



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЯ



КЛИНИКА ПО ХИРУРГИЯ „ПРОФ. Д-Р АЛЕКСАНДЪР СТАНИШЕВ“

УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“ ЕАД

Д-р Цветан Иванов Попов

**„СЪВРЕМЕННИ ХИРУРГИЧНИ ПОДХОДИ, БИОМАРКЕРИ
И КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДАТА“**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“

Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление 7.1. Медицина

Докторска програма „Обща хирургия“

Научен ръководител:

Проф. д-р Свилен Иванов Маслянков, дм

София

2025

Специални благодарности:

На научния ми ръководител **Проф. д-р Свилен Маслянков**, дм за безценните съвети, подкрепата и градивните критики, които ме държат в тонус и ме стимулират да се усъвършенствам всеки ден!

На ръководителя на специализацията ми **Проф. д-р Манол Соколов**, дм за доверието, напътствията и професионалната подкрепа през целия ход на моето обучение!

На **Гл. ас. д-р Васил Павлов**, дм и **Гл. ас. д-р Ангел Арабаджиев**, дм за насоките, непрестанната мотивация и добрия професионален пример!

На **Проф. д-р Снежина Михайлова Кандиларова**, дм от Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД за съдействието по реализиране на научноизследователския ми проект!

На **Доц. Мирчо Вуков** за съдействието при статистическата обработка на данните!

На **Д-р Моника Иванова** от Клиника на анестезиология и интензивно лечение, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД за разбирането и безусловната подкрепа!

Посвещавам настоящия дисертационен труд на **Майка ми и Баща ми!**

Съдържание

I. Въведение	10
II. Литературен обзор	11
2.1. Исторически данни и еволюция на хирургичното лечение на карцинома на гърдата	11
2.2. Епидемиология на КГ	16
2.2.1. Съвременни епидемиологични тенденции в световен мащаб	16
2.2.2. Тенденции в епидемиологията на КГ в България	20
3. Съвременни диагностични методи и биомаркери	23
3.1. Диагностични методи	23
3.1.1. Образни методи	23
3.1.2. Инвазивни методи	24
3.2. Биомаркери	25
3.2.1. Семафорини	28
3.2.1.1. Обща характеристика	28
3.2.1.2. Семафорини и туморна микросреда при КГ	30
3.2.1.3. Семафорин 4С	31
4. Съвременни хирургични подходи	33
4.1. Роля на модифицираната радикална мастектомия и органосъхраняващите операции в съвременното хирургично лечение на КГ.....	33
4.2. Онкопластична хирургия	36

4.2.1. Субкутанна мастектомия с имплант-базирана реконструкция	37
4.2.2. Автоложна реконструкция	40
4.3. Съвременни тенденции в обема на лимфна дисекция	40
4.4. Следоперативни усложнения при онкопластичната хирургия	44
4.4.1. Ранни усложнения	44
4.4.2. Късни усложнения	45
5. Качество на живот при пациенти с карцином на гърдата	50
III. Цел и задачи	55
IV. Материали и методи. Дизайн на проучванията.	56
4.1. Материали	56
4.1.1. Първа и втора задача	56
4.1.2. Трета и четвърта задача	57
4.1.3. Пета, шеста и седма задача	59
4.2. Методи	63
4.2.1. Първа и втора задача	63
4.2.2. Трета и четвърта задача	72
4.2.3. Пета, шеста и седма задача	75
4.2.4. Статистически методи	78
V. Собствени проучвания. Резултати и обсъждане	81
5.1. Задача I: Да се проучат хирургичните тенденции при КГ и онкологичната безопасност на онкопластичния подход	81
5.1.1. Резултати	81

5.1.2. Обсъждане	84
5.2. Задача II: Да се изследва връзката между индивидуални, клинични и хистологични характеристики на пациенти с КГ и честотата на положителни резекционни линии	87
5.2.1. Резултати	87
5.2.2. Обсъждане	108
5.3. Задача III: Да се изследва връзката между индивидуални и социално-демографски характеристики и качеството на живот след оперативна интервенция по повод КГ	110
5.3.1. Резултати	110
5.3.2. Обсъждане	116
5.4. Задача IV: Да се оцени качеството на живот при пациенти с КГ спрямо хирургичния подход и различни клинични характеристики	118
5.4.1. Резултати	118
5.4.2. Обсъждане	123
5.5. Задача V: Да се проучи прогностичната стойност на серумния SEMA4C при пациенти с КГ	126
5.5.1. Резултати	126
5.5.2. Обсъждане	131
5.6. Задача VI: Да се проучи ролята на SEMA4C при оценка на отговора от хирургичното лечение при пациенти с КГ	133
5.6.1. Резултати	133
5.6.2. Обсъждане	136

5.7. Задача VII: Да се изследват серумните стойности на SEMA4C при различни кохорти и да се анализира диагностичната стойност на биомаркера	138
5.7.1. Резултати	138
5.7.2. Обсъждане	152
VI. Заключение	154
VII. Основни изводи	155
VIII. Приноси	156
7.1. Приноси с оригинален характер	156
7.2. Приноси с научно-практически характер	157
7.3. Приноси с научно-теоретичен характер	157
7.4. Приноси с потвърдителен характер	157
IX. Препоръки	158
X. Списък с научни публикации, свързани с дисертационния труд ...	159
XI. Списък на участия в научни форуми и проекти, свързани с дисертационния труд	160
XII. Приложения	162
XIII. Библиография	168

Използвани съкращения:

AJCC – American Joint Committee on Cancer

BIA-ALCL – анапластичен едроклетъчен лимфом, свързан с гръдна имплантация

ELISA – ензимно-свързан имуносорбентен анализ

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ER – рецептор за естроген

HER2 – human epidermal growth factor receptor 2

LV – лимфоваскуларна инвазия

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NPV – отрицателна предсказваща стойност

PgR – рецептор на прогестерон

Pn – перинеурална инвазия

PPV – позитивна предсказваща стойност

ROC – Receiver Operating Characteristic

SEMA4C – Семафорин 4C

СПЕКТ – еднофотонна емисионна компютърна томография

АГР – автоложна гръдна реконструкция

АДЛВ – аксиларна дисекция на лимфни възли

АзМ – ареола-запазваща мастектомия

АЛВ – аксиларни лимфни възли

АЛТ – адювантна лъчетерапия

АМК – ареоломамиларен комплекс

БГИ – болест на гръдните импланти

БП – бъдеща перспектива

ГССт – груба средна стойност

ДЗГ – доброкачествени заболявания на гърдата

ДИБ – дебелоиглена биопсия

Ел – елемент

ЕС – Европейски съюз

ЕФ – емоционално функциониране

ЗОКЖ – здравно-обусловено качество на живот

ИБГР – имплант-базирана гръдна реконструкция

ИЦГ – индоцианин грийн

ИЧР – индекс на човешко развитие

КГ – карцином на гърдата

КГМ – карцином на гърдата при мъже

КЕ – квадрантектомия

КЖ – качество на живот

КЗМ – кожа-запазваща мастектомия

КК – капсулна контрактура

КРК – колоректален карцином

КС – кожни симптоми

КТ – компютърна томография

КФ – когнитивно функциониране

ЛВ – лимфни възли

ЛЕ – лъмпектомия

ЛР – локален рецидив

ЛТ – лъчетерапия

МРМ – модифицирана радикална мастектомия

МРТ – магнитно-резонансна томография

НРР – Национален раков регистър

НСЛТ – неoadювантна системна лекарствена терапия

ОПТ – онкопластични техники

ОПХ – онкопластична хирургия

ПВВ – представа за външен вид

ПЕТ – позитронно-емисионна томография

ППО – пълен патологичен отговор

ПРЛ – положителни резекционни линии

РФ – ролево функциониране

СДЛВ – сентинелна дисекция на лимфни възли

СЕТ – симптоми, свързани с провеждането на ендокринна терапия

СеФ – сексуално функциониране

СЗО – Световна Здравна
Организация

СЛТ – системна лекарствена
терапия

СОД – следоперативен ден

СОП – следоперативен период

СРСТ – странични реакции,
свързани със системната терапия

ССГ – симптоми, свързани с
гърдата

ССЕТ – сексуални симптоми,
свързани с ендокринна терапия

ССР – симптоми, свързани с
ръката

СУ – сексуално удоволствие

СФ – социално функциониране

ТАБ – тънкоиглена аспирационна
биопсия

ТАМ – тумор-асоциирани
макрофаги

ТМС – туморна микросреда

ТНКГ – тройно негативен
карцином на гърдата

УГ – удовлетворение от вида на
гърдата

ФФ – физическо функциониране

ХТ – химиотерапия

I. Въведение

Карциномът на гърдата (КГ) е най-често диагностицираното онкологично заболяване при жените и водеща причина за смъртност, дължаща се на злокачествени заболявания в света.

През последните десетилетия подходът към КГ претърпя значителна трансформация от предимно емпирична област към такава, базирана на доказателства, което неминуемо подобри клиничните резултати. Значителният напредък в молекулярната биология и системната лекарствена терапия (СЛТ) в синергия с усъвършенстването на хирургичните методи, сформираха една мултидисциплинарна палитра от възможности, осигуряваща прецизно и индивидуализирано лечение при КГ.

Наблюдаваният удължен свободен от рецидив и метастази период и подобрената общата преживяемост, поставиха акцент върху подробно изследване и стремеж към максимално възстановяване на качеството на живот (КЖ) на пациентите с КГ. Съвременните тенденции за т. нар. хирургична деескалация, в комплекс с по-детайлното разбиране на онкологичната безопасност, доведоха до минимализиране на хирургичната травма и следоперативни усложнения, което се обективизира и с повишаване на здравно-обусловеното КЖ (ЗОКЖ).

II. Литературен обзор

2.1. Исторически данни и еволюция на хирургичното лечение на КГ

КГ е древно заболяване, което присъства в почти всеки документиран епохален период. Историята му обхваща хилядолетия и демонстрира развитието и еволюцията на медицинските разбирания и познания, отразявайки значителния напредък в науката и подобренията в терапевтичните стратегии.

Древноегипетският папирус на Edwin Smith (3000-2500 г. пр. Хр.) се счита за най-старият хирургичен документ, в който фигурират описания на тумори на гърдата и приложението на методът на обгаряне (каутеризация) като средство на лечение [1-4]. В записи от Индия датиращи от 2000 г. пр. Хр. се споменава за лечение на КГ с хирургична ексцизия, каутеризация и арсенова смес [5,6]. В древна Гърция Хипократ (460-370 пр. Хр.) развива приеманата в продължение на векове „хуморална теория в медицината“, която разглежда КГ като системно заболяване, вследствие на излишък на „черна жлъчка“ [3,7,8]. В негови записки се открива твърдение, че малките тумори трябва да се оставят без лечение, тъй като в противен случай се ускорява настъпването на смърт [9]. Като привърженик на постулата на Хипократ, Гален от Пергам (129-226 г. сл. Хр.) обръща внимание на предполагаемите карциногенни ефекти на „черната жлъчка“ и препоръчва диета, прочистване и извършването на en block екстирпация на тумора в здраво (по типа на лъмпектомия) [3,4,10].

До XV век през периода на т.нар. „тъмни векове“, медицинският прогрес е бил неразривно преплетен с възникналите религиозни философии, като не се отчита съществена динамика в развитието на лечението на КГ [6,11]. Църковните събори в Реймс (1131 г.) и Тур (1163 г.) отричат и забраняват изучаването и практикуването на хирургията на гърда

[3]. Независимо от това има данни за личности като Уилиам от Саличето (1210-1277) и Ланфранк от Милано (1250–1315), които извършвали операции при тумори на гърдата [12].

През периода на Ренесанса Andreas Vesalius (1514-1564) допринася за развитието на анатомията като наука и препоръчва локална ексцизия при тумори на гърдата. Ambrose Paré (1510-1590) първи забелязва и описва „подуването“ на аксиларните „жлези“ при напреднали случаи на КГ [3,6]. Michael Severtus (1509-1553) за първи път представя концепцията за модерната мастектомия, като първи предлага извършването на аксиларна дисекция на лимфните възли (АДЛВ) и отстраняване на част от пекторалните мускули [3,12,13]. През XVI и XVII век са конструирани различни инструменти за много бърза ампутация на гърдата, които в следствие са изоставени, поради прекаленото обезобразяване и значителните нива на морбидитет и смъртност [3,6,13]. Откриването и описването на лимфната система като интегрирана система в човешкото тяло от Olof Rudbeck (1630-1708) през 1652 г. дава основание на редица учени да оспорят „хуморалната теория“ [14]. През XVIII век значителен принос за картографирането на лимфната система имат учените Pieter Camper (1722-1789) и Paolo Mascagni (1755-1815), които описват вътрешните мамарни и пекторални лимфни възли [3,15]. През 1757 год. френският хирург Henri Le Dran (1685-1770) докладва, че КГ е локално заболяване, което прогресира на етапи с последващо разпространение в лимфните възли и циркулацията [5,16]. Французинът Jean Louis Petit (1654-1750) предлага en bloc резекция на туморната формация с част от гърдата (със запазване на зърното и кожата при възможност) и всички увеличени лимфни възли, пекторалната фасция и част от пекторалния мускул, ако е засегнат [4,17]. Извършването на мастектомии е било разпространено в

началото на XVII век, но липсата на обща анестезия и високите нива на смъртност ограничават приложението им до края на века [3,6].

През XIX век се бележи нова ера в областта на хирургията с въвеждането на общата анестезия през 1846 г., концепцията за антисептиката през 1867 г. от Joseph Lister (1827–1912) и развитието на микроскопията от Rudolf Virchow (1821–1902) [11,13]. Независимо от това, използвайки растителна отвара, японският хирург Seishu Hanaoka извършва първата в света операция (мастектомия) под обща анестезия през 1804 г. [18]. Joseph Pancoast (1805-1882) подчертава необходимостта от en bloc резекция на гърдата и инфилтрираните лимфни възли [19]. Основни заключения на английският хирург Charles Moore (1821–1870) включват извършването на внимателна екстирпация на цялата гърда (с избягване на рязане през тумора) и всички засегнати съседни тъкани [20,21]. В Германия, Richard von Volkmann (1830–1889) и неговият ученик Lothar Heidenhain (1860–1940), също привърженици на радикалните операции, потвърждават значението на ексцизията на пекторалните мускули и фасция [20,22]. Ernst Küster (1839–1930) предлага рутинното извършване на АДЛВ при мастектомия през 1883 г. [23].

В класическата радикална мастектомия на Холстед са имплементирани в известна степен техниките на Moore, Küster, Volkmann и Heidenhain. Извършена е за първи път през 1882 г. от Уилиам Стюарт Холстед (1852–1922) в Болница „Джон Хопкинс“, Балтимор [2,4,24]. През 1894 г. той публикува забележителен научен труд с обнадеждаващи резултати при 50 пациенти с рак на гърдата, оперирани по предложената от него методика. Обемът на операцията включвал последователно премахване на цялата гърда, m. pectoralis major и регионалните лимфни структури [25]. Холстед докладва изключително ниска честота на локални рецидиви (ЛР) от 6%, съответстващо на 18% при сегашната дефиниция за

ЛР [6,25]. В Европа, където по това време се практикувала мастектомията по метода на von Volkmann, при която се отстранявали само повърхностните фибри на *m. pectoralis major*, нивата на ЛР варирали между 50-80% [20]. Независимо от Холстед, Уили Мейер (1858-1932) от Ню Йорк публикува собствена оперативна техника, сходна с описаната от Холстед, с основна разлика в допълнително премахване на *m. pectoralis minor* [26]. Докато Холстед извършвал остра дисекция със скалпел и рутинно присаждал кожа, за да покрие оперативния дефект, Мейер дисектирал по тъп начин с ножица за двойно по-кратко време и прецизирал кожните ламба, осигурявайки пълно затваряне на оперативната рана [4]. През следващите години, научната работа на Холстед продължила да се развива, като в следващите си публикации от 1898 г. и 1907 г. той приема някои оперативни елементи от Мейер (като премахването на *m. pectoralis minor*) и допълнително описва още по-разширени дисекции на фасциите на *m. rectus abdominis*, *m. serratus anterior*, *m. subscapularis*, *m. latissimus dorsi*, *m. teres major* [2,27,28]. При период на проследяване от 10 години се регистрира само 12% преживяемост при пациентите на Холстед, което подчертава основно ползата от радикалната мастектомия за намаляване честотата на локалните рецидиви [6].

През следващите десетилетия се включват различни по-радикални нюанси (дисекция на вътрешни мамарни, супраклавикуларни и медиастинални лимфни възли) в обема на радикалната мастектомия, като не се доказва ползата им по отношение на преживяемостта [29]. През 1948 г. Patey и Dyson модифицират радикалната мастектомия на Холстед, запазвайки големия пекторален мускул [2,30]. През същата година, Robert McWhirter публикува доклад, който бележи началото на прехода към органосъхраняващи операции на гърдата. Данните му показват 62% 5-годишна преживяемост при пациенти лекувани с обикновена мастектомия

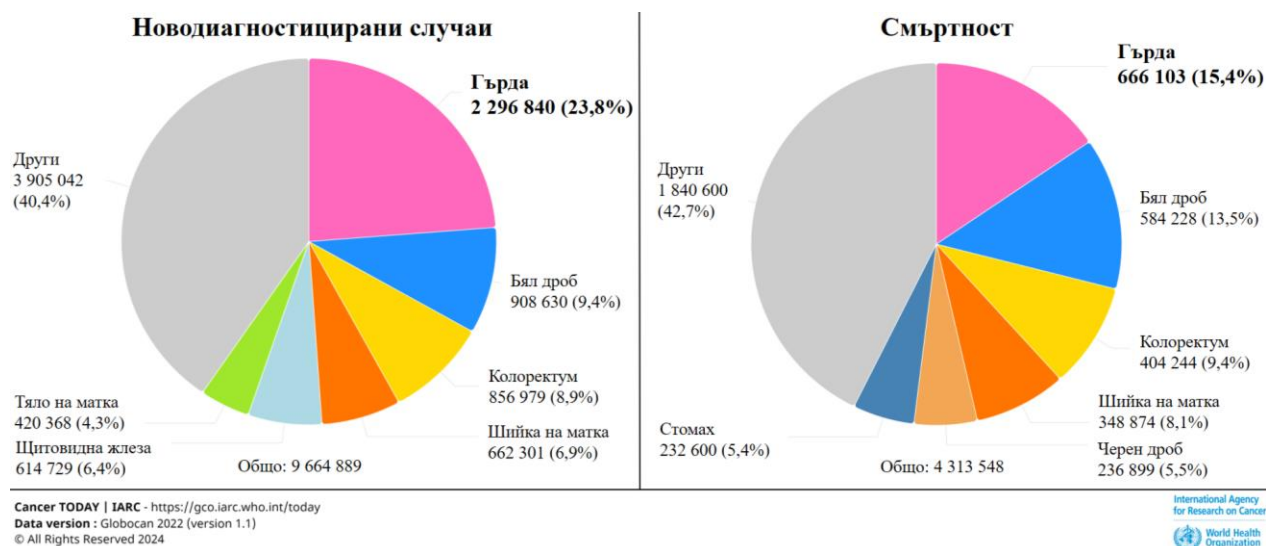
с последваща лъчетерапия (ЛТ), еквивалентно на преживяемостта при стандартната радикална мастектомия [31]. Въпреки това, радикалната мастектомия на Холстед остава най-често извършваната операция до 70-те години на XX век. Съвременната стандартна модифицирана радикална мастектомия (МРМ) е описана от Madden през 1972 г., при която се запазват двата пекторални мускула [32]. През 1981 год. Umberto Veronesi и съавт. от Националния раков институт в Милано публикуват резултати от рандомизирано проучване върху 701 пациенти с ранен КГ, като не се установява разлика в 5-годишната преживяемост между извършването на квадрантектomia с АДЛВ с последваща адювантна ЛТ и радикална мастектомия [33]. Рандомизирано проучване на Fisher и съавт., иницирано през 1976 г., обхващащо 1851 жени с КГ след 25-годишен период на проследяване доказва, че добавянето на адювантна ЛТ след сегментектомия (лъмпектомия) има еквивалентна ефективност с мастектомия [34]. През последните години големи популационни проучвания и мета-анализи подкрепят органосъхраняващия подход при ранен КГ и дори отчитат по-добра дългосрочна преживяемост в сравнение с МРМ [35-40].

През последните десетилетия сферата на КГ претърпя значителна трансформация от предимно емпирична област към такава, базирана на доказателства, което неминуемо подобри клиничните резултати. Значителният прогрес по отношение на системната лекарствена терапия (СЛТ), ЛТ и молекулярната биология, в синергия с хирургичните методи, сформираха една мултидисциплинарна палитра от възможности, осигуряваща прецизно и индивидуализирано лечение при КГ.

2.2. Епидемиология на КГ

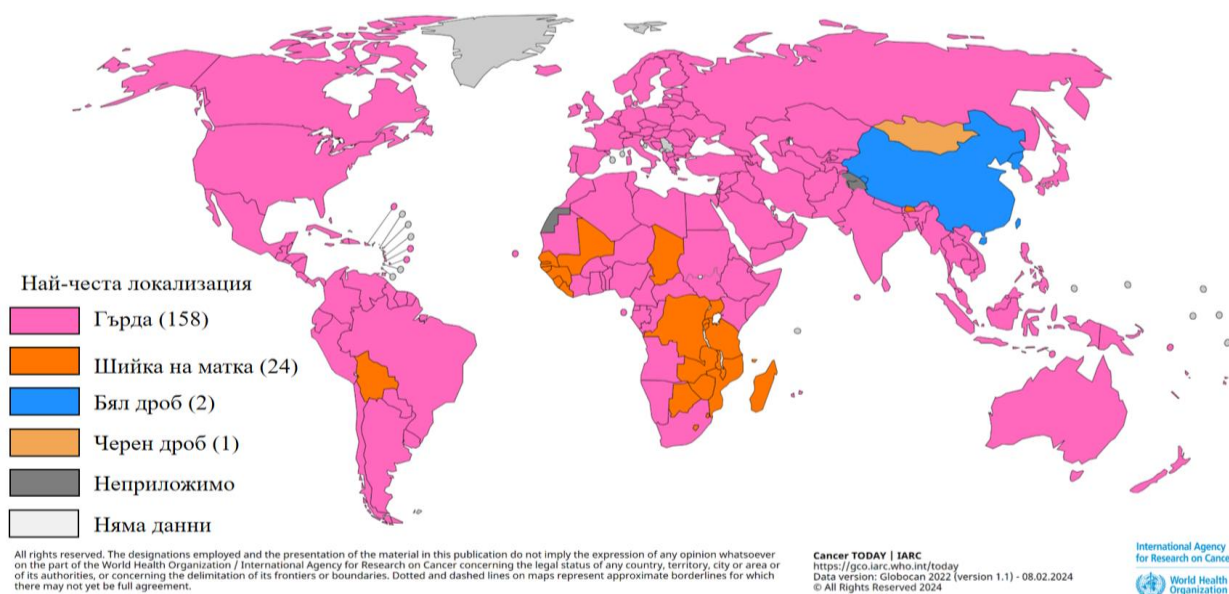
2.2.1. Съвременни епидемиологични тенденции в световен мащаб

Злокачествените заболявания не само представляват бариера за увеличаване продължителността на живота, но също така са свързани със значителни обществени и макроикономически разходи [41]. Според настоящите прогнози, ракът може да стане водеща причина за преждевременна смърт глобално до края на XXI век, задминавайки сърдечно-съдовите заболявания [42,43]. Според данни на Global Cancer Statistics 2022 (GLOBOCAN 2022), комбинирано за двата пола КГ е на второ място (след рак на белия дроб) с 2,3 млн. нови случая през 2022 г. и на четвърто място като причина за смъртност (прибл. 666 хил. смъртни случая), дължаща се на злокачествени заболявания в световен мащаб. При женския пол, КГ е най-честата локализация и водеща причина за карцином-свързан леталитет (**Фигура 1.1.**) [41,44].

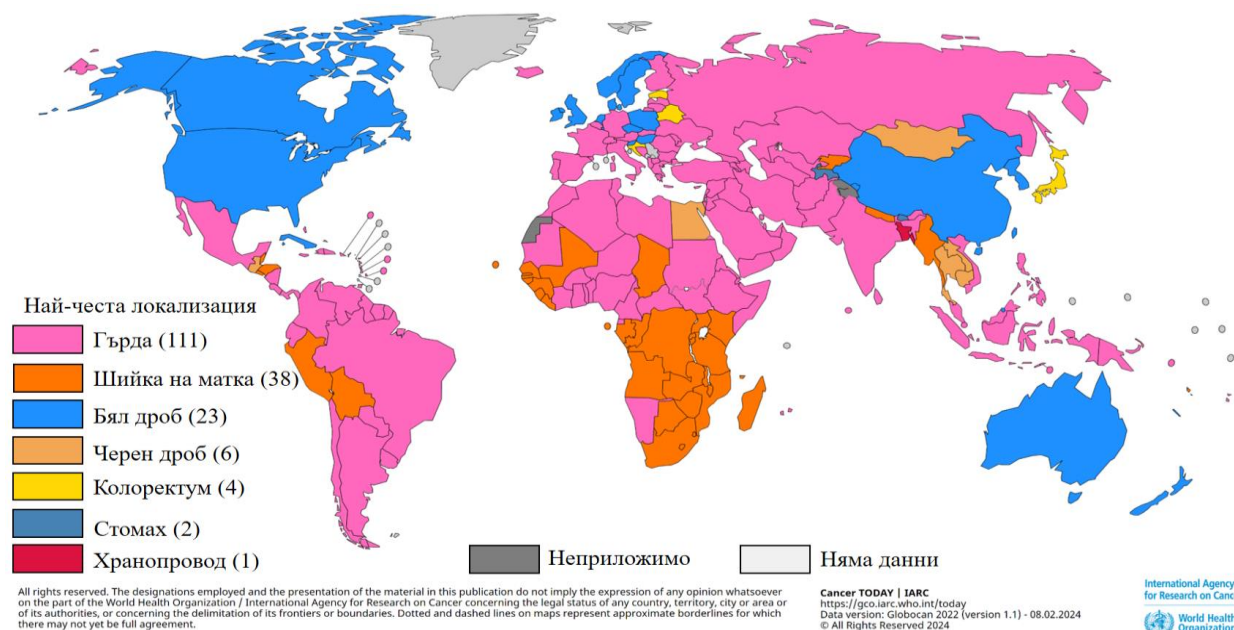


Фигура 1.1. Разпределение на нови и смъртни случаи (по абсолютни стойности) от злокачествени заболявания по локализация за женския пол през 2022 г. в световен мащаб. (Източник: <https://gco.iarc.who.int/today>)

Ретроспективно погледнато се отчита съществена динамика в епидемиологичните тенденции при КГ, като през 1990 г. новите случаи са били значително по-малко – 0,88 млн., както и смъртните – 0,38 млн. [45]. Статистически модели прогнозират, че през 2040 г. ще има 13,3 млн. новодиагностицирани жени с рак (с 44,2% повече в сравнение с 2020 г.) и 7,1 млн. смъртни случаи (с 59,7% повече в сравнение с 2020 г.) [46]. До 2040 г. се предполага, че случаите на КГ ще нарастнат до над 3 млн., а смъртните – до 1 млн. годишно [47]. Глобалната епидемиология на КГ се характеризира със значителни вариации, повлияни от географски, социално-икономически и здравни фактори [41,46,47]. По данни на International Agency for Research on Cancer (IARC) (част от Световната Здравна Организация (СЗО)), КГ е най-често диагностицираното злокачествено заболяване (в 158 държави) и водеща причина за карцином-свързан леталитет (в 111 държави) в глобален мащаб през 2022 г. (Фигури 1.2. и 1.3.) [41,44].

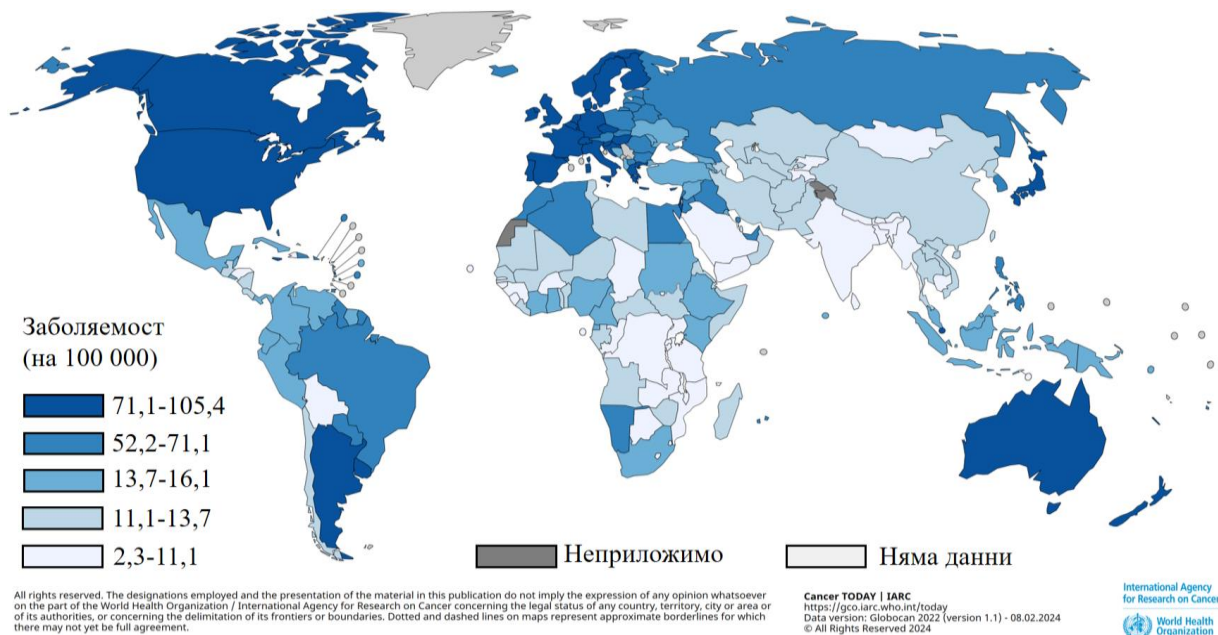


Фигура 1.2. Световна карта представяща най-често диагностицираното злокачествено заболяване при женския пол през 2022 г. във всяка държава. (Източник: <https://gco.iarc.who.int/today>)

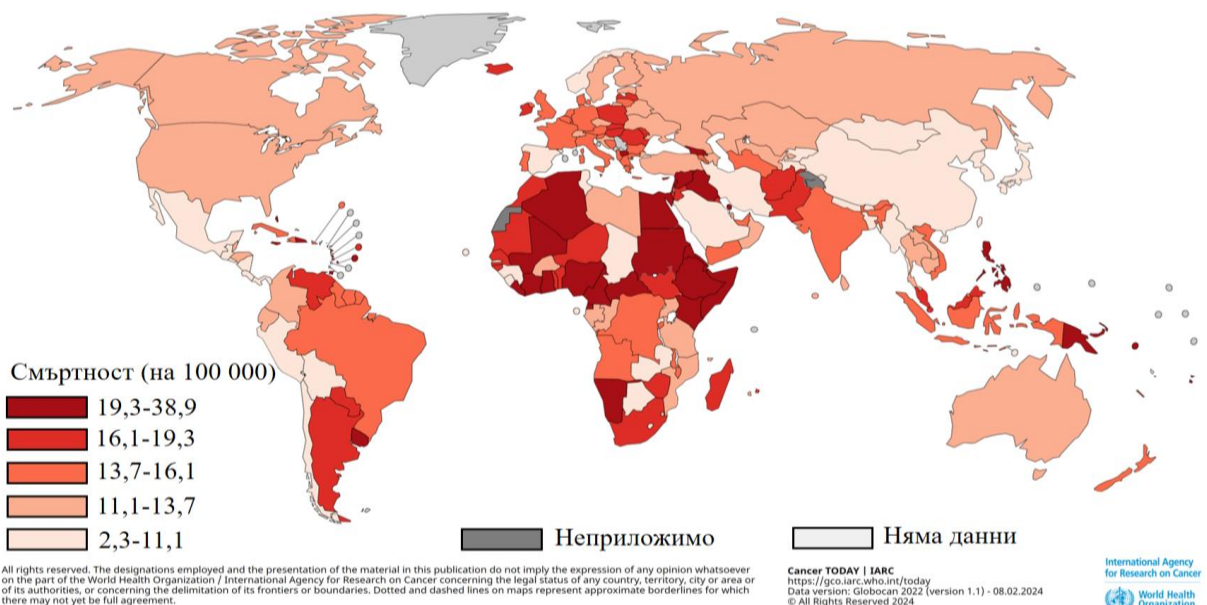


Фигура 1.3. Световна карта представяща най-честата причина за карцином-свързана смъртност при женския пол през 2022 г. във всяка държава. (Източник: <https://gco.iarc.who.int/today>)

Прави впечатление, че честотата на КГ показва силна корелация с индекса на човешко развитие (ИЧР) – комплексен показател за сравнение между страните, включващ продължителност на живота, образование и благосъстояние [48]. Най-високи нива на заболяемост се наблюдават в регионите с висок ИЧР – Австралия-Нова Зеландия (100,3 на 100 000), Северна Америка, Северна и Западна Европа, контрастиращо с по-ниска смъртност в резултат на внедряването на ефективни скринингови програми и по-усъвършенстваните здравна система и инфраструктура, подобряващи ранната диагностика и лечение (**Фигури 1.4. и 1.5.**) [41,44,49,50]. Най-малко новодиагностицирани случаи се регистрират в Централна Африка и Източно-централна Азия (26,7 на 100 000), предимно в държави с нисък ИЧР, които от своя страна са изправени пред нарастваща заболяемост от КГ и висок карцином-свързан леталитет, вследствие на недостатъчни ресурси, късна диагноза и ограничен достъп до здравеопазване (**Фигури 1.4. и 1.5.**) [41,44,51].



Фигура 1.4. Стандартизирана заболяемост от КГ в световен мащаб.
(Източник: <https://gco.iarc.who.int/today>)



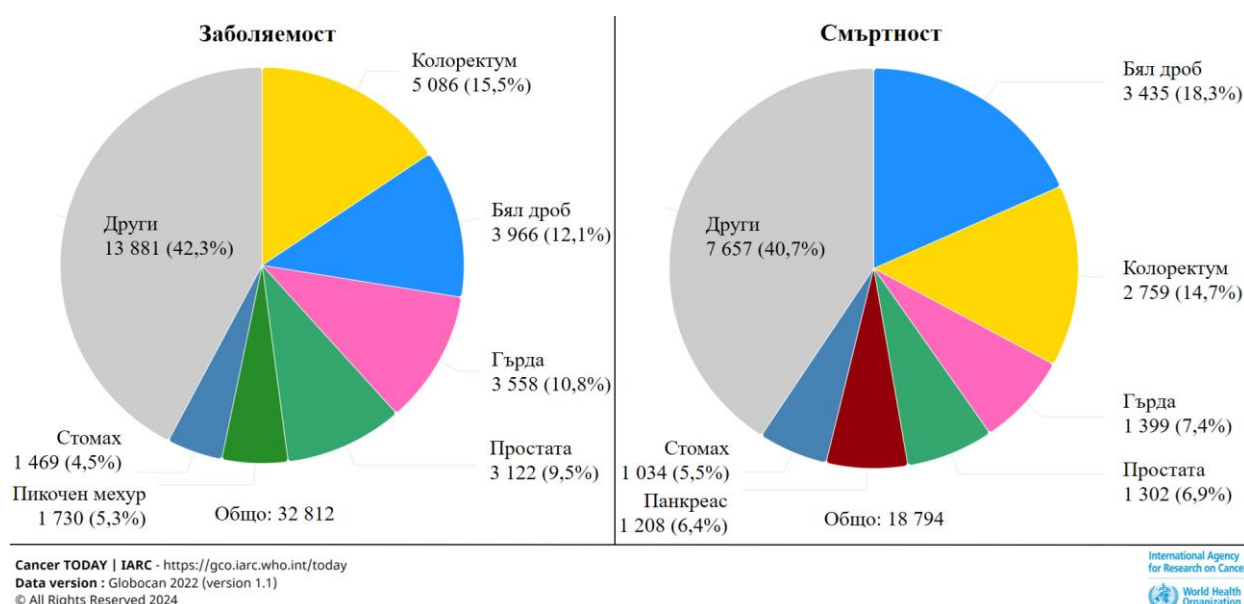
Фигура 1.5. Стандартизирана смъртност от КГ в световен мащаб.
(Източник: <https://gco.iarc.who.int/today>)

Здравната политика в областта на общественото здравеопазване е от фундаментално значение в контекста на КГ, особено в страните с ниски и средни доходи. Проактивното планиране, оптималното разпределение на ресурси и изграждането на ефективни стратегии за превенция, ранна

диагноза и достъп до съвременно лечение са от решаващо значение за справяне с нарастващото бреме от КГ в световен мащаб [45,52].

2.2.2. Тенденции в епидемиологията на КГ в България

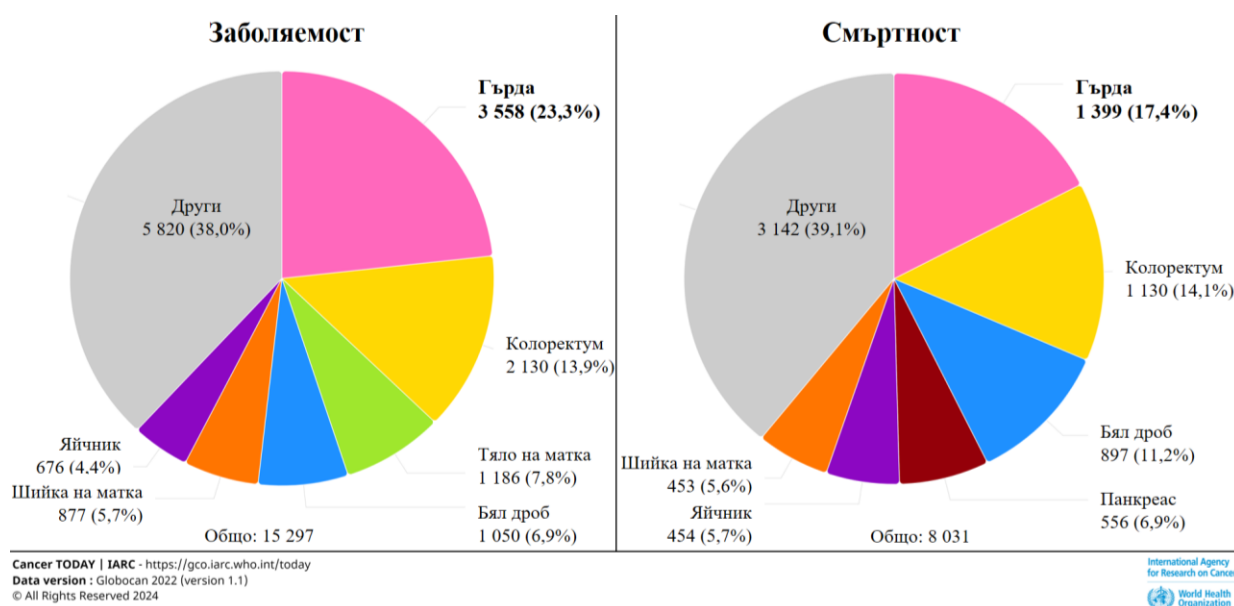
Заболяемостта от злокачествени заболявания в България се е удвоила за периода от 1980 г. (232,7 на 100 000) до 2015 г. (447,2 на 100 000) [53]. КГ се нарежда на трето място по заболяемост и смъртност комбинирано за двата пола след колоректалния карцином (КРК) и рака на белия дроб (Фигура 1.6.) [44,54].



Фигура 1.6. Разпределение на заболяемост и смъртност (по абсолютна стойност) комбинирано за двата пола от злокачествени заболявания по локализации в България през 2022 г. (Източник: <https://gco.iarc.who.int/today>)

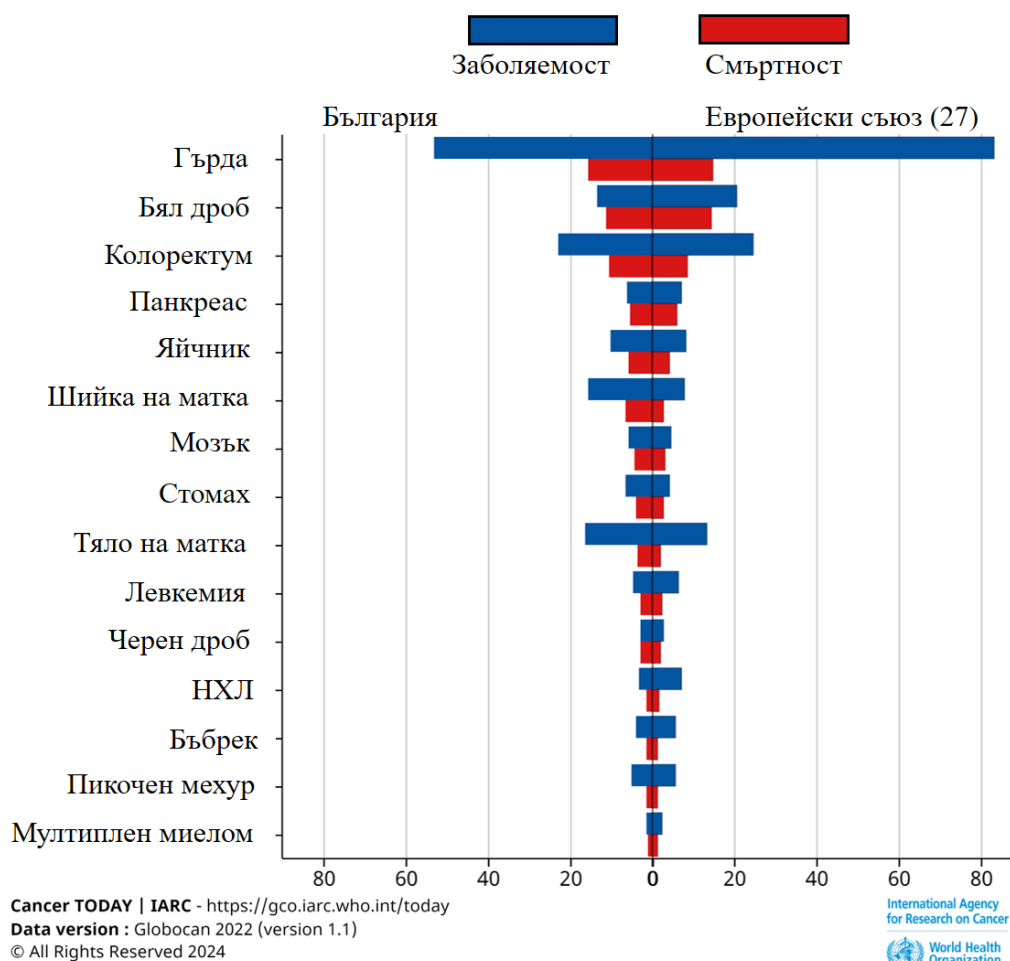
Онкологичната заболяемост в България се регистрира от 1952 г., когато всъщност е създаден Националният раков регистър (НРР) [55,56]. Първоначално отчетената заболяемост е 6,5/100 000 души, като се наблюдава непрекъснато нарастване до 19,6/100 000 души през 1978 г. [55]. За периода от 1980 до 2016 г. според НРР стандартизираната заболяемост (по световен стандарт) на 100 000 жени бележи ръст от 33,8 до 52,7, както и

стандартизираната смъртност от 12,1 до 14,5 [57]. По данни на IARC, КГ е на първо място по заболяемост и смъртност при женския пол в България през 2022 г. (Фигура 1.7.) [44]. В България всяка година се диагностицират над 3500 нови случаи, като 5-годишната преживяемост на пациентите в сравнение с тази в Европа е с поне 10% по-ниска [57,58].



Фигура 1.7. Разпределение на заболяемост и смъртност (по абсолютна стойност) от злокачествени заболявания при женския пол по локализации в България през 2022 г. (Източник: <https://gco.iarc.who.int/today>)

Стандартизираната заболяемост в България (52,8) през 2022 г. е значително по-ниска от регистрираната в Европейския съюз (ЕС) (83,4), докато нивата на смъртност са идентични (15,5 и 14,9 респективно) (Фигура 1.8.) [44].



Фигура 1.8. Стандартизирана заболяемост и смъртност (на 100 000) в България и ЕС от злокачествени заболявания по локализации за 2022 г. (Източник: <https://gco.iarc.who.int/today>)

В над 99% от случаите КГ се среща при женския пол и до 1% – при мъжкия. КГ при мъже (КГМ) е рядко и често пренебрегвано заболяване, като през последните години нарастват разбиранията относно биологичните различия между КГ при мъже и жени, което предполага, че КГМ трябва да се разглежда като отделно заболяване [59,60]. По данни на НРР, за 5-годишен период (2014-2019 г.) са регистрирани 273 мъже с КГ (1,2 на 100 000 мъже фактическа заболяемост). След анализ на данните, впечатление прави по-напреднала възраст (66 г.) и по-авансирания стадий (80% с установени метастази в регионалните ЛВ) при диагноза спрямо женския пол [56,61].

В обобщение, докато заболяемостта от КГ в България нараства, подобренията в ранната детекция и съвременните подходи за лечение значително допринасят за постигането на по-добри клинични резултати. Въпреки това, предизвикателства като неравенството по региони в здравеопазването, както и субоптималното и опортюнистично участие в скрининговите програми трябва да бъдат критично разгледани, тъй като са неизменно свързани с допълнителното подобряване на прогнозата и качеството на живот на пациентите с КГ в България.

3. Съвременни диагностични методи и биомаркери

Наблюдаваната увеличаваща се заболяемост от КГ е неизбежна, но намаляването на смъртността е възможно и осъществима цел. Ранното поставяне на диагноза и адекватното лечение са крайъгълният камък за излекуване от КГ [62,63].

3.1. Диагностични методи

3.1.1. Образни методи

Редица образни методи намират приложение в диагностичния процес при КГ – мамография, ехомамография, магнитно-резонансна томография (МРТ), позитронно-емисионна томография (ПЕТ), компютърна томография (КТ), еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT) и др. Всеки един от тях има известни предимства и недостатъци, като комбинирането им в определени случаи подобрява диагностичния процес [63-65]. Мамографията е най-широко възприетият метод и „златен стандарт“ за скрининг и диагноза при жени над 40-годишна възраст, чието приложение по литературни данни е свързано с намаляване на смъртността с 16-40% при пациентите с КГ [62-64,66-68]. При бременни, кърмещи, млади (<40 години) и симптоматични жени, средство на избор е

ехомамографията, поради високата чувствителност и липсата на йонизираща радиация [63,69-73]. МРТ се характеризира с висока чувствителност и специфичност при инвазивен КГ и намира широко приложение в различни аспекти на диагностично-лечебния процес – скрининг на високорискови популации, мониториране на отговор към неoadювантна системна лекарствена терапия (НСЛТ), оценка на лимфни възли, метастази, окултен КГ и др. [62,64,74,75]. От съществено значение за стадиране на заболяването и идентифициране на допълнителни метастатични лимфни възли е ПЕТ/КТ – високочувствителен метод за детекция на рецидив и далечна дисеминация [76,77].

3.1.2. Инвазивни методи

Извършването на перкутанна дебелоиглена (щанцова) биопсия (ДИБ) под ехографски контрол замени извършването на ексцизионална биопсия и към момента е „златен стандарт“ при установена високорискова лезия на гърдата [73,78-80]. Макар и по-малко травматичен метод, тънкоиглената аспирационна биопсия (ТАБ) има все по-ограничено приложение в клиничната практика, поради недостатъци като по-ниски чувствителност и специфичност в сравнение с ДИБ, невъзможност за хистологично изследване на прогностични биомаркери и трудно разграничаване *in situ* от инвазивен карцином [81,82]. Кардинално предимство на ДИБ е възможността за изследване на имунохистохимичните биомаркери, на които се базира молекулярната класификация на КГ [82,83]. Известно е, че диагностичната стойност на ДИБ нараства с броя събрани тъканни материали (ленти) [82]. Рискът от ятрогенна дисеминация на туморни клетки в съседните тъкани при изтегляне на биопсичната игла е дискутиран казус и обект на редица проучвания с противоречиви резултати [84-93]. Maseki и съавт. анализират популация от 4405 пациенти с КГ след ДИБ, като при 133 (3,0%) е доказана дисеминация на туморни клетки. Не се установява

статистически значима разлика в честотата на възникване на ипсилатерален рецидив между пациентите с или без установена ятрогенна дисеминация [84]. Diaz и съавт. представят проучване при 352 жени, при 114 (32%) от които е установена туморна дисеминация по хода на биопсичната игла. При стратификация на резултатите според интервала между биопсията и операцията, неопластични клетки в игления ход са констатирани при 42% от пациентите претърпяли хирургично лечение до 15 дни след биопсията, сравнено с 15% при оперирани индивиди след повече от 28 дни след биопсия. Докладваната количествена редукция на неопластичните клетки с времето би могло да се интерпретира с невъзможността за оцеляване на клетките, вследствие апоптоза или естествен имунен клирънс [85]. Серия от проучвания не докладват увеличение на честотата на локалните рецидиви и разлика в преживяемостта при пациенти с КГ след проведена ДИБ [90-92].

3.2. Биомаркери

Терминът „биомаркер“ в широк смисъл се отнася до обективно измерим показател за физиологично или патологично състояние на живия организъм. Според СЗО това е всяка измерима субстанция, структура или процес, която може да се повлияе или прогнозира заболяемостта или изхода от дадено заболяване. Агенцията за контрол на храните и лекарствата на САЩ (FDA) и Националните институти по здравеопазване (NIH) разделят биомаркерите на седем основни вида според ролята им в клиничната практика [95-101]:

- 1) Диагностични – за детекция или потвърждение на заболяване или негов подтип (Breast Imaging-Reporting and Data System (BI-RADS), имунохистохимични биомаркери)
- 2) Прогностични – наличието или отсъствието им е свързано с вероятността от клинично събитие, рецидив или прогресия при пациенти с конкретното заболяване, независимо от вида на

провежданото лечение (мутация в гените BRCA1/BRCA2, TNM стадий, степен на диференциация, рецепторен статус)

- 3) Предиктивни – наличието или отсъствието им е свързано с различна преживяемост, в случай на прилагане на конкретен вид лечение (мутациите в BRCA1/BRCA2 и възможността за отговор към поли (аденозин дифосфат-рибоза) полимераза (PARP) инхибитори при напреднал карцином на гърдата и яйчника, вероятността ER и PR позитивните КГ да реагират на ендокринна терапия)
- 4) При проследяване – оценка на статуса на заболяването (размер на тумора чрез образни изследвания)
- 5) Предразположеност – оценка на риска за развитие на определено заболяване при клинично здрави индивиди (BRCA1/BRCA2 мутации като индикатори за повишен риск от развитие на КГ и овариален карцином)
- 6) Оценяващи безопасност – индикиращи наличието на токсичност или неблагоприятен ефект след експозиция на определен агент (серумни нива на креатинин и изчислена скорост на гломерулна филтрация (EGFR) за мониториране на нефротоксичност след приложение на интравенозни контрастни вещества)
- 7) Фармакодинамични – отчитане на биологичен отговор при индивид, който провежда определено лечение (стандартизирана стойност на усвояване (SUV) при ПЕТ/КТ за мониториране на ендокринна терапия при КГ)

Понятието „биомаркер“ може да се прилага при разнообразни биологични характеристики и молекули, произхождащи от редица клинични, лабораторни и образни изследвания, в зависимост от конкретната биомедицинска област [95]. Например, радиологичните

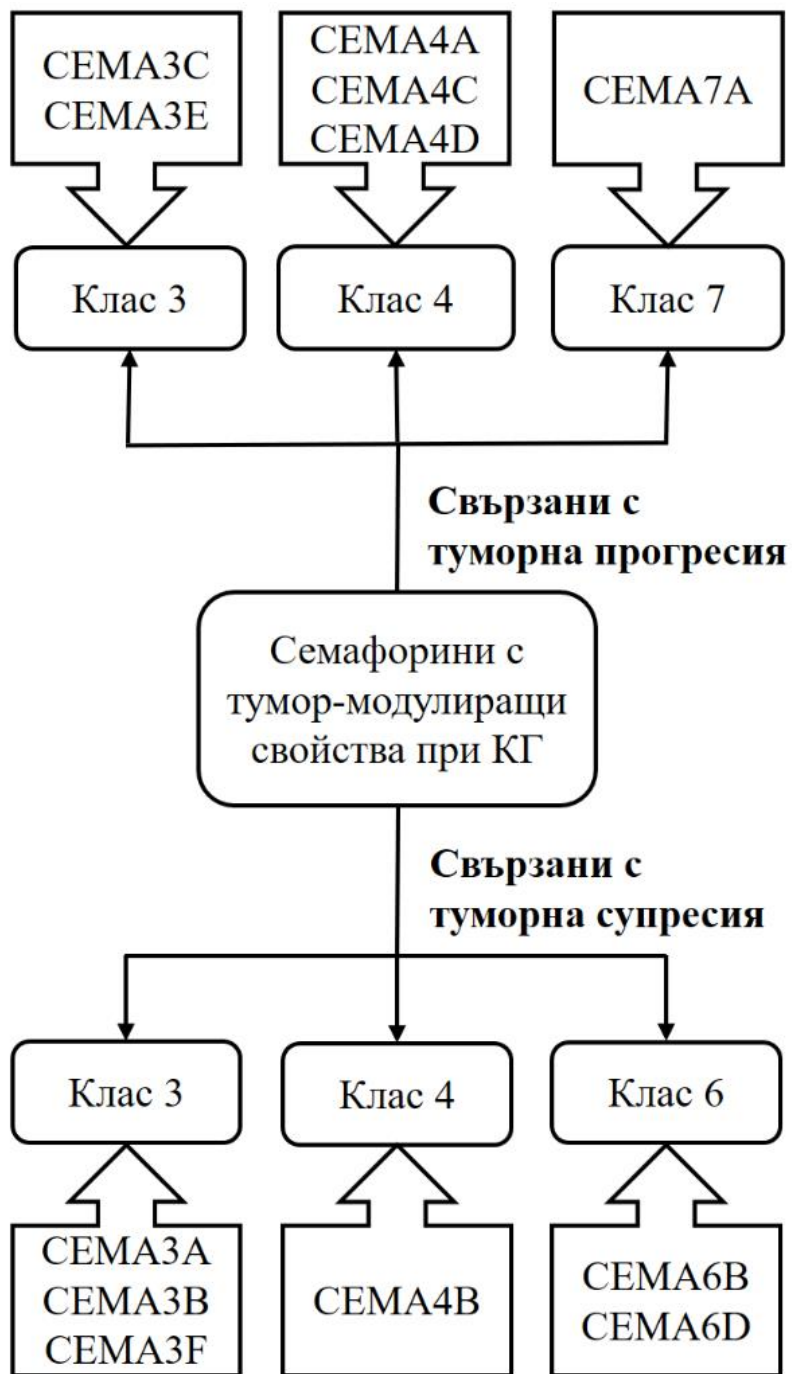
находки и данни могат да бъдат обединени под термина „образни биомаркери“ и разделени на количествени (SUV_{max} , линейни и обемни измервания), качествени (BI-RADS) и ординални (степен на фоново усилване на паренхима). Те предоставят ценна информация за биологията на тумора, прогнозата и терапевтичния отговор [95,102,103]. Такъв пример е корелацията между различните молекулярни субтипове КГ със специфични образни характеристики на МРТ [104,105].

През последните години сме свидетели на дълбока трансформация в прогнозата на КГ (особено в метастатичен стадий), главно поради откриването и внедряването на различни биомаркери в клиничната практика и развитието на прицелните терапии [99,106]. Анализът върху ДНК и генната експресия извършен от Perou и съавт. през 2000 год. доведе до съществена промяна в таксономията на рака на гърдата [107]. Понастоящем съществуват четири основни молекулярни субтипа (Луминален А, Луминален Б, HER2-свърхекспресиращ и тройно негативен КГ (ТНКГ)), като всеки отразява биологичното разнообразие на КГ и се отличава с различно клинично поведение, прогноза, преживяемост и отговор към лечение [108-111]. Известно е, че молекулярната класификация на КГ се базира на четири основни и утвърдени (класически) имунохистохимични биомаркери – ER, PgR, HER2 и Ki-67 пролиферативен индекс. Редица генетични, серологични и молекулярни биомаркери намират приложение в диагностично-терапевтичния арсенал при КГ [99-101,111]. Глобалното бреме на КГ и напредъкът в молекулярната биология насърчиха непрекъснати интензивни проучвания в изследването и идентифицирането на нови биомаркери.

3.2.1. Семафорини

3.2.1.1. Обща характеристика

Семафорините, първоначално идентифицирани през 90-те години на XX век като филогенетично запазени молекули с роля в развитието на нервната система, съставляват семейство от екстрацелуларни сигнални протеини [112]. Интензивни проучвания през последните години демонстрират фундаменталните им роли в разнообразни клетъчни и метаболитни процеси от началото на ембриогенезата до хомеостазата на развитите органи системи, както и в патогенезата на органоспецифични заболявания (малигнени, автоимунни, инфекциозни и др.) на нервната, имунната, кардиоваскуларната, респираторната, ендокринната, репродуктивната, чернодробната, реналната, гастроинтестиналната и мускулоскелетната системи [112-116]. Определящата структурна характеристика на всички семафорини е наличието на единичен, богат на цистеин екстрацелуларен домен с ~500 аминокиселини, приемащ форма на β -пропелер със седем плочи, който служи за рецепторно свързване. Въз основа на сходство в структурата, те са подразделени на осем класа (класове 1-7 и клас V), като класове 3-7 са експресирани при хората [108,116-118]. Сигналите на семафорините се медиат главно от плексиновите рецептори, състоящи се от девет трансмембранни рецептора, разделени в четири подсемейства (типове A-D) [119]. Редица проучвания демонстрират и подчертават дуалистичните роли на семафорините при множество малигнени заболявания – не само като активатори и потенциатори, но и като инхибитори на туморния растеж [108,117,120-124]. На **Фигура 1.9.** са представени семафорините, които по литературни данни имат демонстрирана и проучена връзка с КГ [109].



Фигура 1.9. Семафорини свързани с КГ. SEMA – семафорин.

3.2.1.2. Семафорини и туморна микросреда при КГ

Злокачествените тумори на гърдата се състоят от неопластични клетки и заобикаляща строма – т. нар. туморна микросреда (ТМС), която се представя на три основни нива: локално (интратуморно), регионално (в гърдата) и далечно (метастатично) [125]. Всяко ниво е представено от разнообразни клетъчни типове (фибробласти, левкоцити, адипоцити, миоепителни и ендотелни клетки), компоненти (екстрацелуларен матрикс), разтворими фактори (цитокини, хормони, растежни фактори и ензими) и физически свойства (рН и съдържание на кислород). Като сложна мрежа от различни компоненти, туморите отделят много фактори (например семафорини), за да регулират ТМС [124-126]. Има убедителни доказателства, че семафорините и свързаните с тях сигналните пътища участват в поне седем характерни признака на рака: (1) поддържане на пролиферацията, (2) избягване на апоптозата, (3) неоангиогенезата, (4) инвазия и метастазиране, (5) тумор-асоциирано възпаление, (6) модулиране на имунния отговор и (7) регулиране на оксидативния стрес [127-130]. Мембранно-свързаните семафорини и техните рецептори са широко разпространени на повърхността на тумор-инфилтриращите имунни клетки и туморни клетки, като по този начин са способни да модулират имунния отговор между тях в ТМС [130]. Една от основните роли на семафорините е потенциране на миграцията и поляризацията на тумор-асоциираните макрофаги (ТАМ) – високата инфилтрация от ТАМ е свързана с прогресия на заболяването и лоша прогноза [127,130,131]. Дисрегулацията на сигналите свързани със семафорините оказва значително влияние върху различни аспекти от биологията на раковите клетки, като се предполага, че самостоятелно те не могат индуцират туморогенеза, но действат като основни модификатори на туморната прогресия, ангиогенеза и далечна дисеминация [129].

3.2.1.3. Семафорин 4С

Семафорин 4С (SEMA4C) е кардинален трансмембранен протеин, принадлежащ към четвърти клас семафорини [132]. Докладвана е широката му експресия в над 200 тъкани, както и в множество злокачествени тумори, включително на гърда, хранопровод, стомах, колоректум, панкреас, шийка на матка, яйчник, кости, кожа и други [118,120,133-139]. Плексин В2 е идентифициран като специфичен рецептор на SEMA4C [133]. Wei JC и съавт. прилагат *in situ* лазерна микродисекция на лимфни съдове за профилиране на експресията на лимфните ендотелни клетки (ЛЕК) и установяват, че тумор-свързаните ЛЕК не само повишават експресията на мембранно-свързания SEMA4C, но и продуцират разтворим SEMA4C, който има регулиращ ефект върху туморните клетки [140]. Чрез различни сигнални пътища и механизми SEMA4C ремоделира туморната микросреда в имуносупресивна насока, в резултат на което се стимулира неоангиогенезата, лимфангиогенезата, пролиферацията и миграцията на неопластични клетки, потенциращи далечната дисеминация [132,139]. Gurraru и съавт. предоставят последователни доказателства, че увеличени нива на SEMA4C в контекста на КГ са свързани с прогресия на заболяването и повишена метастатична активност. Повишената експресия на SEMA4C при луминален (ER позитивен) КГ е докладвана да води до резистентност към хормонална терапия (тамоксифен), прогресия и метастатични свойства. На базата на експериментални доказателства, блокирането на сигналната ос SEMA4C/Plexin-B2 е свързано със спиране на клетъчния цикъл във фаза G2/M, повишение на тумор-супресорните гени (p53 и p21) и клетъчното стареене, така намалявайки малигнените свойства на неопластичните клетки при КГ [133]. В допълнение, повишената експресия на SEMA4C при КГ е асоциирано с резистентност към паклитаксен-базирана ХТ, докато изчерпването на SEMA4C е докладвано да сенсibiliзира паклитаксел-

резистентните клетки към паклитаксел [141]. Ретроспективно мултицентрично проучване на Wang Y et al. върху 6213 индивиди е единственото налично в световните бази данни до този момент, което проучва серумните нива на SEMA4C като диагностичен биомаркер при КГ. Изследователският екип докладва, че серумните нива на SEMA4C при КГ са статистически значимо по-високи в сравнение със здравата контрола и още 14 вида солидни тумори (КРК, карцином на шийката на матката, карцином на стомаха и др.) ($p < 0,001$). В допълнение, серумните нива на SEMA4C са значително по-ниски след оперативно лечение на КГ в контраст с предоперативните стойности ($p < 0,001$). Докладваните чувствителност, специфичност, положителна предсказваща стойност и отрицателна предсказваща стойност на SEMA4C е 84,4%, 89,9%, 90,9% и 82,9%, контрастиращо с по-ниските докладвани при СА15-3 (52,8%, 61,4%, 56,1% и 56,8%) и СЕА (69,1%, 49,3%, 62,5% и 51,2% съответно) [142].

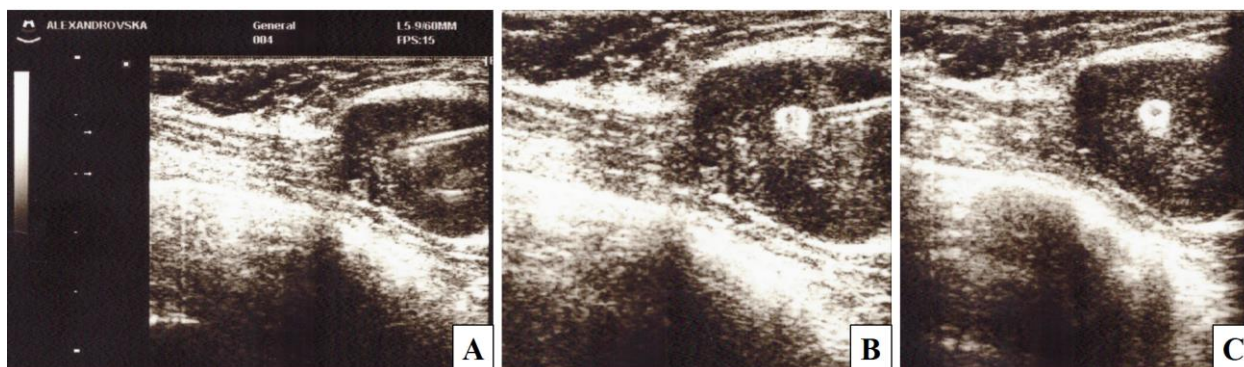
Семафорините са молекули попаднали в спектъра на широки проучвания през последните години. Постигнати са известни успехи в разкриването на многостранните им роли в редица патофизиологични процеси. В частност SEMA4c показва качества като потенциален високочувствителен и високоспецифичен маркер в ранната диагностика и проследяването на пациенти с КГ [109].

4. Съвременни хирургични подходи

4.1. Роля на МРМ и ОСО в съвременното хирургично лечение на КГ

В модерната ера на мултидисциплинарния подход, органосъхраняващите операции (ОСО) с адювантна ЛТ (АЛТ) са утвърден и стандартен метод при ранен КГ, когато е възможно постигането на онкологично адекватни резекционни линии [143]. Редица проучвания и мета-анализи с дълъг период на проследяване потвърждават предимствата на ОСО с АЛТ пред извършването на МРМ по отношение на свободен от заболяване период и обща преживяемост [33-40, 143-150]. Мета-анализ на Houssami и съавт., базиран на 21 проучвания (14 571 пациента с 1026 ЛР), доказва, че постигането на по-широки резекционни линии няма значителна допълнителна полза по отношение на дългосрочния локален контрол на заболяването в сравнение с приетото вече минимално отстояние от тумора на 1 мм [151]. Настоящите препоръки на National Comprehensive Cancer Network (NCCN) за намален обем на премахнатия тъкан около тумора за онкологична адекватност не повишава риска от ЛР, като кардинално условие е постигането на резекционни линии без инфилтрация при инвазивен карцином и >2 mm отстояние от тумора при *in situ* карцином [152]. Освен АЛТ, интраоперативната радиотерапия в областта на туморното ложе намира приложение при ОСО за елиминиране на риска от останали витални туморни клетки. В България, Седлоев и сътр. за първи път провеждат и докладват тази процедура [153]. Съвременни подходи като маркиране на тумора (**Изображение 1.1.**) и приложение на интраоперативната ехография осигуряват прецизиране и навигиране в извършването на хирургичната ексцизия в минимален онкологично адекватен обем. Постигането на пълен патологичен отговор (ППО) (липса на инвазивни и неинвазивни остатъчни туморни клетки в гърдата и/или аксиларните лимфни възли след провеждане на НСЛТ) е доказан фактор за

по-добра дългосрочна преживяемост при пациентите с КГ, особено при HER2-свърхекспресиращи тумори и ТНКГ. Маркирането на тумора след провеждане на ДИБ дава възможност за проследяване на ефекта от НСЛТ и извършване на онкологично радикална операция с минимална деформация на гърдата, особено при постигнат ППО [154-157].



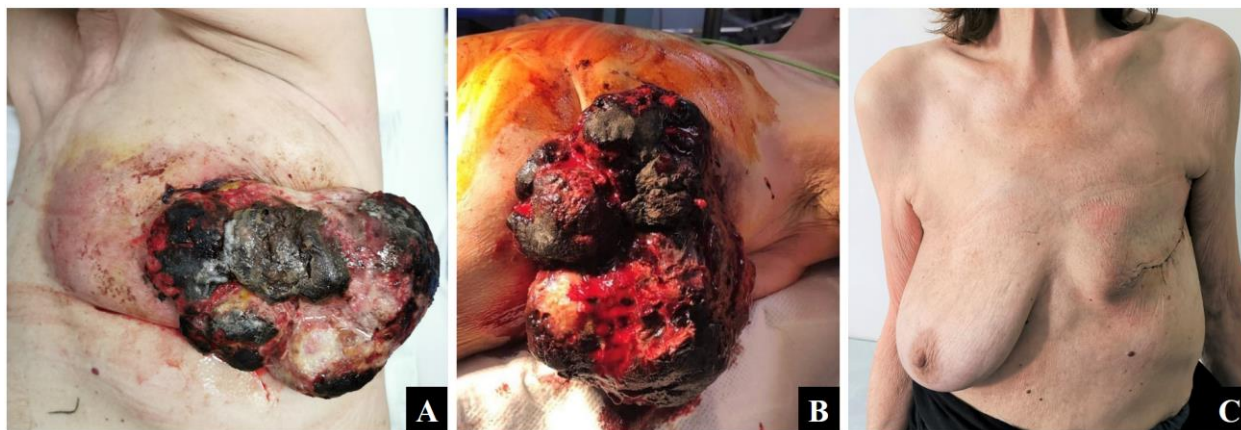
Изображение 1.1. Маркиране на HER2-свърхекспресиращ тумор след ДИБ под ехографски контрол. (Собствен материал)

Независимо от наблюдаваната тенденция за т. нар. хирургична деескалация, мастектомията при определени случаи е показана не само като терапевтичен, но и като риск-намаляващ подход при жени с генетична предизпозиция (BRCA или p53 мутации) или с висок риск от развитие на КГ (>30%) [142]. Съвременните индикации на мастектомия са представени на **Фигура 1.10.** [142,152,158,159]. В извънредни случаи при резистентен на системна терапия, локално-авансирал и екзулцериран КГ с богата васкуларизация и агресивен клиничен ход (напр. метапластичният хистологичен тип) са докладвани случаи на спешна мастектомия по повод остро животозастрашаващо кървене с клинична картина на хеморагичен шок (**Изображение 1.2.**) [160]. Като превантивен метод в планов порядък, приложение намира ендоваскуларният подход, в частност транскатетърната артериална емболизация [161-163].

Напредъкът в онкопластичните техники (ОПТ) и нарастващото приложение на НСЛТ са фактори оказващи директен принос към разширяването на индикациите за органо-съхраняваща хирургия (ОСХ) [142].



Фигура 1.10 Съвременни показания за мастектомия.



Изображение 1.2. Пациентка с метапластичен КГ, провеждаща системна терапия (А), оперирана в спешен порядък (В) поради животозастрашаващо кървене. С – следоперативен период.

4.2. Онкопластична хирургия

Подобрената прогноза при пациенти с КГ поставят акцент и върху козметичния аспект на хирургичното лечение, което претърпява значителни промени и различни модификации през последните десетилетия [44,164]. Въпреки това фундаменталните цели остават неизменени – радикално отстраняване на туморната формация с последващо минимално деформиране на гърдата [165]. Съвременната философия в оперативното лечение на КГ комбинира принципите на хирургичната онкология с тези на пластично-възстановителната хирургия [166]. Werner Audretsch за първи път представя гореспоменатата концепция с термина „онкопластична хирургия“ (ОПХ), която бързо се интегрира в клиничната практика в световен мащаб, поради докладваните по-високи нива на КЖ, изразяващи се в редуциран психологически дистрес от оперативното лечение, подобрени функционални, онкологични и естетични резултати, в сравнение със стандартните ОСО (лъмпектомия, квадрантектomia) и МРМ [167-169]. Повече от 65% от жените с КГ са под 65-годишна възраст, като за междинна възраст се приема 50 години, следователно значителна част от засегнатата популация са млади жени. Това от своя страна акцентира върху

подобряване на естетичните резултати и качеството на живот, както и намаляване на психологичния морбидитет при пациентите [167]. Основните цели на ОПХ не са свързани само с пълна ексцизия на тумора, едновременна реконструкция и удовлетворителен козметичен резултат, но и с подобрена онкологична радикалност. Редица проучвания докладват по-ниска честота на ПРЛ и ЛР, по-малко реексцизии (реоперации) и еквивалентна обща преживяемост в сравнение с ОСО. Тези предимства могат да се обяснят с по-широкия обем на ексцизия, което осигурява локален контрол на заболяването [166,170-181].

ОПХ инкорпорира два основни принципа за ремоделиране на гърдата: 1) разместване на тъкани/обеми (т. нар. volume displacement) – мобилизиране на съседни тъканни ламба (жлезни или кожножлезни), които се транспортират на мястото на дефекта, и 2) заместване на тъкани/обеми (т. нар. volume replacement) – използване на импланти или автоложна тъкан, отдалечена от гърдата (например миокутанно ламбо от областта на *m. latissimus dorsi*), с която се запълва дефекта след резекционния етап от операцията. Друг важен аспект представлява ареоло-мамиларния комплекс (АМК) и неговото отстраняване или запазване. Поради тази причина операциите също могат да се категоризират като АМК-съхраняващи и несъхраняващи [165,167,182].

4.2.1. Субкутанна мастектомия с имплант-базирана реконструкция (ИБГР)

През последните десетилетия се наблюдава промяна в парадигмата в хирургичните подходи при КГ, като все по-широко приложение намират т. нар. консервативни мастектомии – кожа-запазваща (КзМ) и ареола-запазваща (АзМ) (субкутанна) мастектомия. Макар и сходни като техники, АзМ е реалната консервативна иновация, поради съхранение на АМК [183]. За първи път е описана през 1951 г. от Rice и Strickler при доброкачествена

патология на гърдата [184]. Според препоръките на NCCN, АзМ е препоръчителна при строго селектирани пациенти с благоприятна прогноза (ранен стадий, инвазивен КГ или DCIS поне на 2 cm отстояние от мамилата, без данни за засягане на АМК от тумора, секреция от мамилата и болест на Paget) [183,185,186]. Онкологичната безопасност на АзМ е потвърдена от редица проучвания и мета-анализи [187-194]. De La Cruz и съавт. провеждат мета-анализ върху 5594 пациенти и сравняват КзМ, АзМ и МРМ по отношение на обща преживяемост, преживяемост без заболяване и честота на ЛР, като не се установява статистически значима разлика между трите оперативни интервенции [189]. Проучване на Chen и съавт. е най-голямото статистическо проучване (обхващащо 438 909 пациенти) директно анализиращо дългосрочни клинични резултати при пациенти с неметастатичен КГ в T0-T2 стадий след АзМ. При сравнение на АзМ и ОСО с АЛТ, не се установява статистически значима разлика по отношение на обща преживяемост и КГ специфична преживяемост, което потвърждава онкологичната безопасност на АзМ при пациенти с ранен КГ [187]. Съхраняването на АМК при АзМ изисква стриктен баланс между два фактора – максимално премахване на ретроареоларния мамарен паренхим и поддържането на надеждно кръвоснабдяване в областта. Запазването на поне 3 мм тъканен ръб в зоната на АМК е докладвано, че съхранява поне 66% от локалните микросъдове [195].

Според данни на Американската асоциация по пластична хирургия, ИБГР е най-често използвания метод за реконструкция на гърда при жени след мастектомия в световен мащаб [196-198]. Оптималната локализация на поставянето на импланта все още представлява обект на дебати. Препекторалната ИБГР за първи път е описана през 70-те години на ХХ век, но приложението на техниката драстично намалява поради недопустимо високите нива на следоперативни усложнения (инфекция, екструзия на

импланта, капсулна контрактура (КК), некроза). В резултат на това, интервенцията претърпява модификация с поставяне на импланта субпекторално [199,200]. През последните години се наблюдава възобновяване на популярността на препекторалната ИБГР, като редица проучвания докладват подобрени клинични резултати в сравнение със субпекторалната техника [199-203]. Това се отдава на по-задълбочените разбирания по отношение на перфузията на кожното ламбо, развитието на нови реконструктивни техники и новите поколения импланти, осигуряващи безопасно препекторално поставяне [199]. Ползите, рисковете и клиничните резултати между двата метода са обект на активно изследване в мултицентричното рандомизирано проучване OPBC-02/PREPEC на Каррос и съавт. [200]. Мета-анализ на Ostapenko и съавт., обхващащ 15 проучвания с общо 3 101 пациенти, разкрива значително по-ниска честота на КК при препекторалната ИБГР в сравнение със субпекторалната. По отношение на другите усложнения (сером, хематом, инфекция, некроза на кожно ламбо и рецидив) не се установява статистически значима разлика между двете техники [199]. ИБГР може да се осъществи едноетапно или двуетапно. Едномоментната реконструкция е свързвана с по-добри естетични резултати и по-ниски разходи в сравнение с отложената реконструкция, за сметка на по-висок риск от некроза и реоперация поради ПРЛ. [182,204-207].

4.2.2. Автоложна реконструкция

Съществуват две реконструктивни направления в контекста на КГ – ИБГР и автоложната гръдна реконструкция (АГР). Последната е считана като надеждна алтернатива, включваща както педикулирани, така и свободни ламба [208,209]. Реконструкциите с миокутанно ламбо на *m. latissimus dorsi* (LDF) и *m. transversus rectus abdominis* (TRAM) са най-често прилаганите педикулирани ламба [207]. Техниката на LDF е практически по-лесна за извършване, като се характеризира с по-кратко оперативно време и намалена хирургична травма в сравнение с TRAM [210]. Техниките със свободни ламба, включват дълбок долен епигастрален перфоратор (DIEP), повърхностен долен артериален епигастрален перфоратор (SIEA), торакодорзален артериален перфоратор (TAP) и други [207,208]. Според данни от литературата, АГР се характеризира с по-удовлетворителни козметични резултати в сравнение с ИБГР [208,211,212]. Двете направления в реконструкцията на гърда не се различават статистически значимо по отношение на безопасност и честота на усложнения [208].

4.3. Съвременни тенденции в обема на лимфна дисекция

Повече от един век, обемът на хирургията на гърда се базира върху концепцията на Холстед, която разглежда КГ като локорегионално заболяване, разпространяващо се посредством лимфната система [27,28]. За този период, АДЛВ остава кардинален компонент в хирургичното лечение за осъществяване на стадиране и локорегионален контрол, макар и свързан със значителен риск от усложнения като лимфедем, намалена мобилност на горния крайник, болка, намалена чувствителност и други [213-215]. В следствие е установено, че биологията на КГ е основната рискова детерминанта за локорегионален и системен рецидив на заболяването, отколкото обема на хирургично лечение [216,217]. Биопсията на СЛВ (БСЛВ) за първи път е приложена от Cabanas през 1977 г. при злокачествени

тумори на пениса [218]. Методът намира широко приложение в клиничната практика след проучванията на Morton и сътр. [219] през 1992 г. при малигнен меланом и Giuliano и сътр. през 1994 г. за КГ [220].

Емблематични проучвания като NSABP B-04 и NSABP B-32 доказват, че обема на лимфна дисекция не подобрява преживяемостта при пациенти с клинично негативна аксила [221,222]. Според резултатите на рандомизираното клинично проучване ACOSOG Z0011 (Alliance), жени с T1 и T2 инвазивен КГ, без палпируеми аксиларни лимфни възли (АЛВ) и един или два метастатични СЛВ, претърпяли само СДЛВ имат еквивалентни 10-годишна обща преживяемост и честота на регионални рецидиви в сравнение с тези, при които е извършена АДЛВ [214]. Друго водещо рандомизирано проучване е EORTC 10981-22023 AMAROS, което анализира пациенти с положителен резултат от БСЛВ, лекувани с допълнителна АДЛВ или само с АЛТ. След 10-годишен анализ се потвърждава ниската честота на аксиларни рецидиви след АДЛВ и АЛТ без статистически значима разлика по отношение на обща преживяемост и локорегионален контрол, докато се регистрира значително по-висока честота на лимфедем след АДЛВ (24,5%), отколкото при БСЛВ (11,9%) ($p < 0,001$) [223]. Като предимства на БСЛВ се подчертават (1) запазването на нормалните ЛВ, които функционират като противотуморна имунологична бариера, (2) по-прецизното стадиране, поради детекцията на окултни метастази в СЛВ, водещо до оптимизиране на адювантните терапии, (3) намалени икономически разходи в сравнение с АДЛВ и (4) значителна редукция в АДЛВ-асоциирания морбидитет [215]. През април 2024 г. бяха публикувани резултати от рандомизираното контролирано проучване SENOMAC, анализиращо общо 2766 пациенти с сT1-T3 тумори и сN0, с един или два макрометастатични (> 2 mm) СЛВ. При 63,8% е извършена ОСО, а при 36,2% – мастектомия. Пациентите са рандомизирани

да преминат БСЛВ или АДЛВ, с последваща АЛТ. Не се установява разлика по отношение на 5-годишната преживяемост без рецидив между двете групи. Проучването подчертава, че при селектирани случаи АДЛВ може да бъде спестена, дори и при пациенти с мастектомия [224]. Публикуваните данни от рандомизираното проучване SOUND през 2023 г. посочват, че пациенти в първи клиничен стадий и ехографски негативна аксила могат да избегнат хирургия на аксилата, без това да компрометира дългосрочните резултати [225]. Въпреки това, БСЛВ остава стандартният подход в тези случаи [226]. Друго клинично проучване – INSEMA, проучва пропускането на аксиларна хирургия и БСЛВ при пациенти с T1-T2 cN0 инвазивен КГ, които са преминали ОСО. Първоначалните резултати са докладвани през 2024 г. и посочват, че пропускането на хирургичното стадиране на аксилата не е свързано с по-лоши клинични резултати в сравнение с БСЛВ след период на проследяване от шест години. В допълнение, при пациентите без хирургия на аксилата се регистрира понижена честота на лимфедем, по-голяма подвижност на ръката и по-малко болка при движение на ръката или рамото, отколкото при пациенти подложени на БСЛВ [227]. В условията след НСЛТ, аксиларната хирургия предоставя две възможности: (1) потвърждаване на ППО чрез БСЛВ или селектирана (таргетна) лимфна дисекция, или (2) извършване на стандартна АДЛВ в случаите на резидуално заболяване [228]. Продължителна НСЛТ и обезитета са доказани независими предиктори за лимфедем след АДЛВ, което стимулира проучването на онкологичните резултати след индивидуализирани хирургични подходи след НСЛТ за намаляване на следоперативния морбидитет [228,229]. При пациенти с клинично негативна аксила преди (cN0) и след НСЛТ (ycN0), БСЛВ е докладван като онкологично адекватен метод за потвърждаване на патологично негативния статус на ЛВ (ypN0) [230-232]. Според актуалните препоръки на NCCN, ESMO и St. Gallen, при наличие на метастатични СЛВ, АДЛВ е индикирана

[226,233,234]. В случаите на първоначално диагностицирано ограничено засягане на АЛВ (сN1) и регистрирана конверсия на усN0 след НСЛТ, редица проучвания като SENTINA, ACOSOG Z1071 и GANEA 2 демонстрират безопасното приложение на БСЛВ, като АДЛВ не е необходима [226,232,235-237]. В случаите с обширно засягане на АЛВ (сN2-N3) или инфламаторен КГ, стандартна АДЛВ след провеждане на НСЛТ е препоръчана, независимо от отговора към системната терапия [226]. През годините са въведени и прилагани различни методики за картографиране на СЛВ и осъществяване на БСЛВ: биологични багрила (изосулфаново и метиленово синьо), радиофармацевтици, флуоресцентно маркиране с индоцианиново зелено (ICG) и магнетични водачи (суперпарамагнетичен железен оксид, SPIO) [213,215,238-240]. Анализ на Dimitrov и съавт. от 2024 г., включващ 13 790 пациенти с КГ на територията на Република България за 5-годишен период, показва, че само при 357 (2,99%) е извършена БСЛВ, което е неоправдано нисък процент. В допълнение, само при 5427 (39,3%) диагнозата е поставена чрез ДИБ. Тези резултати подчертават недостатъчното приложение на световните препоръки в диагностично-лечебния процес на КГ в България [241].

БСЛВ е утвърден и стандартен минимално инвазивен метод в съвременния мултидисциплинарен подход при ранен КГ, който позволява избягване на АДЛВ в до 70% от случаите [213,215]. Освен при жени, методът е приложим и при мъже с КГ [242]. Редица проучвания докладват по-добро здравно-обусловено качество на живот (ЗОКЖ) и намален морбидитет в множество функционални аспекти след БСЛВ, в сравнение със стандартната АДЛВ [243-246].

4.4. Следоперативни усложнения при ОПХ

Следоперативните усложнения при пациенти с КГ са свързани основно с онкологичната ексцизия на гърдата, АДЛВ, последващия реконструктивен етап от операцията, и при евентуално нарушаване на кръвоснабдяването на АМК и кожното ламбо при автоложните пластични техники и др. [166]. Усложненията могат да се класифицират като ранни и късни (**Фигура 1.11.**) [166,167,194, 247-251].



Фигура 1.11. Усложнения след ОПХ.

4.4.1. Ранни усложнения

Поради високата честота (20-35%), някои автори разглеждат образуването на следоперативен сером по-скоро като следствие, отколкото като усложнение след хирургия на гърда, поради прекъсването на богатата мрежа интрамамарни лимфни пътища с последващо акумулиране на лимфа [249,251]. Хеморагията в ранния следоперативен период е най-честата причина за реоперация и може клинично да се манифестира като различен по големина хематом. Това от своя страна повишава риска от инфекция, капсулна контрактура (КК) и по-лош

козметичен резултат при извършването на АЗМ с едноетапна ИБГР [250,251]. Хирургичната инфекция в контекста на ОПХ на гърда представлява сериозно усложнение, което се среща при около 6% от реконструкциите, като в 3% от случаите се стига до допълнителна операция и отстраняване на имплантите [250]. Най-често се свързва с нарушена васкуларизация, исхемия и некроза на кожното ламбо [166]. Възрастта, обеситетът, индекс на телесна маса (ИТМ) >30, захарният диабет, тютюнопушенето, имunosупресията, оперативно време >2 часа и големите по обем гърди са фактори, свързани с повишен риск от раневни инфекции [249,250,252]. Некрозата на кожното ламбо и АМК е често наблюдавано усложнение (2–30%) след Кзм и АЗМ с едномоментна реконструкция [250]. Предразполагащи фактори към развитието на исхемия с последваща некроза са обеситет, тютюнопушене, захарен диабет, образуван хематом, предходна ЛТ, техника на затваряне на оперативната рана и прекалено затегнати шевове. Внимателният подбор на импланта (с цел избягване на създаване на голямо напрежение върху кожата), както и прецизната дисекция със запазване на подкожия мастен слой и *rami perforantes* на *a. thoracica (mammaria) interna* намаляват риска от некроза [247,250,253]. Препекторалната ИБГР се свързва с намалена честота на исхемични усложнения, включително некроза на ламбо и загуба на АМК поради некроза [254]. Формирането на постоперативен хематом, некроза и налична инфекция увеличават риска от забавено зарастване или дехисценция на оперативната рана (0-16%). [255].

4.4.2. Късни усложнения

Маснатата некроза е както ранно, така и късно усложнение след ОПХ, което може да имитира ЛР и да намали КЖ на пациентите поради болковата симптоматика и влошаването на козметичния резултат [256]. При техниките за АГР това представлява най-честото усложнение [211]. Лимфедемът е

често усложнение след АДЛВ и лъчетерапия при КГ [166]. Доказаните рискови фактори могат да се категоризират в три основни групи: 1) свързани с пациента (обезитет, възраст), 2) свързани със стадия на заболяването и размера на тумора и 3) свързани с лечението (АДЛВ, брой отстранени лимфни възли, ЛТ, образуването на постоперативен сером, прилагането на химиотерапия в засегнатата ръка (особено таксани) и др.) [251]. Провеждането на СДЛВ доказано намалява честотата на лимфедема в сравнение с извършването на АДЛВ, която се счита за основен рисков фактор [257,258]. Загуба на чувствителност на зърното се наблюдава често след ОПХ, като варира от преходно до перманентно състояние, възникващо при увреда на инервацията на АМК [249].

В сравнение с чисто козметичните аугментации, усложненията след ИБГР са по-чести [250]. Те включват руптура, малпозиция и екструзия на импланта, КК, късна инфекция, късен сером, анапластичен едроклетъчен лимфом, свързан с гръдна имплантация (BIA-ALCL), болест на гръдните импланти (БГИ), фистула и други [259]. Силиконовата лимфаденопатия и силикономът (силиконов гранулом) са последствия от миграцията на силикон към регионалните лимфни възли [249]. Лечението включва експлантацията на руптурирания имплант с извършване на тотална капсулектомия [249,259]. Честотата на късна инфекция след поставяне на гръдни импланти е сравнително ниска (0.8%), като се повишава в случаи на субкутанна мастектомия с ИБГР [259]. Гръдните импланти се поставят в потенциално контаминирано пространство, поради наличието на бактерии в паренхимата и дуктусите на млечната жлеза, които могат да образуват „биофилм“ около протезата, изграден от гликопротеин и латентни бактерии, резистентни към антибиотици. Пролиферацията на биофилма води до локален възпалителен процес и фиброза, предизвикващо КК, което е най-честото усложнение след естетична и онкопластична

реконструктивна хирургия на гърдата и сред водещите причини за реоперация [249,259,260]. Честотата варира между 2,8% и 20,4% след аугментация и достига до 30% при реконструкция [261,262]. Етиологията на КК е многофакторна, като сред водещите рискови фактори са: 1) инфекция и образуване на биофилм, 2) лъчетерапия, 3) хематом, 4) вид на използвания имплант, 5) травма, 6) екстраполация на силикон, 7) хирургичен разрез, 8) индивидуална реактивност на пациента и др. [250,261]. Честотата на КК при реконструкции с АЛТ се повишава с 50-70% [195]. По отношение на повърхността на протезата, проучвания докладват по-нисък риск от КК при използването на текстурирани импланти, в сравнение с гладкоповърхностните. В допълнение, обем на протезата над 350 кубика е асоцииран с повишена честота на КК. [250,261,262]. Систематичен литературен обзор и мета-анализ на Дааг и съавт., включващ 51 проучвания с общо 9 975 АЗМ, идентифицира инфрамамарния разрез като предпочитан избор поради ниската честота на усложнения и по-добрите естетични резултати в сравнение с периареолярния разрез [263]. Установено е, че инфрамамарният разрез намалява честотата от КК, докато при периареолярният достъп рискът е повишен, обясняващо се с наличието на бактериална флора в дукталната система на гърдата (най-често *Staphylococcus epidermidis*). От друга страна, трансаксиларният разрез е свързан с висок риск от малпозиция на импланта, повторна операция и хематом, провокиращи КК [250,261,262]. Най-ефективното лечение на КК е оперативното отстраняване на импланта с извършване на тотална капсулектомия [249].

Понятието късен сером дефинира появата на течна колекция перипротезно повече от една година след операция [249]. По данни от литературата е рядко усложнение след реконструкция, най-често свързано с употребата на текстурирани и полиуретанови импланти [259]. Докладвана

честота при 48,211 реконструкции с имплантация е 0,16% [264]. Задължително е да се изключи налична инфекция или злокачествено заболяване с извършване на аспирация на съдържимото под ехографски контрол [259]. Наличието на късен сером изисква повишено внимание, поради докладваният по-висок риск от BIA-ALCL. По данни на проучване на Hwang et al. 60,59% от пациентите с BI-ALCL са имали късен сером [264,265]. Най-често се диагностицира между две и десет години след оперативната интервенция, като при повечето случаи се наблюдава използването на текстурирани импланти (89% от случаите) [250,259,265]. BI-ALCL принадлежи към групата на T-клетъчните лимфоми и възниква в областта на протезното легло след ИБГР. Клинично може да се манифестира по няколко начина: 1) късна акумулация на течност (сером) около импланта едностранно или двустранно (60%), причиняващ оток, новопоявила се асиметрия и болка; 2) интракапсулна формация (17%) и 3) едновременно наличие на гореизброените симптоми (20%); 4) възпаление на кожата и 5) лимфаденопатия [259,265]. Патогенезата все още не е изяснена напълно. Докладвани са потенциални рискови фактори като КК, субклинична инфекция, капсулна травма, имунна реакция към силиконовия компонент и автоимунен механизъм [259]. Дискутира се възможна връзка с имплант-свързано хронично възпаление, както и генетична предразположеност към тежка реактивна дисплазия като отговор към хроничното възпаление [265]. Най-популярната хипотеза свързва заболяването с наличието на бактериален микробиом около импланта, който действа като хроничен възпалителен стимул активиращ T клетките и тяхната трансформация. Тази теория също обяснява и силната асоциация между текстурираните импланти с възникването на BIA-ALCL, поради подобрите условия за развитие на бактерии по тяхната набраздена външна повърхност, докато имплантите с гладка повърхност имат по-малка склонност на поддържат бактериалния микробиом [266]. Формирането на

късен сером около имплантите е суспектна находка. ТАБ под ехографски контрол с последващо микробиологично, цитологично и флоуцитометрично изследване на течността е препоръчително. Тъканна биопсия е показана при наличие на туморна формация [259,264,265]. В начален стадий, заболяването има добра прогноза само с експлантация на протезите и отстраняване на фиброзната капсула. При локално авансирани и метастатични тумори се прилага адювантна ХТ и ЛТ [259,265]. БГИ е термин, обхващащ разнообразни системни симптоми, възникващи след поставяне на импланти. Често докладвани симптоми са главоболие, хронична умора, ксероофталмия, косопад, трудно преглъщане, депресия, миалгия и синдром на Рейно [260,267]. Дискутират се различни хипотези по отношение на етиопатогенезата. При тежка клинична картина „златен стандарт“ за лечение на БГИ е експлантацията на имплантите [260].

Правилният подбор на пациенти, изборът на оптимална хирургична техника и постоперативните грижи са основни фактори, водещи до минимализиране на усложненията след ОПХ [247].

5. Качество на живот при пациенти с карцином на гърдата

През последните десетилетия се наблюдава значителен напредък по отношение на диагностично-терапевтичния процес при КГ, в резултат на което се регистрира увеличение на преживяемостта, дори и при най-агресивните му форми. Настоящите тенденции за удължен свободен от рецидив и метастази период и подобрена прогноза при пациенти с КГ поставят акцент върху възстановяване на ЗОКЖ [245,268]. От особено значение е количественото измерване на въздействието на диагнозата „рак на гърдата“ и последващото лечение върху дългосрочните резултати. Успешното приключване на адювантната терапия бележи началото на прехода при пациента от онкоболен към „преживял“ рак (т. нар. „cancer survivor“). През този преходен период, жените с КГ могат да преживяват в различни степени продължителен физически, социален и психологически дистрес [269].

КЖ в контекста на здравеопазването е сложна концепция, представляваща многоизмерна, многоаспектна и динамична конструкция, която интегрира възприятието на индивида по отношение на физическото, емоционалното и социалното му благополучие и функциониране. СЗО дефинира КЖ като субективна оценка на възприятието на индивида за неговата реалност по отношение на цели, очаквания, стандарти и опасения, наблюдавани през призмата на неговата културна и ценностна система [270-272]. Събития като загубата на млечната жлеза при операция и токсичността на системната терапия неминуемо оказват негативно влияние върху ЗОКЖ при жените с КГ. Именно затова в днешно време важна цел е стремежът към възстановяването му до нивото преди заболяването или предпазването му от влошаване [268]. ЗОКЖ е съществен обект в сферата на медицинската онкология с нарастващо значение, асоцииран с риска от смъртност. Като кардинална крайна точка в клиничните проучвания за рак, стремежът към

обективизиране на ЗОКЖ е потенциален инструмент за оптимизиране на здравните грижи [273-276]. По данни от литературата, ЗОКЖ е съществен прогностичен фактор по отношение на отговор към прилаганото лечение и преживяемостта от рак в кохортни и рандомизирани клинични проучвания [272,277-284]. В допълнение, многобройни проучвания докладват, че високите нива на КЖ корелират с по-дълга преживяемост не само при КГ, но и при злокачествени заболявания с друга локализация (бял дроб, колоректум) [273,285-287].

Комплексното лечение на КГ включва операция, ендокринна терапия, ХТ и ЛТ, което неминуемо е свързано с преходни или перманентни нежелани реакции (напр. болков синдром, фиброза на тъканите, ограничено физическо и емоционално функциониране), които могат да влошават ЗОКЖ в много аспекти [274,276]. Въпреки че някои проблеми и опасения, свързани с рака, обикновено намаляват с времето, значителна част от жените с КГ са изправени пред физически (намалена физическа активност, умора, болка, нарушения в съня и др.), психологически (тревожност, депресия, страх, ниско самочувствие и др.) и социални (алиенация, трудова заетост и др.) проблеми, свързани с последствията от лечението. Тези проблеми намаляват адаптивността и КЖ на преживелите рак и представляват предизвикателство в процеса на възстановяване [269]. Социално-демографски детерминанти като възраст, степен на завършено образование, трудова заетост, семеен статус, тютюнопушене, наличен коморбидет, обезитет, финансово състояние и др. са докладвани като фактори, оказващи влияние върху КЖ [274,276,288-292]. Обем на хирургична намеса и лимфна дисекция, стадий, агресивност на тумора и адювантна онкологична терапия са доказани фактори, имащи директен ефект върху ЗОКЖ [272,293-296]. Социалната подкрепа също оказва въздействие върху КЖ при жени с КГ – осигуряването му подпомага за

активното справяне със здравни проблеми и намиране на позитивен смисъл в живота, което подобрява КЖ [269]. Различни тенденции се наблюдават между жените в ремисия и тези с метастатична болест. Физически, сексуални и емоционални проблеми са докладвани като приоритетни за първата група, докато при втората група – темите за бъдещия живот, тревожност за края на живота и благосъстоянието на децата [297].

Според Европейската организация за изследване и лечение на рак (European Organization for Research and treatment of cancer, EORTC), ЗОКЖ най-общо покрива положителните и отрицателните аспекти на симптомите на пациентите, свързани с определено заболяване и лечение, както и субективното възприятие по отношение на физическия, психологическия, когнитивен и социален статус [298]. ЗОКЖ е модифицируем и субективен фактор, което налага необходимостта от разработване и валидиране на инструменти, целящи максималното му обективизиране чрез т. нар. пациент-докладвани резултати. Най-често използваният въпросник в повечето проучвания е EORTC QLQ-C30, който оценява общото КЖ, приложим при пациенти с различни злокачествени заболявания с докладвана висока прогностична стойност [299-303]. QLQ-BR23 е един от първите специфични инструменти, разработен през 1996 г. за оценка на КЖ при жени с КГ, преведен и приложен в употреба на повече от 60 езика [304,305]. Заедно с Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-B), който е по-кратък и покрива по-малко симптоми, двата въпросника са широко тествани, валидирани и използвани сред този контингент пациенти [306]. От създаването на QLQ-BR23 преди повече от 25 години се наблюдават големи постижения в комплексното лечение на КГ. Например приложението на тамоксифен при постменопаузални пациенти с хормон-позитивен КГ преди е заменено с ароматазните инхибитори, които се характеризират с друг профил на токсичност, изразяваща се в артралгия,

когнитивна дисфункция и загуба на костна маса. Тези странични ефекти са оскъдно представени и покрити в QLQ-BR23 [307,308]. Съвременните таргетни терапии и хирургични подходи също водят до нови въздействия върху КЖ. Именно това наложи разработването на осъвременения провизорен модул QLQ-BR45 [307,309-311]. От 2024 г., EORTC QLQ-BR45 е трансформиран в ревизиран и иновативен модул EORTC QLQ-BR42, който инкорпорира релевантните елементи на BR23, комбинирани с 19 нови елементи, предоставящи по-точна и обстойна оценка на влиянието на модерните терапии върху КЖ на пациентките с КГ [312,313]. Множество проучвания, изследващи връзката между хирургичния подход и обема на лимфна дисекция с нивата на КЖ при пациенти с КГ, докладват приложението на въпросниците на EORTC [243,245,246,314-319]. Други по-малко популярни и използвани инструменти са QuEST Breast Cancer Questionnaire, National Comprehensive Cancer Network-Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer Symptom Index-16, Quality of Life Instruments for Patients-Breast Cancer, Indonesian Breast Cancer Health-Related Quality of Life и други [304].

В България, Ж. Михайлова прави оценка на КЖ и на прогностични за КЖ фактори по време на провеждане на химиотерапия при 466 жени с КГ. Резултатите валидират и доказват надеждността на българската версия на въпросниците на EORTC. Разпространението на заболяването, вида на лечение, рецепторния статус и възрастта са докладвани като прогностични фактори за ЗОКЖ при хетерогенна група жени с КГ. При пациенти с адювантна ХТ, такива са времето от поставяне на диагнозата, рецепторния статус и степента на малигненост, а при провеждащите палиативна ХТ – токсичността, видът на терапевтична схема, броят на метастатични локализации, хистологичния тип, броят на ЛВ, TNM стадия и семейното положение [320,321].

Редица проучвания подчертават модифицируеми фактори като физическата активност, здравословната диета, сумплементирането с витамин Д и психосоциалната подкрепа като дейности, оказващи положителен ефект върху ЗОКЖ при болни от КГ [322-324]. Онкоболните пациенти често докладват за повишен болков синдром, както и понижение във физическото функциониране и КЖ, което крие риск за компроментиране на онкологичното лечение с неблагоприятни последици върху прогнозата и смъртността [317]. Идентифицирането на фактори, оказващи влияние върху ЗОКЖ е от съществено значение за прецизиране на намесите от терапевтичен и социален характер, целящи да подобрят адаптирането на пациента към заболяването и да осигуряват обстойна подкрепа във физически, емоционални, социални и практически измерения при пациенти с КГ [276,288,325].

III. Цел и задачи

3.1. Цел

Да се проучи онкологичната безопасност и качеството на живот при съвременните хирургични подходи и да се проведе експериментално проучване на потенциален серумен биомаркер при КГ.

3.2. Задачи

1. Да се проучат хирургичните тенденции при КГ и онкологичната безопасност на онкопластичния подход.
2. Да се изследва връзката между индивидуални, клинични и хистологични характеристики на пациенти с КГ и честотата на положителни резекционни линии.
3. Да се изследва връзката между индивидуални и социално-демографски характеристики и КЖ след оперативна интервенция по повод КГ.
4. Да се оцени КЖ при пациенти с КГ спрямо хирургичния подход и различни клинични характеристики.
5. Да се проучи прогностичната стойност на SEMA4C при пациенти с КГ.
6. Да се проучи ролята на SEMA4C при оценка на отговора от хирургичното лечение при пациенти с КГ.
7. Да се изследват стойностите на серумен SEMA4C при различни кохорти и да се анализира диагностичната стойност на биомаркера.

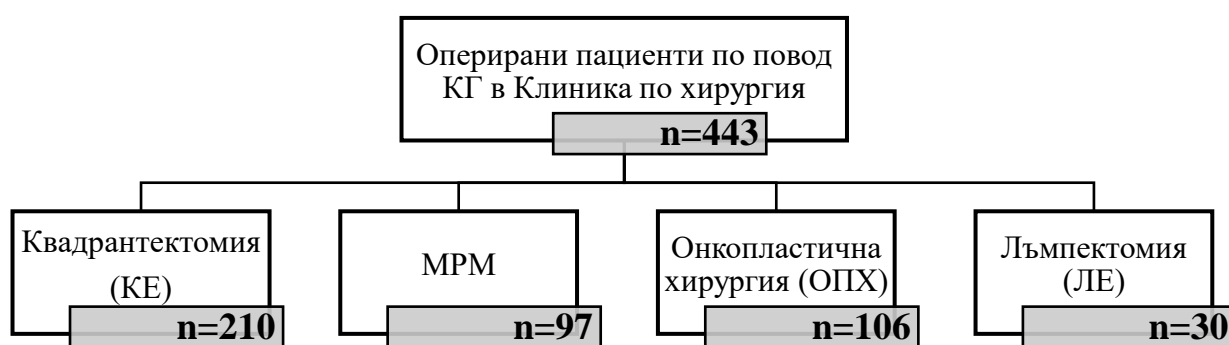
IV. Материали и методи. Дизайн на проучванията.

4.1. Материали

Настоящият дисертационен труд анализира общо над 500 пациенти с КГ в различни аспекти спрямо целите на задачите, както и 51 пациенти с доброкачествени заболявания на гърдата (ДЗГ), 44 с хистологично доказан колоректален карцином (КРК) и 67 здрави доброволци.

4.1.1. Първа и втора задача

Настоящите две задачи включват биостатистически ретроспективен анализ на 443 пациенти с хистологично верифициран КГ, хоспитализирани и оперирани в Клиника по хирургия „Проф. д-р Александър Станишев“ към УМБАЛ „Александровска“ ЕАД за периода от месец януари 2019 год. до месец август 2024 год. Пациентите бяха класифицирани в четири групи спрямо вида на хирургичната интервенция (**Фигура 4.1**), за да се проучи има ли връзка между честотата на положителни резекционни линии (ПРЛ) (R1) и определена оперативна техника. Двадесет и един пациенти бяха изключени от проучването, поради липсващи ключови клинични данни.



Фигура 4.1. Разпределение на пациентите по групи според приложения хирургичен подход.

Общо 15 индивидуални, клинични и хистологични характеристики (Фигура 4.2.) на всеки пациент бяха анализирани с цел да се идентифицират рискови фактори за ПРЛ. Пациенти с липсващи или неприложими повече от две ключови характеристики бяха изключени от проучването.



Фигура 4.2. Индивидуални, клинични и хистологични характеристики. *LV* – лимфоваскуларна инвазия; *Pn* – периневрална инвазия.

4.1.2. Трета и четвърта задача

Общо 165 пациенти бяха проследени за периода от май 2022 до септември 2024 г. – 146 оперирани в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Александровска“ и 19 – оперирани в други лечебни заведения. Средният период на проследяване е шест месеца. Дизайнът на проучването е представен на **Фигура 4.3.**



Фигура 4.3. Модел на проучването върху КЖ.

4.1.3. Пета, шеста и седма задача

За периода от месец Август 2023 г. до месец Февруари 2024 г. бяха събрани и обработени общо 272 серумни проби от 237 индивиди с цел да се изследват серумни нива на SEMA4C и да се проучи и анализира неговата диагностична и прогностична стойност при КГ. Изследването бе осъществено по проект „Оценка на значението на Semaphorin 4C като диагностичен и прогностичен биомаркер при карцином на гърдата“ с вх. № 8063/17.11.2022 г., Договор № Д-142/03.08.2023 г. от конкурс „Млад изследовател-2023г.“ на Медицински университет – София за финансиране на научни проекти. Базовата организация за изпълнение на проекта бе Медицински факултет, Катедра по хирургия, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, Клиника по хирургия „Проф. д-р Александър Станишев“ и Лаборатория към Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД с изследователски колектив, включващ членове на Медицински университет – София. С решение взето с Протокол №07/09.06.2023 г., Комисията по етика на научните изследвания в Медицински университет – София (КЕНИМУС) одобри провеждането на планираната изследователска дейност, като научните изследвания включени в проекта отговарят на етичните изисквания в националното и международно законодателство за провеждане на научни изследвания (**Приложение 1**). Представеният научен отчет след финализиране на проекта бе приет от Съвета по медицинска наука на МУ-София с отлична оценка за извършената научноизследователска дейност.

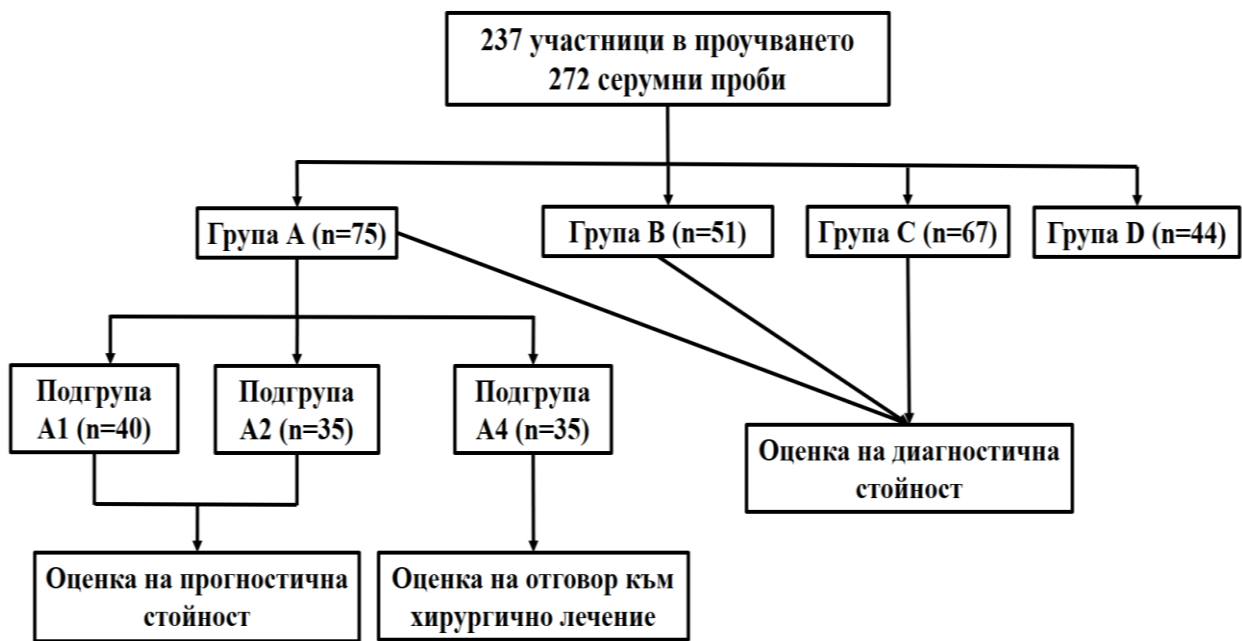
Конкретно бяха дефинирани включващите и изключващи критерии за участие в изследването (**Таблица 4.1**).

Група	Включващи критерии	Изключващи критерии
Група А	Пациенти с хистологично верифициран инвазивен КГ без провеждано лечение (НСЛТ, оперативно лечение, лъчетерапия) над 18 г.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Придружаващ малигнитет; ▪ Предишна химиотерапия (ХТ) и ЛТ; ▪ Тежък коморбидитет; ▪ Отказ на информирано съгласие на индивида.
Подгрупа А1	Пациенти с ранен стадий на КГ (Стадии IA, IB and IIA)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Отказ на информирано съгласие на индивида
Подгрупа А2	Пациенти с напреднал стадий на КГ (Стадии IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Отказ на информирано съгласие на индивида
Подгрупа А4	Пациенти с КГ преминали оперативно лечение с взета предоперативна серумна проба	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Отказ на информирано съгласие на индивида ▪ Липсваща предоперативна серумна проба
Група В	Пациенти с ДЗГ (фиброаденом, възпалителни заболявания и др.) над 18 г.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Тежък коморбидитет; ▪ Отказ на информирано съгласие на индивида.
Група С	Здрави индивиди без анамнеза за злокачествено и аутоимунно заболяване над 18 г.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Тежък коморбидитет ▪ Аутоимунни заболявания ▪ Отказ на информирано съгласие на индивида.
Група D	Пациенти с хистологично верифициран КРК (без проведено до момента лечение) над 18 г.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Придружаващ малигнитет; ▪ Предишна ХТ и ЛТ; ▪ Отказ на информирано съгласие на индивида.

Таблица 4.1. Включващи и изключващи критерии за участие в проучването върху серумните нива на SEMA4C.

Участниците в проекта се разпределиха по групи както следва: Група А – пациенти с хистологично верифициран инвазивен КГ без провеждано начално лечение (НСЛТ, оперативно лечение), Подгрупа А1 – пациенти в ранен стадий на КГ (Стадии IA, IB и IIA), Подгрупа А2 – пациенти с напреднал КГ (Стадии IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV); Подгрупа А4 – пациенти от горните подгрупи преминали оперативно лечение (вземане на повторна

кръвна проба между 2-ри и 4-ти следоперативен ден); Група В – пациенти с доброкачествени заболявания на гърдата; Група С – здрави доброволци без анамнеза за злокачествено заболяване и тежък коморбидитет; и Група D – пациенти с хистологично верифициран колоректален карцином (КРК) (без проведено до момента лечение). Общият модел на проучването е представен на **Фигура 4.4**.



Фигура 4.4. Дизайн на проучването върху серумни нива на SEMA4C.

4.1.3.1 Пета задача

Прогностичната стойност на серумния SEMA4C бе проучена върху 75 пациенти с хистологично верифициран инвазивен КГ спрямо стадий на заболяването, статус на АЛВ и степен на диференциация (**Фигура 4.5**).



Фигура 4.5. Дизайн на проучването относно прогностичната стойност на серумен SEMA4C. G1 – високодиференциран, G2 – умеренодиференциран, G3 – нискодиференциран.

4.1.3.2. Шеста задача

Общо 35 пациенти с хистологично верифициран инвазивен КГ от Група А с взета предоперативна серумна проба бяха проследени в СОП, като се взе повторна проба между втори и четвърти следоперативен ден (СОД).

4.1.3.3. Седма задача

На общо 237 индивида бе взета и обработена серумна проба за изследване на серумните нива на SEMA4C (pg/ml) след покриване на включващите критерии. В последствие се извърши сравняване на серумните нива и разпределението на SEMA4C сред различните групи с последващ статистически анализ на данните в четирите кохорти.

4.2. Методи

4.2.1 Първа и втора задача

4.2.1.1. Събиране на данни от архива на Клиника по хирургия

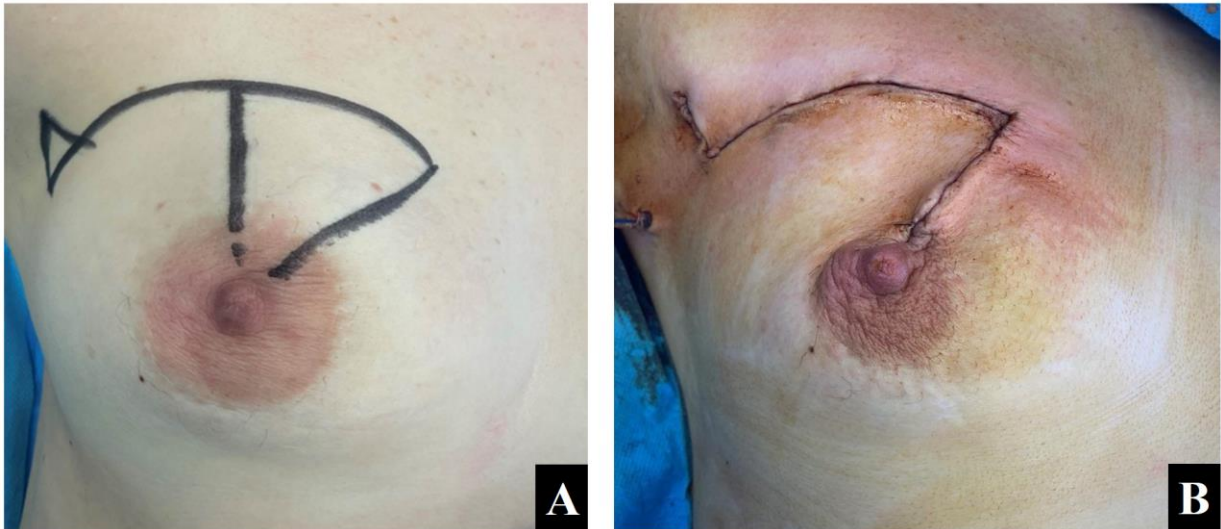
4.2.1.2. Хистологични методи

4.2.1.3. Хирургични методи

4.2.1.3.1. Квадрантектомия (КЕ) (n=210)

4.2.1.3.1.1. Класическа техника (описана от Veronesi)

4.2.1.3.1.2. Техники за онкопластична КЕ – мобилизиране и ротация на тъканно ламбо (**Изображение 4.1**), циркуларна техника тип „донът“, Round block техника по Benelli, метод на Dufourmantel, Batwing техника и др.



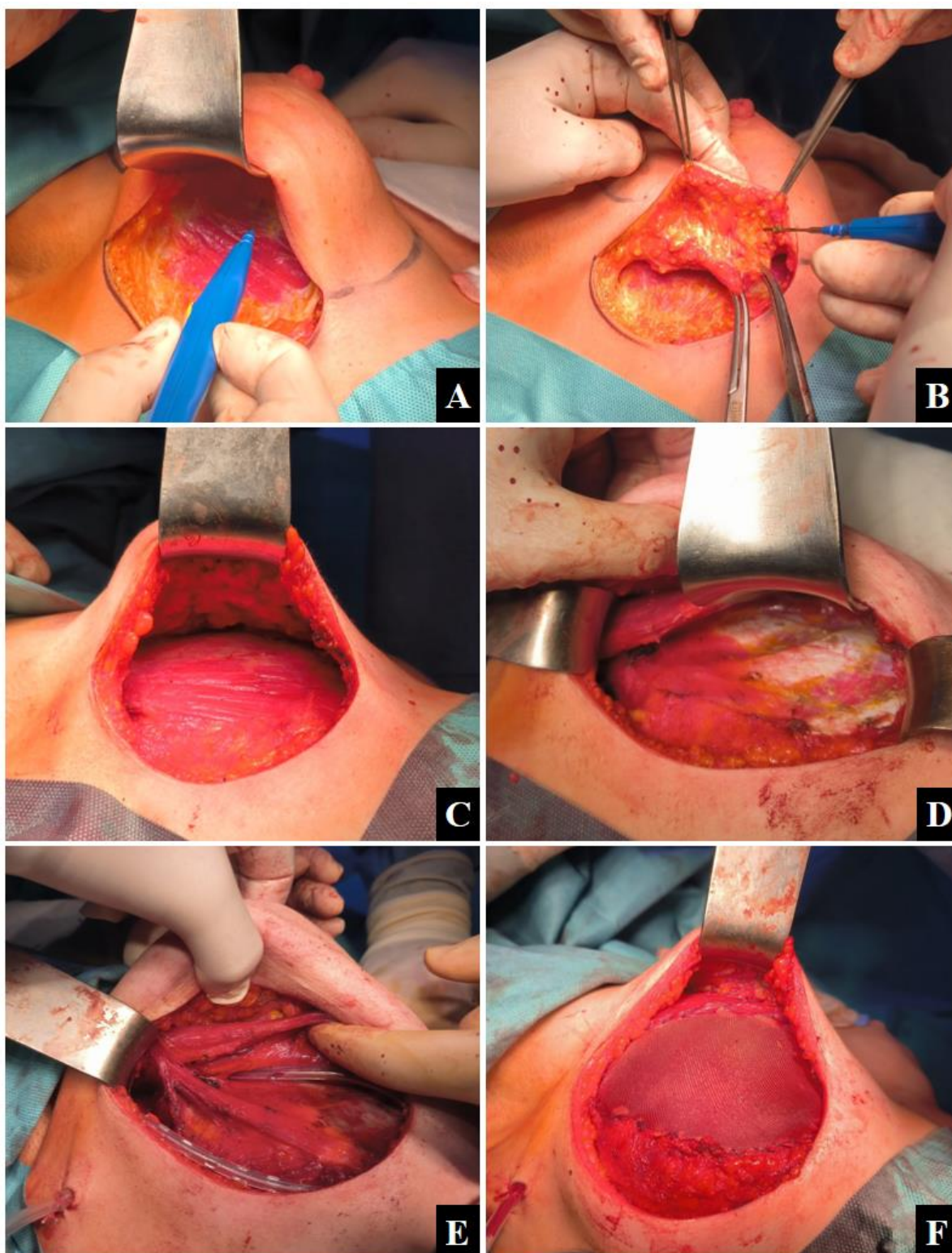
Изображение 4.1. Онкопластична КЕ (ротация на кожно ламбо) при тумор в областта на горен медиален квадрант. Предоперативно (А) и следоперативно (В). *(Собствен материал)*

4.2.1.3.2. МРМ – класическа техника (n=97)

4.2.1.3.3. Онкопластични техники (ОПТ) – консервативни мастектомии (АзМ, КзМ) с ИБГР и АГР (n=106)

4.2.1.3.3.1. Ипси- или билатерална субкутанна мастектомия с едноетапна имплантация на протези. (n=101)

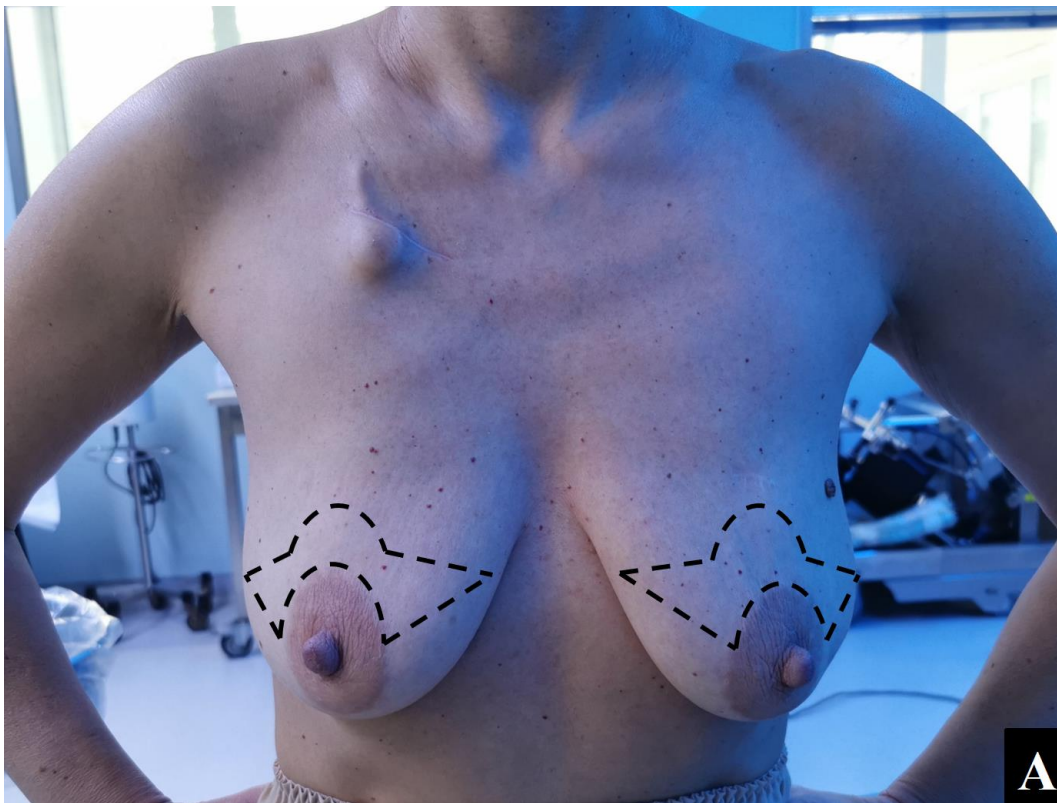
❖ Инфрамамарен разрез (**Изображение 4.2 А-Г**)



Изображение 4.2. Техника на субкутанна мастектомия с едновременно ИБГР. **А** – отделяне на паренхима на гърдата заедно с *f. pectoralis*; **В** – прецизна дисекция със запазване на подкожния мастен слой и *rami perforantes* на *a. thoracica (mammaria) interna*; **С** – след отстраняване

на жлезния паренхим; **D** – оформяне на субпекторалното пространство (т. нар. „легло“ на протезата) ; **E** – поставяне на тръбен дренаж покриващ три области (аксиларно, перипротезно и субкутанно пространство); **F** – използване на платно за покриване на импланта, фиксирано за *m. pectoralis* мајог и инфрамамарните тъкани. *(Собствен материал)*

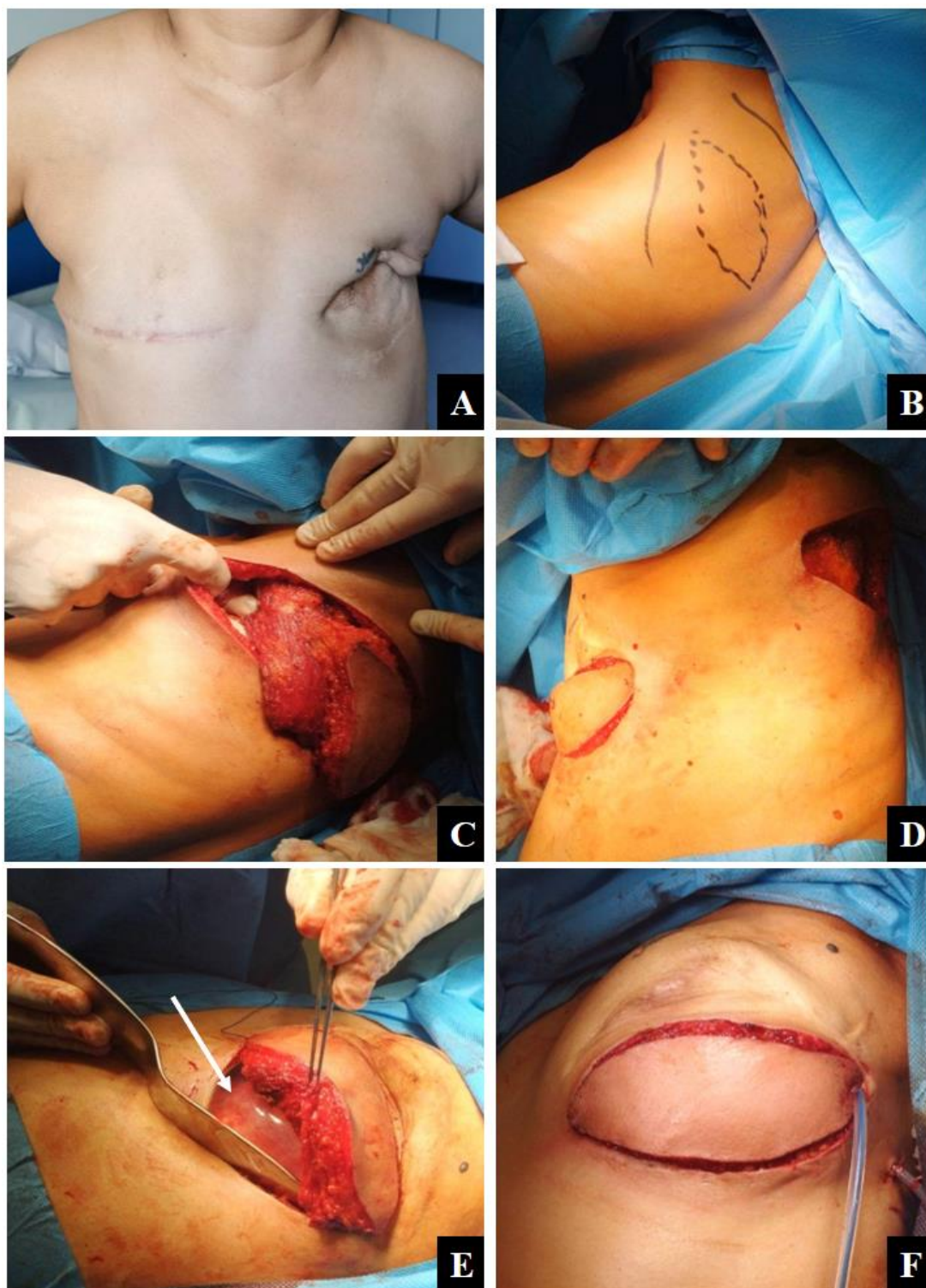
❖ Модифициран разрез тип „Batwing” (**Изображение 4.3 А-С**)





Изображение 4.3. Билатерална субкутанна мастектомия с едноетапна ИБГР и мастопексия (модифициран разрез) при пациентка с КГ след проведена НСЛТ. **А** – предоперативно; **В** – 1 СОД; **С** – 7 СОД. (Собствен материал)

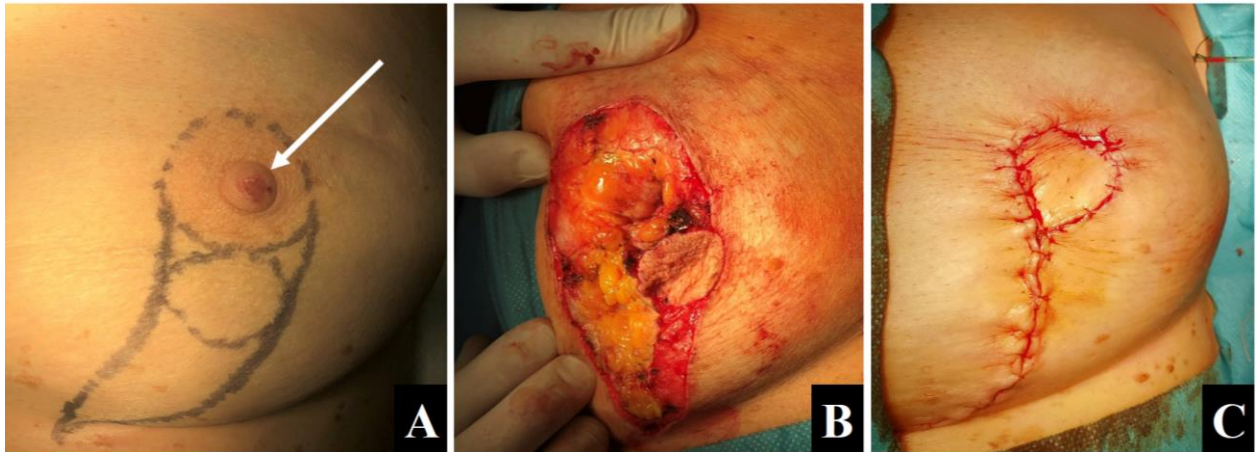
4.2.1.3.3.2. АГР с или без имплантация на протези
(Изображение 4.4 А-Г). (n=5)



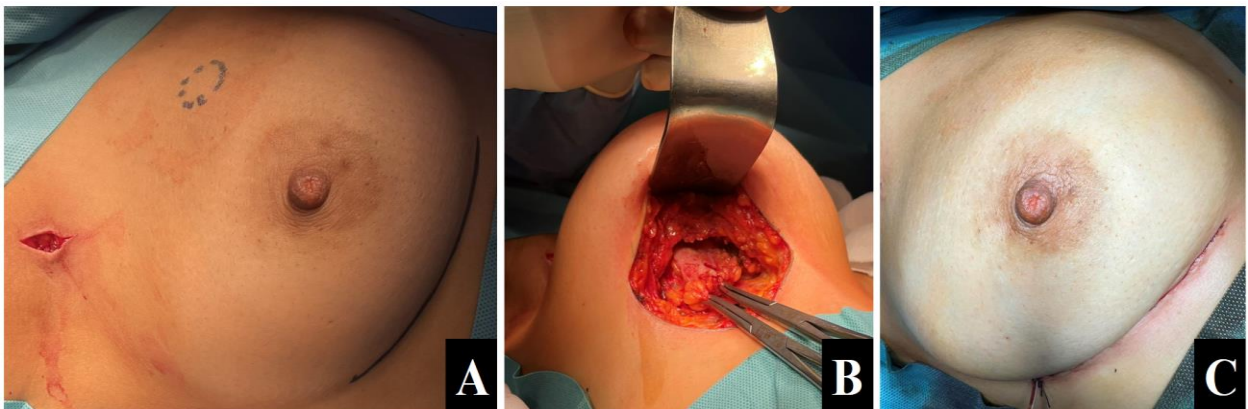


Изображение 4.4. Автоложна пластика с *m. latissimus dorsi* с едновременна имплантация на протеза при пациентка с рецидивен билатерален КГ. **А** – предоперативно; **В** – маркиране на анатомичните структури; **С** – оформяне и мобилизиране на миокутанното ламбо; **Д** – транспозиция на ламбото; **Е** – поставяне на протеза (бяла стрелка) и покриване с ламбо; **Ф** – финален етап на операцията; **Г** – краен резултат. *(Собствен материал)*

4.2.1.3.4. Лъмпектомия (ЛЕ) (Туморектомия) – периареоларна, централна (**Изображение 4.5**), през инфрамамарен разрез (**Изображение 4.6**), ЛЕ с редукиционна или тип „донът“ мастопексия и др. (n=30)



Изображение 4.5. Централна ЛЕ при болест на Пейджет на зърното (А – бяла стрелка). В – ексцизия на ареолата и оформяне на кожен остров. С – пластика с ротация (краен резултат). *(Собствен материал)*



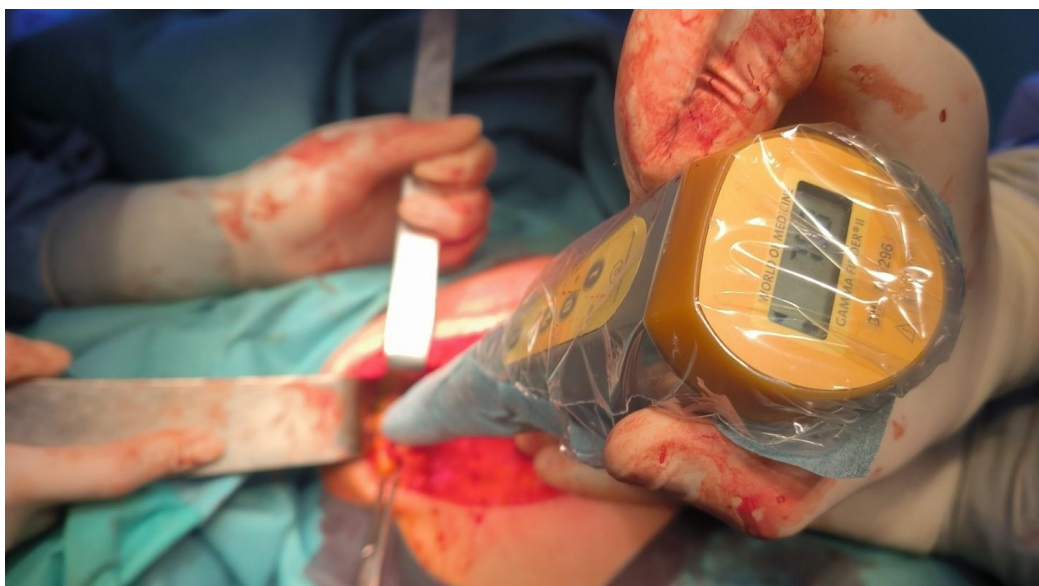
Изображение 4.6. ЛЕ през инфрамамарен разрез при тумор под 1 см на границата между горните квадранти с извършване на СДЛВ (А). В – ексцизия на туморната формация в здраво. С – краен резултат. *(Собствен материал)*

4.2.1.3.5. Обем на лимфна дисекция

4.2.1.3.5.1. Стандартна АДЛВ (I и II ниво)

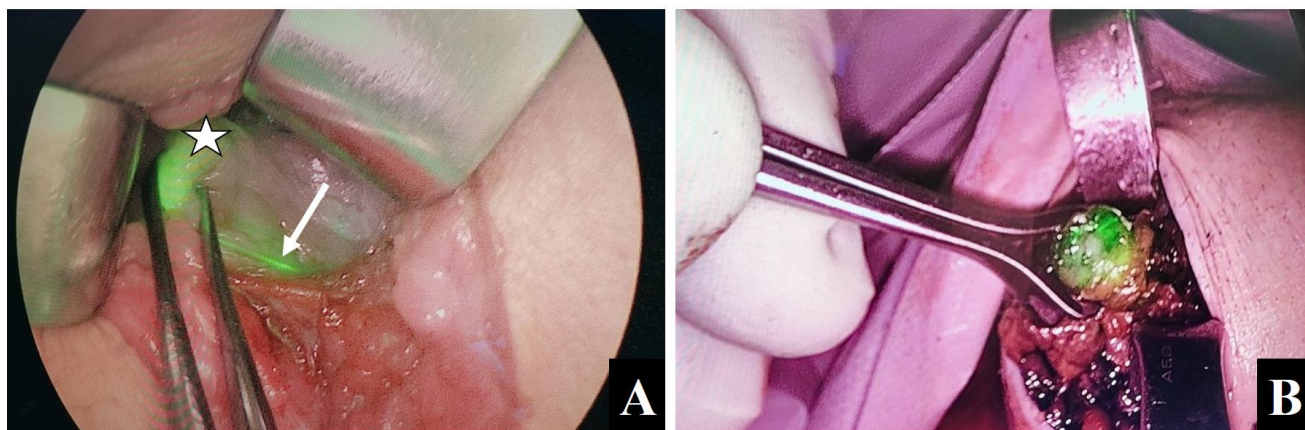
4.2.1.3.5.2. СДЛВ

- ❖ Радиоизотопно маркиране с технеций (Tc-99m)
(Изображение 4.7)



Изображение 4.7. Идентифициране на СЛВ с Gamma Finder® II – Medisog при извършване на субкутанна мастектомия. (Собствен материал)

- ❖ Индоцианин грийн (ИЦГ)-навирирана СДЛВ
(Изображение 4.8 А и В)



Изображение 4.8. ИЦГ-навирирана СДЛВ (А и В). (8А – звезда – идентифициран СЛВ; стрелка – лимфен път). (Собствен материал)

4.2.2 Трета и четвърта задача

4.2.2.1. Събиране на данни от архива на Клиника по хирургия

4.2.2.2. Хистологичен метод

4.2.2.3. Хирургични методи – **описани в т. 4.2.1.3.**

4.2.2.4. Анкетен метод

След попълване на писмено информирано съгласие, всички включени в проучването пациенти попълниха кратка анкета и въпросниците на European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 (**Приложения 2 и 3**) и QLQ-BR45 (**Приложения 4, 5 и 6**). Въпросниците за КЖ на EORTC (QLQ) са интегрирана система за оценка на свързано със здравето КЖ при пациенти със злокачествени заболявания. За всеки въпрос са налице четири точков вариатет на отговор: 1 (Изобщо не), 2 (Малко), 3 (Доста) и 4 (Много).

4.2.2.4.1. Основни принципи за оценка на КЖ

Въпросникът QLQ-C30 спада към генералните скали и съдържа едно- и многокомпонентни елементи за измерване. Включени са пет функционални скали, три симптоматични скали, шест еднокомпонентни елементи и глобален здравен статус (скала за КЖ) (**Таблица 4.2**). Всяка една от многокомпонентните скали съдържа различни елементи и няма застъпване в други скали. Отговорите към всяка скала се трансформират в стойности между 0 и 100. Така например, високи стойности получени в контекста на функционалните скали и глобалния здравен статус се свързват с високо ниво на функциониране и високо КЖ. Обратно на това, големите стойности за симптомните скали и елементи представят по-високо ниво на симптоматология.

Скали на EORTCQLQ-C30 (версия 3)	Брой елементи	Интервал	№ на въпрос
I. Глобален здравен статус/КЖ	2	6	29,30
II. Функционални скали			
1. Физическо функциониране (ФФ)	5	3	1-5
2. Ролево функциониране (РФ)	2	3	6,7
3. Емоционално функциониране (ЕФ)	4	3	21-24
4. Когнитивно функциониране (КФ)	2	3	20,25
5. Социално функциониране (СФ)	2	3	26,27
III. Симптоматични скали/елементи			
1. Умора	3	3	10,12,18
2. Гадене и повръщане	2	3	14,15
3. Болка	2	3	9,19
4. Диспнея	1	3	8
5. Безсъние	1	3	11
6. Загуба на апетит	1	3	13
7. Запек	1	3	16
8. Диария	1	3	17
9. Финансови затруднения	1	3	28

Таблица 4.2. Скорова система на QLQ-C30.

Принципът за изчисление на всички скали е следният:

- 1) Изчисление на средната стойност на елементите (Ел) към конкретната скала – Груба средна стойност (ГССт) (RawScore).

$$ГССт = \left\{ \frac{(Ел1 + Ел2 + \dots + Елn)}{n} \right\}$$

- 2) Линеарна трансформация за стандартизация на ГССт по съответните формули представени по-долу, така че резултатът да варира от 0 до 100 (т. нар. S score). По-високи стойности представят по-добро ниво на функциониране или по-тежка степен на симптоми.

❖ Функционални скали:

$$S_{\text{ФСк}} = \left\{ 1 - \frac{(\text{ГССт}-1)}{\text{интервал}} \right\} \times 100$$

❖ Симптомни скали/елементи:

$$S_{\text{ССк}} = \left\{ \frac{(\text{ГССт}-1)}{\text{интервал}} \right\} \times 100$$

❖ Глобален здравен статус:

$$S_{\text{ГЗСт}} = \left\{ \frac{(\text{ГССт}-1)}{\text{интервал}} \right\} \times 100$$

Интервалът представлява разликата между максималната и минималната възможна стойност на ГССт. Повечето елементи имат диапазон от 1 до 4, което дава интервал – 3. Изключение прави скалата за измерване на глобалния здравен статус. Там интервалът е 6 (**Таблица 4.2**).

Модульът EORTCQLQ-BR45 е допълнителен инструмент с въпросник, който препоръчително трябва да се използва в комбинация с QLQ-C30. QLQ-BR45 инкорпорира девет многоелементни скали и три еднокомпонентни такива (**Таблица 4.3**).

Скали на EORTCQLQ-BR45	Брой елементи	Интервал	№ на въпрос
I. Функционални скали/елементи			
1. Представа за външен вид (ПВВ)	4	3	39-42
2. Бъдеща перспектива (БП)	1	3	43
3. Сексуално функциониране (СеФ)	2	3	44,45
4. Сексуално удоволствие (СУ)	1	3	46
5. Удовлетворение от вида на гърдата (УГ)	2	3	74,74
II. Симптоматични скали/елементи			
1. Странични реакции, свързани със системната терапия (СРСТ)	7	3	31-34, 36-38
2. Косопад	1	3	35
3. Симптоми, свързани с ръката (ССР)	3	3	47-49
4. Симптоми, свързани с гърдата (ССГ)	4	3	50-53
5. Симптоми, свързани с провеждането на ендокринна терапия (СЕТ)	10	3	54-56, 63-69
6. Кожни симптоми (КС)	6	3	57-62
7. Сексуални симптоми, свързани с ендокринна терапия (ССЕТ)	4	3	70-73

Таблица 4.3. Скорова система на QLQ-BR45. Скалите за СУ и косопад са неприложими, ако отговорът е „изобщо не“. Скалите за СеФ, СУ и УГ и съответните елементи се точкуват обратно, т.е. по-ниските крайни стойности отразяват по-добро функциониране, докато по-високите – по-лошо съответно.

Подходът на точкуване и изчисление е идентичен с този при QLQ-C30.

4.2.3 Пета, шеста и седма задача

4.2.3.1 Диагностични методи

4.2.3.1.1 Анамнестично, физикално и образно изследване

На всички участници в проучването бе снета щателна анамнеза и извършен физикален преглед. Пациентите със суспектни данни за КГ бяха

насочени за инструментално изследване (ехография на млечни жлези, мамография, МРТ) и беше извършена биопсия по съответните индикации.

4.2.3.1.2 Биопсични изследвания

❖ ДИБ (Core-needle biopsy)

При 70 пациента (93,33%) от група А, диагнозата КГ бе поставена след провеждане на ДИБ.

❖ Ексцизионална биопсия

При 3 пациенти (4%) диагнозата се постави след извършване на ексцизионална биопсия, поради негативен резултат от ДИБ.

❖ Инцизионална биопсия

Извършихме инцизионална биопсия при две пациентки (2,66%), поради авансирала екзулцерирала туморна формация на гърдата (**Изображение 4.9**).



Изображение 4.9. Пациентки с локално авансирала КГ. (Собствен материал)

❖ Биопсия при видеоколоноскопия

Диагнозата КРК при пациентите от Група D е поставена ендоскопски чрез взимане на биопсия.

4.2.3.2 Патохистологични изследвания

При групи A, B и D съответната хистологична диагноза е потвърдена чрез хистологичен анализ. Събраните данни за големина на тумора, степен на диференциация и метастатичен статус на лимфни възли са използвани за патологично стадиране според TNM класификацията на AJCC при пациентите от група A.

4.2.3.3 Лабораторни изследвания

След подписано писмено информирано съгласие от подходящите индивиди се взе кръвна проба до 5 мл. Пробите се центрофугираха на 2600 оборота за 10-12 минути след което се замразиха на -20°C в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Александровска“ до транспортирането им в Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки, УМБАЛ „Александровска“, където бяха съхранявани на -80°C . Със съдействието на Проф. д-р Снежина Михайлова Кандиларова, дм от Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки към УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, се извърши високоспецифично имунологично изследване по метода ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay, ензимно-свързан имуносорбентен анализ) за измерване на серумните нива на Semaphorin 4C (SEMA4C), като се използва Human SEMA4C SimpleStep ELISA® Kit (ab284623). След приключване на изработването на пробите се създаде криобанка, включваща над 120 проби за бъдещи научни изследвания.

4.2.4. Статистически методи

Оригиналната версия на IBM® Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (Version 25) бе използвана за статистическа обработка на данните и анализ на получените резултати.

P-стойност (p-value) – измерва вероятността за получаване на наблюдаваните резултати, като се приеме, че нулевата хипотеза е вярна. Колкото по-ниска е p-стойността, толкова по-голяма е статистическата значимост на наблюдаваната разлика. P-стойност от 0,05 или по-ниска обикновено се счита за статистически значима.

Ниво на значимост α – мярка за силата на доказателствата, които трябва да присъстват в извадката, преди да се отхвърли нулевата хипотеза и да се заключи, че ефектът е статистически значим. Приетото критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Нулевата хипотеза се отхвърля когато p-value е по-малко от α .

Степени на свобода (df) – отнасят се до максималния брой логически независими стойности, които могат да варират в извадка от данни.

4.2.4.1. Дескриптивна (описателна) статистика

- Качествените (категорийни, атрибутивни) променливи са представени чрез абсолютни (n) и относителни честоти (%)
- Количествените променливи са представени чрез следните обобщаващи статистически характеристики:
 - **Средна аритметична стойност (Mean)** – аритметична средна на всички измервания от разпределението.
 - **Медиана (Median)** – точката от скалата на измерване под която се намират половината (50%) от всички значения на променливата.

- **Дисперсия** – средна аритметична стойност на квадратите на отклоненията на индивидуалните значения на променливата от средната аритметична
- **Стандартно отклонение (Standard deviation, SD)** – квадратен корен от дисперсията, често използвана мярка за разсейване.
- **Доверителен интервал (Confidence interval, CI)**
 - 95% CI за Mean
 - 95% CI за Median
- **Минимална стойност (Min)**
- **Максимална стойност (Max)**
- **Горна граница (Upper bound, UB)**
- **Долна граница (Lower bound, LB)**
- **Реално покритие (Actual coverage, AC)**

4.2.4.2. Дедуктивна статистика (статистически извод)

- ❖ **Тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney)** – U тестът на Mann-Whitney се използва за сравняване на разликите между две независими групи, когато зависимата променлива е количествена, но не е нормално разпределена.
- ❖ **Медианен тест** – непараметричен тест, който тества нулевата хипотеза.
- ❖ **Тест на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis)** – непараметричен тест, който сравнява две или повече групи.
- ❖ **Метод хи-квадрат (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test)** – търсене на връзка между две качествени променливи.
- ❖ **Receiver Operating Characteristic (ROC) анализ** – ROC кривата се използва за оценка на цялостната диагностична ефективност на тест и за сравняване на ефективността на два

или повече диагностични теста. Използва се и за избор на оптимална гранична стойност за определяне на наличието или отсъствието на заболяване.

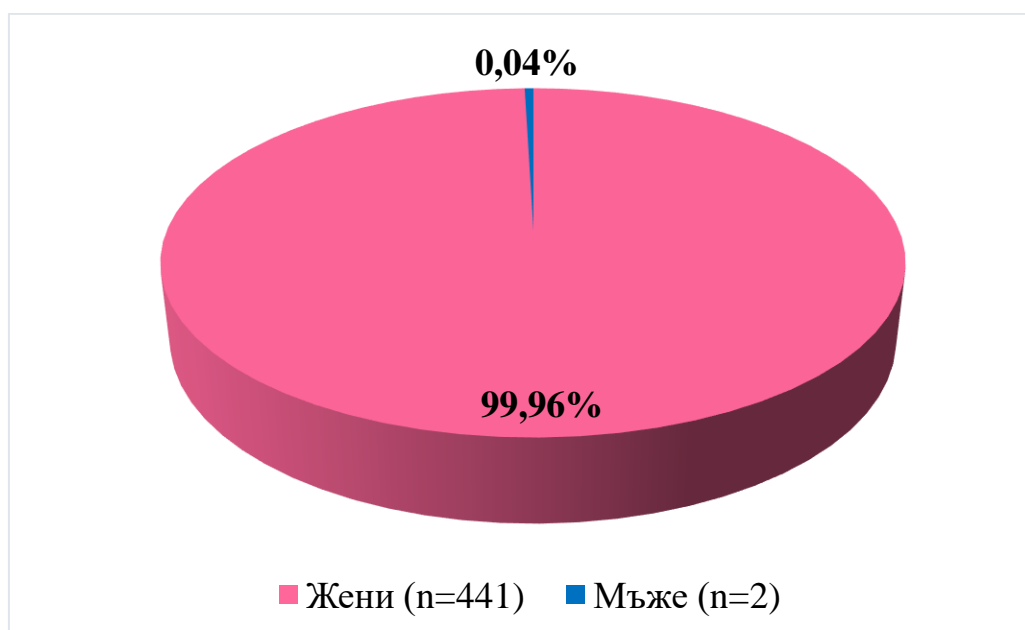
- ❖ **Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov) и Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk)** – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива.
- ❖ **Непараметричен рангов коефициент за линейна корелация на Спирман (Spearman)** – измерване на силата на зависимост между явления представени на ординални скали; при изследване на зависимост между две количествени променливи, при които разпределението не е нормално.

V. Собствени проучвания. Резултати и обсъждане.

5.1. Задача I: Да се проучат хирургичните тенденции при КГ и онкологичната безопасност на онкопластичния подход.

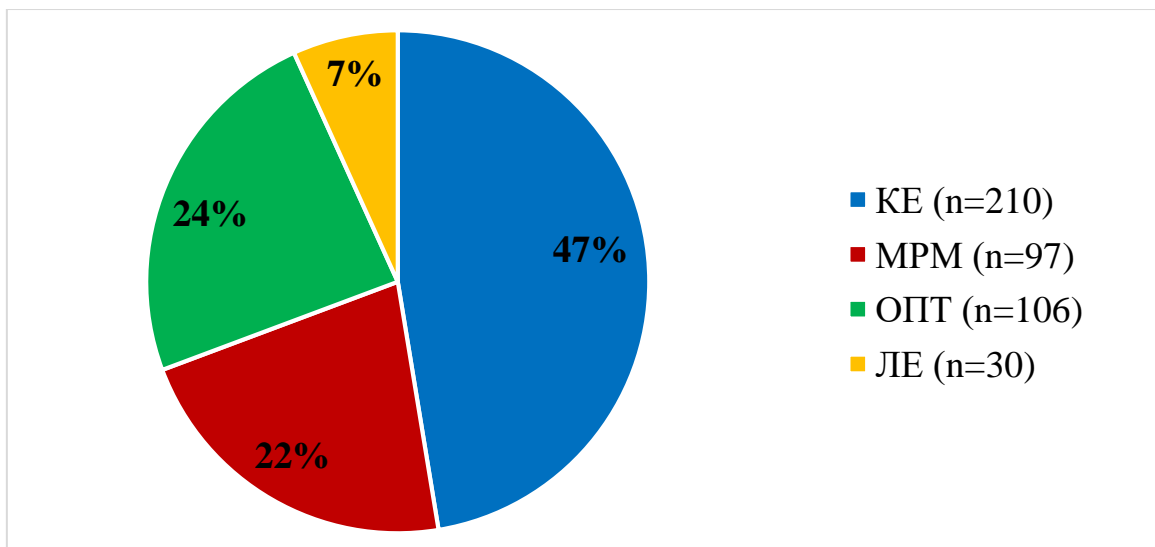
5.1.1. Резултати

Почти всички пациенти с КГ от изследваната кохорта са от женски пол (99,96%), докато само двама – от мъжки пол (0,04%) (**Фигура 5.1**).



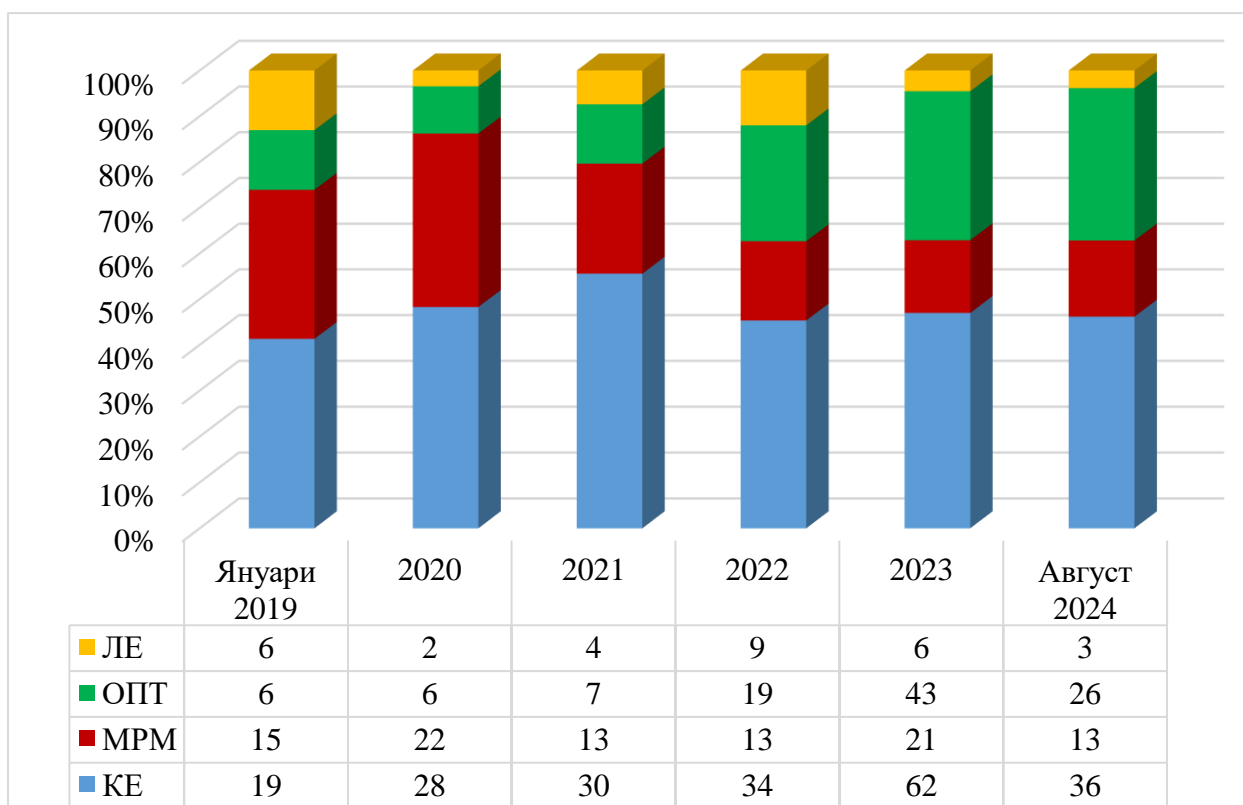
Фигура 5.1. Процентно разпределение на пациентите с КГ според пола.

Всички 443 анализирани пациенти, оперирани в Клиника по хирургия за периода 01.2019-08.2024 г. (пет години и осем месеца), бяха разделени в четири групи според вида на хирургичната намеса (**Фигура 5.2**). Отбелязва се най-голям дял на извършени КЕ (47%), следвана съответно от ОПТ (консервативни мастектомии с ИБГР или АГР) (24%), класическа МРМ (22%) и ЛЕ (7%).



Фигура 5.2. Процентно разпределение на пациентите спрямо вида операция.

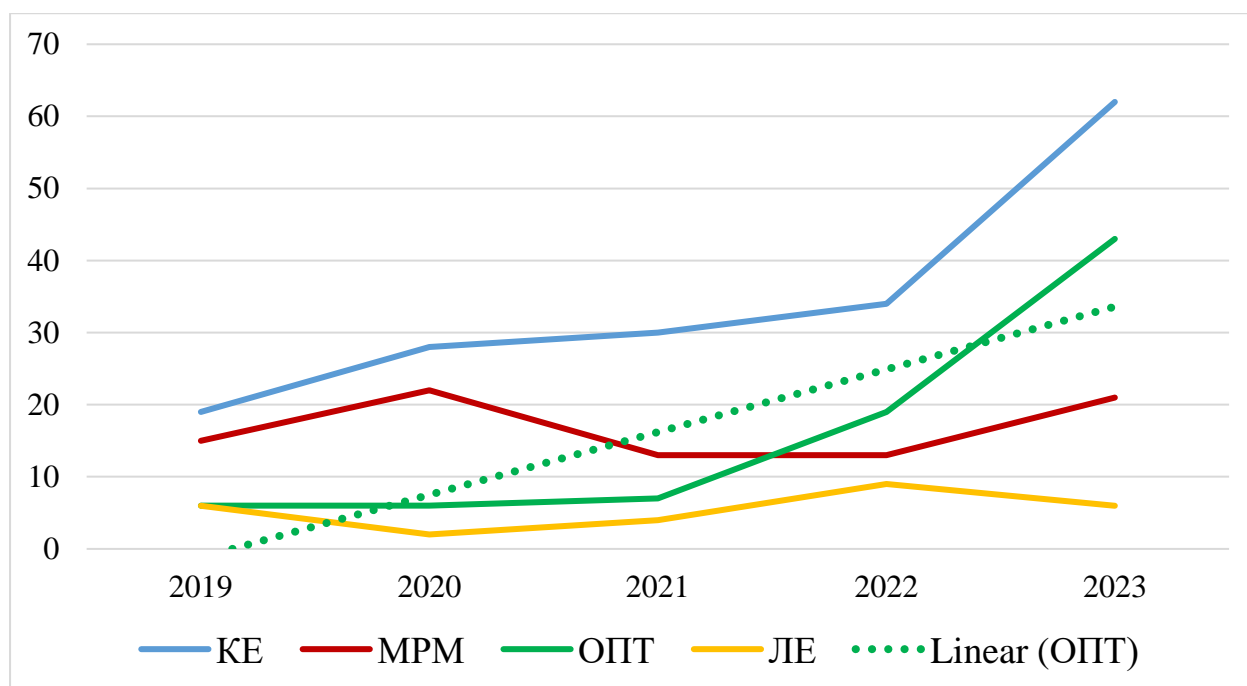
Разпределението по години на извършените операции за анализирания период е представено на **Фигура 5.3.**



Фигура 5.3. Разпределение по години на извършените операции.

Процентът на извършени KE и ЛЕ през годините не бележи съществена динамика, за разлика от този на MPM и ОПТ. От **Фигура 5.4** не

се констатира динамика в броя на извършените МРМ и ЛЕ през пет пълни години, докато при КЕ и ОПТ се наблюдава ръст.



Фигура 5.4. Тенденции при различните хирургични подходи.

Най-ниска средна възраст на пациентите се регистрира при ОПТ (49,5 години), следвано от КЕ (59), ЛЕ (59,2), като при МРМ е статистически значимо по-висока – 66,1 години ($p < 0,05$).

По данни от патохистологичното изследване се анализираха ПРЛ (R1) при различните оперативни процедури. Честотата на установени R1 при четирите хирургични подхода е представена на **Таблица 5.1**. Общата честота на R1 е 8,4%. Най-нисък процент ПРЛ се наблюдава при пациентите претърпяли МРМ (6,2%), а най-висок – при ЛЕ (16,7%). Честотите на ПРЛ при КЕ (8,6%) и ОПТ (7,5%) са относително сходни.

Проценти по редове			Резекционни линии		Общо	
			R0	R1		
Операция	КЕ	Брой	192	18	210	
		%	91,4%	8,6%	100,0%	
	МРМ	Брой	91	6	97	
		%	93,8%	6,2%	100,0%	
	ОПТ	Брой	98	8	106	
		%	92,5%	7,5%	100,0%	
	ЛЕ	Брой	25	5	30	
		%	83,3%	16,7%	100,0%	
	Общо		Брой	406	37	443
			%	91,6%	8,4%	100,0%

Таблица 5.1. Процентно съотношение на отрицателните („чисти“) (R0) и ПРЛ (R1) при четирите оперативни техники.

Приложи се метода хи-квадрат за търсене на връзка между качествените променливи, като не се установи статистическа значима зависимост между вида на хирургичната методика и честотата на ПРЛ ($p=0,333$).

5.1.2. Обсъждане

През последните четири десетилетия, хирургичното лечение на КГ претърпя значителна еволюция, водена основно от напредъка в ранната диагностика, СЛТ и по-задълбоченото разбиране на онкологичния радикалитет. Подобрената обща преживяемост сред пациентите постави акцент и върху козметичния аспект след оперативното лечение. Гореизложените фактори допринесоха за по-широкото внедряване на ОСХ в клиничната практика, която е доказано, че осигурява еквивалентен

локален контрол на заболяването в сравнение с по-радикалните техники. Онкологичната безопасност и стремежът към максимално запазване на естетичния вид на гърдата са сред основните приоритети в съвременното хирургично лечение на КГ.

В настоящото изследване анализирахме хирургичните тенденции при КГ в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Александровска“ за близо 6-годишен период, през който са оперирани 443 пациенти по повод КГ. Разпределението спрямо пола (жени – 99,96%, мъже – 0,04%) отговаря на наблюдаваното в световната популация. За целия анализиран период, 47% от всички операции са били КЕ, следвани от ОПТ (консервативна мастектомия с ИБГР или АГР) (24%), МРМ (22%) и ЛЕ (7%). Разпределението по години също показва най-висок дял на КЕ, като процентното съотношение по години варира между 41,3% и 55,6% спрямо общия брой операции. Не се отбелязва съществена динамика по отношение на извършените ЛЕ през годините, като niskият брой се дължи на по-ограничените показания за извършване на тази операция. Наблюдават се две основни значими тенденции – намаляване на процентът извършени МРМ, за сметка на увеличаващо се приложение на ОПТ. През 2019 г. извършените МРМ са близо 1/3 от всички оперативни интервенции, като през 2020 г. се регистрира пик от 37,9%. През следващите години се констатира спад до 16%. В контраст с тези данни, регистрирахме ръст в извършването на ОПО, като през 2019 г. приблизително 13% от всички операции са онкопластични, а през 2024 г. – 33,3%. Резултатите от настоящото проучване отговарят на световните тенденции и докладвания значителен ръст в приложението на ОПТ за сметка на класическата МРМ. В допълнение, впечатление прави значително по-ниската средна възраст на пациентите, които са претърпяли ОПО (49,5 години), в сравнение с МРМ (66,1 години). Наблюдаваната разлика по отношение на възрастта показва,

че по-младите пациентки с КГ са по-склонни на ОПО, поради различни фактори – запазване на външен вид и симетрия (психосоциални фактори), тумори с по-агресивна биология и др.

Онкологичната безопасност на ОПХ е обект на множество проучвания, които демонстрират, че рискът от ЛР е еквивалентен на този при конвенционалните ОСО. Мета-анализ на Mohamedahmed и съавт. от 2022 г., включващ 31 проучвания с 115 011 пациенти, установява статистически значимо по-нисък риск от ПРЛ, реексцизия и локорегионален рецидив в сравнение с ОСО [326]. Друг сборен мета-анализ от 2023 г. върху 6941 пациентки с КГ показва, че ОПТ превъзхождат конвенционалните техники за ОСО в повечето клинични резултати, като честота на реексизии, ЛР, отрицателни резекционни линии и риск от последваща мастектомия [327]. В допълнение проучихме онкологичната безопасност при всички оперативни интервенции. Общата честота на ПРЛ за цялата изследвана популация е 8,4%. Най-висока честота се наблюдава при ЛЕ (16,7%), което е логично, като се има предвид сравнително малкия обем на ексцизия. По литературни данни честотата на R1 при ЛЕ варира между 20 и 40%. Най-ниска честота на ПРЛ установихме при класическата МРМ (6,2%). При ОПТ, по-конкретно консервативните мастектомии с реконструкция, се регистрира 7,5% R1, което като честота е между МРМ и КЕ (8,6%) и потвърждава данните от литературата за онкологичната безопасност на тази съвременна философия в хирургичното лечение на КГ.

5.2. Задача II: Да се изследва връзката между индивидуални, клинични и хистологични характеристики на пациенти с КГ и честотата на положителни резекционни линии.

5.2.1. Резултати

5.2.1.1. Възраст

От изследваната кохорта, средната възраст при пациентите с R0 е по-ниска (58,047), отколкото при тези с R1 (60,541) (**Таблица 5.2**).

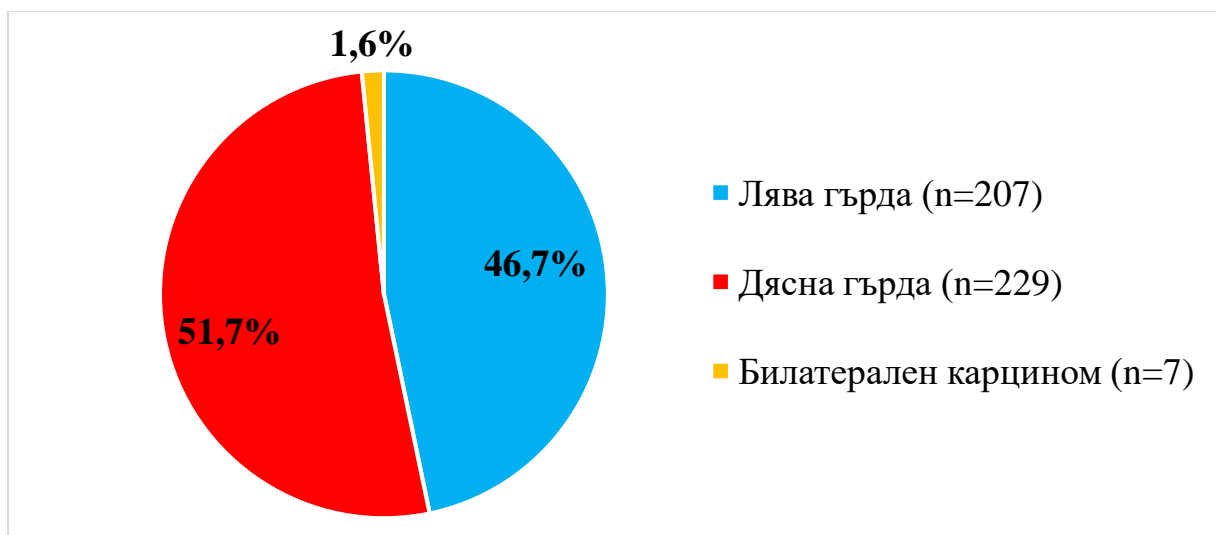
Група	Mean	95% CI (Mean)		Median	95% CI (Median)			Min	Max	SD
		LB	UB		LB	UB	AC			
R0	58,05	56,79	59,30	57,00	56,00	59,00	95,8%	29,00	87,00	12,85
R1	60,54	56,28	64,81	59,00	53,00	69,00	95,3%	37,00	81,00	12,80
Общо	58,26	57,06	59,46	57,00	56,00	59,00	95,4%	29,00	87,00	12,85

Таблица 5.2. Описателна статистика на променливата „години“.

Приложи се непараметричният метод на Mann-Whitney за сравнение между двете групи, като не се установи статистически значима зависимост между възрастта и честотата на ПРЛ ($p=0,285$). Медианният тест също потвърди липсата на значима разлика ($p=0,636$).

5.2.1.2. Засегнатата гърда

Всички анализирани пациенти бяха класифицирани в три групи спрямо засегнатата от карцином гърда – лява (46,7%), дясна (51,7%) или билатерален карцином (1,6%) (**Фигура 5.5**).



Фигура 5.5. Разпределение на пациентите според засегнатата от карцином гърда.

ПРЛ са регистрирани при 20 пациенти (9,7%) с дясна локализация на КГ, при 16 (7,0%) с лява локализация и при 1 пациент (14,3%) с билатерален карцином (**Таблица 5.3**).

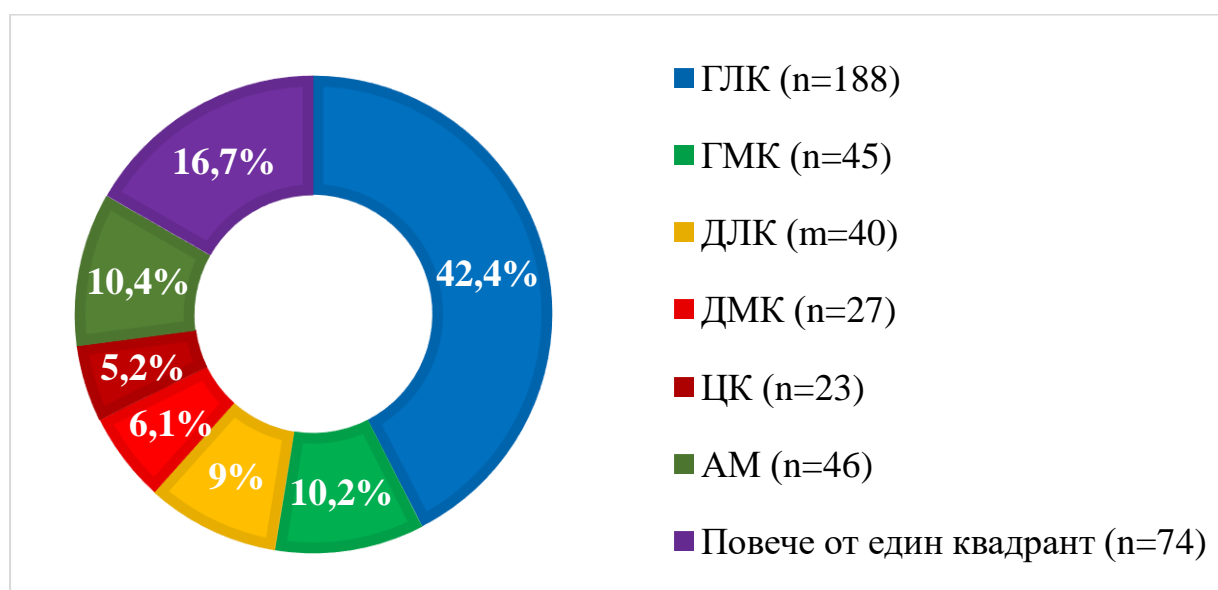
Проценти по редове			Резекционни линии		Общо
			R0	R1	
Гърда	Лява	Брой	187	20	207
		%	90,3%	9,7%	100,0%
	Дясна	Брой	213	16	229
		%	93,0%	7,0%	100,0%
	Билатерален	Брой	6	1	7
		%	85,7%	14,3%	100,0%
Общо		Брой	406	37	443
		%	91,6%	8,4%	100,0%

Таблица 5.3. Процентно съотношение на честотата на ПРЛ със засегнатата гърда.

След статистически анализ по метода хи-квadrat, не се установи статистически значима зависимост между засегнатата гърда и честотата на R1 ($p=0,511$).

5.2.1.3. Локализация

Всички ретроспективно анализирани пациенти бяха разпределени в седем групи спрямо локализацията на тумора (**Фигура 5.6**).



Фигура 5.6. Разпределение на пациентите според локализацията на тумора. ГЛК – горен латерален квадрант; ГМК – горен медиален квадрант; ДЛК – долен латерален квадрант; ДМК – долен медиален квадрант; ЦК – централен квадрант; АМ – ареола и мамила.

Най-висок процент от туморите са локализиращи в ГЛК (42,4%), а най-нисък – туморите в ЦК (5,2%). Разпределението на изследваната популация по локализация на КГ отговаря на това наблюдавано и докладвано в световната популация. На **Таблица 5.4** е представена честотата на ПРЛ при различните локализации на тумора.

Проценти по редове			Резекционни линии		Общо	
			R0	R1		
Локализация	ГЛК	Брой	176	12	188	
		%	93,6%	6,4%	100,0%	
	ГМК	Брой	42	3	45	
		%	93,3%	6,7%	100,0%	
	ДЛК	Брой	36	4	40	
		%	90,0%	<u>10,0%</u>	100,0%	
	ДМК	Брой	27	0	27	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
	ЦК	Брой	18	5	23	
		%	78,3%	<u>21,7%</u>	100,0%	
	АМ	Брой	44	2	46	
		%	95,7%	4,3%	100,0%	
	Повече от един квадрант	Брой	63	11	74	
		%	85,1%	<u>14,9%</u>	100,0%	
	Общо		Брой	406	37	443
			%	91,6%	8,4%	100,0%

Таблица 5.4. Процентно съотношение на R0 и R1 при различните локализации на КГ в изследваната популация.

Установи се статистически значима зависимост между локализацията на тумора и R1 (**p=0,028**) (Метод хи-квадрат), като при тумори в областта на ДЛК, ЦК и такива на границата на или засягащи повече от един квадрант честотата на R1 е значително по-висока.

5.2.1.4. Размер на тумора

Общо 441 пациенти бяха включени в проучване върху връзката на размера на тумора с честотата на R1. Описателната статистика е представена на **Таблица 5.5**. Среден размер на тумора за цялата изследвана кохорта е 20,64 mm. Прави впечатление, че средните стойности и медианата при пациентите с R0 са по-ниски (20 и 17 mm съответно) в сравнение с групата с R1 (27,7 и 25 съответно).

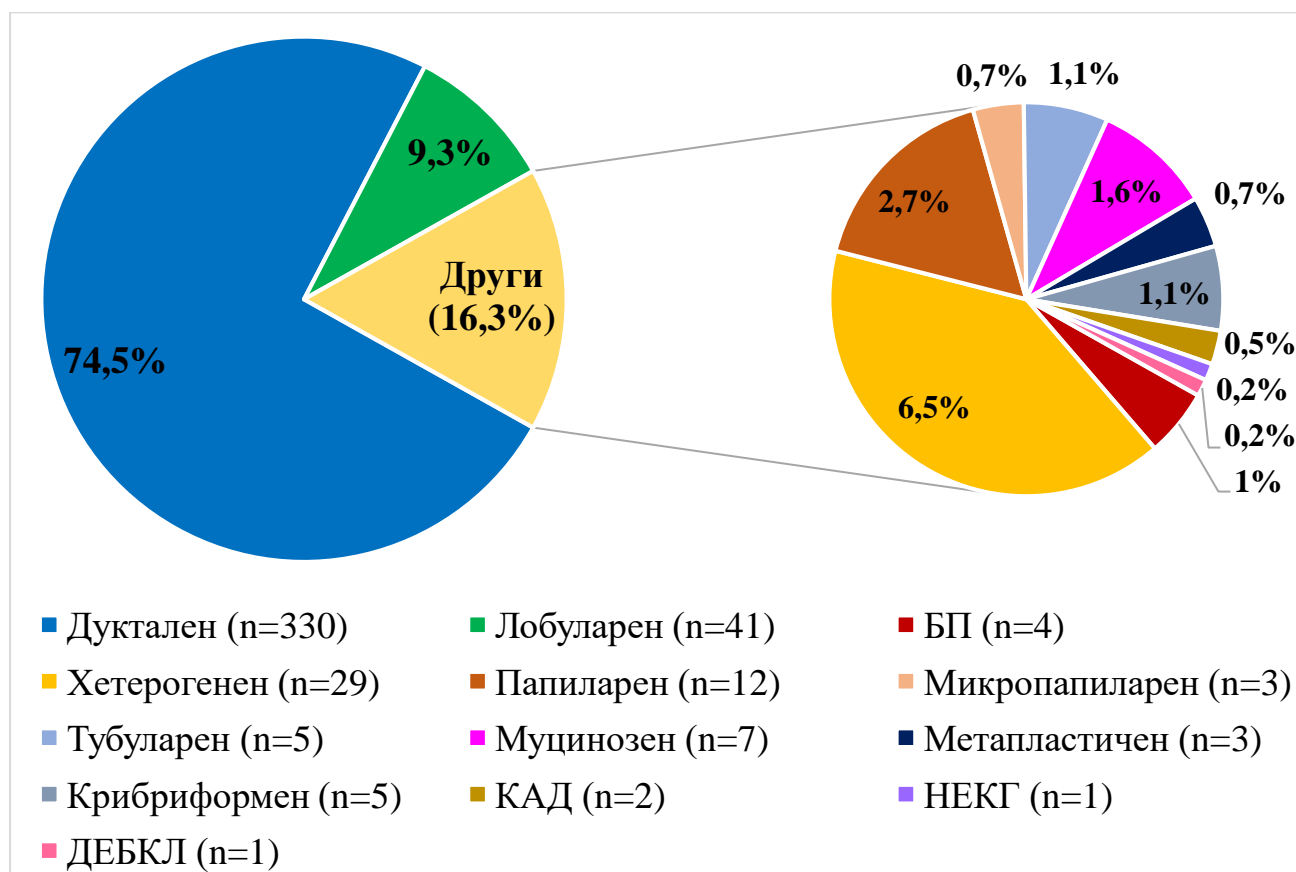
Група	N	Mean	95% CI (Mean)		Median	95% CI (Median)			Min	Max	SD
			LB	UB		LB	UB	AC			
R0	404	20,00	18,24	21,76	17,00	16,00	19,00	95,9%	,00	170,00	18,00
R1	37	27,70	23,41	32,00	25,00	21,00	30,00	95,3%	11,00	60,00	12,89
Общо	441	20,64	18,98	22,31	18,00	17,00	20,00	95,5%	,00	170,00	17,75

Таблица 5.5. Описателна статистика на количествената променлива „размер“.

От анализа на данните установихме, че групите R0 и R1 се различават статистически значимо по отношение на размер на тумора (mm) ($p < 0,001$) (тест на Mann-Whitney). Тестът сравнява средните рангове за променливата (размер на тумора) – те са 213,29 за група R0 и 305,20 за група R1. В популацията, от която е направена извадката се очакват по-високи стойности на размер на тумора (mm) в група R1 (пациенти с ПРЛ). Медианният тест също потвърди статистически значима разлика между двете групи ($p = 0,001$).

5.2.1.5. Хистологичен тип

Всички 443 пациенти бяха разпределени на три основни групи според хистологичния тип на тумора – инвазивен дуктален карцином (ИДК), инвазивен лобуларен карцином (ИЛК) и други (Фигура 5.7).



Фигура 5.7. Разпределение на пациентите според хистологичен тип на тумора. БП – Болест на Пейджет; КАД – карцином с апокринна диференциация; НЕКГ – невроендокринен карцином на гърдата (дребноклетъчен тип); ДЕБКЛ – дифузен едроклетъчен В-клетъчен лимфом.

Най-висок процент на ПРЛ (R1) се наблюдава при пациентите с ИЛК (19,5%) в сравнение с ИДК (7,0%) и други хистологични типове (8,3%) (Таблица 5.6).

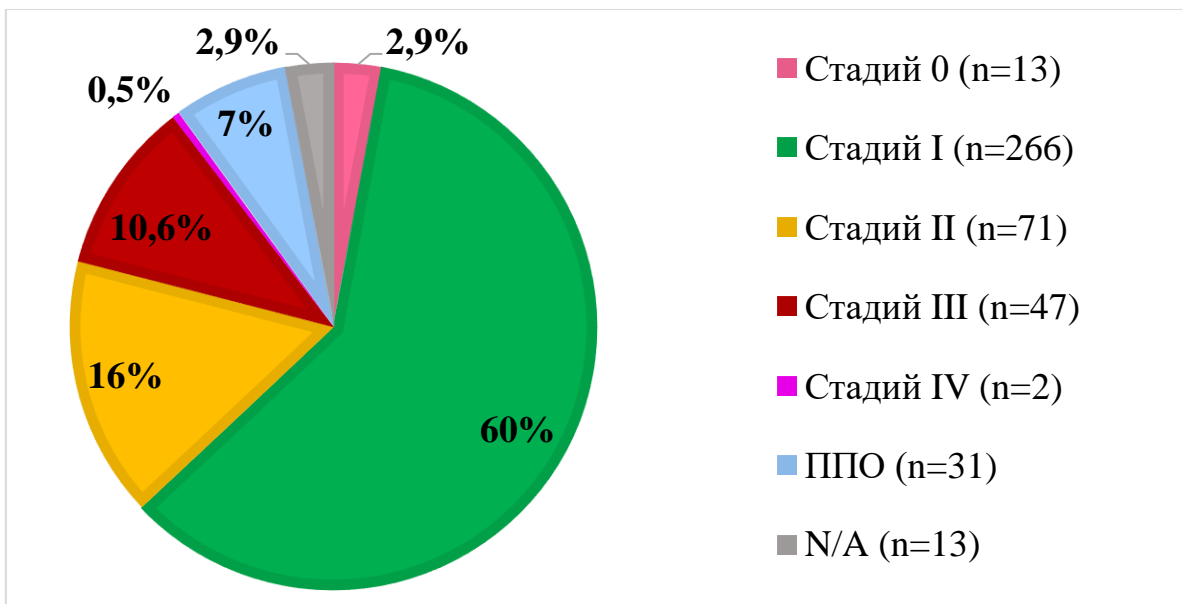
Проценти по редове			Резекционни линии		Общо
			R0	R1	
Хистологичен тип	ИДК	Брой	307	23	330
		%	93,0%	7,0%	100,0%
	ИЛК	Брой	33	8	41
		%	80,5%	19,5%	100,0%
	Други	Брой	66	6	72
		%	91,7%	8,3%	100,0%
Общо		Брой	406	37	443
		%	91,6%	8,4%	100,0%

Таблица 5.6. Процентно съотношение на R0 и R1 при различните хистологични типове в изследваната популация.

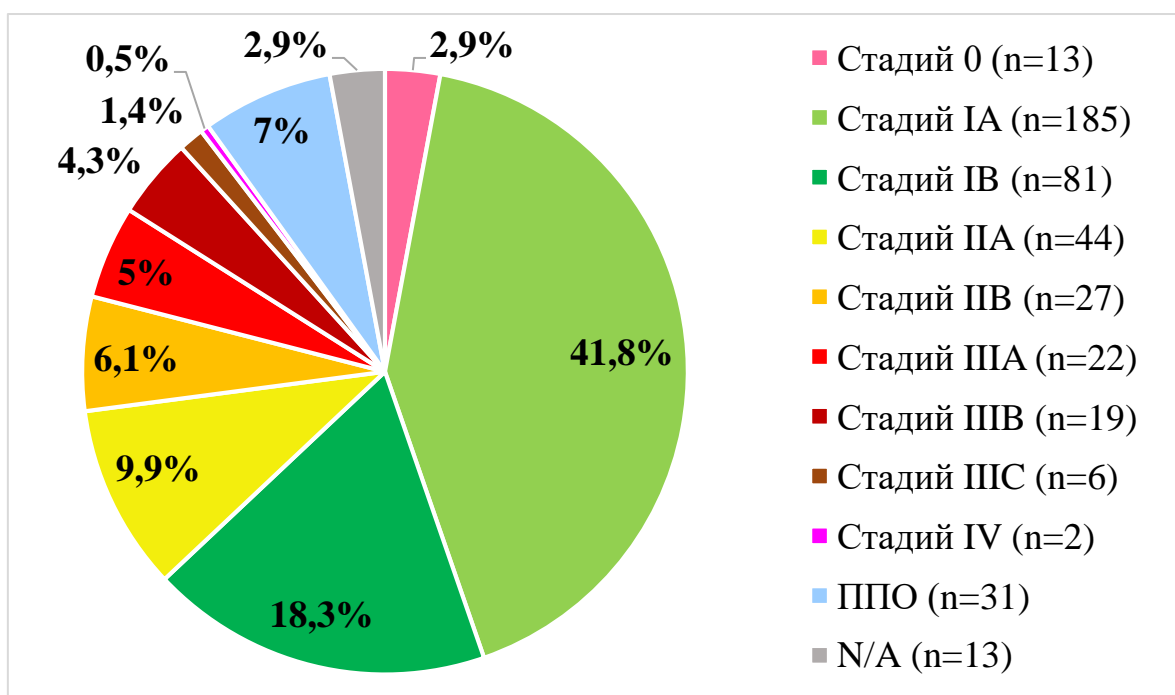
Установява се статистически значима зависимост между хистологичния тип и честотата на R1 (**p=0,024**) (Chi-Square test).

5.2.1.6. Патологичен стадий

399 пациенти бяха прогностично стадирани по TNM системата на American Joint Committee on Cancer (AJCC), която включва размер на тумора (T), статус на ЛВ (N), наличие на далечни метастази (M), степен на диференциация (G), рецепторния статус за HER2, ER и PgR. При 31 пациенти беше регистриран пълен патологичен отговор (ППО), а поради липсващи характеристики 13 не бяха стадирани. Разпределението по стадии на изследваната популация е представено на **Фигури 5.8** (общо) и **5.9** (разширено).



Фигура 5.8. Разпределение на пациентите по патологичен стадий (общо). N/A – наприложимо.



Фигура 5.9. Разпределение на пациентите по прогностичен стадий (разширено).

От направения анализ се констатират най-висок процент R1 при пациентите в трети (12,8%), последвано от пациенти в първи (9,8%) и втори (7,0%) стадий (**Таблица 5.8**). При пациентите, провели НСЛТ и с постигнат ППО, не се установяват R1.

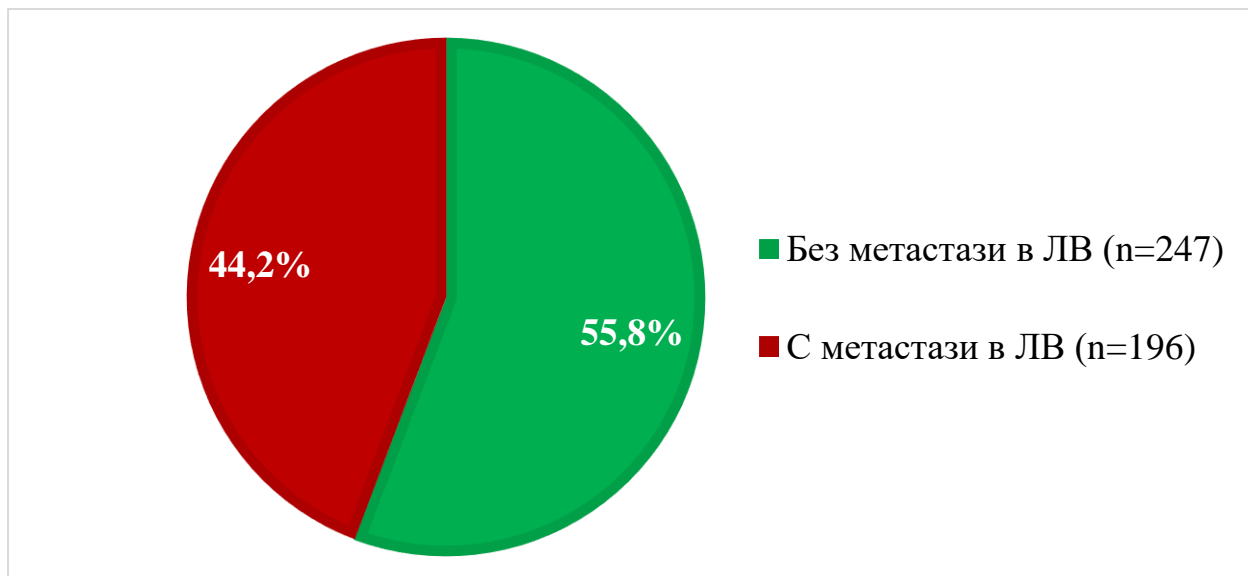
Проценти по редове			Резекционни линии		Общо	
			R0	R1		
Стадий	0	Брой	13	0	13	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
	1	Брой	240	26	266	
		%	90,2%	9,8%	100,0%	
	2	Брой	66	5	71	
		%	93,0%	7,0%	100,0%	
	3	Брой	41	6	47	
		%	87,2%	12,8%	100,0%	
	4	Брой	2	0	2	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
	N/A	Брой	13	0	13	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
	pCR	Брой	31	0	31	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
	Общо		Брой	406	37	443
			%	91,6%	8,4%	100,0%

Таблица 5.7. Процентно съотношение на R0 и R1 по патологичен стадий в изследваната популация.

Търсената зависимост между патологичен стадий и R1 не бе доказана като хипотеза ($p=0,282$) (Метод хи-квадрат).

5.2.1.7. Метастатичен статус на АЛВ

Според нодалния статус, пациентите бяха разпределени в две групи – без метастази (55,8%) (n=247) и с метастази в АЛВ (n=196) (**Фигура 5.10**).



Фигура 5.10. Разпределение на пациентите според статуса на ЛВ.

При 8,5% от пациентите без метастази в АЛВ са установени R1 и 8,2% – при пациентите с положителен метастатичен статус (**Таблица 5.8**).

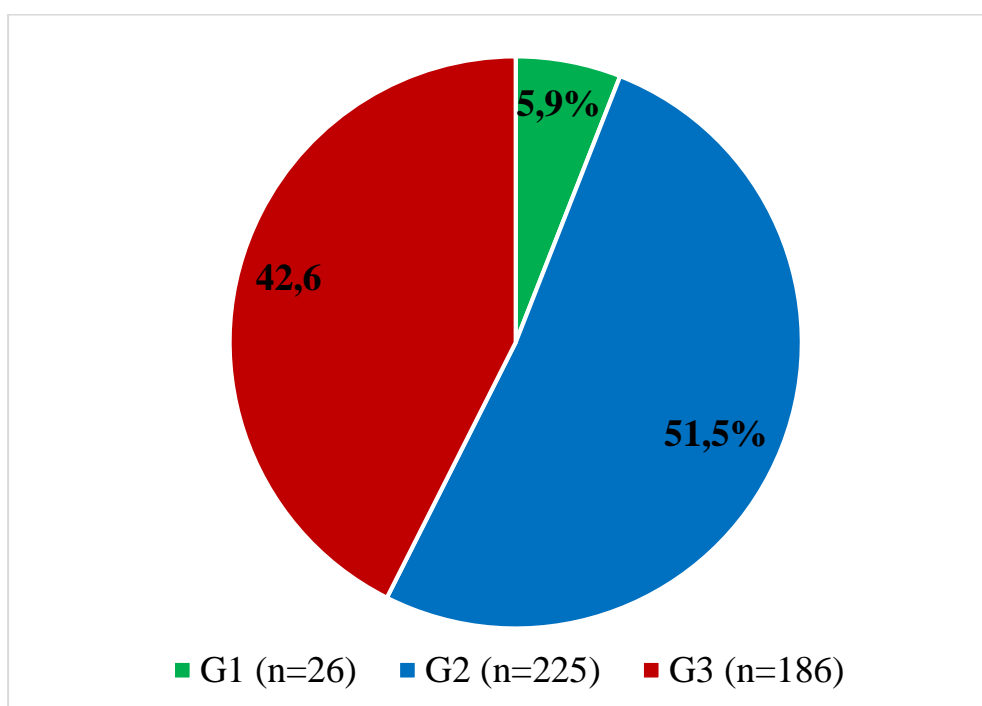
Проценти по редове			Резекционни линии		Общо
			R0	R1	
Статус на АЛВ	Отрицателен	Брой	226	21	247
		%	91,5%	8,5%	100,0%
	Положителен	Брой	180	16	196
		%	91,8%	8,2%	100,0%
Общо		Брой	406	37	443
		%	91,6%	8,4%	100,0%

Таблица 5.8. Разпределение на пациентите спрямо статуса на АЛВ.

Не се установи статистически значима зависимост между статуса на ЛВ и R1 ($p=1,000$) (Метод хи-квадрат).

5.2.1.8. Степен на диференциация (G)

Данни за G бяха налични при 437 пациенти, които разпределихме в три групи според степента на диференциация: високо (G1), умерено (G2) и ниско (G3) диференциран КГ (Фигура 5.11).



Фигура 5.11. Разпределение на пациентите спрямо G.

В групата от пациенти с G1 карциноми ($n=26$) не се регистрират R1, докато при индивидите с G2 ($n=225$) и G3 ($n=186$) – 9,8% и 8,1% съответно (Таблица 5.9).

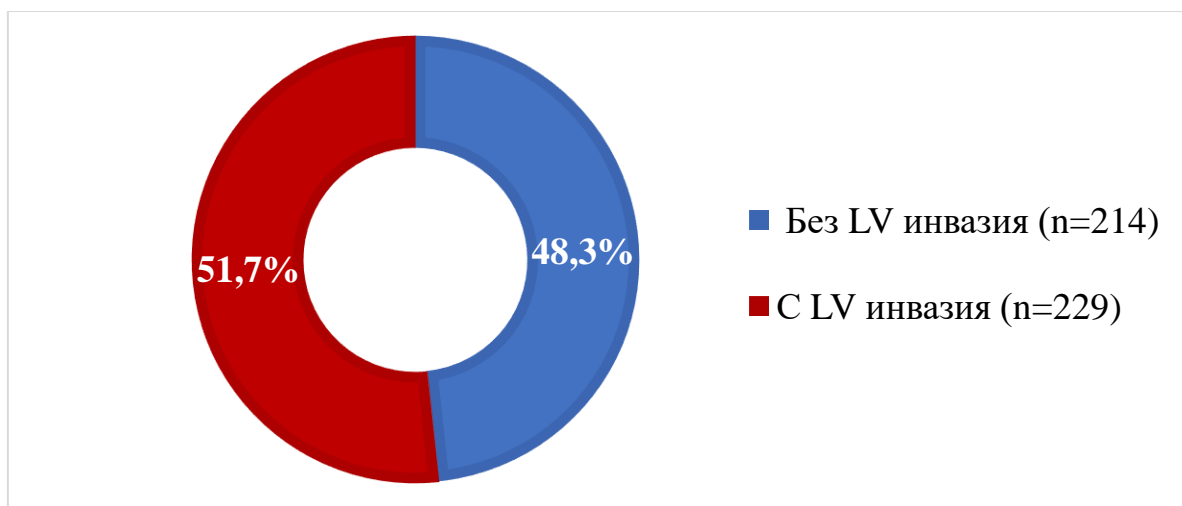
Проценти по редове			Резекционни линии		Общо
			R0	R1	
G	G1	Брой	26	0	26
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	G2	Брой	203	22	225
		%	90,2%	9,8%	100,0%
	G3	Брой	171	15	186
		%	91,9%	8,1%	100,0%
Общо		Брой	400	37	437
		%	91,5%	8,5%	100,0%

Таблица 5.9. Процентно разпределение на изследваната популация според G и резекционни линии.

Не се установява статистически значима зависимост между G и наличието на R1 ($p=0,230$) (Метод хи-квадрат).

5.2.1.9. Лимфоваскуларна инвазия (LV)

От всички ретроспективно проследени 443 пациенти, 214 (51,7%) са без LV инвазия, а 229 (48,3%) – с данни за LV инвазия (**Фигура 5.12**).



Фигура 5.12. Разпределение на пациентите спрямо LV инвазия.

По-ниска честота на R1 (4,7%) се наблюдават в групата пациенти без данни за LV инвазия, в сравнение с групата с данни за LV инвазия (11,8%) (Таблица 5.10).

Проценти по редове			Резекционни линии		Общо
			R0	R1	
LV	Без LV	Брой	204	10	214
		%	95,3%	4,7%	100,0%
	С LV	Брой	202	27	229
		%	88,2%	11,8%	100,0%
Общо		Брой	406	37	443
		%	91,6%	8,4%	100,0%

Таблица 5.10. Процентно разпределение на пациентите спрямо критериите LV инвазия и резекционни линии.

След приложение на метода хи-квадрат се установи статистически значима зависимост между наличието на LV инвазия и R1 ($p=0,009$).

Отношението на шансовете (OR) е 2,727 (Таблица 5.11). Това означава, че шансът на хората с LV инвазия да попаднат в групата с R1 е

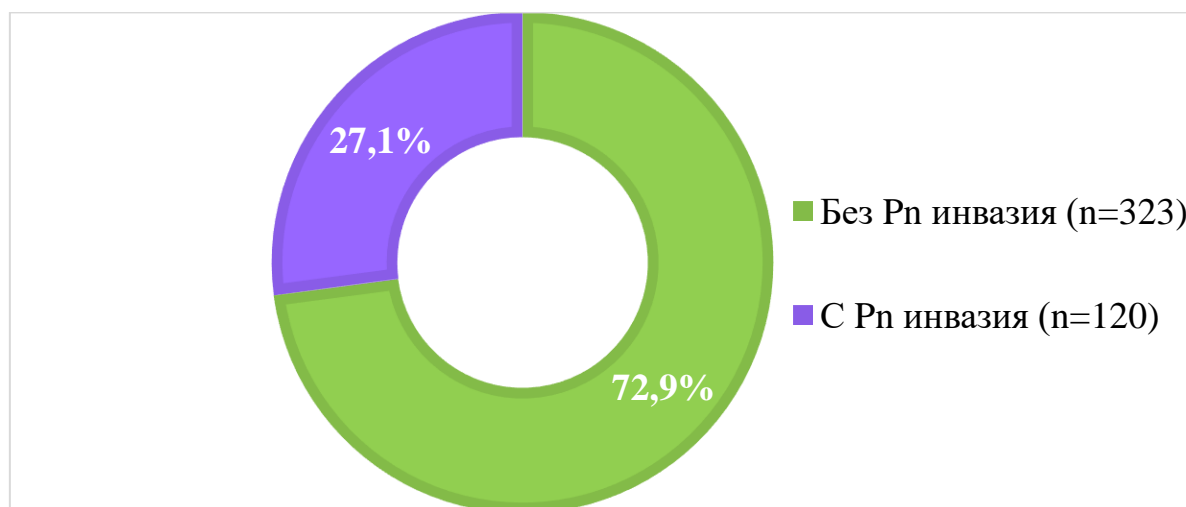
около 2,7 пъти (OR = 2,727) по-голям от този в групата пациенти без данни за LV инвазия (в тази група шансът се приема за единица).

Risk Estimate			
	Value	95% CI	
		Lower	Upper
Odds Ratio for LV (0 / 1)	2,727	1,286	5,779
For cohort R0	1,081	1,022	1,143
For cohort R1	,396	,197	,799
N of Valid Cases	443		

Таблица 5.11. OR за LV и R1.

5.2.1.10. Периневрална инвазия (Pn)

По-голямата част от пациентите са без данни за Pn инвазия – 323 (72,9%), докато тези с данни за Pn инвазия – 120 (27,1%) (**Фигура 5.13**).



Фигура 5.13. Разпределение на пациентите спрямо наличието или липсата на Pn инвазия.

След обработка на данните се констатира по-висока честота на R1 при групата с данни за Pn инвазия (16,7%), в сравнение с групата без Pn инвазия (5,3%) (**Таблица 5.12**).

Проценти по редове			Резекционни линии		Общо
			R0	R1	
Pn	Без Pn инвазия	Брой	306	17	323
		%	94,7%	5,3%	100,0%
	С Pn инвазия	Брой	100	20	120
		%	83,3%	16,7%	100,0%
Общо		Брой	406	37	443
		%	91,6%	8,4%	100,0%

Таблица 5.12. Процентно разпределение на изследваната популация според статуса за Pn инвазия и резекционните линии.

След статистически анализ (метод хи-квадрат) се установи статистически значима зависимост между наличието на Pn инвазия и R1 ($p < 0,001$).

Шансът на пациентите с данни за Pn инвазия да имат R1 е около 3,6 пъти ($OR = 3,600$) по-голям от този на групата без данни за Pn инвазия (в тази група шансът се приема за единица) (**Таблица 5.13**).

Risk Estimate			
	Value	95% CI	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Pn (0 / 1)	3,600	1,815	7,140
For cohort R0	1,137	1,045	1,237
For cohort R1	,316	,171	,582
N of Valid Cases	443		

Таблица 5.13. OR за Pn инвазия и R1.

5.2.1.11. Множествен КГ

От проучваната популация 88 пациенти (19,9%) са с множествен, а 355 (80,1%) са с унифокален КГ (Фигура 5.14).



Фигура 5.14. Разпределение на пациентите спрямо наличието на множествен (мултифокален или мултицентричен) или унифокален КГ.

По-висока честота на R1 се наблюдава при пациентите с множествен (15,9%), отколкото при тези с унифокален КГ (6,5%) (Таблица 5.14).

Проценти по редове			Резекционни линии		Общо
			R0	R1	
Множествен КГ	НЕ	Брой	332	23	355
		%	93,5%	6,5%	100,0%
	ДА	Брой	74	14	88
		%	84,1%	15,9%	100,0%
Общо		Брой	406	37	443
		%	91,6%	8,4%	100,0%

Таблица 5.14. Разпределение на изследваната популация в контекста на множествен КГ и честота на R0 и R1.

Установява се статистически значима зависимост между множествен КГ и R1 ($p=0,008$) (Метод хи-квадрат).

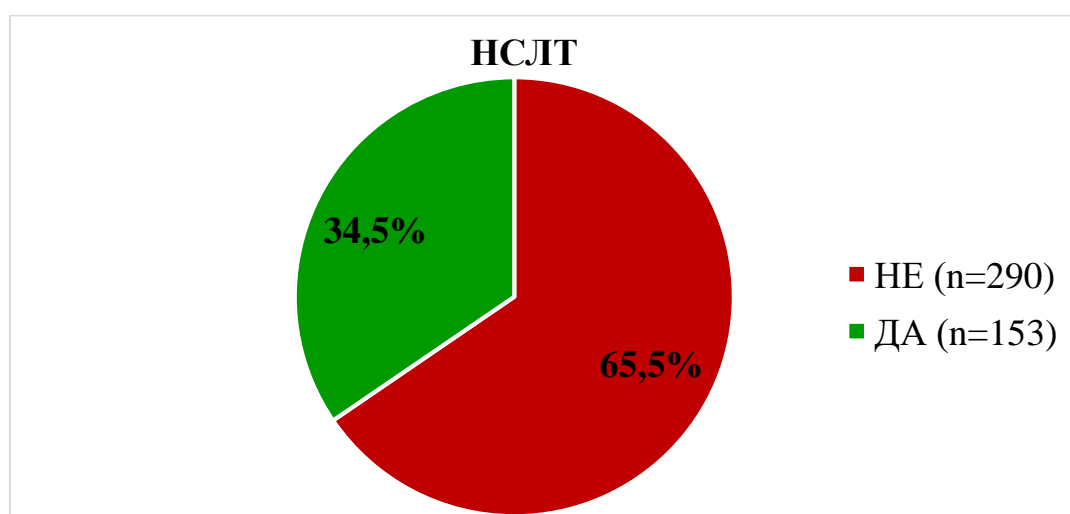
Шансът на индивидите с множествен КГ да попаднат в групата с R1 е около 2,7 пъти по-голям от този в групата на пациенти с унифокален карцином (OR = 2,731) (Таблица 5.15).

Risk Estimate			
	Value	95% CI	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Множествен КГ (0 / 1)	2,731	1,342	5,558
For cohort R0	1,112	1,011	1,223
For cohort R1	,407	,219	,759
N of Valid Cases	443		

Таблица 5.15. OR за множествен КГ.

5.2.1.12. НСЛТ

От изследваната популация ($n=443$), 290 пациенти (65,5%) не са провели НСЛТ, докато 153 (34,5%) са провели (Фигура 5.15).



Фигура 5.15. Разпределение на пациентите спрямо НСЛТ.

По-нисък процент на R1 се наблюдава в групата пациенти, които са провели НСЛТ (6,5%) за сметка на другата група (9,3%) (Таблица 5.16).

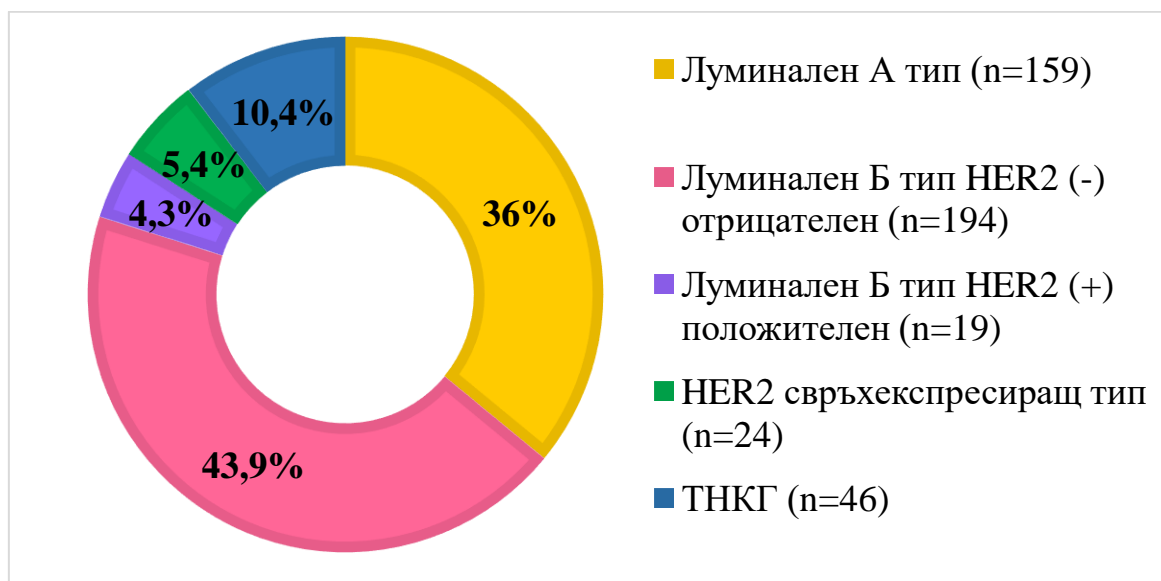
Проценти по редове			Резекционни линии		Общо
			R0	R1	
НСЛТ	НЕ	Брой	263	27	290
		%	90,7%	9,3%	100,0%
	ДА	Брой	143	10	153
		%	93,5%	6,5%	100,0%
Общо		Брой	406	37	443
		%	91,6%	8,4%	100,0%

Таблица 5.16. Процентно съотношение на изследваната популация спрямо провеждането на НСЛТ и наличието на R1.

Не се установява статистически значима зависимост между провеждането на НСЛТ и R1 ($p=0,370$) (Метод хи-квадрат).

5.2.1.13. Молекулярен субтип

На базата на молекулярната класификация на КГ, пациентите бяха разпределени в пет групи: Луминален А тип (n=159), Луминален Б тип HER2 (-) отрицателен, Луминален Б тип HER2 (+) положителен, HER2 свръхекспресиращ тип и ТНКГ (Фигура 5.16).



Фигура 5.16. Разпределение на пациентите според молекулярната класификация на КГ.

След анализ на данните от 442 пациенти се регистрира най-висока честота на R1 при пациенти с Луминален Б тип HER2 отрицателен КГ (12,9%), последвано от Луминален А тип КГ (7,5%). При останалите три субтипа не са установени R1 (Таблица 5.17).

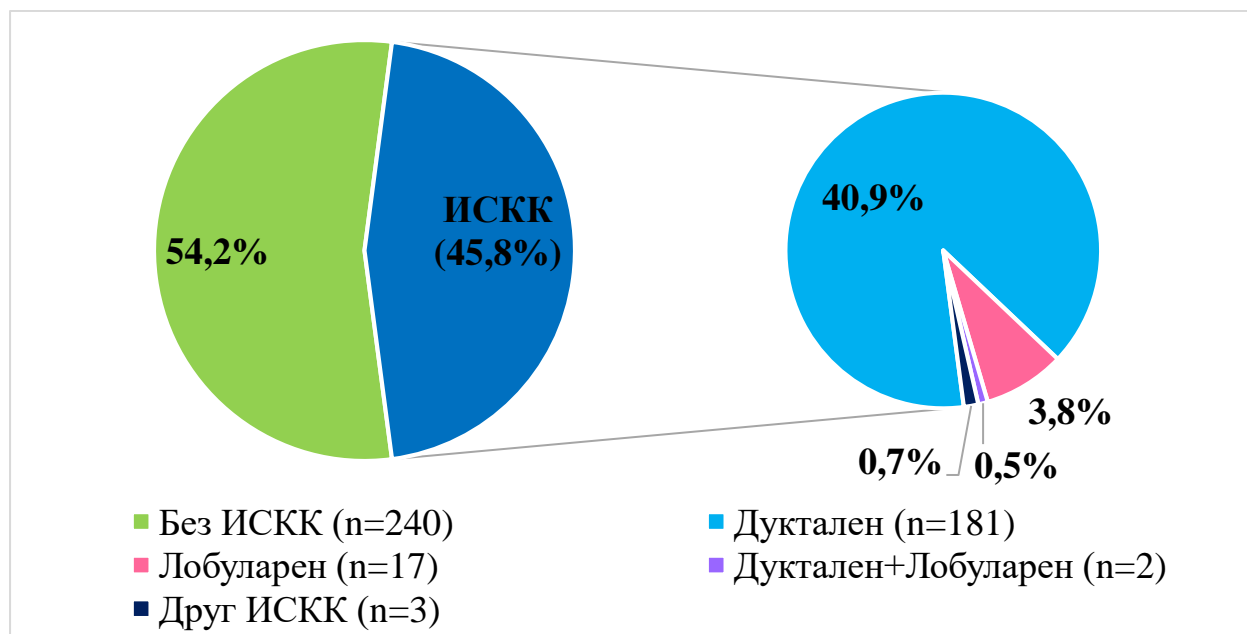
Проценти по редове			Резекционни линии		Общо
			R0	R1	
Субтип	Луминален А тип	Брой	147	12	159
		%	92,5%	7,5%	100,0%
	Луминален Б тип HER2 (-)	Брой	169	25	194
		%	87,1%	12,9%	100,0%
	Луминален Б тип HER2 (+)	Брой	19	0	19
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	HER2 свръхекспр.	Брой	24	0	24
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	ТНКГ	Брой	46	0	46
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	Общо	Брой	405	37	442
		%	91,6%	8,4%	100,0%

Таблица 5.17. Процентно съотношение между молекулярните субтипове и резекционните линии.

Установява се статистически значима зависимост между молекулярния субтип и наличието на R1 (**p=0,009**) (Метод хи-квадрат), като при луминалните HER2 отрицателни субтипове се наблюдава значително по-висока честота на R1. В сравнение, при пациентите с HER2 свръхекспресиращите и ТНКГ не са регистрирани R1, което вероятно може да се свърже с провеждането на НСЛТ и ползите от нея.

5.2.1.14. In situ карциномен компонент (ИСКК)

След хистологично изследване, при 203 пациенти е установен ИСКК (45,8%), а при 240 не е установен (Фигура 5.17).



Фигура 5.17. Разпределение на популацията спрямо ИСКК.

От изследваната популация, по-висока честота на R1 се наблюдава в групата с наличие на ИСКК (10,3%), в сравнение с пациентите без данни за ИСКК (6,7%) (Таблица 5.18).

Проценти по редове			Резекционни линии		Общо
			R0	R1	
ИСКК	НЕ	Брой	224	16	240
		%	93,3%	6,7%	100,0%
	ДА	Брой	182	21	203
		%	89,7%	10,3%	100,0%
Общо		Брой	406	37	443
		%	91,6%	8,4%	100,0%

Таблица 5.18. Процентно съотношение по отношение на наличието на ИСКК и R0/1.

Не се установява статистически значима зависимост между наличието на ИСКК и честотата на R1 ($p=0,172$) (Метод хи-квадрат).

5.2.2. Обсъждане

Хирургичните резекционни линии са фундаментален въпрос и обект на много дискусии и проучвания, особено в контекста на ОСХ на гърда. Макар и логична, преобладаващата концепция в миналото за понижен риск от рецидив в остатъчната мамарна тъкан чрез извършване на по-широк обем на резекция се оспорва от различни мета-анализи. Терминът „ПРЛ“ е показател за наличието на неопластични клетки в маркираната повърхност на хирургичния препарат, свързан с двукратно повишен риск от ЛР. В настоящата ера на мултидисциплинарен подход към КГ, минималното отстояние на 1 mm от тумора се възприема все повече като стандартна политика, свързана с ниски нива на ипсилатерален рецидив и реексизии, подобрени козметични резултати и понижени разходи. Въпреки това, „адекватните“ резекционните линии остават съществен обект на дебат и противоречия.

В нашето проучване анализирахме връзката на четиринадесет индивидуални, хистологични и клинични характеристики с честотата на ПРЛ при 443 пациенти, оперирани по повод КГ. Идентифицирахме седем рискови фактора за ПРЛ. Статистически по-висока честота на ПРЛ констатирахме при тумори локализирани в ДЛК, ЦК и засягащи повече от един квадрант ($p=0,028$). Анализът на данните потвърждава резултатите от други проучвания, че размерът на тумора е рисков фактор за ПРЛ, като установихме значително по-голям среден (27,70 mm) и медианен (25,00 mm) хистологичен размер на туморите при пациенти с R1 спрямо тези с R0 (среден – 20,00 mm, медианен – 17,00) ($p<0,001$). Потвърдихме връзката между хистологичния тип и честотата на ПРЛ, като наблюдаваме статистически значимо по-висока честота на ПРЛ при ИЛК ($p=0,024$). Статистически значима разлика се установи при тумори с LV ($p=0,009$) и Pn ($p<0,001$) инвазия, като при наличие на тези хистологични параметри

рискът от ПРЛ се увеличава с 2,7 и 3,6 пъти съответно. Множественият КГ (мултифокален или мултицентричен) е свързан с повишена честота на ПРЛ, което се потвърди и от представения анализ ($p < 0,008$). Констатирахме интересна връзка между молекулярния субтип и ПРЛ. Статистически значимо по-висока честота на ПРЛ установихме при луминалните HER2 отрицателни субтипове в сравнение с HER2 свръхекспресиращите и ТНКГ, при които не са регистрирани ПРЛ ($p = 0,009$). Този резултат може да се интерпретира с провеждането на НСЛТ и ползите от нея, като намаляване на първоначалния размер на тумора и съответно понижаване на риска от ПРЛ. За разлика от други изследвания, които докладват връзка между по-младата възраст на пациентите с повишена честота на ПРЛ, ние не установихме такава зависимост ($p = 0,285$). Не се наблюдава значима връзка между засегнатата гърда, патологичния стадий, метастатичния статус на АЛВ, степен на диференциация и наличието на *in situ* карциномен компонент с честотата на ПРЛ.

В обобщение, на базата на резултатите от представеният анализ, предоперативните фактори локализация и размер на тумора, наличието или отсъствието на множественост, молекулярния субтип и хистологичният вид трябва да повишат вниманието на хирурга и да служат за оценка на риска от ПРЛ, с крайна цел постигане на чисти резекционни линии и намаляване на честотата на реоперациите. Проучването има известни ограничения, като ретроспективния му характер и фактът, че данните са от една институция (Клиника по хирургия, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД).

5.3. Задача III: Да се изследва връзката между индивидуални и социално-демографски характеристики и качеството на живот при пациенти след оперативна интервенция по повод КГ.

5.3.1. Резултати

Разпределението на изследваната популация спрямо индивидуалните и социално-демографски характеристики е представено на **Таблица 5.19**.

Характеристика	Категория	N	%
1. Възраст	≤50 години	71	43
	>50 години	94	57
2. Населено място	<30 000 души/население (малко)	48	29,1
	>30 000 души/население (голямо)	117	70,9
3. Степен на образование	Висше	86	52,1
	Средно	67	40,6
	Основно или по-ниско	12	7,3
4. Трудова заетост	Да	106	64,2
	Не	8	4,8
	Пенсионер	51	31
5. Семейно положение	Семейна	94	57
	Несемейна	37	22,4
	Разведена	18	10,9
	Вдовица	16	9,7
6. Деца	Да	143	86,7
	Не	22	13,3
7. Менструален статус	Пременопауза	65	39,4
	Менопауза	100	60,6
8. ПЗ	Без ПЗ	76	46,1
	С едно ПЗ	69	41,8
	С повече от едно ПЗ	20	12,1

Таблица 5.19. Индивидуални и социално-демографски характеристики на пациентите (n=165).

Средната възраст на изследваната група е 55,75 години (SD±13,48), като най-младата пациентка е на 29, а най-възрастната – на 85 години. 116

пациентки (70,3%) съобщават, че са кърмили, докато 49 (29,7%) – не са. При 45 (27,3%) пациентки има данни за фамилна обремененост от КГ.

На **Таблицы 5.20** и **5.21** са представени средните стойности и SD при ГЗС/КЖ, функционални и симптоматични скали на EORTCQLQ-C30 по отношение на индивидуалните и социално-демографски характеристики на пациентите.

По-високите стойности при функционалните скали съответстват на по-добро функциониране, респективно по-високите стойности при симптоматичните скали съответстват на по-изразена симптоматология. Р-стойността е изчислена чрез тестовете на Mann-Whitney или Kruskal-Wallis.

Характеристика	Функционални скали EORTCQLQ-C30					
	ГЗС/КЖ	ФФ	РФ	ЕФ	КФ	СФ
Възраст						
≤50 години	72.3±21.583	82.25±17.887	74.65±28.71	72.89±24.589	88.03±17.635	77.93±25.476
>50 години	56.21±21.48	75.25±20.217	68.44±26.49	68.88±24.629	86.52±19.288	76.6±23.862
p-value	<0.001	0.220	0.152	0.302	0.608	0.729
Населено място						
<30 000	59.2±22.886	76.67±19.69	69.79±27.431	68.58±22.363	85.42±19.936	75.35±26.181
>30 000	64.74±22.806	78.92±19.475	71.65±27.705	71.44±25.529	87.89±17.996	77.92±23.856
p-value	0.159	0.502	0.685	0.499	0.459	0.542
Степен на образование						
Висше	66.47±22.937	80.08±19.443	75.39±27.144	71.61±24.766	86.43±18.876	77.13±25.443
Средно	61.07±21.730	78.61±17.506	68.66±27.297	70.27±25.468	89.30±16.335	77.86±23.461
Основно	50.69±25.241	63.33±25.346	54.17±25.746	65.28±19.080	80.56±26.432	73.61±25.084
p-value	0.051	0.019	0.027	0.701	0.282	0.859
Трудова заетост						
Да	69.03±21.355	82.33±18.007	75.31±26.946	73.03±22.932	88.84±17.924	79.09±23.577
Не	51.04±24.975	71.67±17.366	62.50±42.492	60.42±23.465	79.17±23.146	56.25±30.780
Пенсионер	52.78±21.645	70.85±20.654	63.73±24.654	67.16±27.659	84.97±18.931	76.47±24.307
p-value	<0.001	0.001	0.031	0.183	0.217	0.037
Семейно положение						
Семейна	67.46±21.554	81.42±17.182	76.77±24.222	74.65±20.987	90.6±15.756	81.56±21.651
Несемейна	63.29±22.945	77.48±19.332	69.82±29.616	69.59±25.626	84.68±19.79	72.97±25.865
Разведена	58.8±23.128	76.67±18.752	62.96±23.952	63.89±29.842	86.11±15.392	74.07±29.826
Вдовица	42.19±19.357	63.33±26.998	50±33.884	56.77±30.765	73.96±27.195	64.58±26.44
p-value	<0.001	0.006	0.001	0.028	0.006	0.038

Деца						
Да	63.11±23.162	77.95±19.783	70.51±27.457	70.16±24.01	87.18±19.043	77.62±24.634
Не	63.26±21.618	80.3±17.874	75±28.522	73.48±28.711	87.12±15.372	74.24±23.975
p-value	0.978	0.600	0.479	0.557	0.898	0.545
Менструален статус						
Пременопауза						
Менопауза	69.62±23.079	81.74±18.532	75.64±28.728	69.62±24.713	86.41±17.895	77.69±25.732
	58.92±21.88	76±19.876	68.17±26.495	71.25±24.657	87.67±19.043	76.83±23.795
p-value	0.003	0.064	0.089	0.678	0.672	0.827
ПЗ						
Без ПЗ	70.72±23.154	82.63±18.219	73.68±29.346	72.26±25.762	87.06±19.550	79.17±23.902
С едно ПЗ	56.64±21.936	73.91±20.603	67.63±26.334	70.17±22.615	85.99±19.094	71.98±25.961
С повече от едно ПЗ	56.67±16.132	76.67±17.505	73.33±24.423	65.83±27.293	91.67±11.471	87.50±16.992
p-value	<0.001	0.024	0.391	0.575	0.486	0.027
Общо за изследваната кохорта	63.13±22.899	78.26±19.505	71.11±27.555	70.61±24.617	87.17±18.554	77.17±24.502

Таблица 5.20. КЖ и функционални скали на EORTCQLQ-C30 (n=165).

Характеристика	Симптоматични скали EORTCQLQ-C30								
	Умора	Гадене	Болка	Диспнея	Безсъние	Загуба на апетит	Запек	Диария	ФЗ
Възраст									
≤50 години	25.35±25.419	9.15±15.116	25.35±24.537	18.31±26.897	26.29±33.766	7.98±18.227	7.04±17.742	6.1±15.233	29.58±30.105
>50 години	31.56±22.829	16.13±19.315	30.32±25.63	25.53±25.128	32.98±28.29	17.02±24.803	12.77±24.976	4.26±14.854	31.56±28.237
p-value	0.102	0.013	0.209	0.078	0.169	0.008	0.087	0.465	0.665
Населено място									
<30 000	30.79±20.144	17.01±19.293	31.25±21.642	26.39±24.753	31.25±29.5	15.97±22.795	18.75±31.44	3.47±12.376	38.19±28.342
>30 000	28.11±25.587	11.54±17.157	26.92±26.52	20.8±26.525	29.63±31.495	11.97±22.515	6.84±16.105	5.7±15.956	27.64±28.798
p-value	0.519	0.075	0.318	0.212	0.76	0.302	0.016	0.388	0.033
Степен на образование									
Висше	26.61±25.296	11.63±17.725	24.61±25.402	20.93±27.078	30.62±32.826	13.95±24.235	10.08±19.849	7.75±18.203	29.84±30.262
Средно	29.85±23.147	12.94±15.576	31.84±25.081	21.89±24.31	30.35±30.557	10.95±20.423	10.95±26.201	1.99±9.848	30.35±27.665
Основно	39.81±18.015	25±27.061	33.33±22.473	36.11±26.432	25±15.076	19.44±22.285	8.33±15.076	2.78±9.623	38.89±27.828
p-value	0.189	0.052	0.163	0.164	0.838	0.435	0.925	0.053	0.597
Трудова заетост									
Да	25.58±23.913	8.96±14.58	25.94±25.206	18.24±24.401	27.99±32.898	7.55±17.985	7.55±18.564	4.72±13.364	28.93±29.841
Не	41.67±35.011	14.58±16.517	41.67±34.503	29.17±37.533	37.5±33.034	16.67±25.198	16.67±17.817	8.33±15.43	29.17±33.034
Пенсионер	33.77±21.426	21.57±21.42	30.72±23.183	30.07±26.038	33.33±25.82	24.18±26.732	15.03±28.53	5.23±18.102	34.64±26.634
p-value	0.041	<0.001	0.162	0.021	0.471	<0.001	0.101	0.803	0.509
Семейно положение									
Семейна	23.64±20.945	9.93±16.087	24.11±23.008	18.44±23.756	25.89±28.983	8.87±19.043	10.64±22.514	4.61±14.336	25.89±27.719
Несемейна	30.63±18.369	11.71±27.733	30.18±26.313	21.62±30.071	24.32±22.961	14.41±15.977	7.21±12.456	5.41±32.854	34.23±28.97
Разведена	39.51±23.868	19.44±16.42	36.11±26.352	31.48±24.179	44.44±34.3	14.81±17.044	5.56±12.783	7.41±24.403	38.89±26.197
Вдовица	43.75±25.489	28.13±20.833	38.54±27.025	37.5±34.157	52.08±27.131	33.33±34.427	20.83±36.26	4.17±11.386	41.67±25.82

p-value	0.002	0.001	0.065	0.019	0.001	0.001	0.162	0.998	0.075
Деца									
Да	29.45±24.324	13.64±18.197	28.32±24.787	23.78±26.72	30.54±30.514	13.52±22.807	11.42±23.439	4.9±15.3	30.54±28.934
Не	25.25±22.792	9.85±15.985	27.27±28.427	13.64±19.678	27.27±33.549	10.61±21.544	3.03±9.808	6.06±13.159	31.82±29.951
p-value	0.432	0.357	0.856	0.090	0.646	0.575	0.005	0.736	0.848
Менструален статус									
Пременопауза	26.5±26.256	9.74±15.56	26.41±25.326	19.49±25.612	30.26±33.708	10.26±19.475	8.72±18.89	6.67±15.811	30.77±29.052
Менопауза	30.44±22.591	15.33±19.052	29.33±25.195	24.33±26.317	30±29.013	15±24.332	11.33±24.26	4±14.433	30.67±29.082
p-value	0.305	0.050	0.469	0.242	0.959	0.189	0.828	0.331	0.824
ПЗ									
Без ПЗ	26.32±24.802	11.84±17.809	26.32±25.57	20.18±28.844	27.63±30.006	11.4±20.765	9.65±20.952	4.39±15.722	28.95±29.486
С едно ПЗ	31.72±23.046	15.22±18.686	31.16±25.391	24.15±22.783	33.82±31.045	13.04±21.555	11.11±22.627	4.35±12.671	34.78±29.943
С повече от едно ПЗ	28.89±25.079	10.83±15.555	25±23.258	25±26.213	26.67±33.508	20±31.344	10±26.71	10±19.041	23.33±21.898
p-value	0.405	0.439	0.431	0.590	0.422	0.320	0.924	0.291	0.231
Общо за изследваната кохорта	28.89±24.101	13.13±17.919	28.18±25.21	22.42±26.072	30.1±30.847	13.13±22.601	10.3±22.275	5.05±15	30.71±28.982

Таблица 5.21. Симптоматични скали на EORTCQLQ-C30 (n=165).

5.3.2. Обсъждане

При среден период на проследяване от шест месеца след операция, получената средна стойност за ГЗС и КЖ е $63,13 \pm 22,899$, което отразява задоволително ниво на благосъстояние сред изследваната група от 165 пациентки, оперирани по повод КГ. Статистически значими разлики се наблюдават в категориите за възраст ($p < 0,001$), трудова заетост ($p < 0,001$), семейно положение ($p < 0,001$), менструален статус ($p = 0,003$) и придружаващи заболявания ($p < 0,001$). Нашето проучване установи значително по-високи нива на КЖ при пациенти под 50-годишна възраст, с трудова заетост, без коморбидности и в пременопауза. По отношение на семейно положение, най-ниски стойности на КЖ се наблюдават при пациентките вдовици, последвано от разведените.

От функционалните скали на EORTCQLQ-C30, генералните средни стойности за всички пациенти варират от 70,61 до 87,11, индикиращи добро ниво на функционално състояние в представената кохорта пациенти. КФ е регистрирано с най-високи нива ($87,17 \pm 18,554$), докато ЕФ с най-ниски ($70,61 \pm 24,617$). В контекста на ФФ статистически значими разлики се установяват сред характеристиките „степен на образование“ ($p = 0,019$), „трудова заетост“ ($p = 0,001$), „семейно положение“ ($p = 0,006$) и „придружаващи заболявания“ ($p = 0,024$). Значими разлики при РФ се наблюдават при степен на образование ($p = 0,027$), трудова заетост ($p = 0,031$) и семейно положение ($p = 0,001$). Впечатление прави, че ЕФ и КФ се различават статистически значимо само в категорията „семейно положение“, като най-високи стойности са регистрирани при семейните жени с КГ ($p = 0,028$ и $p = 0,006$ съответно). Статистически по-високи нива на СФ установихме при пациентките, които са трудово заети ($p = 0,037$), семейни ($p = 0,038$) и с повече от едно ПЗ ($p = 0,027$).

Сред симптоматичните елементи, генерално за цялата кохорта докладвано най-значителни са ФЗ (30,71) и безсънието (30,1), следвани от умората (28,89) и болката (28,18). Високата стойност на ФЗ показва, че значителна част от пациентките срещат финансови проблеми, свързани с лечението, особено в малките населени места ($p=0,033$). Най-слабо докладваните симптоми са свързани с ритъма на дефекация – диария (5,05) и запек (10,3). Значително по-високи нива на умора се наблюдават при жените без трудова заетост ($p=0,041$) и вдовиците ($p=0,002$).

Влиянието на индивидуалните и социално-демографски фактори върху КЖ на пациентите с КГ е значително и многостранно. За разлика от други проучвания, където по-младата възраст е свързвана с по-лошо КЖ, ние установихме обратната зависимост. По-високата степен на образование се свързва с повишено КЖ, поради подобрените здравна грамотност и механизми за справяне. Семейните пациентки или тези със силна социална подкрепа са по-склонни да докладват по-високо КЖ, тъй като емоционалната и практическа подкрепа могат да смекчат негативното психологично въздействие на болестта. Трудовата заетост може да повлияе положително върху КЖ чрез осигуряване на чувство за нормалност и финансова стабилност, въпреки че в някои случаи тежестта на заболяването и страничните ефекти от лечението оказват значително влияние върху трудоспособността.

Резултатите от настоящото проучване потвърждават възрастта, трудовата заетост, семейния и менструалния статус и коморбидността като фактори оказващи статистически значимо влияние върху КЖ.

5.4. Задача IV: Да се оцени качеството на живот при пациенти с КГ спрямо хирургичния подход и различни клинични характеристики.

5.4.1. Резултати

Разпределението на изследваната кохорта пациенти (n=165) спрямо клиничните характеристики е представено на Таблица 5.22.

Характеристика	Категория	N	%
1. Операция (n=165)	ОПО	65	39,4
	ОСО	67	40,6
	МРМ	33	20
2. Обем на ЛД (n=165)	СДЛВ	39	23,6
	АДЛВ	126	76,4
3. Стадий (n=139)	I	86	61,9
	II	34	24,5
	III	16	11,5
	IV	3	2,1
4. НСЛТ (n=165)	Да	73	44,2
	Не	92	55,8
5. Молекулярен субтип (n=164)	Луминален А тип (А)	55	33,5
	Луминален Б тип, HER2 нег. (Б1)	62	37,8
	Луминален Б тип, HER2 пол. (Б2)	11	6,7
	HER2 свръхекспресиращ	11	6,7
	ТНКГ	25	15,2

Таблица 5.22. Клинични характеристики на пациентите.

На Таблицы 5.23 и 5.24 са представени средните стойности и SD при ГЗС/КЖ, функционални и симптоматични скали на EORTCQLQ-C30 по отношение на клиничните характеристики на пациентите.

На Таблицы 5.25 и 5.26 са представени средните стойности и SD при функционалните и симптоматични скали на специфичния за КГ инструмент EORTCQLQ-BR45.

Характеристика	Функционални скали EORTCQLQ-C30					
	ГЗС/КЖ	ФФ	РФ	ЕФ	КФ	СФ
Операция						
ОПО	70.51±21.096	81.33±17.607	75.64±29.767	74.49±22.335	88.72±15.340	75.90±24.122
ОСО	65.17±21.853	82.09±17.260	75.62±23.629	72.76±24.558	87.31±20.119	82.84±25.782
МРМ	44.44±18.242	64.44±21.645	53.03±23.368	58.59±25.978	83.84±21.034	68.18±19.704
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	0.006	0.470	0.016
Обем на ЛД						
СДЛВ	73.93±18.255	85.64±15.786	83.33±25.073	75.64±23.367	92.74±15.67	86.75±20.654
АДЛВ	59.79±23.216	75.98±20.028	67.33±27.276	69.05±24.874	85.45±19.089	74.21±24.909
p-value	0.001	0.003	0.001	0.144	0.019	0.005
Стадий						
I	66.09±19.712	81.86±17.583	73.64±27.352	75.48±21.517	89.92±15.399	81.59±23.295
II	58.09±25.663	72.55±22.727	62.75±27.235	65.2±24.141	83.82±20.303	72.06±25.2
III	50.52±25.179	71.25±20.032	63.54±24.509	60.94±26.126	87.5±15.516	72.92±21.837
IV	38.89±24.056	55.56±13.878	44.44±19.245	30.56±52.924	66.67±28.868	61.11±25.459
p-value	0.011	0.008	0.061	0.001	0.054	0.100
НСЛТ						
Не	60.05±22.153	77.17±21.041	66.67±27.625	69.66±26.253	86.96±18.951	77.54±24.885
Да	67.01±23.383	79.63±17.423	76.71±26.606	71.8±22.508	87.44±18.169	76.71±24.175
p-value	0.052	0.423	0.020	0.579	0.868	0.831
Молекулярен субтип						
A	63.18±21.971	78.18±21.677	70±29.292	67.88±27.378	88.18±19.157	79.39±23.343
B1	61.29±23.767	79.03±18.656	69.89±27.134	72.72±23.287	89.78±14.584	76.88±26.023
B2	64.39±21.76	73.33±17.889	78.79±25.918	59.85±29.064	87.88±23.677	75.76±29.215
HER2	75.76±26.472	84.85±14.013	81.82±18.936	78.03±19.462	87.88±15.076	83.33±18.257
ТНКГ	60.33±21.148	74.93±19.463	67.33±28.658	71.67±20.554	77.33±23.014	70±23.57
p-value	0.338	0.600	0.531	0.372	0.075	0.509

Таблица 5.23. КЖ и функционални скали на EORTCQLQ-C30 като независими променливи (n=165).

Характеристика	Симптоматични скали EORTCQLQ-C30								
	Умора	Гадене	Болка	Диспнея	Безсъние	Загуба на апетит	Запек	Диария	ФЗ
Операция									
ОПО	25.64±25.377	7.44±11.423	25.9±25.178	15.38±21.309	27.69±33.629	7.69±18.418	5.64±17.249	5.64±15.103	28.21±30.749
ОСО	26.7±23.376	13.68±21.107	24.88±25.188	22.89±27.345	28.36±29.732	11.44±21.361	13.93±24.72	3.48±10.273	27.86±27.583
МРМ	39.73±20.228	23.23±17.149	39.39±22.753	35.35±27.562	38.38±26.512	27.27±26.945	12.12±24.746	7.07±21.663	41.41±26.392
p-value	0.014	<0.001	0.06	0.001	0.225	<0.001	0.088	0.492	0.059
Обем на ЛД									
СДЛВ	19.59±22.137	7.46±13.253	20.61±24.333	18.42±24.133	21.93±30.29	7.02±15.803	9.65±23.13	2.63±9.109	28.07±32.444
АДЛВ	31.92±23.975	14.95±18.836	30.69±25.07	23.81±26.619	32.8±30.691	15.08±24.077	10.58±22.171	5.82±16.373	31.75±27.923
p-value	0.003	0.019	0.021	0.221	0.043	0.046	0.773	0.237	0.410
Стадий									
I	26.36±25.11	10.08±17.203	27.13±25.952	16.67±23.846	27.52±30.332	12.02±22.817	8.53±21.197	4.65±12.693	25.97±29.105
II	34.97±19.148	20.1±23.925	33.33±28.357	31.37±30.445	37.25±22.006	18.63±26.102	13.73±22.185	8.82±27.289	41.18±29.14
III	33.33±18.592	19.79±15.176	28.13±25.617	33.33±24.343	37.5±31.914	16.67±27.217	10.42±26.44	0±0	31.25±25.73
IV	51.85±16.973	38.89±34.694	61.11±19.245	44.44±38.49	33.33±33.333	44.44±38.49	22.22±19.245	0±0	55.56±19.245
p-value	0.119	0.002	0.106	0.004	0.356	0.077	0.562	0.224	0.027
НСЛТ									
Не	30.43±26.554	16.12±19.369	31.52±26.434	25.36±28.971	31.16±31.951	17.39±25.428	12.32±24.568	5.07±15.576	30.43±28.238
Да	26.94±20.615	9.36±15.211	23.97±23.072	18.72±21.507	28.77±29.562	7.76±17.142	7.76±18.857	5.02±14.349	31.05±30.087
p-value	0.357	0.813	0.058	0.093	0.622	0.004	0.180	0.983	0.893
Молекулярен субтип									
A	29.09±25.525	15.15±20.606	26.06±24.378	23.64±31.212	28.48±31.044	16.97±25.558	13.94±28.466	6.06±17.082	29.7±30.546
B1	27.06±22.817	12.1±17.641	29.84±24.911	19.35±21.381	27.42±29.274	12.37±21.111	7.53±17.513	3.23±11.625	27.42±26.67
B2	34.34±22.473	12.12±19.848	31.82±30.235	45.45±34.23	33.33±36.515	9.09±21.556	15.15±22.918	9.09±21.556	30.3±31.463
HER2	26.26±22.918	12.12±15.076	22.73±20.101	18.18±17.408	36.36±34.816	6.06±13.484	6.06±13.484	9.09±21.556	21.21±22.473
ТНКГ	32.89±25.955	12.67±12.981	30.67±28.333	20±19.245	37.33±30.912	12±23.333	9.33±20.458	4±11.055	46.67±28.868
p-value	0.788	0.914	0.806	0.037	0.639	0.540	0.501	0.585	0.045

Таблица 5.24. Симптоматични скали на EORTCQLQ-C30 (n=165).

Характеристика	Функционални скали EORTCQLQ-BR45				
	ПВВ	БП	СеФ	СУ	УГ
Операция					
ОПО	65.87±29.773	42.56±34.11	73.28±29.442	64±36.787	28.21±27.31
ОСО	75.75±27.628	52.74±39.419	81.11±25.276	76.07±33.288	30.85±27.41
МРМ	58.33±29.315	47.47±32.307	80.95±19.455	69.44±36.121	65.15±31.558
p-value	0.03	0.271	0.296	0.284	<0.001
Обем на ЛД					
СДЛВ	74.15±28.728	54.7±41.526	76.44±26.917	70.83±34.491	28.21±26.807
АДЛВ	66.6±29.515	45.5±34.151	77.46±27.104	68.83±36.006	39.29±32.487
p-value	0.160	0.165	0.860	0.811	0.055
Стадий					
I	71.86±29.038	50±37.486	78.92±27.26	69.05±39.623	31.01±27.435
II	68.94±28.127	48.04±37.776	75.44±23.81	73.68±28.499	46.08±34.343
III	57.29±32.471	47.92±32.131	70.83±38.576	61.11±32.773	62.5±34.694
IV	47.22±12.729	44.44±38.49	N/A	N/A	27.78±25.459
p-value	0.170	0.986	0.706	0.576	0.001
НСЛТ					
Не	73.43±27.451	51.09±35.789	75.57±28.988	68.63±37.364	38.95±32.147
Да	62.21±30.747	43.38±36.297	78.81±24.92	70±33.84	33.79±30.678
p-value	0.015	0.174	0.518	0.847	0.289
Молекулярен субтип					
A	72.69±27.776	50.91±37.325	79.49±26.618	71.57±37.723	34.55±30.404
B1	70.3±29.593	52.69±36.489	76.75±27.273	66.67±39.148	41.13±31.755
B2	53.79±29.666	36.36±34.816	73.33±21.082	73.33±26.294	40.91±39.696
HER2	81.06±22.697	42.42±39.696	71.67±33.38	62.5±27.817	28.79±29.899
ТНКГ	53.47±29.684	33.33±27.217	81.58±24.78	74.07±31.427	33.33±30.807
p-value	0.013	0.139	0.845	0.807	0.622

Таблица 5.25. Функционални скали на EORTCQLQ-BR45.

Характеристика	Симптоматични скали EORTCQLQ-BR45						
	CPCT	Косопад	ССР	ССГ	СЕТ	КС	ССЕТ
Операция							
ОПО	21.47±19.78	47.47±36.353	24.79±17.977	24.27±22.981	21.85±18.009	14.19±16.754	19.44±26.976
ОСО	23.24±20.532	40.74±39.929	25.7±26.885	27.2±27.167	19.85±19.31	15.17±20.823	12.3±21.988
МРМ	27.13±17.189	61.67±42.268	41.41±25.196	36.03±24.537	18.69±13.358	20.88±13.396	20.83±31.549
p-value	0.403	0.165	0.002	0.090	0.670	0.202	0.580
Обем на ЛД							
СДЛВ	16.85±17.678	37.04±37.728	14.81±15.575	19.09±17.651	17.44±15.737	9.83±15.53	22.02±33.59
АДЛВ	25.32±19.801	50.7±39.785	32.72±24.798	30.51±26.701	21.32±18.214	17.81±18.396	15.34±22.371
p-value	0.018	0.192	<0.001	0.003	0.232	0.015	0.395
Стадий							
I	19.44±18.768	43.65±41.312	25.45±23.731	24.42±23.108	18.68±16.42	12.98±17.847	11.62±19.867
II	26.05±17.788	39.74±32.686	32.35±27.129	33.66±28.227	21.08±18.418	17.81±13.798	21.53±28.528
III	29.17±17.202	94.44±13.608	40.28±23.96	31.94±22.544	22.5±15.08	19.44±15.181	22.22±38.49
IV	38.1±28.966	100±0	37.04±46.259	51.85±42.066	16.67±8.819	18.52±16.973	N/A
p-value	0.055	0.003	0.124	0.085	0.778	0.324	0.392
НСЛТ							
Не	22.62±19.9	46.1±40.856	30.56±25.711	29.59±26.575	17.5±16.025	15.1±16.417	11.42±17.775
Да	24.2±19.323	50±38.431	25.88±21.916	25.57±23.547	24.06±19.078	16.97±19.964	21.77±29.944
p-value	0.608	0.645	0.217	0.312	0.017	0.509	0.111
Молекулярен субтип							
A	21.3±17.577	39.74±38.895	26.67±25.979	23.03±22.104	19.27±14.999	14.04±17.367	6.94±14.644
B1	20.74±19.03	46.49±40.67	30.65±24.116	27.96±24.946	17.1±16.601	15.14±16.381	14.81±23.143
B2	35.06±17.725	58.33±31.914	33.33±26.759	38.38±36.299	36.97±18.586	22.22±25.092	48.61±33.506
HER2	22.51±22.243	55.56±50.185	21.21±12.624	28.28±18.165	21.21±12.407	18.18±15.926	9.72±11.076
ТНКГ	30.29±22.583	64.29±33.242	28.44±23.805	34.22±28.674	24.27±23.104	18.89±21.094	26.85±32.215
p-value	0.064	0.404	0.697	0.240	0.009	0.580	0.004

Таблица 5.26. Симптоматични скали на EORTCQLQ-BR45.

5.4.2. Обсъждане

Стремежът към максималното обективизиране на КЖ е от съществено значение за оптимизиране на някои аспекти от лечението на КГ (например хирургични методи и адювантни терапии). Целта на настоящото изследване е да се проучи КЖ в зависимост от вида хирургична интервенция, обем на ЛД, патологичен стадий на заболяването, молекулярен субтип и провеждането на НСЛТ. При 67 пациентки (40,6%) е извършена ОСО, при 65 (39,4%) – ОПО и при 33 (20%) – класическа МРМ. От функционалните скали на EORTCQLQ-C30 статистически значимо по-високи нива на ГЗС/КЖ ($p<0,001$), ФФ ($p<0,001$), РФ ($p<0,001$), ЕФ ($p<0,006$) и СФ ($p<0,016$) установихме при пациентките с извършена ОПО и ОСХ, в сравнение с МРМ. Наблюдаваните зависимости потвърждават данните от литературата за предимствата на органосъхраняващия и онкопластичния подходи по отношение на КЖ. По отношение на симптоматичните скали на EORTCQLQ-C30 установихме значително по-изразени умора ($p=0,014$), гадене ($p<0,001$), диспнея ($p=0,001$) и загуба на апетит ($p<0,001$) при пациентите след МРМ. Значително по-високи нива на ПБВ ($p=0,03$) и УГ ($p<0,001$) са докладвани от групите на ОСО и ОПО от функционалните скали на EORTCQLQ-BR45, докато пациентите с МРМ докладват статистически повишени ССР ($p=0,002$) от симптоматичните скали на EORTCQLQ-BR45. Въпреки наблюдаваното намаление в приложението на МРМ и ниските функционални и по-изразени симптоматични пациент-докладвани резултати, тя е хирургичен метод на избор основно при локорегионално авансирани, множествени или екзулцерирани тумори, което предполага по-напреднал стадий на заболяването. Предвид това, както и до известна степен по-високата средна възраст на пациентите с МРМ и провеждането на стандартна АДЛВ на

първо и второ ниво (в някои случаи разширена) до известна степен обяснява и докладваната по-изразена симптоматология.

Аксиларната лимфаденектомия е обект на множество проучвания с докладвана висока прогностична, но противоречива терапевтична стойност. Множество проучвания като ACOSOG, AMAROS, SENTINA и др. подчертават предимствата на СДЛВ и препоръчват приложението ѝ при селектирани пациенти с ранен КГ. В нашето проучване СДЛВ е проведена при близо $\frac{1}{4}$ от всички пациентки, които докладват статистически значимо по-високи нива на ГЗС/КЖ ($p=0,001$), ФФ ($p=0,003$), РФ ($p=0,001$), КФ ($p=0,019$) и СФ ($p=0,005$) (EORTCQLQ-C30), в сравнение със стандартната АДЛВ. Сигнификантно по-високи стойности на умора ($p=0,003$), гадене ($p=0,019$), болка ($p=0,021$), безсъние ($p=0,043$) и загуба на апетит ($p=0,046$) са докладвани при АДЛВ. При функционалните скали на EORTCB-R45 не се установиха зависимости, докато при симптоматичните скали значително по-изразени СРСТ ($p=0,018$), ССР ($p<0,001$), ССГ ($p=0,003$) и КС ($p=0,015$) са докладвани при АДЛВ.

В резултат от подобрените методи за диагностика и развитието на скрининговите програми, в днешни дни КГ се открива в по-ранен стадий. Това се потвърждава и от разпределението на пациентите в изследваната кохорта – най-висок дял са тези в I стадий (61,9%), следвани от II стадий (24,5%), III стадий (11,5%) и IV стадий (2,1%). След анализ на пациент-докладваните данни, по-високият стадий на заболяването е свързан със статистически значимо по-ниски нива на ГЗС/КЖ ($p=0,011$), ФФ ($p=0,008$) и ЕФ ($p=0,001$), както и по-изразени гадене ($p=0,002$), диспнея ($p=0,004$), ФЗ ($p=0,027$) и косопад ($p=0,003$). Тези данни мога да се обяснят с фактът, че при авансиралите случаи се провежда интензивна адювантна системна терапия, която влошава физическото и емоционалното функциониране на пациента и се свързва с различни симптоми, което влошава генералното

ЗОКЖ. Въпреки че не се установява статистически значима разлика при СРСТ и стадия на заболяването ($p=0,055$) се наблюдава възходящо увеличение на СРСТ от 19.44 ± 18.768 в първи стадий до 38.1 ± 28.966 при IV стадий. Ползите на НСЛТ са доказани, особено при по-агресивните форми на КГ (HER2-свърхекспресиращи тумори и ТНКГ), обективизиращи се със значително подобрените клинични резултати. Статистически значимо по-високо РФ ($p=0,02$) и по-изразени СЕТ ($p=0,017$) се наблюдават при пациентите провели НСЛТ. Според молекулярния субтип, най-висок дял са пациентките с Луминален Б тип HER2 негативен КГ (37,8%), следвани от Луминален А тип (33,5%), ТНКГ (15,2), HER2-свърхекспресиращ КГ (6,7%) и Луминален Б тип HER2 позитивен КГ (6,7%). Статистически значимо по-изразени симптоми на диспнея ($p=0,037$), СЕТ ($p=0,009$) и ССЕТ ($p=0,004$) са докладвали пациентите с Луминален Б тип HER2 позитивен КГ ($p=0,037$), а ФЗ – пациентките с ТНКГ ($p=0,045$). Най-висока ПВВ е докладвана при жените с HER2-свърхекспресиращ КГ ($p=0,013$). По отношение на СеФ и СУ не се установиха статистически значими зависимости.

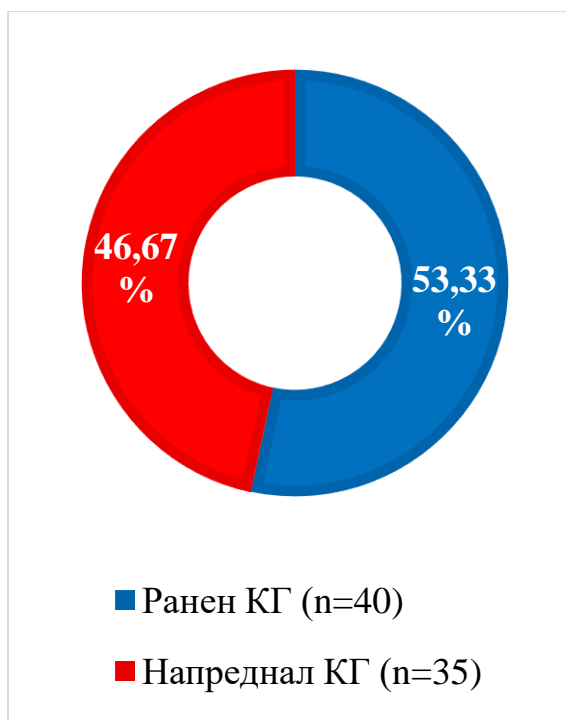
В обобщение, проучването потвърждава докладваните от други автори резултати за подобро КЖ след ОПО, ОСО и СДЛВ, в сравнение с класическата МРМ и АДЛВ. Като ограничение на проучването може да се отбележи, че КЖ е измерено еднократно и не е проследено в динамика.

5.5. Задача V: Да се проучи и оцени прогностичната стойност на SEMA4C при пациенти с карцином на гърдата.

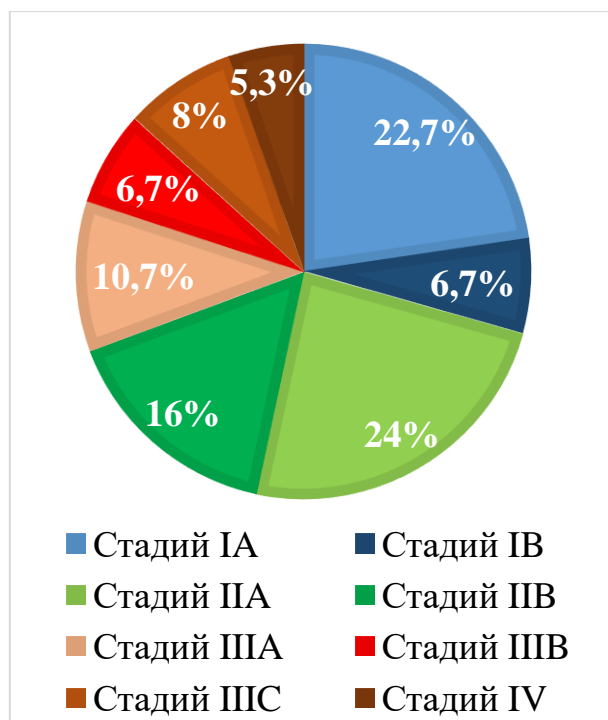
5.5.1. Резултати

5.5.1.1. Стадий

За да проучим прогностичната стойност на SEMA4C при КГ сравнихме серумните нива на SEMA4C при пациенти с ранен (Подгрупа А1) (n=40) и напреднал КГ (Подгрупа А2) (n=35) (Фигура 5.18). Разпределението по честота спрямо патологичния стадий е представено на Фигура 5.19.



Фигура 5.18. Разпределение по честота на двете подгрупи (А1 и А2).

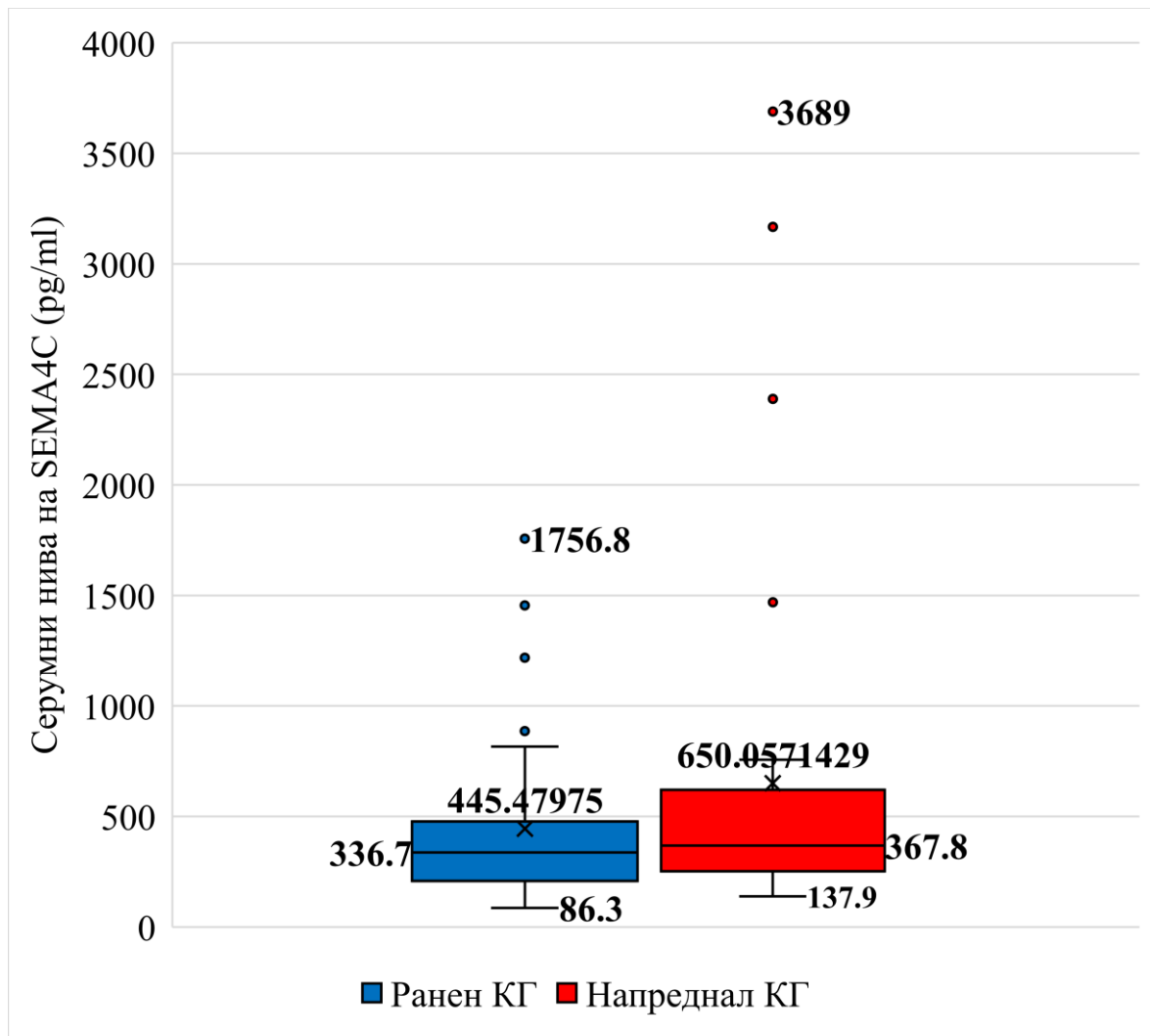


Фигура 5.19. Честотно разпределение спрямо патологичен стадий в група А.

Дескриптивната статистика за двете подгрупи е представена на Таблица 5.27 и графично на Фигура 5.20.

Стадий	n	Mean	Min	Max	Median	SD
Ранен КГ	40	445,480	86,3	1756,8	336,7	373,957
Напреднал КГ	35	650,057	137,9	3689	367,8	810,199
Общо	75	540,949	86,3	3689	343,0	621,175

Таблица 5.27. Описателна статистика на стойностите на SEMA4C при пациенти с ранен и напреднал КГ.



Фигура 5.20. Боксплот диаграма изобразяваща медианата (отстрани) и средните стойности (над X) при подгрупи A1 и A2.

От диаграмата (**Фигура 5.20**) се вижда, че медианите в двете групи са почти на едно и също ниво. Това е визуално указание, че не се очаква

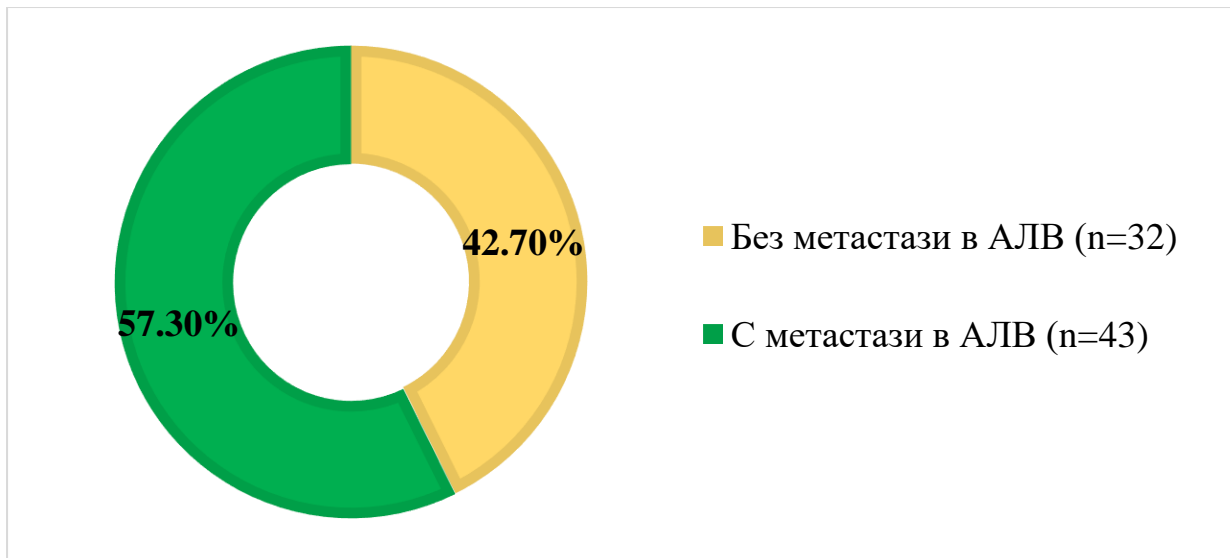
различие между групите. Прави впечатление от горните графики, че разпределението на променливата SEMA4C в двете групи не е нормално. За анализ се използва непараметричен метод – тест на Mann-Whitney. Въпреки, че се наблюдават повече екстремални стойности и по-високи средни стойности в Подгрупа А2 (напреднал КГ), не се установи статистически значима разлика между двете подгрупи ($p=0,181$).

5.5.1.2. Метастатичен статус на АЛВ

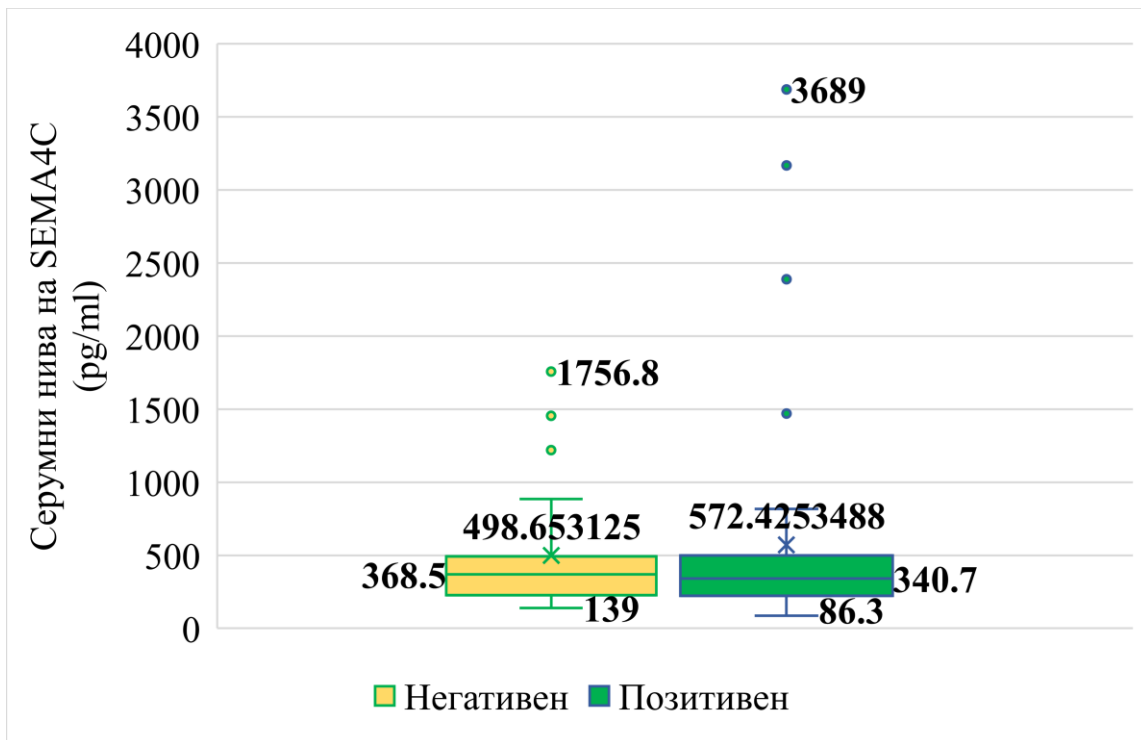
За да установим дали серумните нива на SEMA4C могат да са предиктор за нодално засягане при КГ, разделихме изследваната популация на две групи според метастатичния статус на АЛВ (**Фигура 5.21**). Данните от описателната статистика са представени на **Таблица 5.28** и на **Фигура 5.22**.

Статус на АЛВ	n	Mean	Min	Max	Median	SD
Негативен	32	498,653	139	1756,8	368,5	397,617
Позитивен	43	572,425	86,3	3689	340,7	748,848
Общо	75	540,949	86,3	3689	343,0	621,175

Фигура 5.28. Описателна статистика на двете изследвани групи в контекста на аксиларен статус.



Фигура 5.21. Разпределение според аксиларния статус.

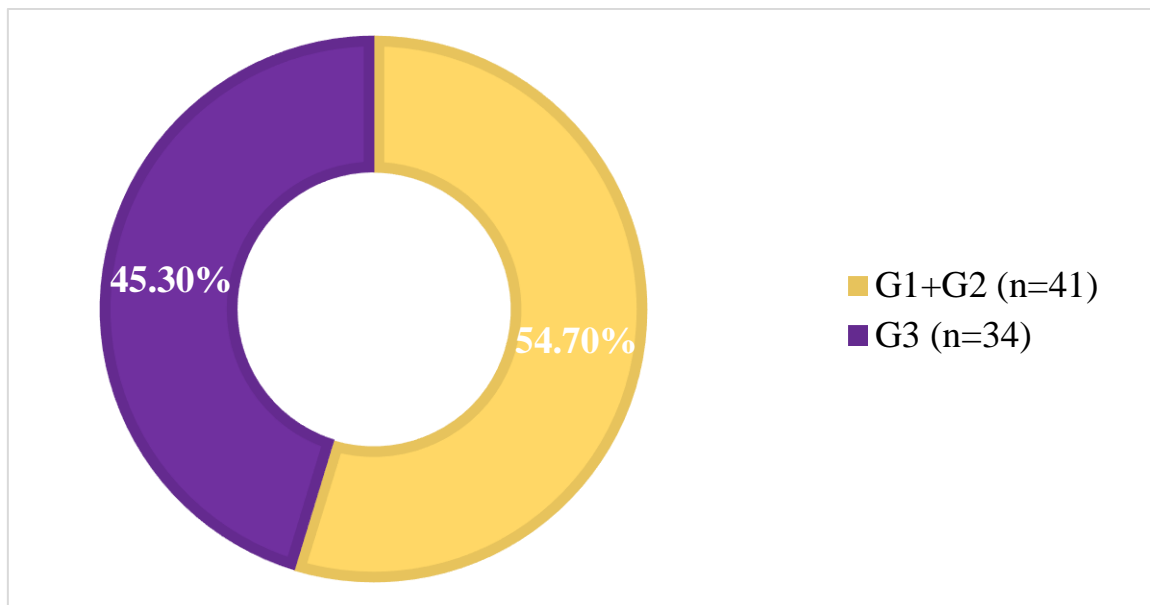


Фигура 5.22. Боксплот диаграма сравняваща стойностите между двете групи.

Не се установи статистически значима разлика между серумните нива на SEMA4C при пациенти с метастатични АЛВ и такива без метастази ($p=0,752$) (тест на Mann-Whitney).

5.5.1.3. Степен на диференциация

Класифицирахме пациентите от група А според степента на диференциация на тумора на две групи (**Фигура 5.23**).

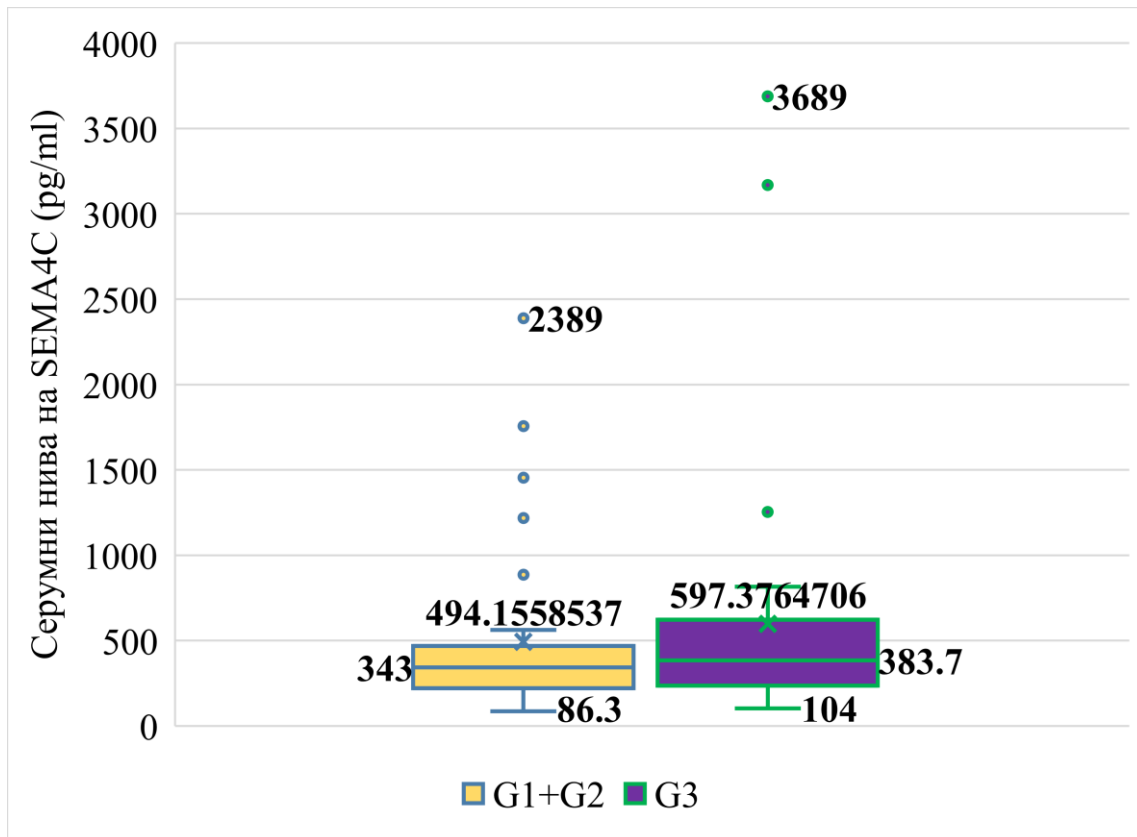


Фигура 5.23. Разпределение на пациентите според степен на диференциация на тумора.

Средните и медианните стойности при G3 са по-високи в сравнение с G1 и G2 тумори (**Таблица 5.29**) (**Фигура 5.24**).

Степен на диференциация	n	Mean	Min	Max	Median	SD
G1+G2	41	494,155	86,3	2389	343,0	397,617
G3	34	597,376	104	3689	383,7	748,848
Общо	75	540,949	86,3	3689	343,0	621,175

Таблица 5.29. Описателна статистика при проучване на прогностичната стойност на серумен SEMA4C спрямо степен на диференциация.



Фигура 5.24. Боксплот диаграма, представяща серумни нива на SEMA4C по отношение на степен на диференциация.

След статистически анализ не се установи значителна разлика в серумните стойности на SEMA4C между пациентите с високо- (G1) и умеренодиференцирани (G2) тумори и тези с нискодиференцирани (G3) тумори ($p=0,412$) (Тест на Mann-Whitney).

5.5.2. Обсъждане

Прогностичните фактори са клинично-патологични параметри, свързани с развитието на заболяването и клиничния изход от него. При КГ, най-използваните и утвърдени прогностични фактори включват индивидуални характеристики, свързани с пациента (възраст, менструален статус), с тумора (размер, нодален статус, лимфоваскуларна инвазия и TNM стадий), с имунохистохимичните тъканни туморни маркери (хормонален статус, HER2 и Ki-67) и генетичните маркери (BRCA1/BRCA2).

Приложението на тези фактори за прогнозирането на по-агресивен ход на заболяването и съответно по-лош клиничен резултат е от значение за прецизиране и оптимизиране на лечението, което може да подобри преживяемостта. Идентифицирането на нови прогностични биомаркери при КГ играе критична роля за напредъка на персонализираната медицина, подобряването на клиничните резултати и оптимизирането на използването на здравни ресурси.

Резултатите от настоящото изследване не показват корелация на предоперативните серумни нива на SEMA4C с клинично-патологичните характеристики на пациентите (патологичен стадий, метастатичен статус на АЛВ и степен на диференциация), което не е типично за повечето туморни маркери. В нашето проучване се наблюдават визуално по-високи средни и повече екстремални стойности на серумните нива на SEMA4C при авансирани случаи на КГ (напреднал TNM стадий), позитивен метастатичен статус на АЛВ и висок хистологичен грейд, докато медианите обаче са относително сходни. Докладваните от нас резултати потвърждават данните от литературата относно липсата на зависимост между нивата на серумния SEMA4C с някои клинични характеристики на КГ, което показва ограничената прогностична стойност на SEMA4C при КГ. Факторите, които оказват влияние върху серумните нива на SEMA4C все още не са изяснени. През последните години се наблюдава повишено внимание към нарастващото значение на ТМС – изключително сложна и динамична среда, съставена от разнообразни клетъчни типове и ацелуларни компоненти. Бъдещи по-задълбочени и обстойни изследвания са необходими за доказване на тази хипотеза, както и за цялостно разкриване на многоаспектните функции на SEMA4C при КГ.

5.6. Задача VI: Да се проучи ролята на SEMA4C при оценка на отговора от хирургичното лечение при пациенти с КГ.

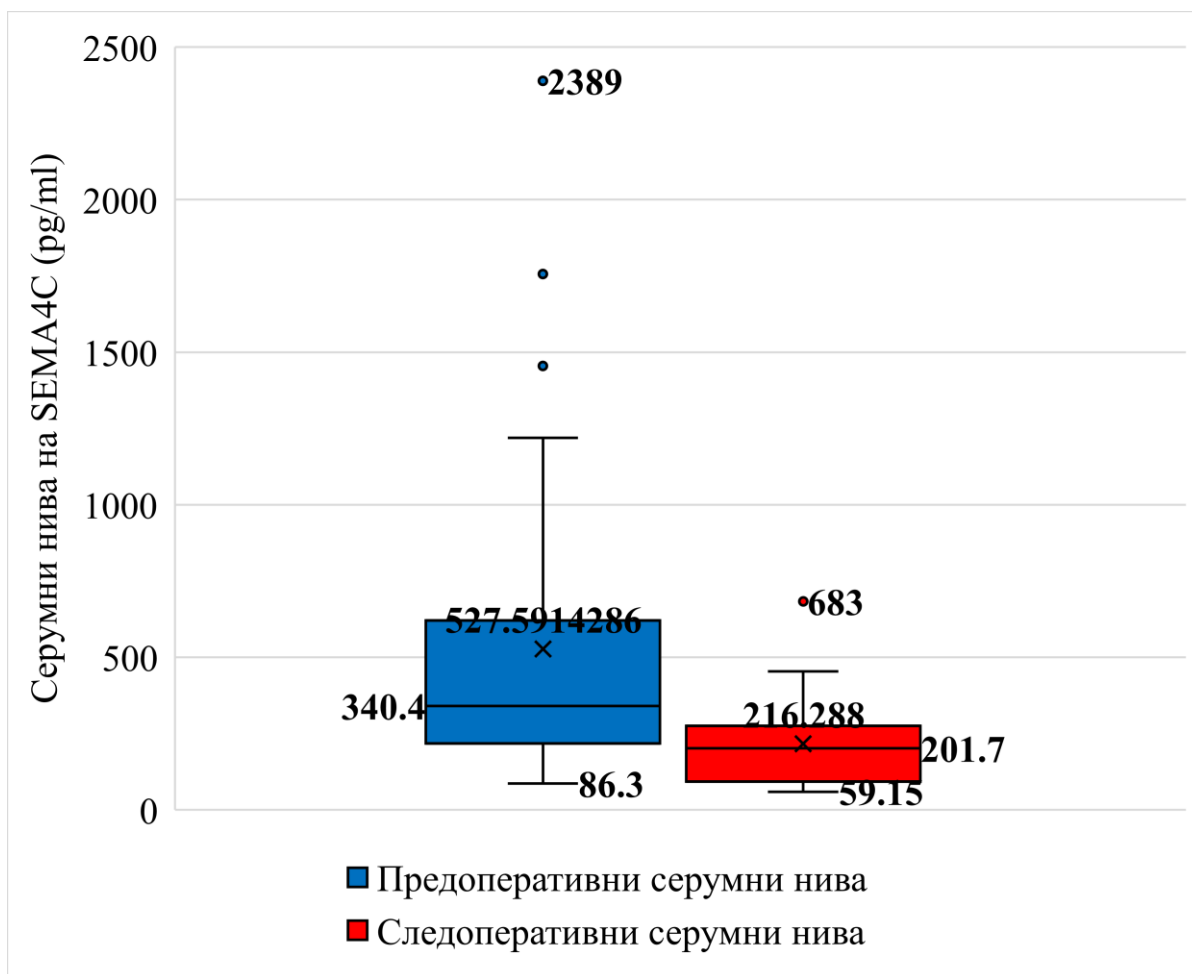
5.6.1. Резултати

5.6.1.1. Сравнение между пред- и следоперативните серумни стойности на SEMA4C при 35 пациенти.

35 пациенти от група А бяха проследени, като беше взета и изследвана повторна серумна проба за измерване на серумните стойности на SEMA4C в ранния СОП (между 2 и 4 СОД). При всички пациенти бяха постигнати чисти резекционни линии (R0) (онкологично радикална операция), потвърдени от хистопатологично изследване на оперативните препарати. Данните от описателния статистически анализ са представени съответно на **Таблица 5.30** и **Фигура 5.25**.

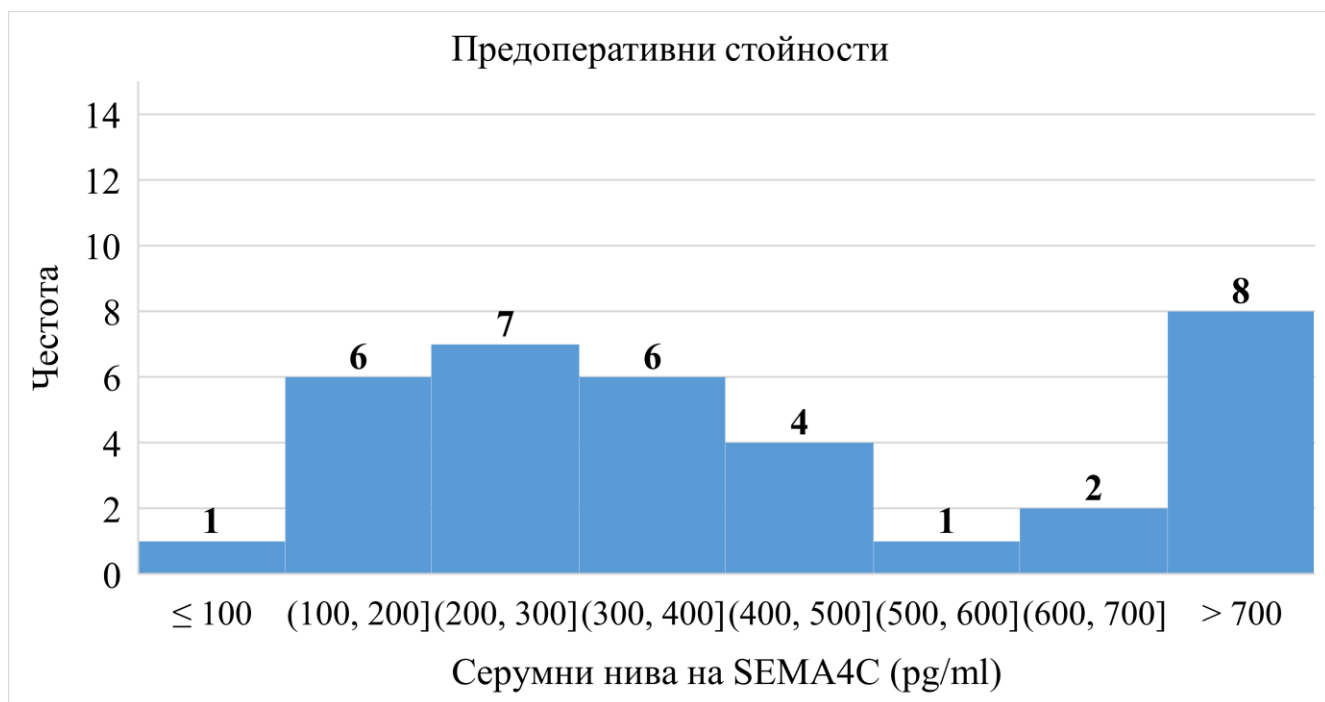
SEMA4C (pg/ml)	n	Mean	Min	Max	Median	SD
Предоперативни стойности	35	527,591	86,30	2389,00	340,4	497,314
Следоперативни стойности	35	216,288	59,15	683,00	201,7	132,699
Общо	70	371,939	59,15	2389,00	256,0	393,857

Таблица 5.30. Описателна статистика на пред- и следоперативни серумни нива на SEMA4C.

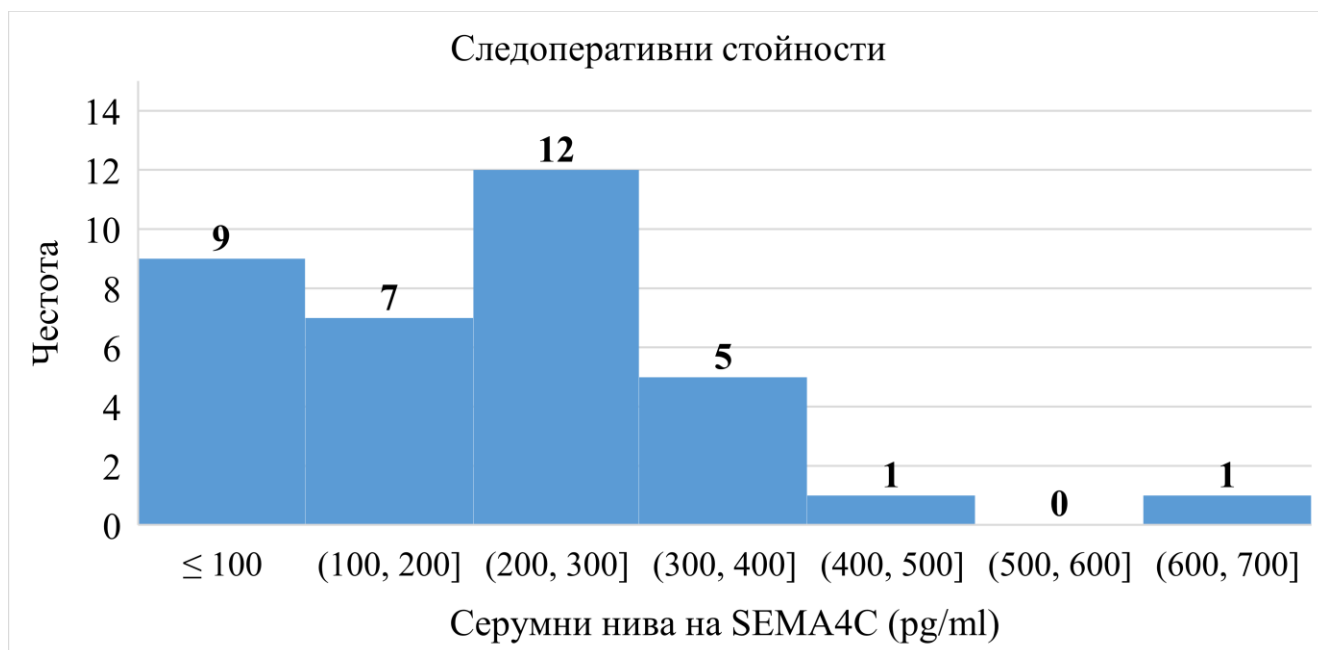


Фигура 5.25. Бокс плот диаграма, сравняваща предоперативни и следоперативни стойности на серумен SEMA4C.

Визуално впечатление прави честотното разпределение на променливата SEMA4C преди и след хирургично лечение (**Фигури 5.26** и **5.27**), като се отчита съществена динамика по отношение на следоперативните стойности. Броят на пациентите със серумни стойности под 100 pg/ml преди операция се увеличава от 1 на 9, докато честотата на пациентите със стойности над 700 pg/ml драстично спада от 8 на 1 в следоперативния период.



Фигура 5.26. Хистограма на честотното разпределение на предоперативните стойности на серумен SEMA4C в изследвата група.



Фигура 5.27. Хистограма на честотното разпределение на следоперативните стойности на серумен SEMA4C в изследвата група.

Извърши се непараметричен тест на Mann-Whitney и медианен тест за сравняване на стойностите между двете групи. Статистическият анализ показва, че следоперативните серумни нива на SEMA4C са статистически

значимо по-ниски от предоперативните нива (тест на Mann-Whitney – $p < 0.001$; медианен тест – $p = 0.017$). Тъй като разпределението на двете променливи не е нормално, се използва непараметричния коефициент за линейна корелация на Спирман (Spearman). Не се установява статистически значима линейна корелация между двете променливи ($p = 0,067$).

5.6.2. Обсъждане

Количествено измеримите серумни биомаркери са подходящи кандидати в рутинното клинично проследяване и популационните проучвания при пациенти със злокачествени заболявания, поради минимално инвазивното пробовземане (венепункция) и ниските разходи. В много случаи в онкологичната хирургия, значителната редукция в стойностите на утвърдени туморни маркери в СОП насочва към радикално извършено отстраняване на тумора. Красноречиви примери са СЕА, простатно-специфичния антиген (PSA), карциномен антиген 125 (CA-125) и алфа-фетопротеин (AFP). След хирургично лечение и в някои случаи химиотерапия (CA-125 при овариален карцином), нивата на гореизброените серумни туморни маркери често намаляват драстично при радикална операция. Персистирани или покачващи се нива могат да са индикатор за резидуално (остатъчно) заболяване, рецидив или метастазиране, изискващо допълнително уточняване и евентуално лечение. Тироглобулин (при диференциран рак на щитовидната жлеза) и човешки хорионгонадотропин (hCG) (при тестикуларен карцином) са примери за серумни биомаркери, които се използват за проследяване в периода след приключено лечение и са индикатори за рецидив. В контекста на КГ, основно CA15-3 се използва в клиничната практика за мониториране на ефективността от приложеното лечение и за детекцията на рецидив. Нивата на CA15-3 могат да бъдат повлияни от различни фактори и придружаващи заболявания, като хроничен хепатит, цироза, възпалителни и инфекциозни заболявания.

В нашето проучване изследвахме пред- и следоперативните серумни стойности на SEMA4C при 35 пациенти с хистологично доказан инвазивен КГ, претърпяли оперативно лечение. Резултатите показват статистически значимо по-ниски серумни нива на SEMA4C при пациентите още в ранния СОД, в сравнение с предоперативните стойности. Графичното изобразяване на динамиката в количеството на серумния SEMA4C преди и след операция допълнително подчертава потенциала на гореспоменатия биомаркер за приложение в клиничната практика за оценка на ефекта от хирургично лечение. Обектът и резултатите от настоящото проучване предоставят основа за бъдещи по-мащабни и дългосрочни проучвания, които да разкрият и верифицират по-обстойно потенциала за приложение в клиничната практика на серумния SEMA4C.

Идеалният биомаркер трябва да предоставя прогностична информация и да оптимизира необходимостта от адювантни терапии. В допълнение, трябва да бъде надежден при дългосрочното проследяване и ранната детекция на рецидив. Биомаркерите са от голямо значение в областта на хирургичното лечение и са обект на съвременни проучвания, които се стремят да идентифицират нови перспективни биомаркери с крайна цел подобряване на грижите за пациентите и клиничните резултати.

5.7. Задача VII: Да се изследват стойностите на серумен SEMA4C при различни кохорти и да се анализира диагностичната стойност на биомаркера.

5.7.1. Резултати

Серумни проби на общо 237 индивиди, бяха анализирани по отношение на количествените променливи „възраст“ и „серумни стойности на SEMA4C“.

5.7.1.1. Обща картина на количествената променлива „възраст“ (Таблица 5.31).

Група	Mean	95% CI (Mean)		Median	95% CI (Median)			Min	Max	SD
		LB	UB		LB	UB	AC			
A	64,57	61,56	67,58	67,00	59,00	73,00	96,3%	33,00	86,00	13,08
B	45,75	41,62	49,87	44,00	41,00	48,00	95,1%	18,00	85,00	14,67
C	45,58	41,60	49,57	47,00	40,00	53,00	95,0%	22,00	78,00	16,35
D	69,68	66,95	72,41	70,00	67,00	74,00	95,1%	46,00	89,00	8,99
Общо	56,10	53,88	58,32	57,00	54,00	60,00	96,3%	18,00	89,00	17,34

Таблица 5.31. Описателна статистика на възрастта по групи.

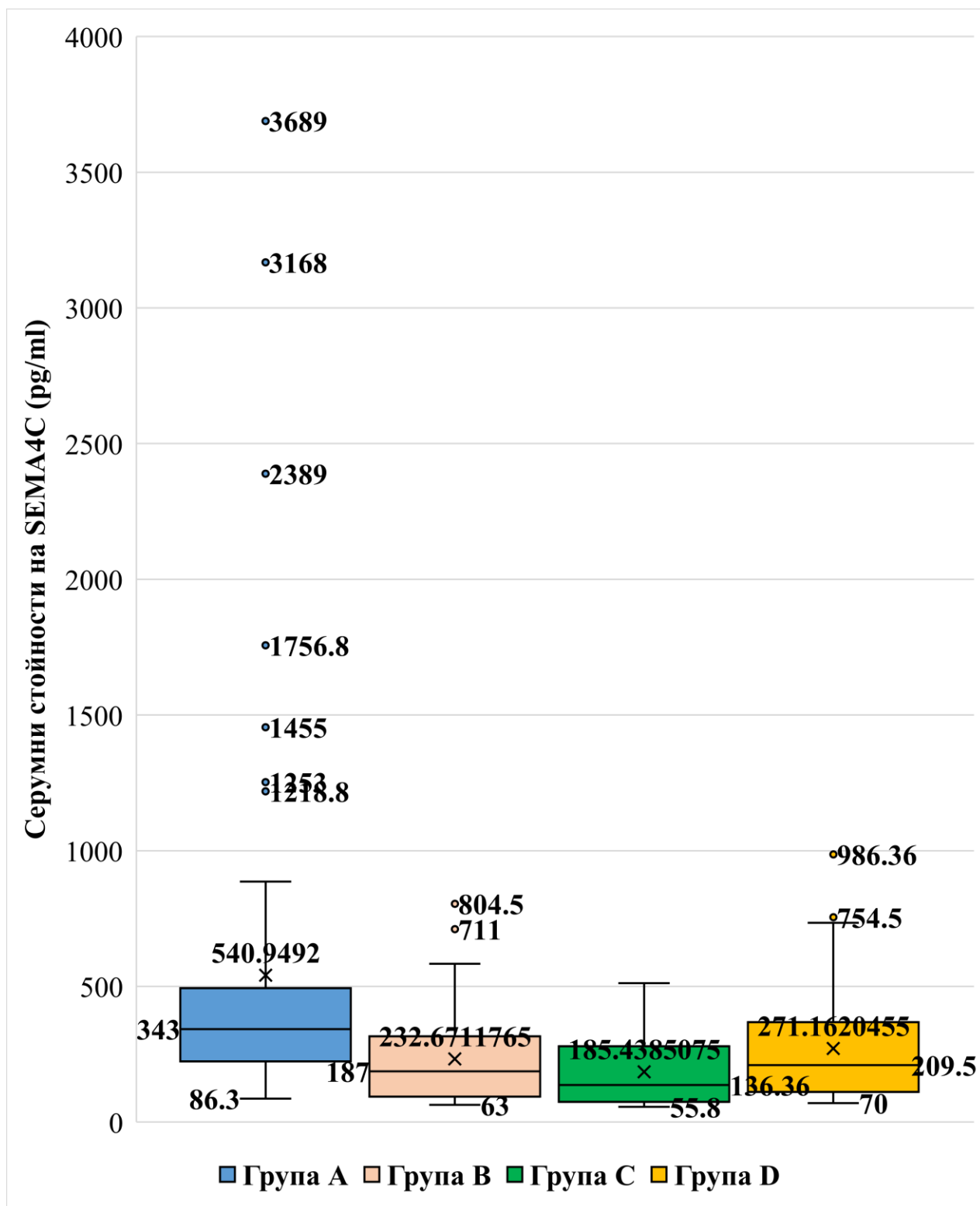
Най-висока средна възраст се наблюдава при пациентите с КРК (Група D) (близо 70 години), последвана от тези с КГ (Група A) (приблизително 65 години). Пациентите с ДЗГ (група B) и здравите доброволци (група C) имат сходни средни стойности и медиани на възрастта.

**5.7.1.2. Серумни нива на SEMA4C (pg/ml) по групи (Таблица 5.32)
(Фигура 5.28).**

Група	Mean	95% CI for Mean		Median	95% CI for Median			Min	Max	SD
		LB	UB		LW	UB	AC			
A	540,95	398,03	683,87	343,00	320,00	458,60	96,3%	86,3	3689,0	621,17
B	232,67	183,56	281,78	187,00	151,80	228,00	95,1%	63,0	804,5	174,61
C	185,44	151,88	218,99	136,36	92,60	179,00	95,0%	55,8	512,0	137,56
D	271,16	211,23	331,09	209,50	153,41	312,50	95,1%	70,0	986,4	197,12
Общо	324,02	272,43	375,62	223,20	197,00	261,50	96,3%	55,8	3689,0	403,18

Таблица 5.32. Декриптивни статистически данни за количествената променлива „серумни стойности на SEMA4C“.

Най-високи са средната стойност и медианата при пациенти с рак на гърдата (Група А), а най-ниски – при здравата контрола (Група С). Разпределението на променливата във всички групи не е нормално (Тестове на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk). Следователно за сравняване сме приложили непараметрични методи. Използвани са два метода – тест на Ман-Уитни и медианен тест.



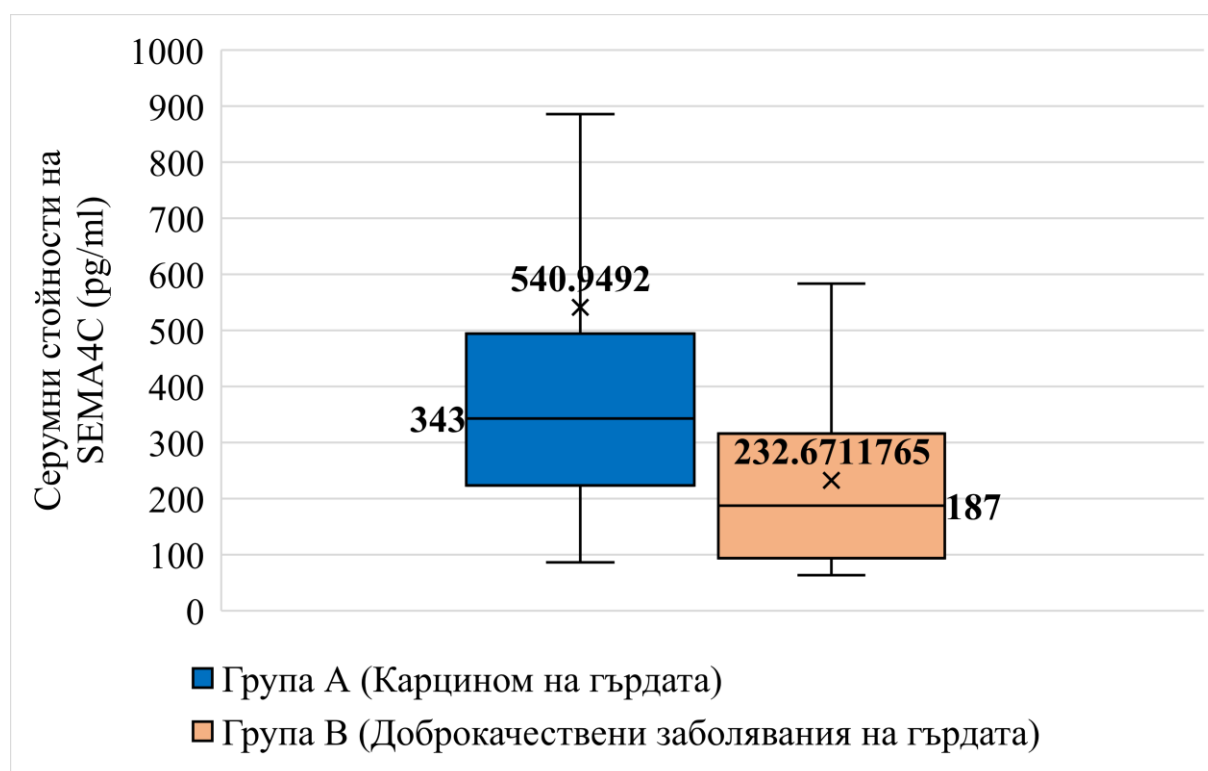
Фигура 5.28. Боксплот диаграма на стойностите на SEMA4C с екстремалните стойности.

5.7.1.3. Сравнение между серумните нива на SEMA4C на пациенти с КГ и такива с ДЗГ.

Дескриптивните статистически данни на двете изследвани групи (Група А и В) са представени на **Таблица 5.33** и графично на **Фигура 5.29**.

Стойност на SEMA4C (pg/ml)						
Група	n	Mean	Min	Max	Median	SD
Група А	75	540,9492	86,3	3689	343,0000	621,17450
Група В	51	232,6712	63	804,5	187,0000	174,61005
Общо	126	416,1700	63	3689	276,8000	513,52047

Таблица 5.33. Описателна статистика на Групи А и В.



Фигура 5.29. Боксплот диаграма сравняваща средните стойности и медианите на серумните нива на SEMA4C в групи А и В.

Тестът на Mann-Whitney показва статистически значима разлика ($p < 0,001$) като измерените стойности на SEMA4C при пациенти с КГ (Група

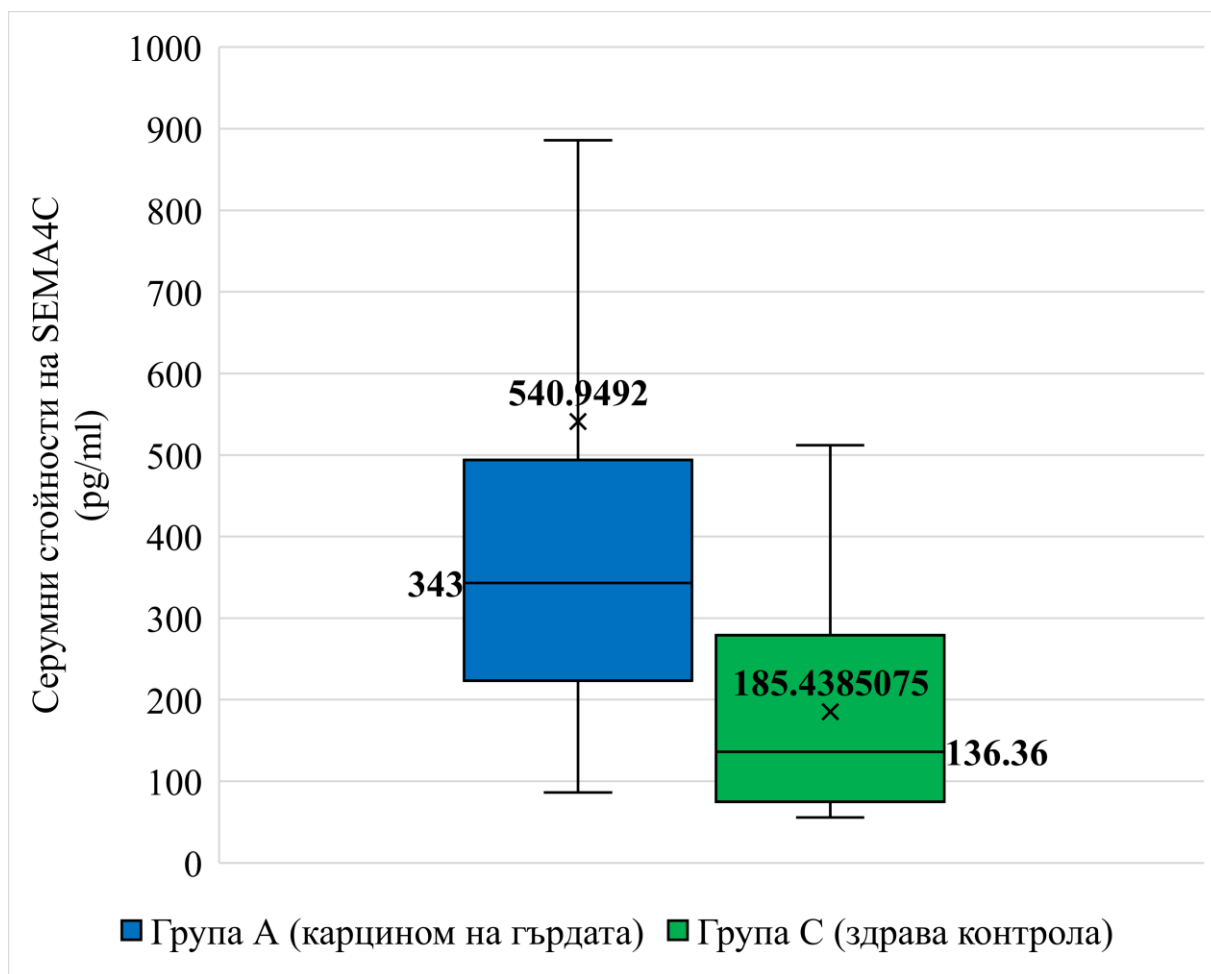
А) (mean – 540,9492 pg/ml, median – 343,0 pg/ml) са сигнификантно по-високи в сравнение с пациентите с ДЗГ (Група В) (mean – 232,671 pg/ml, median – 187,0 pg/ml). Средният ранг в група А е по-голям $77,45 > 42,98$, в сравнение с група В. Следователно в популацията, от която е направена извадката се очакват средно по-големи стойности на променливата в група А. В допълнение, медианният тест също установи статистически значима разлика ($p < 0,001$).

5.7.1.4. Да се сравнят серумните нива на SEMA4C при пациенти с КГ и здрави индивиди.

Дескриптивните статистически данни на Група А и Група С са представени на Таблица 5.34 и графично на Фигура 5.30.

Стойност на SEMA4C (pg/ml)						
Група	N	Mean	Min	Max	Median	SD
А	75	540,9492	86,3	3689	343,0000	621,17450
С	67	185,4385	55,8	512	136,3600	137,56219
Общо	142	373,2082	55,8	3689	247,9800	493,03621

Таблица 5.34. Описателна статистика на Групи А и С.



Фигура 5.30. Боксплот диаграма сравняваща средните стойности и медианите на серумните нива на SEMA4C в групи А и С.

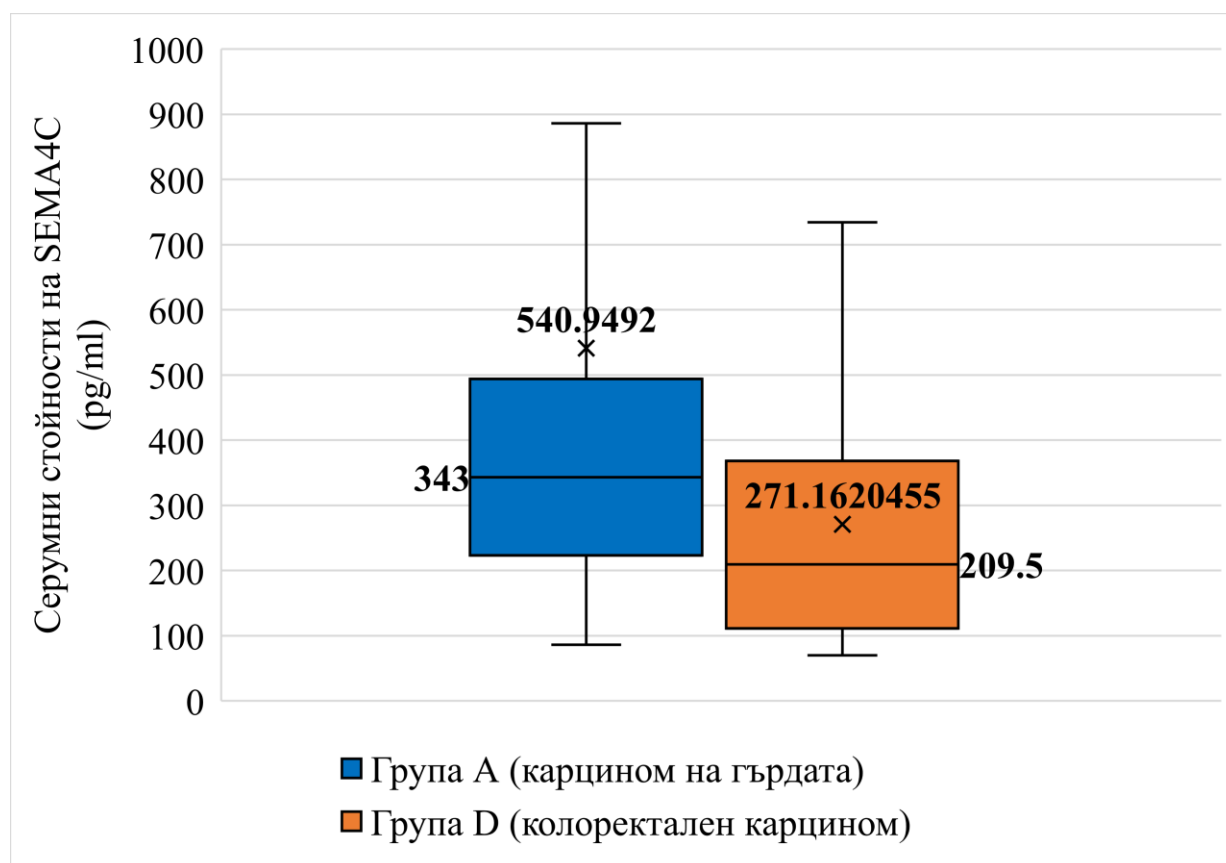
Тестът на Ман-Уитни установи статистически значима разлика между двете групи ($p < 0,001$). Средният ранг в група А е по-голям от този в група С ($93,3 > 47,18$). Следователно в популацията, от която е направена извадката се очакват средно по-големи стойност на променливата в група А. Медианният тест показва, че медианите в двете групи се различават статистически значимо ($p < 0,001$).

5.7.1.5. Да се сравнят серумните нива на SEMA4C при пациенти с КГ и такива с КРК.

Данните от описателната статистика на група А (пациенти с КГ) и група D (пациенти с КРК) са представени на **Таблица 5.35** и **Фигура 5.31**.

Стойност на SEMA4C (pg/ml)						
Група	N	Mean	Min	Max	Median	SD
A	75	540,9492	86,3	3689	343,0000	621,17450
D	44	271,1620	70	986,36	209,5000	197,11882
Общо	119	441,1960	70	3689	325,0000	522,72660

Таблица 5.35. Описателна статистика на Групи А и D.



Фигура 5.31. Боксплот диаграма сравняваща средните стойности и медианите на серумните нива на SEMA4C в групи А и D.

Тестът на Ман-Уитни показва, че има статистически значима разлика между двете групи ($p < 0,001$). Средният ранг в групата пациенти с КГ е по-голям от тази с пациенти с КРК ($69,37 > 44,03$). Следователно в популацията, от която е направена извадката се очакват средно по-големи стойност на променливата (SEMA4C) в група А. Медианният тест също показва, че медианите в двете групи са различават статистически значимо ($p = 0,010$).

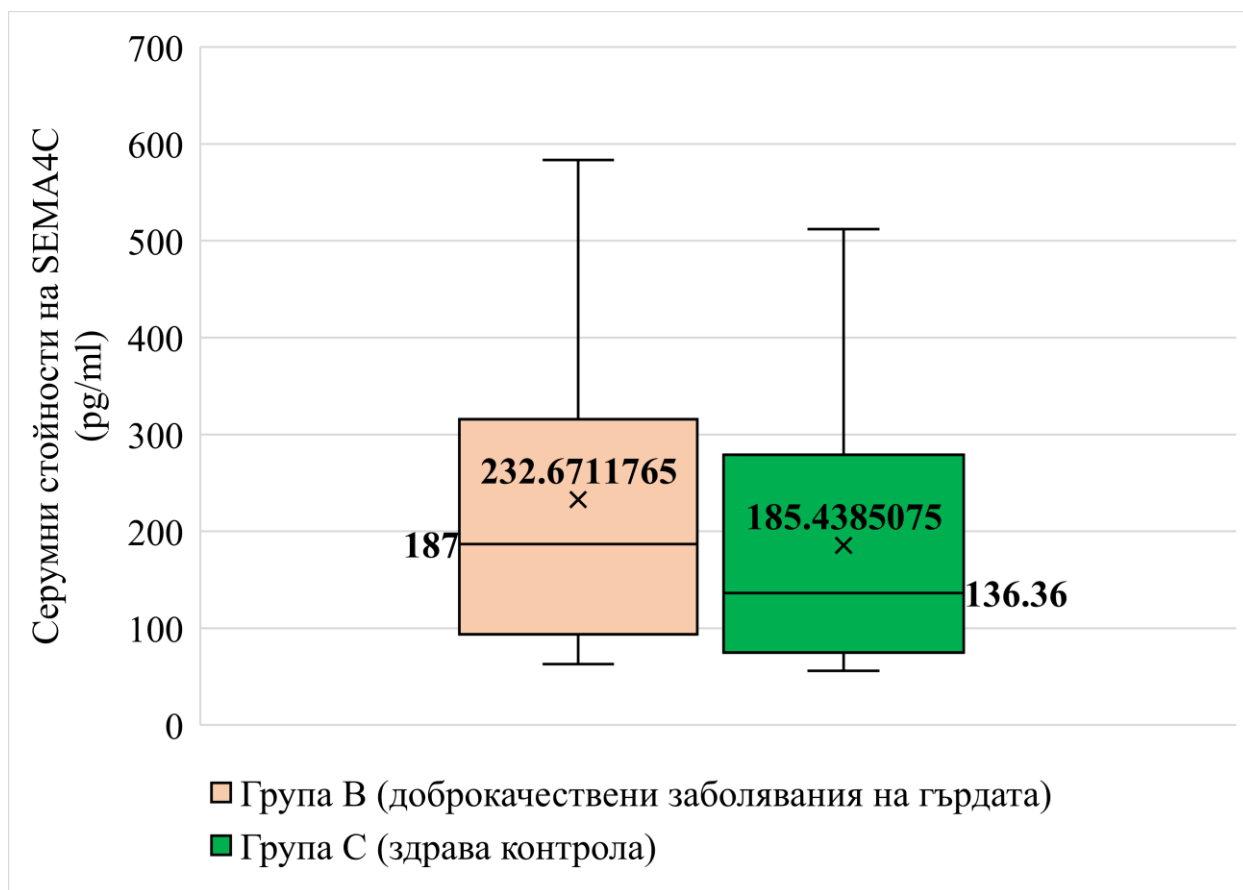
5.7.1.6. Да се сравнят серумните стойности на SEMA4C между здрави доброволци и пациенти с ДЗГ и КРК.

Описателната статистика на групи В и С е представена на **Таблица 5.36** и **Фигура 5.32**.

Стойност на SEMA4C (pg/ml)						
Група	N	Mean	Min	Max	Median	SD
В	51	232,6712	63	804,5	187,0000	174,61005
С	67	185,4385	55,8	512	136,3600	137,56219
Общо	118	205,8526	55,8	804,5	155,1000	155,74407

Таблица 5.36. Дескриптивни статистически данни на групи В и С.

Наблюдават се по-високи стойности на SEMA4C при група В (mean – 232,671 pg/ml; median – 187,00 pg/ml), в сравнение с група С (mean – 185,4385 pg/ml; median – 136,36 pg/ml).



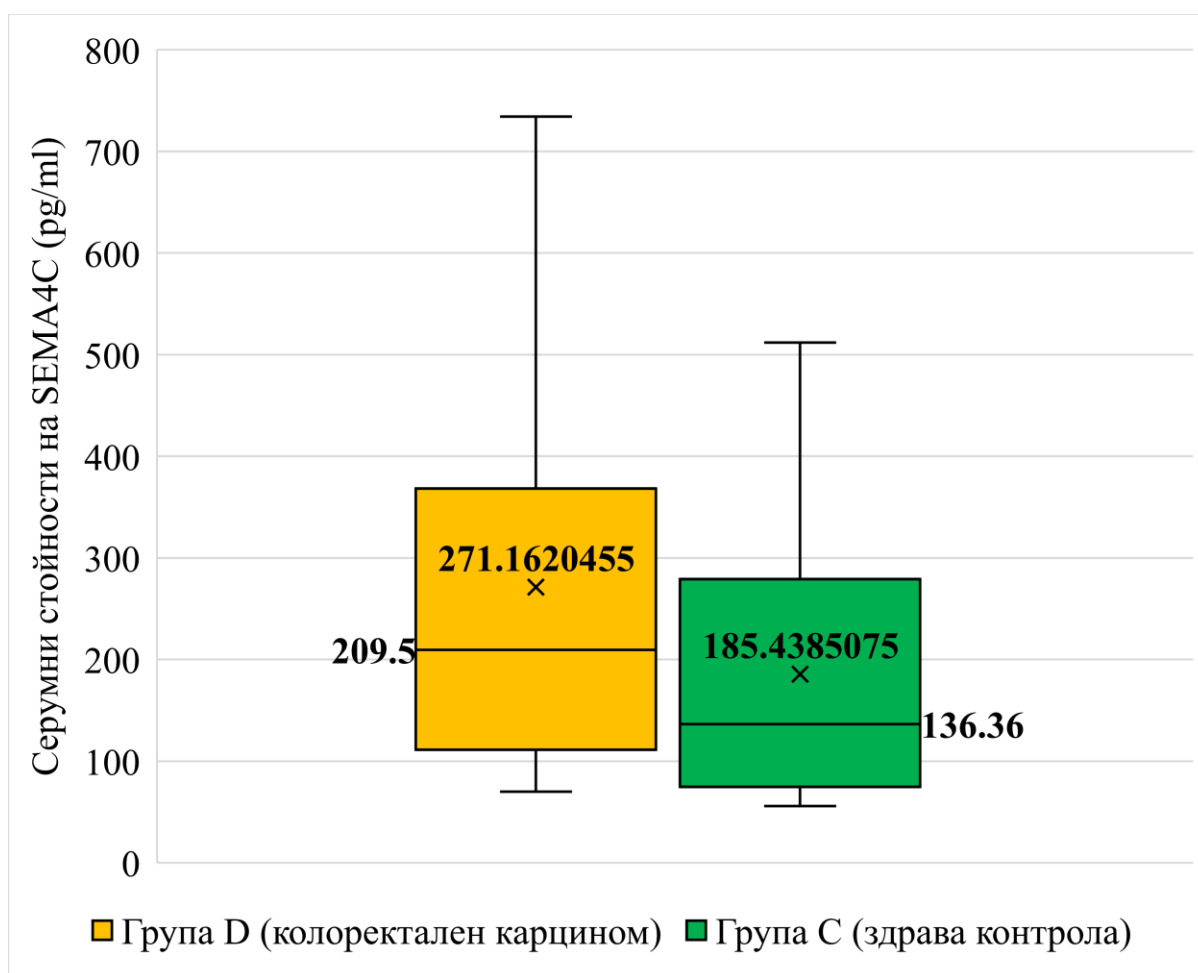
Фигура 5.32. Бокс плот диаграма изобразяваща средните стойности и медианите на серумните нива на SEMA4C в групи В и С.

Тъй като разпределението на количествената променлива не е нормално се приложиха непараметрични методи за статистически анализ. Тестът на Mann-Whitney показва, че разпределението на променливата в двете групи не се различава статистически значимо ($p=0,051$). Медианният тест показва, че медианите в двете групи на променливата не се различават статистически значимо ($p=0,137$).

Дескриптивната статистика на групи С и D е представена на **Таблица 5.37** и **Фигура 5.33**.

Стойност на SEMA4C (pg/ml)						
Група	N	Mean	Min	Max	Median	SD
C	67	185,4385	55,8	512	136,3600	137,56219
D	44	271,1620	70	986,36	209,5000	197,11882
Общо	111	219,4190	55,8	986,36	167,4000	168,27759

Таблица 5.37. Дескриптивни статистически данни на групи С и D.



Фигура 5.33. Боксплот диаграма изобразяваща средните стойности и медианите на серумните нива на SEMA4C в групи D и C.

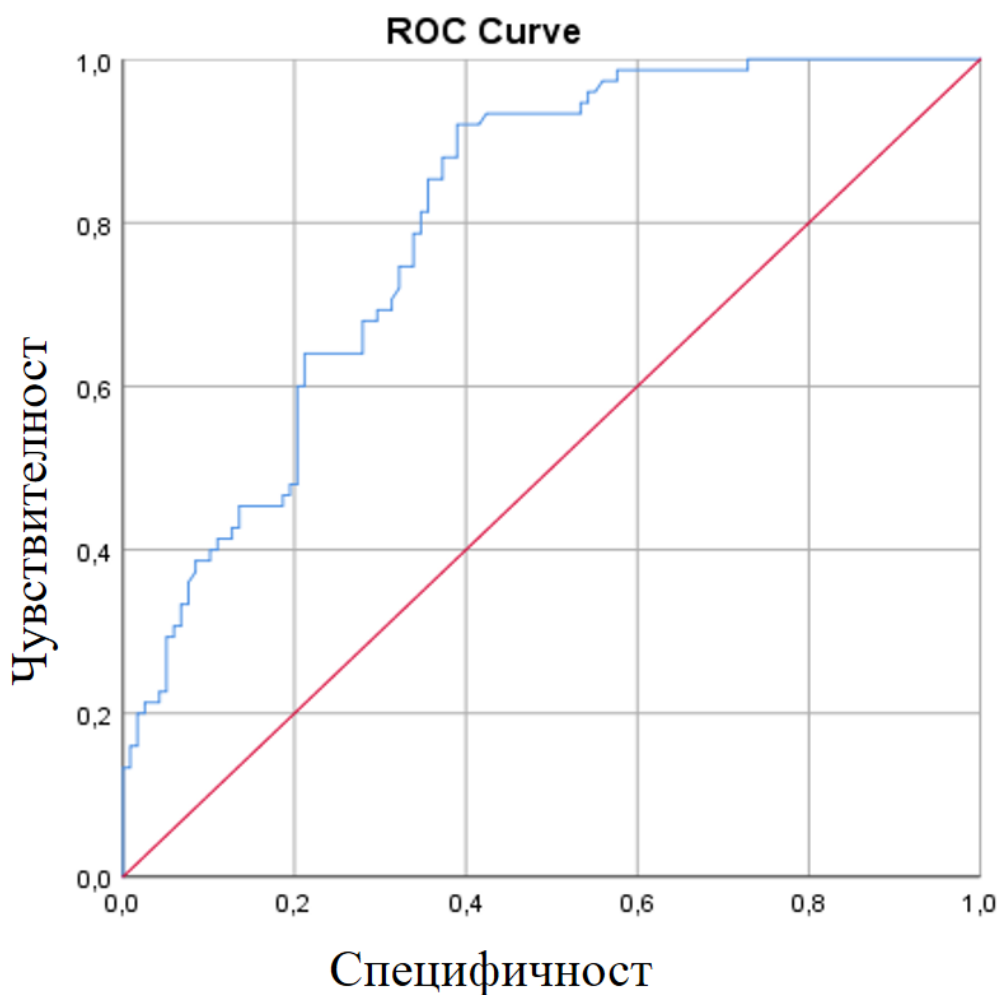
Тестът на Mann-Whitney установи, че има статистически значима разлика между двете групи ($p=0,004$). Средният ранг в група D е по-голям от този в група C ($66,73 > 48,96$). Следователно в популацията, от която е направена извадката се очакват средно по-големи стойности на променливата в група D. Медианният тест показва, че медианите в двете групи се различават статистически значимо ($p=0,027$).

5.7.1.7. Диагностична стойност на серумен SEMA4C

За да се оцени диагностичната стойност на SEMA4C в контекста на КГ се проведе ROC анализ, включващ група A ($n=75$) („болни“) и всички участници от Групи B и C ($n=118$) („зdravi“) (Таблица 5.38). Лицето (площта) под ROC кривата е равно на 0,802 с 95% доверителен интервал от 0,742 до 0,862 (Фигура 5.34). Това лице е статистически значимо по-голямо от една втора (0,5) като $p < 0,001$, която стойност е по-малка от 0,05. Следователно променливата (серумни нива на SEMA4C) може да се използва за разграничаване на категориите болен – здрав.

Групи	Валиден брой (n)
Болни	75
Зdravi (Група B+Група C)	118

Таблица 5.38. Обобщение на категориите.



Фигура 5.34. ROC крива.

Използвахме Youden Index за определяне на оптималната точка на прекъсване (cutoff value). Стойността на този индекс е равна на 0,530169, което отговаря на оптимална стойност на прекъсване 192 pg/ml. Това е основание да се формира нова дихотомна променлива SEMA4C192 с кодове 0, ако стойността на променливата е по-малка от 192 pg/ml (референтна група) и 1, ако тази стойност е по-голяма или равна на 192 pg/ml (рискова група). Променливата по групи е дихотомна и определя групите: код 0 – групата на здравите и код 1 – групата на болните от КГ. Взаимното честотно разпределение на двете дихотомни променливи е представено в **Таблица 5.39**.

			Групи		Общо
			0	1	
SEMA4C192	0	Брой	72	6	78
		% от групата	61,0%	8,0%	40,4%
	1	Брой	46	69	115
		% от групата	39,0%	92,0%	59,6%
Общо		Брой	118	75	193
		% от групата	100,0%	100,0%	100,0%

Таблица 5.39. Честото разпределение на двете дихотомни променливи.

За да установим има ли статистически значима зависимост между двете променливи, използвахме метода хи-квадрат. Точният критерий на Фишер, показва, че има статистически значима връзка между променливите ($p < 0,001$).

От колоната **Групи 1** в **Таблица 5.39** се вижда се, че от всички болни (75) 69 са правилно класифицирани като болни от теста (92%). Тава по дефиниция е чувствителността на теста. От колоната **Groups 0** се вижда, че от всички 118 здрави, 72 се разпознати от теста като такива (61%). Това по дефиниция е специфичност на теста. Същата таблица (**Таблица 5.39**) може да се използва, като се намерят процентите по редове (**Таблица 5.40**).

			Групи		Общо
			0	1	
SEMA4C192	0	Брой	72	6	78
		% от групата	92,3%	7,7%	100,0%
	1	Брой	46	69	115
		% от групата	40,0%	60,0%	100,0%
Общо		Брой	118	75	193
		% от групата	61,1%	38,9%	100,0%

Таблица 5.40. Изчисление на позитивна предиктивна стойност (positive predictive value, PPV) и негативна предиктивна стойност (negative predictive value, NPV).

От реда $SEMA4C192 = 1$ (високи стойност на променливата по-големи от 192 – положителен тест) се вижда, че от 115 души 69 са болни, което дава 60%. Това по дефиниция е положителна предсказваща стойност (PPV). Това за клиничната практика е от значение, тъй като може да се направи заключение, че щом тестът е положителен, то вероятността за заболяване е 60%. От реда $SEMA4C192 = 0$ (ниски стойности на променливата по-малки от 192 – отрицателен тест) се вижда, че от 78 души 72 са здрави, което дава 92,3%. Това по дефиниция е отрицателна предсказваща стойност (NPV). Това за клиничната практика е важно, тъй като може да се заключи, че щом тестът е отрицателен, то вероятността да няма заболяване е 92,3%.

5.7.1.8. Отношение на шансовете (Odds ratio)

На Таблица 5.41 е представено изчисленото отношение на шансовете (OR=18) с 95% доверителен интервал от 7,227 до 44,833.

Risk Estimate			
	Value	95% CI	
		Lower	Upper
Odds Ratio for SEM192 (0 / 1)	18,000	7,227	44,833
For cohort Groups = 0	2,308	1,828	2,913
For cohort Groups = 1	,128	,059	,281
N of Valid Cases	193		

Таблица 5.41. Отношение на шансовете (Odds ratio).

5.7.2. Обсъждане

Биомаркерите обхващат серумни, хистологични и генетични показатели, които са доказали своята стойност в множество диагностично-лечебни аспекти при КГ, като допринасят в поставянето на първоначалната диагноза, подпомагат в детекцията на рецидиви в периода на проследяване, оптимизират приложението на прицелните терапии и прецизират прогностичната стратификация, особено при по-агресивните форми на КГ. Молекулярните маркери са крайъгълният камък в комплексното лечение, като доведоха до трансформация в арсенала от терапевтични възможности при КГ.

Нашето проучване потвърждава данните от единственото известно до този момент изследване (на Wang Y. и съавт.) [142] върху диагностичната стойност на SEMA4C. Статистически значимо по-високи средни стойности и медиана наблюдаваме в група А (пациенти с инвазивен КГ), последвано от група D (пациенти с доказан КРК), група В (доброкачествени заболявания на гърдата), и най-ниски стойности в група С (здрава

контрола). Най-много екстремални стойности регистрирахме в група А, докато в група С – нито една. Установихме, че серумните нива на SEMA4С в група D са статистически значимо по-високи отколкото в група С, докато не се установи значима разлика между група В и С. Подкрепено от литературните данни, това ни дава основание да предполагаме, че серумните нива на SEMA4С са увеличени изключително при КГ, но в същото време се наблюдават по-високи нива при други злокачествени тумори (КРК) и доброкачествена патология в сравнение със здрави индивиди. Това поставя въпроса за ненапълно изяснената роля на SEMA4С при редица патологични процеси.

По отношение на диагностичната стойност на изследвания серумен биомаркер, докладваните от нас чувствителност (92%) и NPV (92,3%) са по-високи от публикуваните резултати на Wang Y et al. (84,4% и 82,9% съответно), докато специфичността (61%) и PPV (60%) са по-ниски от тези изчислени от другия авторски колектив (89,9% и 90,9% съответно). Изчислихме отношението на шансовете, като OR=18. Това е мярка за силата на действие на фактора върху заболяването. Човек в рисковата група, тоест със серумна стойност на SEMA4С над 192 pg/ml, има 18 пъти по-голям шанс да е болен от КГ, отколкото човек от другата група (референтна), в която шанса се приема за единица.

Проучването има и някои ограничения, като липсата на мултицентричност и недостатъчния брой изследвани серумни проби, което подчертава необходимостта от бъдещи по-мощни мултицентрични проучвания за разкриване не само ролята на SEMA4С в патогенезата на рака, но и потенциала му като диагностичен биомаркер в контекста на КГ.

VI. Заключение

Настоящият дисертационен труд представя ретроспективни, проспективни и експериментални проучвания, фокусирани върху три значими области в комплексния пейзаж на КГ – хирургично лечение, качество на живот и биомаркери. Анализирани са тенденциите в оперативните подходи през последните години и онкологичната безопасност, като се регистрира нарастващо приложение на ОПТ и по-конкретно консервативните мастектомии с ИБГР или АГР с потвърдена онкологична адекватност. В допълнение, проучихме още четиринадесет индивидуални, клинични и хистологични параметри и идентифицирахме седем рискови фактора за ПРЛ. Проспективно изследвахме КЖ и връзката му с индивидуални, социално-демографски и клинични характеристики при пациенти след оперативно лечение по повод КГ. ОПХ и СДЛВ бяха потвърдени като фактори, свързани с по-ниски нива на симптоматология, както и по-високи нива на КЖ и функциониране. Извършеното експериментално високотехнологично имунологично изследване на серумните нива на SEMA4C сред различни кохорти установи значително по-високи стойности при пациенти с КГ. Това очертава перспективата за провеждане на бъдещи по-мощни проучвания с цел по-обстойно и детайлно разкриване на ролята на SEMA4C в контекста на КГ. Проведените изследвания подчертават многоаспектността на КГ и демонстрират значителния напредък в комплексния подход към това социално значимо заболяване.

VII. Основни изводи

1. Онкопластичният подход намира все по-широко приложение в съвременното хирургично лечение на КГ.

2. Консервативните мастектомии с едноетапна ИБГР и АГР са онкологично адекватни и безопасни хирургични методи с еквивалентна честота на ПРЛ спрямо конвенционалните КЕ и МРМ.

3. Локализацията и размера на тумора, хистологичният тип, наличието на LV и Pn инвазия, луминалните субтипове и множественият КГ са рискови фактори на ПРЛ.

4. Индивидуалните и социално-демографски фактори възраст, трудова заетост, коморбидитет, семеен и менструален статус оказват влияние върху КЖ при пациентки с КГ.

5. ОПО или ОСО са свързани с по-високи следоперативни нива на КЖ и функциониране в сравнение с МРМ.

6. ОПО и ОСО са свързани с по-удовлетворителен козметичен резултат, в сравнение с МРМ.

7. МРМ е асоциирана със значително по-изразена симптоматика и следоперативен морбидитет, в сравнение с ОПО и ОСО.

8. Извършването на СДЛВ корелира със значително по-високи следоперативни нива на КЖ във функционален аспект и по-ниски нива на симптоми, в сравнение с АДЛВ.

9. По-напредналият стадий на заболяването корелира с по-лошо КЖ и значително по-изразена симптоматика.

10. Серумните нива на SEMA4C нямат прогностична стойност при КГ.

11. Следоперативните серумни нива на SEMA4C са значително по-ниски в сравнение с предоперативните при пациенти с КГ.

12. Серумните нива на SEMA4C са значително повишени при пациенти с КГ в сравнение с други кохорти (пациенти с ДЗГ, КРК и здрави доброволци).

VIII. Приноси

7.1. Приноси с оригинален характер

7.1.1. За първи път в България е проучена онкологичната безопасност на консервативните мастектомии с едноетапна ИБГР или АГР при КГ.

7.1.2. За първи път в България са проучени и идентифицирани рискови фактори за ПРЛ при над 440 пациенти с КГ.

7.1.3. За първи път в България е извършено проучване върху КЖ след различни хирургични подходи при пациентки с КГ, използвайки въпросниците на EORTC QLQ-C30 и QLQ-BR45.

7.1.4. За първи път в България е изследвана и анализирана диагностичната и прогностична стойност на серумните нива на SEMA4C в контекста на КГ.

7.1.5. За първи път в България са изследвани и анализирани пред- и следоперативни серумни нива на SEMA4C при пациенти, оперирани по повод КГ.

7.2. Приноси с научно-практически характер

7.2.1. Създадена е криобанка, съдържаща над 120 серумни проби от пациенти с КГ, ДЗГ, КРК и здрави индивиди, която да послужи за бъдещи изследвания.

7.2.2. Представени са различни съвременни онкопластични реконструктивни хирургични техники.

7.3. Приноси с научно-теоретичен характер

7.3.1. Направен е ретроспективен анализ на 443 пациенти, оперирани по повод КГ, като са проучени тенденциите в хирургичното лечение и рискови фактори за ПРЛ.

7.3.2. Проведено е проспективно мултицентрично проучване на анкетен принцип върху 165 пациентки с КГ и нивата на КЖ след хирургично лечение.

7.3.3. Проведено е експериментално високотехнологично изследване на серумните нива на SEMA4C върху 272 серумни проби.

7.4. Приноси с потвърдителен характер

7.4.1. Потвърди се онкологичната безопасност на консервативните мастектомии с едноетапна реконструкция.

7.4.2. Потвърди се тенденцията за намаляване на честотата на класическата МРМ, за сметка на увеличение в приложението на консервативните мастектомии с едноетапна реконструкция.

7.4.3. Размер и хистологичен тип на тумора, множествен КГ и наличието на LV инвазия се потвърдиха като рискови фактори за ПРЛ.

7.4.4. Потвърди се връзката между индивидуалните и социално-демографски фактори (възраст, трудова заетост, семейно положение,

менструален статус и наличието на придружаващи заболявания) с нивата на КЖ при пациенти след оперативно лечение по повод КГ.

7.4.5. Потвърди се връзката между ОПО и ОСО с по-високи нива на КЖ, в сравнение с МРМ.

7.4.6. Потвърди се корелацията на СДЛВ с по-добро физическо функциониране и по-слабо изразена симптоматика, в сравнение с АДЛВ.

7.4.7. Наблюдавани са статистически значимо по-високи серумни стойности на SEMA4C при пациенти с КГ в сравнение с други кохорти.

7.4.8. Наблюдавани са статистически значимо по-ниски следоперативни серумни нива на SEMA4C в сравнение с предоперативните.

IX. Препоръки

1. Да се извършва ДИБ под ехографски контрол при високорискови туморни формации на гърдата.
2. Да се насърчи приложението на ОПТ в клиничната практика при селектирани пациенти.
3. Да се насърчи приложението на СДЛВ.
4. Да се насърчи провеждането на по-мощни, проспективни и мултицентрични проучвания в контекста на КГ в България.

X. Списък с научни публикации, свързани с дисертационния труд

- 1. Попов Т, Arabadzhiev A, Pavlov V, Sokolov M, Maslyankov S.** Challenges in the Management of Metaplastic Squamous Cell Breast Carcinoma. J of IMAB. 2024 Apr-Jun;30(2):5455-5459. [Crossref - <https://doi.org/10.5272/jimab.2024302.5455>] (Impact factor 0,1)
- 2. Попов Т, Maslyankov S, Arabadzhiev A, Sokolov M, Kandilarova S.** Serum Levels of Semaphorin 4C in Breast Cancer – Assessment of Prognostic Value and Potential for Monitoring Surgical Treatment Response. Acta Medica Bulgarica. Sciendo, 2024;51 } (4): 1-7.
- 3. Цв. Попов, А. Арабаджиев, И. Митева, М. Соколов, Св. Маслянков.** Следоперативни усложнения в онкопластичната хирургия при карцином на гърдата. Медицински преглед, 2024, 60(5), 30-37.
- 4. Цв. Попов, Св. Маслянков, М. Василева-Славева, В. Павлов, А. Арабаджиев, Н. Петрова, Св. Шумарова, М. Соколов.** Подобряване на резултатите от лечението на карцинома на гърдата с предварителна оценка на високорискови лезии. Сборник с резюмета и доклади „XVIII Национален конгрес по хирургия с международно участие“, (2022) ISBN-978-954-756-299-8, 659-664

XI. Списък на участия в научни форуми и проекти, свързани с дисертационния труд

- 1. Цветан Попов.** Изследователски проект „Оценка на значението на Semaphorin 4C като диагностичен и прогностичен биомаркер при карцином на гърдата“ с вх. № 8063/17.11.2022 г., Договор № Д-142/03.08.2023 г. от конкурс „Млад изследовател-2023“ на Медицински университет – София (**Водещ изследовател**)
- 2. Попов Цв.,** Арабаджиев А., Момчилова М., Павлов В., Соколов М., Канелова К., Митева И., Маслянков Св. Нарастващото значение на онкопластичната хирургия за лечението и качеството на живот при пациенти с карцином на гърдата. Симпозиум „Пролетни хирургични дни“, 24-26.03.2023 год., гр. Русе (**Орална презентация**)
- 3. Митева Ир.,** Василева М., **Попов Цв.,** Павлов В., Соколов М., Маслянков Св. Ретроградно маркиране на аксилата – възможност за намаляване на хирургичните усложнения след хирургия на гърдата. Симпозиум „Пролетни хирургични дни“, 24-26.03.2023 год., гр. Русе (**Абстракт**)
- 4. Маслянков Св.,** Митева И., Павлов В., Арабаджиев А., Соколов М., **Попов Цв.** Усложнения след онкопластична хирургия при карцином на гърдата. Симпозиум „Пролетни хирургични дни“, 29-31.03.2024 год., гр. Русе (**Орална презентация**)
- 5. Попов Цв.,** Маслянков Св., Арабаджиев А., Соколов М., Михайлова Кандиларова Сн. Серумни нива на Semaphorin 4C – потенциален диагностичен и прогностичен биомаркер при карцином на гърдата.

Симпозиум „Пролетни хирургични дни“, 29-31.03.2024 год., гр. Русе
(Орална презентация)

6. Sv. Maslyankov, K. Belemezova, **Tsv. Popov**, D. Bakalov, R. Tafradzhyiska, I. Miteva, I. Dimova. Whole exome sequencing revealed GATA2 rare mutations in Bulgarian patients with personal/family history of breast cancer. European human genetics conference 2024. 1-4 June 2024, Hybrid Conference, Berlin, Germany. (Научен постер)
7. **Цв. Попов**. Качество на живот при пациенти с карцином на гърдата. Национална конференция по хирургия на гърдата с международно участие, 30.01-01.02.2025 г., гр. София (Орална презентация)
8. Шошкова М., Митева И., **Попов Цв.**, Караманлиев М., Петрова И., Иванов Й., Маслянков Св., Димитров Д. Нови техники за сентинелно маркиране. Ретроградно маркиране. Национална конференция по хирургия на гърдата с международно участие, 30.01-01.02.2025 г., гр. София (Абстракт)
9. **Цв. Попов**. „Тенденции в хирургичното лечение на карцинома на гърдата за 5-годишен период“. Национална конференция по хирургия на гърдата с международно участие, 30.01-01.02.2025 г., гр. София (Научен постер)
10. И. Митева, М. Соколов, **Цв. Попов**, В. Павлов, М. Момчилова, Св. Маслянков. Ретроспективно проучване на диагностичната ефективност на дебелоиглената биопсия при пациенти с новообразувания на млечната жлеза: резултати и клинични аспекти. Национална конференция по хирургия на гърдата с международно участие, 30.01-01.02.2025 г., гр. София (Научен постер)

ХІІ. Приложения

Приложение 1

2283 28.06.23



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ РЕКТОРАТ

София 1431, Бул. „Акад. Ив. Евст. Гешов“ 15
тел.: +359 2 9152 129, факс: +359 2 953 2816, e-mail: rector@mu-sofia.bg, www.mu-sofia.bg

ДО
ПРОФ. ВАЛЕНТИНА ПЕТКОВА, ДФН
ПРЕДСЕДАТЕЛ
СЪВЕТ ПО МЕДИЦИНСКА НАУКА

КОПИЕ ДО:
Д-Р ЦВЕТАН ИВАНОВ ПОПОВ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЯ
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“ ЕАД
КЛИНИКА ПО ХИРУРГИЯ

Относно: Научно изследване с пореден № 21 на обсъждане в КЕНИМУС, по преписка с вх. № ВК -455/31.03.2023 г., регистриран в СМН по конкурс „Млад изследовател-2023“ с вх. № 8063/17.11.2022 г.

УВАЖАЕМА ПРОФ. ПЕТКОВА,

На основание Карта за етична експертна оценка на научни разработки и проекти предвиждащи научни изследвания с участието на хора, мотивирано становище и доклад на член на КЕНИМУС и след проведена дискусия, с решение взето с Протокол № 07/09.06.2023 г., комисията счита, че **научните изследвания** на тема **“Оценка на значението на SEMAPHORIN 4C като диагностичен и прогностичен биомаркер при карцином на гърдата”** с изпълнител докторант д-р Цветан Иванов Попов, зачислен като редовен докторант със Заповед № РКЗ6-126/20.01.2021 г. с научен ръководител доц. д-р Свилен Иванов Маслянков, дм и база за изпълнение на проекта Медицински Факултет, Катедра по хирургия, УМБАЛ “Александровска” ЕАД, Клиника по хирургия, **отговарят на етичните изисквания в националното и международното законодателство за провеждане на научни изследвания и одобрява провеждането на планираната изследователска дейност.**

ПРЕДСЕДАТЕЛ НА КЕНИМУС:
ДОЦ. А. ВОДЕНИЧАРОВА, ДМ

РЕКТОР:
АКАД. Л. ГРАЙКОВ, ДМН



Изготвил:
Натали Димитрова
Секретар на КЕНИМУС

Приложение 2

EORTCQLQ-C30(version3)

Ние се интересуваме от някои неща свързани с Вас и Вашето здраве. Моля, отговорете на всички въпроси като оградите номера, който най-добре описва Вашето състояние. Няма верни и грешни отговори. Информацията, която ни предоставяте ще остане стриктно конфиденциална.

Моля попълнете вашите имена: _____

Рожденият ви ден (Ден,Месец,Година):

Днешна дата (Ден, Месец, Година):

	Изобщо не	Малко	Доста	Много
1. Имате ли проблем при правенето на изморителни активности като носенето на тежка пазарна чанта или куфар?	1	2	3	4
2. Имате ли някакъв проблем при дългите разходки?	1	2	3	4
3. Имате ли проблем при малки/къси разходки извън Вашата къща?	1	2	3	4
4. Имате ли нужда да лежите в леглото или да стоите на стол през деня?	1	2	3	4
5. Имате ли нужда от помощ при ядене, обличане, измиване или ползване на тоалетна?	1	2	3	4
През изминалата седмица:	Изобщо не	Малко	Доста	Много
6. Чувствахте ли се ограничена при вършенето на вашата работа или други дневни активности?	1	2	3	4
7. Чувствахте ли се ограничена в правенето на вашите хобита или други активности в свободното си време?	1	2	3	4
8. Била ли сте без дъх/задъхана?	1	2	3	4
9. Чувствали ли сте болка?	1	2	3	4
10.Имахте ли нужда да почивате?	1	2	3	4
11.Имахте ли проблем със съня?	1	2	3	4
12.Чувствахте ли се слаба/немощна?	1	2	3	4
13.Чувствахте ли загуба на апетит?	1	2	3	4
14.Чувствахте ли се замаяни?	1	2	3	4
15.Повръщали ли сте?	1	2	3	4
16.Били ли сте констипирани/запечени?	1	2	3	4

Приложение 3

През изминалата седмица:	Изобщо не	Малко	Доста	Много
17.Имали ли сте диария?	1	2	3	4
18.Бяхте ли уморена?	1	2	3	4
19.Болката пречи ли на вашите дневни активности/задължения?	1	2	3	4
20.Имали ли сте затруднения при концентрацията върху неща като четене на вестник или гледането на телевизия?	1	2	3	4
21.Чувствахте ли се напрегната?	1	2	3	4
22.Била ли сте притеснена?	1	2	3	4
23.Била ли сте раздразнителна?	1	2	3	4
24.Чувствахте ли се депресирана?	1	2	3	4
25.Имахте ли затруднения при запомнянето на неща?	1	2	3	4
26.Вашето физическо състояние или медицинско лечение пречи ли на семейния ви живот (живота със семейството ви)?	1	2	3	4
27.Вашето физическо състояние или медицинско лечение пречи ли на социалния ви живот?	1	2	3	4
28.Вашето физическо състояние или медицинско лечение причини ли ви финансови затруднения?	1	2	3	4

За следните въпроси моля оградете номер между 1 и 7, който най-добре ви описва/пасва.

29. Как ще оцените здравето си като цяло през изминалата седмица?

1 2 3 4 5 6 7

Много зле

Отлично

30. Как ще оцените като цяло качеството си на живот през изминалата седмица?

1 2 3 4 5 6 7

Много зле

Отлично



EORTCOLO-BR45

Пациентите понякога съобщават за следните симптоми и проблеми. Моля, отбележете степента до която сте изпитвали тези симптоми и проблеми през изминалата седмица. Моля, оградете номера, който най-добре ги описва.

През изминалата седмица:	Изобщо не	Малко	Доста	Много
31. Имахте ли сухота в устата?	1	2	3	4
32. Храните и напитките имаха ли по-различен вкус?	1	2	3	4
33. Очите боляха ли ви, бяха ли раздразнени или насълзени? ¹	2	3	4	
34. Загубихте ли коса?	1	2	3	4
35. Отговорете на този въпрос само ако сте имал загуба на коса: Бяхте ли разтроен от загубата на коса?	1	2	3	4
36. Почувствахте ли се болна или недобре?	1	2	3	4
37. Имахте ли горещи вълни?	1	2	3	4
38. Имахте ли главоболия?	1	2	3	4
39. Почувствахте ли се физически по-малко привлекателен в резултат на вашето лечение или заболяване?	1	2	3	4
40. Почувствахте ли се по-малко женствени в резултат на вашето заболяване или лечение?	1	2	3	4
41. Беше ли ви трудно да се гледате гола?	1	2	3	4
42. Чувствате ли се недоволна от тялото си?	1	2	3	4
43. Притеснени ли бяхте за здравето си за в бъдеще?	1	2	3	4
През изминалите 4 седмици:	Изобщо не	Малко	Доста	Много
44. Бяхте ли заинтересувана от секс?	1	2	3	4
45. Бяхте ли сексуално активни (с или без полов акт)?	1	2	3	4
46. Беше ли сексът приятен за Вас?	1	2	3	4

Моля, отидете на следващата страница

Приложение 5

През изминалата седмица:	Изобщо не	Малко	Доста	Много
47. Имаште ли някаква болка в ръката или рамото?	1	2	3	4
48. Имаште ли подута ръка или длан?	1	2	3	4
49. Беше ли ви трудно да си вдигнете ръката или да я движите настрани?	1	2	3	4
50. Имали ли сте болка в областта на третираната гърда?	1	2	3	4
51. Беше ли областта на третираната гърда подута?	1	2	3	4
52. Беше ли областта на третираната гърда свръх-чувствителна?	1	2	3	4
53. Имали ли сте кожни проблеми на или около областта на третираната гърда(например: сърбеж, сухота, белене на кожата)?	1	2	3	4
54. Потили ли сте се обилно/много?	1	2	3	4
55. Имали ли сте промени в настроението?	1	2	3	4
56. Чувствали ли сте се замаяни?	1	2	3	4
57. Имали ли сте чувствителност в устата?	1	2	3	4
58. Имали ли сте някакво зачервяване в устата?	1	2	3	4
59. Чувствали ли сте болка в ръцете или краката?	1	2	3	4
60. Имали ли сте зачервявания по ръцете или краката?	1	2	3	4
61. Имали ли сте гъделичкане/иглички по пръстите или палците?	1	2	3	4
62. Чувствали ли сте изтръпване в пръстите или палците?	1	2	3	4
63. Имали ли сте проблеми със ставите ?	1	2	3	4
64. Чувствали ли сте вдървяване на ставите?	1	2	3	4
65. Чувствали ли сте болка в ставите?	1	2	3	4
66. Имали ли сте болки в костите?	1	2	3	4
67. Чувствали ли сте болка в мускулите?	1	2	3	4
68. Качвали ли сте килограми?	1	2	3	4
69. Качването на килограми било ли е проблем за Вас?	1	2	3	4

Моля, отидете на следващата страница

Приложение 6

През изминалите 4 седмици:		Изобщо не	Малко	Доста	Много
70.	Имали ли сте сухота във вагината/суха вагина?	1	2	3	4
71.	Чувствали ли сте дискомфорт във вагината?	1	2	3	4
<u>Моля отговорете на тези два въпроса само ако сте били сексуално активни:</u>					
		Изобщо не	Малко	Доста	Много
72.	Чувствали ли сте болка във вагината по време на секс?	1	2	3	4
73.	Имали ли сте сухота във вагината по време на секс?	1	2	3	4
През изминалата седмица:		Изобщо не	Малко	Доста	Много
74.	Бяхте ли доволна от козметичния резултат от операцията?	1	2	3	4
75.	Бяхте ли доволна от това как изглежда кожата ви на третираната гърда? (торакалната област)	1	2	3	4
Имаше ли някакви симптоми или проблеми, които не бяха покрити от въпросника, но са отнасящи се за Вас през изминалата седмица?		Изобщо не	Малко	Доста	Много
76.	_____	1	2	3	4
77.	_____	1	2	3	4
78.	_____	1	2	3	4

ХІІІ. Библиография

1. Breasted JH. The Edwin Smith surgical papyrus. Classics of Medicine Library. Chicago: University of Chicago Press, 1930.
2. Киров Ст. Хирургично лечение. В: Киров Ст. (редактор). Рак на млечната жлеза. Изд. Медицина и физкултура, София, 1982, стр. 137-152
3. Freeman MD, Gopman JM, Salzberg CA. The evolution of mastectomy surgical technique: from mutilation to medicine. *Gland Surg.* 2018 Jun;7(3):308-315.
4. Cotlar AM, Dubose JJ, Rose DM. History of surgery for breast cancer: radical to the sublime. *Curr Surg.* 2003 May-Jun;60(3):329-37.
5. Akram M, Siddiqui SA. Breast cancer management: past, present and evolving. *Indian J Cancer.* 2012 Jul-Sep;49(3):277-82.
6. Павлов В., Маслянков Св. История на диагностиката и лечението на карцином на гърдата. История на хирургичното лечение. В: Маслянков Св., Василева-Славева М., Консулова А. (редактори) Мултидисциплинарен подход в диагностиката и лечението на карцином на гърдата. Изд. „Парадигма“, София, 2021, стр. 29-44
7. Ben-Dror J, Shalamov M, Sonnenblick A. The History of Early Breast Cancer Treatment. *Genes (Basel).* 2022 May 27;13(6):960.
8. Galassi FM, Varotto E, Vaccarezza M, и съавт. A historical and palaeopathological perspective on cancer. *J Prev Med Hyg.* 2024 Mar 31;65(1):E93-E97.
9. Cooper WA. The History of the Radical Mastectomy. *Ann Med Hist.* 1941 Jan;3(1):36-54. PMID: 33943287; PMCID: PMC7937088.
10. Lukong KE. Understanding breast cancer - The long and winding road. *BBA Clin.* 2017 Jan 27;7:64-77.

- 11.Lakhtakia R. A Brief History of Breast Cancer: Part I: Surgical domination reinvented. Sultan Qaboos Univ Med J. 2014 May;14(2):e166-9. Epub 2014 Apr 7. PMID: 24790737; PMCID: PMC3997531.
- 12.Sakorafas GH, Safioleas M. Breast cancer surgery: an historical narrative. Part I. From prehistoric times to Renaissance. Eur J Cancer Care (Engl). 2009 Nov;18(6):530-44.
- 13.Ekmektzoglou KA, Xanthos T, German V, и съавт. Breast cancer: from the earliest times through to the end of the 20th century. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2009 Jul;145(1):3-8.
- 14.Chikly B. Who discovered the lymphatic system. Lymphology. 1997 Dec;30(4):186-93. Erratum in: Lymphology 1998 Jun;31(2):92. PMID: 9476250.
- 15.Mascagni, P. Vasorum Lymphaticorum Corporis Humani Historia et Ichnographia; Pazzini Carli: Siena, Italy, 1787.
- 16.Le Dran F. Memoire avec une précis de plusieurs observations sur le. Mem Acad Roy Chir Paris 1757;3:1.
- 17.Petit JL. Ouevres Complétes, Section VII. Limoges: R. Chapoulard, 1837.
- 18.Izuo M. Medical history: Seishu Hanaoka and his success in breast cancer surgery under general anesthesia two hundred years ago. Breast Cancer. 2004;11(4):319-24.
- 19.Pancoast J. A treatise on operative surgery. Philadelphia: Carcy & Hart; 1844.
- 20.Sakorafas GH, Safioleas M. Breast cancer surgery: an historical narrative. Part II. 18th and 19th centuries. Eur J Cancer Care (Engl). 2010 Jan 1;19(1):6-29.
- 21.Moore C. On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. F Med Chir Soc Lond 1867;1:244–80.

- 22.Volkman R. Beitrage zur Chirurgie, anschliessend an einen Bericht über die Tätigkeit der chirurgischen Universitätsklinik zur Halle im Jahre 1873. Leipzig: Breitkopff & Hartel, 1875;p 320–2.
- 23.Kuster E. Zur Behandlung des Brustkrebses. Acta F Clin Chir 1883; 29: 723-53
- 24.Plesca M, Bordea C, El Houcheimi B, и съавт. Evolution of radical mastectomy for breast cancer. J Med Life. 2016 Apr-Jun;9(2):183-6. PMID: 27453752; PMCID: PMC4863512.
- 25.Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. Ann Surg. 1894 Nov;20(5):497-555.
- 26.Meyer W. An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. Med Rec 1894;46:746.
- 27.Halsted WS. I. A Clinical and Histological Study of certain Adenocarcinomata of the Breast: and a Brief Consideration of the Supraclavicular Operation and of the Results of Operations for Cancer of the Breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. Ann Surg. 1898 Nov;28(5):557-76.
- 28.Halsted WS. The Results of Radical Operations for the Cure of Carcinoma of the Breast. Ann Surg 1907;46:1.
- 29.Wangensteen OH, Lewis FJ, Arhelger SW. The extended or super-radical mastectomy for carcinoma of the breast. Surg Clin North Am. 1956;1051-1063.
- 30.Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. Br J Cancer 1948;2:7-13.
- 31.McWhirter R. The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of cancer of the breast. Br J Radiol. 1948 Dec;21(252):599-610.

- 32.Madden JL, Kandalaft S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Ann Surg.* 1972 May;175(5):624-34.
- 33.Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, и съавт. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981 Jul 2;305(1):6-11.
- 34.Fisher B, Anderson S, Bryant J, и съавт. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Oct 17;347(16):1233-41.
- 35.Lagendijk M, van Maaren MC, Saadatmand S, и съавт. Breast conserving therapy and mastectomy revisited: Breast cancer-specific survival and the influence of prognostic factors in 129,692 patients. *Int J Cancer.* 2018 Jan 1;142(1):165-175.
- 36.Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, и съавт. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20 year follow-up of the EORTC 10801 phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012 Apr;13(4):412-9.
- 37.Baumann R, Dunst J. Brusterhaltende Therapie mit adjuvanter Radiotherapie des Mammakarzinoms besser als die Mastektomie? : Aktuelle 10-Jahres-Daten aus den Niederlanden [Breast-conserving surgery plus adjuvant radiotherapy better than mastectomy? : The 10-year survival data from the Netherlands]. *Strahlenther Onkol.* 2017 Apr;193(4):344-346. German.
- 38.De la Cruz Ku G, Karamchandani M, Chambergo-Michilot D, и съавт. Does Breast-Conserving Surgery with Radiotherapy have a Better Survival than Mastectomy? A Meta-Analysis of More than 1,500,000 Patients. *Ann Surg Oncol.* 2022 Oct;29(10):6163-6188.

39. Rajan KK, Fairhurst K, Birkbeck B, и съавт. Overall survival after mastectomy versus breast-conserving surgery with adjuvant radiotherapy for early-stage breast cancer: meta-analysis. *BJS Open*. 2024 May 8;8(3):zrae040.
40. Kim H, Lee SB, Nam SJ, и съавт. Survival of Breast-Conserving Surgery Plus Radiotherapy versus Total Mastectomy in Early Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021 Sep;28(9):5039-5047.
41. Bray F, Laversanne M, Sung H, и съавт. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263.
42. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, и съавт. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. 2021 Aug 15;127(16):3029-3030.
43. Mahase E. Cancer overtakes CVD to become leading cause of death in high income countries. *BMJ*. 2019 Sep 3;366:l5368.
44. Ferlay J, Ervik M, Lam F, и съавт. (2024). *Global Cancer Observatory: Cancer Today* (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>, accessed [09 July 2024].
45. Lv L, Zhao B, Kang J, и съавт. Trend of disease burden and risk factors of breast cancer in developing countries and territories, from 1990 to 2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Public Health*. 2023 Jan 16;10:1078191.
46. Bizuayehu HM, Dadi AF, Hassen TA, и съавт. Global burden of 34 cancers among women in 2020 and projections to 2040: Population-based data from 185 countries/territories. *Int J Cancer*. 2024 Apr 15;154(8):1377-1393.

47. Arnold M, Morgan E, Rungay H, и съавт. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022 Dec;66:15-23.
48. Wilkinson L, Gathani T. Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol*. 2022 Feb 1;95(1130):20211033.
49. Houghton SC, Hankinson SE. Cancer Progress and Priorities: Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021 May;30(5):822-844.
50. Farkas AH, Nattinger AB. Breast Cancer Screening and Prevention. *Ann Intern Med*. 2023 Nov;176(11):ITC161-ITC176.
51. Soerjomataram I, Cabasag C, Bardot A, и съавт.; SURVCAN-3 collaborators. Cancer survival in Africa, central and south America, and Asia (SURVCAN-3): a population-based benchmarking study in 32 countries. *Lancet Oncol*. 2023 Jan;24(1):22-32.
52. Nguyen PT, Hori M, Matsuda T, и съавт. Cancer Prevalence Projections in Japan and Decomposition Analysis of Changes in Cancer Burden, 2020-2050: A Statistical Modeling Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2023 Dec 1;32(12):1756-1770.
53. Grancarova G, Aleksandrova-Yankulovska S, Draganova M, и съавт. Trends in incidence of main types of cancer in Bulgarian women (2010-2021). *Eur J Public Health*. 2023 Oct 24;33(Suppl 2):ckad160.1556.
54. Todorovic J, Stamenkovic Z, Stevanovic A, и съавт.; COST Action 18218 participants Burden of Disease Collaborator Network. The burden of breast, cervical, and colon and rectum cancer in the Balkan countries, 1990-2019 and forecast to 2030. *Arch Public Health*. 2023 Aug 24;81(1):156.
55. Митров Г. Епидемиология. В: Киров Ст. (редактор). Рак на млечната жлеза. Изд. Медицина и физкултура, София, 1982, стр. 16-34

56. Димитрова Н. Заболяемост от рак на гърдата в България – има ли особености, които да насочат към избор на подходящи действия за контрол на болестта. В: Калев Д. (редактор) Има ли неизползван потенциал за профилактика и ранна диагностика в България. Изд. Арт Трейсър ООД, Варна, 2019, стр. 27-54
57. Валерианова З, Атанасов Т. (редактори) Заболяемост от рак в България, 2016 и 2017, Том XXVI, Български национален раков регистър. София, изд. „Парадигма“, 2020
58. Tsvetkova A. Pilot Study on the incidence of breast cancer among the population of the North East region of Bulgaria. *J of IMAB*. 2021 Jul-Sep;27(3):3868-3872.
59. Fox S, Speirs V, Shaaban AM. Male breast cancer: an update. *Virchows Arch*. 2022 Jan;480(1):85-93.
60. Gucalp A, Traina TA, Eisner JR, и съавт. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan;173(1):37-48.
61. Консулова А., Василева-Славева М. Карцином на гърдата при мъжа. В: Маслянков Св., Василева-Славева М., Консулова А. (редактори) Мултидисциплинарен подход в диагностиката и лечението на карцином на гърдата. Изд. „Парадигма“, София, 2021, стр. 635-653
62. Hong R, Xu B. Breast cancer: an up-to-date review and future perspectives. *Cancer Commun (Lond)*. 2022 Oct;42(10):913-936.
63. He Z, Chen Z, Tan M, и съавт. A review on methods for diagnosis of breast cancer cells and tissues. *Cell Prolif*. 2020 Jul;53(7):e12822.
64. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, и съавт. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J Cell Physiol*. 2018 Jul;233(7):5200-5213.

65. Aristokli N, Polycarpou I, Themistocleous SC, и съавт. Comparison of the diagnostic performance of Magnetic Resonance Imaging (MRI), ultrasound and mammography for detection of breast cancer based on tumor type, breast density and patient's history: A review. *Radiography (Lond)*. 2022 Aug;28(3):848-856.
66. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, и съавт.; American Cancer Society. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA*. 2015 Oct 20;314(15):1599-614.
67. Barba D, León-Sosa A, Lugo P, и съавт. Breast cancer, screening and diagnostic tools: All you need to know. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Jan;157:103174.
68. Wang Y, Li Y, Song Y, и съавт. Comparison of ultrasound and mammography for early diagnosis of breast cancer among Chinese women with suspected breast lesions: A prospective trial. *Thorac Cancer*. 2022 Nov;13(22):3145-3151.
69. Alcantara D, Leal MP, García-Bocanegra I, и съавт. Molecular imaging of breast cancer: present and future directions. *Front Chem*. 2014 Dec 18;2:112.
70. Wang Y, Li Y, Song Y, и съавт. Comparison of ultrasound and mammography for early diagnosis of breast cancer among Chinese women with suspected breast lesions: A prospective trial. *Thorac Cancer*. 2022 Nov;13(22):3145-3151.
71. Tadesse GF, Tegaw EM, Abdisa EK. Diagnostic performance of mammography and ultrasound in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound*. 2023 Jun;26(2):355-367.
72. Boere I, Lok C, Poortmans P, и съавт. Breast cancer during pregnancy: epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and

- therapeutic modalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2022 Jun;82:46-59.
73. Maha R, Alison J, Michael S, и съавт. Triple assessment breast clinics: The value of clinical core biopsies. *Ir J Med Sci.* 2024 Apr;193(2):565-570.
74. Moleyar-Narayana P, Leslie SW, Ranganathan S. Cancer Screening. 2024 May 31. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 33085285.*
75. Wekking D, Porcu M, De Silva P, и съавт. Breast MRI: Clinical Indications, Recommendations, and Future Applications in Breast Cancer Diagnosis. *Curr Oncol Rep.* 2023 Apr;25(4):257-267.
76. Groheux D. FDG-PET/CT for Primary Staging and Detection of Recurrence of Breast Cancer. *Semin Nucl Med.* 2022 Sep;52(5):508-519.
77. Hildebrandt MG, Naghavi-Behzad M, Vogsen M. A role of FDG-PET/CT for response evaluation in metastatic breast cancer? *Semin Nucl Med.* 2022 Sep;52(5):520-530.
78. Li HN, Chen CH. Ultrasound-Guided Core Needle Biopsies of Breast Invasive Carcinoma: When One Core is Sufficient for Pathologic Diagnosis and Assessment of Hormone Receptor and HER2 Status. *Diagnostics (Basel).* 2019 May 13;9(2):54.
79. Parker SH, Jobe WE, Dennis MA, и съавт. US-guided automated large-core breast biopsy. *Radiology.* 1993 May;187(2):507-11.
80. Jung I, Han K, Kim MJ, и съавт. Annual Trends in Ultrasonography-Guided 14-Gauge Core Needle Biopsy for Breast Lesions. *Korean J Radiol.* 2020 Mar;21(3):259-267.
81. Willems SM, van Deurzen CH, van Diest PJ. Diagnosis of breast lesions: fine-needle aspiration cytology or core needle biopsy? A review. *J Clin Pathol.* 2012 Apr;65(4):287-92.

- 82.Sun T, Zhang H, Gao W, и съавт. The appropriate number of preoperative core needle biopsy specimens for analysis in breast cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 9;100(14):e25400.
- 83.Gwak H, Woo SS, Oh SJ, и съавт. A Comparison of the Prognostic Effects of Fine Needle Aspiration and Core Needle Biopsy in Patients with Breast Cancer: A Nationwide Multicenter Prospective Registry. *Cancers (Basel)*. 2023 Sep 19;15(18):4638.
- 84.Maseki H, Jimbo K, Watase C, и съавт. Clinical significance of tumor cell seeding associated with needle biopsy in patients with breast cancer. *Asian J Surg*. 2023 Sep;46(9):3700-3704.
- 85.Diaz LK, Wiley EL, Venta LA. Are malignant cells displaced by large-gauge needle core biopsy of the breast? *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Nov;173(5):1303-13.
- 86.Uematsu T, Kasami M. Risk of needle tract seeding of breast cancer: cytological results derived from core wash material. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Jul;110(1):51-5.
- 87.Loughran CF, Keeling CR. Seeding of tumour cells following breast biopsy: a literature review. *Br J Radiol*. 2011 Oct;84(1006):869-74.
- 88.Chao C, Torosian MH, Boraas MC, Sigurdson ER, Hoffman JP, Eisenberg BL, Fowble B. Local recurrence of breast cancer in the stereotactic core needle biopsy site: case reports and review of the literature. *Breast J*. 2001 Mar-Apr;7(2):124-7.
- 89.Mathenge EG, Dean CA, Clements D, и съавт. Core needle biopsy of breast cancer tumors increases distant metastases in a mouse model. *Neoplasia*. 2014 Nov 20;16(11):950-60.
- 90.Liebens F, Carly B, Cusumano P, и съавт. Breast cancer seeding associated with core needle biopsies: a systematic review. *Maturitas*. 2009 Feb 20;62(2):113-23.

- 91.Liikanen J, Leidenius M, Joensuu H, и съавт. Breast cancer prognosis and isolated tumor cell findings in axillary lymph nodes after core needle biopsy and fine needle aspiration cytology: Biopsy method and breast cancer outcome. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Jan;42(1):64-70.
- 92.King TA, Hayes DH, Cederbom GJ, и съавт. Biopsy technique has no impact on local recurrence after breast-conserving therapy. *Breast J*. 2001 Jan-Feb;7(1):19-24.
- 93.Yoneyama K, Nakagawa M, Hara A. Local recurrence of breast cancer caused by core needle biopsy: Case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep*. 2020;72:318-321.
- 94.Holmes DR. Reducing the Risk of Needle Tract Seeding or Tumor Cell Dissemination during Needle Biopsy Procedures. *Cancers (Basel)*. 2024 Jan 11;16(2):317.
- 95.Weaver O, Leung JWT. Biomarkers and Imaging of Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2018 Feb;210(2):271-278.
- 96.FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US); 2016-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/> Co-published by National Institutes of Health (US), Bethesda (MD).
- 97.Dilmac S, Ozpolat B. Mechanisms of PARP-Inhibitor-Resistance in BRCA-Mutated Breast Cancer and New Therapeutic Approaches. *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 16;15(14):3642.
- 98.Saleh GA, Batouty NM, Gamal A, и съавт. Impact of Imaging Biomarkers and AI on Breast Cancer Management: A Brief Review. *Cancers (Basel)*. 2023 Oct 30;15(21):5216.
- 99.Lopez-Gonzalez L, Sanchez Cendra A, Sanchez Cendra C, и съавт. Exploring Biomarkers in Breast Cancer: Hallmarks of Diagnosis,

- Treatment, and Follow-Up in Clinical Practice. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Jan 17;60(1):168.
100. Neves Rebello Alves L, Dummer Meira D, Poppe Meriguetti L, и съавт. Biomarkers in Breast Cancer: An Old Story with a New End. *Genes (Basel)*. 2023 Jun 28;14(7):1364.
101. Тимчева К.В., Вълев Сп., Таушанова М., и съавт. Рак на млечната жлеза: епидемиология, рискови фактори, прогностични и предиктивни маркери, стадиране, оперативно и лъчелечение, системно лекарствено лечение. В: К. В. Тимчева (редактор). *Медицинска онкология Том 2*. Издаделство „Парадигма“, 2018, стр. 157-225
102. Galati F, Rizzo V, Trimboli RM, и съавт. MRI as a biomarker for breast cancer diagnosis and prognosis. *BJR Open*. 2022 May 26;4(1):20220002.
103. Bauer E, Levy MS, Domachevsky L, и съавт. Background parenchymal enhancement and uptake as breast cancer imaging biomarkers: A state-of-the-art review. *Clin Imaging*. 2022 Mar;83:41-50.
104. Tajima CC, Arruda FPSG, Mineli VC, и съавт. MRI features of breast cancer immunophenotypes with a focus on luminal estrogen receptor low positive invasive carcinomas. *Sci Rep*. 2024 Aug 20;14(1):19305.
105. Nguyen VT, Duong DH, Nguyen QT, и съавт. The association of magnetic resonance imaging features with five molecular subtypes of breast cancer. *Eur J Radiol Open*. 2024 Jun 28;13:100585.
106. Toss A, Venturelli M, Peterle C, и съавт. Molecular Biomarkers for Prediction of Targeted Therapy Response in Metastatic Breast Cancer: Trick or Treat? *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 4;18(1):85.

107. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, и съавт. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000 Aug 17;406(6797):747-52.
108. Aiyappa-Maudsley R, McLoughlin LFV, Hughes TA. Semaphorins and Their Roles in Breast Cancer: Implications for Therapy Resistance. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 23;24(17):13093.
109. Popov T. Semaphorins: Novel Insights on Their Emerging Multifaceted Roles in the Evolving Landscape of Breast Cancer. *Acta Medica Bulgarica*. Sciendo, 2024;51}(s2): 153-164.
110. Roy M, Fowler AM, Ulaner GA, и съавт. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clin*. 2023 Oct;18(4):441-458.
111. Pankotai-Bodó G, Oláh-Németh O, Sükösd F, и съавт. Routine molecular applications and recent advances in breast cancer diagnostics. *J Biotechnol*. 2024 Jan 20;380:20-28.
112. Alto LT, Terman JR. Semaphorins and their Signaling Mechanisms. *Methods Mol Biol*. 2017;1493:1-25.
113. Fard D, Tamagnone L. Semaphorins in health and disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021 Feb;57:55-63.
114. Yazdani U, Terman JR. The semaphorins. *Genome Biol*. 2006;7(3):211.
115. Roth L, Koncina E, Satkauskas S, и съавт. The many faces of semaphorins: from development to pathology. *Cell Mol Life Sci*. 2009 Feb;66(4):649-66.
116. Thomas R, Yang X. Semaphorins in immune cell function, inflammatory and infectious diseases. *Curr Res Immunol*. 2023 May 31;4:100060.
117. Mastrantonio R, You H, Tamagnone L. Semaphorins as emerging clinical biomarkers and therapeutic targets in cancer. *Theranostics*. 2021 Jan 15;11(7):3262-3277.

118. Jiang D, Chen X, Li X, и съавт. Expression patterns and pathogenesis of Semaphorin class 4 subfamily proteins in solid tumors. *Neoplasma*. 2024 Feb;71(1):1-12.
119. Toledano S, Neufeld G. Plexins as Regulators of Cancer Cell Proliferation, Migration, and Invasivity. *Cancers (Basel)*. 2023 Aug 10;15(16):4046.
120. Ahammad I. A comprehensive review of tumor proliferative and suppressive role of semaphorins and therapeutic approaches. *Biophys Rev*. 2020 Oct;12(5):1233-1247.
121. Bica C, Tirpe A, Nutu A, и съавт. Emerging roles and mechanisms of semaphorins activity in cancer. *Life Sci*. 2023 Apr 1;318:121499.
122. Tamagnone L. Emerging role of semaphorins as major regulatory signals and potential therapeutic targets in cancer. *Cancer Cell*. 2012 Aug 14;22(2):145-52.
123. Neufeld G, Mumblat Y, Smolkin T, и съавт. The role of the semaphorins in cancer. *Cell Adh Migr*. 2016 Nov;10(6):652-674.
124. Chen T, Li S, Wang L. Semaphorins in tumor microenvironment: Biological mechanisms and therapeutic progress. *Int Immunopharmacol*. 2024 May 10;132:112035.
125. Soysal SD, Tzankov A, Muenst SE. Role of the Tumor Microenvironment in Breast Cancer. *Pathobiology*. 2015 Sep;82(3-4):142-52.
126. Capparuccia L, Tamagnone L. Semaphorin signaling in cancer cells and in cells of the tumor microenvironment--two sides of a coin. *J Cell Sci*. 2009 Jun 1;122(Pt 11):1723-36.
127. Franzolin G, Tamagnone L. Semaphorin Signaling in Cancer-Associated Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 17;20(2):377.

128. Chen LH, Cuang EY. Importance of semaphorins in cancer immunity. *Transl Lung Cancer Res.* 2019 Dec;8(Suppl 4):S468-S470.
129. Rehman M, Tamagnone L. Semaphorins in cancer: biological mechanisms and therapeutic approaches. *Semin Cell Dev Biol.* 2013 Mar;24(3):179-89.
130. Jiang J, Zhang F, Wan Y, и съавт. Semaphorins as Potential Immune Therapeutic Targets for Cancer. *Front Oncol.* 2022 Jan 27;12:793805.
131. Eissler N, Rolny C. The role of immune semaphorins in cancer progression. *Exp Cell Res.* 2013 Jul 1;319(11):1635-43.
132. Huayi Li, Xin Li, Sen Xu, и съавт. (2023). Semaphorin 4C accelerates disease progression and enables disease detection in breast cancer. *Vis Cancer Med* 4 6
133. Gurrupu S, Pupo E, Franzolin G, и съавт. Sema4C/PlexinB2 signaling controls breast cancer cell growth, hormonal dependence and tumorigenic potential. *Cell Death Differ.* 2018 Jul;25(7):1259-1275.
134. Ye SM, Han M, Kan CY, и съавт. [Expression and clinical significance of Sema4C in esophageal cancer, gastric cancer and rectal cancer]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2012 Jul 24;92(28):1954-8. Chinese. PMID: 22944267.
135. Huang S, Han S, Zhang J, и съавт. Semaphorin-4C is upregulated in epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2020 Apr;19(4):3333-3338.
136. Jing L, Bo W, Yourong F, и съавт. Sema4C mediates EMT inducing chemotherapeutic resistance of miR-31-3p in cervical cancer cells. *Sci Rep.* 2019 Nov 27;9(1):17727.
137. Hou Y, Wang W, Zeng Z, и съавт. High SEMA4C expression promotes the epithelial-mesenchymal transition and predicts poor prognosis in colorectal carcinoma. *Aging (Albany NY).* 2020 Nov 7;12(21):21992-22018.

138. Smeester BA, Slipek NJ, Pomeroy EJ, и съавт. SEMA4C is a novel target to limit osteosarcoma growth, progression, and metastasis. *Oncogene*. 2020 Jan;39(5):1049-1062.
139. Yang J, Zeng Z, Qiao L, и съавт. Semaphorin 4C Promotes Macrophage Recruitment and Angiogenesis in Breast Cancer. *Mol Cancer Res*. 2019 Oct;17(10):2015-2028.
140. Wei JC, Yang J, Liu D, и съавт. Tumor-associated Lymphatic Endothelial Cells Promote Lymphatic Metastasis By Highly Expressing and Secreting SEMA4C. *Clin Cancer Res*. 2017 Jan 1;23(1):214-224.
141. Yang Q, Wang Y, Lu X, и съавт. MiR-125b regulates epithelial-mesenchymal transition via targeting Sema4C in paclitaxel-resistant breast cancer cells. *Oncotarget*. 2015 Feb 20;6(5):3268-79.
142. Wang Y, Qiao L, Yang J, и съавт. Serum semaphorin 4C as a diagnostic biomarker in breast cancer: A multicenter retrospective study. *Cancer Commun (Lond)*. 2021 Dec;41(12):1373-1386.
143. Markopoulos, Christos. (2023). *Breast Cancer Management for Surgeons. An Examination Guide*. Springer; 2023. doi:10.1007/978-3-031-37752-5
144. Chang L, Liu D, Hao Q, и съавт. Impact of response to neoadjuvant chemotherapy on surgical modality in patients with T1-2N0-1M0 triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2024 Aug 1;150(8):378.
145. Gwark S, Kim HJ, Kim J, и съавт. Survival After Breast-Conserving Surgery Compared with that After Mastectomy in Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2023 May;30(5):2845-2853.
146. Guo L, Xie G, Wang R, и съавт. Local treatment for triple-negative breast cancer patients undergoing chemotherapy: breast-

- conserving surgery or total mastectomy? BMC Cancer. 2021 Jun 19;21(1):717.
147. Wang SE, Sun YD, Zhao SJ, и съавт. Breast conserving surgery (BCS) with adjuvant radiation therapy showed improved prognosis compared with mastectomy for early staged triple negative breast cancer patients Running title: BCS had better prognosis than mastectomy for early TNBC patients. Math Biosci Eng. 2019 Sep 26;17(1):92-104.
148. Luo Y, Chen X, Lv R, и съавт. Breast-conserving surgery versus modified radical mastectomy in T1-2N3M0 stage breast cancer: a propensity score matching analysis. Breast Cancer. 2024 Sep;31(5):979-987.
149. Black DM, Hunt KK, Mittendorf EA. Long term outcomes reporting the safety of breast conserving therapy compared to mastectomy: 20-year results of EORTC 10801. Gland Surg. 2013 Aug;2(3):120-3.
150. Zumsteg ZS, Morrow M, Arnold B, и съавт. Breast-conserving therapy achieves locoregional outcomes comparable to mastectomy in women with T1-2N0 triple-negative breast cancer. Ann Surg Oncol. 2013 Oct;20(11):3469-76.
151. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, и съавт. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. Eur J Cancer. 2010 Dec;46(18):3219-32.
152. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Treatment of Cancer. (2024) Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site.
153. Sedloev T, Gabrovski I, Usheva S, и съавт. [Firs Case Report of Intraoperative Radiotherapy (IORT) for Early Breast Cancer in

- Bulgaria]. *Khirurgiia (Sofia)*. 2016;82(1):40-4. Bulgarian. PMID: 29383929.
154. Shah AD, Mehta AK, Talati N, и съавт. Breast tissue markers: Why? What's out there? How do I choose? *Clin Imaging*. 2018 Nov-Dec;52:123-136.
155. Ivanov V, Dimov R, Marinov B, и съавт. Intraoperative ultrasound for nonpalpable breast lesions - experience and operative time. *Folia Med (Plovdiv)*. 2023 Feb 28;65(1):16-19.
156. Попов Цв., Маслянков Св., Василева-Славева М., и съавт. Подобряване на резултатите от лечението на карцинома на гърдата с предварителна оценка на високорискови лезии. Сборник с резюмета и доклади „XVIII Национален конгрес по хирургия с международно участие“, (2022) ISBN-978-954-756-299-8, 659-664
157. Spring LM, Fell G, Arfe A, и съавт. Pathologic Complete Response after Neoadjuvant Chemotherapy and Impact on Breast Cancer Recurrence and Survival: A Comprehensive Meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 Jun 15;26(12):2838-2848.
158. Wyld L, Markopoulos C, Leidenius M, и съавт. *Breast Cancer Management for Surgeons: A European Multidisciplinary Textbook*. Springer; 2018. doi:10.1007/978-3-319-56673-3
159. Czajka ML, Pfeifer C. *Breast Cancer Surgery*. [Updated 2023 Feb 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553076/>
160. Popov T, Arabadzhiev A, Pavlov V, и съавт. Challenges in the Management of Metaplastic Squamous Cell Breast Carcinoma. *J of IMAV*. 2024 Apr-Jun;30(2):5455-5459.
161. Atzori G, Diaz R, Gipponi M, и съавт. A Case of Life-Threatening Bleeding Due to a Locally Advanced Breast Carcinoma Successfully

- Treated with Transcatheter Arterial Embolization. *Curr Oncol*. 2023 Feb 9;30(2):2187-2193.
162. Le Tat T, Jost R, Kuoch V, и съавт. Arterial embolization for massive bleeding from a locally advanced breast tumor. *Radiol Case Rep*. 2024 Aug 13;19(11):4698-4701.
163. Aksoy Ş, Akçe B, Kılıçkesmez Ö, и съавт. Transcatheter Arterial Embolization for Controlling Severe Bleeding From Recurrent Locally-Advanced Breast Cancer. *J Breast Health*. 2016 Jul 1;12(3):137-140.
164. Jonczyk MM, Jean J, Graham R, и съавт. Surgical trends in breast cancer: a rise in novel operative treatment options over a 12 year analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Jan;173(2):267-274.
165. Kaufman CS. Increasing Role of Oncoplastic Surgery for Breast Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2019 Dec 14;21(12):111.
166. Citgez B, Yigit B, Bas S. Oncoplastic and Reconstructive Breast Surgery: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2022 Jan 31;14(1):e21763.
167. Bertozzi N, Pesce M, Santi PL, и съавт. Oncoplastic breast surgery: comprehensive review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Jun;21(11):2572-2585. PMID: 28678328.
168. Char S, Bloom JA, Erlichman Z, и съавт. How Does Oncoplastic Surgery Compare with Standard Partial Mastectomy? A Systematic Review of Patient-Reported Outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2022 Nov 1;150(5):950e-958e.
169. Mattingly AE, Ma Z, Smith PD, и съавт. Early Postoperative Complications after Oncoplastic Reduction. *South Med J*. 2017 Oct;110(10):660-666.
170. Carter SA, Lyons GR, Kuerer HM, и съавт. Operative and Oncologic Outcomes in 9861 Patients with Operable Breast Cancer: Single-Institution Analysis of Breast Conservation with Oncoplastic Reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 2016 Oct;23(10):3190-8.

171. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, и съавт. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg.* 2003 Jan;237(1):26-34.
172. Kaviani A, Safavi A, Mohammadzadeh N, и съавт. Oncoplastic surgery in breast conservation: a prospective evaluation of the patients, techniques, and oncologic outcomes. *Am J Surg.* 2014 Nov;208(5):727-734.
173. Chang EI, Peled AW, Foster RD, и съавт. Evaluating the feasibility of extended partial mastectomy and immediate reduction mammoplasty reconstruction as an alternative to mastectomy. *Ann Surg.* 2012 Jun;255(6):1151-7.
174. De La Cruz L, Blankenship SA, Chatterjee A, и съавт. Outcomes After Oncoplastic Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Patients: A Systematic Literature Review. *Ann Surg Oncol.* 2016 Oct;23(10):3247-58.
175. Down SK, Jha PK, Burger A, и съавт. Oncological advantages of oncoplastic breast-conserving surgery in treatment of early breast cancer. *Breast J.* 2013 Jan-Feb;19(1):56-63.
176. Campbell EJ, Romics L. Oncological safety and cosmetic outcomes in oncoplastic breast conservation surgery, a review of the best level of evidence literature. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2017 Aug 4;9:521-530.
177. Crown A, Wechter DG, Grumley JW. Oncoplastic Breast-Conserving Surgery Reduces Mastectomy and Postoperative Re-excision Rates. *Ann Surg Oncol.* 2015 Oct;22(10):3363-8.
178. Mazouni C, Naveau A, Kane A, и съавт. The role of oncoplastic breast surgery in the management of breast cancer treated with primary chemotherapy. *Breast.* 2013 Dec;22(6):1189-93.

179. Sanchez AM, De Lauretis F, Bucaro A, и съавт. Long-Term Safety of Level II Oncoplastic Surgery after Neoadjuvant Treatment for Locally Advanced Breast Cancer: A 20-Year Experience. *J Clin Med*. 2024 Jun 23;13(13):3665.
180. Woodward S, Willis A, Lazar M, и съавт. Nipple-sparing mastectomy: A review of outcomes at a single institution. *Breast J*. 2020 Nov;26(11):2183-2187.
181. Özkurt E, Tükenmez M, Güven E, и съавт. Favorable Outcome with Close Margins in Patients Undergoing Nipple/Skin Sparing Mastectomy with Immediate Breast Reconstruction: 5-year Follow-up. *Balkan Med J*. 2018 Jan 20;35(1):84-92.
182. Делийски Т, Байчев Г, Поповска С, и съавт. Локорегионално лечение на РМЖ. В: Делийски Т. (редактор). Ръководство по хирургия с атлас. Том IX. Хирургия на млечната жлеза. Акад. издаелство „Проф. МАРИН ДРИНОВ“, София, 2012, стр. 82-127
183. Galimberti V, Vicini E, Corso G, Morigi C, и съавт. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast*. 2017 Aug;34 Suppl 1(Suppl 1):S82-S84.
184. RICE CO, STRICKLER JH. Adeno-mammectomy for benign breast lesions. *Surg Gynecol Obstet*. 1951 Dec;93(6):759-62. PMID: 14893082.
185. Li M, Chen K, Liu F, и съавт. Nipple sparing mastectomy in breast cancer patients and long-term survival outcomes: An analysis of the SEER database. *PLoS One*. 2017 Aug 25;12(8):e0183448.
186. Маслянков Св. Мястото на мастектомията в съвременното лечение на карцинома на гърдата. Видове мастектомия. МРМ със/без едномоментна реконструкция, мамила-запазваща МРМ с едномоментна реконструкция. В: Маслянков Св., Василева-Славева

- М., Консулова А. (редактори) Мултидисциплинарен подход в диагностиката и лечението на карцином на гърдата. Изд. „Парадигма“, София, 2021, стр. 300-319
187. Chen Q, Qu L, He Y, и съавт. Comparative effectiveness of nipple-sparing mastectomy and breast-conserving surgery on long-term prognosis in breast cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Nov 20;14:1222651.
188. Shimo A, Tsugawa K, Tsuchiya S, и съавт. Oncologic outcomes and technical considerations of nipple-sparing mastectomies in breast cancer: experience of 425 cases from a single institution. *Breast Cancer*. 2016 Nov;23(6):851-860.
189. De La Cruz L, Moody AM, Tappu EE, и съавт. Overall Survival, Disease-Free Survival, Local Recurrence, and Nipple-Areolar Recurrence in the Setting of Nipple-Sparing Mastectomy: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Ann Surg Oncol*. 2015 Oct;22(10):3241-9.
190. Wu ZY, Kim HJ, Lee JW, и съавт. Breast Cancer Recurrence in the Nipple-Areola Complex After Nipple-Sparing Mastectomy With Immediate Breast Reconstruction for Invasive Breast Cancer. *JAMA Surg*. 2019 Nov 1;154(11):1030-1037.
191. Nashimoto M, Asano Y, Matsui H, и съавт. Comparison of locoregional recurrence risk among nipple-sparing mastectomy, skin-sparing mastectomy, and simple mastectomy in patients with ductal carcinoma in situ: a single-center study. *Breast Cancer*. 2024 Nov;31(6):1010-1017.
192. Agha RA, Al Omran Y, Wellstead G, и съавт. Systematic review of therapeutic nipple-sparing versus skin-sparing mastectomy. *BJS Open*. 2018 Dec 19;3(2):135-145.

193. Li ZJ, Zhang P, Zhang W, и съавт. [Oncological safety and prognosis factors analysis of immediate breast reconstruction after nipple-areola-complex sparing mastectomy]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2018 Sep 23;40(9):690-695. Chinese.
194. Veronesi U, Stafyla V, Petit JY, и съавт. Conservative mastectomy: extending the idea of breast conservation. *Lancet Oncol*. 2012 Jul;13(7):e311-7.
195. Gilmour A, Cutress R, Gandhi A, и съавт. Oncoplastic breast surgery: A guide to good practice. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Sep;47(9):2272-2285.
196. Piccolo PP, Venturi M, Mesbahi AN, и съавт. Current status prepectoral and subpectoral breast reconstruction in the USA. *Gland Surg*. 2023 Dec 26;12(12):1794-1805.
197. Mirhaidari SJ, Azouz V, Wagner DS. Prepectoral Versus Subpectoral Direct to Implant Immediate Breast Reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2020 Mar;84(3):263-270.
198. Cavalcante FP, Lima TO, Alcantara R, и съавт. Immediate prepectoral versus submuscular breast reconstruction in nipple-sparing mastectomy: a retrospective cohort analysis. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2024 Sep 6;46:e-rbgo76.
199. Ostapenko E, Nixdorf L, Devyatko Y, и съавт. Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction: A Systemic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2023 Jan;30(1):126-136.
200. Kappos EA, Schulz A, Regan MM, и съавт. Prepectoral versus subpectoral implant-based breast reconstruction after skin-sparing mastectomy or nipple-sparing mastectomy (OPBC-02/ PREPEC): a pragmatic, multicentre, randomised, superiority trial. *BMJ Open*. 2021 Sep 2;11(9):e045239.

201. Ching AH, Lim K, Sze PW, и съавт. Quality of life, pain of prepectoral and subpectoral implant-based breast reconstruction with a discussion on cost: A systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022 Aug;75(8):2550-2560.
202. Sobti N, Weitzman RE, Nealon KP, и съавт. Evaluation of capsular contracture following immediate prepectoral versus subpectoral direct-to-implant breast reconstruction. *Sci Rep.* 2020 Jan 24;10(1):1137.
203. Li L, Su Y, Xiu B, и съавт. Comparison of prepectoral and subpectoral breast reconstruction after mastectomies: A systematic review and meta analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2019 Sep;45(9):1542-1550.
204. van der Wielen A, Negenborn V, Burchell GL, и съавт. Less is more? One-stage versus two-stage implant-based breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2023 Nov;86:109-127.
205. Романски Р, Тепавичарова П. Едномоментни реконструкции. В: Реконструктивна и естетична хирургия на женската гърда. София, 2014. ISBN 978-619-183-0180-3, стр. 44-49
206. Gurrado A, Pasculli A, Toma A, и съавт. Mastectomy with one-stage or two-stage reconstruction in breast cancer: analysis of early outcomes and patient's satisfaction. *Updates Surg.* 2023 Jan;75(1):235-243. doi: 10.1007/s13304-022-01416-0. Epub 2022 Nov 19. Erratum in: *Updates Surg.* 2023 Apr;75(3):791.
207. Tomita K, Kubo T. Recent advances in surgical techniques for breast reconstruction. *Int J Clin Oncol.* 2023 Jul;28(7):841-846.
208. Stefura T, Rusinek J, Wątor J, и съавт. Implant vs. autologous tissue-based breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis of the studies comparing surgical approaches in 55,455 patients. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2023 Feb;77:346-358.

209. Song Y, Zeng J, Tian X, и съавт. A review of different breast reconstruction methods. *Am J Transl Res*. 2023 Jun 15;15(6):3846-3855. PMID: 37434844; PMCID: PMC10331689.
210. Zheng H, Zhu G, Guan Q, и съавт. A Retrospective Study of Latissimus Dorsi Flap in Immediate Breast Reconstruction. *Front Oncol*. 2021 Nov 4;11:598604.
211. Sungkar A, Yarso KY, Nugroho DF, и съавт. Patients' Satisfaction After Breast Reconstruction Surgery Using Autologous versus Implants: A Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2024 Apr 1;25(4):1205-1212.
212. Santosa KB, Qi J, Kim HM, и съавт. Long-term Patient-Reported Outcomes in Postmastectomy Breast Reconstruction. *JAMA Surg*. 2018 Oct 1;153(10):891-899.
213. Giammarile F, Vidal-Sicart S, Paez D, и съавт. Sentinel Lymph Node Methods in Breast Cancer. *Semin Nucl Med*. 2022 Sep;52(5):551-560.
214. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, и съавт. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):918-926.
215. Mathelin C, Lodi M. Narrative review of sentinel lymph node biopsy in breast cancer: a technique in constant evolution with still numerous unresolved questions. *Chin Clin Oncol*. 2021 Apr;10(2):20.
216. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, и съавт. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Sep 11;98(19):10869-74.

217. Lowery AJ, Kell MR, Glynn RW, и съавт. Locoregional recurrence after breast cancer surgery: a systematic review by receptor phenotype. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jun;133(3):831-41.
218. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977 Feb;39(2):456-66.
219. Morton DL, Wen DR, Wong JH, и съавт. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992 Apr;127(4):392-9.
220. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, и съавт. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994 Sep;220(3):391-8; discussion 398-401.
221. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, и съавт. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002 Aug 22;347(8):567-75.
222. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, и съавт. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Oct;11(10):927-33.
223. Bartels SAL, Donker M, Poncet C, и съавт. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Apr 20;41(12):2159-2165.
224. de Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Rydén L, и съавт. SENOMAC Trialists' Group; SENOMAC Trialists' Group. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. *N Engl J Med.* 2024 Apr 4;390(13):1163-1175.

225. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, и съавт.; SOUND Trial Group. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023 Nov 1;9(11):1557-1564.
226. Curigliano G, Burstein HJ, Gnant M, и съавт.; St Gallen Consensus Conference Panelists 2023. Understanding breast cancer complexity to improve patient outcomes: The St Gallen International Consensus Conference for the Primary Therapy of Individuals with Early Breast Cancer 2023. *Ann Oncol.* 2023 Nov;34(11):970-986. doi: 10.1016/j.annonc.2023.08.017. Epub 2023 Sep 6. Erratum in: *Ann Oncol.* 2024 Dec 2:S0923-7534(24)04882-8.
227. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, Kühn T, Heil J, Polata S, Marmé F, Müller T, Hildebrandt G, Krug D, Ataseven B, Reitsamer R, Ruth S, Denkert C, Bekes I, Zahm DM, Thill M, Golatta M, Holtschmidt J, Knauer M, Nekljudova V, Loibl S, Gerber B. Axillary Surgery in Breast Cancer - Primary Results of the INSEMA Trial. *N Engl J Med.* 2024 Dec 12.
228. Heidinger M, Weber WP. Axillary Surgery for Breast Cancer in 2024. *Cancers (Basel).* 2024 Apr 23;16(9):1623.
229. Armer JM, Ballman KV, McCall L, и съавт. Factors Associated With Lymphedema in Women With Node-Positive Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Chemotherapy and Axillary Dissection. *JAMA Surg.* 2019 Sep 1;154(9):800-809.
230. Kahler-Ribeiro-Fontana S, Pagan E, Magnoni F, Vicini E, и съавт. Long-term standard sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: a single institution ten-year follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2021 Apr;47(4):804-812.

231. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, и съавт. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg.* 2009 Oct;250(4):558-66.
232. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, и съавт. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jan;173(2):343-352.
233. Rashmi Kumar N., Schonfeld R., Gradishar W.J., и съавт. NCCN Guidelines Breast Cancer. NIH; Bethesda, MD, USA: 2024. Version 1.2024.
234. Loibl S, André F, Bachelot T, и съавт.; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024 Feb;35(2):159-182.
235. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, и съавт.; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013 Oct 9;310(14):1455-61.
236. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, и съавт. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013 Jun;14(7):609-18.
237. Ferrarazzo G, Nieri A, Firpo E, и съавт. The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients Who Become Clinically Node-Negative Following Neo-Adjuvant Chemotherapy: A Literature Review. *Curr Oncol.* 2023 Sep 25;30(10):8703-8719.

238. Арабаджиев А., Попов Цв., Маслянков Св., и съавт. Биопсия на сентинелни лимфни възли и терапевтичен подход при малигнен меланом на кожата: клиничен случай и литературен обзор. *Медицински преглед*, 2024, 60(6), 55-60.
239. Goonawardena J, Yong C, Law M. Use of indocyanine green fluorescence compared to radioisotope for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2020 Sep;220(3):665-676.
240. Man V, Suen D, Kwong A. Use of Superparamagnetic Iron Oxide (SPIO) Versus Conventional Technique in Sentinel Lymph Node Detection for Breast Cancer: A Randomised Controlled Trial. *Ann Surg Oncol*. 2023 Jun;30(6):3237-3244.
241. Dimitrov D, Daskalova I, Petrova I, и съавт. Nationwide analysis of the breast cancer guidelines adherence in Bulgaria, *Clinical Surgical Oncology*, Volume 3, Issue 2, 2024
242. Parpex G, Ottaviani M, Lorphelin H, и съавт. Accuracy of sentinel lymph node biopsy in male breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2024 Jun;75:103703.
243. Boguševičius A, Čepulienė D. Quality of life after sentinel lymph node biopsy versus complete axillary lymph node dissection in early breast cancer: a 3-year follow-up study. *Medicina (Kaunas)*. 2013;49(3):111-7. PMID: 23893054.
244. Tarkowska M, Głowacka-Mrotek I, Nowikiewicz T, и съавт. Quality of Life in Women Subjected to Surgical Treatment of Breast Cancer Depending on the Procedure Performed within the Breast and Axillary Fossa-A Single-Center, One Year Prospective Analysis. *J Clin Med*. 2021 Mar 24;10(7):1339.
245. Liang Y, Zhou Y, Houben R, и съавт. A systematic review and meta-analysis of risk factors influencing patient-reported arm symptoms

- post-breast cancer treatment: Accounting for radiotherapy impact. *Breast*. 2024 Sep 17;78:103812.
246. Vrancken Peeters NJMC, Kaplan ZLR, Clarijs ME, и съавт. Health-related quality of life (HRQoL) after different axillary treatments in women with breast cancer: a 1-year longitudinal cohort study. *Qual Life Res*. 2024 Feb;33(2):467-479.
247. Попов Цв, Арабаджиев А, Митева И, и съавт. Следоперативни усложнения в онкопластичната хирургия при карцином на гърдата. *Медицински преглед*, 2024, 60(5), 30-37
248. Douvetzemis, S.E., Kovacs, T. (2020). Concept, Principles and Indication of Oncoplastic Breast Surgery: Fashion or Necessity. In: Klimberg, V., Kovacs, T., Rubio, I. (eds) *Oncoplastic Breast Surgery Techniques for the General Surgeon*. Springer, Cham.
249. Nava, M.B., Catanuto, G., Rocco, N. (2020). Treating Complications of Oncoplastic Breast Surgery. In: Klimberg, V., Kovacs, T., Rubio, I. (eds) *Oncoplastic Breast Surgery Techniques for the General Surgeon*. Springer, Cham.
250. Маслянков Св. (2021). Онкопластични техники. Видове импланти – дизайн, индикации и сигурност при употреба, специфични усложнения. В: Маслянков Св., Василева-Славева М., Консулова А. (редактори) *Мултидисциплинарен подход в диагностиката и лечението на карцином на гърдата*. Изд. „Парадигма“, София. стр. 320-333
251. Василева-Славева М. (2021). Усложнения след хирургия. В: Маслянков Св., Василева-Славева М., Консулова А. (редактори) В: *Мултидисциплинарен подход в диагностиката и лечението на карцином на гърдата*. Изд. „Парадигма“, София. стр. 580-597
252. Thekkinkattil D. Efficacy of prophylactic antibiotic use in breast cancer surgery in obese patients. *Gland Surg*. 2013 May;2(2):54-5.

253. Matsen CB, Mehrara B, Eaton A, и съавт. Skin Flap Necrosis After Mastectomy With Reconstruction: A Prospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan;23(1):257-64.
254. Avila A, Bartholomew AJ, Sosin M, и съавт. Acute Postoperative Complications in Prepectoral versus Subpectoral Reconstruction following Nipple-Sparing Mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 2020 Dec;146(6):715e-720e.
255. Reyat, F. et al. (2020). Superior Pedicle Oncoplasty. In: Klimberg, V., Kovacs, T., Rubio, I. (eds) *Oncoplastic Breast Surgery Techniques for the General Surgeon*. Springer, Cham.
256. Nakada H, Inoue M, Furuya K, и съавт. Fat necrosis after breast-conserving oncoplastic surgery. *Breast Cancer*. 2019 Jan;26(1):125-130.
257. Делийски Т., Байчев Г., Поповска С., и съавт. (2012) Карцином на млечната жлеза. В: проф. Ташко Делийски, дмн (редактор) *Хирургия на млечната жлеза*, Академично издателство „Проф. Марин Дринов“, София, стр. 127-130
258. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, и съавт. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5213-9.
259. Sánchez Rubio N, Lannegrand Menéndez B, Duque Muñoz M, и съавт. Uncommon complications of breast prostheses. *Radiologia (Engl Ed)*. 2020 Jul-Aug;62(4):266-279. English, Spanish.
260. Suh LJ, Khan I, Kelley-Patteson C, и съавт. Breast Implant-Associated Immunological Disorders. *J Immunol Res*. 2022 May 4;2022:8536149.
261. Susini P, Nisi G, Pierazzi DM, и съавт. Advances on Capsular Contracture-Prevention and Management Strategies: A Narrative

- Review of the Literature. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2023 Jun 9;11(6):e5034.
262. Headon H, Kasem A, Mokbel K. Capsular Contracture after Breast Augmentation: An Update for Clinical Practice. *Arch Plast Surg*. 2015 Sep;42(5):532-43.
263. Daar DA, Abdou SA, Rosario L, и съавт. Is There a Preferred Incision Location for Nipple-Sparing Mastectomy? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2019 May;143(5):906e-919e.
264. Hwang K, Kim H, Kim HM, и съавт. Risk of Anaplastic Large-Cell Lymphoma (ALCL) in Cases of Late Seroma Formation After Breast Implant Insertion. *Eplasty*. 2021 Mar 8;21:e4. PMID: 33747338; PMCID: PMC7941142.
265. Kricheldorf J, Fallenberg EM, Solbach C, и съавт. Breast Implant-Associated Lymphoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Sep 21;115(38):628-635.
266. Mallucci P, Bistoni G. BIA-ALCL-Horizon Scanning. *JPRAS Open*. 2022 Oct 21;34:245-251.
267. Serena TJ, Habib P, Derosa A. Breast Implant Illness: A Cohort Study. *Cureus*. 2023 Apr 24;15(4):e38056.
268. Делийски Т, Байчев Г, Поповска С, и съавт. Качество на живот при РМЖ. В: Делийски Т. (редактор). Ръководство по хирургия с атлас. Том IX. Хирургия на млечната жлеза. Акад. издаелство „Проф. МАРИН ДРИНОВ“, София, 2012, стр. 180-181
269. Park JH, Jung YS, Kim JY, и съавт. Trajectories of quality of life in breast cancer survivors during the first year after treatment: a longitudinal study. *BMC Womens Health*. 2023 Jan 10;23(1):12.
270. Teoli D, Bhardwaj A. Quality Of Life. [Updated 2023 Mar 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;

2024 Jan-. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53696>

271. World Health Organization, „WHO | WHOQOL: Measuring Quality of Life“, 2020, [Internet].: <https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>. (Accessed 10 Sep, 2024).
272. Javan Biparva A, Raoofi S, Rafiei S, и съавт. Global quality of life in breast cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2024 Jan 8;13(e3):e528-e536.
273. Yan B, Yang LM, Hao LP, и съавт. Determinants of Quality of Life for Breast Cancer Patients in Shanghai, China. *PLoS One*. 2016 Apr 15;11(4):e0153714.
274. Park J, Rodriguez JL, O'Brien KM, и съавт. Health-related quality of life outcomes among breast cancer survivors. *Cancer*. 2021 Apr 1;127(7):1114-1125.
275. Epplein M, Zheng Y, Zheng W, и съавт. Quality of life after breast cancer diagnosis and survival. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):406-12.
276. Konieczny M, Cipora E, Sygit K, и съавт. Quality of Life of Women with Breast Cancer and Socio-Demographic Factors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020 Jan 1;21(1):185-193.
277. Getu MA, Wang P, Kantelhardt EJ, и съавт. Translation and validation of the EORTC QLQ-BR45 among Ethiopian breast cancer patients. *Sci Rep*. 2022 Jul 29;12(1):605.
278. Montazeri A, Gillis CR, McEwen J. Measuring quality of life in oncology: is it worthwhile? II. Experiences from the treatment of cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 1996 Sep;5(3):168-75.

279. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008 Aug 29;27(1):32.
280. Fraser SC, Ramirez AJ, Ebbs SR, и съавт. A daily diary for quality of life measurement in advanced breast cancer trials. *Br J Cancer.* 1993 Feb;67(2):341-6.
281. Seidman AD, Portenoy R, Yao TJ, и съавт. Quality of life in phase II trials: a study of methodology and predictive value in patients with advanced breast cancer treated with paclitaxel plus granulocyte colony-stimulating factor. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Sep 6;87(17):1316-22.
282. Shimozuma K, Sonoo H, Ichihara K, и съавт. The prognostic value of quality-of-life scores: preliminary results of an analysis of patients with breast cancer. *Surg Today.* 2000;30(3):255-61.
283. Chen Q, Li S, Wang M, и съавт. Health-Related Quality of Life among Women Breast Cancer Patients in Eastern China. *Biomed Res Int.* 2018 Jul 3;2018:1452635.
284. Husson O, de Rooij BH, Kieffer J, и съавт. The EORTC QLQ-C30 Summary Score as Prognostic Factor for Survival of Patients with Cancer in the "Real-World": Results from the Population-Based PROFILES Registry. *Oncologist.* 2020 Apr;25(4):e722-e732.
285. Quinten C, Martinelli F, Coens C, и съавт.; Patient Reported Outcomes and Behavioral Evidence (PROBE) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Clinical Groups. A global analysis of multitrial data investigating quality of life and symptoms as prognostic factors for survival in different tumor sites. *Cancer.* 2014 Jan 15;120(2):302-11.
286. Ediebah DE, Coens C, Zikos E, и съавт. Does change in health-related quality of life score predict survival? Analysis of EORTC 08975 lung cancer trial. *Br J Cancer.* 2014 May 13;110(10):2427-33.

287. Sharma A, Walker LG, Monson JR. Baseline quality of life factors predict long term survival after elective resection for colorectal cancer. *Int J Surg Oncol.* 2013;2013:269510.
288. Faroughi F, Fathnezhad-Kazemi A, Sarbakhsh P. Factors affecting quality of life in women with breast cancer: a path analysis. *BMC Womens Health.* 2023 Nov 8;23(1):578.
289. Rashid AA, Mohammed Hussein RA, Hashim NW. Assessing the Quality of Life in Breast Cancer Women: A Cross Sectional Descriptive Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022 Jul 1;23(7):2299-2307.
290. Smail L, Jassim G, Khan S, и съавт. Quality of Life of Emirati Women with Breast Cancer. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Dec 29;20(1):570.
291. Sharma N, Purkayastha A. Factors Affecting Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Descriptive and Cross-sectional Study with Review of Literature. *J Midlife Health.* 2017 Apr-Jun;8(2):75-83.
292. Kim SH, Jo HY. Factors Associated with Poor Quality of Life in Breast Cancer Survivors: A 3-Year Follow-Up Study. *Cancers (Basel).* 2023 Dec 12;15(24):5809.
293. Rosenberg SM, Dominici LS, Gelber S, и съавт. Association of Breast Cancer Surgery With Quality of Life and Psychosocial Well-being in Young Breast Cancer Survivors. *JAMA Surg.* 2020 Nov 1;155(11):1035-1042.
294. Hsiao FH, Kuo WH, Jow GM, и съавт. The changes of quality of life and their correlations with psychosocial factors following surgery among women with breast cancer from the post-surgery to post-treatment survivorship. *Breast.* 2019 Apr;44:59-65.
295. Di Meglio A, Havas J, Gbenou AS, и съавт. Dynamics of Long-Term Patient-Reported Quality of Life and Health Behaviors After

- Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2022 Sep 20;40(27):3190-3204.
296. Getu MA, Chen C, Wang P, и съавт. Quality of life and its influencing factors among breast cancer patients at Tikur Anbessa specialised hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Cancer*. 2022 Aug 17;22(1):897.
297. Heidary Z, Ghaemi M, Hossein Rashidi B, и съавт. Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of the Qualitative Studies. *Cancer Control*. 2023 Jan-Dec;30:10732748231168318.
298. EORTC (2024). Quality of life. Available from <https://qol.eortc.org/quality-of-life/>. Cited 10 Nov 2022
299. Damm K, Roeske N, Jacob C. Health-related quality of life questionnaires in lung cancer trials: a systematic literature review. *Health Econ Rev*. 2013 May 16;3(1):15.
300. Wheelwright S, Darlington AS, Hopkinson JB, и съавт. A systematic review of health-related quality of life instruments in patients with cancer cachexia. *Support Care Cancer*. 2013 Sep;21(9):2625-36.
301. Fitzsimmons D, Gilbert J, Howse F, и съавт. A systematic review of the use and validation of health-related quality of life instruments in older cancer patients. *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(1):19-32.
302. Hasanvand S, Rassouli M, Mandegari Z, и съавт. A Critical Review of Instruments Measuring the Quality of Life of Cancer Patients in Iranian Studies and Their Psychometrics Properties. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019 Feb 26;20(2):333-343.
303. Husson O, de Rooij BH, Kieffer J, и съавт. The EORTC QLQ-C30 Summary Score as Prognostic Factor for Survival of Patients with Cancer in the "Real-World": Results from the Population-Based PROFILES Registry. *Oncologist*. 2020 Apr;25(4):e722-e732.

304. Salas M, Mordin M, Castro C, и съавт. Health-related quality of life in women with breast cancer: a review of measures. *BMC Cancer*. 2022 Jan 15;22(1):66.
305. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JJ, и съавт. The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study. *J Clin Oncol*. 1996 Oct;14(10):2756-68.
306. Nguyen J, Popovic M, Chow E, и съавт. EORTC QLQ-BR23 and FACT-B for the assessment of quality of life in patients with breast cancer: a literature review. *J Comp Eff Res*. 2015 Mar;4(2):157-66.
307. Bjelic-Radisic V, Cardoso F, Cameron D, и съавт.; EORTC Quality of Life Group and Breast Cancer Group. An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: EORTC QLQ-BR45. *Ann Oncol*. 2020 Feb;31(2):283-288. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.027. Epub 2019 Dec 18. Erratum in: *Ann Oncol*. 2020 Apr;31(4):552.
308. van Nes JG, Fontein DB, Hille ET, и съавт. Quality of life in relation to tamoxifen or exemestane treatment in postmenopausal breast cancer patients: a Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) Trial side study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Jul;134(1):267-76.
309. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, и съавт.; Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Mar;12(3):236-44.
310. Harbeck N, Iyer S, Turner N, и съавт. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported

- outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol.* 2016 Jun;27(6):1047-1054.
311. Winters ZE, Afzal M, Rutherford C, и съавт.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Group. International validation of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-BRECON23 quality-of-life questionnaire for women undergoing breast reconstruction. *Br J Surg.* 2018 Feb;105(3):209-222.
312. 270MO An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: Results of the validation study phase IV EORTC QLQ-BR42, Bjelic-Radisic, V. et al., *ESMO Open*, Volume 9, Supplement 4, May 2024, 103329
313. Wang AJ, Hircock C, Sferrazza D, и съавт. The EORTC QLQ breast modules and the FACT-B for assessing quality of life in breast cancer patients - an updated literature review. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2024 Dec 1;18(4):249-259.
314. Senoga A, Wasike R, Ali Mwanzi S, и съавт. Quality of life of patients one year after breast-conserving surgery versus modified radical mastectomy for early breast cancer: a Kenyan tertiary hospital five-year review. *Pan Afr Med J.* 2023 Oct 25;46:69.
315. Zehra S, Doyle F, Barry M, и съавт. Health-related quality of life following breast reconstruction compared to total mastectomy and breast-conserving surgery among breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer.* 2020 Jul;27(4):534-566.
316. Nsaful J, Nartey ET, Dedey F, и съавт. Quality of Life after Mastectomy with or without Breast Reconstruction and Breast-Conserving Surgery in Breast Cancer Survivors: A Cross-Sectional Study at a Tertiary Hospital in Ghana. *Curr Oncol.* 2024 May 24;31(6):2952-2962.

317. Camejo N, Amarillo D, Castillo C, и съавт. Quality of life in patients treated with breast cancer surgery and adjuvant systemic therapy and/or adjuvant radiotherapy in Uruguay. *J Cancer Res Ther.* 2024 Apr 1;20(3):832-839.
318. Vieira RADC, Bailão-Junior A, de Oliveira-Junior I. Does breast oncoplastic surgery improve quality of life? *Front Oncol.* 2023 Jan 12;12:1099125.
319. Oei SL, Thronicke A, Grieb G, и съавт. Evaluation of quality of life in breast cancer patients who underwent breast-conserving surgery or mastectomy using real-world data. *Breast Cancer.* 2023 Nov;30(6):1008-1017.
320. Mihailova, Z., Butorin, N., Antonov, R., и съавт. (2001). Evaluation of the Bulgarian version of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality-of-Life Questionnaire C30 (version 2) and breast cancer module (BR23) on the psychometric properties of breast cancer patients under adjuvant chemotherapy. Prognostic value of estrogen and progesterone receptors to quality of life. *Journal of B.U.ON.* 6. 415-424.
321. Михайлова Ж. (2004) Оценка качеството на живот на жени с рак на млечната жлеза - психометрия и прогностичен модел при химиотерапия. (Докторска дисертация)
322. Mokhtari-Hessari P, Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: review of reviews from 2008 to 2018. *Health Qual Life Outcomes.* 2020 Oct 12;18(1):338. doi: 10.1186/s12955-020-01591-x. Erratum in: *Health Qual Life Outcomes.* 2022 Feb 25;20(1):35.
323. Montagnese C, Porciello G, Vitale S, и съавт. Quality of Life in Women Diagnosed with Breast Cancer after a 12-Month Treatment of Lifestyle Modifications. *Nutrients.* 2020 Dec 31;13(1):136.

324. Agussalim NQ, Ahmad M, Prihantono P, и съавт. Physical activity and quality of life in breast cancer survivors. *Breast Dis.* 2024;43(1):161-171.
325. Nardin S, Mora E, Varughese FM, и съавт. Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities. *Front Oncol.* 2020 Jun 16;10:864.
326. Mohamedahmed AYY, Zaman S, Zafar S и съавт. Comparison of surgical and oncological outcomes between oncoplastic breast-conserving surgery versus conventional breast-conserving surgery for treatment of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 31 studies. *Surg Oncol.* 2022 Jun;42:101779.
327. Hasan MT, Hamouda M, Khashab MKE, и съавт. Oncoplastic versus conventional breast-conserving surgery in breast cancer: a pooled analysis of 6941 female patients. *Breast Cancer.* 2023 Mar;30(2):200-214.