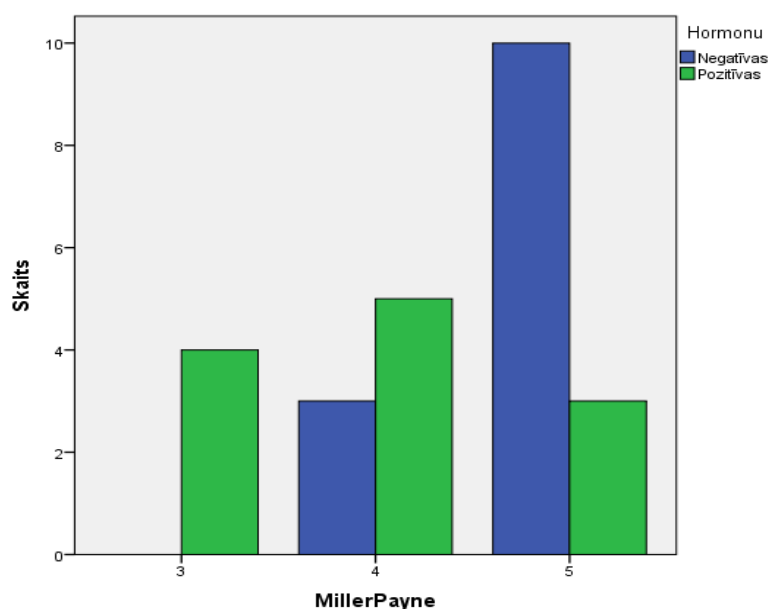
Patoloģiskās atbildes biežuma sadalījums pēc Miller-Payne klasifikācijas HR pozitīvām un HR negatīvām pacientēm trastuzumab/pertuzumab grupā

Miller-Payne	HR pozitīvas	%	HR negatīvas	%	Kopā	%
3	4	33,3	0	0	4	16
4	5	41,7	3	23,1	8	32
5	3	25	10	76,9	13	52

Patoloģiskās atbildes biežuma sadalījums pēc Miller-Payne klasifikācijas HR pozitīvām, HER2 pozitīvām krūts vēža pacientēm trastuzumab/pertuzumab grupā parāda to, ka biežāka bija 4. patoloģiskās atbilde pakāpe – 5 pacientēm (41,7%), 5. pakāpē bija 3 pacientēm (25%), 3. pakāpē – 4 pacientēm (33,3%) (3.12. tab.).

Savukārt HR negatīvām, HER2 pozitīvām krūts vēža pacientēm, biežākā bija 5. patoloģiskās atbilde pakāpe – 10 pacientēm (76,9%), 4. pakāpē – 3 pacientēm (23,1%), 3. pakāpē patoloģiska atbildes reakcija nebija nevienai pacientei (3.12. tab.).

Pēc Mann-Whitney tests, kas parāda ka patoloģiskās atbilde pēc Miller-Payne klasifikācijas starp HR pozitīvām un HR negatīvām krūts vēža pacientēm trastuzumab/pertuzumab grupā ir statistiski nozīmīga atšķirība ($p=0,005$).



3.13. att. Patoloģiskās atbildes biežuma sadalījums pēc Miller-Payne klasifikācijas HR pozitīvām un HR negatīvām pacientēm trastuzumab/pertuzumab grupā

4. Diskusija

Pēc Latvijas statistikas datiem, 2017. gadā 54,8% gadījumu krūts vēzis tika diagnosticēts II un III stadijā, jeb kā lokāli izplatīts krūts vēzis. Līdz 20% no jaunatklātiem krūts vēžiem bija HER2 pozitīvi. Pēc vadlīnijām šādos gadījumos ārstēšanu uzsāk ar neoadjuvantu sistēmisko terapiju, kam seko ķirurģiska ārstēšana un adjuvanta sistēmiska terapija ar vai bez staru terapijas pievienošanu, atkarībā no veiktas operācijas apjoma.

HER2 pozitīvām krūts vēža pacientēm tiek pielietota neoadjuvanta sistēmiskā terapijā, kurā ietilpst ķīmijterapija un mērķterapija. Tādā veidā samazinot primāra audzēja lielumu, reģionālo limfmezglu metastāžu lielumu, palielina audzēja rezektabilitāti, iespēju veikt krūts saudzējošo operāciju, uzlabojot pacientu OS un PFS.

2010. gadā, pēc NOAH pētījumā tika pierādīts, ka monoklonālā antivielu trastuzumab uzlabo EFS un pCR pacientēm ar HER2 pozitīvu lokāli progresējošu vai iekaisūmkarcinomas krūts vēzi, kas saņem neoadjuvantu ķīmijterapiju ar vienu gadu trastuzumab. Latvijā trastuzumab sāka pievienot neoadjuvantai ķīmijterapijai no 2014. gadā, un turpināja arī kā adjuvanto terapiju.

2016. gadā, pēc Neosphere pētījumā pierādīts, ka pacientēm, kuras saņēma pertuzumab/trastuzumab un ķīmijterapiju, bija ievērojams uzlabojums pCR, salīdzinot ar tām, kuras saņēma trastuzumab un ķīmijterapiju, bez būtiskām panesības atšķirībām. Latvijā trastuzumab/pertuzumab pievienoja neoadjuvantai sistēmiskai ārstēšanai no 2018. gada, un turpināja trastuzumab ka adjuvanto sistēmisko ārstēšanu, kopā 1 gadu.

No 2023. gadā, Latvijā, ja pacientei pēc neoadjuvantas sistēmiskas terapijas ir pCR Miller-Payen 5, terapiju turpina ar trastuzumab, bet ja pCR nebija sasniegts, adjuvanta terapijā saņem trastuzumab emstansine.

Pētījuma mērķis bija salīdzināt Latvijas datus ar pasaules datiem, un noskaidrot vai lietojot trastuzumab/pertuzumab kopā ar ķīmijterapiju neoadjuvantas sistēmiskas terapijas laikā rada labāko patomorfoloģisko atbildi, nekā trastuzumab kopā ar ķīmijterapiju.

Izstrādātajā darbā tiek salīdzināti klīniskie cTNM diagnozes uzstādīšanas laikā un ypTNM, jeb patoloģiska stadija pēc saņemtas neoadjuvantas ķīmijterapijas, HER2 pozitīvām lokāli izplatītām krūts vēža pacientēm, kuras saņēma neoadjuvanta terapijā trastuzumab vai trastuzumab/pertuzumab.

Mans pētījums parāda ka patoloģiskās atbilde pēc Miller-Payne klasifikācijas starp trastuzumab un trastuzumab/pertuzumab grupām statistiski nozīmīgie neatšķiras ($p=0,104$), jādodomā sakarā ar to ka pētījumā tika iekļauts neliels pacienšu skaits.

Pētījumā rezultātā tika konstatēts, ka biežāka patoloģiska atbilde pēc Miller-Payne klasifikācijas, trastuzumab grupā, biežāka bija 4. pakāpē – 9 pacientēm jeb 36%, savukārt trastuzumab/pertuzumab grupā biežāka bija 5. patoloģiskās atbildes reakcijas pakāpe – 13 pacientēm jeb 52% gadījumā.

Paralēli pētījumā, katrā grupā tika salīdzinātas divas apakšgrupas HR pozitīvas un HR negatīvas, HER2 pozitīvas lokāli izplatītas krūts vēža pacientes un to patoloģiska atbildes reakcija pēc Miller-Payen klasifikācijas.

Trastuzumab grupā tika konstatēts ka, patoloģiskās atbilde pēc Miller-Payne klasifikācijas starp HR pozitīvām un HR negatīvām krūts vēža pacientēm trastuzumab grupā statistiski nozīmīgie neatšķiras ($p=0,731$).

Trastuzumab/pertuzumab grupā, patoloģiska atbilde pēc Miller-Payne klasifikācijas starp HR pozitīvām un HR negatīvām krūts vēža pacientēm ir statistiski nozīmīgie atšķirība ($p=0,005$). Tas apstiprina ka HR negatīvām, HER2 pozitīvām pacientēm bija labāka patoloģiska atbildes reakcija nekā HR pozitīvām, HER2 pozitīvām krūts vēža pacientēm.

Pētījumā rezultātā, izvirzīta darba hipotēze netika apstiprināta, jādomā, mazo pacientu skaita dēļ. Lai apstiprinātu hipotēzi nepieciešams turpināt pētījumu, iekļaujot lielāko pacientu skaitu.

5.SECINĀJUMI

Patoloģiskās atbildes biežuma sadalījums pēc Miller-Payne klasifikācijas parāda to ka trastuzumab grupā biežāka bija 4. patoloģiskās atbilde pakāpe – 9 pacientēm (36%).

Trastuzumab/pertuzumab grupā biežāka patoloģiska atbilde pēc Miller-Payne klasifikācijas bija 5. pakāpe - 13 pacientēm (52%).

Patoloģiskās atbilde pēc Miller-Payne klasifikācijas starp trastuzumab un trastuzumab/pertuzumab grupām statistiski nozīmīgie neatšķiras ($p=0,104$).

Patoloģiskās atbildes biežuma sadalījums pēc Miller-Payne klasifikācijas HR pozitīvām, HER2 pozitīvām krūts vēža pacientēm trastuzumab grupā parāda to ka biežāka bija 3. patoloģiskās atbilde pakāpe – 5 pacientēm (41,7%), HR negatīvām, HER2 pozitīvām krūts vēža pacientēm, biežākā bija 4. patoloģiskās atbilde pakāpe – 6 pacientēm (46,2%).

Patoloģiskās atbilde pēc Miller-Payne klasifikācijas starp HR pozitīvām un HR negatīvām krūts vēža pacientēm trastuzumab grupā statistiski nozīmīgie neatšķiras ($p=0,731$).

Patoloģiskās atbildes biežuma sadalījums pēc Miller-Payne klasifikācijas HR pozitīvām, HER2 pozitīvām krūts vēža pacientēm trastuzumab/pertuzumab grupā parāda to ka biežāka bija 4. patoloģiskās atbilde pakāpe – 5 pacientēm (41,7%). Savukārt HR negatīvām, HER2 pozitīvām krūts vēža pacientēm, biežākā patoloģiskās atbilde pakāpe bija 5. – 10 pacientem (76,9%).

Patoloģiskās atbilde pēc Miller-Payne klasifikācijas starp hormon pozitīvām un hormon negatīvām krūts vēža pacientēm trastuzumab/pertuzumab grupā ir statistiski nozīmīgie atšķirība ($p=0,005$).

6. LITERATŪRAS SARAKSTS

1. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32417-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32417-5/fulltext)
2. <https://cco.amegroups.com/article/view/43946/html>
3. <https://emedicine.medscape.com/article/2007112-overview>
4. <https://www.nhs.uk/common-health-questions/operations-tests-and-procedures/what-do-cancer-stages-and-grades-mean/>
5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25384676/>
6. <https://www.cancer.org/cancer/diagnosis-staging/staging.html>
7. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.21887>
8. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; 384:164.
9. Esserman LJ, Berry DA, DeMichele A, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 TRIAL--CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol* 2012; 30:3242.
10. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2018; 36:2105.
11. von Minckwitz G, Untch M, Nußesch E et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125(1): 145–156.
12. DeVita, Hellman, Rosenberg's Cancer of the Breast Cancer Principles and Practice of Oncology, 2008; p. 1617 – 1619: 1625 – 1626: 1632 – 1633
13. Antoniou A et al: Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 72(5):1117-30, 2003
14. Ford D et al: Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 62(3):676-89, 1998
15. King MC et al: Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 302(5645):643-6, 2003
16. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer. Version 3.2023. NCCN website. Updated March 3, 2023. Accessed March 6, 2023. <https://www.nccn.org/>
17. PDQ Adult Treatment Editorial Board: Breast Cancer Treatment (Adult) (PDQ): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries [internet]. National Library of Medicine website. Updated February 9, 2023. Accessed March 6, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26389187/>
18. https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-866e25c5-15bf-4016-9ae0-fcae1a3e9e5
19. Ramakrishna N et al: Management of advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 40(23):2636-55, 2022

20. Kuksis M et al: The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 23(6):894-904, 2021
21. National Cancer Institute: Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. SEER website. Accessed March 1, 2023. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
22. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 3.2023. NCCN website. Updated February 13, 2023. Accessed March 10, 2023. <https://www.nccn.org/>
23. D.J. Slamon, G.M. Clark, S.G. Wong, W.J. Levin, A. Ullrich, W.L. McGuire Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene *Science*, 235 (1987), pp. 177-182, 10.1126/science.3798106
24. K.E. Malone, J.R. Daling, D.R. Doody, L.Hsu, L. Bernstein, R.J. Coates, P.A.M archbanks, M.S. Simon, J.A.McDonald, S.A. Norman, *et al.* Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years *Cancer Res*, 66 (2006), pp. 8297-8308, 10.1158/0008-5472.CAN-06-0503
25. G. Rennert, S. Bisland-Naggan, O.Barnett-Griness, N. Bar-Joseph, S.Zhang, H.S. Rennert, S.A. Narod Clinical outcomes of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations *N Engl J Med*, 357 (2) (2007), pp. 115-123, 10.1056/NEJMoa070608
26. <https://www.sciencedirectcom.db.rsu.lv/science/article/pii/S0960977622001291#bib7>
27. M.J. O'Connor Targeting the DNA damage response in cancer *Mol Cell*, 60 (2015), pp. 547-560, 10.1016/j.molcel.2015.10.040
28. B. Pellegrino, C. Tommasi, C. Solinas, N. Campanini, E.M. Silini, A. Musolin The future potential of genome-wide mutational profiles in HRD detection in breast cancer *Expert Rev Mol Diagn*, 20 (2021;Dec), pp. 1-3,
29. A. Antoniou, P.D.P. Pharoah, S. Narod, H.A. Risch, J.E. Eyfjord, J.L. Hopper, N.Loman, H. Olsson, O. Johannsson, Å.Borg, *et al.* Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies *Am J Hum Genet*, 72 (2003), pp. 1117-1130, 10.1086/375033
30. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance *J Clin Oncol*, 25 (11) (2007), pp. 1329-1333, 10.1200/JCO.2006.09.1066
31. D.G. Evans, F. Lalloo, S. Howell, S.Verhoef, E.R. Woodward, A. Howell Low prevalence of HER2 positivity amongst BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and in primary BRCA screens *Breast Cancer Res Treat*, 155 (3) (2016), pp. 597-601, 10.1007/s10549-016-3697-z Epub 2016 Feb 18
32. Prognostic significance of germline BRCA mutations in patients with HER2-POSITIVE breast cancer [Author links open overlay panel](https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.07.012)
A. Viansone, B. Pellegrino, C. Omarini, M. Pistelli, D. Boggiani, A. Sikokis, V. Uliana, D. Zanoni, C. Tommasi, B. Bortesi, F. Bonatti, F. Piacentini, L. Cortesi, R. Camisa, P. Sgargi, M. Michiara, A. Musolino
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.07.012>
33. Perez EA, Ballman KV, Mashadi-Hosseini A, et al. Intrinsic Subtype and Therapeutic Response Among HER2-Positive Breast Tumors from the NCCTG (Alliance) N9831 Trial. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109:1.

34. Perez EA, Ballman KV, Mashadi-Hosseini A, et al. Intrinsic Subtype and Therapeutic Response Among HER2-Positive Breast Tumors from the NCCTG (Alliance) N9831 Trial. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109:1.
35. Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and lapatinib without chemotherapy in early-stage HER2-positive breast cancer (PAMELA): an open-label, single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:545.
36. Li Z.H., Hu P.H., Tu J.H., and Yu N.S.: Luminal B breast cancer: patterns of recurrence and clinical outcome, *oncotarget* 2016; 7:pp.65024-65033
37. Lundgren C., Bendahl P.O., Borg Å., et al: Agreement between molecular subtyping and surrogate subtype classification: a contemporary population-based study of ER-positive/HER2-negative primary breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 2019; 178: pp. 459-467
38. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V *Breast J.* 2009 Nov;15(6):593-602. Epub 2009 Sep 17.
39. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, Dressler LG, Geradts J, Millikan RC *Clin Cancer Res.* 2010 Dec;16(24):6100-10.
40. <https://www-clinicalkey-com.db.rsu.lv/#!/content/journal/1-s2.0-S2291002617301625>
41. https://www-uptodate-com.db.rsu.lv/contents/neoadjuvant-therapy-for-patients-with-her2-positive-breast-cancer?search=neoadjuvant%20treatment%20her2%20positive%20breast%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H3678900296
42. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Moliterni A, Vazquez F, Byakhov MJ, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, MagazzùD, Heinzmann D, Steinseifer J, Valagussa P, Baselga J *Lancet Oncol.* 2014 May;15(6):640-7. Epub 2014 Mar 20.
43. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.503 / [10.1200/jco.2013.31.15_suppl.503](https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.503) *Journal of Clinical Oncology* 31, no. 15_suppl (May 20, 2013) 503-503. Published online May 20, 2013.
44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20113825/>
45. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Starosławska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi GV, MagazzùD, McNally V, Douthwaite H, Ross G, Valagussa P *Lancet Oncol.* 2016;17(6):791. Epub 2016 May 11.
46. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Starosławska E,

- de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25. Epub 2011 Dec 6.
47. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(11\)70336-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(11)70336-9/fulltext)
 48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9555237/>
 49. <https://www-uptodate-com.db.rsu.lv/contents/neoadjuvant-therapy-for-patients-with-her2-positive-breast-cancer/abstract/46-54>
 50. Park JW, Liu MC, Yee D, Yau C, van 't Veer LJ, Symmans WF, Paoloni M, Perlmutter J, Hylton NM, Hogarth M, DeMichele A, Buxton MB, Chien AJ, Wallace AM, Boughey JC, Haddad TC, Chui SY, Kemmer KA, Kaplan HG, Isaacs C, Nanda R, Tripathy D, Albain KS, Edmiston KK, Elias AD, Northfelt DW, Puzstai L, Moulder SL, Lang JE, Viscusi RK, Euhus DM, Haley BB, Khan QJ, Wood WC, Melisko M, Schwab R, Helsten T, Lyandres J, Davis SE, Hirst GL, Sanil A, Esserman LJ, Berry DA, I-SPY 2 Investigators *N Engl J Med.* 2016;375(1):11.
 51. NSABP FB-7: A phase II randomized trial evaluating neoadjuvant therapy with weekly paclitaxel (P) plus neratinib (N) Jacobs SA, Robidoux A, Garcia JMP, Abraham J *Cancer Res.* 2015;75S:SABCS #PD5.
 52. Pathological response and predictive role of tumour-infiltrating lymphocytes in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant pyrotinib plus trastuzumab and chemotherapy (Panphila): a multicentre phase 2 trial. Liu Z, Wang C, Chen X, Zhu J, Sun X, Xia Q, Lu Z, Qiao J, Zhou Y, Wang H, Wang Y, Yan M *Eur J Cancer.* 2022;165:157. Epub 2022 Feb 27.
 53. De-Escalation Strategies in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Early Breast Cancer (BC): Final Analysis of the West German Study Group Adjuvant Dynamic Marker-Adjusted Personalized Therapy Trial Optimizing Risk Assessment and Therapy Response Prediction in Early BC HER2- and Hormone Receptor-Positive Phase II Randomized Trial-Efficacy, Safety, and Predictive Markers for 12 Weeks of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine With or Without Endocrine Therapy (ET) Versus Trastuzumab Plus ET. Harbeck N, Gluz O, Christgen M, Kates RE, Braun M, Küemmel S, Schumacher C, Potenberg J, Kraemer S, Kleine-Tebbe A, Augustin D, Aktas B, Forstbauer H, Tio J, von Schumann R, Liedtke C, Grischke EM, Schumacher J, Wuerstlein R, Kreipe HH, Nitz UA *J Clin Oncol.* 2017;35(26):3046. Epub 2017 Jul 6.
 54. Efficacy of T-DM1+pertuzumab over standard therapy for HER2+ breast cancer: Results from the neoadjuvant I-SPY 2 TRIAL DeMichele AM, Moulder S, Buxton M, et al *Cancer Res.* 2016;76S:AACR #CT042.
 55. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Beckmann MW, Afenjar K, Fresco R, Helms HJ, Xu J, Lin YG, Sparano J, Slamon D *Lancet Oncol.* 2018;19(1):115. Epub 2017 Nov 23.
 56. Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Three-Year Outcomes From the Phase III KRISTINE Study. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang CS, Harbeck N, Valero V, Stroyakovskiy D, Wildiers H, Campone M, Boileau JF, Fasching PA, Afenjar K, Spera G, Lopez-Valverde V, Song C, Trask P, Boulet T,

- Sparano JA, Symmans WF, Thompson AM, Slamon DJ Clin Oncol. 2019;37(25):2206. Epub 2019 Jun 3.
57. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/breast-cancer/early-breast-cancer>
 58. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/breast-cancer/early-breast-cancer>
 59. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf
 60. <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-014-0456-0>
 61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223479/>
 62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413379/>
 63. <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-grade>

GALVOJUMS

Es, Oļesja Grigorjeva, ar parakstu apliecinu, ka pētnieciskais darbs ir izstrādāts patstāvīgi. Par izmantotiem informācijas avotiem ir dotas atsauces. Šis darbs nekad nav ticis publicēts.

_____/_____
(rezidenta paraksts) (vārds, uzvārds)

2023. gada ____ .jūlijā