

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ
КЛИНИКА ПО ХИРУРГИЯ
УМБАЛ „ЦАРИЦА ЙОАННА – ИСУЛ”

Д-Р СЛАВЯНА СЛАВЧЕВА УШЕВА

ПРОГНОСТИЧНО ВЛИЯНИЕ НА МУЛТИФОКАЛНОСТТА И
МУЛТИЦЕНТРИЧНОСТТА ПРИ КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

ДИСЕРТАЦИЯ ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР”

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ
ДОЦЕНТ Д-Р ТЕОФИЛ АНГЕЛОВ СЕДЛОЕВ, ДМ
АКАДЕМИК Д-Р ДАМЯН НИКОЛОВ ДАМЯНОВ, ДМН

София, 2020

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
1. ВЪВЕДЕНИЕ	6
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	9
2.1. Съвременни световни тенденции и проблематика при рака на млечната жлеза	9
2.1.1. Епидемиология	9
2.1.2. Етиология и канцерогенеза	12
2.1.2.1. Етиология, рискови и протективни фактори	12
2.1.2.2. Канцерогенеза	16
2.1.2.3. Теории и хипотези за възникването и разпространението на РМЖ	17
2.1.3. Патологоанатомични и молекулярни характеристики на РМЖ	19
2.1.4. Стадиране на РМЖ	21
2.1.4.1. Стадиране по TNM-системата	21
2.1.4.2. Прогностични индекси и предиктивни биомаркери	22
2.1.4.3. Мултигенни тестове	28
2.2. Съвременно терапевтично поведение при РМЖ	32
2.2.1. Научни разработки по темата за РМЖ в България до момента	32
2.3. Множествени карциноми на гърдата (МКГ).....	34
2.3.1. Определение.....	34
2.3.2. Исторически данни.....	35
2.3.3. Честота	36
2.3.4. Биологична характеристика, патогенеза и развитие на МКГ.....	37
2.3.5. Диагностика на МКГ	38
2.3.6. Стадиране на МКГ	45
2.3.7. Лечение на МКГ.....	46
2.3.7.1. Хирургично лечение.....	47
2.3.7.2. Радиотерапия.....	53
2.3.7.3. Системна лекарствена терапия	54
2.3.8. Съвременни концепции и проблематика при МКГ.....	55
2.4. Изводи от направения литературен обзор	57
3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	58
3.1. Цел	58
3.2. Задачи	58
4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	59
4.1. Материал	59
4.2. Методи	60
4.2.1. Клинични, параклинични и инструментални изследвания	61
4.2.2. Оперативни методи	64
4.2.3. Клинично наблюдение, поведение след изписване от лечебното заведение и дългосрочно проследяване на пациентите	65
4.3. Статистически методи	67
5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	68
5.1. Демографско разпределение.....	68
5.2. Клинико-диагностични характеристики.....	74
5.3. Хистопатологични характеристики на туморите	87
5.4. Клинично наблюдение	100

5.5. Проведени лечебни методи.....	103
5.5.1. Хирургично лечение.....	103
5.5.1.1. Брой и разпределение според вида на извършените оперативни интервенции	103
5.5.1.2. Постоперативни усложнения	105
5.5.1.3. Следоперативен козметичен ефект при органосъхраняваща операция на гърдата, субкутанна мастектомия с едномоментно протезиране и отложена реконструкция със субмускулен имплант	107
5.5.2. Комплексна терапия	109
5.6. Показатели за преживяемост	110
5.6.1. Обща преживяемост, преживяемост без метастази, преживяемост без локален рецидив на всички болни	110
5.6.2. Резултати и сравнителен анализ на обща преживяемост, преживяемост, свободна от далечно метастазиране и преживяемост, свободна от локален рецидив в двете основни изследвани групи пациенти – с УФКГ и с МКГ	113
5.6.3. Резултати и сравнителен анализ на обща преживяемост, преживяемост, свободна от далечно метастазиране и преживяемост, свободна от локален рецидив в двете основни изследвани групи пациенти – УФКГ и МКГ в зависимост от вида на извършеното оперативно лечение (мастектомия или ОСО).....	117
5.6.3.1. Показатели на преживяемост при извършена мастектомия	118
5.6.3.2. Резултати и анализ в подгрупите на пациенти с МКГ	122
5.6.3.2.1. Подгрупа на МФКГ с ОСО	122
5.6.3.2.2. Подгрупа на МКГ с мастектомия	124
5.6.3.3. Сравнителен анализ с подгрупите на УФКГ	126
5.6.3.3.1. Подгрупа на УФКГ с ОСО.....	126
5.6.3.3.2. Подгрупа на УФКГ с мастектомия	129
5.6.4. Прогностично влияние на броя на туморните лезии върху общата преживяемост и свободната от далечно метастазиране и локален рецидив преживяемост	131
5.6.5. Асоциация между броя на туморните лезии и броя метастатични лимфни възли	134
5.6.6. Прогностична роля на метастатичните аксиларни лимфни възли	135
5.7. Диагностично-терапевтичен алгоритъм на поведение при пациенти с МКГ	136
6. ИЗВОДИ	139
7. ПРИНОСИ	142
8. ПРИЛОЖЕНИЯ	143
9. ЛИТЕРАТУРА	157

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АЛД – аксиларна лимфна дисекция

ИХХ – имунохистохимия

КГ – карцином на гърдата

ЛЛ – лъчелечение

ЛР – локален рецидив

МКГ - множествени (мултиплени) карциноми на гърдата

МКФГ – мултифокален карцином на гърдата

МЦКГ – мултицентричен карцином на гърдата

ОСО - органосъхраняващи операции

ОП – обща преживяемост

РМЖ - рак на млечната жлеза

СЛБ – сентинелна лимфна биопсия

СЗО – Световна Здравна Организация

ТНКГ – тройно негативен карцином на гърдата

УФКГ – унифокален карцином на гърдата

ХТ - химиотерапия

AR – андроген рецептори

ER - естроген рецептори

HER 2 - човешки епидермален растежен фактор рецептор-2

PR - прогестерон рецептори

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Понастоящем ракът на млечната жлеза (РМЖ) продължава да бъде най-честото онкологично заболяване при жени както в световен мащаб, така и в България. Докладваните ежегодно статистически резултати за нарастваща заболеваемост и същевременно намалена смъртност се дължат на напредъка в ранната диагностика и скрининговите програми, както и развитието и приложението на нови персонализирани терапевтични подходи. Въпреки това РМЖ продължава да бъде първа причина за смъртност от злокачествено заболяване при българските пациентки.

Ипсилатералните синхронни първични мултиплени (множествени) карциноми на гърдата (МКГ), които обединяват в една група мултифокалните и мултицентричните карциноми на гърдата (МФКГ и МЦКГ), представляват съществена част от това хетерогенното заболяване. МКГ е относително много по-слабо проучена и позната тема в сравнение с унифокалните. Техните недостатъчно изяснени особености като биологично поведение, агресивна същност и прогноза се нуждаят от допълнителни популационни анализи, което става ясно от противоречивите данни, публикувани от многобройни авторитетни литературни източници. Допълнителна трудност в анализа на този вид РМЖ изхожда и от липсата на строга дефиниция и често обединяване на двете състояния на мултифокалност и мултицентричност в литературата. Това неотграничаване на два различни по своята същност карцинома, отличаващи се с индивидуални етиология, канцерогенеза, клинично-патологични особености, избор на терапевтично поведение и ход на заболяването, води до компрометиране на съобщаваните резултати и наблюдаваните в някои аспекти драстични разлики.

Оптималният хирургичен подход като част от комплексното съвременно лечение при МКГ все още продължава да бъде обект на дискусии. Не съществува разработен унифициран стандартен протокол за терапевтично поведение в случаите на множественост на туморния процес както при случаите на

унифокален карцином на гърдата (УФКГ). МКГ започват да трупат клинична значимост именно с въвеждането на органосъхраняващи операции (ОСО) при ранен РМЖ, въпреки че все още някои автори ги считат за абсолютна контраиндикация за осъществяването на такъв обем оперативна интервенции без отново да разграничават МФКГ от МЦКГ.

В ерата на персонализираната медицина и благодарение на прогреса на различните образни диагностични методи, както и приложението на различни онкопластичните техники честотата на ОСО при добре селектирани пациентки с МКГ постепенно нараства спрямо тази на мастектомиите без това да оказва влияние върху общата преживяемост и честота на локален рецидив.

Спецификата на това онкологично заболяване поставя редица нерешени проблеми в диагностичен и терапевтичен аспект и за нашата страна. Неразпознаването на допълнителни фокуси при провеждане на образната диагностика води до погрешно диагностициране на болестта като унифокална. Причините зад тези пропуски могат да се коренят както в несъвършенствата на избрания образен метод, така и в неразпознаването на този вид патология. Диагностицирането на повече от едно туморно огнище в много центрове е равносилно на извършването на мастектомия без съображение относно броя и локализацията на фокусите. Следвайки съвременната тенденция с основното по вид лечение, а именно хирургичното, ние демонстрираме, че извършването на ОСО в случаите на МФКГ е абсолютно приложима онкологично безопасна и козметично приемлива хирургична опция при добър подбор на болните.

Съществуват 46 дисертационни труда в България, които разглеждат различни аспекти от епидемиологията, диагностиката, лечението и прогнозата при различните форми на РМЖ, но нито един от тях не третира проблема за множественост на туморния процес. Настоящата научна работи цели да опише епидемиологията, спецификите на образната диагностика, клиничко-патологичните особености, да представи комплексния терапевтичен подход в

съответствие със съвременните лечебни тенденции и да оцени прогностичното влияние на мултиплените форми на това онкологично заболяване.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Съвременни световни тенденции и проблематика при рака на млечната жлеза

2.1.1. Епидемиология

Показатели на заболяемост и смъртност в световен мащаб

Според данни на **The International Agency for Research on Cancer (IARC)** един от петима мъже и една от шест жени ще се разболеят от рак през живота си, като един от осем мъже и една от единадесет жени ще почине от това заболяване [301]. Последните глобални резултати показват увеличение на онкологичната заболяемост - 18.1 милиона души и смъртност – 9.6 милиона по целия свят (12 септември 2018 – Женева, Швейцария) [352].

Ракът на млечната жлеза представлява най-честото онкологично заболяване при жени както в развитите, така и в развиващите се страни и е втори по честота сред злокачествените неоплазми изобщо (прил. 1) [303].

Единствено в Източна Африка ракът на шийката на матката измества по заболяемост РМЖ и се характеризира с по-висока смъртност в цяла Африка, докато в Северна и Южна Америка, Източна Азия, Северна Европа, Австралия и Нова Зеландия с най-висока смъртност се отличава ракът на белия дроб [128].

В базата данни на **World Cancer Research Fund International** са регистрирани над 2 милиона нови случая на РМЖ през 2018 г. и повече от 600 000 смъртни случая, като 25-те държави с най-висока заболяемост са посочени в прил. 2.

GLOBOCAN 2018 обобщава всички резултати до момента, изчислявайки заболяемостта от рак на гърдата (независимо от пола) на 11.6 % от всички нови онкологични случаи или 24,2% от всички ракови заболявания при жените (с изкл. на немеланомните кожни карциноми), което се равнява на 2,089 милиона случая, т.е. 55,2 жени на 100 000. Смъртността е 6,6 % (627 000 случая), т.е. 16,6 на 100 000 жени (прил. 3) [302].

Показатели на заболяемост и смъртност в Европа

Новооткритите случаи на РМЖ в Европа за 2018 г. възлизат на 522 513, а заболелите – 128,8 на 100 000 жени. Смъртността се равнява на 32,7 на 100 000 случая [216].

Нивото на заболяемост е най-високо в добре развитите икономически страни, което включва повечето държави от Северна и Западна Европа, Италия и Малта [170]. Белгия се явява страната с най-висока честота на РМЖ (113,2 на 100 000), следвана от Люксембург и Холандия (109,3 и 105,9 на 100 000). Най-ниска честота в Европа е наблюдавана в Украйна, Босна и Херцеговина (44,6 и 45,4/100 000, съответно). По показател смъртност водеща държава е Монтенегро (22,6/100 000), следвана от Сърбия (21,9/100 000), Молдова (19,7/100 000) и Хърватска (18,2/100 000), а най-ниска е смъртността в Испания (10,6/100), Норвегия (11/100 000) и Албания (11,1/100 000) [217]. С най-висока 5-годишна преживяемост се отличават Белгия, Холандия и Италия, а с най-ниска – Албания, Молдова и Босна и Херцеговина [195]. За пациенти, диагностицирани през периода 2000-2007 г., данните от EURO CARE-5 показват, че тя се равнява на 81,8% средно за Европа, но за североизточния регион остава с 10-15% по-ниска [180]. Статистиката сочи, че средно 20% от случаите на карцином на гърдата (КГ) възникват при пациентки под 50 г., 36% са отговорни за възрастовата група 50-64 г. и останалите проценти се отнасят за възрастта над 64 г. [217]. Броят на болните с 5-годишна преживяемост за 2018 г. се равнява на 2 054 886 за Европа или 534,7 на 100 000 жени. Изчисленият кумулативен риск от развитие на заболяването за жени под 75 г. е 5,03 % в световен мащаб и 8,06% за Европа.

Carioli et al (2017) публикуват прогнозирани очаквания за заболяемостта и смъртността от РМЖ през 2020 г., базирани на изчислени до момента тенденции за периода 1970-2014 г., използвайки „jointpoint” – регресионен модел [146]. Смъртността се понижава през годините, като през 2002 г. тя е била 17,9/100 000, достигайки постепенно до 15,2/100 000 през 2012 г. Очакваната смъртност за 2020 г. е 13,4/100 000. Нивата на спад на смъртността са най-

забележими във Великобритания, както и в други северни и западни европейски държави за разлика от тези в Централна и Източна Европа. Държавата с очаквана най-ниска смъртност през 2020 г. е Испания – 10,64/100 000, следвана от Великобритания -13/100 000. В Полша се смята, че смъртността ще нараства до 15,3/100 000. Авторите са изчислили, че през 2020 г. ще бъдат избегнати около 32 500 смъртни случаи от РМЖ в Европейския съюз в сравнение с пика от 1989 г. и сумарно около 475 000 случая за периода 1990 - 2020 г. Колективът заключава, че благоприятната тенденция по отношение на смъртността от РМЖ се дължи на подобрене в третирането на това онкологично заболяване, постигнати чрез напредъка на ранната диагностика и скрининговите програми. Изтъква се като приоритет подобряването на показателите в Централна и Източна Европа.

Показатели на заболяемост и смъртност в България

По отношение на заболяемостта в България РМЖ продължава да се класира на челна позиция в статистиката на онкологичните заболявания [26, 30, 51, 60, 86, 297, 395]. За 2018 г. в България нивото на заболяемост е 59,1 на 100 000 жени, а на смъртност - 16,4 /100 000. Подчертана е и тенденцията за нарастване на процентния дял на заболели от това онкологично заболяване в сравнение с останалите в предходни години по данни на Националния Раков Регистър за 2015 г. в сравнение с 2014 г. (26,8 % срещу 25,7 % или 3988 пациенти срещу 3830) (прил. 4,5) [6]. КГ продължава да бъде първа причина за смъртност от злокачествено заболяване при българските пациентки, което в цифров вид изглежда така: 1343 жени през 2014 г. и 1312 за 2015 г. (прил. 6,7).

Броят на новодиагностицираните случаи непрекъснато расте през последните 40 години (от 1632 през 1976 г. през 3885 през 2011 г.), достигайки пик през 2018 г. с 4016 пациентки или 50,4/100 000, а смъртните случаи за същия период възлизат на 1387 [38, 380].

По отношение на локализацията по области в България новите случаи за 2015 г. са най-много в София град (780), следвани от Пловдив (443), Варна (263) и Бургас (223), докато най-малко са регистрирани във Видин (41). Спрямо стадия на заболяването най-многочислени са пациентите във II-ри стадий – 40,1% (1620), следвани от тези в I-ви – 27,2% (1100), III-ти – 22% (889), IV-ти – 5,5% (221), а в графата непосочен стадий попадат 5,1% (207) [10, 11, 12, 13, 32, 33, 34, 35, 36, 37].

Забележително е, че България се нарежда на трето място сред държавите с най-високо ниво на дехоспитализация през 2017 г. след Австрия и Германия – над 200 на 100 000 пациенти са били изписани след диагностициране или лечение със сравнително кратък болничен престой (малко над 5 дена) [299].

България продължава да бъде изоставаща страна по отношение на скрининговите си програми, постигайки около 20 % ниво на скрининг, докато водещите държави достигат до 80 % (Дания, Финландия, Португалия и Швеция). Въпреки това, се отчита позитивна тенденция в оборудването и възможностите на мамографските звена.

2.1.2. Етиология и канцерогенеза на РМЖ

2.1.2.1. Етиология, рискови и протективни фактори

РМЖ представлява хетерогенно заболяване, което варира в широки граници спрямо своите биологични особености, агресивност и клинично-патологични характеристики както в различните пациенти (интертуморна хетерогенност), така и в отделните тумори (интратуморна хетерогенност).

Непрекъснат е анализът на многобройните фактори, които се явяват интегрална част от интимните механизми на канцерогенезата с постоянно и лавинообразно натрупване на нови данни. Ежегодно се публикуват проучвания, потвърждаващи ролята на добре известни до момента рискови фактори – например фамилна анамнеза, менархе преди 12-годишна възраст и/или настъпване на менопаузата след 55 години, като всяка добавена година към

менархето намалява риска от развитие на РМЖ с 15%, докато всяка допълнителна година към менопаузата носи 3% повече риск [15, 300, 517]. Bodicoat et al (2014) посочват, че рискът от РМЖ е значително по-нисък при настъпване на менархе и редовна менструация след 15-годишна възраст в сравнение с регистрираната по-рано на 13 и 14-годишна възраст, потвърждавайки изчисленията на предходно проучване на Hsieh et al (1990), които съобщават за редуция на риска с 10% за всеки 2 години закъснение на менархето [121, 298]. В допълнение, се набляга на ролята на ранното менархе като по-рисков фактор, отколкото късната менопауза, вероятно поради повишените естрогенови нива, съпровождащи първото събитие. Това излага момичета на по-високи концентрации на естрогени в първоначалните стадии на развитие на млечните жлези, когато отговорът към тях е подчертано изявен [283]. По отношение на менопаузата Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer съобщават в голям ре-анализ на 51 епидемиологични проучвания, включващи 52 705 жени с КГ, за получен завишен риск от 2,8% за всяка година закъснение в настъпването на менопауза [162].

Употребата на хормон-заместителна терапия е добре познат от години и анализиран чрез многобройни изследвания рисков фактор, като от значение е и продължителността на приемане на медикаментите. Жените, които прилагат такъв вид лечение, са с 15 до 25% по-висок риск, като този риск се редуцира след 10 и повече години след преустановяване на приема [126].

Все по-голямо внимание се обръща на хранителните навици, начин на живот и двигателен режим. Мета-анализи доказват, че рискът от РМЖ расте правопрпорционално на консумацията на алкохол. Ежедневната употреба на концентрат може да увеличи риска до 7-12%, а приемът на 1 лека алкохолна напитка води до увеличение от 5 % [99, 107, 161, 328].

Наднорменото тегло (BMI=25-29) и липса на физическа активност са отговорни за 25-33% повишен риск особено за жени в постменопаузална възраст, заболели от хормон-рецептор позитивен РМЖ [329]. В допълнение, обезитетът

(BMI>30) се асоциира с по-лоша обща преживяемост (ОП), а в хирургичен аспект – с по-високи нива на постоперативни усложнения като напр. инфекция на оперативната рана, лимфедем, сером, както и по-продължителен болничен престой [136, 148, 515, 242]. Bianchini et al. (2002) и Lahmann et al. (2004) обясняват корелацията между наднорменото тегло и повишения риск от заболяемост с увеличение в количествата на тоталните и бионаличните ендогенни естрогени [118, 247]. Neuhaus et al (2015) демонстрират строгата асоциация между обезитета и повишения риск от заболяемост от хормонално позитивен РМЖ при постменопаузални жени [417]. В допълнение, се посочва, че повишените стойности на BMI се асоциират с по-авансирало заболяване, по-голям туморен размер (HR, 2.12; 95% CI, 1.67-2.69; P = .02), позитивни лимфни възли (HR, 1.89; 95% CI, 1.46-2.45; P = .06) и смъртност (HR, 2.11; 95% CI, 1.57-2.84; P < .001). Освен като установен рисков фактор, наднорменото тегло консенсусно се възприема и като негативен прогностичен фактор при РМЖ [245, 378, 457, 539]. Verclaz et al (2004) съобщават, че патологичният BMI (>25) се свързва с по-лоша прогноза след терапия при изследване на 6792 болни от International Breast Cancer Study Group (IBCSG), а Calle et al (2003) постановяват, че това е независимо от субтипа карцином на гърдата [114, 139]. Протективната роля на наднорменото тегло преди настъпването на менопаузата е по-слабо проучена, но карциноми, които се развиват в този период на фона на обезитет са най-често хормоно-негативни. За обяснението на това явление в съображение влизат мултикомплексни хормонални връзки, настъпили под влияние на метаболитния ефект на тумора, психологичен стрес и промяна в начина на живот след поставяне на диагнозата.

В продължение на над 10 години 9 научноизследователски групи публикуват резултати от проспективни проучвания върху влиянието на ендогенните полови хормони върху РМЖ: Columbia, MO, United States; Guernsey, United Kingdom; Nurses' Health Study, United States; New York University Women's Health Study (NYU WHS), United States; Study of Hormones and Diet in the Etiology of Breast

Tumors (ORDET), Italy; Rancho Bernardo, United States; Radiation Effects Research Foundation (RERF), Japan; Study of Osteoporotic Fractures (SOF), United States; Washington County, United States. Повечето от тях заключават, че високите нива на естрогени и други полови хормони се асоциират с повишен риск от заболяване от РМЖ при постменопаузални жени [116, 147, 183, 184, 241, 254, 274, 287, 312, 527, 530, 589]. The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group (2002) осъществява анализ на данните от всички тези проучвания и стига до категоричния извод, че съществува неоспорима асоциация между серумните концентрации на половите хормони и риска от РМЖ при постменопаузални жени. Kaaks et al (2005) в проспективно проучване върху европейска популационна извадка доказва, че не само завишените нива на естрогени играят роля в канцерогенезата, но и тези на андрогените [311].

Според това дали подлежат на промяна, рисковите фактори са изменяеми – затлъстяване през менопаузата, прием на хормони, начин на хранене (богата на мононенаситени мастни киселини диета), двигателна активност и неизменяеми – възраст, фамилна анамнеза, ранно менархе, късна менопауза. Някои от рисковите фактори са свързани не само с повишена заболяемост, но и с развитие на по-агресивни форми на рак, както и с по-лоша прогноза, независимо от фенотипа на карцинома и проведеното лечение. Такива фактори, които увеличават риска едновременно на няколко нива (заболяемост, смъртност, неблагоприятен фенотип), са затлъстяване, диабет и много ниска физическа активност [34].

От репродуктивните фактори най-голяма протективна роля имат раждане преди 30 години, повече от едно раждане и кърмене за по-продължителен период от време. Още през 1970 г. MacMahon et al в колаборативно проучване доказват, че при жени, родили първото си дете преди 18-тата си годишнина съществува едва 1/3 от риска за развитие на РМЖ, характерен за жени с първо раждане след 35 години [375]. От тогава са проведени десетки анализи, които потвърждават това научно съобщение [98, 158, 210, 355, 364, 405, 445, 478, 510].

Кърменето се счита за протективен фактор поради участието му в подпомагането на диференциацията на жлезистия епител в терминалната ѝ фаза [482, 483]. Ефектът се отдава и на настъпилите дълготрайни промени, а именно намаляване на естрогеновите нива и увеличаване на пролактиновите, което резултира в инхибиране на клетъчната пролиферация и растеж. Редица анализи изтъкват обратнопропорционалната зависимост между продължителността на кърмене и риска от РМЖ пременопаузално [163, 207, 359, 518, 320, 540].

2.1.2.2. Канцерогенеза

Канцерогенезата е мултистъпален процес едновременно на фенотипно и геннетично ниво, в резултат на който се акумулират множество мутации в клетките [342, 494]. В карциногенезата на рака на гърдата роля играят няколко групи фактори: **хормонални** (естроген, прогестерон и андроген– ER, PR и AR); **генетични** (BRCA1, BRCA2, PIK3CA, TP53, PTEN), **молекулярни** (кадхерини и интегрини), **епидермален растежен фактор (epidermal growth factor receptor (EGF или HER2))** и др [189, 215, 231, 232, 275, 351, 427, 579].

Ролята на ER и PR в молекулярните механизми като промотори на туморигенезата представлява дългогодишен обект на интензивно изучаване. Механизмът на карциногенеза при РМЖ, медиран от ER и PR, включва метаболизма им до геннотоксични, мутагенни метаболити и стимулация на растежа на тъканите [266, 581].

В сравнение с тях влиянието на AR в патогенезата на рака продължава да бъде недостатъчно добре проучено [87]. Преклинични изследвания сочат, че андрогеновото влияние върху раковите клетъчни линии е типовоспецифично и може да бъде както стимулиращо, така и инхибиращо върху пролиферацията. Доказано е, че AR-експресия има противоположен ефект върху клетъчната пролиферация що се отнася до ER-статус – AR демонстрира антипролиферативно действие при ER⁺ тумори, антагонизирайки ER-ефекта, докато при ER⁻ подпомага клетъчното делене.

Въпреки непрекъснато растящите знания относно комплексните генетични и фенотипни характеристики, стоящи зад туморната канцерогенеза, все още е налице лимитиран напредък в диагностичните, прогностични и предиктивни стратегии при РМЖ. Съвременните насоки за анализиране на многобройните биомаркери целят да оптимизират и прецизират индивидуалния подход в комплексния лечебен компендиум.

2.1.2.3. Теории и хипотези за възникването и разпространението на РМЖ

- **Ерата преди Halsted**

Древните египтяни са първите учени, описващи РМЖ преди повече от 3500 години. В съществуващите папируси на Edwin Smith и George Ebers се съдържа информация, съответстваща до голяма степен на съвременните разбирания за карцинома на гърдата [129].

Хипотезата на Хипократ (460–377 г. пр.Хр.) се е кореняла в разбирането, че тази болест се причинява от излишъка на “черна жлъчка” в организма, т.е. това е първата концепция за системна проява на РМЖ вместо локо-регионална. Хипократ е вярвал, че оперативната намеса в тези случаи се счита за вредна, а е показана само като палиативен подход при улцерирани лезии [467].

- **Ерата на Halsted**

За повече от 60 години, стартирайки от 1894 година, РМЖ се е възприемал от медицинската общност като заболяване, възникващо локално в гърдата и оставено нелекувано се разпространява в правилен порядък към регионалните лимфни възли и впоследствие – към съседни органи. Тази концепция за предсказуем модел на последователно разпространение е наречена теория или парадигма на Halsted и носи името на нейния откривател – Sir William S. Halsted [270]. Той въвежда радикалната мастектомия през 1882 г., превърнала се в “златен стандарт” в хирургичното лечение за почти 100 години [269]. Неговата презентация пред American Surgical Association през 8-ми май 1907 г. сравнява 5-годишната преживяемост на пациенти със засегнати лимфни възли и тези без

метастази в тях, като демонстрира по-лошата прогноза за първата група [271]. Това поставя светлина върху лимфните възли като важен предиктивен фактор, именно поради което на преден план се извежда “en bloc”- лимфната дисекция като водещ хирургичен принцип.

Хипотезата на Halsted за очакваното разпространение на РМЖ последователно от I-во към II-ро и III-то аксиларно ниво заляга в основата на сформиранието на метода на биопсия на сентинелните лимфни възли (СЛВ).

- **Алтернативната теория на Fisher за системното разпространение на болестта**

Година по-късно след теорията на Halsted Bernard Fisher формулира в противовес на господстващата до момента идея за РМЖ като локо-регионално заболяване. Тя се явява своеобразно продължение на разработките на Geoffrey Keynes от 1954 г. и George Crile, Jr от 1967 г., подкрепено с лабораторни и клинични проучвания [330]. През 1980 г. Fisher изнася лекция по темата, акцентирайки върху разбирането, че РМЖ е системно заболяване и туморът сам по себе си е ранна негова манифестация, както и че локалното лечение варира по успех и няма значим ефект върху общата преживяемост [225]. В съответствие на това системната терапия се превръща в съществен елемент в лечението на РМЖ, налагащо приложението на мултидисциплинарен подход. Проспективни рандомизирани проучвания в периода 1970-1980 г. (NSABP B04, NSABP B06, MILAN I study, etc.) подкрепят хипотезата на Fisher – те доказват, че по-щадящи вариации в хирургичния подход в допълнение със системна терапия не водят до значими разлики по отношение на преживяемостта в сравнение с отстраняване на цялата гърда [223, 224, 554].

Проблемът при тези две фундаментални теории е обобщаването на случаите на пациентки с РМЖ без те да бъдат сепарирани в групи спрямо риска, което довежда до свръхтерапия при нискорисковите пациентки. Благодарение на широката употреба на мамографския скрининг се покачват нивата на диагностициране на случаи с ранен карцином на гърдата, както и тези на ин ситу

дуктален карцином. Голяма част от тези новодиагностицирани случаи се характеризират с добри прогностични фактори и не налагат приложение на системна терапия и/или радиотерапия.

- **Спектралната теория на Samuel Hellman – комбинирана теория**

Хиляда деветстотин деветдесет и четвърта година бележи разработката на трета обединяваща хипотеза от Samuel Hellman, който твърди, че карциномът на гърдата представлява хетерогенно заболяване и трябва да се възприема като спектър от състояния, вариращи между болест, която си остава локална през целия си ход на развитие и такава, която е системна още при първата си изява. Hellman смята, че метастазирането е функция на туморния растеж и прогресия [286]. В този смисъл ангажирането на лимфните възли е показателно не просто за по-малигнения характер на болестта и има прогностично значение, но и може да бъде самостоятелен източник на далечни метастази. Фундаментален фактор в тази теория се оказва туморният растеж, от който зависи появата на метастази, т.е. оставен нетретиран в този етап, неминуемо ще се стигне до метастазиране.

Реалното практически приложение на всяка една теория намира израз в утвърдените за времето си методи за лечение, докато се стигне до единното верую, че лечението на РМЖ по своята същност е комплексно. То трябва да постигне както локо-регионален, така и системен контрол върху заболяването.

2.1.3. Патологоанатомични и молекулярни характеристики на РМЖ

Световната Здравна Организация (СЗО) публикува серия с монографии, дефиниращи международните стандартите за класификация на туморите и наложената номенклатура за патолози. Петото издание от серията, публикувано през 2020 г., представлява обогатено продължение, в което е заложен стандартът за диагностика на туморите с подробно описание на техните хистопатологични особености. През 2003 г. в 3-тото издание туморите на гърдата биват класифицирани като два основни вида – бенигнени и малигнени образувания. Повечето малигнени неоплазми имат епителен произход и се категоризират като

карциноми. Те съставляват хетерогенна група от лезии с висок потенциал за изменчивост, които варират по микроскопски вид и биологично поведение [523]. Впоследствие авторите обновяват наложената класификация, добавяйки информация за молекулярните и генетични особености към първоначално изградената морфологична система.

КГ се класифицира в отделни биологично и клинично значими видове в зависимост от хистологичния си вид [203]. Последният се определя от демонстрирания от тумора модел на растеж, което служи на патолозите за идентификацията на специфични морфологични и цитологични особености, асоциирани с отличителни клинични белези. Всеки един от тези хистологични видове се характеризира с различни рискови фактори, клинична изява, степен на отговор към дадена терапия и прогноза и съвкупността от тях изгражда хетерогенното заболяване РМЖ, което поражда един анатомичен орган и произхожда от една анатомична структура (терминалната дуктуло-лобуларна единица).

Подробната хистологична класификация на първичните епителни тумори на гърдата е дадена в прил. 8.

Патоморфологично карциномът на гърдата се разделя на две форми: неинвазивни или т.нар. ин ситу - дуктален карцином ин ситу (ДКИС) и болест на Пейджет (когато няма доказана инвазивна паренхимна компонента) и инвазивни. Към последните спадат различни субтипове (с най-голяма честота е NST или т.нар. неспециален тип, обозначававан преди като дуктален – до 80 %), които притежават биологичния потенциал да се разпространяват към съседни тъкани и да метастазират в далечни органи. Важно е да се отбележи, че лобуларният ин ситу карцином, смятан за подвид неинвазивен карцином, е отстранен от тази категория в 8-мото издание на TNM-класификацията (2017) и се счита единствено за рисков фактор [100].

2.1.4. Стадиране на РМЖ

2.1.4.1. Стадиране по TNM-система

Утвърденото в практиката като „златен стандарт“ и най-широко използвано ръководство на The American Joint Committee on Cancer (AJCC), служи за класифициране на пациентите с онкологични заболявания, определяне на тяхната прогноза и най-подходящ вид терапия. От 1959 г. насам the American Joint Committee on Cancer (AJCC) е публикувал 8 издания за стадиране на злокачествените заболявания, т.нар. TNM-системи. Осмото издание (2017) съдържа в себе си най-високата постижима степен на доказателственост и представя РМЖ като група от хетерогенни заболявания с различни молекулярни характеристики, които индицират различна прогноза, риск от рецидив, потенциал за дисеминация, чувствителност към наличните терапевтични възможности и цялостния ход на болестта [336]. Това означава, че най-сигнификантната промяна, която е предприета при тази анатомично изградена стадираща система, е инкорпорирането на биомаркери с цел създаване на прогностични стадиращи групи.

Както самата аббревиатура подсказва, TNM-системата използва комбинация от базисните категории T, N и M чрез определяне съответно на големината на първичното туморно огнище, статуса на регионалните лимфни възли и наличието на метастази в далечни органи за поставяне на коректния стадий, като всички случаи трябва да са потвърдени с микроскопски методи.

TNM-класификационната система се подразделя на два главни раздела: cTNM или класификация за клинично стадиране, основаваща се на възможно най-добрата оценка на степента на разпространение на болестта преди започване на лечение и pTNM-класификация за патоанатомично стадиране, използваща се след като се извърши хирургично лечение [39].

Стадирането по Осма ревизия на TNM-класификацията от 2017 г. на КГ корелира с прогнозата и определя избора на лечение и цялостния ход на болестния процес.

2.1.4.2. Прогностични индекси и предиктивни биомаркери

В клиничната терминология често има смесване на понятията „прогностичен“ и „предиктивен“ биомаркер.

Непосредствено след поставяне на диагнозата РМЖ на преден план се откроява едно от най-важните предизвикателства, а именно определяне на подходящи кандидати, които ще бъдат облагодетелствани от приложението на адювантна терапия. В случай на подлагане на пациента на този вид лечение, следващият ключов момент е изборът на най-подходяща терапия. Решаването на първата задача се осъществява с помощта на т.нар. прогностични биомаркери/фактори, докато за осъществяването на втората са необходими т.нар. предиктивни такива.

Биомаркерът представлява биологично активна субстанция, която може да бъде обективно измерена с цел оценка на статуса на даден биологичен процес, т.е. тя е свързана с изхода от болестта. СЗО определя като биомаркер почти всяка променлива, отразяваща взаимодействието между биологична система и химичен, физичен или биологичен агент на заобикалящата я среда. В частност туморните биомаркери представляват биологични молекули, продуцирани или от туморни клетки, или от човешки тъкани в отговор на тумор, които могат да бъдат обективно измерени и оценени като индикатори на туморния процес в организма [119].

Прогностичните биомаркери служат, за да посочат естествения ход на дадено заболяване и неговото биологично поведение в даден пациент [185]. Те могат да бъдат използвани за оценка на шанса за възстановяване от болест или на риска от рецидив и за тях е доказана сигнификантна връзка с показател или резултат, независимо от приложеното лечение [414]. Тези биомаркери са налични

в даден момент от време (при поставяне на диагноза, при откриване на рецидив и т.н.) и корелират с преживяемостта на пациента при липса на лечение или при провеждане на стандартно лечение.

Предиктивните биомаркери определят как би се повлияло заболяването от даденото приложено лечение.

Освен като прогностични и предиктивни, биомаркерите могат да се разделят на такива за оценка на риска от дадено заболяване (напр. наличието на BRCA 1/2-мутация за развитието на карцином на гърдата и яйчниците), за ранна диагноза (напр. Epi pro Colon – метилиран Септидин 9, единственият наличен кръвен тест за ранна диагностика и скрининг на пациенти над 50 години за колоректален карцином), и такива за проследяване на терапевтичния отговор (напр. серумният маркер СА15-3 при карцином на гърда) [7].

Съществени открития в областта на молекулярната медицина и генетиката водят до промяна в парадигмата на терапията на РМЖ със създаването на различни профили на заболяването, носещи различна предиктивна и прогностична информация за всеки пациент [132, 456]. Комбинацията на параметри като ER, PR, HER2 и пролиферативния индекс Ki67 определя биологичната агресивност на тумора, но същевременно позволява да се означи генетичният субтип на карцинома [450, 513]. Въз основа на това се през 2011г. на международната конференция за КГ в Сейнт Гален се предлагат следните определения на биологичните субтипове карцином на гърда: Луминален А (ER + и/или PR+, ниско Ki67 и HER2-), Луминален В (ER + и PR+/-, висок Ki67 и/или HER2+), HER2-позитивен (ER-, PR- и HER2+) и тройно негативен (ER-, PR-, HER2-) [250, 253]. През 2015 г. консенсусът от същата конференция вече изцяло приема прогностичната и предиктивна стойност на биологичната класификация за клиничната практика [156, 247, 257, 279]. Експертни панели като American Society of Clinical Oncology (ASCO), the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ESMO, Cancer Care Ontario Clinical Practice Guidelines и the St. Gallen Group препоръчват в своите ръководства приложението на

молекулярен анализ, който се оказва ценен за стратификация на риска и планиране на терапевтичното поведение [103, 142, 252, 258, 412, 499, 555].

Други потенциални прогностични и предиктивни биомаркери, заслужаващи внимание са: Ki67, PIK3CA-мутационен статус, урокиназен плазминогенен активатор и инхибитор на плазминогенния активатор 1 (uPA и PAI-1), мутационен статус на ER-гена (ESR1), други соматични мутации (TP53, MAP3K1 и GATA3), тумор-инфилтриращи лимфоцити (TILs), различни микроРНК-и, циркулиращи туморни клетки (СТС) и др. Някои от тях се отличават със сравнително лесното си изпълнение и нисък икономически разход.

- **Ki67** –един от най-широко използваните биомаркери. Повишените му стойности корелират с по-неблагоприятна прогноза [452]. Употребата му в клиничната практика често е затруднена поради методологични трудности, като например липсата на валидирана cut-off стойност и необходимостта от прецизна лаборатория. Някои експертни панели като European Group on Tumor Markers (EGTM) препоръчват приложението на биомаркери в комбинация с други клиникопатологини показатели, докато други - American Society of Clinical Oncology (ASCO) и National Comprehensive Cancer Network (NCCN), са против използването му като прогностичен фактор [191, 278].
- **PIK3CA-мутационен статус** - Мутациите на PIK3CA-гена (с честота около 30%) и загубата на PTEN са сред най-честите аберации, наблюдавани при малигнените тумори, вкл. и рака на гърдата. Две големи клинични проучвания на The Cancer Genome Atlas върху първичен РМЖ документират соматични изменения в PIK3CA-гена с честота 32,5% (319 от 982 случая) във всички случаи на инвазивен карцином и 38% (308 от 817 случая) в случаите на инвазивен лобуларен карцином [137, 154]. Мета-анализ на 5 клинични студия заключава, че наличието на мутации в този ген статистически корелира с понижено ниво на отговор към прилаганото лечение. Наличието на PIK3CA-мутациите остава дискутабилен въпрос по

отношение на ОП и клиничната прогноза при пациентите – различни изследвания съобщават противоречиви данни особено при ранен РМЖ [315, 360, 365, 382, 470, 582]. Трудно биха се съпоставили резултатите от тези изследвания поради хетерогенността на изследваните популации, както и различията в терапевтичните подходи [436].

Съществуват няколко общоприети клинични метода за изчисляване на индивидуалната прогноза при всяка болна с карцином на гърдата – Nottingham Prognostic Index (NPI), Immunohistochemical prognostic index for breast cancer (IHPI), номограма на Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), Медицински Университет София (МУС) прогностичен модел, Adjuvant Online (Adjuvant!, AOL), Predict.

- **Nottingham Prognostic Index (NPI)** е система, разработена от Haybittle през 1982 г., която анализира 3 компонента - нодален статус, размер на тумор и степен на диференциация, като за всеки от тези фактори се назначава оценка от 1 до 3, което разделя пациентите в 3 различни прогностични групи със значима разлика в преживяемостта [169, 205, 284, 449, 460, 519,]. След създаването на NPI много автори предлагат неговото обогатяване чрез добавяне на други прогностични фактори, като например млада възраст и високи ER-нива, за които се знае, че се асоциират с по-неблагоприятна прогноза [492]. Употребата на NPI за акуратна селекция на подходящи за адювантна терапия пациенти е препоръчително в рутинната практика и се отличава с лесното му приложение и изчисление. В продължение на повече от 30 години NPI е най-използваният прогностичен индекс при инвазивен РМЖ [528, 567].
- **Immunohistochemical prognostic index for breast cancer (IHPI)** – служи за оценка на прогнозата на жени под 35-годишна възраст с РМЖ [566]. Създаден от I. Guerra в опит за допълване и усъвършенстване на най-широко използвания прогностичен индекс – NPI, като се добавят

четири нови прогностични фактори - C-egb B-2, p53, ER и PR [237, 495, 547].

- **Номограма на Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)** - Udo Rudloff et al. публикуват през 2010 г. номограма за прогнозиране на 5 и 10-годишна вероятност от ипсилатерален рецидив при 1868 пациентки с ДКИС и извършена ОСО [481]. Основно предимство на създадената номограма се счита възможността за индивидуална оценка въз основа на комбинация от 10 общодостъпни доказани клиничко-патологични рискови фактора: възраст в момента на диагнозата, фамилна обремененост, метод на диагностика (клиничен или радиологичен), адювантно ЛЛ, адювантна ендокринна терапия, диференцираност, наличието на некрози, резекционни линии, брой хирургични ексцизии и годината на извършване на операцията, което обуславя вземането на персонални терапевтични решения [501].
- **Медицински Университет София (МУС) прогностичен модел** – представлява разработен от Седлоев и съавт (2014) точкови модел за оценка на индивидуалната вероятност от локален рецидив при пациентки с ДКИС след ОСО [76]. Точките за всеки показател се определят от стойността на вероятностното отношение (ВО) на 8 фактора (фамилна обремененост, начин на диагностициране, приложение на ЛЛ, приложение на хормонолечение, нуклеарен грейдинг, наличие на некрози, състояние на резекционните линии, брой на извършените операции). Минималният брой точки е 0 (при ВО=1.00), максималният брой е 100 (при ВО>2.00). Когато ВО<1, съответният показател е с обратно действие за настъпването на рецидив (намалява вероятността). Прогностичната способност при МУС модела е около 95%, а при MSKCC модела е 92%.
- **Adjuvant!** е веб-базиран инструмент, широко използван в Обединеното Кралство, който се основава на анализирани данни от Early Breast

Cancer Trialists' Collaborative Group за преживяемост с или без адювантна терапия [196, 197]. Очакванията от ползата на този метод са потвърдени от голямо популационно базирано проучване в Канада върху пациентки с ранен РМЖ [429]. Отличителното при него е, че използва възраст, рецепторен статус и ниво на коморбидност [464]. Тези променливи се използват за изчисляване приблизителната вероятност за 10-годишна преживяемост, риск от рецидив и очаквана полза от адювантна терапия [20]. Понастоящем платформата е неактивна.

- **PREDICT** – алтернативна онлайн скорова система, разработена чрез анализ на кохорта от 1800 пациентки над 65-годишна възраст [141, 575]. Тя изчислява очакваната 5- и 10-годишна преживяемост, като в допълнение моделът предоставя информация за ползите при приложение на химиотерапия (ХТ), ендокринна терапия и терапия с Trastuzumab [576]. За разлика от Adjuvant! програмата не включва коморбиден статус, но анализира HER2- и Ki67-статуса [175, 200]. Проучване на de Glas (2016) върху 3672 болни от популационно базираната кохорта FOCUS показва, че PREDICT се явява по-акуратно средство за изчисляване на 5-годишната преживяемостта при пациентки над 65 години от Aduvant!. Независимо от това методът притежава известни ограничения относно калибрирането на 10-годишната преживяемост. От своя страна Engelhardt (2017) добавя, че се налагат допълнителни промени при прилагането на модела при пациентки под 40 години [206].
- **Clinical Treatment Score post-5 years (CTS5)** – през 2018 г. Dowsett et al предлагат опростен клиникопатологичен подход за оценка на остатъчен риск от късен рецидив на болестта след 5 години ендокринно лечение [187]. За целта са използвани данните от проучванията АТАС (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination, n = 4 735) и BIG (Breast International Group, n = 6 711) 1-98 върху постменопаузални болни [168,

466]. Методът обработва информация, която е леснодостъпна за всички клиницисти – статус на лимфните възли, размер на тумора (в мм), степен на диференциация, възраст на стартиране на ендокринната терапия и вид на назначената терапия. В заключение **CTS5** успява да отдиференцира 42% от болните с <1% годишен риск от рецидив, които могат да преустановят продължаването на ендокринната терапия поради ограничената полза.

2.1.4.3. Мултигенни тестове

Молекулярните класификации са индикатори за генетична туморна хетерогенност, което е доказано с многобройни мултигенни тестове. Наред с добре познатите и утвърдени прогностични фактори като клиничните параметри възраст, големина на тумора, нуклеарен грейдинг, брой на засегнатите лимфни възли, наличие на лимфо-вакуларна инвазия и хистологичен вид, в ерата на персонализираната медицина се обръща все по-голямо внимание на генетичното тестване [192, 193]. Голяма част от тези тестове се препоръчват от експертни панели за употреба в рутинната практика [142, 278, 413, 419].

Съвременните генетични анализи разширяват непрекъснато панела на изследваните гени и свързаните с тях промени. След генетичното откритие на Mary Claire King на гена, асоцииран с РМЖ, разположен в 17-та хромозома, известен като BRCA1, а по-късно и на BRCA2 (съответно през 1994 г. и 1995 г.), интересът към намиране на нови потенциални гени участници в канцерогенезата непрекъснато расте - ATM, BARD1, BRIP1, CDH1, CHEK2, MRE11A, MSH6, NBN, PALB2,, PMS2, RAD50, RAD51C, STK11 и TP53 [393].

Известно е, че носителките на мутации в BRCA1-гена имат 50 до 70% висок риск от заболяване, а тези с BRCA2-мутация – 40 до 60%. [231, 451]. Възможност за наличие на генетична мутация, асоциирана с РМЖ, трябва да се подозира в следните случаи:

- Кръвни родственици (баби, майки, сестри, лели) както по майчина, така и по бащина линия, диагностицирани с РМЖ преди 50 г. При известен родственик рискът се удвоява, а при двама той е 5 пъти по-голям;
- Наличие едновременно на карциноми на гърдата и яйчниците в една и съща страна на семейството или в един и същи индивид;
- Родственик с тройно-негативен карцином на гърдата (ТНКГ);
- Анамнеза за други онкологични заболявания в допълнените към гърдата, например на простата, панкреаса, стомаха, матката, щитовидната жлеза, дебелото черво, меланом и/или сарком;
- Наличие на родственици с билатерален карцином на гърдата;
- Принадлежност към еврейската фамилията Ашкенази;
- Афро-Американски произход с диагностициран РМЖ преди 35 г.;
- Наличие на мъж с РМЖ в семейството.

Обяснението за асоциацията между фамилната анамнеза и риска от РМЖ (валидна за всички субтипове на карцинома на гърдата) се корени в комбинация от фактори, като например високопенетриращи наследени генетични мутации в гени като BRCA1 и BRCA2, нископенетриращи мутации в гени като GSTP1, фактори на околната споделена семейна среда и др [194, 563].

Първото проучване върху мутационния статус на BRCA1-гена при български пациентки с РМЖ и известна фамилна анамнеза е проведено върху 20 болни през 1998 г. от Марков и съавт. с цел разработване на скринингова програма [384]. Анализът е установил единствено бенигнени полиморфизми без наличието на мутации вероятно поради малобройната извадка и липса на изследване на BRCA2-гена. При анализ на по-голяма извадка от 200 болни от Додова и съавт. (2015) са открити 13 вида мутации в 39 жени (19,5%)– 6 в BRCA1-гена и 7 в BRCA2-гена [181]. Мутация е открита при 26,8% от пациентите с фамилна анамнеза за РМЖ и при 14,4% от тези без.

Генното експресно профилиране в лицето на **Oncotype DX Recurrence Score (Genomic Health, Redwood City, CA), MammaPrint (Agendia, Amsterdam,**

The Netherlands), Prosigna (PAM 50; NanoString Technologies, Seattle, WA), Endopredict (Myriad Genetics Salt Lake City, UT) and Breast Cancer Index (Biotheranostics, Inc., San Diego, CA) може да внесе допълнителна прогностична и/или предиктивна информация към стандартната патологична оценка [191, 267]. Всички тестове, освен **MammaPrint** са създадени за пациенти с ранен ER-позитивен РМЖ.

- **Oncotype DX** – основава се на оценка на експресията на 21 гена, от които 16 се асоциират с РМЖ, а останалите 5 се използват за контролни гени чрез обратна транскриптаза – поливерижна реакция (RT-PCR) [374]. Тестът предоставя ценна информация за потенциалните кандидати за провеждане на адювантна терапия [385]. Методът е валидиран в големи популационно-базиран проучвания, както и проспективни и ретроспективни такива, напр. NSABP B20 (2006), SWOG 8814 (2009)TAILORx (NCT00310180) (2015), RxPONDER (pN1) и WSG-Plan B (pN0-1) [97, 422, 435, 514]. Трябва да се отчете и икономическият аспект от приложението на този метод, което би довело до редуциране в прилагането на адювантна ХТ в дадени случаи, както посочват Rouzier et al (2013) след анализ на 18 студия [480].
- **MammaPrint** – 70-генен микроарей-базиран тест, подходящ за пациенти под 61 години с негативен нодален статус, независимо от ER-статуса [346]. Резултатът от провеждането на теста е дихотомен, определящ попадането на пациентката в една от двете групи – с висок или нисък риск от рецидив. Проучването MINDACT (n=6693) е създадено за проспективно валидиране на **MammaPrint** при повече от 6000 пациенти с ранен КГ и оценява ролята на адювантна ХТ при пациенти с противоречиви резултати между клиникопатологична и геномна оценка на риск [453]. Проучване на Mook et al (2009) показва, че нискорисковите пациенти могат да избегнат ХТ поради отличната си прогноза в отсъствието на такава [396]. Knauer et al (2010) препоръчват употребата на този метод в случаите на дилема относно

добавянето на ХТ към хормоналната терапия при болни с хормон-позитивен РМЖ [335].

- **Endopredict** – РНК-базиран предиктивен тест за вероятност от развитие на метастази в рамките на 10 години от началната диагноза при жени с ER-позитивен, HER2-негативен ранен РМЖ, третирани единствено с ендокринна терапия. В проучването на Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) е потвърдено, че резултатите от EndoPredict-теста могат да повлияят върху терапевтичното поведение [190].
- **Prosigna (PAM50)** – точковата система е калкулирана чрез експресионния профил на 50 селектирани гена, пролиферационен скор и размера на тумора [439]. Тестът се характеризира с 94% чувствителност при идентифицирането на пациенти, които няма да отговорят на ХТ. Предоставя значителна прогностична информация съвместно с клиничните фактори за риска от късен рецидив между 5 и 15 години [219]. Клиничната използваемост на теста като самостоятелен прогностичен модел е потвърдена в проучванията ATAC и ABCSCG-8 trial [186, 249]. Тези данни посочват потенциалната значимост на **Prosigna** като инструмент за оценка на необходимостта от допълнително ендокринно лечение след завършване на 5-годишния курс. В допълнение, този метод е единственият, който класифицира пациентите в един от 4-те молекулярни субтипа на карцинома на гърдата, като всеки един от тях се характеризира с различен риск от рецидив и полза от ендокринна и ХТ [558].
- **Breast Cancer Index (BCI)** – методът използва отношението на два биомаркера - HOXB13 и IL17BR (H:I) и molecular grade index (MGI), който резултира в две направления – висок и нисък риск. Методът е разработен, използвайки кохорта от пациенти, лекувани с Tamoxifen в рандомизираното проспективно проучване Stockholm и предоставя информация за риска от рецидив до десетата година, независимо от стандартните клиникопатологични фактори [309].

Свързването на молекулярните профили на тумори от проби от парафинови блокчета с преживяемост от проспективно-ретроспективни клинични проучвания трансформират генното профилиране в клинични молекулярни тестове, които, комбинирани със стандартни клинични и патологични параметри, могат по-добре да идентифицират пациенти с биологично индолентни тумори, които няма да имат полза от цитотоксична ХТ и изчисляват вероятността за отговор към ХТ при пациенти с биологично агресивни тумори.

2.2. Съвременно терапевтично поведение при РМЖ

Съвременният терапевтичен подход при РМЖ е комплексен. Негови главни насоки са хирургичното лечение и радиотерапията за постигане на локорегионален контрол и химио-, ендокринната и таргеттерапията за осигуряване на системен такъв.

Понастоящем е водеща концепцията за т.нар. „персонализирана медицина“, т.е. терапевтичен процес, приспособен към индивидуалните потребности на всеки отделен пациент с цел създаване на по-ефикасен лечебен режим. Множество фактори като хистопатологичните и биологични характеристики на тумора, генетична предиспозиция, възраст, менопаузален статус, цялостен здравен статус на пациентите и не на последно място – техните предпочитания, са в основата на избора на най-адекватен и ефективен персонализиран подход.

2.2.1. Научни разработки по темата за РМЖ в България до момента

Към настоящия момент принос към разглеждането на проблема за РМЖ в българската медицинска литература имат 46 дисертационни труда. Въпросите, свързани с етиологията, канцерогенезата, епидемиологията и диагностиката на това заболяване, са разгледани в следните разработки: д-р Д. Цингилев (София, 1973 и 1983 г.) [90, 91], д-р И. Дюлгерев (София, 1976 г.) [44], д-р Л. Сираков (София, 1976) [77], д-р В. Тодоров (София, 1979 г.) [83], д-р И. Ташев (Бургас,

1981 г.) [81], д-р А. Мелев (София, 1979 г.) [55], д-р П. Добрева (София, 1980) [41], д-р Т. Божков (София, 1981 г.) [5], д-р Ц. Иванова (София, 1984 г.) [48], д-р В. Станчев (Пловдив 1985 г.) [80], д-р В. Митев (София, 1986) [57], д-р Я. Георгиев (Варна 1985 г.) [19], д-р Д. Денчев (София, 1987 г.) [29], д-р А. Груева (София, 1988 г.) [22], д-р Н. Попниколов (София, 1992 г.) [67], д-р А. Недева (Пловдив, 1993) [61], д-р А. Марков (София, 1998 г.) [54], д-р И. Гаврилов (София, 1999 г.) [18], д-р Е. Пиперкова (София, 2008 г.) [66], д-р С. Аврамова-Чолакова (София, 2009) [1], д-р Румяна Додова (София, 2015), [42], д-р Д. Пенчева (София, 2017 г.) [25].

Лъчетерапевтичното влияние и неговото неотменно приложение в тази сфера е разгледано подробно от д-р М. Янева (Пловдив, 1981 г.) [93], д-р Л. Григоров (Пловдив, 1987 г.) [21], д-р Й. Тодоров (София, 1997 г. и 1995 г.) [84, 85], д-р В. Първанова (София, 2000 г.) [71], д-р Л. Маринова (София, 2000 г.) [53], а системната терапия е предмет на дисертациите на д-р Т. Дончев (София, 1983) [43], д-р С. Поповска (Плевен, 2000 г.) [68], д-р Ж. Миланова (София, 2004 г.) [56], Приложението на хормонотерапия е проучено от д-р Г. Петров (Пловдив, 1975 г.) [65].

Хирургичното лечение е предмет на проучване от страна на д-р З. Георгиев (София, 1974 г.) [17], д-р Г. Байчев (Плевен, 1997 г.) [3], д-р Е. Александрова (София, 2001 г.) [2], д-р Т. Делийски (Плевен, 2006 г.) [28], д-р В. Моллов (Пловдив, 2007 г.) [59].

В прогностичен аспект са трудовете на д-р Г. Петров (Ст. Загора, 1989 г.) [64], д-р А. Басарова (София, 1998 г.) [4], д-р Й. Йовчев (Ст. Загора, 2007 г.) [49], д-р Т. Седлоев (София, 2014) [76], д-р М. Василева [8].

По проблема за диспансеризацията е работил д-р Д. Иванов [46].

Различните реконструктивни техники са споменати в трудовете на Д-р П. Тепавичарова (София, 1986) [82] и д-р А. Димов (Ст. Загора, 2002 г.) [40].

В нито един от тях не е третирано явлението за множественост на карцинома на гърдата.

2.3. Множествени карциноми на гърдата (МКГ)

2.3.1. Определение

Мултифокалните карциноми на гърдата (МФКГ) се дефинират като наличие на поне две туморни огнища в един и същи квадрант или в различни квадранти на млечната жлеза, когато разстоянието между тях е под 5 см, а мултицентричните карциноми на гърдата (МЦКГ) представляват минимум две лезии в два различни или в един и същи квадрант, когато отстоят на повече от 5 см [229, 550]. Съвместно те съставляват групата на ипсилатералните синхронни първични мултиплени (множествени) карциноми на гърдата (МКГ) [96]. МКГ е относително много по-слабо проучена и позната тема в сравнение с унифокалните. Много автори обаче не възприемат посочената дефиниция, изхождайки от съжденията за анатомично необоснованото разделяне на гърдата на 4 квадранта. Те изтъкват развитието на млечната жлеза като непрекъснато оформяща се мрежа от радиално подредени канали, свързващи лобулите със зърното. Също така изхождайки от кръвоснабдяването на гърдата, е ясно, че липсва анатомична предпоставка за разделянето ѝ на квадранти [331]. По този начин тези автори обособяват единствено наличието на група от мултифокални карциноми, независимо от локализацията на фокусите в гърдата. Други пък обединяват двете понятия в едно – „мултифокален и мултицентричен карцином на гърдата“ (ММКГ) поради липсата на възприета стандартна дефиниция [127]. Някои изследователи боравят с дефиниции за МКГ, налагащи наличието на минимално разстояние между туморите от 2 см, други посочват като необходимо разстояние 4 см или разположение в различни квадранти, трети изискват съществуването на нормална тъкан между тях, но без определяне на минимална дистанция [321, 369, 404, 446].

Съществува и определение, което описва МЦКГ като едновременно наличие на повече от едно първично туморно огнище, а мултифокалността се възприема в смисъла на развитие на допълнителни фокуси към първичната лезия [173]. В много случаи тези понятия биват използвани като взимозаменяеми. Luttgens (1987) въвежда зачисляването на ин ситу карциномите към определението за множественост на РМЖ [370].

В клиничното проучване MIAMI (Safe Surgery for Multiple Breast Cancers) авторите предлагат прагматична схема за разграничаване на МФКГ от МЦКГ [573]. Те допълват дефиницията за МФКГ с възможността за една по-широка резекция, докато при МЦКГ наблягат на необходимостта от поне две отделни ексцизии (прил. 9) [574].

2.3.2. Исторически данни

Още през 1920 г. Cheatle описва наличието на допълнителни фокуси, отдалечени от първичното огнище [149]. Съществуването на такива лезии в един или повече квадранти е било отново описано и отличено от Qualheim and Gall през 1957 г. [458]. Постепенно темата за множественост на РМЖ се превръща в интригуваща област, която бива адресирана все по-често особено през последните 30 години [226]. Тя е засегната и в трудовете на Holland (1985), който определя мултифокалността като наличие на инвазивни карциноми вътре и в непосредствена близост до първичния тумор, а мултицентричността – като наличие на интрадуктални карциноми, съществуващи независимо от първичния тумор, на разстояние, по-голямо от 4 см, като изтъква, че вероятността за намиране на допълнителни огнища намалява с увеличаване на дистанцията от първичната лезия [292].

Различни статистически данни по отношение на топографското градиентно разпределение на отделните фокуси се съдържат в проучването на Vaidya et al (1996), в което се цитират следните проценти: 63 % от изследваните

пациенти са били с множествени огнища в непосредствена близост до тумора, като при 53% те са били на разстояние до 2 см, 80% от лезиите са били открити до 4 см, а 90% - до 5 см разстояние от първичното огнище [544].

2.3.3. Честота

Според различни литературни източници честотата на МКГ варира между 5 и 44 % (прил.10) [102, 308, 321, 446, 556].

През 2014 г. Vera-Badillo et al публикуват мета-анализ на 22 клинични проучвания, включващи 67 557 пациентки с честотата на МФКГ/МЦКГ 9,5 % (n=6434) [551]. Докладваните различни резултати могат да се обяснят с няколко фактора: избора на дефиниция, спецификите на хисто-патологичното изследване, тъй като е демонстрирано, че по-щателно изследване на препаратите води до идентифицирането на допълнителни лезии, както и на чувствителността на различните предоперативни образни методики [112, 202, 227, 346, 372, 508, 516, 534]. Систематичен анализ по темата от 1988 до 2015 г. резултира в предполагаема реална честота, варираща между 20 и 25 % [574].

Zhou et al(2013) публикуват данни за значително по-висока честота на заболяемост при пациенти под 50 години (61.19%) в сравнение с тази над 50 (38.81%) [592]. По-младата възраст на заболяемост при мултиплените карциноми на гърдата се счита като самостоятелен значим прогностичен фактор [310, 316, 416]. Neri et al (2015) изчисляват статистически значима по-ниска 5- и 10-годишна преживяемост за пациенти, попадащи в група под 40 години в сравнение с тези над 40 години – съответно 80.7% срещу 90.1% за 5-годишна преживяемост и 67.9% срещу 80.3%.

Joergensen et al (2008) посочва, че честотана на МФКГ е по-висока при млади и пременопаузални жени [310]. До подобни резултати стигат и Kadioğlu et al (2014) в изследване на 222 с МФКГ – 144 от болните не са достигнали до менопауза (64,9%), а почти двойно по-малко (78) са били постменопаузални – 35,1% [314].

2.3.4. Биологична характеристика, патогенеза и развитие на МКГ

Дискутабилен остава въпросът, засягащ произхода на множествените туморни фокуси, т.е. дали те възникват самостоятелно или се явяват метастатични депозити на едно единствено огнище. В опит да отговори на въпроса Shinzaburo Noguchi осъществява подробно проучване чрез клонален анализ на всяко огнище през 1994 г., използващ разработения от Gilliland през 1991 г. метод, подходящ за малки ДНК-проби [246, 423]. Методът се състоял в изследването на 30 карцинома на млечната жлеза чрез рестриктивен анализ на фрагментен полиморфизъм на X-свързания ген за фосфоглицеролкиназа (ФГК), както и неговата произволна инактивация в отделните малигнени фокуси. Резултатите показали, че всеки карцином е моноклонал по произход и единият или двата алела на ФГК-гена е бил инактивиран, докато околната нормална тъкан е поликлонална. Тези данни водят до отхвърлянето на тезата за независимия произход на отделните фокуси. Трябва да се отбележи обаче, че изследването е осъществено единствено върху инвазивен дуктален карциноми, но не и върху лобуларен. Последният е с доказана тенденция както за множествово мултицентрично възникване, така и за билатерално. Тези факти подкрепят твърдението, че лобуларният карцином може да се развие в независими огнища чрез случайно разпределение из жлезния паренхим. В противовес се смята, че при дукталния инвазивен карцином съществува по-скоро географско разпределение на отделните огнища, изхождащо от първичното.

Моноклоналният произход на отделните огнища навежда на мисълта те да бъдат възприемани по-скоро като интрамамарни метастази, характеризиращи се с по-инвазивни способност в сравнение с унифокалните. Това съждение подтиква Weissenbacher et al (2013) да насочат вниманието си към експресията на гликопротеини, имащи отношение към клетъчната адхезия. Резултатите потвърждават по-агресивното биологично поведение на мултиплените карциноми чрез down-регулация на E-cadherin [561].

Друг експеримент на Dawson et al (1995) сравнява хистологичните характеристики и набор от ИХХ-маркери като V72.3, DF3, c-erbB-2, SP-1, СЕА и p53 в 24 случая на болни с МКГ. Резултатите показват, че 10 от тях били хистологично и ИХХ-напълно идентични, 5 били хистологично еднакви, но ИХХ-различни, 2 били с различна хистология, но една и съща ИХХ и 7 били различни, както по хистологични, така и по ИХХ-показатели [172]. Buggi et al (2012) публикуват данни за несъответствие в рецепторния статус (в 4,4 % от случаите за ER и в 15,9 % за PR), хистологичния грейдинг (18,6%), пролиферативния индекс Ki67 (15%) и HER2 (9,7 %) [133]. В анализа си Zati Zehni et al (2019) стигат до извода, че рецепторният статус притежава прогностична стойност, но само в случаите на УФКГ, а не и при МКГ [587].

По аналогичен начин са доказани различия в резултатите при провеждането на **Oncotype DX Recurrence Score**, изследващ нивата на експресия на 21 гена, при отделните фокуси при изследване на 22 болни с ранен МКГ, което променя терапевтичната стратегия при 6 от тях (27%) [531]. Разлики в скоровия резултат при генетичен анализ на отделните карциномни фокуси се откриват при 7 случая (13%) и в проучване на Grabenstetter et al (2019) върху 53 болни с МКГ [256]. В допълнение, Pekar et al (2014) се фокусират върху прогностичното и терапевтично значение на междулезионната хетерогенност, регистрирана в 14,6 % от случаите по отношение на грейдинга и 5,5 % по отношение на туморния субтип при извадка от 110 болни [447]. Пациенти с документирана фенотипна хетерогенност са с доказано по-лоша прогноза в сравнение с тези без наличие на такава

Други автори подозират пропорционална връзка между дистанцията на фокусите и степента на хетерогенност между тях [179, 524, 525].

2.3.5. Диагностика на МКГ

Клиничният преглед и образната диагностика са основни взаимно допълващи се диагностични похвати за диагностициране на МКГ. Поставянето

на коректна диагноза за множественост на туморния процес при РМЖ се извършва по два начина:

1) Предоперативна оценка на поне две огнища, базирана на клинични или образни данни;

2) Хистологичен резултат, верифициращ наличието на няколко фокуса в изследвания материал, когато туморът е счетен първоначално за унифокален.

Широко възприет стандартен протокол на поведение при диагностициране на лезии на гърдата се смята т.нар. „троен тест“, включващ клиничен и образен преглед и иглена биопсия, като редица проучвания потвърждават неговата чувствителност и специфичност [473].

Съвременната предоперативна диагноза на мултипления РМЖ трябва да посочва хистологичния му тип, неговата степен на диференциация, както и да предостави най-акуратна оценка на разпространението на болестта, като по този начин осигурява възможността само за една оперативна намеса.

Целта на National Health Service Breast Screening Programme (NHSBSP) за съвпадение между пред- и постоперативна диагноза е 90% и това лесно се постига чрез рутинно провежданите дебелоиглени биопсии [570]. Често обаче нуждата от втора операция се наблюдава в 10 до 33% поради некоректно поставената предоперативна диагноза.

Образни изследвания

- **Мамография**

Мамографията е стандартният образен метод на избор за диагностициране на карцинома на млечната жлеза. Чувствителността на този метод за откриване на повече огнища често обаче е под 50% [188, 221, 276, 407, 430, 431].

Важно е да се отбележи, че преразглеждането на мамограмите не повишава сигнификантно генералната чувствителност на мамографията като метод, потвърждавайки твърдението, че докато тя е висока при диагностициране на

първичното огнище, намалява драстично при диагностициране на допълнителните малки фокуси. Още по-трудно се оказва идентифицирането на малки лезии в по-плътни гърди [479]. Допълнителни фактори, затрудняващи намирането на туморните огнища са липсата на микрокалцификати, технически грешки и некоректна интерпретация на суспектните находки [291].

- **Ултразвуково изследване**

Ултразвуковото изследване (УЗИ) се явява полезно допълнение в образната диагностика в случаите, когато лезиите не са доловени мамографски. Ултрасонографията може да открие малки патологични находки, но по-малко информативна при липоматозна структура или в оценката на калцификатите [398].

- **Ядрено-магнитен резонанс**

Благодарение на високата си чувствителност (до 94-99% за инвазивни и 50—80% за ин ситу карциноми) и специфичност (65-74%) в диагностиката и скрининга на това заболяване, ядрено-магнитният резонанс (ЯМР) бива все по-високо ценен и прилаган за нуждите на локално стадиране на болестта. Липсата на йонизираща радиация, високата тъканна разделителна способност и възможността за обемно изследване правят метода незаменим при млади жени с плътни паренхимни гърди. ЯМР е с ненадминати преимущества за проследяване при пациенти с реконструкция на млечните жлези. Независимо от това, той не е рутинна процедура и понастоящем остава метод на избор в трудни диагностични случаи, непалпируеми лезии, висока суспекция за мултицентричен или мултифокален тумор, висок риск при наличие на фамилна обремененост, свързана с BRCA-мутации [45, 142]. Редица проучвания недвусмислено изтъкват ЯМР пред мамографията в детекцията на МКФГ и МЦКГ [209, 353, 366, 381, 399, 471, 549, 564, 571]. Според тези проучвания терапевтичното поведение се е променило в 11 до 18% от случаите след приложение на ЯМР [220, 243, 590]. Той се оказва по-чувствителен метод за детекция на допълнителни лезии от комбинацията между мамография и УЗИ [542]. Malur (2001) съобщава за 67%

чувствителност при приложението на ЯМР срещу 26% при комбинирането на останалите два метода [381]. Hlawatsch et al (2002) публикуват данни за 81% чувствителност на ЯМР при диагностицирането на МКГ, сравнена с 48% за мамографията като самостоятелен метод и 63% за комбинацията мамография + УЗИ [291]. Подчертава се, че разликата е най-очевидна при по-плътни гърди и не е статистически значима при липоматозна структура. Независимо от високата си чувствителност, ЯМР не трябва да се провежда самоцелно, а при определени индикации, като резултатите се интерпретират в съответствие с тези от физикалния преглед, конвенционалната мамография и УЗИ на гърди.

Мета-анализ, базиран на 19 клинични проучвания (n=2610), демонстрира регистрирането на допълнителни ракови фокуси при 16% от случаите, неидентифицирани при стандартните методи, а други мултицентрични изследвания посочват и още по-висока честота – 15-27 % при включването на ЯМР в диагностиката на заболяването [115, 212, 294, 354, 401]. Оказва се, че жени, при които е осъществен предоперативен ЯМР, показват по-високо съотношение на диагностициран МФКГ/МЦКГ и като резултат – по-голям брой извършени мастектомии [295, 541, 572]. Въпреки това е висока честотата на фалшиво положителни резултати поради установяването на бенигнени лезии, които опорочават правилното хирургично поведение [319, 348, 408, 440]. Затова се препоръчва като необходимо да се извършат предоперативни биопсии с оглед избягването на излишни по обем оперативни намеси [438, 491, 565].

В проучване на Sardanelli et al (2004) 18% от допълнителните фокуси остават неоткриваеми на ЯМР. Това може да се дължи на недостатъчна пространствена резолюция, по-голяма от размера на лезиите (среден диаметър на пропуснатите лезии – 5 мм, среден диаметър на диагностицираните – 8 мм). Обсъжда се и възможността за ниско ниво на ангиогенеза при допълнителните карциноми [491].

- **Компютърна томография**

Компютърната томография (КТ) не е средство за скрининг и диагностика на РМЖ. КТ намира място предимно място при вече доказан тумор и при проследяване ефекта от проведената терапия поради високото лъчево натоварване при ниска разделителна способност по отношение на фини патологични изменения. Той е и метод за оценка на разпространение на процеса в гръден кош, абдоминални органи и кости.

- **Позитрон-емисионна томография с компютър томография**

Този метод е най-бързоразвиващият се от образната диагностика в последните години. Позитрон-емисионна томография с компютър томография (ПЕТ-КТ) с ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG-PET) позволява ранната визуализация на патологично променен метаболизъм, често преди да се регистрират анатомични изменения. Настоящите препоръки не включват приложението на ПЕТ-скенера като рутинен образен метод в стадирането на ранен РМЖ. Въпреки това, ролята му в оценката на отговора от проведеното лечение и рестадиране е ненадмината. В анализ на Grooves et al (2011) са докладвани резултати по отношение диагностициране на мултиплен карцином на гърдата при 7 от 70 пациента от ПЕТ-КТ, неидентифицирани на мамография или УЗИ [264].

Видове биопсични изследвания

Изчислено е, че над 48 милиона мамографии се осъществяват годишно, но по-малко от 1 милион (по-малко от 5%) представляват индикация за извършването на биопсия.

Използваните рутинно видове биопсии са следните:

- **Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ)** – освен с диагностична цел, в много случаи се използва и с терапевтична (при кистични формации). Посредством този лесно приложим метод чрез игла (22 - 25G) и спринцовка се набавя клетъчен материал за цитологична оценка. За по-прецизно изпълнение на този вид биопсия, тя често се съчетава с образен метод за локализация на

лезията – стереотактична мамография или УЗИ. ТАБ под ехографски контрол се използва и в предоперативното стадиране чрез оценка на нодалния статус. Предимството ѝ като по-неинвазивен метод пред сентинелната лимфна биопсия (СЛБ) я прави подходяща в някои случаи на инвазивен карцином, като се подчертава от някои автори, че големината му трябва да бъде над 1 см [433, 512]. Rocha et al (2015) предлагат ТАБ-УЗИ да бъде включена в предоперативния алгоритъм на всички болни с инвазивен карцином, явяващи се като подходящи кандидати за СЛБ независимо от туморния размер и резултатите от клиничния преглед на аксилата [472]. Huber et al (2012) изчисляват 73% чувствително и 85% специфичност за метода и позитивна предиктивна стойност от 89% [305]. В осъществения от Yu et al (2012) мета-анализ са докладвани стойности за чувствителност и специфичност на метода, достигащи съответно до 92,7% и 94,8% [585]. В заключение методът се оказва полезен в случаите на суспекция за допълнителни лезии поради технически лесното си изпълнение и високо ниво на чувствителност и специфичност.

- **Вакуум-асистирана биопсия** – под мамографски, ехографски или ЯМР-контрол и локална анестезия към диагностицираната лезия се въвежда игла, свързана към вакуум-устройство (**Mammotome, Vacora, ИНТЕСТ**). Този метод е предпочитан като подход за оценка на микрокалцификати. Получената проба е по-голяма по обем от тази при дебелоиглената биопсия и следователно предоставя по-детайлна и акуратна хистопатологична диагноза [327, 437]. Въпреки това методът изисква специално медицинско оборудване, свързано с по-голям икономически разход. В допълнение, този вид биопсия не е подходящ за малки по размер гърди, когато туморът е локализиран периферно на жлезата или в дълбочина към гръдния мускул или аксила и при пациенти, претърпели аугментация на бюста [363].

- **Дебелоиглена (tru cut) биопсия** – минимално инвазивен метод, осъществяващ се под локална анестезия. Той позволява патологичната оценка на тъканен материал, който верифицира хистологичния тип, диференциацията и ИХХ-характеристики на карцинома, което се явява ценна информация в случаите на болни, кандидати за провеждане на неoadювантна терапия. Рискът от фалшиво-негативни резултати е оценен на 2,23% в изследване на Voba et al (2011) [120]. В случаите на мултиплен карцином често се наблюдава тъканна дисконкордантност между биопсичните проби и хирургичния спесимен [208, 406]. Методът може да се комбинира с различни образни модалности (напр. УЗИ, ЯМР). В случаите на МКГ се препоръчва биопсия на всички съмнителни огнища [142].
- **Отворена биопсия** – чрез нея се отстранява цялата туморната формация (ексцизионна биопсия) или част от нея (инцизионна). Ексцизионна биопсия се явява и терапевтична по отношение на бенигнените лезии. В случаите на непалпируем тумор обаче може да се стигне до премахването на повече здрава тъкан, което резултира в по-лош козметичен резултат [591]. Процедурата е времеемка, свързана с хоспитализация на болните и известен стресов фактор. Инцизионната биопсия е показана за локално авансирани тумори, инфламаторен РМЖ или при болест на Пейджет.

Коректно поставената предоперативна диагноза е предпоставка за избор на най-правилен хирургичен подход, като по този начин се свежда до минимум възможността за позитивни резекционни линии [111, 235, 430, 509]. Въпреки че лъчелечението (ЛЛ) и системната ХТ играят важна роля в терапията на недиагностицираните малигнени фокуси, липсата на премахването им по хирургичен път е предпоставка за висок локален рецидив (ЛР). Това се илюстрира по-ярко в случаите на МЦКГ, когато допълнителните огнища са извън обсега на облъчването.

2.3.6. Стадиране на МКГ

Според The College of American Pathologists (CAP) за стадирането на МКГ е достатъчно да се оцени лезията с най-голям диаметър, освен в случаите, когато има разлика в диференциацията или хистологията на отделните огнища [358]. Този постулат е залегнал в определянето на стадия при мултиплените карциноми на гърдата според световно възприетия и наложен стандарт от The American Joint Committee on Cancer - Cancer Staging Manual. Както беше споменато в неговото 8-мо издание се включва и оценка на рецепторния статус, както и на други фактори чрез мултигенни тестове.

В случаите на МКГ за определяне на размера на тумора се използва единствено максималният диаметър на огнището без да се взимат предвид сателитни фокуси – прил. 11А, В. В тези случаи се прилага допълнителния пояснителен модификатор “m”. При наличие на двустранни множествени тумори, диагностицирани едновременно в двете гърди, стадирането се извършва отделно за всяка гърда.

Анализът върху експресията на различните биологични маркери демонстрира сходства между сепарираните фокуси в болшинството от случаи [117, 151, 240, 448]. Тези резултати са в подкрепа на предложението за стадиране въз основа на оценка само на най-голямата лезия, освен ако не съществуват различия в диференциацията или хистологичния субтип. Въпреки това, както бе споменато, в литературата съществуват научни съобщения, документиращи интратуморната хетерогенност на ниво рецепторен статус, степен на диференциация и пролиферативен индекс Ki67. Разлики в експресията на важни гени, отговорни за пролиферацията и лекарствената резистентност са открити и на ниво мултипленост срещу унифокалност [349]. По този начин бъдещи класификации на множествените карциноми може да се базират на геномни

анализи както на отделните фокуси, така и на заобикалящата ги стромална тъкан [526].

Проучването на Hilton et al (2013) асоциира сумата от най-големите размери на лезиите с по-кратък период на преживяемост, свободна от заболяване [290]. Coombs et al (2005) посочват, че по-големият кумулативен диаметър съответства на по-висок риск от лимфно засягане [165]. Тези резултати подкрепят становището, че сумата от диаметрите се отразява върху преживяемостта, свободна от заболяване. Това на практика означава, че пропускът в измерването на допълнителните лезии може да резултира в подценяване на агресивната природа на този вид рак и може да лиши някои пациенти от възможностите на адювантната терапия [134, 310]. Karakas et al (2018) предлагат приложението на измерването на сумарния диаметър в рутинната практика за прецизиране на стадирането и определяне на рискови субгрупи [318].

2.3.7. Лечение на МКГ

Съвременното лечение на РМЖ, включително и неговите множествени форми, е комплексно, като основни негови стожери за локо-регионален контрол са оперативното лечение и радиотерапията, а за системен – ХТ, като към нея се числи таргетната (прицелна) терапия, и ендокринната (хормонална) терапия. Необходимостта от приложение, видът и редът на провеждане на терапията зависят от комбинацията на редица клинично-патологични фактори, а вече и генетични такива, сред които са големината на туморното огнище, неговата хистологична характеристика, наличието на мултипленост, нодалния статус, дисеминация на основното заболяване в други органи, експресията на хормонални рецептори, ниво на експресия на HER2, възраст и коморбидитет на пациентите, както и менопаузален статус [9, 14, 23, 24, 27, 31, 50, 52, 69, 70, 72, 89].

2.3.7.1. Хирургично лечение

Онкохирургичното лечение е основен метод за лечение на РМЖ, самостоятелно или в комбинация с други лечебни методи.

- **Мастектомия**

Оперативното лечение при унифокалните карциноми на гърдата постепенно еволюира от извършената за първи път през 1882 г. от William Halsted мастектомия до по-консервативно в лицето на различни органосъхраняващи операции при подходящи пациенти [270, 272, 552]. От началото на 40-те години на XX^{-ти} век постепенно като алтернатива на радикалната мастектомия на Halsted започва да се налага **модифицираната радикална мастектомия**, въведена първоначално от Richard Handley (1954), който запазва двата гръдни мускула и добавя биопсия на парастернални лимфни възли [273]. По-късно Patey и Dyson намаляват оперативния обем, като запазват *m.pectoralis major*, а Auchincloss, Scanlon и Madden запазват и *m.pectoralis minor* [376, 443]. Всички те докладват данни от сравнителни анализи между извършените от тях мастектомии и радикалната мастектомия по Halsted без установима статистически значима разлика в ОП и ЛР.

- **Тоталната (обикновена) мастектомия** намира приложение при болни с ЛР след операции, запазващи гърдата с аксиларна лимфна дисекция (АЛД), филоидни тумори и пациенти с унифокален или множествен ДКИС и ЛКИС. При нея същественото е, че се отстранява цялата гърда с тумора без да се извършва АЛД [326]. В случаите на МКГ се осъществява и като повторна операция поради ангажиране на резекционните линии от недиагностициран предоперативно множествен процес.

➤ **Мастектомиите със запазване на надлежащата кожа и ареоларния комплекс (субкутанны)** предоставят възможността за извършването на едномоментна реконструкция чрез протезиране със субмускулни импланти [78]. Съществуват съмнения относно онкологичната безопасност на мастектомията, запазваща кожа, поради липса на достатъчен брой рандомизирани контролирани проучвания при болни с МКГ. При този вид хирургичен подход практически се постига отстраняване на около 90% от жлезния паренхим. Ретроспективни проучвания с проследяване, вариращи от 35 до 70 месеца, не доказват различия в показателите за ЛР и ОП между пациенти, подложени на субкутанна мастектомия с реконструкция и тези с конвенционална мастектомия при пациенти с УФКГ [263, 388, 389]. Показани за извършването на такъв вид операция са болни в МФКГ/МЦКГ в ранен стадий без ангажиране на надлежащата кожа [459]. Sakurai et al (2013) докладват данни от свое проучване, в което демонстрират, че мастектомията със запазване на ареоларния комплекс може да се извърши при пациенти с МФКГ със същата онкологична сигурност, както и при болни с УФКГ без статистически значима разлика в 10-годишната ОП (83.6% vs. 89.5%, $p = 0.32$) [486].

- **Органосъхраняващи операции (ОСО)**

Множествените карциноми на млечната жлеза не се представлявали хирургичен интерес в миналото, когато като единствен хирургичен вариант в случая се е явявала мастектомията. Тази концепция е базирана на данни от ретроспективни проучвания, публикувани през 80-те и началото на 90-те години на XX^{-ти} век, които съобщават за по-високи нива на ЛР (между 23 и 40%) при жени, при които е извършена ОСО [344, 356, 568]. Тези постановки изхождат от ера, предшестваща оформянето на мултимодалния терапевтичен комплекс при РМЖ, включващ навлизането на подобрени образни методики като рутинна практика, прилагането на таргетни терапии, базирани на туморния субтип,

48

прецизирани лъчетерапевтични техники и подробен анализ на резекционните линии [252]. МКГ започват да трупат клинична значимост именно с въвеждането на ОСО при ранен РМЖ. Първите опити за запазване на млечната жлеза датират от 1914 г. в Берлин, когато Josef Hirshz прилага комбинацията от туморектомия, АЛД и апликация на радий за лечение. Тези опити са последвани от двата новатори в областта – Keynes и Vecless, а G. Crile (1971) въвежда туморектомия без АЛД и ЛЛ, когато не се опипват лимфни възли в аксилата. Принципите на консервативното хирургично лечение са напълно разработени от Umberto Veronesi (1986) и Galimberti. Основоположник на съвременното хирургично лечение в България е проф. Станко Киров [31].

Съгласно съвременните стандарти всички видове ОСО трябва да изпълняват следните условия: осигуряване на чисти резекционни граници, по-малко от 1% ниво на ЛР за 10-годишен период на проследяване и постигане на добри естетически резултати [402].

Оптималното хирургично поведение при МКГ все още продължава да бъде обект на дискусии. Понастоящем МФКГ и МЦКГ все още са считани от някои автори за контраиндикация за осъществяването на операции, запазващи гърдата [62, 394]. Доводите зад тази традиционна парадигма се основават на две предположения:

1) Очаквания по-висок риск за ЛР, тъй като се смята, че възможността за повече инвазивни огнища при МФКГ/МЦКГ е по-голяма, което от своя страна прави радиотерапията по-малко ефективна;

2) По-лошите козметични резултати, дължащи се на по-широка ексцизия, последвана от висока доза ЛЛ и фиброза.

Според Tan et al (2016) и Houvenaeghel (2016) пациентки с два или повече тумора в отделни квадранти на гърдата са показани единствено за извършване на съответен вид мастектомия, докато добре селектирани болни с МФКГ са подходящи кандидати за осъществяване на ОСО поради възможността за отстраняване на всички фокуси едноетапно чрез квадрантектomia [296, 521].

От хирургична гледа точка такава оперативна интервенция с чисти резекционни линии и приемливи естетични резултати може да бъде извършена, когато лезиите са достатъчно близко, за да бъдат резецирани едновременно в един препарат [418, 421, 497]. При наличие на позитивна резекционна линия след операция, съхраняваща гърдата, се налага обсъждане на допълнителна хирургична намеса (повторна ексцизия за постигане на негативни резекционни линии или тотална мастектомия).

При мултиплените карциноми от първостепенно значение за избора на хирургичен подход са локализацията и размерът на туморните огнища. Допълнителни фактори се явяват разстоянието им от ареолата, нейната големина, големината на гърдата, а също и степента на птоза. С навлизането на онкопластичните техники хирургичното поведение спрямо МФКГ и МЦКГ се променя [155, 166]. Приложението им в тези ситуации се оказва особено ценно, позволявайки постигането едновременно на чисти резекционни линии и задоволителен козметичен резултат [123, 441].

Мета-анализ на Losken et al (2014), сравняващ 3,165 различни по обем терапевтични мамопластики и 5,494 стандартни ОСО при УФКГ показва, че първата група хирургични подходи значително снижава нивата на позитивни резекционни линии и необходимостта от реексцизии [140, 367, 387]. Това е валидно и за групата на множествените карциноми според Bamford et al (2015) [109].

В медицинската литература не съществуват достатъчно проучвания, посочващи категорично предпочитаната хирургична стратегия при лечението на МКГ [167]. Публикуваните данни относно консервативните хирургични подходи включват силно лимитиран брой пациенти. Много от тях документират негативното влияние на множествените ракови фокуси върху прогнозата, свързано с по-високата честота на ЛР [152, 213, 505]. Редица автори откриват корелация между мултиплените карциноми и позитивния нодален статус, с което наблягат на по-агресивното им биологично поведение [101, 222, 469, 537].

Въпреки това в последните години се натрупват убедителни доказателства за приложимостта на ОСО като онкологично безопасна и козметично приемлива хирургична опция при строго селектирани пациенти с МФКГ, като се подчертава и obligатната роля на адювантната терапия. Контролът върху нивата на ЛР тенденциозно се подобрява, особено при хормон рецептор-позитивните карциноми. (прил. 12) [150, 152, 244, 282, 314, 317, 344, 356, 361, 373, 424, 426, 428, 568, 578, 583].

Yerushalmi et al (2012) публикуват резултати от мащабно изследване на 19 754 пациентки, в което не откриват статистически значими разлики по отношение на честотата на ЛР между групата на МКГ и УФКГ, независимо от вида на осъществената операция – 5,5 % срещу 4,6 % в групата с ОСО и 6,5% срещу 5,8% в тази на мастектомиите за 10-годишен период на проследяване [583]. В същото проучване авторите заключават, че най-подходящи за хирургия, съхраняваща гърдата, са болни на възраст между 50 и 69 г., с малки тумори и без наличието на екстензивна ин ситу компонента. До подобни изводи стигат Kadioğlu et al (2014) със съобщени подобни нива на ЛР (5,2%) между двете групи с мултиплен и единичен тумор [314].

В най-многочисленото налично ретроспективно проучване на Gentilini et al (2008) върху общо 476 пациентки с ОСО (МФКГ- n=421, МЦКГ- n=55) са публикувани данни за 5,1 % честота на ЛР за 5-годишен интервал на проследяване, сравними с тази при унифокалните случаи. Това доказва онкологичната безопасност на този хирургичен подход по отношение на локалния контрол, когато е налице адекватна ексцизия [244]. Това доказва, че сама по себе си мултифокалността не влошава клиничната прогноза [362].

В допълнение, не бива да се пренебрегва и ролята на неoadювантната терапия, която предоставя възможност за намаляване обема на тумора и по-нататъшно осъществяване на ОСО [105, 426].

По данни на проучването Z11102 на The American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG), обхващащо 198 пациентки с МКГ, извършването на

ОСО в тези случаи е изпълнимо и то с допустимо ниско ниво на конверсия към мастектомия (7,1%) [477]. Този процент е съвместим с публикуваните данни за конверсия при УФКГ, вариращи между 4 и 11 % [400]. Като рискови фактори в полза на конверсия към мастектомия са посочени освен резекционните линии и наличието на ДКИС, позитивният нодален статус и инвазивният лобуларен карцином, а в допълнение и туморният размер и HER2-статусът [268, 343, 425].

- **Хирургично аксиларно стадиране**

Нодалният статус е един от най-важните прогностични фактори при РМЖ, като това е валидно и в случаите на МКГ [391, 468, 507, 533].

- **Сентинелна лимфна биопсия**

СЛБ е минимално извазивна процедура за оценка на нодалния статус при болни с онкологични заболявания [323]. Като сентинелен се означава първият лимфен възел, засегнат от метастатичните клетки на първичния тумор. Развитието на СЛБ при РМЖ води началото си от John Wayne Cancer Institute през 1991 г. Първата статия, описваща маркирането на лимфния дренаж при РМЖ посредством мастило (“blue dye mapping”) е публикувана през 1994 г. от Guiliano et al [248]. Инжектирането на радиофармацевтици и интраоперативната детекция на сентинелни лимфни възли посредством гама-камера е въведено е описано от Krag et al [337].

В последните декади СЛБ постепенно измества АЛД като рутинен метод за хирургично аксиларно стадиране (прил. 13) [251].

Според International Consensus Conference on SLNB (Philadelphia, 2001) СЛБ е техника, индицирана за инвазивен КГ с диаметър до 3 см и клинично негативни аксиларни лимфни възли [371, 496]. Според някои проучвания СЛБ е противопоказана за МКГ поради високата честота на фалшиво-негативни резултати – прил. 14 [214, 341, 390, 434, 493, 536, 553].

Първоначално МФКГ и МЦКГ са считани като контраиндикация за СЛБ поради наложеното схващане, че различните точки от гърдата имат различен път на лимфен дренаж към различни сентинелни лимфни възли. Въпреки това много учени оспорват тази хипотеза с цел избягване на ненужна аксиларна лимфна дисекция при ранен РМЖ [340]. Те се осланят на съвсем нова теория, че сентинелните лимфни възли са представителни за цялата млечна жлеза, възприета като самостоятелна лимфна единица [255, 588].

Ferrari et al (2006) доказват акуратността на този метод при 31 пациенти с МФКГ/МЦКГ, като статусът на сентинелните лимфни възли коректно корелира с пълния аксиларен статус при 30 от 31 пациента [218]. Само при една болна с 2 негативни сентинелни лимфни възела е демонстриран позитивен лимфен възел от I-во ниво след извършената АЛД поради суспекция за скип-метастаза.

Според Madsen et al (2007) СЛБ е подходящ избор само при селектирана група с ранен МКГ и клинично негативни аксиларни лимфни възли [377]. Holwitt et al (2008) също доказват надеждността на метода с висока чувствителност и специфичност (съответно 93 и 100%) и ниво на фалшиво-негативен резултат 7%, съпоставими с тези при УФКГ [293].

2.3.7.2. Радиотерапия

Радиотерапията е най-ефективният метод за контрол на ЛР при инвазивните форми на РМЖ. Мултиплеността сама по себе си не представлява индикация за провеждането на ЛЛ след мастектомия, както и не променя дозовия режим и начин на приложение след ОСО. Някои автори обаче изтъкват необходимостта от различно терапевтично поведение поради потенциалния риск от ЛР, независимо от вида на оперативното лечение [520]. Oh JL et al (2006) доказват в свое изследване, че пациенти с МФКГ след неoadювантна терапия, при които е извършена мастектомия не се нуждаят от адювантно лъчелечение [426].

Според критериите на Groupe Européen de Curiethérapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology working group (GEC-ESTRO) пациенти с МЦКГ са контраиндицирани за провеждане на интраоперативна радиотерапия (ИОРТ). Същевременно болни с МФКГ теоретично могат успешно да бъдат лекувани с ИОРТ. Vidya et al (2004) изказват хипотезата, че **неиндентифицирани** предоперативно МФКГ или МЦКГ в останалите квадранти на гърдата са по-вероятно да останат стационарни за дълъг период от време и се характеризират с нисък риск от трансформация в клинично разпознаваеми тумори [545]. Поради липсата на достатъчно убедителни публикувани данни относно общата преживяемост и рецидив при тази субгрупа, само пациенти с ранен УФКГ трябва да се разглеждат като индицирани за ИОРТ [74, 75, 104, 334, 442, 502].

2.3.7.3. Системна лекарствена терапия

- **Неoadювантна терапия**

Неoadювантната терапия представлява системна терапия, провеждана преди момента на дефинитивно оперативно лечение. За разлика от адювантната терапия при неметастатичен РМЖ, прилагана с цел редуциране на риска от далечни метастази, неoadювантната терапия е насочена към възможността за “downstaging” на заболяването и извършването на ОСО. Тя позволява още и оценка на терапевтичния отговор към системна терапия [259, 322, 506]. В анализ на Huang et al (2005) върху 542 пациентки, лекувани с предоперативна ХТ, мастектомия и постоперативна радиотерапия е демонстрирано, че позитивният нодален статус, мултифокалността и лимфо-васкуларната инвазия се асоциират с по-високи нива на ЛР, въпреки проведеното комплексно лечение [304].

Проучване на Oh JI et al (2006) демонстрира, че пациенти с МКГ, провели неoadювантна терапия, имат сходни нива на локорегионален контрол и преживяемост без заболяване в сравнение с тези с УФКГ за 5-годишен период на проследяване без статистически значима разлика ($p=0.78$, $p=0.16$) и

еквивалентни нива на ОП (83% срещу 86%) [426]. Подчертава се, че всички пациенти, на които е извършена ОСО са били диагностицирани с МФКГ. Те заключават, че МФКГ не се явява самостоятелен предиктор на по-лоша прогноза.

- **Адювантна терапия**

Редица проучвания асоциират липсата на провеждане на адювантна при пациенти с МКГ с по-лоша ОП [468, 577]. Wolters et al (2013) демонстрират подобрене на показателите за преживяемост в групите УФКГ, МФКГ и МЦКГ при приложение на адювантна терапия в мултицентрично ретроспективно кохортно проучване върху 8 935 болни. Не се открива статистически значима разлика при сравнение на УФКГ с МФКГ ($p=0,542$) и УФКГ с МЦКГ ($p=0.282$) в общата преживяемост след приравняване по възраст, туморен размер, степен на диференциация и нодален статус. Не се открива и сигнификантна разлика между групите МКГ с мастектомия и ОСО с проведено ЛЛ ($p=0,71$).

2.3.8. Съвременни концепции и проблематика при МКГ

След направената литературна справка може да се обобщи, че МКГ се асоциират със значим брой агресивни фактори, включващи по-високи нива на засягане на аксиларните лимфни възли, по-висок риск от ЛР, по-висок риск от далечни метастази и по-неблагоприятна прогноза в сравнение с унифокалните [112, 122, 124, 416, 532, 533, 538, 577]. Brenin и Morrow (1999) демонстрират по-високо ниво на ангажиране на лимфните възли при МКГ в сравнение с УФКГ при едно и също Т-стадиране [130]. Rezo et al (2011) анализират 812 болни (141 с МКГ и 671 с УФКГ) и постановяват, че процентът на засягане на аксиларните лимфни възли при първата група в действителност е сигнификантно по-голяма (49,6% срещу 33,7%, $P=0.001$) [468]. Сходни данни получават и Weissenbacher et al (2010)– 51,7% срещу 41,7%, $P=0.0001$ [562]. В проучване на Fushimi et al (2018) са докладвани следните проценти за позитивен нодален статус в двете групи – 18,4% за МКГ срещу 16,9% УФКГ, като впечатление правят по-ниските стойности в сравнение с публикуваните данни от предишни изследвания [236].

Резултатите, отнасящи се до ОП при болни с МКГ, остават противоречиви в многобройните проведени изследвания: 8 от тях докладват за по-кратка преживяемост в сравнение с болни с УФКГ, докато 7 не намират сигнификантна разлика [317, 462]. Четири от проучванията съобщават за по-кратък период на преживяемост без рецидив, а 3 не откриват статистически значима разлика [102, 138, 321, 373, 562].

Moon et al (2013) проучват прогностичното влияние на множествеността в асоциация с различни молекулярни субтипове. Прогностичното значение има отношение към общата преживяемост, като е доказано, че пациентите с ТНКГ се характеризират с най-лоша прогноза. При тях е доказано още, че рискът от ангажиране на лимфните възли не е зависим от туморния размер, обратно на общоприетата концепция, че големината на тумора е пропорционална на риска от метастази в регионалните лимфни възли [397].

В проучване на Pedersen et al (2004) мултифокалността не упражнява самостоятелен ефект над ОП [446]. То потвърждава резултатите на Rakowsky et al (1992) за липсата на влияние на МФКГ върху продължителността на преживяемостта, свободна от заболяване [462]. Vlastos et al (2000) сравнява две кохорти от пациенти с ранен РМЖ (унифокални и мултицентрични) и не открива сигнификантна разлика по отношение на 10-годишната ОП – съответно 84% за първата група и 83% за втората ($p=0,49$) [556]. Katz et al (2001) достигат до извода, че пациенти с повече от един фокус на заболяването в гърдата на разстояние на повече от 4 см се характеризират с по-високо ниво на локо-регионални метастази от тези с УФКГ [321].

Трябва да се отбележи, че литературата се сблъсква с трудното отдиференциране на двете понятия „мултифокалност“ и „мултицентричност“ поради различни дефиниции, което резултира в противоречиви данни относно прогностичното им влияние [102, 369, 386, 392, 556]. Не биват да се пренебрегват и различните статистически методи, приложени за определяне на прогностичното влияние на мултиплеността при РМЖ – при използване на

унивариационния метод на Kaplan-Meier не се взимат под внимание останалите прогностични фактори, както е при Cox-мултивариационния анализ.

Някои от тези научни разработки разделят МФКФ и МЦКГ в две отделни групи в своя сравнителен анализ и откриват, че всъщност МЦКГ се асоциират с по-лоша прогноза, по-висока честота на рецидив, по-млада възраст на заболялите (<50 години), лимфо-васкуларна инвазия, акцентирайки върху по-агресивната природа на МЦКГ в сравнение с МФКГ [316].

2.4. Изводи от направения литературен обзор

Както показва литературната справка, прогностичното влияние на множествеността на раковия процес при карцином на гърдата е трудно оценен фактор. Това се дължи на няколко компонента, първият от които е липсата на единна терминология, дефинираща мултиплените карциноми на млечната жлеза. Много авторитетни проучвания доказват, че наличието на повече от един раков фокус е фактор, оказващ негативно влияние върху общата преживяемост и тази, свободна от далечно метастазиране и рецидив на заболяването. Това от своя страна демонстрира различната биология, клиничко-патологични характеристики и прогноза на мултифокалните и мултицентричните карциноми в сравнение с унифокалните.

Хетерогенността на заболяването предполага диференциран терапевтичен подход, различаващ се при определени групи болни от стандартно прилаганото лечение за инвазивните форми на РМЖ. Дискутабилна остава темата за избор на оптимален хирургичен подход при болни с МКГ с оформяне на полюсни мнения относно мястото на приложение на ОСО в тези случаи. Съвременното комплексно терапевтично поведение е насочено към изграждането на индивидуален подход, базиран на внедряването на усъвършенствани образни модалности, клиничко-патологични и мултигенни прогностични системи. По този начин се гарантира по-високо качество на живот за пациентите с МКГ

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

3.1. Цел

Цел: Въз основа на получени дългосрочни резултати след хирургично и комплексно лечение да се оцени прогностичното влияние на мултифокалността и мултицентричността върху показателите за преживяемост при болни с множествени карциноми на гърдата.

3.2. Задачи

За постигане на поставената цел се изпълниха следните задачи:

1. Да се изследват клиничко-патологичните характеристики на пациенти с МКГ.
2. Да се проследят и анализират дългосрочните клинични резултати (5 и 10-годишна обща и свободна от далечно метастазиране и рецидив преживяемост) при болни с МКГ.
3. Да се сравнят резултатите за 5 и 10-годишна обща и свободна от далечно метастазиране и рецидив преживяемост при болни с МКГ с получените такива при кохорта от болни с УФКГ.
4. Да се сравнят получените резултати за 5 и 10-годишна обща и свободна от далечно метастазиране и рецидив преживяемост между двете групи болни (с МКГ и УФКГ) въз основа на проведеното оперативно лечение – мастектомия или органосъхраняваща операция.
5. Да се обособят фактори с най-голямо прогностично значение при болни с МКГ.
6. Да се предложи диагностично-терапевтичен алгоритъм на поведение при болни с МКГ.

4. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

4.1. Материал

За период от десет години (месец март 2009 г. – месец март 2019 г.) в Клиниката по Хирургия към Катедрата по Гастроентерология на УМБАЛ “Царица Йоанна” бяха лекувани 702 жени с РМЖ. При 17 от тях в момента на диагностиране на заболяването бяха открити метастази в далечни органи, поради което бяха изключени от изследването. От останалите 685 болни 513 бяха диагностицирани с унифокален карцином на гърдата.

Обект на настоящия дисертационен труд са 172 случая с доказан множествен карцином на гърдата (включващ мултифокален и мултицентричен).

При пациентките бяха изследвани следните показатели:

- Демографско разпределение;
- Професионална заетост;
- Индекс на телесна маса (ВМІ);
- Менопаузален статус;
- Възраст на настъпване на менархе и менопауза;
- Възраст на първо раждане и продължителност на кърмене;
- Брой раждания;
- Фамилна обремененост за РМЖ;
- Продължителност на болничния престой;
- Вид на оперативното лечение;
- Клинични и хистопатологични характеристики на тумора;
- Брой лезионни огнища и тяхната локализация;
- Нива на експресия на андрогенния рецептор при групата с тройно-негативен карцином;
- Честота и спектър на РІКЗСА-мутациите;
- Стойности на туморните маркери СА15-3 и СЕА;

- Наличие на синхронен или метахронен карцином на контралатералната гърда;
- Видове проведено комплексно лечение;
- Оценка на естетичния ефект при болни с ОСО и субкутанни мастектомии с едномоментно протезиране;
- Показатели за преживяемост;
- Нива на локален рецидив и леталитет;

Въз основа на основния критерий за множественост на процеса се обособиха две главни групи:

- Група I – пациентки с две или повече лезии в едната млечна жлеза – група на множествените инвазивни или неинвазивни карциноми на гърдата (n=172);
- Група II – пациентки с единично огнище на инвазивен или ин ситу карцином – група на унифокалните карциноми на гърдата (n=513);

Група I се подраздели на следните две подгрупи:

- Подгрупа IA – подгрупа на пациентки с мултифокален карцином на гърдата (n=120);
- Подгрупа IB - подгрупа на пациентки с мултицентричен карцином на гърдата (n=52);

Според използвани критерии за хистопатологични и молекулярни характеристики, избора на хирургичен подход (ОСО или мастектомия) и вида на адювантната терапия се оформиха допълнителни подгрупи.

За стадиране на заболяването е използвана TNM-системата (7-ма ревизия, 2010 г.) и критериите на American Joint Committee on Cancer (AJCC) [201]. За получаване на данни относно времето, свободно от ЛР, далечно метастазиране и ОП са използвани предварително заложенa програма за контролни прегледи, телефонни интервюта и официални данни от Националния раков регистър и ЕСГРАОН.

4.2. Методи

4.2.1. Клинични, параклинични и инструментални изследвания

За акуратно диагностициране на заболяването, изготвяне на най-подходящо терапевтично поведение, избор и провеждане на оперативно лечение, назначаване и приложение на лъчелечение, както и системна терапия, проследяване в ранен следоперативен период, както и за интервал от 5 и 10 години, с помощта на мултидисциплинарен екип се състави протокол, включващ следните стъпки:

Предоперативен диагностичен алгоритъм

- **Анамнестични данни:** чрез тях се получи информация за възрастта и здравния статус на болните, давността на заболяването, вида и продължителността на оплакванията, предшестващи профилактични прегледи, фамилната обремененост, родственици с онкологични заболявания, менопаузалния статус, употребата на хормон-заместителна терапия, наличие или липса на раждане и кърмене, предшестващи оперативни интервенции и проведено лечение. Уточнени бяха допълнителни рискови и протективни фактори, придружаващи заболявания. Изиска се представяне на всякаква налична медицинска документация, а в някои от случаите на предходни биопсични изследвания с insuficientно описание – ревизия от висококвалифициран патолог.
- **Клиничен преглед:** чрез физикалното изследване се установиха визуални патологични изменения и степен на асиметрия между двете гърди, локализация, плътност, подвижност и големина на туморния процес, наличие на повече от една формация и разстоянието между тях, отношение спрямо околните тъкани и надлежащата кожа, нодален аксиларен, парастернален, суб- и супраклавикуларен статус, наличие на патологична секреция от зърното. Чрез последователното изпълнение на физикалния преглед се достигна до оформяне на клиничен стадий по TNM-класификацията.

- **Параклични изследвания:** на всички болни са извършени стандартни лабораторни изследвания на пълна кръвна картина, биохимия, йонограма, коагулационен статус и при наличие на придружаващи заболявания – необходимите допълнителни изследвания. Задължително се проведе измерване нивата на туморни маркери СА15-3 и СЕА като инициална стойност за сравнение предоперативно и в хода на проследяване на заболяването, както и преди и след провеждане на неoadювантна терапия.
- **Инструментални изследвания – извършени пред-, интра- и постоперативно.**

- ◆ **Образни методи**

- **Рентгенография на бял дроб и сърце** – част от рутинния набор изследвания при хоспитализация на пациентите;
- **Мамография** – при жени >40-годишна възраст за диагностициране на заболяването;
- **Ехография на млечни жлези** – нативна и с Доплер - за диагностициране на заболяването и проследяване. В случаи на непалпируеми лезии – интраоперативно приложение;
- **Абдоминална ехография** – за стадиране на заболяването и проследяване;
- **КТ** - нативна или с контраст – за стадиране на заболяването, проследяване и оценка на терапевтичния отговор след проведена неoadювантна терапия;
- **ЯМР** – нативен или с контрастна материя – за прецизиране в трудни диагностични случаи, в случаите на суспекция за множественост на процеса, за описание на разстоянието между отделните фокуси, за прецизиране на разстоянието между туморния процес и гръдната стена и/или ареолата; при пациентки след протезиране с гръдни импланти, при болни с

висок риск при наличие на фамилна обремененост, свързана с BRCA-мутации; за проследяване;

- **ПЕТ-КТ** – за стадиране на заболяването и оценка на терапевтичния отговор, за проследяване;
- **Сингъл фотон-емисионна компютърна томография (СПЕКТ)** - за предоперативно маркиране и интраоперативна детекция на сентинелни лимфни възли чрез GAMA PROBE-камера при болни със суспекция за ангажиране на аксиларните лимфни възли;

◆ Биопсични методи

- **ТАБ** – рутинна предоперативна неинвазивна биопсия, извършена самостоятелно или под ехографски контрол.
- **Дебелоиглена (tru-cut) биопсия** – под локална анестезия с Лидокаин 1% извършена самостоятелно или под ехографски контрол.
- **Ексцизионна биопсия** - под локална с Lidocain 1%, венозна или обща анестезия.
- **Инцизионна биопсия** - под локална с Lidocain 1%, венозна или обща;.

◆ Патоморфологични и имунохистохимични изследвания

- Цитологичен резултат от ТАБ за предоперативна диагноза;
- Хистологичен резултат от дебелоиглена биопсия за предоперативна диагноза;
- Спешно хистологично изследване (гефрир) за интраоперативна диагноза и траен хистологичен препарат по критериите на хистопатологичните класификации на M. J. Silverstein и Bloom-Richardson със светлинна микроскопия – оцветяване с хематоксилин-еозин (HE);
- Имунохистохимично DAB chromogen изследване на естроген, прогестерон рецептори и HER 2 (CISH, FISH).

◆ Генетични изследвания

- Сепарираната по време на биопсичните изследвания тъканна проба послужи изследване на мутационен статус. Тъканите се фиксираха в разтвор на водна

основа RNAlater (RNA Stabilization Solution for Tissue). По този начин бяха транспортирани и съхранени в създадената съвместно със специалистите от Центъра по молекулярна медицина биобанка за карцином на гърдата на -80°C . Същите проби послужиха за разработването и провеждането на 5 научни проекта от конкурсите „Грант“ и „Млад изследовател“ – МУ-София, финансирани от Съвета по медицинска наука в съответствие с темата на дисертационния труд. Един от тях бе насочен към оценка на експресионния анализ на адрогеновия рецептор чрез обратна транскриптаза с помощта на The High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit, а друг се състоеше в осъществяване на молекулярно-генетичен анализ за носителство на PIK3CA-мутации при строго спазвайки посочените в протокола указания.

4.2.2. Оперативни методи

- **Органосъхраняващи операции (ОСО) – лъмпектомии и квадрантектомии с последваща пластика с ламба от съседни тъкани;**
- **Органосъхраняващи операции с едновременно приложение на интраоперативна радиотерапия (ИОРТ) при болни с ранен УФКГ – с помощта на системата INTRABEAM® (Carl Zeiss Surgical GmbH, Oberkochen, Germany), която използва еднократна висока доза нискоенергийни X-лъчи (max 50kV), приложени в туморното ложе веднага след хирургичното отстраняване на тумора.**
- **Мастектомии – тотална (обикновена) мастектомия, субкутанна мастектомия с едномоментно протезиране (едностранна или двустранна) и модифицирана радикална мастектомия (едностранна или двустранна).**
- **Отложени реконструктивни операции след проведена комплексна адювантна терапия [79];**
- **Аксиларна лимфна дисекция и сентинелна биопсия на лимфни възли след извършено СПЕКТ-изследване и идентификация с GAMA PROBE-камера.**

4.2.3. Клинично наблюдение, поведение след изписване от лечебното заведение и дългосрочно проследяване на пациентите

➤ Избор на терапевтична стратегия и назначаване на най-подходящо постоперативно лечение

Дефинитивният хистологичен резултат поставя окончателната диагноза и патологичния стадий на заболяването, въз основа на който мултидисциплинарен екип от хирург, патолог, специалист по образна диагностика, лъчетерапевт и медицински онколог назначават адекватна адювантна терапия. Израз на това решение под формата на документ е протоколът от състоялата се Онкологична комисия, съдържащ подписите на всеки участник от екипа. Заедно с епикризата и хистологичния резултат те се връчват на пациента, като се разясняват подробно елементите на хистологичния резултат, тяхното значение, необходимостта, вида и последователността на назначеното последващо лечение.

➤ Проследяване на пациентите

Целта на дългосрочното проследяване на болните е:

- ✓ Да идентифицира ранен ЛР, метастази в далечни органи или контралатерален карцином;
- ✓ Да оцени и третира проблеми, свързани с проведената терапия (менопаузални симптоми, остеопороза, вторичен карцином);
- ✓ Да мотивира пациенти за продължаване на ендокринната терапия;
- ✓ Да оцени качеството на живот у болните и възможности за неговото подобряване;
- ✓ Да осигури психологичен комфорт у пациентите с оглед социална интеграция и завръщането им към нормален начин на живот след РМЖ;

Не съществува унифициран стандартизиран протокол за алгоритъм за проследяване на пациентите с РМЖ, но базирано на дългогодишния опит в лечението и наблюдението на болни, в Клиниката се създаде следният такъв:

-На 1-ви месец след операцията – контролен преглед за оценка на локалния статус на раната – естетичен резултат (особено за болни, при които е била извършена ИОРТ), наличие на постоперативни усложнения, първично зарастване на оперативния цикатрикс, функционален капацитет на ипсилатералния горен крайник, наличие на лимфедем, състояние на контралатералната гърда, наличие на субективни оплаквания (парестезии, болка, лимитиране на движението);

-На 3-ти месец – към физикалното изследване се добавят контролна ехография на млечни жлези, изследване на туморни маркери (СА15-3, СЕА), оценка от проведеното адювантно лечение;

-На 6-ти месец, 1 година след операцията, през 6 месеца задължително до 5 години, а след това ежегодно - клиничен преглед, образни изследвания, включващи освен ехография на млечни жлези и рентгенография на бял дроб и сърце, абдоминална ехография, сцинтиграфия на кости, кръвни изследвания (стандартни лабораторни показатели + туморни маркери). Като изключително информативен и съвкупен метод за цялостно изследване, ние се осланяме на ПЕТ/КТ за ежегодно проследяване, рестадиране и оценка на осъщественото лечение.

Обобщено тези стъпки са показани на табл.1.

Табл.1. Алгоритъм за проследяване хода на заболяването при болни с РМЖ

Контролни изследвания	Интервал на извършване
Анамнеза, клиничен преглед	На всеки 3 месеца през първите 2 години, след това на всеки 6 за следващите 3 и ежегодно след 5-тата година
Физикално самоизследване	Всеки месец
Мамография	Ежегодно
Ехография на млечни жлези	Първоначално – 3-ти и 6-ти месец, след това ежегодно
Абдоминална ехография и рентгенография на бял дроб и сърце	На всеки 6 месеца

ПЕТ/КТ и при необходимост сцинтиграфия на кости	Ежегодно
ЯМР на млечни жлези	При суспекция от другите образни изследвания за локален рецидив; при пациентки след протезиране
Кръвни изследвания и туморни маркери	Първоначално – 3-ти и 6-ти месец, след това на 6 месеца
Гинекологичен статус	Препоръчан регулярен гинекологичне статус, особено при пациенти на терапия с Тамоксифен

4.3. Статистически методи

Избраното критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от α . За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 17.0.1.

Бяха приложени следните методи:

1. Дескриптивна статистика

- средна аритметична (Mean), медиана (Median) – за оценка на централната тенденция;
- стандартно отклонение (SD) – за оценка на разсейването;
- честотни таблици - *абсолютни честоти* – броят на единиците в отделно взета група; *относителни честоти* – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в съвкупността;

2. Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's Exact Test) – при изследване на зависимост между описателни данни с две или повече категории. Тестовете се основават на кръстосана таблица (таблица на спрегнатост).

3. Рангов корелационен коефициент на Спирмън (Spearman's rho) – при рангови данни или в случаите когато формата на честотните разпределения на изследваните променливи е различна от формата на нормалното разпределение.

4. Метод на Kaplan Meier (криви на преживяемост) – анализ на вероятността за преживяемост във всяка конкретна точка от времето на проследяване.

5. Log Rank Test – тест за сравняване на кривите на преживяемост между две и повече независими групи.

5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

5.1. Демографско разпределение

Като предмет на настоящия научен труд бяха анализирани общо 685 пациентки с РМЖ. От тях диагнози МФКГ (n=120, 17,51%) и МЦКГ (n=52, 7,59%) бяха поставени на 172 жени, което означава, че изчислената честота на МКГ общо е 25,1%, което корелира с цитираните литературни данни от направения обзор и в частност – с най-голямо приближение до резултатите от анализа на Lynch et al - 24% [372].

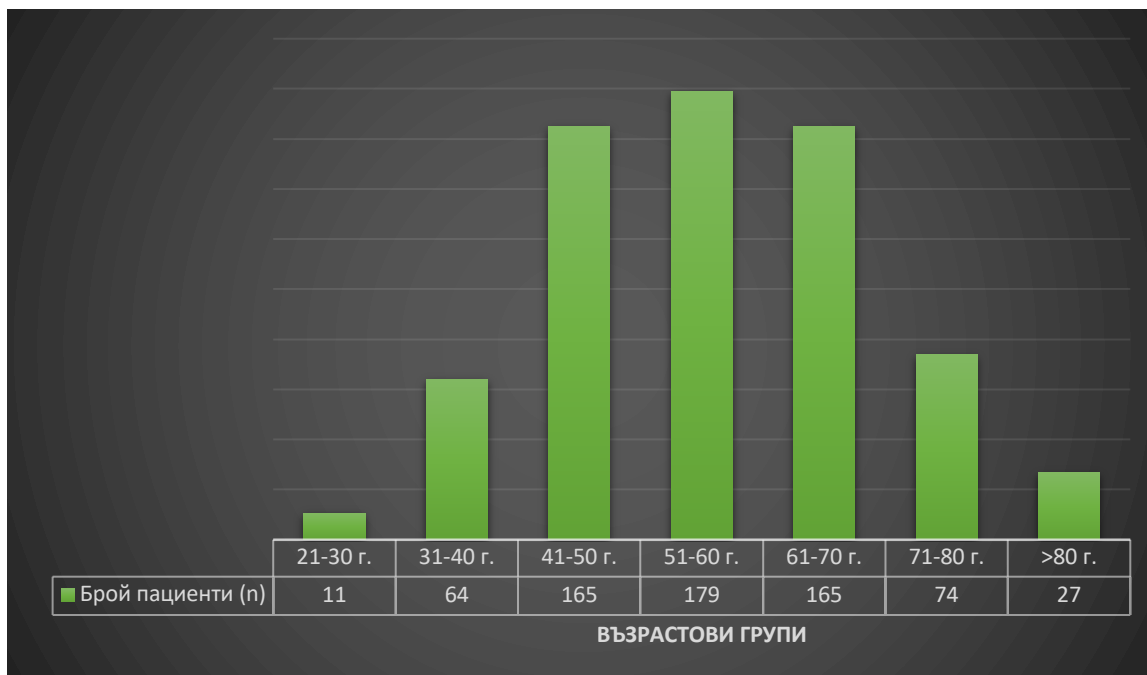
Изследвани бяха следните демографски характеристики:

✓ Възраст

Средната изчислена възраст за всички пациенти е 56,5 години, като за групата на унифокалните е 57,6 години, а за тази на множествените – 53,6 години. Тези резултати съвпадат с докладваните до момента от авторитетни източници относно по-младата възраст на заболяемост при МКГ в сравнение с УФКГ [372]. Най-многобройният литературен източник – анализът на Yerushalmi et al (2008) върху 25 320 болни с КГ (23 766 с УФКГ и 1 554 с МКГ) докладва данни за средна възраст в първата група 59 години и 56 години за втората [583]. Подобни резултати са публикувани и от Weissenbacher et al (2010) – 57,4 години за УФКГ и 54 години за МКГ при изследвани 576 болни (288 с УФКГ и 288 с МКГ) [562].

Най-младата пациентката с УФКГ е на възраст 24 години, а най-възрастната – на 103 години. В група на МКГ, най-младата пациентка е също на 24 години, а най-възрастната – на 84 години.

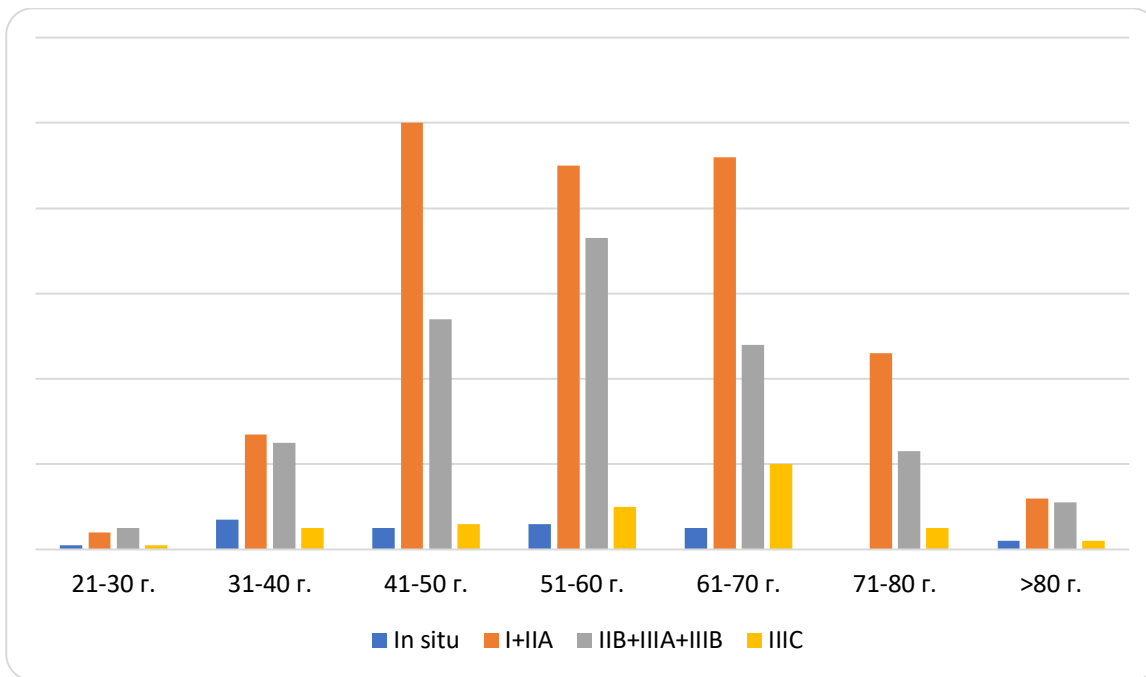
Разпределението на всички болни по възрастови групи е изобразено на фиг. 1.



Фиг. 1. Разпределение на всички болни (n=685) по възрастови групи

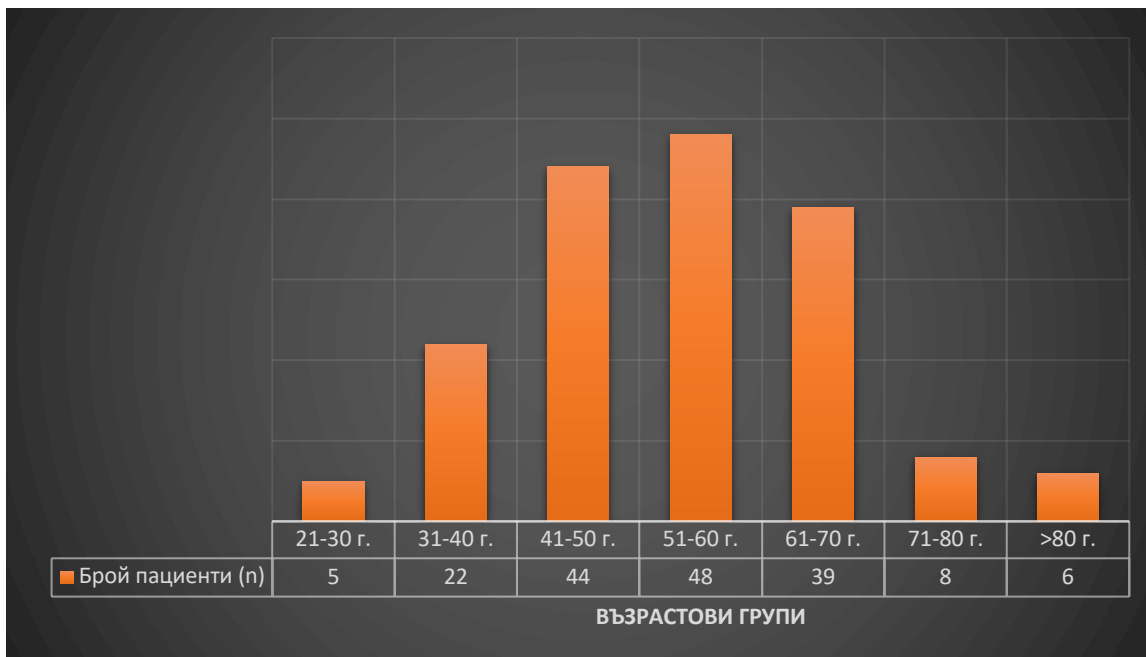
Най-голям е броят на пациентите в групата болни с възрастов интервал 51-60 години – 179 пациенти (26,1%).

На фиг. 2 е посочено групирането на болните по възраст и стадий.



Фиг. 2. Разпределение на болните (n=685) по възраст спрямо стадия на заболяването

Конкретно в групата на пациенти с МКГ разпределението е дадено на фиг. 3.



Фиг. 3. Разпределение на болни с МКГ (n=172) по възрастови групи.

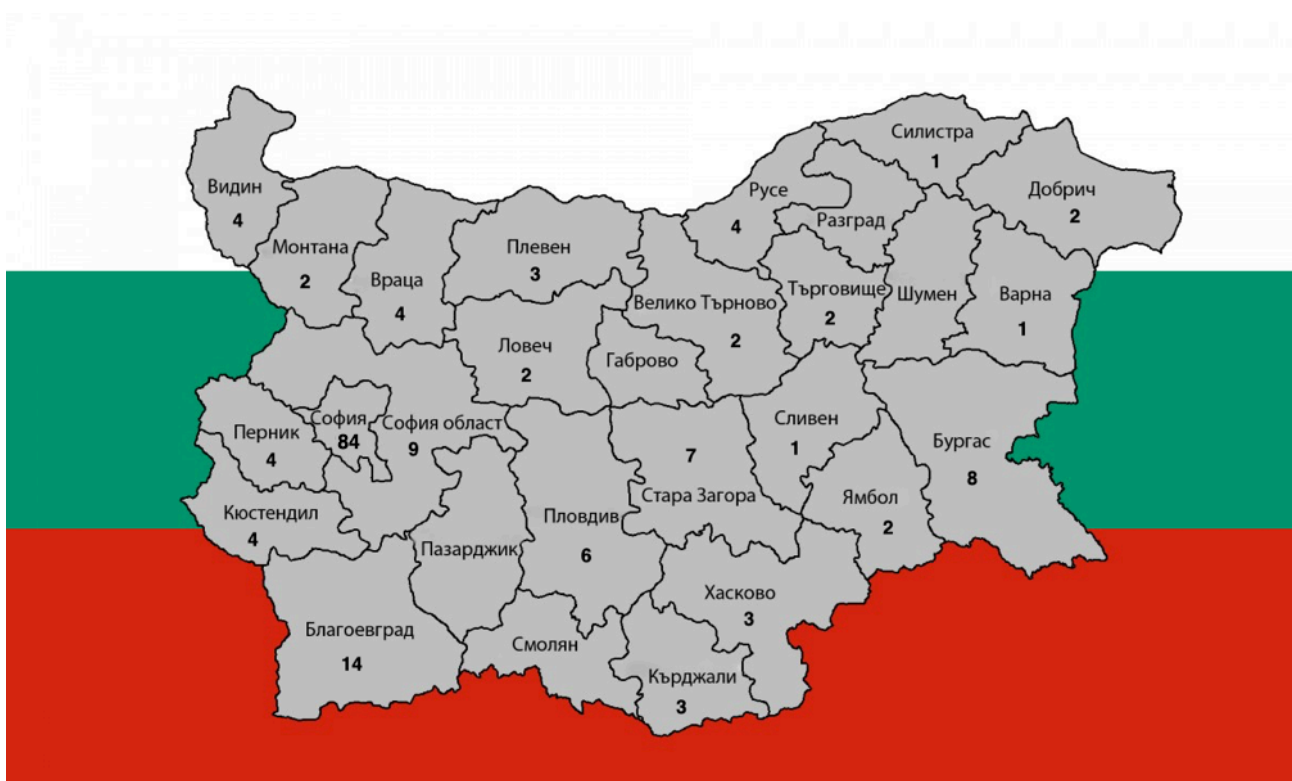
Видно е, че пикът на заболяването следва тенденцията да се съсредоточи във възрастовата група 51-60 години (n=48) – 27,9%, с което следва тенденцията на възрастово разпределение както при унифокалните. По данни на Националния раков регистър за 2014 г. най-големият брой на новодиагностицирани случаи на РМЖ попадат в групата 60-70 години – 1117 болни от 3830 новодиагностицирани за годината, следвани от групата 50-60 години (889 случая), а за 2015 г. – 1130 от 3988 нови случая са на възраст 60-70 години и 828 болни - на възраст 50-60 години.

Най-малко пациенти 2,9 % (n=5) попадат в най-младата възрастова група до 30-годишна възраст. Следва постепенно увеличаване на броя заболявания в следващите декади с Гаусово разпределение и отново намаляване на броя болни в старческа възраст, съответно – 8 пациенти (4,65%) в интервала 71-80 години и 6 пациенти (3,48%) на възраст над 80 години.

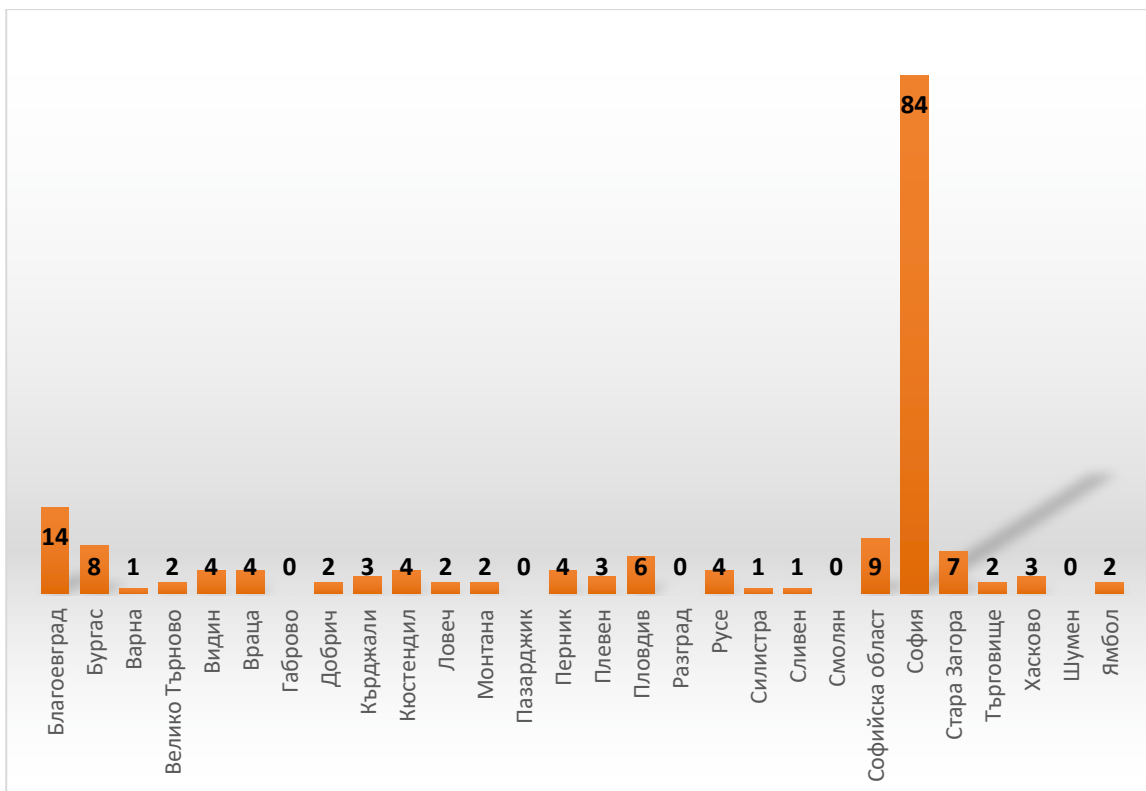
Получените данни за възрастово разпределение на заболяването корелират с цитираните от големи международни проучвания – Neri et al (2015) демонстрират най-голяма честота на заболяването в интервала 40-60 години (37,8 %) с постепенен спад в следващите възрастови интервали и най-малобройно разпределение в групите под 40 год и над 80 години [416]. До подобни резултати достигат и Joergensen et al в проучване, обхващащо 7024 пациентки с РМЖ, от които 945 са диагностицирани с МКГ. Най-голяма заболеваемост е наблюдавана във възрастовата група 50-59 г. – 313 болни или 33% [310].

✓ По населено място

По отношение градско спрямо селско население пациентите се разпределят по следния начин: 94,8% (n=163) градско срещу 5,2% (n=9) селско. Доминиращият процент на разпределение в градски условия на живот следва общоприетата валидна тенденция за по-висока онкологична заболеваемост на градското население. Посочените резултати са представени на фиг. 4 и фиг. 5.



Фиг. 4. Разпределение на пациентите с МКГ (n=172) по населено място



Фиг. 5. Разпределение на пациентите с МКГ (n=172) по населено място

Видима е драстичната разлика в заболяемостта на отделните област и столицата, която се откроява значимо от останалите големи областни градове. Тези особености в урбанизацията на населението се вземат в съображение при обособяването на т.нар. „градски начин на живот“ като отделен рисков фактор.

✓ **Професионална заетост и ниво на образование**

Многобройни са проучванията до момента, целящи да определят ролята на професионалната заетост като рисков фактор за развитието на РМЖ. Съществуват значителен брой изследвания, в които по-високият социално-икономически статус се асоциира с по-висок риск от заболяемост, което има тясна връзка с нивото на образование и кариерното развитие на жените [325].

В проведеното от нас проучване установихме най-висок дял на професионална заетост сред пациентките с МКГ във финансовата и счетоводна сфера – 29,1% (n=50). След тях с най-висока честота се нареждат медицинските специалисти – 15,1 % (n=26), като от тях над половината са лекари (n=14, 53,8%), а по-равно са медицинските сестри и санитарките – 23,1% (n=6). Еднакъв е процентът на учителките и жените, работещи в правния сектор – 15,1%, n=13. Шивачките се равняват на 5,8% (n=10), точно колкото е и процентът на безработните в изследвания контингент, а също и на съвкупната графа с единични представителки на някои професии (готвачка, проектантка, камериерка, уредник галерия, човешки ресурси и др). Толкова е и броят на безработните, а най-малочислена е групата на учащите с представител от една студентка (0,6%). Към момента на поставяне на диагнозата 22,7 % от жените са били нетрудоспособни поради пенсионна възраст.

Нашите резултати потвърждават данните за висока честота на заболяването при медицинските работници и учителките, публикувани от голям брой проучвания [265, 333, 403, 474, 586].

От направения анализ може аналогично да се съди и за степента на образование на болните и значително по-многобройното представителство на пациентки, придобили висше образование. Голям брой научни съобщения в

литературата по този въпрос постановяват, че нивото на образование се намира в позитивна асоциация с риска от РМЖ [289, 307, 522]. Hussain et al (2007) акцентират върху по-голямата преживяемост при по-високообразованите пациентки. Според нашите наблюдения нивото на образование има решаващо значение по отношение възприемането и вникването в естеството и характера на болестта, необходимостта и вида на назначеното лечение, както и за obligатната роля на редовното проследяване.

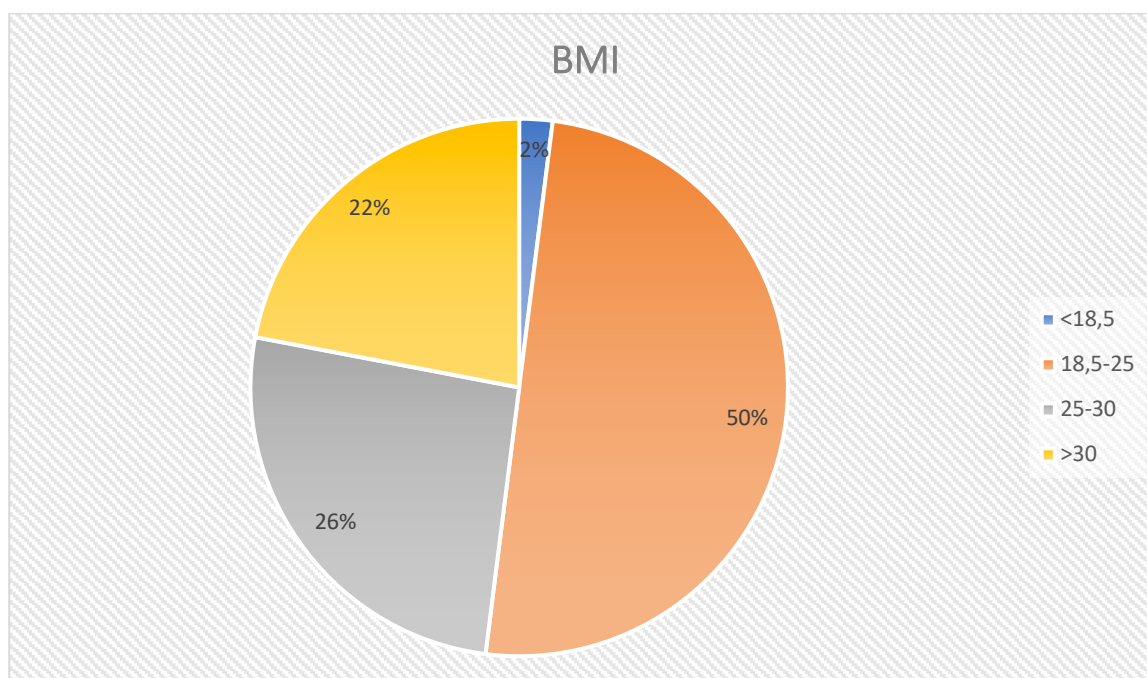
В литературната справка не открихме информация за анализ на тези социоекономически елементи при болни с мултиплен карцином на гърдата.

5.2. Клинико-диагностични характеристики

✓ Телесно тегло

Както е известно до момента, многобройни проучвания върху наднорменото тегло и обезитета са доказали категоричната им връзка с повишения риск от заболяемост от различни форми на злокачествено новообразувание, в т.ч. и РМЖ [260 261, 465, 500, 559].

Нашите резултати сочат, че 50 % от жените са с нормално тегло ($BMI=18,5-25$), 26 % са с наднормено тегло ($BMI=25-30$), с обезитет са 22 % ($BMI>30$, най-висок измерен - 49,9) и само 2 % от пациентките са с поднормено тегло ($BMI<18,5$, най-нисък измерен – 18,3) – фиг. 6.



Фиг. 6. Разпределението на болните с МКГ (n=172) по BMI-категории

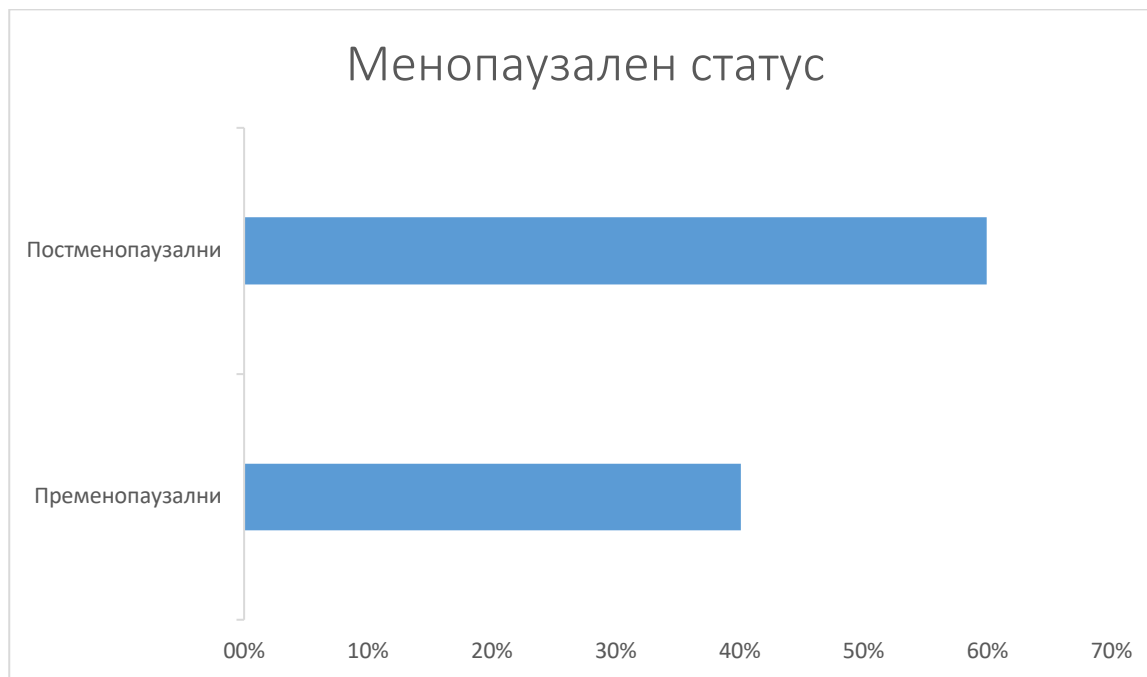
Това демонстрира, че в изследваната популационна извадка BMI не се явява категоричен фактор, с който може да се асоциира повишената заболеваемост от МКГ. Данните за комплексната асоциация между obesity и РМЖ могат да бъдат обяснени с изследването на Rose et al (2010), в което ключова роля заема менопаузалният статус [475]. Пременопаузално е доказано, че нивото на затлъстяване е в обратнопропорционална зависимост от риска за развитие на РМЖ, което сочи протективна роля, докато при постменопаузални жени, в частност по-възрастни, се явява строго позитивна корелация.

✓ Менопаузален статус

Добре известно е, че наред с големината на тумора, нодалния статус, хистологичния грейд, рецепторния статус, възрастта и менопаузалният статус се счита за подробно проучен прогностичен фактор за общата преживяемост при пациенти с РМЖ [108, 204, 230, 237, 339, 463].

Към момента на поставяне на диагнозата в изследвания от нас контингент 69 жени са били пременопаузални (40,1%), а при 103 вече е била настъпила менопауза (59,9%), като резултатите потвърждават генералната тенденция за по-

големия риск при жените в менопауза в корелация със съобщените от Националния раков регистър статистически данни за увеличаване на заболяемостта от РМЖ с напредване на възрастта след 35 години и достига своя пик при 65-69 годишните, т.е. в менопаузална възраст. (214,2 на 100 000 жени) фиг. 7.



Фиг. 7. Разпределение на болните с МКГ (n=172) въз основа на менопаузалния им статус

Влиянието на менопаузалното състояние на жената върху МКГ в частност е инсуфициентно проучено.

Данните ни се доближават до цитираните от Weissenbacher et al (2010) за по-голям брой на болни в постменопаузална възраст – n=150 (52,1%), отколкото в пременопаузална – n=138 (47,9%), следвайки тенденцията на разпределение както при УФКГ [562]. Wolters et al (2013) също получават подобни данни за преобладаване на постменопаузални пациентки в изследваната от тях извадка, но посочват статистически значимия по-висок процент (Pearson, $p < 0.001$) на пременопаузални болни при МФКГ и МЦКГ в сравнение с УФКГ – респективно 26.6 % и 24.8 % срещу 20.6 % [577].

✓ **Възраст на настъпване на менархето и менопаузата**

Възрастта на настъпване на менархето и менопаузата маркират периодите на стартиране и затихване на яйчниковата активност, отговорна за репродуктивните функции. Известно е, че ранното менархе и късната менопауза се считат за известни рискови фактори в етиологията на РМЖ [131, 298, 324, 345].

В изследваната от нас популация с жени с МКГ средната възраст на настъпване на менархе се равнява на 13,2 години (9-16), на менопауза – 49,9 (30-60). Установи се, че рискът за развитие на РМЖ е най-малък при болни с настъпило менархе след 15-годишна възраст, които съставляват 2,04% от изследваната популация, което съответства на данните, публикувани от Vodicoat et al (2014) [121]. Изчислена е и средната продължителност на интервала между тях – 36,6 години (18-48). Тези данни съответстват в най-голяма степен с публикуваните от мащабния метаанализ на Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer на 117 епидемиологични проучвания върху общо 118 964 пациентки с РМЖ [164].

✓ **Възраст на първо раждане и продължителност на кърмене**

Както беше посочено в направения литературен обзор, съществува обратнопропорционална връзка между риска от развитие на РМЖ и възрастта на първо раждане, а също и продължителността на кърмене. Възраст на първо раждане и продължителност на кърмене

Изчислената от нас средна възраст на първо раждане в групата на пациентки с МКГ е 25,5 (18-41), като процентът на жени, родили след 20-годишна възраст значително доминира над този на жени, родили преди двадесетата си годишнина – 85% срещу 15%, което е в подкрепа на твърдението за съществуваща корелация между възраст на по-късно раждане и риск от РМЖ. Средният интервал на продължителност на кърменето е 7,2 месеца (1-20), което се явява сравнително къс период за упражняване на протективния ефект на кърменето.

✓ **Брой раждания**

Както ранната възраст, така и броят на ражданията се намира в обратна зависимост от риска от развитие на РМЖ, както е известно от многобройни публикации до момента [409].

Средният брой раждания в изследваната от нас популация се равнява на 1,35, като с най-голям процент се отличава броят на ражданията на 2 деца – 47%, докато най-нисък процент се пада на ражданията на повече от 2 деца – 1,75%, което е в съответствие с посочената доказана тенденция в световен мащаб.

✓ **Фамилна обремененост**

Фамилната обремененост представлява утвърден рисков фактор с двойно повишен риск за развитието на болестта за жени с първа линия родственици с РМЖ, особено за тези, диагностицирани преди 50 години [110, 160, 288].

От всички изследвани 172 болни с МКГ 137 нямат фамилна история за родственик с РМЖ (79,65%), при 24 имат такава анамнеза (13,95%), а при 11 липсва такава информация (6,4%).

Резултатите от нашето проучване показват, че този показател няма ексклузивна самостоятелна проява като прогностичен белег, но трябва да бъде интерпретиран съвместно с останалите индивидуални клинични характеристики.

✓ **Нива на туморните маркери СА15-3 и СЕА, измерени предоперативно**

Част от рутинните лабораторни изследвания, заложили като стандартен минимум при пациентки с онкологично заболяване на гърдата, включва и измерване на серумните нива на туморния антиген 15-3 (СА15-3) и карцино-ембрионалния антиген (СЕА).

При анализа на стойностите на двата туморни маркера в контингента от болни с МКГ установихме следните средни стойности при предоперативно измерване: 21,03 U/ml за СА15-3 (минимална стойност 1,9 U/ml и максимална - 117,5 U/ml) и 2,27 ng/ml за СЕА (минимална стойност 0,2 ng/ml и максимална – 38,63 ng/ml). Завишение в стойностите на маркерите се регистрира при 9,7% за СА15-3 (при

референтни граници до 32,4 U/ml) и при 5,05% за СЕА (при референтни граници до 5 ng/ml). От случаите със завишени стойности на СА15-3 почти половината от болните (46%) са завършили с екзитус, а от тези с увеличение в референтните стойности на СЕА – 40%.

✓ **Експресионен анализ на андрогенова експресия и молекулно-генетичен анализ на PIK3CA-мутационен статус**

-Анализ на експресията на андрогеновия рецептор

При анализ на андрогеновата експресия върху 25 болни с ТНKG бе установена променена експресия при 21 (84%) от туморните проби в сравнение със съответстващите им нормални тъкани – фиг. 8. Повишена експресия беше отчетена в 20 % от случаите (n=5), а понижена – в 64 % (n=16) [88]. Тези данни се приближават до съобщените от He et al (2011) за позитивна експресия при 25,8% от случаите [285]. При 4 пациентки (16%) не се установи промяна в нивата на експресия между здрава и туморна тъкан.



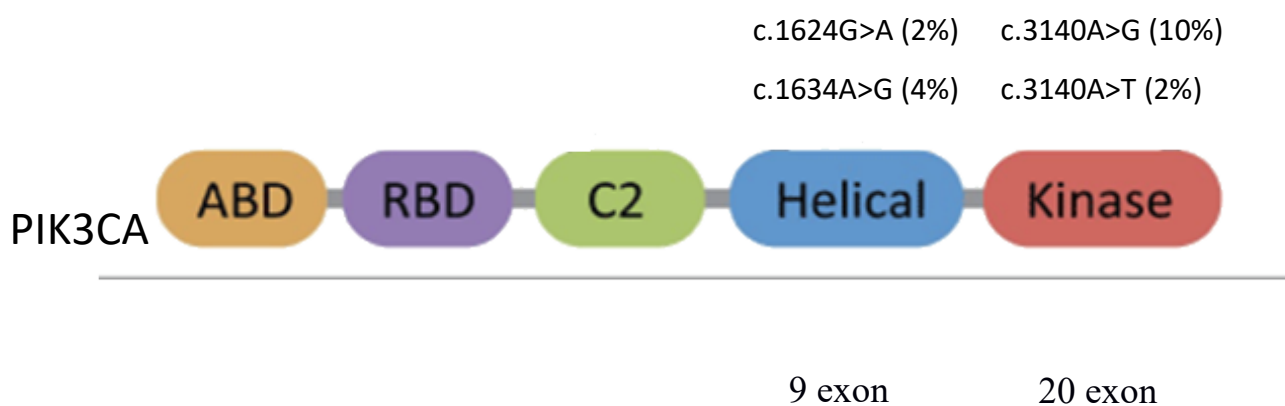
Фиг. 8. Нива на експресия на андрогеновия рецептор при болни с ТНKG (n=25)

Първоначалните резултати от експресионния анализ на андрогенния рецептор, макар и върху малобройна група от пациенти, доказват клиничната си

значимост. Фактът, че само при 4 пациентки не се измерва промяна в нивата на андрогенна експресия между туморните и съответстващите им нормални тъкани посочва неоспоримото влияние на андрогеновия рецептор в интимните механизми на канцерогенезата. Това дава основание да се изгради аргументирана хипотеза за ролята му в светлината на заслужаващ внимание биомаркер с прогностично и предиктивно значение.

-Молекулно-генетичен анализ за носителство на PIK3CA-мутации (E542K и E545K)

Общо при 18% (n=9) от изследваните болни беше установен соматичен вариант с патогенен ефект за развитието на заболяването (фиг. 9).



Фиг. 9. Локализация и вид на установените мутации при болни с РМЖ (n=50)

С най-висока честота беше вариантът c.3140A>G, p.Glu545Gly (H1047R) в екзон 20, следван от c.1634A>G, p.Glu545Gly в екзон 9. Въпреки малобройността на изследваната популация, резултатите от анализа ни се доближават в най-голяма степен до цитираните данни от Saal et al (2005) и Buttitta et al (2006) – 26% и в двете изследвания [137, 484].

Резултатите ни от реализацията на докторантския проект „Млад изследовател“ на МУ-София сочат, че PIK3CA-мутациите не са ексклузивни за специфична субгрупа на карцинома на гърдата, което означава, че те засягат различни сигнални пътища от тези на ER, PR и HER2.

Имайки предвид малкия размер на изследваните проби, популационните особености на болните и различните методи, използвани за детекция на мутациите, тези различия налагат необходимост от внимателен анализ на тези фактори в по-голяма популационна извадка.

✓ **Наличие на синхронен или метакхронен карцином на контралатералната гърда**

Към групата на множествените карциноми на гърдата често биват пропускани синхронните и метакхронни тумори в контралатералната гърда [313]. Съществуват различни дефиниции за понятията „синхронен“ и „метакхронен“ КГ. Още през 1921 г Kilgore описва синхронния като диагностицирани тумори билатерално по едно и също време [332]. Широко възприето е определението на Hartman et al (2007), които дефинират синхронния тумор като такъв, открит в рамките на 90 дни от диагностицирането на първичния, докато метакхронния се развива след период от 3 месеца [281].

Ние оценихме наличието на билатералния синхронен и метакхронен карцином в изследвания контингент и установихме еднаква честота за двата вида – $n=8$ (4,65%), като синхронният се среща по равно ($n=4$) в двете отделни групи МКФГ и МЦКГ. Честотата на синхронния билатерален карцином на гърдата, описвана в достъпната литературата, варира между 1 и 12 % [455].

Резултатите от нашия анализ посочват, че метакхронният билатерален КГ преобладава в първата група ($n=6$), което е в противовес на схващането на Fracchia et al (1992), че мултицентричността се явява рисков фактор за развитие на контралатерален тумор [234]. Данните ни се противопоставят на концепцията, че контралатералната гърда е по-податлива за развитие на друг тумор, когато процесът в другата се дължи на няколко мултицентрични пролиферативни

фокуса. Не бива да се подценява ролята на приложената адювантна терапия, която понижава риска от развитие на нов тумор, с което би могло да се обяснят еднаквите резултати в двете групи.

✓ **Образни изследвания**

При всяка една от изследваните 685 пациентки беше приложен поне един от образен метод за нуждите на оценка на локализацията, големината и разпространението на туморния процес, както и за описание на нодалния статус. В мнозинството от случаи с мултиплен карцином се наложи включване на допълнително образно изследване за по-прецизна диагностика, а често диагнозата за наличие на повече от една лезии се постави именно чрез приложение на допълнителни образни техники.

Табл. 2. Разпределение на проведените образни изследвания

Вид образно изследване	N	%
Ехография на млечни жлези	22	12,7
Ехография на млечни жлези и мамография	42	24,4
Мамография	11	6,39
Ехография на млечни жлези и ЯМР	29	16,8
Мамография и ЯМР	7	4,06
Ехография на млечни жлези, мамография и ЯМР	17	9,8
Ехография на млечни жлези, мамография и ПЕТ/КТ	10	5,8
Ехография на млечни жлези, мамография и КАТ	5	2,9
Мамография и КТ	4	2,3
Ехография на млечни жлези, мамография, ЯМР и ПЕТ/КТ	8	4,6
Мамография, ЯМР и ПЕТ/КТ	8	4,6
ЯМР и КТ	3	1,7
Ехография на млечни жлези и КТ	6	3,4

Индикациите за селекция на някой от наличните методи варират в зависимост от конкретния случай, като по този начин могат да се обособят следните групи:

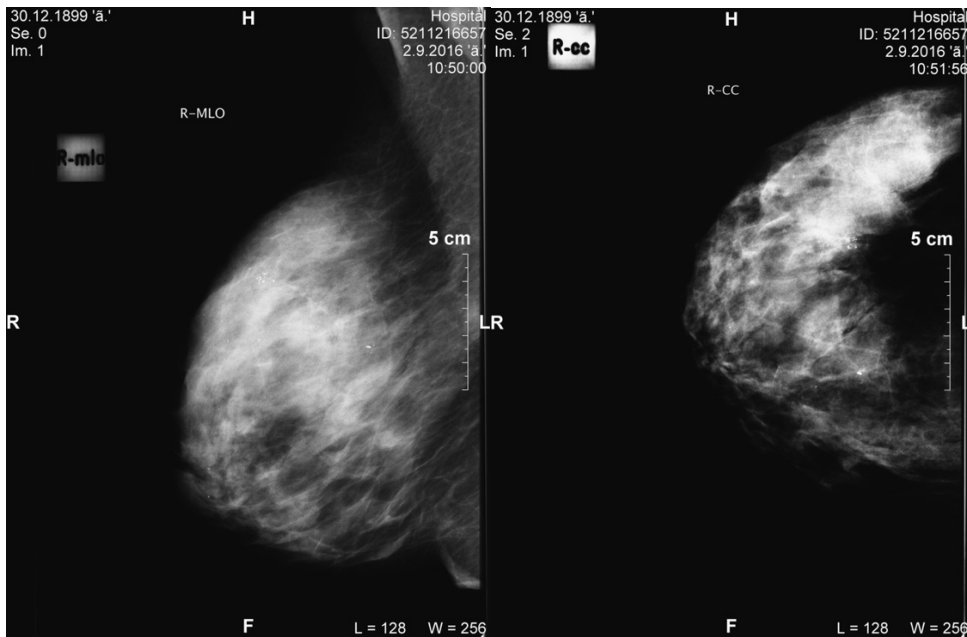
- Приложение при извършването на профилактичен скрининг. Тук в съображение влизат по-специалните случаи на наличие на импланти, както и високорискови пациенти, при които често метод на избор се явява ЯМР.
- Приложение при клинично диагностицирана находка;
- Приложение при образно диагностицирана чрез друг метод находка с цел допълнително уточняване на нейните характеристики;
- Приложение за оценка на проведената неoadювантна терапия;
- Приложение за постоперативно проследяване в хода на болестта;
- Интраоперативно приложение при несъответствие с предоперативното описание;

Основен подход в образната диагностика в нашето проучване се явява комбинираното приложение на мамография с ехографско изследване на млечните жлези – 42%. То бива постепенно измествано или обогатено чрез приложението на ЯМР. В последните 5 години употребата на ЯМР закономерно зачести до 73,5% в случаите на болни с повече лезии.

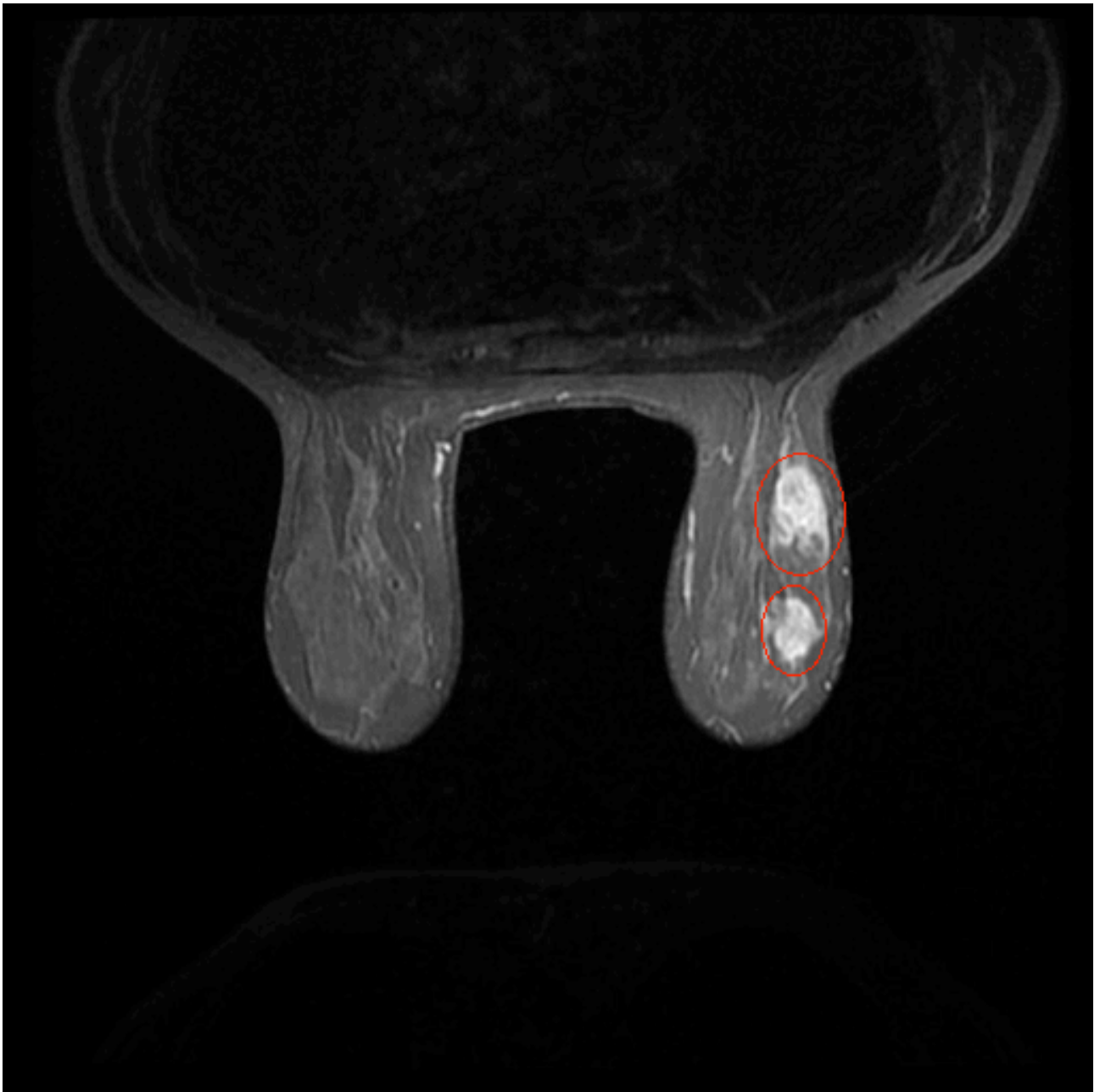
Както стана ясно от направения литературен обзор съществува най-голяма възможност за диагностична грешка в случаите на МКГ особено при млади жени с висока плътност на паренхимата и некалцифициращи лезии. Редуцирането на риска от допускане на грешки по време на образно диагностициране и стадиране на болестта се получава при приложение на допълнителни методи с по-добра разделителна способност, като интерпретирането на резултатите трябва да се извършва в съображение с всички налични образни изследвания.

При направения от нас анализ за предоперативно съвпадение между описанието от образната диагностика, интраоперативната находка и резултатите от хистопатологичното изследване, установихме, че при 31,9 % (n=55) от болните е допуснат пропуск в детекцията на допълнителни лезионни огнища поради използването на мамографията като стандартен метод (фиг. 10 и 11). Данните корелират със съобщенията от авторитетни източници относно по-

ограничените възможности на мамографията в случаите на множествени испилатерални синхронни тумори [292, 346, 398, 491].

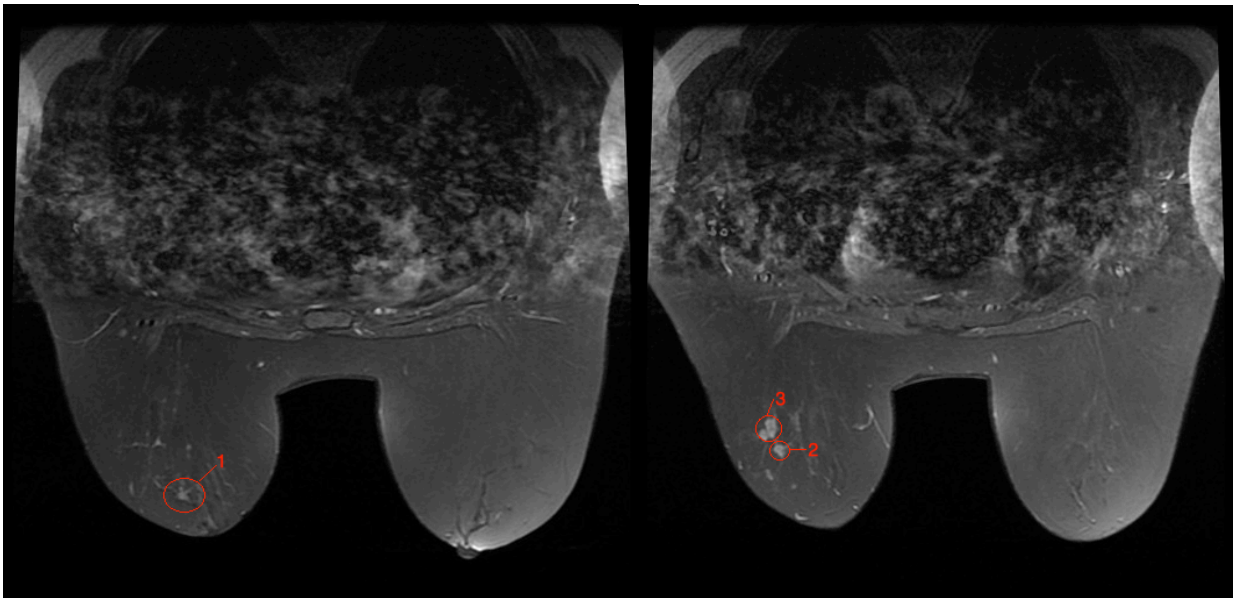


Фиг. 10. Мамографски образ в две проекции на 63-годишна пациентка С.Б.Ц. (И.З. 16484/29,06.2016) с МКГ на ЛМЖ с невъзможност за визуализиране на лезиите поради високата плътност на млечните жлези



Фиг. 11. ЯМР-образ на същата пациентка с оградени в червено две туморни формации

При съчетаването ѝ с ехография процентът значително намалява на 12%, а при комбинирането им самостоятелно или съвместно с ЯМР този процент е 4,5. Следователно недостатъците на мамографията трябва да бъдат компенсирани от заместването или съчетаването ѝ с ехография и ЯМР в случаите на подозирана множественост на процеса за адекватно планиране на обема на оперативната намеса (фиг. 12).



Фиг. 12. ЯМР-образ на 60-годишна пациентка Е.Г.В. (И.З.1023/18.01.2017) с три туморни формации в ЛМЖ, оградени в червено

Акуратната предоперативна образна информация за наличието, големината и разположението на допълнителните фокуси при МКГ е необходимо условие за избора на подходяща хирургична стратегия.

✓ Биопсични изследвания

За нуждите на предоперативна верификация на лезиите се осъществиха 74 иглени биопсии (20 ТАБ, 49 tru cut и 5 инцизионни биопсии), като в последните години постепенно се очерта тенденцията за заместване на ТАБ от дебелоиглената биопсия. От извършените 98 ексцизионни биопсии 33 дублират предходните иглени. Обобщените резултати са показани на табл. 8.

Табл. 3. Брой и разпределение на проведените биопсични изследвания

Биопсични изследвания	N=132	%
Тънкоиглена аспирационна биопсия	20	11,7
Дебелоиглена (tru cut) биопсия	49	28,5
Инцизионна биопсия	5	2,9
Ексцизионна биопсия	98	56,9

Утвърдените световни практики се състоят в извършването на tru cut биопсия като основен метод и все по-рядкото прибегване до ексцизионна биопсия в хирургично отделение. Високият процент на приложение на последната в нашето проучване (56,9%) свидетелства за пропуск в хирургичната практика за изследвания период.

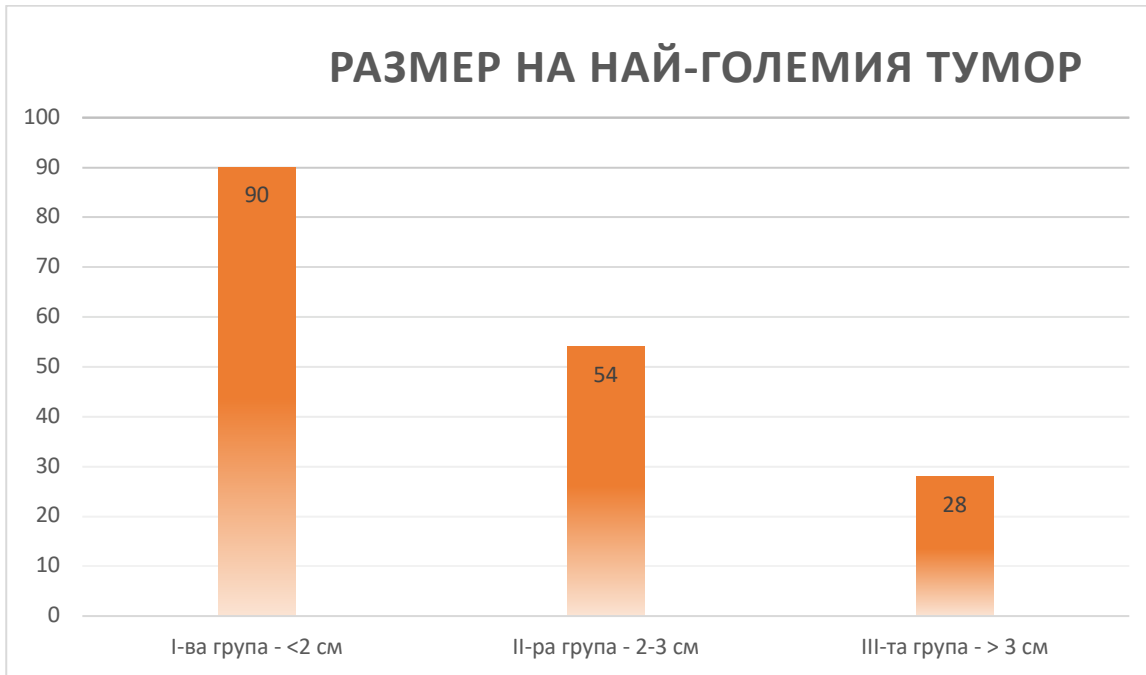
5.3. Хистопатологични характеристики на туморите

✓ Размер на тумора

Пациентките бяха разделени на 3 групи в зависимост от размера на най-големия тумор в съответствие с изискванията на TNM-класификацията за определяне на T-стадия при множествени карциноми. Групирането придоби следния вид:

1. I-ва група – размер на най-голямата лезия <2 см;
2. II-ра група – размер между 2 и 3 см;
3. III-та група – размер над 3 см.

Спрямо това поделение получихме следните резултати в групата на МКГ: с най-голяма честота са случаите с размер на най-големия туморен фокус под 2 см – n=90 (52,32%), следвани от тези с големина на карцинома между 2 и 3 см – n=54 (31,4%) и най-малобройна е групата с размер над 3 см – n=28 (16,28%) – фиг. 13. Данните за разпределение на болните въз основа на туморния размер корелират с тези на Bouyages et al (2010) и Lang et al (2017) [124, 350]. Резултатите следват тенденцията на разпределение както при УФКГ с единствената разлика за малко по-висок дял на последната група при единичните тумори – фиг. 14. Отново най-многочислена е бройката на пациенти с тумор до 2 см: n=275 (53,6%), след което се нареждат болните с карцином между 2 и 3 см: n=132 (25,7%) и тези с големина на туморното огнище над 3 см: n=106 (20,7%). В процентно отношение тези групи са значително близки за разлика от същите при МКГ, където разликата между тях е почти двойна. Това би могло да се обясни и с по-големия брой изследвани болни с УФКГ.



Фиг. 13. Разпределение на болни с МКГ (n=172) въз основа на туморния размер на най-голямата лезия



Фиг. 14. Разпределение на болни с УФКГ (n=513) въз основа на туморния размер

✓ Брой на лезионните огнища

Разпределението на болните въз основа на броя на лезии показва характерна обратна пропорционалност между тях, т.е. с увеличаване броя на фокусите се регистрират все по-малко случаи. (табл. 4)

Табл. 4. Разпределение на болните (n=172) по брой на лезионните огнища

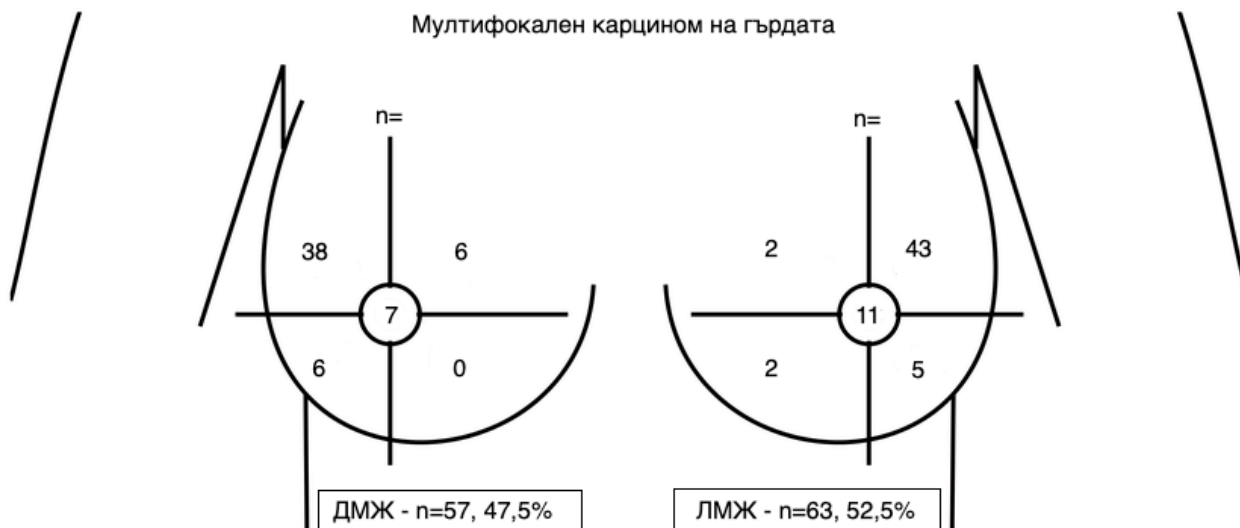
Брой огнища	Брой пациенти
2	75
3	40
4	19
5	9
6	2
7	0
8	1
Неопределен брой	25

Видно е, че най-голям брой жени са имали 2 фокуса – n=75, 43,6%, следвани от тези с 3 фокуса – n=40, 23,2% и 4 фокуса – n=19, 11%. В графите с брой на лезиите >4 доминират случаите с МЦКГ – n=9, 75%.

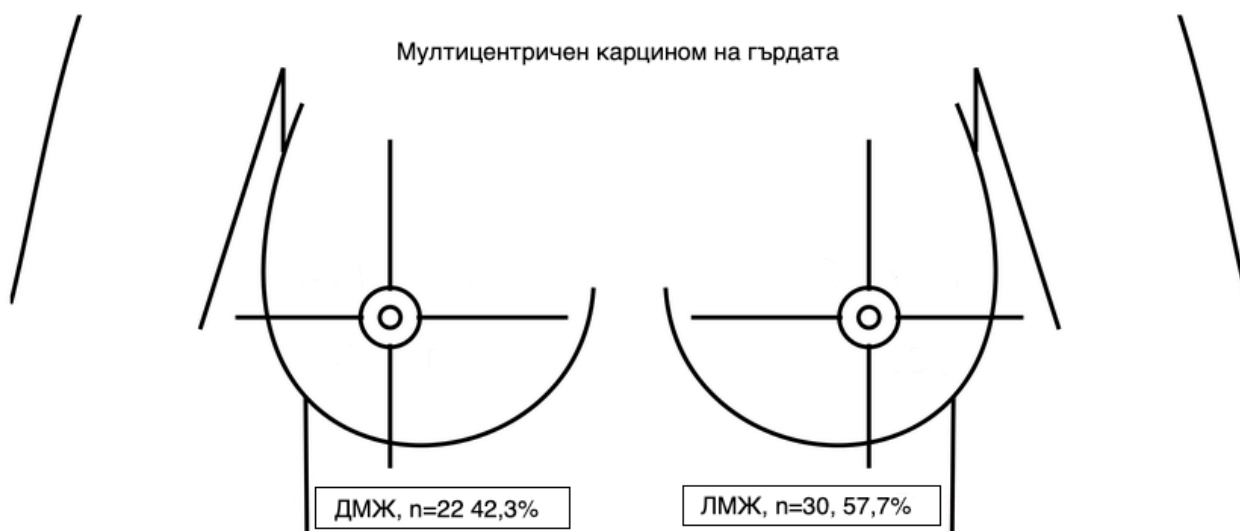
✓ Локализация на лезиите

Демонстрирано от голям брой изследвания е предоминантното засягане на лявата млечна жлеза в сравнение с дясната при УФКГ след първоначалното съобщение през 1926 г. от Lane-Claupon и през 1940 г. от von Fellenberg [239, 504, 557]. Също е добре известно дяловото разпределение по отношение на локализацията на тумора в засегнатата гърда - с най-висока честота той се среща в горния външен квадрант [171, 338, 511, 580]. Тенденцията за по-често ангажиране на горен външен квадрант е изявена и при МФКГ [421].

Нашият анализ на разпределението на лезиите в засегнатата гърда е в съответствие с описаните тенденции. И в двете групи болни (МКФ - n=120, 69,8% и МЦКГ - n=52, 30,2%) установихме по-висока честота на засягане на лявата гърда – фиг. 15 и фиг. 16.



Фиг. 15. Честота на засягане на лява/дясна млечна жлеза и разпределение на лезиите по квадранти при болни с МФКГ (n=120)



Фиг. 16. Честота на засягане на лява/дясна млечна жлеза при болни с МЦКГ (n=52)

Потвърждават се данните от проучването на Ninkovic et al (2012) за най-голям брой случаи на лезии, локализиращи в горен външен квадрант: n=43 (68,2%) и n=38 (66,7%) респективно за ЛМЖ и ДМЖ. На второ място по честота билатерално се явява централната локализация – n=11 (17,4%) за ЛМЖ и n=7 (12,3%) за ДМЖ. Вляво следва разпределението в долен външен квадрант – n=5 (7,9%) и по равно се локализират лезиите във вътрешните квадранти – n=2

(3,2%). Вдясно по равно е разпределението в горен вътрешен и долен външен – n=6 (10.5%), като не се наблюдават случаи на засягане на долен вътрешен квадрант в тази подгрупа – табл. 5.

Табл. 5. Честота на разпределение на лезиите в двете гърди при пациенти с МКФГ (n=120)

ЛМЖ			ДМЖ		
Квадрант	n	%	Квадрант	n	%
Горен външен	43	68,2	Горен външен	38	67,7
Горен вътрешен	2	3,2	Горен вътрешен	6	10,5
Долен вътрешен	2	3,2	Долен вътрешен	0	0
Долен външен	5	7,9	Долен външен	6	10,5
Централно	11	17,4	Централно	7	12,3

✓ Хистологичен вид

Преобладаващият хистологичен вид РМЖ е т.нар. инвазивен дуктален карцином (или инвазивен „неспециален“ тип карцином, NST), чиято честота достига до 80% по литературни данни [368, 461, 476]. „Специалните“ типове са отговорни за до 25% от всички видове карциноми на гърдата.

Близки до цитираните резултати са и данните от нашето изследване върху разпределението на болните въз основа на хистологичната им принадлежност – табл. 6 и табл. 7.

Табл. 6. Разпределение на всички болни (n=685) въз основа на хистологичния вид на тумора

Хистологичен вид	N	%
Инвазивен дуктален	568	82,9
Инвазивен лобуларен	57	8,3
Дуктален ин ситу	25	3,6
Лобуларен ин ситу	3	0,4
Инфламаторен	8	1,2
Тубуларен	3	0,4
Папиларен	9	1,3

Медуларен	5	0,7
Муцинозен	7	1,0
Общо	685	100,0

Табл. 7. Разпределение на болни с МКГ (n=685) въз основа на хистологичния вид на тумора

Хистологичен вид	N	%
Инвазивен дуктален	130	75,6
Инвазивен лобуларен	23	13,4
Дуктален ин ситу	11	6,4
Инфламаторен	2	1,1
Папиларен	4	2,3
Медуларен	1	0,6
Муцинозен	1	0,6
Общо	172	100,0

Различията в дяловото съотношение между различните хистологични видове в двете групи е най-видно между двата най-често срещани инвазивни карцинома – дукталния („неспециален“ тип, NST) и лобуларния. Отново със значително преобладаваща честота е първият - 75,6% (n=130), а вторият – с честота 13,4% (n=23). В сравнение с групата на УФКГ делът на инвазивният лобуларен карцином в групата на МКГ е по-голям (13,4% срещу 8,3%). Често в литературата той се асоциира като самостоятелен фактор с множественост на туморния процес [416, 556, 562, 583]. Получените от нас резултати съществено се доближават до съобщените от Yerushalmi et al (2008) в метаанализ, проведен върху 25 320 жени за по-висока честота на този вид карцином при МКГ в сравнение с УФКГ (13,7% срещу 8,4%).

В анализираният случаи от нас се установиха 10 (5,8%) с различна хистологична характеристика между първичното туморно огнище и допълнителните фокуси. Във всички случаи първичният тумор беше определен като „инвазивен дуктален карцином“. Случаите на хетерогенност включваха 3

болни с инвазивен лобуларен карцином в изследваните допълнително лезии, 2 с папиларен, 2 с муцинозен, 1 с тубуларен, 1 с колоиден и 1 случай с тотално хистологично различие между изследваните огнища – диагностицирани бяха инвазивен дуктален карцином, инвазивен лобуларен и папиларен. В наличната медицинска литература не открихме описан случай на абсолютна хистологична хетерогенност между всички карциномни фокуси.

✓ **Степен на диференциация**

Степента на диференциация на тумора носи прогностична информация за очакваната ОП независимо от големината на тумора и засягането на лимфни възли. Още през 1925 г. Robert B. Greenough демонстрира прогностичната полза на този фактор [262]. До подобни изводи по-късно стигат и Patey и Scarff в England през 1928 г. и през 1957 г. Bloom и Richardson [444]. За да акцентира върху тежестта и значението на този прогностичен фактор, 8-мата ревизия на TNM- система го включва като необходим и задължителен елемент за стадиране на инвазивния карцином на гърдата, използвайки обновената от Nottingham group класификация на Scarff, Bloom и Richardson.

При анализ на степента на диференциация в групата на МКГ се получиха следните данни: 11 от случаите са били с G1 (6,4%), при 84 (48,8%) е определен G2 и при 56 (32,6%) – G3. Останалите до 100% случая са без определен грейд, тъй като се касае за инвазивен лобуларен карцином – n=21 (12,2%). В групата на УФКГ получихме следното разделяне: 51 от случаите са определени като G1 (9,9%), 264 – като G2 (51,5%), G3 са били 169 (32,9%) и 29 (5,7%) – неопределени, тъй като са били с инвазивен лобуларен карцином.

Наличието на по-голям процент болни в групата с ниска степен на диференциация при МКГ в сравнение с УФКГ е основание да се мисли за по-агресивния им биологичен характер.

✓ **Хормонален, HER2-статус и молекулярен подтип**

Според съвременните клиникопатоморфологични изисквания и стандарти за диагностика, определяне прогноза и избор на терапевтичен подход при РМЖ от

първостепенно значение е оценка на туморния рецепторен статус. Тази оценка се извършва рутинно посредством имунохистохимични методи (ИХХ) за стероидните хормонални рецептори (ER, PR, AR) и ИХХ и/или in situ хибридизационен метод (ISH) за HER2. Оценката на пролиферативния статус или Ki-67 в рутинната практика е затруднена поради липсата на общоприет подход за отчитането му върху хитологични материали, гарантиращ оптимални нива на повтаряемост на резултатите. Съществуват и разногласия за начина на отчитане на Ki-67 (конкретен подход) и интерпретация на маркера (праговите стойности, при които да се приема като позитивен) [47]. Роля на хормоналните рецептори и HER2 за определяне на прогностични групи редом със степента на диференциация е отразена в 8-мата ревизия на TNM-класификацията [100].

Разпределението на пациентите с МКГ (n=172) в зависимост от техния рецепторен статус и сформираниите въз основа на рецепторния статус биологични субтипове е онагледено на табл. 8 и табл. 9.

Табл. 8. Разпределение на болните с МКГ (n=172) в зависимост от рецепторния статус

Естроген (Er), Прогестерон (Pr) и HER-2	N	%	
Er(-)		40	23,3
Er(+)		132	76,7
Pr(-)		61	35,5
Pr(+)		111	64,5
HER-2(-)		115	66,9
HER-2(+)		57	33,1

Табл. 9. Разпределение на болните с МКГ (n=172) в зависимост от биологичен подтип на тумора

Фенотип	N	%
Подобен на луминален А	80	46,5
Подобен на луминален В	52	30,3
HER2-позитивен (нелуминален)	21	12,2
Тройно негативен карцином с фенотип на базални/миоепителни клетки	19	11

По отношение експресия на естрогеновия рецептор болшинството от случаите са с положителен статус – 132 (76,7%) срещу 40 (23,3%). Разпределението въз основа на прогестероновия рецепторен статус също в полза на случаите с положителни резултати: 111 (64,5%) срещу 61 (35,5%). Според HER2-изследването 115 (66,9%) от болните са с негативен статус, а 57 (33,1%) са с позитивен.

Формираните вътрешни молекулярни подтипове се разпределят както следва: с най-голяма честота – 46,5% (n=80) е луминалният А подтип, следван от луминалният В – 30,3% (n=52), HER2-позитивния – 12,2% (n=21) и най-малобройна е групата на тройно негативните карциноми – 11% (n=19). Оказва се, че хормон рецепторният статус при МКГ до голяма степен следва тенденцията на разпределение както при УФКГ. Последното е показано в табл. 10.

Табл. 10. Разпределение на болните с УФКГ (n=513) в зависимост от рецепторния статус

Естроген (Er), Прогестерон (Pr) и HER-2	N	%	
Er(-)		110	21,4
Er(+)		403	78,7
Pr(-)		174	33,9
Pr(+)		339	66,1
HER-2(-)		366	71,3
HER-2(+)		147	28,7

Видно е, че по процентно разпределение стойностите между двете групи са значително близки. Разлика се открива в съотношението между отделните биологични подтипове при УФКГ, където с най-малко представители се оказва групата на HER2-позитивния подтип, а не тази на тройно негативния, както е при МКГ – табл. 11.

Табл. 11. Разпределение на болните с УФКГ (n=513) в зависимост от биологичен подтип на тумора

Фенотип	N	%
Подобен на луминален А	261	50,8

Подобен на луминален В	143	27,8
HER2-позитивен (нелуминален)	42	8,2
Тройно негативен карцином с фенотип на базални/миоепителни клетки	67	13

Резултатите ни се приближават до тези на Tot et al (2010), които анализират рецепторния статус на 875 пациентки с МКГ и УФКГ и не откриват сигнификантна разлика между двете групи въз основа експресията на рецептори [535]. В допълнение, не бива да се забравя, че съществува вероятността за разлика в рецепторния статус на отделните неизследвани фокуси, подобно на описани в литературата случаи [117, 122, 133, 151, 172, 199, 240, 392, 411, 447].

Табл. 12. Несъответствие в рецепторния статус между отделните фокуси и първичното огнище

Автор, година, брой изследвани болни	Несъответствие , No. (%)		
	ER	PR	HER2
Middleton et al, 2002, n = 14	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Garimella et al, 2007, n = 18	0 (0)	2 (11)	NA
Choi et al, 2012, n = 65	2 (3)	7 (11)	4 (6)
Bethune et al, 2013, n = 246	NA	NA	16 (7)
Buggi et al, 2012, n = 113	5 (4)	18 (16)	11 (10)
Pekar et al, 2014, n = 110	4 (4)	1 (1)	7 (6)
Boros et al, 2014, n = 155	18 (12)	29 (19)	25 (16)
East et al, 2015, n = 70	2 (3)	NA	6 (9)
Navale et al 2018	7 of 67 (10)	7 of 67 (10)	5 of 86 (6)

✓ Стадий

Стадирането на изследвания контингент болни се осъществи по TNM системата (7-ма ревизия, 2010 г.) и критериите на American Joint Committee on Cancer (AJCC). С цел улеснение в изчисляване на разпределението на болните по стадий създадохме следните подгрупи:

- Подгрупа I – пациенти с ин ситу карцином (дуктален, лобуларен и болест на Пейджет) – общо 28 случая (4%) с 11 представители от групата на МКГ и 17 от УФКГ.
- Подгрупа II – пациенти с раннодиагностициран РМЖ, стадиран като I-ви и II-а стадий – общо 368 случая (54%) или най-многобройната подгрупа. В нея вземат участие 71 пациентки с МКГ и 297 с УФКГ.

- Подгрупа III – включва случаи с напреднал стадий - IIВ, IIIА и IIIВ – общо 240 (35%)– 72 с МКГ и 168 с УФКГ.
- Подгрупа IV – тук попадат пациенти отново с напреднал стадий - IIIС – 49 случая (7%), 18 от групата на мултиплените и 31 от останалите.

Няма случаи на неуточнен стадий сред изследваните болни, с което се различаваме от съобщените 5,1% на неидентифициран стадий в национален мащаб [16, 58, 503].

Разпределението на всички болни (n=685) по стадий е демонстрирано на фиг. 17.



Фиг. 17. Стадийно разпределение на всички болни (n=685)

За групата на жени с МКГ (n=172) разпределението е дадено на фиг. 18.



Фиг. 18. Стадийно разпределение на болни с МКГ (n=172)

Таблица 13 показва разпределението по стадий спрямо възрастта.

Табл. 13. Стадийно разпределение на пациентите спрямо възрастта

Възрастови групи		Групиране по стадий				Общо	p
		is	I + IIA	IIB + IIIA + IIIB	IIIC		
21-30	N	1	4	5	1	11	0,015
	%	3,8%	1,1%	2,1%	2,0%	1,6%	
31-40	N	7	27	25	5	64	
	%	26,9%	7,3%	10,5%	10,2%	9,3%	
41-50	N	5	100	54	6	165	
	%	19,2%	27,0%	22,6%	12,2%	24,1%	
51-60	N	6	90	73	10	179	
	%	23,1%	24,3%	30,5%	20,4%	26,1%	
61-70	N	5	92	48	20	165	
	%	19,2%	24,8%	20,1%	40,8%	24,1%	
71-80	N	0	46	23	5	74	
	%	0,0%	12,4%	9,6%	10,2%	10,8%	
80+	N	2	12	11	2	27	

	%	7,7%	3,2%	4,6%	4,1%	3,9%	
Общо	N	26	371	239	49	685	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Установихме статистически значима асоциация ($p=0,015$) между възрастта и стадия на заболяването, която се изразява в най-голям брой болни с *in situ* карцином в младата възрастова група 31-40 години (26,9%), където процентите на болни в следващите стадии са значимо по-ниски (7,3% за I+IIA, 10,5% за IIB+IIIA+IIIB и 10,2% за IIIC). Във възрастовата декада 61-70 години се наблюдава обратна тенденция – най-многочислен е броят на болни в IIIC стадий (40,8%), а най-малкобройни са пациентите с *in situ* карцином – 19,2%. Пациентите в I+IIA стадий са 24,8%, а в IIB+IIIA+IIIB – 20,1%.

Най-важните клиничко-патологични показатели на изследваната популация от български пациентки с РМЖ ($n=685$) са обобщени на таблица 14.

Табл. 14. Клиничко-патологични характеристики на всички болни ($n=685$). В скоби са дадени процентите.

		МКГ, $n=172$ (%)	УФКГ, $n=513$ (%)
Възраст	<i>21-30</i>	5 (45,5)	6 (54,5)
	<i>31-40</i>	22 (34,4)	42 (65,6)
	<i>41-50</i>	44 (26,7)	121 (73,3)
	<i>51-60</i>	48 (26,9)	131 (73,1)
	<i>61-70</i>	39 (23,6)	126 (76,4)
	<i>71-80</i>	8 (10,8)	66 (89,2)
	<i>>80</i>	6 (22,2)	21 (77,8)
Менопаузален статус	<i>Пременопаузални</i>	69 (29)	169 (71)
	<i>Постменопаузални</i>	103 (23)	344 (77)
Хистологичен вид	<i>Инвазивен дуктален</i>	130 (22,9)	438 (77,1)
	<i>Инвазивен лобуларен</i>	23 (40,4)	34 (59,6)
	<i>Дуктален in situ</i>	11 (44)	14 (56)
	<i>Лобуларен in situ</i>	0 (0)	3 (100)

	<i>Инфламаторен</i>	2 (25)	6 (75)
	<i>Тубуларен</i>	0 (0)	3 (100)
	<i>Папиларен</i>	4 (44,4)	5 (55,6)
	<i>Медуларен</i>	1 (20)	4 (80)
	<i>Муцинозен</i>	1 (14,3)	6 (85,7)
Туморен размер	<i><2 см</i>	90 (24,7)	275 (75,3)
	<i>2-3 см</i>	54 (29)	132 (71)
	<i>>3 см</i>	28 (20,9)	106 (79,1)
Степен на диференциация	<i>G1</i>	11 (17,7)	51 (82,3)
	<i>G2</i>	84 (24,1)	264 (76,9)
	<i>G3</i>	56 (24,9)	169 (75,1)
Засегнатата гърда	<i>Лява</i>	93 (26,6)	257 (73,4)
	<i>Дясна</i>	79 (23,7)	255 (76,3)
ER	<i>Отрицателен</i>	40 (26,7)	110 (73,3)
	<i>Положителен</i>	132 (24,7)	403 (75,3)
PR	<i>Отрицателен</i>	61 (26)	174 (74)
	<i>Положителен</i>	111 (24,7)	339 (75,3)
HER2	<i>Отрицателен</i>	115 (24)	366 (76)
	<i>Положителен</i>	57 (28)	147 (72)
Биологичен подтип	<i>Луминален А</i>	80 (23,5)	261 (76,5)
	<i>Луминален В</i>	52 (26,7)	143 (73,3)
	<i>HER2-обогатен</i>	21 (33,3)	42 (66,7)
	<i>Тройно негативен</i>	19 (22)	67 (78)
Стадий	<i>In situ</i>	11 (39,3)	17 (60,7)
	<i>I, IIА</i>	71 (19,3)	297 (80,7)
	<i>IIВ, IIIА, IIIВ</i>	72 (30)	168 (70)
	<i>IIIС</i>	18 (36,7)	31 (63,3)

5.4. Клинично наблюдение

➤ Продължителност на болничния престой

Средно изчисленият болничен престой се равнява на 3,9 дни (минимален 2 дни, максимален 5 дни), като не се открива разлика в продължителността между

групата на МКГ и УФКГ. Прави впечатление спадът от 1 ден в средната продължителност на хоспитализация след 2015 г. – 2,9 дни, вероятно благодарение на по-добрата организация на хирургичното звено, предоперативната подготовка на болните и постоперативно въведения протокол за бързо възстановяване, раздвижване и хранене на пациентите във възможно най-кратък срок след проведеното хирургично лечение. Планирането на обема на оперативната интервенция се извършва въз основа на подробен анализ на предварително извършените в амбулаторни условия дигностични мероприятия, включващи образни и биопсични изследвания (ТАБ и дебелоиглена биопсия). В случаите на придружаваща патология, изискваща предварителна електролитна корекция, нормализиране на кръвно-захарния профил, профилактично приложение на нискомолекулни хепаринови препарати и кондициониране на болните по отношение на сърдечно-съдовите им параметри, е допуснато удължаване на болничния престой. Друг съществен момент, влияещ пряко върху периода на хоспитализация, е предварителното извършване на СПЕКТ-КТ изследване за предоперативно маркиране и осъществяване на сентинелна лимфна биопсия на следващия ден, за нуждите на което болните бяха насочвани след хоспитализация към Клиниката по Нуклеарна медицина на „Александровска болница“.

Възможността за по-кратък интервал на болничен престой позволява на болните да се възстановяват в условията на комфортната семейна среда, лишени от стресовия фактор на заобикалящата болнична обстановка, без това да се отразява на качеството на здравните грижи. Не бива да се забравя и икономическия аспект при по-къс престой. Bundred et al.

(1998) не откриват негативни последици от ранното изписване върху физическото и психологическо състояние на пациентките [135]. В допълнение, това оказва влияние върху болничните такси за престой, както и за съкращаване на чакащата листа от болни.

Концепцията за т.нар. „ултра-къс“ престой (хоспитализация в рамките на 24 часа) е първоначално разработена и въведена в Щатите и Канада през 90-те години на миналия век. От тогава се бележи редуция в продължителността на болничния престой от 10-14 дни до 5-7 дни и даже в някои центрове достигащ до еднокдневен престой [176, 182, 383, 560]. В стандартните условия на въведената от нас работна практика съществува потенциалната възможност за съкращаване на продължителността на болничния престой при мнозинството от случаи, но не бива да се пренебрегват административните норми, наложени от изискванията на НЗОК при изпълнение на клинични пътеки.

При постъпване на пациентките в Клиниката от тях се изискваше да преставят пълния набор от предварително осъществени изследвания и/или предходни епикризи: ехография на млечни жлези, мамография, ЯМР, СПЕКТ/КТ, ПЕТ/КТ, ехография на коремни органи, резултат от хистологично изследване, които заедно с направените в деня на приема лабораторни резултати и рентгенографията на бял дроб и сърце се прилагат към персоналната история на заболяването. В деня на операцията се спазваше утвърденият алгоритъм за наблюдение, раздвижване и хранене в ранния постоперативен период. Той включва следните компоненти: измерване на стойностите на артериално налягане, сърдечна честота, телесна температура, приложение на аналгетици и антиеметици при необходимост, приложение на антибиотик за профилактика на инфекциозните усложнения при болни с компрометиран имунитет от проведената неoadювантна терапия, прием на течности и храна 4 часа след извеждане от операционния блок, проверка на състоянието на превръзката и задължително поставяне на сутиен при изправяне от леглото, ранно раздвижване в пълен обем с наблягане на раменната става от страната на оперативната намеса за предотвратяване на постоперативен едем след извършена дисекция, контрол и отчитане на количеството и вида на съдържимото в контактните дренажи, изведени в уринаторни торби, както в деня на операцията, така и на всеки 24 часа, смяна на стерилна превръзка на 1-ви следоперативен ден. Редовните смени на

превръзки се осъществяват периодично на 2-3 дни в началото с постепенно увеличаване на интервала между тях до 4-5 дни при нормално развитие на заздравителния процес до сваляне на конците средно на 10-ти постоперативен ден (между най-рано 7-ми и най-късно 12-ти ден). Най-често този момент се застъпва с излизане на трайния хистологичен резултат, провеждане на обща Онкологична комисия с определяне на последваща адювантна терапия и пренасочване на пациентите към следващото терапевтично звено, участващо в мултидисциплинарния комплексен лечебен подход.

Следващите стъпки от алгоритъма на проследяване бяха посочени по-горе (стр.66).

5.5. Проведени лечебни методи

5.5.1. Хирургично лечение

5.5.1.1. Брой и разпределение според вида на извършените оперативни интервенции

Общият брой първични операции за период от десет години (месец март 2009 г. – месец март 2019 г.), извършени в Клиниката по Хирургия към УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ на всички изследвани болни (n=685), се подразделя на 333 ОСО (294 за УФКГ и 39 за МКГ) и 352 мастектомии (219 за УФКГ и 133 за МКГ). Броят на ОСО се равнява на 48,6% - повече от водещата до момента институция по процент извършени ОСО – УСБАЛО и с над 20% от процента при многопрофилните болници [10, 16, 33].

Общо 185 оперативни интервенции са извършени на пациентки с МКГ (n=172) в Клиниката по Хирургия към УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ – 172 първични и 13 реоперации (10 тотални мастектомии и 3 субкутанни мастектомии с едномоментно протезиране).

Видът и броят на извършените операции в групата на пациентки с МФКГ и МЦКГ (n=172) са дадени на таблица 15.

Табл. 15. Вид и брой на оперативните интервенции при болни с МКГ (n=172)

Операция	Вид	Брой
Мастектомия 133 (77,3%)	Едностранна модифицирана радикална мастектомия (МРМ)	111 (64,5%)
	Билатерална модифицирана радикална мастектомия (МРМ)	5 (3%)
	Едностранна субкутанна едномоментно протезиране	3 (1,7%)
	Билатерална субкутанна едномоментно протезиране	3 (1,7%)
	Тотална	11 (6,4%)
Органосъхраняваща операция 39 (22,7%)	Квадрантектomia	39 (22,7%)
Общо		172 (100%)

При 3 (7,6%) от пациентките с извършена ОСО след излизане на трайния хистологичен резултат, верифициращ наличието на допълнителни фокуси в резекционните линии се взе решение за втора оперативна намеса под формата на субкутанна мастектомия с протезиране, а при 10 (20,4%) – на тотална мастектомия.

Видно е, че преимущество в групата на УФКГ имат ОСО (n=294) – 57,3% над мастектомиите (n=219) – 42,7% за разлика от групата на МКГ, където те са едва 22,7% (n=39), а мастектомиите са доминиращи – 77,3 % (n=133).

Това разпределение намира обяснение във факта, че извършването на ОСО представлява адекватен хирургичен подход само при добре селектирани болни с МФКГ при възможно постигане едновременно на онкологично сигурен и добър естетичен резултат. В графата на ОСО не присъства нито един случай на МЦКГ.

Въпреки очертаната трайна съвременна тенденция за намаляване на обема на оперативната намеса от „златния стандарт“ мастектомията към ОСО при ранен УФКГ, при МКГ извършването на съответен вид мастектомия продължава да бъде предпочитаният хирургичен подход.

Предходни научни доказателства за онкологичната сигурност на ОСО като хирургичен подход при МКГ са съобщени от Cho et al (2002), Kaplan et al (2003) и Okumura et al (2004), но те включват силно лимитиран брой болни – съответно 15, 36 и 34 [150, 317, 428]. По-късно са публикувани данни от Lim et al (2009) върху по-голяма популационна извадка от 478 болни с МФКГ, верифициращи приложението на ОСО при строго подобрени болни, при които е възможно и техническото осъществяване на този вид операция без компрометиране на онкологичната сигурност [361]. В това изследване честотата на ОСО е далеч по-висока от предходните анализи – 30,8 % (n=147) срещу 69,2% за мастектомиите (n=331) с честота на рецидив за първата група, не по-различна от тази при УФКГ.

Weissenbacher et al. (2010) съобщават за още по-голям процентен дял на пациентките, лекувани с ОСО – 43,1% [562]. През 2011 г. Yerushalmi et al осъществяват най-многобройния анализ в литературата върху 1187 болни с МКГ, при 300 от които (25,3%) е извършена ОСО, а при 887 (74,7%) – мастектомия [583]. Две години по късно. Lynch et al (2013) представят проучване върху видовете оперативно лечение при МКГ с 256 пациентки с ОСО (28,3%) и 650 с мастектомия (71,7%), като отново всички случаи в първата група са единствено с МФКГ [373].

Нашите резултати се доближават до цитираните от Cabioglu et al (2009), анализирали 147 болни с МКГ, от които на 30 е осъществена ОСО (20,4%), а на 117 – мастектомия (79,6%) [138].

Липсват научни разработки и публикации, анализиращи хирургичните подходи при този вид РМЖ в България, с които да съпоставим нашите резултати.

5.5.1.2. Постоперативни усложнения

➤ Интраоперативни усложнения

Благодарение на тясната колаборация със специалисти интернисти и анестезиолози периоперативният риск бе сведен до минимум посредством адекватната подготовка на болните с коморбидитет, налагащ предварителна корекция в състоянието, профилактика на усложненията, както и ранен

следоперативен мониторинг на проблемен показател в някои индицирани случаи. Доброто сътрудничеството с медицински онколози позволи предварителното избиране на оптимален срок за извършване на оперативно лечение при болни, провели неoadювантна терапия.

Всички оперирани пациентки бяха изведени от операционен блок и настанени в собствените им стаи без необходимост от трансфериране в звена за интензивно лечение и наблюдение. Не е регистриран нито един случай с летален изход по време на болничния престой, т.е. ранният следоперативен морталитет се равнява на 0 %.

➤ **Ранни постоперативни компликации:**

Усложнения в ранния постоперативен период са установени при болни 12 болни (6,9%):

- манифестно кървене от дренажите в ранния период след операцията, наложило ревизия в операционна зала – 2 болни (1,16%);
- сером в аксилата след аксиларна лимфна дисекция, персистиращ повече от 10 дни след операцията – 8 болни (4,65%);
- супурация на оперативната рана – 5/6 следоперативен ден, наложило преждевременно сваляне на част от конците, локална обработка на раната с допълнително дрениране и провеждане на антибиотична терапия – 2 болни (1,16%).

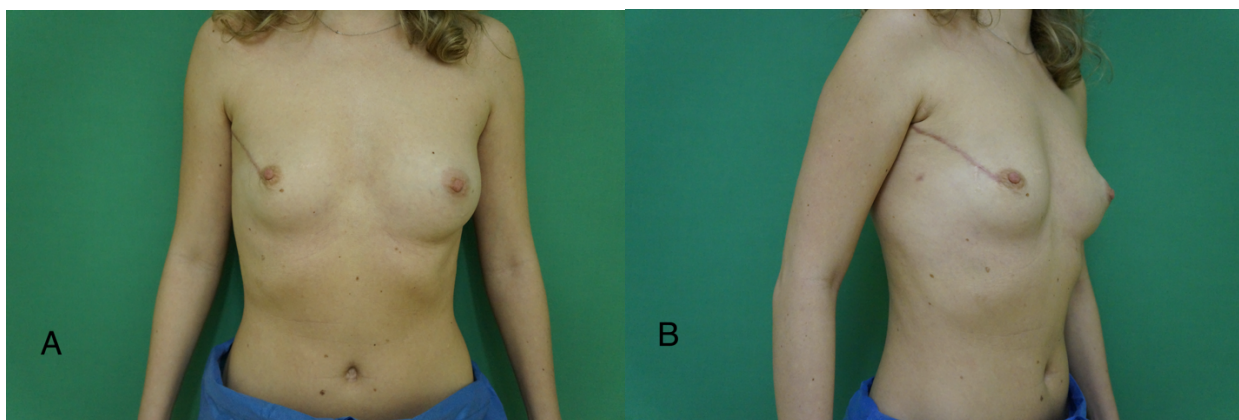
➤ **Късни следоперативни усложнения са наблюдавани при 6 пациентки (3,4%):**

- лимфедем на ръката – 3 болни (1,74%) с аксиларна лимфна дисекция и адювантна лъчетерапия;
- продължителна загуба на сетивност (18 месеца) на ареоларния комплекс на млечната жлеза – 3 болна (1,74%) с билатерална субкутанна мастектомия с едномоментно протезиране.

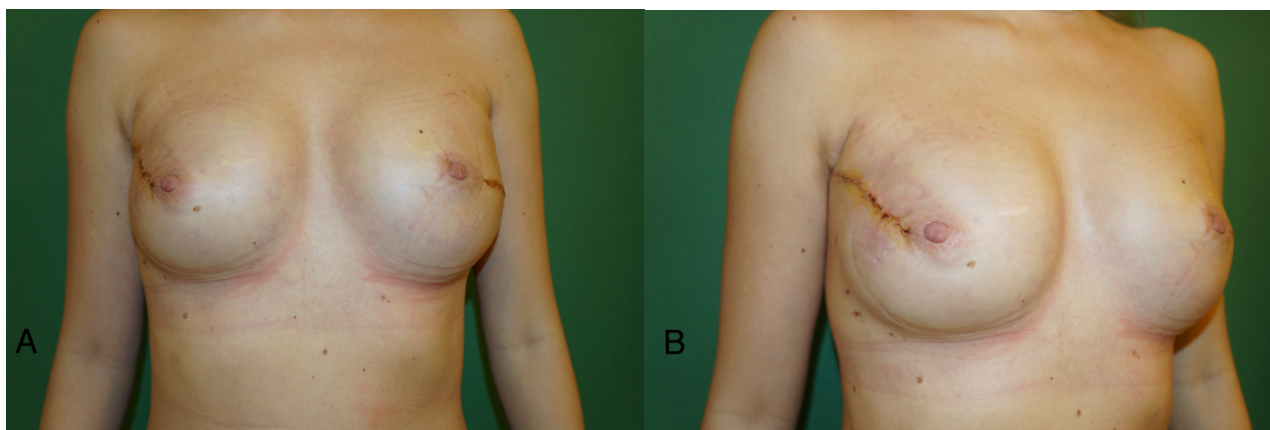
5.5.1.3. Следоперативен козметичен ефект при органосъхраняваща операция на гърдата, субкутанна мастектомия с едновременно протезиране и отложена реконструкция със субмускулен имплант

Субективна оценка на постигнатия следоперативен козметичен ефект е направена въз основа на 4-степенната скала на Harvard (или известна още като Likert скала), 10 дни след операцията [277] Получени бяха следните резултати:

- отличен козметичен ефект – 23 болни (46,9%) (Фиг. 20А,В,С и фиг. 21С,Д);
- добър козметичен ефект – 15 болни (30,6%) (Фиг. 19);
- задоволителен козметичен ефект – 7 болни (14,3%);
- лош козметичен ефект – 5 болни (8,16%).



Фиг. 19А,В. Пациентка на 37 г. с МФКГ на дясна гърда и добър козметичен ефект след ОСО (В.Е.П., И.З.894/17.01.2017)





Фиг. 20А,В,С. Пациентка на 45 г. с МЦКГ на дясна гърда и отличен козметичен ефект след субкутанна мастектомия с едновременно протезиране двустранно (З.Г.Г., И.З.14995/22.08.2018)



Фиг. 21А,В. Пациентка на 28 г. с МЦКГ на лява гърда след мастектомия (С.П.С., И.З.6413/10.04.2017); С,Д. Отличен козметичен ефект след отложена реконструктивна операция след завършване на терапията

5.5.2. Комплексна терапия

Разпределението на болните въз основа на вида на проведената комплексна терапия е посочено на таблица 16.

Табл. 16. Разпределение на всички болни (n=685) въз основа на вида комплексно лечение

Групиране лечение		МКГ	УФКГ	Общо
ЛЛ + адювантна ХТ	N	9	49	58
	%	5,2%	9,6%	8,5%
ЛЛ + хормонотерапия	N	17	118	135
	%	9,9%	23,0%	19,7%
ЛЛ + адювантна ХТ + хормонотерапия	N	41	80	121
	%	23,8%	15,5%	17,6%
ЛЛ + адювантна ХТ + таргетна терапия	N	11	34	45
	%	6,2%	6,6%	6,5%
ЛЛ + адювантна ХТ + хормоно- + таргетна терапия	N	22	72	94
	%	14,8%	14,0%	13,7%
ЛЛ + неoadювантна+адювантна ХТ+хормонотерапия	N	13	33	46
	%	7,6%	6,4%	6,7%
ЛЛ+неoadювантна+адювантна ХТ+таргетна терапия	N	4	8	12
	%	2,3%	1,6%	1,8%
Неoadювантна+адювантна ХТ+хормоно-+таргетна терапия	N	6	9	15
	%	3,5%	1,8%	2,3%
Адювантна ХТ+таргетна терапия	N	7	9	16
	%	4,1%	1,8%	2,3%
Само хормонотерапия	N	21	37	58
	%	12,2%	7,2%	8,5%
Само адювантна ХТ	N	3	3	6
	%	1,7%	,6%	,9%
Адювантна ХТ + хормонотерапия	N	1	11	12
	%	,6%	2,1%	1,8%
ЛЛ+неoadювантна+адювантна ХТ+хормоно-+таргетна терапия	N	1	18	19
	%	,6%	3,5%	2,7%
Неoadювантна+ адювантна ХТ	N	1	4	5
	%	,6%	0,7%	0,7%
Неoadювантна+адювантна ХТ+хормонотерапия	N	5	1	4
	%	2,9%	,2%	,6%
ЛЛ+неoadювантна+адювантна ХТ	N	5	13	18
	%	2,9%	2,5%	2,6%
Неoadювантна+адювантна ХТ+таргетна терапия	N	2	6	8
	%	1,2%	1,1%	9,5%
Без	N	3	8	11
	%	1,7%	1,5%	1,6%

Общо	N	172	513	685
	%	100,0%	100,0%	100,0%

Съответен вид адювантна терапия е проведен при 169 болни в МКГ (98,2%) и при 505 с УФКГ (98,4%). Най-използваната терапевтична схема при пациенти с множествен ипсилатерален раков процес на гърдата се явява комбинацията между ЛЛ, адювантна ХТ и хормонотерапия – при 41 случая (23,8%). За сравнение, при случаите с УФКГ най-често е прилагана радиотерапия (интра-или постоперативна) съвместно с хормонотерапия – при 118 случая (23%).

5.6. Показатели за преживяемост

5.6.1. Обща преживяемост, преживяемост без метастази, преживяемост без локален рецидив на всички болни

За целия период на проследяване на изследвана кохорта от 685 болни (март 2009 – март 2019), включваща групата на болни с МКГ (n=172) и тази на УФКГ (n=513), относителният дял на преживели през първите 5 години на проследяване се равнява на 92,4 %, като се отчита спад в общата преживяемост на 10-тата година – 82,9%. По същия начин се наблюдава и снижаване в преживяемостта, свободна от метастази от 5-тата до 10-тата година, респективно 87,3% и 80,5%. Най-отчетлива разлика се очертава по отношение на преживяемостта, свободна от рецидив, изчислена на 93,5% на 5-тата година и 76,3% на 10-тата. Описаните резултати са представени на таблица 17.

Табл. 17. Относителен дял на всички анализирани пациенти с обща преживяемост, преживяемост без метастази и преживяемост без рецидив – 5 и 10 г. (n=685)

Период	Обща преживяемост	Преживяемост, свободна от метастази	Преживяемост, свободна от рецидив
5-годишна	92,4%	87,3%	93,5%
10-годишна	82,9%	80,5%	76,3%

Средният период на общата преживяемост е 9,4 години, като 95 % от доверителният интервал (CI) е от 9,2 до 9,61 години – табл. 18.

Табл.18. Средно време на обща преживяемост за всички болни (n=685)

	Mean	SE	95% C I	
Общо	9,40	0,10	9,20	9,61

Средното време на преживяемост, свободна от заболяване (метастази) е 8,95 с 95 CI от 8,7 до 9,21 години – табл. 19.

Табл. 19. Средно време на преживяемост без метастази за всички болни (n=685)

	Mean	SE	95% C I	
Общо	8,95	0,13	8,70	9,21

Средната стойност за периода на преживяемост без локален рецидив е 9,38 години, при 95 CI от 9,18 до 9,58 години – табл. 20.

Табл. 20. Средно време на преживяемост без локален рецидив за всички болни (n=685)

	Mean	SE	95% C I	
Общо	9,38	0,10	9,18	9,58

Резултати от анализа на EUROCARE-5 сочат, че 5-годишната преживяемост в Европа за периода 2000-2007 г. варира между 62,8% и 74,4% (таблица 21)

Табл. 21. Обща преживяемост в Европа за пациенти с РМЖ за периода 2000-2007 г.

Период	Регион	Обща преживяемост (%)
2000 - 2007	Северна Европа	74.29
2000 - 2007	Обединеното Кралство и Ирландия	69.59
2000 - 2007	Централна Европа	74.24
2000 - 2007	Южна Европа	74.51

2000 - 2007	Източна Европа	62.86
2000 - 2007	Средно за Европа	72.52

Получените от нас резултати за ОП са отлични позиционирани спрямо съобщените данни от водещите статистически институти на American Cancer Society и *National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER)* за 2019 г. за инвазивен карцином на гърдата: 89.9% на 5-тата година и 83% на 10-тата. По данни от проучването на Baeyens-Fernández (2018) 5-годишната ОП варира между 81% и 84% в Европа с изключение на Източна Европа, където тя е около 69% [106].

Резултатите ни превъзхождат официално регистрираните за страната проценти от Националния раков регистър за 5-годишна релативна преживяемост (72,6%) при сравнение в национален мащаб на пациентките със злокачествено заболяване на млечните жлези, диагностицирани през период 2000-2007 година [6].

В таблица 22 са посочени резултатите от различни източници, извършили анализи върху 5-годишната преживяемост при хетерогенни популации от болни с карцином на гърдата [6, 63, 94, 95, 125, 157, 159, 174, 379, 454, 487, 488, 584].

Табл. 22. Петгодишна обща преживяемост

Източник	Година	5-годишна обща преживяемост
Sant	1998	73%
Boyd	1999	75,5%
Coleman	2003	80%
XQ	2003	84,9%
Sant	2004	79%
De Angelis	2014	82,8%
Sant	2015	83,8%
Allemani	2015	85%
Cocciolone	2017	82,5%
З. Валерианова	2017	72,6%
С. Николов	2018	72,4%
Poloquin	2018	85,5%

Abbema	2019	93,1%
Ahn	2019	93,8%
National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER)	2019	89,9%
Makdissi	2019	89,9%
Ушева	2020	92,4%

5.6.2. Резултати и сравнителен анализ на обща преживяемост, преживяемост, свободна от далечно метастазиране и преживяемост, свободна от локален рецидив в двете основни изследвани групи пациенти – с УФКГ и с МКГ

За изпълнение на поставената цел в текущата дисертационна работа, а именно установяване на прогностичната роля на множествеността като явление при РМЖ, като първа задача ние сравнихме анализиранията група болни с МКГ (n=172) по най-важните показатели за преживяемост с контролна кохорта от пациенти с УФКГ (n=513).

- Обща преживяемост

Релативният дял на преживелите пациенти 5 години след операцията с МКГ (n=172) е 85,1%, а този на болните УФКГ (n=513) - 94,7%. За период от 10 години преживяемостта постепенно спада до 69,3% и 86,5%, респективно. Обобщените резултати са представени на Табл. 23.

Табл. 23. Относителен дял на пациентите с МКГ (n=172) и УФКГ (n=513) с обща преживяемост, преживяемост, свободна от далечно метастазиране и преживяемост, свободна от локален рецидив – 5 и 10 г.

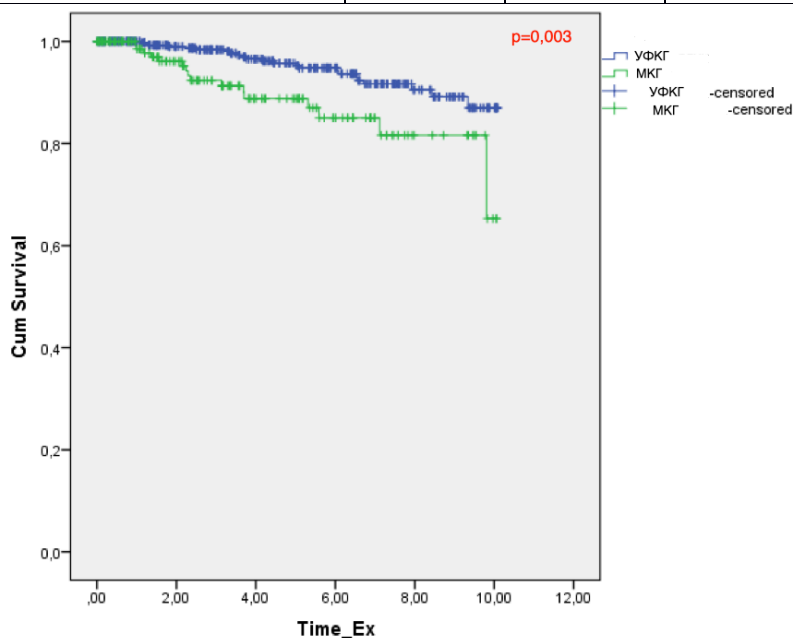
Група	Период	Обща преживяемост	Преживяемост, свободна от далечно метастазиране	Преживяемост, свободна от локален рецидив
Множествени	5-годишна	85,1%	81,3%	92,1%

(n=172)	10-годишна	69,3%	72,1%	89,6%
Унифокални (n=513)	5-годишна	94,7%	89,3%	94,0%
	10-годишна	86,5%	83,0%	73,7%

Средното време на ОП се равнява на 8,88 години (с 95% CI от 8,34 до 9,42 години) за изследваната група в сравнение с 9,56 години (с 95% CI от 9,35 до 9,76 години) за контролната. (фиг. 22 и табл. 24)

Табл. 24. Средно време на обща преживяемост за с МКГ (n=172) и УФКГ (n=513)

Група	Mean	SE	95% C I	
Множествени (n=172)	8,88	0,28	8,34	9,42
Унифокални (n=513)	9,56	0,11	9,35	9,76



Фиг.22. Обща преживяемост за болни с МКГ (n=172) и УФКГ (n=513), p=0,003

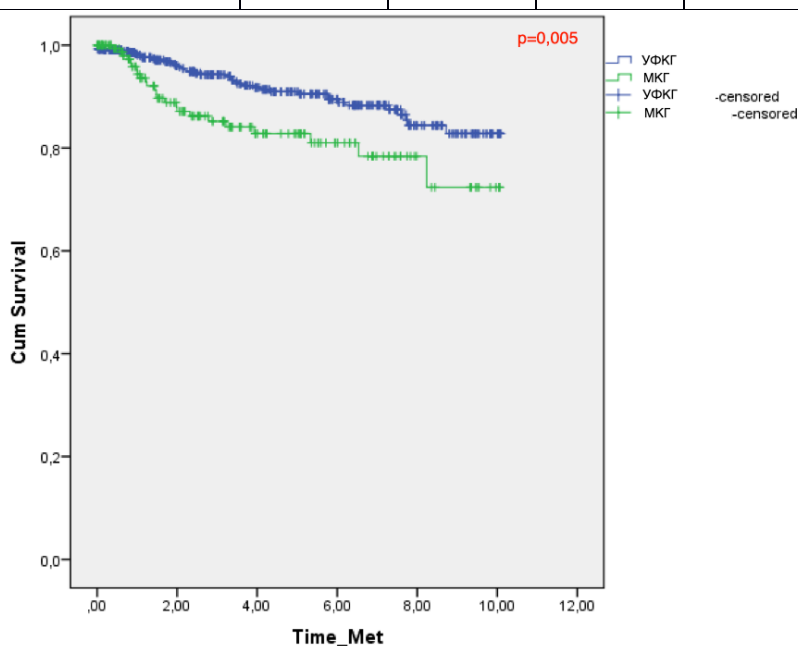
- Преживяемост, свобода от далечно метастазиране

Преживелите пациенти без метастази в рамките на 5 и 10 години са с по-нисък относителен дял в изследваната от нас групата с МКГ (n=172) – съответно 81,3% и 72,1% срещу 89,3% и 83% за контролната (n=513). Средното време на преживяемост, свободна от далечно метастазиране е 8,33 години (с 95% CI от

7,77 до 8,96 години) за болните с мултиплени тумори в сравнение с 9,14 години за тези с уницентрични (с 95% CI от 8,87 до 9,41 години) – табл. 25.

Табл. 25. Средно време на преживяемост, свободна от далечно метастазиране за болни с МКГ (n=172) и УФКГ (n=513)

Група	Mean	SE	95% C I	
Множествени (n=172)	8,33	0,32	7,71	8,96
Унифокални (n=513)	9,14	0,14	8,87	9,41



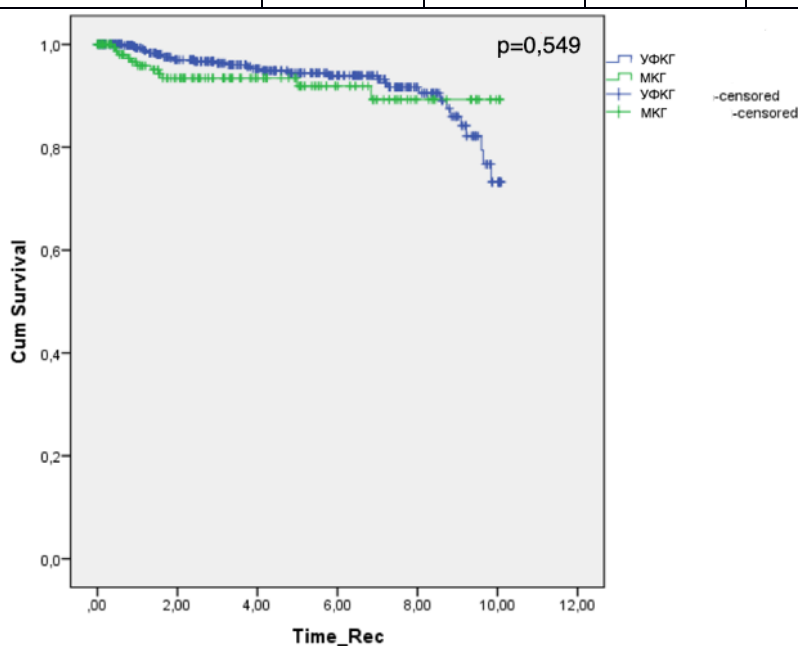
Фиг.23. Преживяемост, свободна от далечно метастазиране за болни – с МКГ (n=172) и УФКГ (n=513), p=0,005

- Преживяемост, свободна от локален рецидив

Болните, преживели 5 години без локален рецидив, са 92,1% от групата на МКГ (n=172) и 94% от групата на УФКГ (n=513). Стойностите изненадващо се обръщат в полза на изучаваната група на 10 година от проследяването –89,6 срещу 73,7% - табл. 26 и фиг. 24.

Табл. 26. Средно време на преживяемост, свободна от локален рецидив за болни с МКГ (n=172) и УФКГ (n=513)

Група	Mean	SE	95% C I	
Мултифокални (n=172)	9,30	0,22	8,87	9,73
Унифокални (n=513)	9,41	0,11	9,19	9,64



Фиг.24. Средно време на преживяемост, свободна от локален рецидив за болни с МКГ (n=172) и УФКГ (n=513), p=0,549

Сравнителният анализ на изследваните показатели за преживяемост демонстрира сигнификантни разлики между двете основни групи изследвани болни – с МКГ(n=172) и с УФКГ (n=513) и (p=0,003 за ОП и p=0,005 за преживяемост, свободна от далечно метастазиране). Не се намира сигнификантна разлика (p=0,549) между двете групи по отношение на времето, свободно от локален рецидив.

Резултатите ни за групата на УФКГ (n=513) за 5 и 10-годишна преживяемост демонстрират пълно съвпадение с тези на Vlastos et al (2000) – 92% на 5-тата година и 84% на 10-тата [556]. Почти абсолютно сходство се наблюдава и с резултатите от най-многочисления анализ върху 25 230 пациентки на 116

Yerushalmi et al (2008) за 5 и 10-годишна ОП при жени с МКГ – съответно 85,4% и 68,4% [583].

По отношение на групата с МКГ (n=172) резултатите ни за 5-годишна ОП са най-близки до тези на Oh et al (2006), докладвали стойност 86% [426] и са сходни до съобщенията от Ustaalioglu et al (2012) за 5-годишна преживяемост – 94,5% за УФКГ и 90,2% за МКГ [543]. В последния анализ обаче са изключени пациентки, провели неoadювантна терапия, за които се смята, че се характеризират с по-лоша прогноза.

Резултатите за средното време на ОП при болни с уницентричен карцином се доближават до съобщената от Boros et al (2015) стойност от 10,5 години [122]. Те обаче изчисляват далеч по-ниска средна 5-годишна преживяемост за групата на множествените тумори – 6,5 години.

Близки са стойностите на получените от нас резултати, касаещи 5-годишната преживяемост без метастази и рецидив в двете групи с тези на Cabioglu et al (2009). Те откриват статистически значима разлика за преживяемостта, свободна от метастази между УФКГ и МКГ (95% срещу 83%, $p=0,003$). Колективът не открива сигнификантна разлика по отношение на втория показател – 96% преживяемост без локален рецидив за УФКГ и 97% за МКГ, $p=0.84$ [138].

5.6.3. Резултати и сравнителен анализ на обща преживяемост, преживяемост, свободна от далечно метастазиране и преживяемост, свободна от локален рецидив в двете основни изследвани групи пациенти – УФКГ и МКГ в зависимост от вида на извършеното оперативно лечение (мастектомия или ОСО)

Като следваща задача се проведе сравнителен анализ между подгрупи от кохортата болни с мултиплени карциноми и съответни такива от пациенти с единичен по отношение на осъществения хирургичен подход.

5.6.3.1. Показатели на преживяемост при извършена мастектомия

От направения литературен обзор става видно, че в голям процент от случаите на мултифокалност или мултицентричност мастектомията все още остава първи избор на оперативно лечение. В публикуваните резултати от водещи популационни проучвания, съпоставящи групите на пациенти с МКГ и УФКГ, на които е извършена мастектомия, не откриват сигнификантни разлики в показателите за преживяемост.

- Обща преживяемост

Болните, преживели 5 години след мастектомия са 86,9% от всички болни с МКГ (n=133) в сравнение с 90,8% от тези с УФКГ (n=219) и. На 10-тата година това са 73,5% от болните в първата група и 83,9% от тези във втората.

Обобщените резултати за относителния дял на пациентите по трите показателя са представени на таблица 27.

Табл. 27. Относителен дял на подгрупите болни с МКГ (n=133) и УФКГ (n=219) с обща преживяемост, преживяемост, свободна от далечно метастазиране и преживяемост, свободна от локален рецидив с извършена мастектомия– 5 и 10 г.

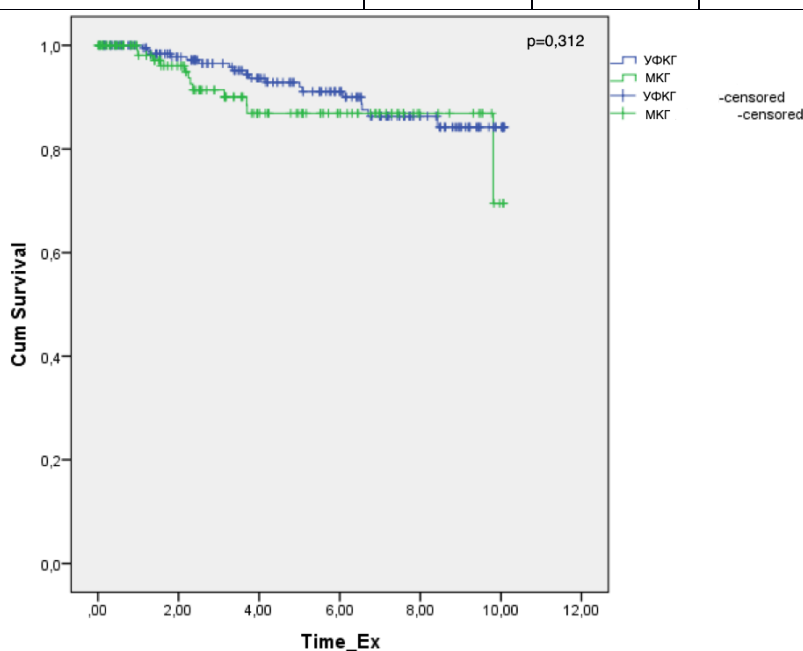
Група	Период	Обща преживяемост	Преживяемост, свободна от далечно метастазиране	Преживяемост, свободна от локален рецидив
Множествени (n=133)	5-годишна	86,9%	82,4%	94,8%
	10-годишна	73,5%	74,9%	94,8%
Унифокални (n=219)	5-годишна	90,8%	85,2%	92,4%
	10-годишна	83,9%	80,8%	87,9%

Изчисленото средно време на ОП за пациентките с множествен РМЖ (n=133), при които е осъществена мастектомия, е 9,01 години (95% СІ от 8,91 до

9,62 години). За сравнение при болните с УФКГ (n=219) то се равнява на 9,26 години с (95% CI от 8,91 до 9,62 години). Резултатите са представени на табл. 28. и фиг. 25.

Табл. 28. Средно време на обща преживяемост на подгрупите болни с мастектомия – с МКГ (n=133) и УФКГ (n=219)

Група	Mean	SE	95% C I	
Множествени (n=133)	9,01	0,29	8,45	9,57
Унифокални (n=219)	9,26	0,18	8,91	9,62



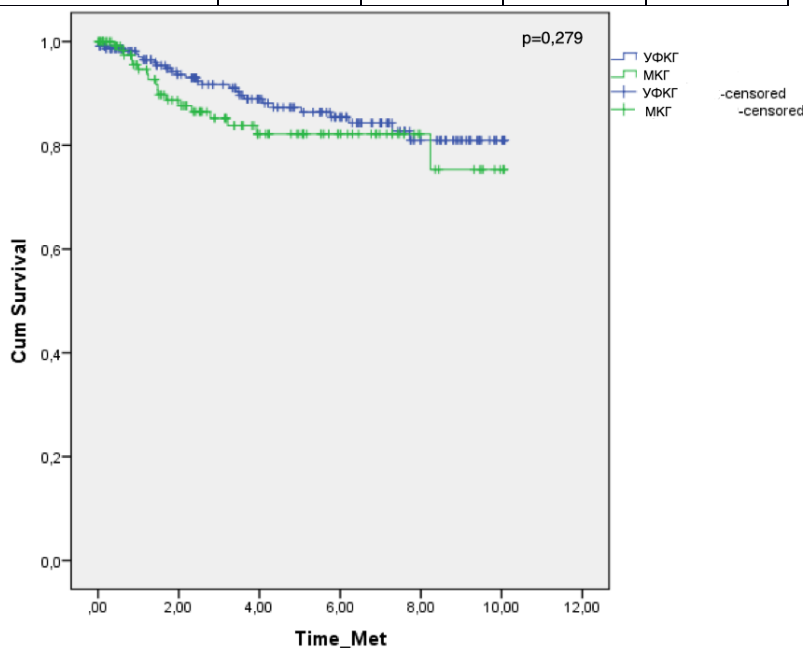
Фиг.25. Обща преживяемост на подгрупите болни с мастектомия– с МКГ (n=133) и УФКГ (n=219), p=0,312

- Преживяемост, свободна от далечно метастазиране

Петгодишната преживяемост до появата на метастази е 82,4% за жени с МКГ (n=133) в сравнение с 85,2% за тези с УФКГ (n=219). Десетгодишната преживяемост без метастази съответно е 74,9% срещу 80,8%. Средният период на времето, свободно от далечно метастазиране при болни от изследваната група (n=133) е 8,46 години (с 95 CI от 7,78 до 9,13) в съпоставка с 8,86 години (с 95 CI от 8,43 до 9,30) за контролната група (n=219) – табл. 29 и фиг. 26.

Табл. 29. Средно време на преживяемост, свободна от далечно метастазиране на подгрупите болни с мастектомия– с МКГ (n=133) и УФКГ (n=219)

Група	Mean	SE	95% C I	
Множествени (n=133)	8,46	0,34	7,78	9,13
Унифокални (n=219)	8,86	0,22	8,43	9,30



Фиг.26. Преживяемост, свободна от далечно метастазиране на подгрупите болни с мастектомия– с МКГ (n=133) и УФКГ (n=219), p=0,279

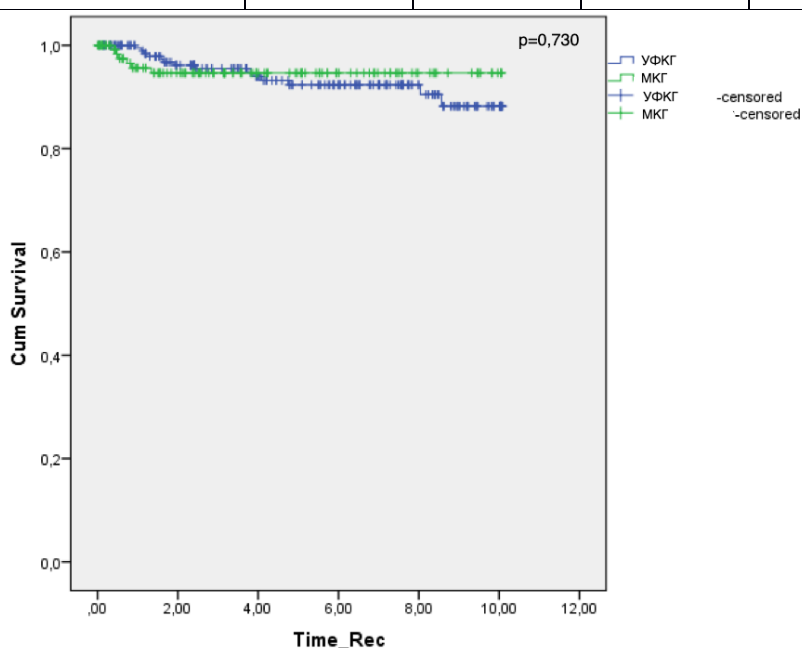
- Преживяемост, свободна от локален рецидив

Преживяемостта без локален рецидив показва по-голям процент за групата на пациентки с МКГ (n=133) както за 5, така и за 10-годишен период на проследяване от тази на пациентките с УФКГ (n=219). До 5-тата година времето, свободно от локален рецидив е 94,8% в групата на болни с множествен тумор (n=133) и 92,4% в групата на тези с единичен (n=219). До 10-тата година тенденцията отново се запазва – 94,8% за мултиплените карциноми и 87,9% за единичните. Средното време на преживяемост, свободна от рецидив е 9,56 за

болни с МКГ (n=133) (с 95% CI от 9,17 до 9,95) и 9,44 години за тези с УФКГ (n=219) (с 95 CI от 9,11 до 9,76). Резултатите са дадени на табл. 30 и фиг. 27.

Табл. 30. Средно време на преживяемост, свободна от локален рецидив на подгрупите болни с мастектомия – с МКГ (n=133) и УФКГ (n=219)

Група	Mean	SE	95% C I	
Множествени (n=133)	9,56	0,20	9,17	9,95
Унифокални (n=219)	9,44	0,17	9,11	9,76



Фиг.27. Преживяемост, свободна от локален рецидив на подгрупите болни с мастектомия – с МКГ (n=133) и УФКГ (n=219), p=0,730

Направеният сравнителен анализ не открива статистическа значима разлика по отношение на проследената в 5 и 10-годишен период ОП, преживяемост, свободна от далечно метастазиране и преживяемост, свободна от локален рецидив между двете групи болни, при които извършеният вид операция е мастектомия (p=0,312, p=0,279 и p=0,730).

Нашите данни са сходни с резултатите на Nos et al (1999), публикували стойности за 5 и 10-годишна преживяемост на пациентки с МКГ, при които е

била извършена мастектомия – 89% и 65% [424] и с тези на Fowble et al (1993), които заключват, че пациенти с извършена мастектомия имат сходни нива на локорегионален рецидив при двете групи карциноми за 4-годишен период на проследяване [233].

5.6.3.2 Резултати и анализ в подгрупите на пациенти с МКГ

Големият дебат в медицинската общност по темата за третирането на множествените карциноми на млечната жлеза се корени във въпроса за сигурността и надеждността на ОСО като хирургичен подход. Както стана ясно от литературната справка, съществуват многобройни данни с противоречиви резултати относно показателите на преживяемост при пациентки, на които е извършена ОСО. Основен акцент се поставя върху високите нива на рецидив.

Ние анализирахме нивата на смъртност, далечно метастазиране и локален рецидив в отделните подгрупи болни с МКГ, след което съпоставихме тези параметри със съответните им в контролните подгрупи от пациенти с УФКГ.

5.6.3.2.1. Подгрупа на МФКГ с ОСО (n=39)

- Преживяемост според стадия на заболяването

За периода на проследяване от 10 години в подгрупата болни с МКГ, беше осъществена ОСО при 39 болни, всички от които бяха с диагностициран МФКГ. В тази група бяха регистрирани 3 случая на екзитус, което представлява 7,6% смъртност, 5 случая на далечно метастазиране (12,8%) и 4 случая на рецидив (10,2%) - табл. 31.

Табл. 31. Брой починали болни, болни с далечни метастази и болни с рецидив от групата болни с МФКГ с извършена ОСО (n=39)

Общ брой болни	Починали болни	Болни с далечни метастази	Болни с рецидив
n=39	n=3 (7,6%)	n=5 (12,8%)	n=4 (10,2%)

Стадийното разпределение на болните е представено на табл. 32.

Табл. 32. Стадийно разпределение на болните с извършена ОСО (n=39)

Стадий	Починали болни (n=3)	Болни с далечни метастази (n=5)	Болни с рецидив (n=4)
In situ (n=7)	0	0	0
I, ПА (n=23)	0	0	1 (4,3%)
IIВ, IIIА (n=9)	3 (33,3%)	5 (55,5%)	3 (33,3%)

В проучваната подгрупа няма смъртни случаи, попадащи в стадии in situ, I и ПА, включително. Два от трите летални случая попадат в стадий IIВ и един е стадиран като IIIА-стадий. При всички тях е приложение комплексна адювантна терапия с провеждане на лъчелечение като задължителен елемент от лечебния алгоритъм при инвазивните форми на карцином в комбинация с хормоно- или химиотерапия.

Резултатите недвусмислено показват, че при 30 от изследваните болни, които са в стадий на заболяването до IIВ, извършването на ОСО в комбинация със съответна адювантна терапия води до 100% ОП. Изборът на този оперативен подход при пациенти с по-авансирало заболяване (над IIВ-стадий) е съпроводен от високо ниво на леталитет (33,3%) независимо от проведената комплексна терапия.

Като съществена особеност при случаите на смъртност се откроява еднаквият молекулярен подтип на тумора - тройно негативен, който във всички случаи е бил определен като нискодиференциран.

Средното време на обща преживяемост за всички болни в тази подгрупа (n=39) е 7,70 години (с 95% CI от 6,41 до 9,00 години). (табл. 33)

Табл. 33. Средно време на обща преживяемост за подгрупата болни с МФКГ и ОСО (n=39)

Група	Mean	SE	95% C I	
Множествени (n=39)	7,70	0,66	6,41	9,00

В изследваната кохорта (n=39) бяха документирани 5 случая на далечно метастазиране (12,8%), всички със стадий над ПА. Това означава, че при 30 болни в стадий *in situ*, I или ПА се наблюдава 100% преживяемост без далечни метастази при извършването на ОСО.

Нивото на рецидив при изследваните болни с ОСО се равнява на 10,2%. Преобладаващите случаи са на пациенти (75%) в стадии ПВ и ША. Само една болна с рецидив е била определена като I-ви стадий. Четиридесет процента от случаите са били имунохистохимично верифицирани като тройно негативен карцином. Ниската степен на диференциация се доказва в 60% от случаите на рецидив.

Броят на 100% преживелите болни с ОСО без локален рецидив в стадий до ПВ е 29, което се равнява на 74% от анализираниите случаи в подгрупата.

5.6.3.2.2. Подгрупа на МКГ с мастектомия (n=133)

- Преживяемост според стадия на заболяването

За десетгодишният период на проследяване, в контингента от болни с МКГ, включващ случаи с МФКГ или МЦКГ, мастектомия беше извършена при 133 жени. Документирани бяха 13 случая на смъртност. Регистриран е един летален случай на пациентка, починала по причини, несвързани с основното ѝ заболяване. Това води до 9,7% ниво на смъртност, дължащо се на онкологичното заболяване. Случаите на далечна дисеминация са 18, което представлява 13,5%, а тези с локален рецидив – 6, което означава 4,5% ниво на рецидивирание – табл. 34.

Табл. 34. Брой починали болни, болни с далечни метастази и болни с рецидив от групата болни с МКГ и извършена мастектомия (n=133)

Общ брой болни	Починали болни	Болни с далечни метастази	Болни с рецидив
n=133	n=13 (9,7%)	n=18 (13,5%)	n=4 (4,5%)

Стадийното разпределение на болните в тази група е представено на табл. 35.

Табл. 35. Стадийно разпределение на болните с МКГ и извършена мастектомия (n=133)

Стадий	Починали болни (n=13)	Болни с далечни метастази (n=18)	Болни с рецидив (n=6)
In situ (n=4)	0	0	0
I, ПА (n=47)	1 (2,1%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)
IIВ, IIIА,В,С (n=83)	12 (14,4%)	17 (20,4%)	5 (6%)

В изследваната кохорта (n=133) има един летален случай на пациентка в ранен стадий на заболяването – I-ви, при която въпреки приложеното комплексно оперативно и адювантно лечение са диагностицирани чернодробни метастази 2 години след операцията. Всички останали 12 починали болни са били в по-напреднал стадий – над IIВ.

Резултатите сочат, че мастектомията като оперативен подход и част от комплексното терапевтично поведение при болни с авансирало заболяване довежда до 14,4% ниво на смъртност. Подобно на подгрупата болни с ОСО (n=39) честотата на тройно негативния карцином сред смъртните случаи е висока – 50% и отново преобладава ниската степен на диференциация. Тройно негативният карцином се оказва най-често застъпеният биологичен субтип и в случаите на далечна дисеминация (38%), докато луминалният А – в случаите на рецидив (50%). При сравнение между двете подгрупи болни с МКГ с различен хирургичен подход правят впечатление близките относителни стойности в нивата на смъртност (7,6% при ОСО срещу 9,7% при мастектомия) и далечна дисеминация (12,8% срещу 13,5% съответно). Двойно по-голяма е разликата в нивата на локален рецидив със значителен превес в групата на пациентки с ОСО – 10,2% срещу 4,5% за тези с мастектомия, с което се потвърждават

преобладаващите литературни данни за по-високи нива на рецидив при извършване на ОСО.

5.6.3.3. Сравнителен анализ с подгрупите на УФКГ

5.6.3.3.1. Подгрупа на УФКГ с ОСО (n=294)

- Преживяемост според стадия на заболяването

В групата на болни с УФКГ, при които оперативният подход е бил запазване на гърдата, са регистрирани 5 екзитуса, 15 случая на далечно метастазиране и 18 случая на локален рецидив. Нивата на смъртност, далечно метастазиране и локален рецидив са показани в табл. 36.

Табл. 36. Брой починали болни, болни с далечни метастази и болни с рецидив от групата болни с УФКГ и извършена ОСО (n=294)

Общ брой болни	Починали болни	Болни с далечни метастази	Болни с рецидив
n=294	n=5 (1,7%)	n=15 (5,1%)	n=4 (6,1%)

Стадийното разпределение на болните в тази група (n=294) е посочено на табл. 37.

Табл. 37. Стадийно разпределение на болните с УФКГ и извършена ОСО (n=294)

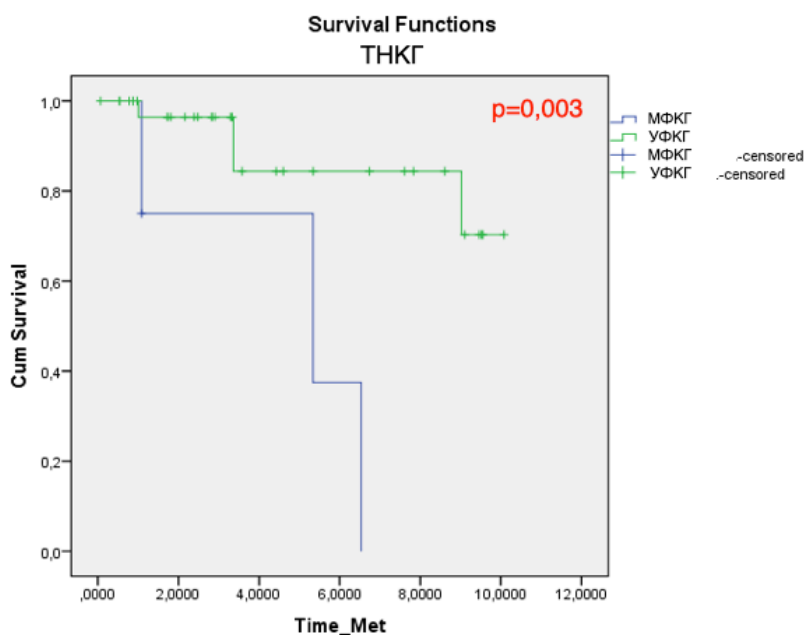
Стадий	Починали болни (n=5)	Болни с далечни метастази (n=15)	Болни с рецидив (n=18)
In situ (n=16)	0	0	0
I, ПА (n=227)	1 (0,4%)	7 (3,08%)	9 (3,96%)
IIВ, IIIА,В,С (n=51)	4 (7,8%)	8 (15,6%)	9 (17,6%)

Резултатите сочат, че смъртността в групата на болни с УФКГ и извършена ОСО в комбинация със задължителна радиотерапия (интраоперативна или адювантна) е 1,7% за десетгодишния период на проследяване, което извежда тези болни на челна позиция по отношение на преживяемостта им – 98,3% независимо от стадия на болестта. От 6 случая на смъртност 5 се дължат на онкологичното

заболяване. От тези 5 летални случая само един е случай на болна в стадий – ПА. Това означава, че при 242 болни с УФКГ в начален стадий на болестта до ПВ приложението на ОСО като оперативен подход съвместно с други терапевтични модалности, задължително от които е лъчелечението, се наблюдава 100% 10-годишна преживяемост. За разлика от групата на болни с МКГ и ОСО в тази група най-висока е честотата на луминалният тип А карцином сред смъртните случаи.

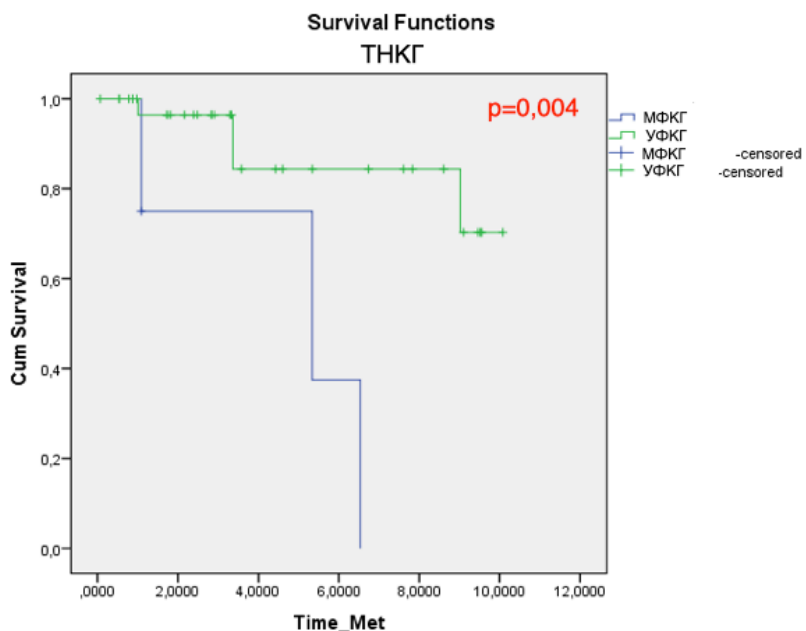
При съпоставяне на двете популации болни, при които оперативният избор е бил извършването на ОСО, като рисков фактор се откроява тройно негативният карцином сред смъртните случаи при пациентки с мултиплен карцином. Влиянието му като добре известен неблагоприятен прогностичен фактор се потенцира от комбинацията му с още два такива в описаните случаи – напредналия стадий на заболяването и ниска степен на диференциация. Анализ на данните от SEER-дatabазата (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) на National Cancer Institute, извършен от Schwartz et al (2014) върху 161 708 случая, показва, че с промяна на хистологичната диференциация от G1 към G3 нивата на преживяемост прогресивно се снижават, което съответства на получените от нас резултати [498].

Нашите резултати доказват статистическата прогностична значимост на този фактор върху общата преживяемост при болни с МФКГ, при които е извършена операция, запазваща гърдата. ($p=0,003$) – фиг. 28.



Фиг.28. Обща преживяемост при пациенти с ОСО от двете групи болни с ТНКТ (n=39), p=0,003)

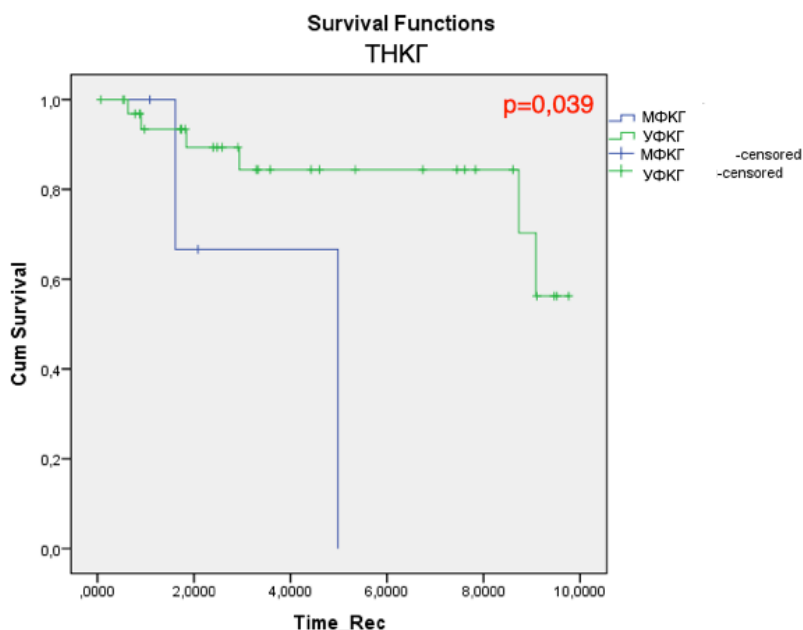
При направения анализ и сравнение между двете групи болни с ОСО и тройно негативен карцином се оказва, че те сигнификантно се отличават и по преживяемост, свободна от далечно метастазиране (p=0,004) – фиг.29.



Фиг. 29. Преживяемост, свободна от далечно метастазиране при пациенти с ОСО от двете групи и тройно негативен карцином (n=39), p=0,004

Открива се сигнификантна разлика между двете групи с болни с тройно

негативен карцином и ОСО по отношение на третия показател - времето, свободно от локален рецидив. ($p=0,039$) – фиг.30.



Фиг. 30. Преживяемост, свободна от локален рецидив при пациенти с ОСО от двете групи и тройно негативен карцином (n=39), $p=0,039$

Резултатите ни неоспоримо доказват негативната прогностична роля на тройно негативния карцином при болни с МФКГ и извършена ОСО.

5.6.3.3.2. Подгрупа на УФКГ с мастектомия (n=219)

- Преживяемост според стадия на заболяването

За периода на проследяване от 10 години в групата болни с УФКГ, при които беше осъществена мастектомия (n=219) бяха регистрирани 19 случая на екзитус, 18 от които, дължащи се на основното заболяване. Това се равнява на 8,2% ниво на смъртност. Нивото на далечно метастазиране за периода на проследяване е 11,8%, а на локален рецидив – 6,3% - табл. 38.

Табл. 38. Брой починали болни, болни с далечни метастази и болни с рецидив от групата болни с УФКГ с извършена мастектомия (n=219)

Общ брой болни	Починали болни	Болни с далечни метастази	Болни с рецидив
n=219	n=18 (8,2%)	n=26 (11,8%)	n=14 (6,3%)

Стадийното разпределение на болните в тази група е представено на табл. 39.

Табл. 39. Стадийно разпределение на болните с УФКГ с извършена мастектомия (n=219)

Стадий	Починали болни (n=18)	Болни с далечни метастази (n=26)	Болни с рецидив (n=14)
In situ (n=0)	0	0	0
I, IIА (n=71)	4 (5,6%)	5 (7%)	0
IIВ, IIIА,В,С (n=148)	14 (9,45%)	21 (14,1%)	14 (9,4%)

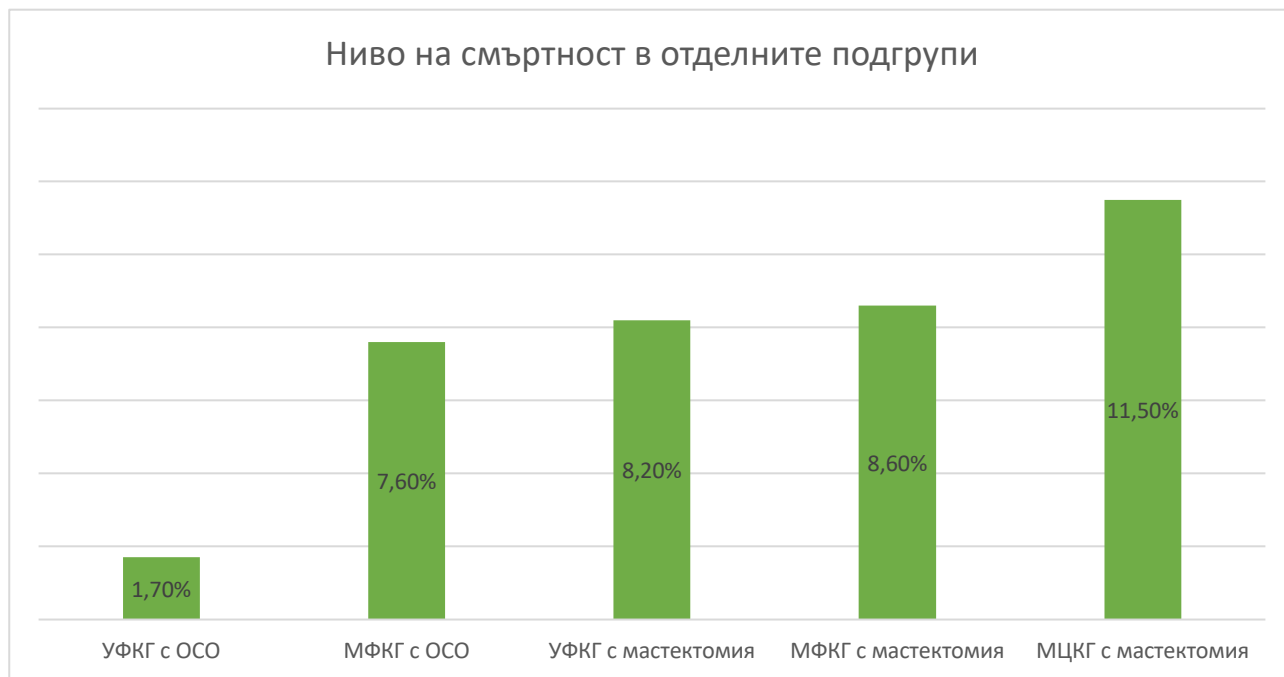
Сравнение между пациентите с извършена мастектомия сочи, че болните с мултицентричен карцином са с най-неблагоприятна прогноза въпреки приложеното комплексно лечение с ниво на смъртност 11,5%. Нивата на смъртност са близки между пациентите с мултифокален и унифокален тумор – 8,6% срещу 8,2%. Резултатите са обобщени в табл. 40.

Табл. 40. Сравнение в нивата на смъртност между отделните пациенти с мастектомия (n=352)

	УФКГ (n=219)	Мултифокални (n=81)	Мултицентрични (n=52)
Ниво на смъртност	8,2%	8,6%	11,5%

След сравнение на получените резултати установихме, че пациенти с най-благоприятна прогноза са тези с УФКГ, на които е извършена ОСО, следвани от тези с МФКГ с операции, запазващи гърдата. След тях се нареждат жени с УФКГ с осъществена мастектомия и тези с МФКГ и мастектомия и на последно място

са болни с МЦКГ, при които е направена мастектомия. (фиг. 31)



Фиг. 31. Сравнение в нивата на смъртност при всички болни (n=685)

Тези резултати са обусловени от комплексното взаимосвързано влияние на прогностичните фактори: стадий на заболяването и хисто-патологични характеристики на тумора. Жени с МЦКГ се характеризират с най-ниска ОП въпреки приложеното комплексно лечение и извършването на мастектомия.

5.6.4. Прогностично влияние на броя на туморните лезии върху общата преживяемост и свободната от далечно метастазиране и локален рецидив преживяемост

- Обща преживяемост

При изследване на влиянието на броя на лезиите върху прогнозата на болни с МКГ установихме, че пациентите с повече огнища имат по-кратък среден период на ОП без това да е статистически значимо. ($p=0,570$)

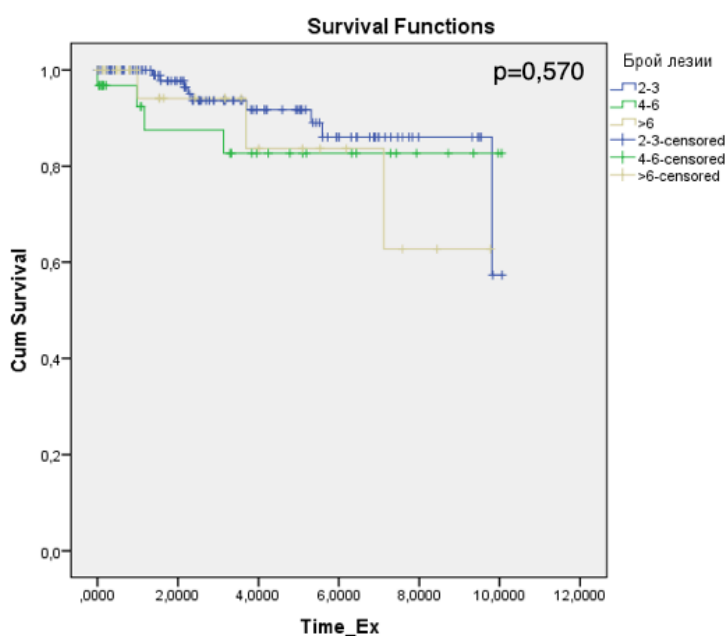
Анализираните от нас болни с 2-3 фокуса имат най-дълго средно време на ОП – 9,09 години (с 95% CI от 8,50 до 9,68 години), следвани от тези с 4 до 6 лезии – 8,56 години (с 95% CI от 7,21 до 9,91 години). Най-малко е средното

време на преживяемост при болни с над 6 огнища – 8,06 години (с 95% CI от 6,42 до 9,70 години)

Резултатите са посочени на табл. 41 и фиг. 32.

Табл. 41. Средно време на обща преживяемост при болни с МКГ (n=172) в зависимост от броя на лезиите

Брой лезии	Mean	SE	95% CI	
2-3	9,09	0,30	8,50	9,68
4-6	8,56	0,69	7,21	9,91
>6	8,06	0,84	6,42	9,70



Фиг.32. Обща преживяемост при болни с МКГ (n=172) в зависимост от броя на лезиите, p=0,570

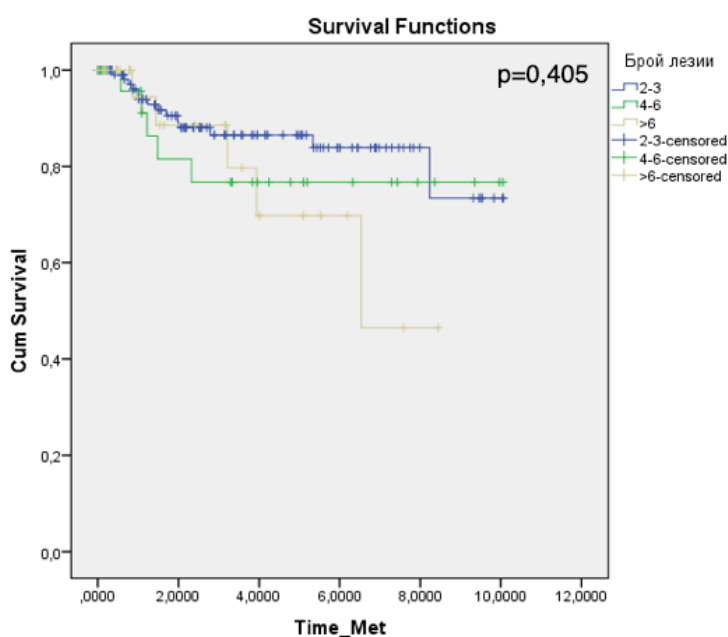
- Преживяемост, свободна от далечно метастазиране

При проследяване на времето, свободно от далечно метастазиране, се наблюдава същата тенденция. Болни с до 3 лезии живеят най-дълго – средно 8,58 години (с 95% CI от 7,58 до 9,30 години), след което преживяемостта спада до 8,03 години при болни с 4 до 6 лезии (с 95% CI от 6,47 до 9,59 години) и до 6,25

години при пациенти с брой на фокусите над 6 (с 95% CI от 4,77 до 7,74 години) без да се доказва статистическа значимост. ($p=0,405$) – табл. 42 и фиг. 33.

Табл. 42. Средно на време на преживяемост, свободно от далечно метастазиране при болни с МКГ (n=172) в зависимост от броя на лезиите

Брой лезии	Mean	SE	95% C I	
2-3	8,58	0,37	7,85	9,30
4-6	8,03	0,80	6,47	9,59
>6	6,25	0,76	4,77	7,74



Фиг.33. Преживяемост, свободна от далечно метастазиране при болни с МКГ (n=172) в зависимост от броя на лезиите, $p=0,405$

- Преживяемост, свободна от локален рецидив

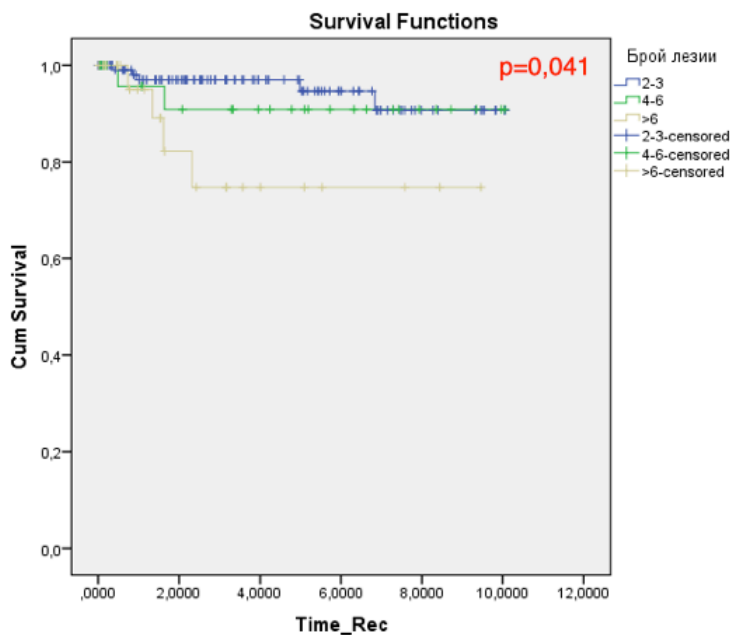
Броят на карциномните огнища се оказва сигнификантен по отношение на времето, свободно от локален рецидив. ($p=0,041$)

При болни с най-много туморни фокуси средното време на преживяемост без локален рецидив е най-кратко – 7,47 години (с 95% CI от 5,76 до 9,18 години). Най-дълго е при пациенти с най-малко на брой лезии (2-3) – 9,53 години (с 95%

CI от 9,09 до 9,98 години), а при тези с 4 до 6 огнища е 9,23 години (с 95% CI от 8,15 до 10,32 години) табл. 43 и фиг. 34.

Табл. 43. Средно време на преживяемост, свободна от локален рецидив при болни с МКГ (n=172) в зависимост от броя на лезиите

Брой лезии	Mean	SE	95% C I	
2-3	9,53	0,23	9,09	9,98
4-6	9,23	0,55	8,15	10,32
>6	7,47	0,87	5,76	9,18



Фиг.34. Преживяемост, свободна от локален рецидив при болни с МКГ (n=172) в зависимост от броя на лезиите, p=0,041

5.6.5. Асоциация между броя на туморните лезии и броя метастатични лимфни възли

При изследване на връзката между броя на туморните лезии и броя на метастатичните лимфни възли при изследваната от нас популация от болни с

МКГ не се установи сигнификантна корелационна зависимост между тях – $p=0,207$.

5.6.6. Прогностична роля на метастатичните аксиларни лимфни възли

Нодалният статус представлява един от най-добре проучените и утвърдени прогностични фактори при КГ [72, 178, 227, 415, 485].

Както стана ясно от литературната справка множествения РМЖ се характеризира с по-висок метастатичен потенциал от унифокалния по отношение на аксиларните лимфни възли. Многочислени авторитетни проучвания доказват по-неблагоприятното влияние на нодалния статус в случаите на мултиплен карцином независимо от други прогностични фактори. (източници от обзора!)

При разглеждане на прогностичното влияние на засегнатите лимфни възли се установи правопрпорционална зависимост между техния брой и нивата на смъртност в групата на болни с МКГ – табл. 44 и фиг. 35. Най-висока смъртност се наблюдава при пациентите с над 7 ангажирани лимфни възли, което се равнява на половината от случаите на екзитус. Висока е смъртността и при засягане на 4 до 6 лимфни възела – 43,7%. Това означава, че при 15 от 16 починали болни над 3 лимфни възела са били метастатични и само в 1 летален случай са били засегнати под 3 лимфни възела.

Табл. 44. Корелация между броя на метастатичните лимфни възли и нивата на смъртност при болни с МКГ (n=172)

	Брой на метастатичните лимфни възли			
	0	1-3	4-6	>7
Ниво на смъртност	0% (n=0)	6,2% (n=1)	43,7% (n=7)	50% (n=8)



Фиг.35. Нива на смъртност при болни с МКГ (n=172) в зависимост от броя метастатични лимфни възли

5.7. Диагностично-терапевтичен алгоритъм на поведение при пациенти с МКГ

Въз основа на извършеното проучване предлагаме следния диагностично-терапевтичен алгоритъм на поведение при пациенти с МКГ:

Предоперативна диагностика:

- 1. Анамнестични данни** – установяване възрастта и здравния статус на болните, давността на заболяването, вида на оплакванията, предшестващи профилактични прегледи, фамилната обремененост, родственици с онкологични заболявания, менопаузалния статус, употребата на хормон-заместителна терапия, наличие или липса на раждане и кърмене, предшестващи оперативни интервенции и проведено лечение . Задължителна е ревизията на хистологичните резултати от предходни биопсии или оперативни намеси и подробно разглеждане на наличната медицинска документация. Стандартната анамнеза се допълва с данни за специфичните за МКГ рискови фактори.

2. Физикален преглед – чрез клиничното изследване се установява наличие то на повече от една палпируеми туморни формации, разстоянието между тях, тяхната локализация, плътност, подвижност и големина, отношение спрямо околните тъкани и надлежащата кожа, нодален аксиларен, парастернал, суб- и супраклавикуларен статус, наличие на патологична секреция от зърното, оценка на проведена неoadювантна терапия. Чрез последователното изпълнение на физикалния преглед се достига до оформяне на клиничен стадий по TNM-класификацията и се оформя първоначална терапевтична стратегия.

3. Образни изследвания:

А. При пациенти с първоначално установени суспектни находки от клиничния преглед:

- при възраст до 35 години се провежда най-напред ехография на млечните жлези; за прецизиране на находката (големина, разпространение, уни- или мултифокалност, микрокалцификати, нодален статус) – ЯМР;
- при възраст над 40 години се започва с мамография и за прецизиране на находката – ехография и ЯМР на гърдите;
- при наличие на силиконови протези се извършва ЯМР.

Б. При пациенти с първоначално установена суспектна находка от проведени преди физикалния преглед образни изследвания (профилактични или скринингови):

- клиничен преглед;
- прецизиране на находката с ЯМР.

В. При пациенти с доказан МКГ и проведена неoadювантна терапия като контролно изследване за оценка на отговора – ЯМР.

4. Биопсия в амбулаторни условия

- тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) за цитологично изследване на суспектните огнища;

- дебелоиглена (tru cut) биопсия под локална анестезия, хистологична верификация на вида и диференциацията на тумора и изследване на естроген, прогестерон рецептори и HER2.

При хистологично доказан МКГ – дефинитивно хирургично лечение след оценка на разпространението на процеса в гърдата чрез ЯМР, а при останала суспекция, въпреки негативен биопсичен резултат – диагностично уточняване с ексцизионни биопсии в хирургична клиника.

Предоперативни изследвания и консултации:

- стандартен пакет кръвни изследвания – пълна кръвна картина, пълна биохимия, йонограма, ОХИ на урина, туморен маркер СА 15-3; при нужда изследване на специфични допълнителни показатели според установените придружаващи заболявания.
- ехография на коремните органи.
- рентгенография на гръден кош.
- в случай на наличен КТ или ПЕТ/КТ (начален или контролен) горните образни изследвания не се извършват.
- консултация с кардиолог, анестезиолог и при необходимост от съответен специалист, съобразно коморбидитета.

Хирургично лечение

Видът на оперативната интервенция се определя след извършване на прецизна индивидуална за всеки пациент оценка въз основа на клиничния преглед, образните и биопсични изследвания:

- при подходящи пациенти с раннодиагностициран МФКГ – ОСО със СЛБ или АЛД.
- при пациенти, стадирано клинично като ПВ и над ПВ-стадий с МФКГ – съответен вид мастектомия.
- при подходящи пациенти с доказан МФКГ, проведена неoadювантна терапия и добър отговор – ОСО с АЛД.
- при пациенти с диагностициран МЦКГ – съответен вид мастектомия.

В случаите, когато на по-късен етап (траен хистологичен препарат) в отстранения препарат се докаже наличие на фокуси в резекционните линии, пациентите подлежат на повторно оперативно лечение (реексцизия или мастектомия).

Комплексно лечение

Всяка болна с хистологично и ИХХ-доказан МКГ подлежи на обсъждане на Онкологичен комитет с определяне на необходимостта, вида, обема и реда на провеждане на необходимата терапия съгласно индивидуалните клиничко-хистологични особености на всеки случай.

6. ИЗВОДИ

1. Ипсилатералните синхронни първични мултиплени (множествени) карциноми на гърдата, които обединяват мултифокалните и мултицентричните карциноми на гърдата, представляват специфична

хетерогенна подгрупа на РМЖ, характеризираща се с неизяснени биология и патогенеза, която обединява разнообразни лезии, различаващи се по клинична проява, хистопатологични особености и прогноза.

2. Върху кохортно проучване на 172 болни с МКГ с период на наблюдение 5 и 10 години са постигнати отлични клинични резултати след комплексно лечение (оперативно, химиотерапия, таргетна терапия, лъчелечение и хормонотерапия): свободна от локален рецидив 5- и 10-годишна преживяемост, съответно 92,1% и 89,6%, свободна от далечно метастазиране 5- и 10-годишна – 81,3% и 72,1% и обща 5- и 10-годишна – 85,1% и 69,3%.
3. Наличието на повече от един ракови фокуса има сигнификантно прогностично влияние върху общата преживяемост и свободната от далечно метастазиране в сравнение с УФКГ ($p=0,003$ и $p=0,005$), но не влияе сигнификантно върху преживяемостта, свободна от локален рецидив ($p=0,549$).
4. Стадият на заболяването се оказва определящ за избора на оперативен подход. В ранен стадий до IIВ видът на оперативната намеса (мастектомия или органосъхраняваща операция на гърдата) не оказва значимо влияние върху общата преживяемост на болните с МКГ. Пациентите в напреднал операбилен стадий (над IIВ) с МКГ са индицирани единствено за извършването на мастектомия. Общата преживяемост след органосъхраняващи операции е сигнификантно по-ниска в сравнение с мастектомираните пациенти, което изисква прецизен подбор на кандидатите за консервативна хирургия с екзактна пред-, интра- и постоперативна оценка.
5. При болни с извършена мастектомия и съответна терапия видът на РМЖ не оказва сигнификантно влияние върху показателите на преживяемост ($p=0.312$ за обща, $p=0.279$ за свободна от далечно метастазиране и $p=0.730$ за свободна от локален рецидив).

6. Прогностично влияние при болните с МКГ по данните от нашия материал имат клинично-патологичните фактори: стадий на заболяването, брой засегнати лимфни възли, брой туморни огнища, молекулярен подтип и степен на диференциация на тумора.
7. Пациенти с МЦКГ се характеризират с най-неблагоприятна прогноза в сравнение с тези с МФКГ и УФКГ.

7. ПРИНОСИ

1. За първи път у нас се извършва кохортно проучване върху пациенти с мултиплени карциноми на гърдата, анализиращо 5- и 10- годишната свободна от локален рецидив, далечно метастазиране и обща преживяемост след комплексно лечение. Резултатите са сходни с най-добрите световни постижения.
2. Представя се изследване, показващо, че вида на оперативната намеса (органосъхраняваща операция или мастектомия) не оказва значимо влияние върху общата преживяемост при болни в ранен стадий до ПВ.
3. За първи път върху лекувана в България кохорта са анализирани прогностичните фактори, които влияят върху лечебните резултати при МКГ: стадий на заболяването, брой засегнати лимфни възли, брой туморни огнища, молекулярен подтип и степен на диференциация на тумора.
4. За първи път в България са осъществени молекулно-генетичен анализ на честотата и спектъра на мутациите в P1K3CA-гена в популация от пациенти с рак на гърдата, както и експресионен анализ на андрогеновия рецептор при болни с ТНКГ.
5. Предлага се модифициран диагностично-лечебен алгоритъм на поведение при пациентите с МКГ.

8. ПРИЛОЖЕНИЯ

Прил.1. Най-честите онкологични заболявания за 2018 г. в света

Класиране по честота	Вид злокачествено новообразувание	Новодиагностицирани случаи през 2018 г.	% от всички злокачествени новообразувания (с изкл. на немеланомни кожни карциноми)
	Всички карциноми	17,036,901	
1.	На бял дроб	2,093,876	12.3
2.	На млечна жлеза	2,088,849	12.3
3.	Колоректален	1,800,977	10.6
4.	На простата	1,276,106	7.5
5.	На стомах	1,033,701	6.1
6.	На черен дроб	841,080	5.0
7.	На хранопровод	572,034	3.4
8.	На маточната шийка	569,847	3.3
9.	На щит. жлеза	567,233	3.3
10.	На пикочен мехур	549,393	3.2

Класиране по честота	Вид злокачествено новообразувание	Новодиагностицирани случаи през 2018 г.	% от всички злокачествени новообразувания (с изкл. на немеланомни кожни карциноми)
11.	Не-ходжкинов лимфом	509,590	3.0
12.	На панкреаса	458,918	2.7
13.	Левкемия	437,033	2.6
14.	На бъбреци	403,262	2.4
15.	На маточно тяло	382,069	2.2
16.	На устна и устна кухина	354,864	2.1
17.	На мозък и ЦНС	296,851	1.7
18.	На яйчника	295,414	1.7
19.	Малигнен меланом	287,723	1.7
20.	На жлъчен мехур	219,420	1.3
21.	На ларинкс	177,422	1.0
22.	Мултиплен миелом	159,985	0.9

Класиране по честота	Вид злокачествено новообразувание	Новодиагностицирани случаи през 2018 г.	% от всички злокачествени новообразувания (с изкл. на немеланомни кожни карциноми)
23.	На назофаринкса	129,079	0.8
24.	На орофаринкса	92,887	0.5
25.	На хипофаринкса	80,608	0.5
26.	Ходжкинов лимфом	79,990	0.5
27.	На тестис	71,105	0.4
28.	На слюнчени жлези	52,799	0.3
29.	На анус	48,541	0.3
30.	На вулва	44,235	0.3
31.	Капоши сарком	41,799	0.2
32.	На пенис	34,475	0.2
33.	Мезотелиом	30,443	0.2
34.	На влагалище	17,600	0.1

Прил.2. Държави с най-висока заболеваемост от РМЖ

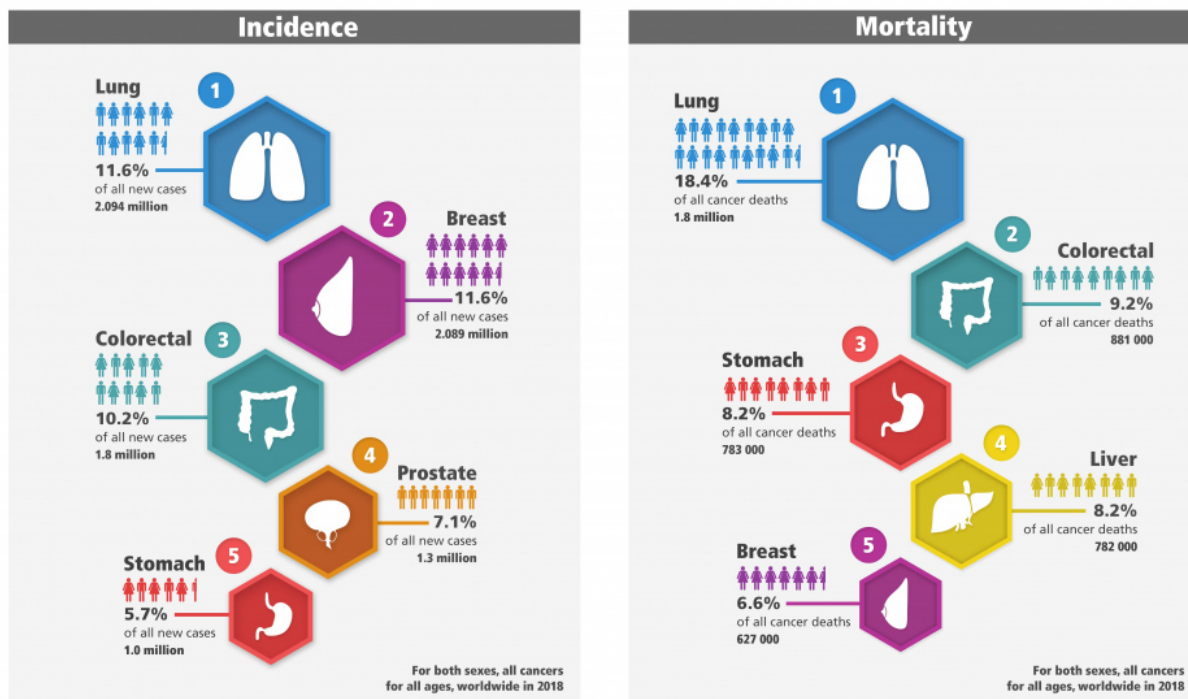
Класиране по честота	Държава	Стандартизирана заболеваемост на 100,000 души
1.	Белгия	113.2
2.	Люксембург	109.3
3.	Холандия	105.9
4.	Франция	99.1
5.	Нова Каледония (Франция)	98.0
6.	Либия	97.6
7.	Австралия	94.5
8.	Обединеното Кралство	93.6
9.	Италия	92.8
10.	Нова Зеландия	92.6
11.	Ирландия	90.3
12.	Швеция	89.8
13.	Финландия	89.5

Класиране по честота	Държава	Стандартизирана заболеваемост на 100,000 души
14.	Дания	88.8
15.	Швейцария	88.1
16.	Монтенегро	87.8
17.	Малта	87.6
18.	Норвегия	87.5
19.	Унгария	85.5
20.	Германия	85.4
21.	Исландия	85.2
22.	Щатите	84.9
23.	Канада	83.8
24.	Кипър	81.7
25.	Самоа	80.1

CANCER TODAY

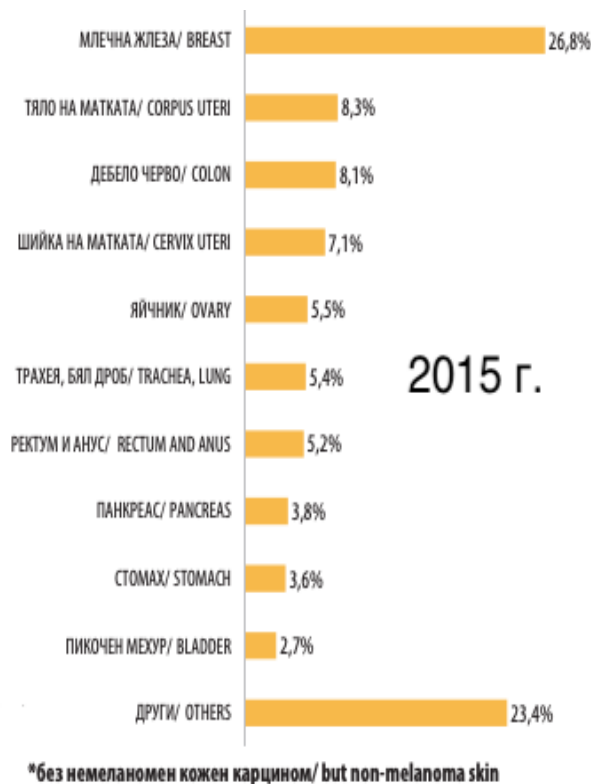
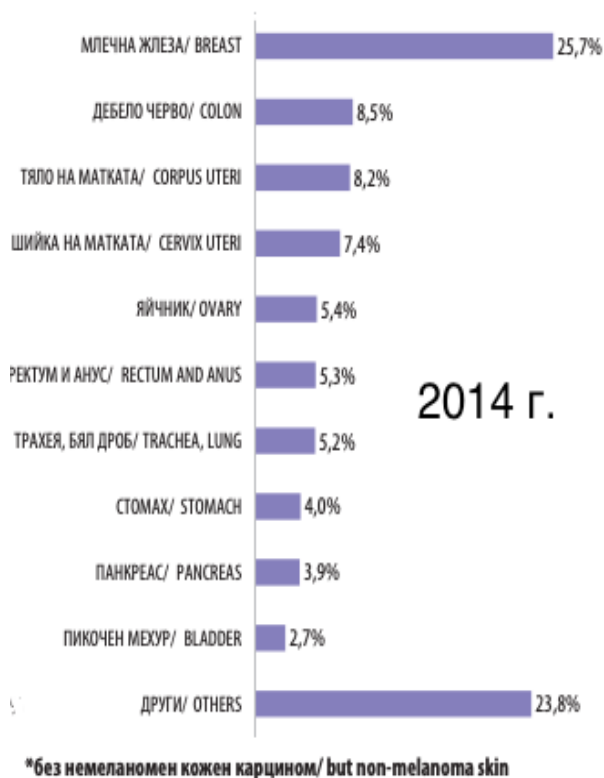
The five most commonly diagnosed cancer types

Percentages of new cancer cases and cancer deaths worldwide in 2018

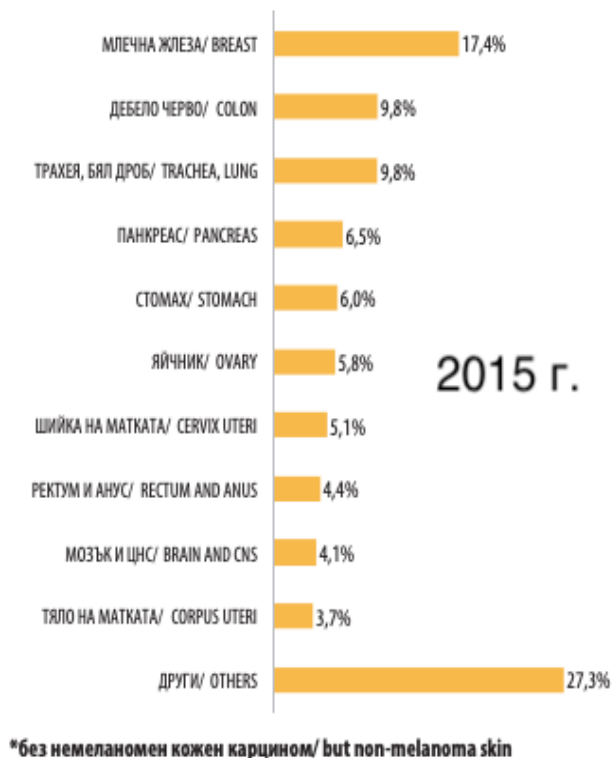
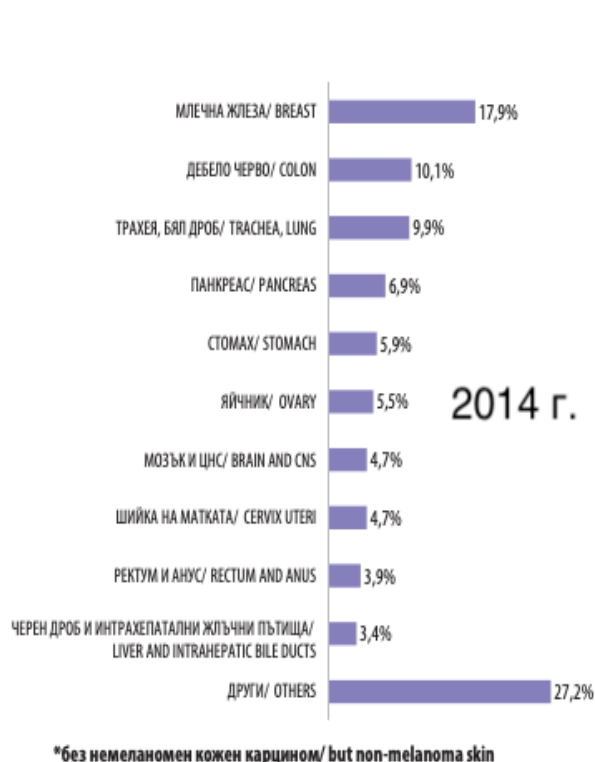


Data source: GLOBOCAN 2018
Available at Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)
© International Agency for Research on Cancer 2018

Прил. 3. Заболеваемост и смъртност от злокачествени новообразувания в световен мащаб за 2018 г.



Прил. 4.5. Процентно разпределение на най-честите злокачествени заболявания при жените в България за 2014 и 2015 г. по данни на Националния Раков Регистър

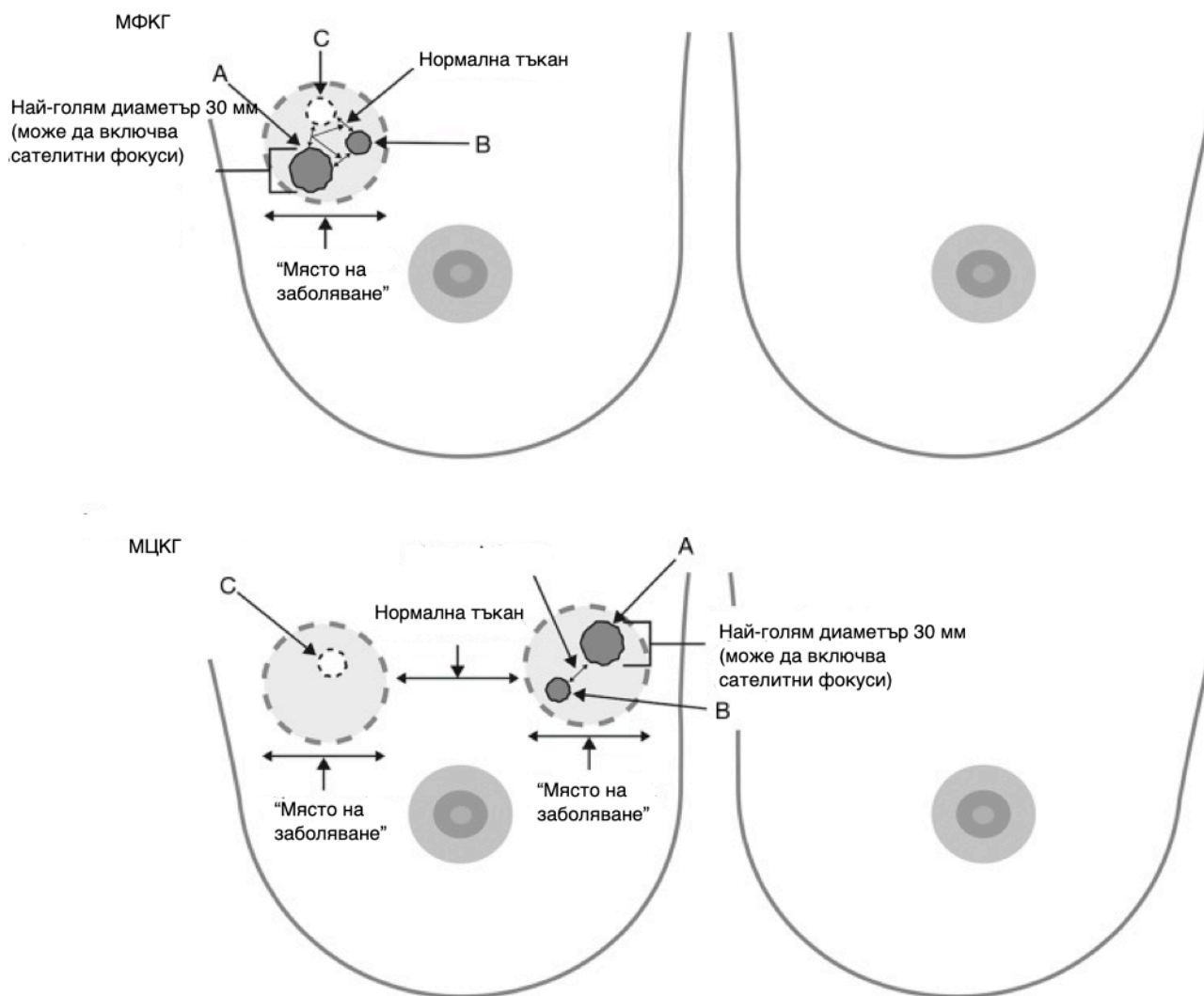


Прил. 6.7. Процентно разпределение на най-честите причини за смърт от злокачествени заболявания при жените в България за 2014 и 2015 г. по данни на Националния Раков Регистър

Прил.8. Класификация на първични епителни тумори на гърдата

Епителни тумори
Микроинвазивен карцином
Инвазивен карцином
<i>Инвазивен карцином „неспециален“ тип (NST)</i>
Плеоморфен карцином
Карцином с остеокластоподобни стромални елементи
Карцином с хориокацином-подобна структура
Карцином с меланом-подобна структура
<i>Инвазивен лобуларен карцином</i>
Класически хистологичен тип
Солиден лобуларен карцином
Алвеоларен лобуларен карцином
Плеоморфен лобуларен карцином
Тубуло-лобуларен карцином
Смесен лобуларен карцином
Тубуларен карцином
Крибриформен карцином
Муцинозен карцином
<i>Карцином с медуларна характеристика</i>
Медуларен карцином
Атипичен медуларен карцином
Инвазивен дуктален карцином NST с медуларна характеристика
Карцином с апокринна диференциация
Карцином с клетъчна диференциация тип „пръстен с камък“
Инвазивен микропапиларен карцином
<i>Метапластичен карцином – несспециален тип (NST)</i>
Нискостепенен (високофиренциран) аденосквамозен карцином
Фиброматоза-подобен метапластичен карцином
Плоскоклетъчен карцином
Вретеновидноклетъчен карцином
Метапластичен карцином с мезенхимна диференциация: хондройдна, костна, източеноклетъчен („вретеновидно-клетъчен“) и др. типове на мезенхимна диференциация

Смесен метапластичен карцином
Миепителен карцином
<i>Папиларен карцином</i>
Инкапсулиран папиларен карцином с инвазия
Солиден папиларен карцином, инвазивен
Редки хистологични субтипове
<i>Карцином с невроендокринна характеристика</i>
Невроендокринен тумор – добре диференциран (НЕТ)
Невроендокринен карцином (НЕК), нискодиференциран (дребноклетъчен карцином)
Карцином с невроендокринна диференциация
Секреторен карцином
Инвазивен папиларен карцином
Ацинарноклетъчен карцином
Мукоепидермоиден карцином
Полиморфен карцином
Онкоцитен карцином
Карцином с интрацитоплазмени липиди (<i>lipid-rich</i>)
Светлоклетъчен карцином с интрацитоплазмен гликоген (<i>glycogen-rich</i>)
Себацеен карцином
Епителни-миепителни тумори
Аденомиепителиом с карцином
Аденоиднокистичен карцином
Прекурсорни лезии
Дуктален карцином <i>in situ</i>
<i>Лобуларна неоплазия</i>
Лобуларен карцином <i>in situ</i>
Класически лобуларен карцином <i>in situ</i>
Плеоморфен лобуларен карцином <i>in situ</i>
Атипична лобуларна хиперплазия
Тумор на мамила
Болест на <i>Paget</i> (<i>in situ</i> неоплазия)

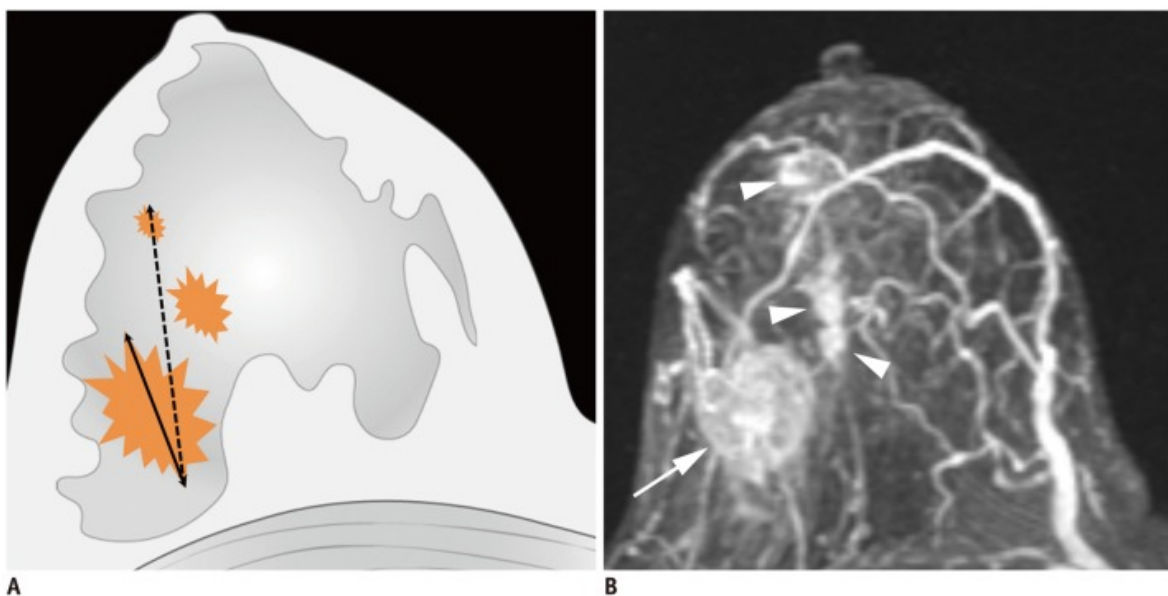


Прил. 9. „Място на заболяване“ се дефинира като наличието на поне един инвазивен карцином плюс едно или повече инвазивни или некарциномни огнища, разделени от нормална тъкан. МФКГ е едно „място на заболяване“, изискващо единствена лъмпектомия, а МЦКГ – две или повече дистантни „места на заболяване“, налагащи отделни лъмпектомии.

Прил.10. Честота на МКГ

Автор	Година	МКГ (n)	МКГ (%)
NIH et al	1986	342	9
Vlastos et al	2000	60	21
Katz et al	2001	149	14
Andea et al	2002	101	18

Автор	Година	МКГ (n)	МКГ (%)
Pedersen et al	2004	158	17
EBCTCG	2005	1187	6
Coombs et al	2005	94	11
Litton et al	2007	58	19
Joergensen et al	2008	945	13
Cabioglu et al	2009	147	11
Yerushalmi et al	2009	1554	6.1
Weissenbacher et al	2010	288	5
Tot et al	2011	148	30
Tot et al	2011	225	44
Rezo et al	2011	141	17
Ustaalioglu et al	2012	107	15.4
Lynch et al	2012	942	24
Yerushalmi et al	2012	1187	6
Chung et al	2012	164	14
Meretoja et al	2012	206	20.6
Pekar et al	2013	153	34
Wolters et al	2013	1862	20.8
Lynch et al	2013	906	24
Hilton et al	2013	202	15
van der Heiden-van der Loo et al	2013	1729	13.1
Vera-Badillo et al	2014	6565	9.7

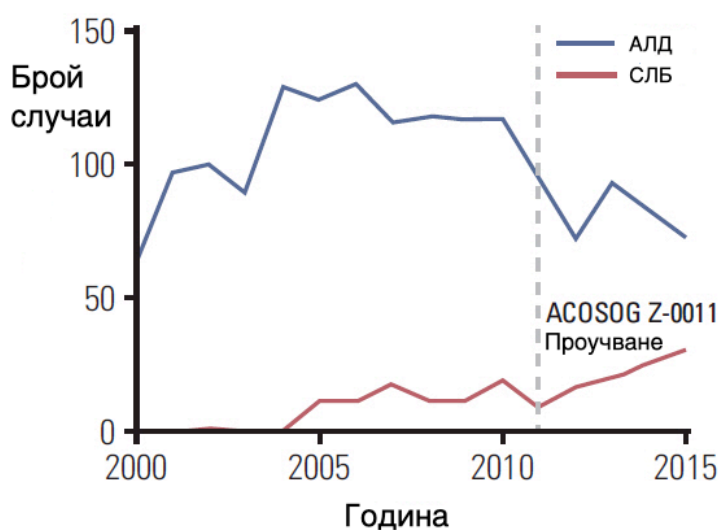


Прил. 11А,В.: А. Измерен е максималният диаметър на най-голямата лезия (непрекъсната линия), като размерът на по-малките огнища не се отчита (пунктирна линия); В. ЯМР-изображение, демонстриращо наличието на няколко синхронни мултиплени лезии. Размерът на най-големия първичен фокус е 2,4 см (стрелка), а размерът на по-малките лезии (триъгълници) не са добавени. По този начин е определен сТ2 (m)-стадий.

Прил. 12. Ниво на локален рецидив при болни с МКГ и ОСО

Автор	Година	Брой болни	MF/MC	Среден период на проследяване (мес)	Локален рецидив, %
Leopold et al	1989	10	MF/MC	64	40
Kurtz et al	1990	61	MF/MC	71	25
Wilson et al	1993	13	MF	72	25
Hartsell et al	1994	27	MC	53	3.7
Nos et al	1999	56	MF	60	11
Cho et al	2002	15	MF/MC	76	0
Kaplan et al	2003	36	MF/MC	45	3
Okumura et al	2004	34	MF/MC	58	0
Oh et al	2006	97	MF/MC	66	6
Gentilini et al	2008	476	MF/MC	73	5
Lim et al	2009	147	MF	59	2
Bauman et al	2010	22	MF/MC	42	4.5
Chung et al	2012	164	MF	112	6.1
Yerushalmi et al	2012	300	MF/MC	95	5.51
Lynch et al	2013	256	MF	52	1.95
Kadioğlu et al	2014	237	MF	46	5.2
Kadioğlu et al	2014	36	MC	46	2

Тенденции в аксиларното стадиране при мастектомирани болни



Прил. 13. Промяна в броя на случаите с АЛД и СЛБ през годините

Прил. 14. Честота на фалшиво-негативни резултати на СЛБ при МКГ

Автор	Година	N	Ниво на детекция	Ниво на фалшиво-негативни резултати
Mertz	1999	16	98	0
Schrenk	2001	19	100	0
Kim	2002	5	100	0
Fernandez	2002	53	98	0
Ozmen	2002	21	86	11
Kumar	2003	59	93	0
Tousimis	2003	70	96	8
Kumar	2004	10	100	0
Goyal	2004	75	95	9
Bergkvist	2005	56	95	21

9. ЛИТЕРАТУРА

1. Аврамова-Чолакова, Симона Здравкова. Качество на образа и доза на пациента при рентгеновата мамография : Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ / Симона Здравкова Аврамова-Чолакова. – София, 2009. – 202 с
2. Александрова, Елена Димитрова. Върху органосъхраняващите операции при карцином на млечната жлеза : Дисертация за "Доктор" / Елена Димитрова Александрова . - София, 2001 . - 282 с. : с ил.)
3. Байчев, Георги Тодоров. Лимфогенно метастазиране, лимфотропно маркиране и биопсия на сентинелни лимфни възли при T1,N0,1M0 карциноми на млечната жлеза : Дисертация за прис.науч.ст."Доктор" / Георги Тодоров Байчев . - Плевен, 1997 . - 93 с. : с ил.
4. Басарова, Ася Василева. Морфологични и имунохистохимични критерии за оценка на прогресията и прогнозата при тумори на гърдата : Дисертация за прис. на научна и обр. ст. "Доктор" / Ася Василева Басарова . - София, 1998 . - 117 с. : с ил
5. Божков, Тома Божилов. Мамографични проучвания при рака на млечната жлеза : Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки" / Тома Божилов Божков . - София, 1981
6. Валерианова З., Атанасов Т., Вуков М. (редактори). Заболяемост от рак в България, 2014 и 2015. Български национален раков регистър. София, 2017
7. Василева, М. Грите въпроса на "сфинкса" на онкологичната предикция – кога, как, защо. Националният експертен борд за „Предиктивни и прогностични биомаркери в онкологията – методи за изследване и клинично приложение“, МОРЕ 2017
8. Василева, Мариела Борисова. Прогностични и предиктивни фактори при карцинома на млечната жлеза : Дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ /CD/ / Мариела Борисова Василева. – София, 2016. – 167 с.)
9. Гаврилов И и съавт. Злокачествени новообразувания на млечната жлеза.
10. Гаврилов И, Димитрова Н, Александрова Е, Марков Н, Гаранина З, Полихронов И, Атанасов Н. Ефект от комплексно лечение на пациенти с карцином на гърдата в СБАЛ по онкология през 2009-2011 г. Сборник с доклади от XIV национален конгрес по хирургия с международно участие, София, 23-26.10.2014 г., стр. 777-782
11. Гаврилов И, Димитрова Н, Гаврилова И. Последствия от неспазване TNM- класификацията при стадиране карцином на гърда, влияещи върху преживяемостта на пациентите. МедикАрт Онкология 4/2014:40-44
12. Гаврилов И, Димитрова Н, Гаврилова И. Предпоставки за подобрена преживяемост на жени с рак на млечната жлеза в България. Онкология 1/2014:25-29
13. Гаврилов И, Димитрова Н. Органосъхраняващи операции и преживяемост при лекувани с рак на млечната жлеза в СБАЛО, София. Онкология 1/2014:30-33
14. Гаврилов И. Радикални операции при рак на млечната жлеза – съвременен стандарт;
15. Гаврилов И., М. Начева. Фамилен рак на млечната жлеза. Диагностика, клиника, профилактика и скринингово проследяване. Изд. „Захарий Стоянов“, София,2013
16. Гаврилов, И., Н. Димитрова, Е. Александрова, Н.Марков, З. Гаранина, И. Полихронов, Д. Ал Зайат, Т. Атанасов, В. Митова. Резултати от лечението на пациенти с рак на гърдата, 2010–2017 г. в Клиника по гръдна хирургия на НОЦ. Сборник доклади от XVI Национален Конгрес по Хирургия, 4-7.X.2018, 614-619, ISSN 2603-4034,
17. Георгиев, Здравко Иванов. Проучвания върху някои диагностични и лечебни методи при рака на млечната жлеза и сравнителна оценка на резултатите : Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки" / Здравко Иванов Георгиев . - София, 1974
18. Георгиев, Иван Гаврилов. Фамилен рак на млечната жлеза : Дисертация за прис.науч.ст."Доктор" / Иван Гаврилов Георгиев . - София, 1999 . - 203 с. : с ил.
19. Георгиев, Яко Кузманов. Мамарни дисплазии - диагностични и хирургични проблеми : Дисертация за прис.науч.ст."Канд.на мед.науки" / Яко Кузманов Георгиев . - Варна, 1985 . - 125 с. : с ил

20. Георгиева, М, Седлоев, Т. Прогностични индекси и предиктивни биомаркери, версия 2.2018 национален експертен борд Клинично ръководство, основано на доказателства, МОРЕ 2018, 120-126
21. Григоров, Любомир Ангелов. Влияние на лъчевата терапия върху някои показатели на имунната реактивност и туморните маркери (КЕА, АФП, СП-1 и Феритин) при болни с рак на млечната жлеза, белия дроб и мозъка : Дисертация за присъждане на научна степен "Доктор на медицинските науки" / Любомир Ангелов Николов. – Пловдив, 1987
22. Груева, Анета Николова. Рентген- и ехомамографски паралели при рак на млечната жлеза : Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки" / Анета Николова Груева . - София, 1988
23. Дамянов Д. (ред.) Онкологична хирургия – съвременен стандарт. Медарт-2009. София, 2009. стр. 68-80;
24. Дамянов, Д. Клинична хирургия, том II, издателство „Знание“, 2007, 73-83;
25. Даниела Росенова Пенчева. Съвременни подходи за определяне на молекулярно-генетичните характеристики на рака на гърдата в България: Дисертация за получаване на образ. и научна степен "Доктор" /CD/ / Даниела Росенова Пенчева. – София, 2017. – 233 с.
26. Данон Ш. Тенденции и прогнози на заболяемостта от злокачествени новообразувания в НР България – общо и по някои локализации за периода до 1990 год. Канд. Дис., София: Медицинска Академия, 1979
27. Делийски Т., Д. Дамянов, Г. Байчев, Препоръки за комплексно лечение на рака на млечната жлеза – Национален консенсус, УМБАЛ – Плевен ЕАД, 2005, Онкологична хирургия - Съвременен стандарт за лечение на рака на млечната жлеза, Медарт, 2009;
28. Делийски, Ташко. Анатоомофизиологични, клинични, хирургични и патологоанатомични аспекти на аксиларната дисекция на сентинелни лимфни възли при рак на млечната жлеза : Дисертация за присъждане на научна степен "Доктор на медицинските науки" / Ташко Делийски . - София, 2006 . - 176 с.),
29. Денчев, Димитър Иванов. Количествена морфология и диагностика на предтуморните и туморни процеси в млечната жлеза : Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки" / Димитър Иванов Денчев . - София, 1987
30. Димитров Д.Д. Оценка на динамиката в разпространението на някои злокачествени новообразувания в България: Нелинейни прогностични модели. Дис. Труд, Пловдив 2004
31. Димитров, Г. (ред). Рак на гърдата, авторски колектив, под редакцията на Георги Димитров, Теофил Седлоев, Иван Гаврилов, Йовчо Йовчев, издателство „Парадигма“, 2014, ISBN 978-954-326-220-5, 209-229;
32. Димитрова Н, Гаврилов И, Седлоев Т. Модели на терапевтично поведение и степен на спазване на стандартите при пациенти с неуточнен стадий рак на гърдата в България. Онкология 4/2014:10-17
33. Димитрова Н, Гаврилов И. Степен на спазване на медицински стандарти – един от основните фактори, влияещи върху преживяемостта на пациенти с рак на млечна жлеза в България. Онкология 1/2015:30-38
34. Димитрова Н, Гаврилов И. Съвременни тенденции в заболяемостта от рак на гърдата и особености във влиянието на рисковите фактори. Studia Oncologica 3/2014:7-21
35. Димитрова Н. Европейска информационна система за злокачествени заболявания – основни принципи и степен на развитие. Социална медицина, 2014, 4:39-40
36. Димитрова Н. Къде е България на картата на Европа за заболяемост, смъртност и преживяемост от злокачествени заболявания в началото на XXI век. МедикАрт Онкология, 4/2014:7-10
37. Димитрова Н. Популационни ракови регистри – защо имаме нужда от тях? Социална медицина 2/2014:29-30
38. Димитрова Н., М. Вуков, З. Валерианова. Заболяемост от рак в България, 2009. Български национален раков регистър, том XX, АВИС – 24, София, 2011
39. Димитрова, Н., Гаврилов, И. TNM-стадиране, версия 2.2018 национален експертен борд Клинично ръководство, основано на доказателства, МОРЕ 2018, 101-117

40. Димов, Ангел Николов. Върху аутогенната реконструкция на млечната жлеза след мастектомия : Дисертация за "Доктор" / Ангел Николов Димов . - Стара Загора, 2002 . - 112 с. : с ил
41. Добрева, Победа Вълкова. Цитологична диагностика на предраковите заболявания и рака на млечната жлеза : Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки" / Победа Вълкова Добрева . - София, 1980
42. Додова, Румяна Иванова, Влияние на генетични и геномни промени върху развитието на рак на гърдата в българската популация: Дисертация за получаване на образ. и научна степен "Доктор" /CD/ / Румяна Иванова Додова. – София, 2015. – 211 с.
43. Дончев, Тони Петков. Химиотерапия и хормонотерапия на рака на млечната жлеза (след оперативно лечение, в стадий на метастазирание) и реакциите на клетъчно-свързания имунитет: Дисертация за присъждане на образователна и научна степен -"Кандидат на медицинските науки"/ Тони Петков Дончев. – София, 1983. – 179 с.
44. Дюлгеров, Иван Димитров. Възможности на мамофулуорографията при ранната диагностика на рака на млечната жлеза : Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки" / Иван Димитров Дюлгеров . - София, 1976
45. Иванов, В., Кирова, Г. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА, версия 2.2018 национален експертен борд Клинично ръководство, основано на доказателства, МОРЕ 2018, 38-43
46. Иванов, Димитър Стойчев. Проучване на резултатите от приложението на диспансерния метод за борба с рака на млечната жлеза в района на окръжния онкологичен диспансер Русе : Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки" / Димитър Стойчев Иванов. – София, 1976
47. Иванов, И., Савелина Поповска, Светлана Христова, Принципи на тестване на HER2, стероидни хормонални рецептори и Ki-67 върху биопсични материали, версия 2.2018 национален експертен борд Клинично ръководство, основано на доказателства, МОРЕ 2018, 74-90
48. Иванова, Цветанка Иванова. Хормонални рецептори и аминоксил-тРНК синтазна активност в трансплатационни тумори на млечната жлеза у мишки : Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на биологическите науки" / Цветанка Иванова Иванова . - София, 1984
49. Йовчев, Йовчо Петков. Прогностично значение на микроскопската резидуална болест при пациентки с рак на гърдата : Дисертация за присъждане на научна и образователна степен "Доктор" / Йовчо Петков Йовчев . - Стара Загора, 2007 . - 158 с.
50. Каранов С. (редактор). Основи на общата и клиничната онкология за хирурзи. Том XIX, ИК Проф. Марин Дринов, София, 2012., стр. 238-25; ,
51. Киров С. Рак на млечната жлеза. София 1982: Медицина и Физкултура;
52. Маринова, Л. Лъчелечение след операция запазваща гърда-основни принципи и собствен опит. Поведение при карцином на гърда. Клинично ръководство основано на доказателства под редакцията на доц. Д-р Д.Калев изд Арт Трейсър Варна 2013,стр 99-04,
53. Маринова, Лена Петкова. Лъчевата терапия след консервативна хирургия на ранния рак на млечната жлеза : Дисертация за прис.науч.ст."Доктор" / Лена Петкова Маринова . - София, 2000 . - 230 с. : с ил.
54. Марков, Арсени. Системен подход за откриване на мутации в туморсупресорни гени отговорни за наследствени форми на карцином на гърдата и колона : BRCA1 и APC : Дисертация за получаване на образ. и научна степен "Доктор" / Арсени Марков . - София, 1998 . - 112 с. : с ил. 30 см
55. Мелев, Ангел Димитров. Епителни хиперпластични процеси в млечната жлеза и значението им за възникване на карцином : Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки" / Ангел Димитров Мелев . - София, 1979
56. Миланова, Жасмина Михайлова. Оценка качеството на живота на жени с рак на млечната жлеза-психометрия и прогностичен модел при химиотерапия : Дисертация за присъждане на образователна и научна степен -"Доктор" / Жасмина Михайлова Миланова . - София, 2004 . - 204 с. : с ил

57. Митев, Ваньо Иванов. Механизъм на растежния ефект на инсулина в млечната жлеза: Дисертация за присъждане на научна степен „Кандидат на медицинските науки“/ Ваньо Иванов Митев. – София, 1986
58. Митова, В., Р. Горнев, А. Трифунова, А. Михайлов, М. Зашев, И. Гаврилов. Система за спазване на хирургичните стандарти при лечение на рак на млечната жлеза в България. Сборник доклади от XVI Национален Конгрес по Хирургия, 4-7.X.2018, 592-598, ISSN 2603-4034
59. Моллов, Веселин Велинов. Проучвания върху индикациите за приложението на онкопластичния оперативен модел при хирургичното лечение на рака на млечната жлеза : Дисертация за присъждането на образователна и научна степен "Доктор" / Веселин Велинов Моллов . - Пловдив, 2007 . - 140 с
60. Мутафова М., Глутникава З. Тенденции в развитието на раковите заболявания. Проблеми на социалната медицина и общественото здраве. София 1991
61. Недева, Антония Иванова. Някои аспекти на конвенционалната и интервенционалната ехография в лицево-челюстната област, шията, млечните жлези, корема и скротума: Дисертация за прис. Науч.ст. „Доктор на мед.науки“/ Антония Иванова Недева. – Пловдив, 1993. – 243 с. : с ил
62. Ненков, Р., Р. Радев, К. Маринова, Б. Петров, Органосъхраняващи операции при карцином на гърдата – принципи, показания и резултати. известия на съюза на учените - варна 2'2013 / том XVIII; 1-14
63. Николов, С., Е. Енчев, Г. Минков, Е. Димитров, К. Иванова, М. Гълъбова, Т. Влайков, Й. Йовчев. Ролята на молекулярните подтипове в прогнозата на рака на гърдата. Сборник доклади от XVI Национален Конгрес по Хирургия, 4-7.X.2018, 621-6132, ISSN 2603-4034;
64. Петров, Георги Димитров. Прогностични маркери за хирурга при рак на млечната жлеза у жената : Дисертация за придобиване на научна степен "Доктор на медицинските науки" / Георги Димитров Петров . - Стара Загора, 1989 . - 368 с.)
65. Петров, Георги Димитров. Цитогенетични аспекти в диагностиката и хормонотерапията на рака на млечната жлеза у жената : Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки" / Георги Димитров Петров . - Пловдив, 1975
66. Пиперкова, Елена Николова. Приноси на функционалното нуклеарно-медицинско туморно изобразяване при болни с рак на млечната жлеза : Дисертация за присъждане на научна степен "Доктор на медицинските науки" / Елена Николова Пиперкова . - София, 2008 . - 265 с.
67. Попниколов, Николай Кирилов. Пролиферативната активност на ДНК-плоидията като маркери за малигненост при карциномите на млечната жлеза : Дисертация за прис.науч.ст."Канд.на мед.науки" / Николай Кирилов Попниколов . - София, 1992 . - 129 с. : с ил
68. Поповска, Савелина Любенова. Първична химиотерапия при карцином на млечната жлеза - клиничко-морфологични паралели и влияние върху апоптозата, пролиферацията и експресията на някои онкопротеини : Дисертация за присъждане на образователната и научна степен "Доктор" / Савелина Любенова Поповска . - Плевен, 2000 . - 156 с. : с ил
69. Първанова В., К. Тимчева. Рак на млечната жлеза - ранно откриване и съвременно лечение. Под.ред на Ив. Черноземски, Център за изследвания и политика за жените, София 2006;
70. Първанова, В., Т. Хаджиева Следоперативно лъчелечение при инвазивен карцином. Следоперативно ЛЛ след мастектомия и реконструкция на гърда; Поведение при карцином на гърда. Клинично ръководство основано на доказателства под редакцията на доц. Д-р Д.Калев изд Арт Трейсър Варна 2013;
71. Първанова, Веселина Методиева. Възможности за разширяване на лъчетерапевтичния интервал при консервативно лечение на ранния карцином на млечната жлеза : Дисертация за получаване на образователна и научна степен "доктор по медицина" / Веселина Методиева Първанова . - София, 2000 . - 142 с. : с ил
72. Седлоев, Т. и съавт. Прогностично значение на аксиларния нодален статус при болни с карцином на гърдата във втори и трети срадий на заболяването след комплексно лечение – неoadювантна химиотерапия, хирургично лечение и адювантна терапия. Тематичен сборник „Рак на млечната жлеза – онкопластичен подход“, СУБ, Медарт, 70-80, 2012)

73. Седлоев, Т. и съавт. Прогностично значение на аксиларния нодален статус при болни с карцином на гърдата във втори и трети срадий на заболяването след комплексно лечение – неoadювантна химиотерапия, хирургично лечение и адювантна терапия. Тематичен сборник „Рак на млечната жлеза – онкопластичен подход“, СУБ, Медарт, 70-80, 2012
74. Седлоев, Т. Ушева, С., И. Габровски, С. Ковачева, Я. Асенов, Ц. Спиридонова, Д. Сотиров, Й. Спиридонов, И. Терзиев, Б. Коруков, Д. Дамянов. Консервативно хирургично лечение с едновременно приложение на интраоперативна радиотерапия (ИОРТ) при рак на млечната жлеза. XVI Национален Конгрес по Хирургия „Нови хоризонти пред Хирургията
75. Седлоев, Т., И. Габровски, С. Ушева, С. Ковачева, Я. Асенов, Ц. Спиридонова, И. Спиридонов, И. Терзиев, Б. Коруков, Д. Дамянов, Интраоперативна радиотерапия (ИОРТ) при болни с ранен карцином на гърдата първоначални резултати, XV национален конгрес по Хирургия с международно участие, 29 септември- 2 октомври, 2016, ДОКЛАДИ, 188-194,
76. Седлоев, Теофил Ангелов. Оценка на прогностичните индекси при лечение на дукталния ин ситу карцином на млечната жлеза: Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ /CD/ / Теофил Ангелов Седлоев. – София, 2014. – 190 с.
77. Сираков, Любен М. Белтъчната биосинтеза и нейната регулация в млечната жлеза: Дисертация за присъждане на научна степен “Доктор на медицинските науки“/ Любен М. Сираков. - София, 1976. – 150 с
78. Спиридонова, Ц. Т. Седлоев, Д. Сотиров, С. Ушева, С. Спиридонов, П. Първанов, Б. Наметков, Д. Дамянов, Д. Пейчинов, И. Терзиев, Б. Големанов, Субкутанна мастектомия с едномоментна реконструкция с ретропекторален имплант - специфики на техниката, XV национален конгрес по Хирургия с международно участие, 29 септември- 2 октомври, 2016, Варна, Албена, ДОКЛАДИ 2, 181-187
79. Спиридонова, Ц., Т. Седлоев, Д. Сотиров, Б. Наметков, С. Ушева, Д. Дамянов, С. Спиридонов, Д. Пейчинов, И. Терзиев, Б. Големанов, Начини на прилагане на липофилинг за реконструкция на млечната жлеза след радикална мастектомия при карцином на млечната жлеза - модалност на техниката, собствен опит и обзор на литературата, XV национален конгрес по хирургия с международно участие, 29 септември- 2 октомври, 2016, Варна, Албена, ДОКЛАДИ 2, 132
80. Станчев, Васил Лазаров. Възможности, място и значение на радионуклидната диагностика на костните метастази при болни от рак на млечната жлеза : Дисертация за прис.науч.ст."Канд.на мед.науки" / Васил Лазаров Станчев . - Пловдив, 1985 . - 159 с. : с ил.
81. Ташев, Иван Георгиев. Експресна интраоперативна морфологична диагноза на карцинома на млечната жлеза : Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки" / Иван Георгиев Ташев . - Бургас, 1981
82. Тепавичарова, Пенка Петкова. Пластично-възстановителни и естетични операции на женската гърда: Дисертация за присъждане на научна степен „Кандидат на медицинските науки“ / Пенка Петкова Тепавичарова. – София, 1986 – 161 с
83. Тодоров, Веселин Костадинов. Рискови фактори при рак на млечната жлеза и възможности на епидемиологичното тестиране като скринингов метод : Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки" / Веселин Костадинов Тодоров . - София, 1979
84. Тодоров, Йордан Симеонов. Комплексни динамични проучвания върху лъчевия пневмонит при следоперативната телегаматерапия на рака на млечната жлеза : Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки" / Йордан Симеонов Тодоров . - София, 1977),
85. Тодоров, Йордан Симеонов. Оптимизиране на лъчевото лечение на рака на млечната жлеза : Дисертация за прис. на науч. ст. "Доктор на мед. науки" / Йордан Симеонов Тодоров . - София, 1995 . - 387 с.
86. Узунов Н. Рак на млечната жлеза. Някои особености в разпространението на злокачествените новообразувания. Под ред.: Митров Г., Узунов Н. София 1983, 42-51
87. Ушева, С., Седлоев, Т. Асоциация между андрогеновата експресия и Р1К3СА-мутации при пациенти с рак на гърдата – Обзор на литературата. Списание на БОНД. 4/2019. 4-8
88. Ушева, С., Седлоев, Т., Ц. Спиридонова, И. Терзиев, Р. Додова, С. Гирагосян, А. Миткова, Р. Кънева, Д. Дамянов. Изследване нивата на андрогенова експресия при група пациенти с тройно

- негативен карцином на гърдата. VIII Научна Конференция на тема: „Новости в Онкологията – II част“, 15-17 юни 2018, Хотел „РИУ Правец“, Доклади, 20
89. Хаджиева, Т. Следоперативно лъчелечение при карцином *in situ*. Поведение при карцином на гърда. Клинично ръководство основано на доказателства под редакцията на доц. Д-р Д.Калев изд Арт Трейсър Варна 2013, 142-143
 90. Цингилев, Димитър Борисов. Радиоизотопни изследвания за рецептори към стероидните хормони при рак на млечната жлеза : Дисертация за присъждане на научна степен "Доктор на медицинските науки" / Димитър Борисов Цингилев . - София, 1983, Цингилев, Димитър Борисов. Соматотропен, фоликустимулиращ и лутеинизиращ хормон при рак на млечната жлеза : Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки" / Димитър Борисов Цингилев . - София, 1973
 91. Цингилев, Димитър Борисов. Соматотропен, фоликустимулиращ и лутеинизиращ хормон при рак на млечната жлеза : Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки" / Димитър Борисов Цингилев . - София, 1973
 92. Черноземски И, Каранов С, Валерианова З (ред.); Диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания. Българска национална асоциация по онкология, София, 2009. стр. 154-189;
 93. Янева, Марианна Петрова. Влияние на лъчетерапията върху някои показатели характеризирани клетъчната имуноактивност при болни с рак на млечната жлеза : Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки" / Марианна Петрова Янева . - Пловдив, 1981
 94. Abbema, Vissers, Vos-Geelen, Lemmens, Janssen-Heijnen, & Tjan-Heijnen. (2019). Trends in Overall Survival and Treatment Patterns in Two Large Population-Based Cohorts of Patients with Breast and Colorectal Cancer. *Cancers*, 11(9), 1239. doi:10.3390/cancers11091239;
 95. Ahn, J.H., Yu, S.J. Nam, J.E. Lee, S.W. Kim, S.K. Lee, B.J. Chae, J.M. Ryu. 5-year conditional disease free survival and overall survival for breast cancer patients in South Korea. *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl 9): ix122-ix130. 10.1093/annonc/mdz431;
 96. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, M. B. Amin et al, DOI 10.1007/978-3-319-40618-3-48)
 97. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;11:55-65;
 98. Albrektsen, G., Heuch, I., Hansen, S. et al. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer* 92, 167–175 (2005) doi:10.1038/sj.bjc.6602302
 99. Allen NE, Beral V, Casabonne D, et al. Moderate Alcohol Intake and Cancer Incidence in Women. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(5):296-305
 100. Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., ... Winchester, D. P. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 67(2), 93–99. doi:10.3322/caac.21388
 101. Andea AA, Bouwman D, Wallis T, Visscher DW. Correlation of tumor volume and surface area with lymph node status in patients with multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100(1):20-7.
 102. Andea AA, Wallis T, Newman LA, Bouwman D, Dey J, Visscher DW. Pathologic analysis of tumor size and lymph node status in multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer* 2002;94(March (5)):1383–90
 103. Arnedos, M., J Gligorov, St Gallen International Consensus Guidelines in early breast cancer: experts to prevent patients’ overtreatment and breaking the bank?, *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue 10, October 2019, Pages 1533–1535, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz292>
 104. Arthur DW, Winter K, Kuske RR, et al. A phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: tumor control and survival outcomes of RTOG 95–17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:467–73;

105. Ataseven B, Lederer B, Blohmer JU, et al. Impact of multifocal or multicentric disease on surgery and locoregional, distant and overall survival in 6134 breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4): 1118–27;
106. Baeyens-Fernández, J.A., Molina-Portillo, E., Pollán, M. et al. Trends in incidence, mortality and survival in women with breast cancer from 1985 to 2012 in Granada, Spain: a population-based study. *BMC Cancer* 18, 781 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4682-1>
107. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2012;24(2):301- 8. 2008
108. Balslev I, Axelsson CK, Zedeler K, Rasmussen BB, Carstensen B, Mouridsen HT. The Nottingham prognostic index applied to 9149 patients from the studies of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Breast Cancer Res Treat* 1994;37(3):281–90.
109. Bamford R, Sutton R, McIntosh J. Therapeutic mammoplasty allows for clear surgical margins in large and multifocal tumours without delaying adjuvant therapy. *Breast* 2015;24:171-4. 10.1016/j.breast.2015.01.003
110. Barnard M, Boeke C, Tamimi R. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2015;1856:73–85. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.06.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
111. Bartella, L., Smith, C. S., Dershaw, D. D., & Liberman, L. (2007). Imaging Breast Cancer. *Radiologic Clinics of North America*, 45(1), 45–67. doi:10.1016/j.rcl.2006.10.0078
112. Bendifallah S, Werkoff FG, Borie-Moutafoff C, Antoine M, Chopier J, Gligorov J, et al. Multiple synchronous (multifocal and multicentric) breast cancer: clinical implications. *Surg Oncol* 2010;19(4):e115–23;
113. Bendifallah S, Werkoff G, Borie-Moutafoff C, et al. Multiple synchronous (multifocal and multicentric) breast cancer: clinical implications. *Surg Oncol*.2010;19:e115–e123;
114. Berclaz G, Li S, Price KN, et al. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Ann Oncol* 2004;15:875–84
115. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, et al. Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA*. 2012;307:1394–1404. [PMC free article] [PubMed];
116. Berrino F, Muti P, Micheli A, Bolelli G, Krogh V, Sciajno R, et al. Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:291–6.
117. Bethune GC, Brendan Mullen J, Chang MC. HER2 testing of multifocal invasive breast cancer. How many blocks are enough? *Am J Clin Pathol* 2013;140:588–92;
118. Bianchini F, Kaaks R & Vainio H 2002 Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncology* 3 565–574;
119. Biomarkers Definition Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Therapeutics* 2001;69: 89-95
120. Boba M, Kołtun U, Bobek-Billewicz B, Chmielik E, Eksner B, Olejnik T. False-negative results of breast core needle biopsies - retrospective analysis of 988 biopsies. *Pol J Radiol*. 2011;76(1):25–29
121. Bodicoat, D.H., Schoemaker, M.J., Jones, M.E. et al. Timing of pubertal stages and breast cancer risk: the Breakthrough Generations Study. *Breast Cancer Res* 16, R18 (2014) doi:10.1186/bcr3613
122. Boros M, Voidazan S, Moldovan C, et al. Clinical implications of multifocality as a prognostic factor in breast carcinoma - a multivariate analysis study comprising 460 cases. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(6):9839–9846. Published 2015 Jun 15.;
123. Boughey JC, Rosenkranz K, Nelson H. Multiple ipsilateral breast cancers: can the breast be preserved? *Bull Am Coll Surg* 2012;97:43-5, G. Zucca-Matthes, A. Manconi, R. A. da Costa Viera et al., “The evolution of mastectomies in the oncoplastic breast surgery era,” *Gland Surgery*, vol. 2, no. 2, pp. 102–106, 2013., S. L. Spear, C. V. Pelletiere, A. J. Wolfe, T. N. Tsangaris, and M. F. Pennanen, “Experience with reduction mammoplasty combined with breast conservation therapy in the treatment of breast cancer,” *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 111, no. 3, pp. 1102–1109, 2002)
124. Boyages J, Jayasinghe UW, Coombs N. Multifocal breast cancer and survival: each focus does matter particularly for larger tumours. *Eur J Cancer*.2010;46:1990–1996;

125. Boyd, C., Zhang-Salomons, J. Y., Groome, P. A., & Mackillop, W. J. (1999). Associations Between Community Income and Cancer Survival in Ontario, Canada, and the United States. *Journal of Clinical Oncology*, 17(7), 2244–2244. doi:10.1200/jco.1999.17.7.2244;
126. Boyle, P., Levin, B. (eds.). World Health Organisation. International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report 2008., Women’s Health Initiative Study (www.whi.org), Million Women Study (www.millionwomenstudy.org), Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003, 362: 419-27
127. Bozzini A, Renne G, Meneghetti L, Bandi G, Santos G, Vento AR, et al. Sensitivity of imaging for multifocal-multicentric breast carcinoma. *BMC Cancer*. 2008;8:275
128. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. doi:10.3322/caac.2149
129. Breasted JH, editor. The Edwin Smith surgical papyrus. Chicago, IL: The University of Chicago Press; 1930, Special Edition. 1984. The Classics of surgery library. Division of gryphon editions, Ltd. Birmingham (AB). Frontispiece
130. Brenin DR, Morrow M, Moughan J, Owen JB, Wilson JF, Winchester DP. Management of axillary lymph nodes in breast cancer: a national patterns of care study of 17,151 patients. *Ann Surg*. 1999;230:686–691. doi: 10.1097/00000658-199911000-00011. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
131. Britt, K. (2012). Menarche, menopause, and breast cancer risk. *The Lancet Oncology*, 13(11), 1071–1072. doi:10.1016/s1470-2045(12)70456-4
132. Brouckaert O, Laenen A, Vanderhaegen J, Wildiers H, Leunen K, Amant F, et al. Applying the 2011 St Gallen panel of prognostic markers on a large single hospital cohort of consecutively treated primary operable breast cancers. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2578-84. 13
133. Buggi F, Folli S, Curcio A, Casadei-Giunchi D, Rocca A, Pietri E, et al. Multicentric/multifocal breast cancer with a single histotype: is the biological characterization of all lesions justified? *Ann Oncol* 2012;23:2042–6
134. Buggi, F., A. Curcio • S. Folli. Chapter 2 Multicentric/Multifocal Breast Cancer: Overview, Biology, and Therapy. *Cell and Molecular Biology of Breast Cancer*, DOI 10.1007/978-1-62703-634-4_2, © Springer Science+Business Media New York 2013
135. Bundred N, Maguire P, Reynolds J, Grimshaw J, Morris J, Thomson L, Barr L, Baildam A. Randomised controlled trial of effects of early discharge after surgery for breast cancer. *BMJ*. 1998;317:1275– 127
136. Burkheimer, E., Starks, L., Khan, M., Oostendorp, L., Melnik, M. K., Chung, M. H., & Wright, G. P. (2018). The impact of obesity on treatment choices and outcomes in operable breast cancer. *The American Journal of Surgery*.doi:10.1016/j.amjsurg.2018.10.04
137. Buttitta F, Felicioni L, Barassi F, Martella C, Paolizzi D, Fresu G, et al. PIK3CA mutation and histological type in breast carcinoma: high frequency of mutations in lobular carcinoma. *J Pathol* 2006;208:350–5. <https://doi.org/10.1002/path.1908>
138. Cabioglu N, Ozmen V, Kaya H, Tuzlali S, Igci A, Muslumanoglu M, et al. Increased lymph node positivity in multifocal and multicentric breast cancer. *J Am Coll Surg* 2009;208(1):67–74
139. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–38
140. 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;9:521-30. 10.2147/BCTT.S113742;
141. Candido dos Reis, F.J., Wishart, G.C., Dicks, E.M. et al. An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation. *Breast Cancer Res* 19, 58 (2017) doi:10.1186/s13058-017-0852-3
142. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., ... Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. doi:10.1093/annonc/mdz173

143. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., ... Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. doi:10.1093/annonc/mdz173
144. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., ... Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. doi:10.1093/annonc/mdz173 ;
145. Cardoso, F., Kyriakides, S., Ohno, S., Penault-Llorca, F., Poortmans, P., Rubio, I. T., ... Senkus, E. (2019). Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. doi:10.1093/annonc/mdz173
146. Carioli, G., Malvezzi, M., Rodriguez, T., Bertuccio, P., Negri, E., & La Vecchia, C. (2017). Trends and predictions to 2020 in breast cancer mortality in Europe. *The Breast*, 36, 89–95. doi:10.1016/j.breast.2017.06.003
147. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Stone K, Browner W, Cummings SR. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1999;130(4 Pt 1):270–7
148. Chan, D.S.M, A. R. Vieira, D. Aune, E. V. Bandera, D. C. Greenwood, A. McTiernan, D. Navarro Rosenblatt, I. Thune, R. Vieira, T. Norat; Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 followup studies, *Annals of Oncology*, Volume 25, Issue 10, 1 October 2014, Pages 1901–1914 4
149. Cheatele G. Benign and malignant changes in duct epithelium of the breast. *Br J Cancer*. 1920;8(31):285–306
150. Cho LC, Senzer N, Peters GN. Conservative surgery and radiation therapy for macroscopically multiple ipsilateral invasive breast cancers. *Am J Surg*. 2002;183:650–4;
151. Choi Y, Kim EJ, Seol HS, Lee HE, Jang MJ, Kim SM. The hormone receptor, human epidermal growth factor receptor 2, and molecular subtype status of individual tumor foci in multifocal/multicentric invasive ductal carcinoma of breast. *Hum Pathol* 2012;43:48–55)
152. Chung, Alice P. et al. Comparison of Outcomes of Breast Conserving Therapy in Multifocal and Unifocal Invasive Breast Cancer. *Journal of the American College of Surgeons* , Volume 215 , Issue 1 , 137 – 146.
153. Chung, Alice P. et al. Comparison of Outcomes of Breast Conserving Therapy in Multifocal and Unifocal Invasive Breast Cancer. *Journal of the American College of Surgeons* , Volume 215 , Issue 1 , 137 – 146;
154. Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, Wilkerson MD, Rhie SK, Pastore A, et al. Comprehensive molecular portraits of invasive lobular breast cancer. *Cell* 2015;163:506–19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.09.033>
155. Clough KB, Gouveia PF, Benyahi D, et al. Positive Margins After Oncoplastic Surgery for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:4247-53. 10.1245/s10434-015-4514-3
156. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies-- improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-46
157. Coccione V., Cannita K., Calandrella M., Ricevuto E., Baldi P., Sidoni T., Irelli A., Paradisi S., Pizzorno L., Resta V., Bafile A., Alesse E., Tessitore A., et al Prognostic significance of clinicopathological factors in early breast cancer: 20 years of follow-up in a single-center analysis. *Oncotarget*. 2017; 8: 72031-72043;
158. Colditz GA, Rosner B (2000) Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health study. *Am J Epidemiol* 152: 950–964
159. Coleman, M. P. (2003). EUROCORE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Annals of Oncology*, 14(90005), 128v–149. doi:10.1093/annonc/mdg756;
160. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet*. 2001;358:1389–1399. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06524-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
161. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58

- 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87(11):1234-45
162. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047–59
 163. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *Lancet*. 2002;360:187–95
 164. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1141-51. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70425-4
 165. Coombs NJ, Boyages J. Multifocal and multicentric breast cancer: does each focus matter? *J Clin Oncol* 2005;23:7497e502
 166. Crown A, Laskin R, Rocha FG, Grumley J, Extreme Oncoplasty: Expanding Indications for Breast Conservation, *The American Journal of Surgery*, <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.01.004>,
 167. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2018;29:2153. 10.1093/annonc/mdx806
 168. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al: Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 11:1135-1141, (2010)
 169. D'Eredita', G., Giardina, C., Martellotta, M., Natale, T., & Ferrarese, F. (2001). Prognostic factors in breast cancer: the predictive value of the Nottingham Prognostic Index in patients with a long-term follow-up that were treated in a single institution. *European Journal of Cancer*, 37(5), 591–596. doi:10.1016/s0959-8049(00)00435-4;
 170. Dafni, U., Tsourti, Z., & Alatsathianos, I. (2019). Breast Cancer Statistics in the European Union: Incidence and Survival across European Countries. *Breast Care*, 1–9. doi:10.1159/000503219
 171. Darbre PD. Recorded quadrant incidence of female breast cancer in Great Britain suggests a disproportionate increase in the upper outer quadrant of the breast. *Anticancer Res*. 2005;25(3c):2543–2550
 172. Dawson PJ, Baekey PA, Clark RA. Mechanisms of multifocal breast cancer: an immunocytochemical study. *Hum Pathol* 1995;26(9):965–9
 173. Dawson PJ. What is new in our understanding of multifocal breast cancer. *Pathol Res Pract* 1993;189:111–6
 174. De Angelis, R., Sant, M., Coleman, M. P., Francisci, S., Baili, P., Pierannunzio, D., ... Capocaccia, R. (2014). Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO CARE-5—a population-based study. *The Lancet Oncology*, 15(1), 23–34. doi:10.1016/s1470-2045(13)70546-1 ;
 175. de Glas, N., Bastiaannet, E., Engels, C. et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer* 114, 395–400 (2016) doi:10.1038/bjc.2015.466
 176. de Kok, M., Frotscher, C.N., van der Weijden, T. et al. Introduction of a breast cancer care programme including ultra short hospital stay in 4 early adopter centres: framework for an implementation study. *BMC Cancer* 7, 117 (2007) doi:10.1186/1471-2407-7-117
 177. De Moulin D. A short history of breast cancer. Boston: Martinus Nijhoff; 1983. pp. 1–107.)
 178. Dent DM. Axillary lymphadenectomy for breast cancer—Paradigm shifts and pragmatic surgeons. *Arch Surg-Chicago*. 1996;131(11):1125–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 179. Desmedt, C., Fumagalli, D., Pietri, E., Zoppoli, G., Brown, D., Nik-Zainal, S., ... Sotiriou, C. (2015). Uncovering the genomic heterogeneity of multifocal breast cancer. *The Journal of Pathology*, 236(4), 457–466. doi:10.1002/path.4540
 180. Dimitrova, N. Sedloev, T., Usheva, S. Recent breast cancer incidence, mortality and survival trends in South-Eastern Europe, Abstracts and Papers, 5th Turkish – Bulgarian Breast and Endocrine Surgery Club Meeting, Bulgaria, Varna, 2015 27-32

181. Dodova RI, Mitkova AV, Dacheva DR, Hadjo LB, Vlahova AI, TaushanovaHadjieva MS, et al. Spectrum and frequencies of BRCA1/2 mutations in Bulgarian high risk breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2015;15:523.
182. Dooley WC: Ambulatory mastectomy. *Am J Surg*. 2002, 184 (6): 545-8; discussion 548-9. 10.1016/S0002-9610(02)01051-6,
183. Dorgan JF, Longcope C, Stephenson HE Jr, Falk RT, Miller R, Franz C, et al. Relation of prediagnostic serum estrogen and androgen levels to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:533–9
184. Dorgan JF, Stanczyk FZ, Longcope C, Stephenson HE Jr, Chang L, Miller R, et al. Relationship of serum dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and 5-androstene-3 beta,17 beta-diol to risk of breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6: 177–81
185. Dorr FA. Prognostic factors observed in current clinical trials. *Cancer* 1993, 71 (Suppl.), 2163-2168,
186. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E et al (2013) Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 31:2783–2790;
187. Dowsett, M., Sestak, I., Regan, M. M., Dodson, A., Viale, G., Thürlimann, B., ... Cuzick, J. (2018). Integration of Clinical Variables for the Prediction of Late Distant Recurrence in Patients With Estrogen Receptor–Positive Breast Cancer Treated With 5 Years of Endocrine Therapy: CTS5. *Journal of Clinical Oncology*, 36(19), 1941–1948. doi:10.1200/jco.2017.76.4258
188. Drew PJ, Chatterjee S, Turnbull LW, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast is superior to triple assessment for the preoperative detection of multifocal breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1999;6:559–603;
189. Duband, J. L., Dufour, S., Hatta, K., Takeichi, M., Edelman, G. M., and Thiery, J. P. Adhesion molecules during somatogenesis in the avian embryo. *J. Cell Biol.* 104:1361-1374. 1987
190. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG). The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2– breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109 (12): 2959-2964
191. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer* 2017;75:284-298
192. Duffy MJ, McDermott E, Crown J. Use of Multiparameter Tests for identifying women with early breast cancer who do not need adjuvant chemotherapy. *Clin Chem* 2017;63:804-6
193. Duffy MJ, O'Donovan N, McDermott E, Crown J. Validated biomarkers: The key to precision treatment in patients with breast cancer. *Breast* 2016;29:192-201
194. Dumitrescu RG, Cotarla I (2005) Understanding breast cancer risk—where do we stand in 2005? *J Cell Mol Med* 9(1):208–221
195. Dušek, L., J. Mužík, D. Malúšková, L. Šnajdrová, Institute of Biostatistics and Analyses, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno (Czech Republic) Epidemiology of breast cancer: international comparison
196. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of randomized trials. *Lancet* 1998, 352:930-942
197. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: An overview of randomized trials. *Lancet* 1998, 351:1451-1467.;
198. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717 [PMID: 15894097]
199. East EG, Pang JC, Kidwell KM, Jorns JM Utility of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2/neu analysis of multiple foci in multifocal ipsilateral invasive breast carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2015;144(6):952–959
200. Eastern Cancer Registry and Information Centre and Cambridge University (2015) Predict (accessed on 02 February 2015). Available from <http://www.predict.nhs.uk>.
201. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual* (7th ed). New York, NY: Springer; 2010

202. Egan RL. Multicentric breast carcinomas: clinical-radiographic-pathologic whole organ studies and 10-year survival. *Cancer*. 1982;49:1123–30;
203. Ellis, I.O., Galea, M., Broughton, N., Locker, A., Blamey, R.W., Elston, C.W., 1992. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 20, 479e489
204. Elston CW, Ellis IO, Pinder SE. Pathological prognostic factors in breast cancer. *Crit Rev Oncol/hematol* 1999;31: 209–23.
205. Elston EW, Ellis IO. Method for grading breast cancer. *J Clin Pathol* 1993;46:189-90
206. Engelhardt, E. G., van den Broek, A. J., Linn, S. C., Wishart, G. C., Rutgers, E. J. T., van de Velde, A. O., ... Schmidt, M. K. (2017). Accuracy of the online prognostication tools PREDICT and Adjuvant! for early-stage breast cancer patients younger than 50 years. *European Journal of Cancer*, 78, 37–44. doi:10.1016/j.ejca.2017.03.015
207. Enger SM, Ross RK, Henderson B, Bernstein L. Breastfeeding history, pregnancy experience and risk of breast cancer. *Br J Cancer*. 1997;76:118–2
208. Ensani F, Omranipour R, Jahanzad I, Jafari A, Nafarzadeh S, Aminishakib P. The core needle and surgical biopsy concordance to detect estrogen, progesterone, and Her-2 receptors in breast cancer: a comparative study. *Iran J Pathol*. 2017;12(3):202–208. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
209. Esserman L, Hyolton N, Yassa L, Barclay J, Frankel S, Sickles E. Utility of magnetic resonance imaging in the management of breast cancer: evidence for improved preoperative staging. *J Clin Oncol* 1999;17:110–119,
210. Evans DG, Harkness EF, Howel S, Woodward ER, Howell A, Lalloo F. Young age at first pregnancy does protect against early onset breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(3):779–785. doi:10.1007/s10549-017-4557-1
211. Ewertz M. Risk of breast cancer in relation to social factors in Denmark. *Acta Oncol* 1988;27:787–92
212. Fan XC, Nemoto T, Blatto K, Mangiafesto E, Sundberg J, Chen A, et al. Impact of presurgical breast magnetic resonance imaging (MRI) on surgical planning: a retrospective analysis from a private radiology group. *Breast J*. 2013;19:134–141. [[PubMed](#)];
213. Fang M, Zhang X, Zhang H, Wu K, Yu Y, Sheng Y: Local Control of Breast Conservation Therapy versus Mastectomy in Multifocal or Multicentric Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Care* 2019;14:188-193. doi: 10.1159/000499439,
214. Fearmonti RM, Batista LI, Meric-Bernstam F, et al. False negative rate of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal breast cancers may be higher in cases with large additive tumor burden. *Breast J*. 2009;15(6):645–648. doi:10.1111/j.1524-4741.2009.00813.x;
215. Felding-Habermann, B. Integrin adhesion receptors in tumor metastasis. *Clinical & Experimental Metastasis* 05-2003, Volume 20, Issue 3, pp 203-213;
216. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., ... Bray, F. (2018). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European Journal of Cancer*.doi:10.1016/j.ejca.2018.07.005
217. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., ... Bray, F. (2018). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*.doi:10.1002/ijc.31937
218. Ferrari A, Dionigi P, Rovera F, et al. Multifocality and multicentricity are not contraindications for sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *World J Surg Oncol*. 2006;4:79. Published 2006 Nov 20. doi:10.1186/1477-7819-4-79
219. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (5): 1298-305
220. Fischer U, Kopka L, Grabbe E. Breast carcinoma: effect of the preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology* 1999;231:881–888,
221. Fischer U, Vosshenrich R, Probst A, Burchardt H, Grabbe E. Preoperative MR-mammography in diagnosed breast carcinoma: useful information or useless extravagance [in German]? *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1994;161:300–306;

222. Fish, E. B., Chapman, J.-A. W., & Link, M. A. (1998). Assessment of tumor size for multifocal primary breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 5(5), 442–446. doi:10.1007/bf02303863
223. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. 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;347:1233–1241. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020128>. [PubMed] [Google Scholar]
224. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. 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;347:567–575. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020128>. [PubMed] [Google Scholar];
225. Fisher B: Laboratory and clinical research in breast cancer-- A personal adventure: The David A. Karnovsky Memorial Lecture. *Cancer Res* 40:3863-3874, 1980
226. Fisher B. Role of science in the treatment of breast cancer when tumor multicentricity is present. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1292–8. doi:10.1093/jnci/djr240
227. Fisher ER, Land SR, Fisher B, Mamounas E, Gilarski L, Wolmark N. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast and bowel project—Twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer*. 2004;100(2):238–44. doi: 10.1002/cncr.11883 [PubMed] [Google Scholar],
228. Fisher, E. R., Gregorio, R., Redmond, C., Vellios, F., Sommers, S. C., & Fisher, B. (1975). Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol no. 4).I. Observations concerning the multicentricity of mammary cancer. *Cancer*, 35(1), 247–254. doi:10.1002/1097-0142(197501)35:1<247::aid-cncr2820350130>3.0.co;2-s
229. Fitzgibbons PL, Bose Sh, Chen Y-Y, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *CAP*, 2018; v. 4.1.0.0
230. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, et al. Prognostic factors in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:966–78
231. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al.: Genetic heterogeneity and Penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998, 62:334-345
232. Peto J, Collins N, Barfoot R, et al.: The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations amongst early onset breast cancer cases in the UK. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:943-949
233. Fowble, B., Yeh, I.-T., Schultz, D. J., Solin, L. J., Rosato, E. F., Jardines, L., ... Hanks, G. (1993). The role of mastectomy in patients with stage I-II breast cancer presenting with gross multifocal or multicentric disease or diffuse microcalcifications. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 27(3), 567–573. doi:10.1016/0360-3016(93)90381-5
234. Fracchia AA, Borgen PI (1991) Bilateral breast cancer. *Semin Surg Oncol* 7:300–305. doi:10.1002/ssu.2980070513 3. Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE (2001) Case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer* 91:1845–1853. doi:10.1002/1097-0142(20010515)91:10\1845:: AID-CNCR1205[3.0.CO;2-Z
235. Frei KA, Kinkel K, Bonel HM, Lu Y, Esserman LJ, Hylton NM. MR imaging of the breast in patients with positive margins after lumpectomy: influence of the time interval between lumpectomy and MR imaging. *AJR* 2000;175:1577–1584;
236. Fushimi, A., Yoshida, A., Yagata, H., Takahashi, O., Hayashi, N., Suzuki, K., ... Yamauchi, H. (2018). Prognostic impact of multifocal and multicentric breast cancer versus unifocal breast cancer. *Surgery Today*. doi:10.1007/s00595-018-1725-9
237. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, Ellis IO. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22:207–19.
238. Galea MH, Blamey RW, Elston CE, et al. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22:207–19
239. Garfinkel L, Craig L, Seidman H (1974) An appraisal of left and right breast cancer. *J Natl Canc. Inst* 23: 617-63;
240. Garimella V, Long ED, O’Kane SL, Drew PJ, Cawkwell L. Oestrogen and progesterone receptor status of individual foci in multifocal invasive ductal breast cancer. *Acta Oncol* 2007;46:204–7.;

241. Garland CF, Friedlander NJ, Barrett-Connor E, Khaw KT. Sex hormones and postmenopausal breast cancer: a prospective study in an adult community. *Am J Epidemiol* 1992;135:1220–30
242. Garland M, Hsu F, Clark C, et al. The impact of obesity on outcomes for patients undergoing mastectomy using the ACS-NSQIP data set. *Breast Cancer Research and Treatment* (2018) 168: 723-726
243. Gatzemeier W, Liersch T, Stylianou A, Buttler A, Becker H, Fischer U. Preoperative MR mammography in breast carcinoma: effect on operative treatment from the surgical viewpoint. *Chirurg* 1999;70:1460–1468 ,
244. Gentilini O, Botteri E, Rotmensz N, et al. Conservative surgery in patients with multifocal/multicentric breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;113:577–83;
245. Gevorgyan A, Bregni G, Galli G, et al. Body mass index and clinical benefit of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Tumori* 2016;102:e11–4
246. Gilliland DG, Blanchdrd KL, Levy J, Perrin S, Bunn F. Clonality in myeloproliferative disorders: analysis by means of the polymerase chain reaction. *Proc Nafl Acad Sci USA* 1991; 88:6848- 52
247. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, et al. Breast cancer–Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(4):290–303
248. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220:391–398
249. Gnant M, Filipits M, Greil R et al (2014) Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 risk of recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 25:339–345
250. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen 2011: Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care (Basel).* 62011. p. 136-41
251. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ, Panel members Panel members: meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann Oncol.* 2005;16:1569–1583. doi: 10.1093/annonc/mdi326. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
252. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206–2223. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
253. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736–1747. doi: 10.1093/annonc/mdr304. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
254. Gordon GB, Bush TL, Helzlsouer KJ, Miller SR, Comstock GW. Relationship of serum levels of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate to the risk of developing postmenopausal breast cancer. *Cancer Res* 1990;50:3859–62
255. Goyal, A., Newcombe, R. G., & Mansel, R. E. (2004). Sentinel lymph node biopsy in patients with multifocal breast cancer. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 30(5), 475–479. doi:10.1016/j.ejso.2004.02.009;
256. Grabenstetter, A., Brogi, E., Chou, J. F., Morrow, M., Dickler, M., Norton, L., & Wen, H. Y. (2018). Multifocal/Multicentric Ipsilateral Invasive Breast Carcinomas with Similar Histology: Is Multigene Testing of All Individual Foci Necessary? *Annals of Surgical Oncology.* doi:10.1245/s10434-018-6866-y
257. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. NCCN guidelines insights: breast cancer, version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(4):433–51. 15
258. Gradishar WJ, Robert CH, Anderson BO, et al. NCCN Guidelines Version 1.2016 Breast Cancer Panel Members. *Natl Compr Cancer Netw.* 2016[[Google Scholar](#)]
259. Gralow, J. R., Burstein, H. J., Wood, W., Hortobagyi, G. N., Gianni, L., von Minckwitz, G., ... Winer, E. P. (2008). Preoperative Therapy in Invasive Breast Cancer: Pathologic Assessment and

- Systemic Therapy Issues in Operable Disease. *Journal of Clinical Oncology*, 26(5), 814–819. doi:10.1200/jco.2007.15.3510;
260. Grattarola R 1973 Androgens in breast cancer. I. Atypical endometrial hyperplasia and breast cancer in married premenopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 116 423–428.
 261. Grattarola R, Secreto G, Recchione C & Castellini W 1974 Androgens in breast cancer. II. Endometrial adenocarcinoma and breast cancer in married postmenopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 118 173–178.
 262. Greenough RB, Varying degrees of malignancy in cancer of the breast. *J Cancer Res.* 1925;9:453–463.).
 263. Greenway RM, Schlossberg L, Dooley WC. Fifteen-year series of skin-sparing mastectomy for stage 0 to 2 breast cancer. *American Journal of Surgery* 2005; 190 (6): 918-922 ;
 264. Groves, A. M., Shastry, M., Ben-Haim, S., Kayani, I., Malhotra, A., Davidson, T., ... Keshtgar, M. R. (2012). Defining the Role of PET-CT in Staging Early Breast Cancer. *The Oncologist*, 17(5), 613–619. doi:10.1634/theoncologist.2011-0270
 265. Gunnarsdottir H, Rafnsson V. Cancer incidence among Icelandic nurses. *J Occup Environ Med* 1995;37:307–12. 15
 266. Guo Q, Tang W, Kokudo N, Sugawara Y, Miki K, Karako H, Qu X, Nakata M, Fujita-Yamaguchi Y, Makuuchi M Epidermal growth factor-mediated growth control of confluent mammary epithelial cells cultured on artificial basement membrane. *Int J Mol Med.* 2005 Sep;16(3):395-9
 267. Gyorffy B, Hatzis C, Sanft T, Hofstatter E, Aktas B, Pusztai L. Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. *Breast Cancer Res* 2015; 17: 11-18 ; Duffy MJ, Harbeck N, Nap M et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers (EGTM). *Eur J Cancer* 2017; 75: 284–298
 268. Haixia J, Weijaun, Yang T, et al. HER2-positive breast cancer is associated with an increased risk of positive cavity margins after initial lumpectomy. *World J Oncol.* 2014;12:289.;
 269. Halsted CP, Benson JR, Jatoi I. A historical account of breast cancer surgery: beware of local recurrence but be not radical. *Future Oncol.* 2014;10:1649–1657. <https://doi.org/10.2217/fon.14.98>. [PubMed] [Google Scholar]
 270. Halsted WS: The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. *Johns Hopkins Bull* 4:297, 1984-1985
 271. Halsted WS: The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg* 46:1, 1907
 272. Halsted WS. Operations for carcinoma of the breast. *J. Hopkins Hosp Rep* 1890-1;2:277-280.
 273. Handley RS, Thackray AC. Invasion of internal mammary lymph nodes in carcinoma of breast. *British Medical Journal* 1954; 1: 61-63
 274. Hankinson SE, Willett WC, Manson JE, Colditz GA, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Plasma sex steroid hormone levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1292–9
 275. Hans-Georg Schnürch • Barry A. Gusterson Hans Georg Bender Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity *J Mol Med* 1997
 276. Harms SE, Flaming DP, Hesley KL, et al. MR imaging of the breast with rotating delivery of excitation off resonance: clinical experience with pathological correlation. *Radiology* 1993;187:79–84;
 277. Harris JR, Levene MB, Svensson G, Hellman S. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979;5:257–61. [PubMed] [Google Scholar]
 278. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. American Society of Clinical Oncology. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:1134-50
 279. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. American Society of Clinical Oncology. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic

- therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:1134-50
280. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1134–50
 281. Hartman M, Czene K, Reilly M, Adolfsson J, Bergh J, Adami HO, Dickman PW, Hall P. JCO. 2007. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer; pp. 4210–4216. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
 282. Hartsell WF, Recine DC, Griem KL, Cobleigh MA, Witt TR, Murthy AK. Should multicentric disease be an absolute con- traindication to the use of breast-conserving therapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30:49–53;
 283. Haslam SZ. The ontogeny of mouse mammary gland responsiveness to ovarian steroid hormones. *Endocrinology* 1989; 125: 2766–72
 284. Haybittle, J. L., Blamey, R. W., Elston, C. W., Johnson, J., Doyle, P. J., Campbell, F. C., ... Griffiths, K. (1982). A prognostic index in primary breast cancer. *British Journal of Cancer*, 45(3), 361–366. doi:10.1038/bjc.1982.62
 285. He, J., Peng, R., Yuan, Z., Wang, S., Peng, J., Lin, G., ... Qin, T. (2011). Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray. *Medical Oncology*, 29(2), 406–410. doi:10.1007/s12032-011-9832-0
 286. Hellman, S. (1994). Karnofsky Memorial Lecture. Natural history of small breast cancers. *Journal of Clinical Oncology*, 12(10), 2229–2234. doi:10.1200/jco.1994.12.10.2229
 287. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Bush TL, Longcope C, Gordon GB, Comstock GW. A prospective study of endogenous hormones and breast cancer. *Cancer Detect Prev* 1994;18:79–85
 288. Hemminki K, Granstrom C, Czene K. Attributable risks for familial breast cancer by proband status and morphology: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer.* 2002;100:214–219. doi: 10.1002/ijc.10467. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
 289. Hemminki K, Li XJ. Level of education and the risk of cancer in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 796–802.
 290. Hilton JF, Bouganim N, Dong B, Chapman JW, Arnaout A, O'Malley F, et al. Do alternative methods of measuring tumor size, including consideration of multicentric/multifocal disease, enhance prognostic information beyond TNM staging in women with early stage breast cancer: an analysis of the NCIC CTG MA.5 and MA.12 clinical trials. *Breast cancer Res Treat.* 2013;142:143–51
 291. Hlawatsch A, Teifke A, Schmidt M, Thelen M. Preoperative assessment of breast cancer: sonography versus MR imaging. *AJR* 2002;179:1493–1501
 292. Holland R, et al. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. *Cancer.* 1985;56:979–90
 293. Holwitt DM, Gillanders WE, Aft RL, Eberlein TJ, Margenthaler JA. Sentinel lymph node biopsy in patients with multicentric/multifocal breast cancer: low false-negative rate and lack of axillary recurrence. *Am J Surg.* 2008;196(4):562–565. doi:10.1016/j.amjsurg.2008.06.009
 294. Hong MJ, Cha JH, Kim HH, Shin HJ, Chae EY, Shin JE, et al. Secondlook ultrasonography for MRI-detected suspicious breast lesions in patients with breast cancer. *Ultrasonography.* 2015;34:125–132. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)];
 295. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, Lord SJ, Warren RM, Dixon JM, Irwig L. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:3248-3258.
 296. Houvenaeghel G, Tallet A, Jalaguier-Coudray A, et al. Is breast conservative surgery a reasonable option in multifocal or multicentric tumors? *World J Clin Oncol* 2016;7:234-42. 10.5306/wjco.v7.i2.234
 297. Hristova L., Dimova I., Iltcheva M. Projected cancer incidence rates in Bulgaria, 1968-2017. *International J of Epidemiology* 1997; 26(3): 469-47
 298. Hsieh, C.-C., Trichopoulos, D., Katsouyanni, K., & Yuasa, S. (1990). Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: Associations and interactions in an international case-control study. *International Journal of Cancer*, 46(5), 796–800. doi:10.1002/ijc.2910460508

299. <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/pdfscache/39738.pdf>
300. https://www.cdc.gov/cancer/breast/basic_info/risk_factors.htm
301. <https://www.iarc.fr>
302. <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018#>
303. <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>
304. Huang, E.H., S.L. Tucker, E.A. Strom, et al. Predictors of locoregional recurrence in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, mastectomy, and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 62 (2005), pp. 351-357
305. Huber, D., Duc, C., Schneider, N., & Fournier, D. (2011). Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology in staging clinically node-negative invasive breast cancer. *Gynecological Surgery*, 9(2), 185–191. doi:10.1007/s10397-011-0712-6
306. Hultman CS, Daiza S, Furlow LT. Skin-sparing mastectomy flap complications after breast reconstruction: review of incidence, management, and outcome. *Annals of Plastic Surgery* 2003; 50 (3): 249-255
307. Hussain, S. K., Altieri, A., Sundquist, J., & Hemminki, K. (2007). Influence of education level on breast cancer risk and survival in Sweden between 1990 and 2004. *International Journal of Cancer*, 122(1), 165–169. doi:10.1002/ijc.23007,
308. Jain, S., Rezo, A., Shadbolt, B., & Dahlstrom, J. E. (2009). Synchronous multiple ipsilateral breast cancers: implications for patient management. *Pathology*, 41(1), 57–67. doi:10.1080/00313020802563502
309. Jerevall PL, Ma XJ, Li H et al (2011) Prognostic utility of HOXB13[thinsp]:[thinsp]IL17BR and molecular grade index in early-stage breast cancer patients from the Stockholm trial. *Br J Cancer* 104:1762–1769
310. Joergensen, L. E., Gunnarsdottir, K. A., Lanng, C., Moeller, S., & Rasmussen, B. B. (2008). Multifocality as a prognostic factor in breast cancer patients registered in Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) 1996–2001. *The Breast*, 17(6), 587–591. doi:10.1016/j.breast.2008.06.004;
311. Kaaks, R. (2005). Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocrine Related Cancer*, 12(4), 1071–1082. doi:10.1677/erc.1.01038
312. Kabuto M, Akiba S, Stevens RG, Neriishi K, Land CE. A prospective study of estradiol and breast cancer in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:575–9
313. Kadioğlu, H., Özbaş, S., Akcan, A., Soyder, A., Soyly, L., Koçak, S., ... Müslümanoğlu, M. (2014). Comparison of the histopathology and prognosis of bilateral versus unilateral multifocal multicentric breast cancers. *World Journal of Surgical Oncology*, 12(1), 266. doi:10.1186/1477-7819-12-266
314. Kadioğlu, H., Yücel, S., Yildiz, Ş., Bozkurt, S., Ersoy, Y. E., Sağlam, E., & Müslümanoğlu, M. (2014). Feasibility of breast conserving surgery in multifocal breast cancers. *The American Journal of Surgery*, 208(3), 457–464. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.08.008
315. Kalinsky K, Jacks LM, Heguy A et al PIK3CA mutation associates with improved outcome in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5049–59. [PubMed]
316. Kanumuri, P., Hayse, B., Killelea, B. K., Chagpar, A. B., Horowitz, N. R., & Lannin, D. R. (2015). Characteristics of Multifocal and Multicentric Breast Cancers. *Annals of Surgical Oncology*, 22(8), 2475–2482. doi:10.1245/s10434-015-4430
317. Kaplan J, Giron G, Tartter PI, et al. Breast conservation in patients with multiple ipsilateral synchronous cancers. *J Am Coll Surg* 2003;197:726-9. 10.1016/j.jamcollsurg.2003.06.003;
318. Karakas, Y., Dizdar, O., Aksoy, S., Hayran, M., & Altundag, K. (2018). The Effect of Total Size of Lesions in Multifocal/Multicentric Breast Cancer on Survival. *Clinical Breast Cancer*, 18(4), 320–327. doi:10.1016/j.clbc.2017.11.002
319. Katipamula R, Degnim AC, Hoskin T, Boughey JC, Loprinzi C, Grant CS, et al. Trends in mastectomy rates at the Mayo Clinic Rochester: effect of surgical year and preoperative magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2009;27:4082–4088. [PMC free article] [PubMed];

320. Katuwal, S., Tapanainen, J.S., Pukkala, E. et al. The effect of length of birth interval on the risk of breast cancer by subtype in grand multiparous women. *BMC Cancer* 19, 199 (2019) doi:10.1186/s12885-019-5404-z
321. Katz A, Strom E, Buchholz T, Theriault R, Singletary E, McNeese M. The influence of pathologic tumor characteristics on loco regional recurrence rates following mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(3): 735–42
322. Kaufmann, M., Hortobagyi, G. N., Goldhirsch, A., Scholl, S., Makris, A., Valagussa, P., ... von Minckwitz, G. (2006). Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. *Journal of Clinical Oncology*, 24(12), 1940–1949. doi:10.1200/jco.2005.02.6187;
323. Kell MR, Kerin MJ. Sentinel lymph node biopsy. *BMJ*. 2004;328(7452):1330–1331. doi:10.1136/bmj.328.7452.1330
324. Kelsey JL, Gammon MD, John EM: Reproductive factors and breast-cancer. *Epidemiol Rev*. 1993, 15: 36-47;
325. Kelsey, JL, Gammon MD. Epidemiology of breast cancer. *Epidemiol Rev* 1990;12:228–40; Carter CL, Jones DY, Schatzkin A, et al. A prospective study of familial, reproductive, and socioeconomic risk factors for breast cancer using NHANES I data. *Public Health Reports* 1989;104:45–50;
326. Kennedy CS, Miller E. Simple mastectomy for mammary carcinoma. *Annals of Surgery* 1963; 157: 161-162
327. Kettritz U. Minimally invasive biopsy methods-diagnostics or therapy? Personal opinion and review of the literature. *Breast Care (Basel)* 2011; 6: 94–97. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
328. Key J, Hodgson S, Omar R, et al. Meta- analysis of Studies of Alcohol and Breast Cancer with Consideration of the Methodological Issues. *Cancer Cause Control* 2006;17(6):759-7
329. Key TJ, Appleby P, Barnes I, et al. Endogenous sex hormones and breast cancer in the postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *Journal of the national cancer institute*. 2002 April 17; 94(8): 606-616., The International Agency for Research on Cancer. Weight Control and Physical Activity. IARC Handbook of Cancer Prevention, Vol. 6. IARC: Lyon 2002.
330. Keynes G: Carcinoma of the breast, the unorthodox view. *Proc Cardiff M Soc* 40, 1954;
331. Khan S. The many questions that surround multicentric and multifocal breast cancer. *Breast J* 2010;16(3):219–21
332. Kilgore AR. The incidence of cancer in the second breast. *JAMA*. 1921;77:454–457. doi: 10.1001/jama.1921.02630320038011. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
333. King AS, Threfall WJ, Band PR, et al. Mortality among female registered nurses and school teachers in British Columbia. *Am J Ind Med* 1994;26:125–32.,
334. King TA, Bolton JS, Kuske RR, et al. Long-term results of wide-field brachytherapy as the sole method of radiation therapy after segmental mastectomy for Tis, 1, 2 breast cancer. *Am J Surg* 2000;180:299–304;
335. Knauer, M., Mook, S., Rutgers, E. J. T., Bender, R. A., Hauptmann, M., van de Vijver, M. J., ... van 't Veer, L. J. (2010). The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 120(3), 655–661. doi:10.1007/s10549-010-0814-2
336. Koh, J., & Kim, M. J. (2019). Introduction of a New Staging System of Breast Cancer for Radiologists: An Emphasis on the Prognostic Stage. *Korean Journal of Radiology*, 20(1), 69. doi:10.3348/kjr.2018.0231;
337. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol*. 1993;2:335–339
338. Kroman N, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Melbye M. Influence of tumor location on breast cancer prognosis. *Int J Cancer*. 2003;105(4):542–545. doi: 10.1002/ijc.11116,
339. Kroman N. Prognostic influence of age, reproductive factors in premenopausal breast cancer patients [Dispy] Copenhagen. Nyhavns digital center, 2001.
340. Kuerer HM, Newman LA. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy for breast cancer: developments and resolving controversies. *J Clin Oncol*. 2005;23:1698–1705. doi: 10.1200/JCO.2005.09.047. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

341. Kumar R, Jana S, Heiba SI, Dakhel M, Axelrod D, Siegel B, Bernik S, Mills C, Wallack M, Abdel-Dayem HM. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multicentric, palpable, or nonpalpable breast cancer. *J Nucl Med.* 2003;44:7–10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)];
342. Kumar: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition, 8th ed
343. Kurlawan E, Windle I, Wong M, et al. Predictors of surgical margin status in breast-conserving surgery within a breast screening program. *Ann Surg Oncol.* 15(9):2542–9.
344. Kurtz JM, Jacquemier J, Amalric R, et al. Breast-conserving therapy for macroscopically multiple cancers. *Anna Surg.* 1990;212:38–44
345. La Vecchia C, Negri E, Bruzzi P, Dardanoni G, Decarli A, Franceschi S, Palli D, Talamini R: The role of age at menarche and at menopause on breast cancer risk: combined evidence from four case–control studies. *Ann Oncol.* 1992, 3: 625-629;
346. Lagios MD. Multicentricity of breast carcinoma demonstrated by routine correlated serial subgross and radiographic examination. *Cancer.* 1977;40:1726–34).
347. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, Berrino F, Tjonneland A, Bigaard J, Olsen A et al. 2004 Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer* 111 762–771
348. Lai HW, Chen CJ, Lin YJ, Chen SL, Wu HK, Wu YT, et al. Does breast magnetic resonance imaging combined with conventional imaging modalities decrease the rates of surgical margin involvement and reoperation?: a case-control comparative analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3810
349. Lang Z, Wu Y, Pan X, Qu G, Zhang T. Study of differential gene expression between invasive multifocal/ multicentric and unifocal breast cancer. *J BUON.* 2018;23:134-142
350. Lang, Z.; Wu, Y.; Li, C.; Li, X.; Wang, X.; Qu, G. Multifocal and Multicentric Breast Carcinoma: A Significantly More Aggressive Tumor than Unifocal Breast Cancer. *Anticancer Res.* 2017, 37, 4593–4598
351. Larjava, H., Peltonene, J., Akiyama, S. K., Yamada, S., Gainick, H. R., Uitto, J., and Yamada, K. M. Novel function for a 1 integrins in keratinocyte cell-cell interactions. *J. Cell Biol.*, 110: 803-815, 1990
352. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018, The International Agency for Research on Cancer (IARC, PRESS RELEASE N° 263, 12 september 2018, Geneva
353. Lee JM, Orel SG, Czerniecki BJ, Solin LJ, Schnall MD. MRI before reexcision surgery in patients with breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:473–480. [[PubMed](#)];
354. Lee SH, Kim SM, Jang M, Yun BL, Kang E, Kim SW, et al. Role of second-look ultrasound examinations for MR-detected lesions in patients with breast cancer. *Ultraschall Med.* 2015;36:140–148.[[PubMed](#)]
355. Lee, S. H., Akuete, K., Fulton, J., Chelmow, D., Chung, M. A., & Cady, B. (2003). An increased risk of breast cancer after delayed first parity. *The American Journal of Surgery*, 186(4), 409–412. doi:10.1016/s0002-9610(03)00272-1
356. Leopold KA, Recht A, Schnitt SJ, Connolly JL, Rose MA, Silver B, et al. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of one breast [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989 Jan;16(1):11–6;
357. Leopold KA, Recht A, Schnitt SJ, et al. Results of conservative surgery and radiation therapy for multiple synchronous cancers of one breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;16:11–6;
358. Lester SC, Bose S, Chen YY, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with invasive carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(10):1515–38
359. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Daling JR. Reproductive and anthropometric factors in relation to the risk of lobular and ductal breast carcinoma among women 65-79 years of age. *Int J Cancer.* 2003;107:647–51
360. Li SY, Rong M, Grieu F, Iacopetta B. PIK3CA mutations in breast cancer are associated with poor outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2006;96:91–5. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9048-0>

361. Lim, W., Park, E.-H., Choi, S.-L., Seo, J.-Y., Kim, H.-J., Chang, M.-A., ... Ahn, S.-H. (2009). Breast Conserving Surgery for Multifocal Breast Cancer. *Annals of Surgery*, 249(1), 87–90. doi:10.1097/sla.0b013e31818e41c0;
362. Litton JK, Eralp Y, Gonzalez-Angulo AM, et al. Multifocal breast cancer in women < or ¼35 years old. *Cancer* 2007; 110:1445-50
363. Liu J, Huang L. Image-guided vacuum-assisted breast biopsy in the diagnosis of breast microcalcifications. *J Int Med Res*. 2018;46(7):2743–2753. doi:10.1177/0300060518770577
364. Liu Q, Wu J, Lambe M, Hsieh S-F, Ekblom A, Hsieh C-C (2002) Transient increase in breast cancer risk after giving birth: postpartum period with the highest risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 13: 299–305
365. Loibl S, vonMinckwitz G, Schneeweiss A, Paepke S, Lehmann A, Rezai M, ZahmDM, Sinn P, Khandan F, Eidtmann H, Dohnal K, Heinrichs C, Huober J, PfitznerB, Fasching PA, Andre F, Lindner JL, Sotiriou C, Dykgers A, Guo S, Gade S, Nekljudova V, Loi S, Untch M, Denkert C. 2014. PI K3CA mutations are associated with lower rates of pathologic complete response to anti-human epidermal growth factor receptor 2 (her2) therapy in primary HER2-overexpressing breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 32(29):3212-3220
366. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G, Zuiani C. Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol*. 2004;14:1371–1379. doi: 10.1007/s00330-004-2246-z.;
367. Losken A, Dugal CS, Styblo TM, et al. A meta-analysis comparing breast conservation therapy alone to the oncoplastic technique. *Ann Plast Surg* 2014;72:145-9. 10.1097/SAP.0b013e3182605598;
368. Louwman, M.W., Vriezen, M., van Beek, M.W., NoltheniusPuylaert, M.C., van der Sangen, M.J., Roumen, R.M., Kiemeney, L.A., Coebergh, J.W., 2007. Uncommon breast tumors in perspective: incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Int. J. Cancer* 121, 127e135
369. Luttges J, Kalbfleisch H, Prinz P. Nipple involvement and . multicentricity in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113:481–7
370. Luttges J, Kalbfleisch H, Prinz P. Nipple involvement and . multicentricity in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113:481–7
371. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB, 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS, 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP, American Society of Clinical Oncology American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7703–7720. doi: 10.1200/JCO.2005.08.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
372. Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol* 2012;23(12):3063-9.4;
373. LynchSP, LeiX, Hsu L,Meri-BernstamF, Buchholz TA, Zhang H, et al. Breast cancer multifocality and multicentricity and locoregional recurrence. *Oncologist* 2013;18(11):1167–7;
374. Ma, C. X., Bose, R., & Ellis, M. J. (2016). Prognostic and Predictive Biomarkers of Endocrine Responsiveness for Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. *Novel Biomarkers in the Continuum of Breast Cancer*, 125–154. doi:10.1007/978-3-319-22909-6_5
375. MacMahon B, Cole P, Lin TM, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ*. 1970;43(2):209–221
376. Madden JL, Kandalaf S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Annals of Surgery* 1972; 175 (5): 624-634
377. Madsen, A. H., Lauridsen, M. C., Garne, J. P., Iversen, A., Lernevall, A., Buhl, L., & Christiansen, P. (2007). Sentinel lymph node biopsy technique and multifocal breast cancer – The Aarhus experience. *Acta Oncologica*, 46(5), 691–696. doi:10.1080/02841860600996454
378. Maehle BO, Tretli S. Pre-morbid body-mass-index in breast cancer: reversed effect on survival in hormone receptor negative patients. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 41: 123–130

379. Makdissi FB, Leite FPM, Peres SV, Silva DRM, Oliveira MM, Lopez RVM, Sanches SM, Gondim GRM, Iyeyasu H, Calsavara VF, Curado MP. Breast cancer survival in a Brazilian cancer center: a cohort study of 5,095 patients. *Mastology*, 2019;29(1):37-46
380. Makhoulm I. Breast cancer, 2005, eMedicine.com, Inc, Valerianova Z., Gill C., Duffy S., Danon S. Trends of various cancers in Bulgaria, 1981-1991. *Int. J of Epidemiology*, 1994, Vol. 23, No 6, 1117-1126
381. Malur S, Wurdinger S, Moritz A, Michels W, Schneider A. Comparison of written reports of mammography, sonography and magnetic resonance mammography for preoperative evaluation of breast lesions, with special emphasis on magnetic resonance mammography. *Breast Cancer Res*. 2001;3:55–60. doi: 10.1186/bcr271. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef];
382. Mangone FR, Bobrovitchaia IG, Salaorni S, Manuli E, Nagai MA. PIK3CA exon 20 mutations are associated with poor prognosis in breast cancer patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(11):1285–1290. doi:10.6061/clinics/2012(11)11
383. Margolese RG, Lasry JC: Ambulatory surgery for breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2000, 7 (3): 181-187. 10.1007/BF02523651,
384. Markoff A, Sornbroen H, Bogdanova N, Preisler-Adams S, Ganev V, Dworniczak B, et al. Comparison of conformation-sensitive gel electrophoresis and single-strand conformation polymorphism analysis for detection of mutations in the BRCA1 gene using optimized conformation analysis protocols. *Eur J Hum Genet*. 1998;6(2):145–50
385. Markopoulos C, van de Velde C, Zarca D, Ozmen V, Masetti R. Clinical evidence supporting genomic tests in early breast cancer: Do all genomic tests provide the same information? *Eur J Surg Oncol* 2016;pii: S0748-7983(16)30857-5
386. McDiwitt RW. The breast, 1st ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984. p. 139. 13. Egan RL. Multicentric breast carcinomas. *Cancer* 1982;49: 1123–30. 14.
387. McIntosh J, O'Donoghue JM. Therapeutic mastoplasty - a systematic review of the evidence. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:196-202. 10.1016/j.ejso.2011.12.004
388. Meretoja TJ, Rasia S, Von Smitten KAJ, et al. Late results of skin-sparing mastectomy followed by immediate breast reconstruction. *British Journal of Surgery* 2007; 94 (10): 1220-1225;
389. Meretoja TJ, von Smitten KAJ, Leidenius MHK, et al. Local recurrence of stage 1 and 2 breast cancer after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction in a 15-year series. *European Journal of Surgical Oncology* 2007; 33 (10): 1142-1145
390. Mertz L, Mathelin C, Marin C, Gairard B, Chenard MP, Brettes JP, Bellocq JP, Constantinesco A. Subareolar injection of 99m-Tc sulfur colloid for sentinel nodes identification in multifocal invasive breast cancer. *Bull Cancer*. 1999;86:939–945. [PubMed] [Google Scholar];
391. Michaelson JS, et al. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* 2003; 98 (10): 2133-2143;
392. Middleton LP, Vlastos G, Mirza NQ, Singletary SE, Aysegul AS. Multicentric mammary carcinoma. *Cancer* 2002;94(7):1910–6
393. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66–71. doi: 10.1126/science.7545954. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar];
394. Milulescu A, Di Marino L, Peradze N, Toesca A; . Management of Multifocal/Multicentric Breast Cancer: Current Perspective. *Chirurgia* (2017) 112:12-17.
395. Mitrov G., Uzunov N., Danon S. Trends of cancer incidence in Bulgaria for the period 1964-1980. *Neoplasma* 1984; 31 (1): 109-118
396. Mook S, Schmidt MK, Viale G et al (2009) The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 116:295–302
397. Moon HG, Han W, Kim JY, Kim SJ, Yoon JH, Oh SJ, et al. Effect of multiple invasive foci on breast cancer outcomes according to the molecular subtypes: a report from the Korean Breast Cancer Society. *Ann Oncol* 2013;24:2298–304
398. Moon WK, Noh DY, Im JG. Multifocal, multicentric and contralateral breast cancer: bilateral whole breast US in the preoperative evaluation of patients. *Radiology*. 2002;224:569–576. doi: 10.1148/radiol.2242011215. [PubMed] [CrossRef]

399. Morris EA. Breast cancer imaging with MRI. *Radiol Clin North Am.* 2002;40:443–466. doi: 10.1016/S0033-8389(01)00005-7. [PubMed] [CrossRef];
400. Morrow M, Abrahamse P, Hofer T. Trends in reoperation after initial lumpectomy for breast cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(10): 1352–7.,
401. Morrow M, Waters J, Morris E. MRI for breast cancer screening, diagnosis, and treatment. *Lancet.* 2011;378:1804–1811. [PubMed];
402. Morrow M. Breast conservation and negative margins: how much is enough? *Breast* 2009; 18 (Suppl 3): S84-S86 , Fajdic J et al. Criteria and procedures for breast conserving surgery. *Acta Inform Med* 2013; 21 (1): 16-19
403. Morton WE. Major differences in breast cancer risks among occupations. *J Occup Environ Med* 1995;37:328–35. 14
404. Mouridsen HT, Rose C, Overgaard M, et al. Adjuvant treatment of postmenopausal patients with high risk primary breast cancer. Results from the Danish adjuvant trials DBCG 77-C and DBCG 82-C. *Acta Oncol* 1988;27:699–705
405. Mukama T et al., Risk-tailored starting age of breast cancer screening based on women’s reproductive profile: A nationwide cohort study, *European Journal of Cancer*, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.10.011>
406. Muller BM, Brase JC, Haufe F, Weber KE, Budzies J, Petry C, et al. Comparison of the RNA-based EndoPredict multigene test between core biopsies and corresponding surgical breast cancer sections. *J Clin Pathol.* 2012;65(7):660–662. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar];
407. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Davidson T, et al. Staging of symptomatic primary breast cancer with MR imaging. *AJR* 1997;169:417–424;
408. Nam SJ, Kim EK, Kim MJ, Moon HJ, Yoon JH. Significance of incidentally detected subcentimeter enhancing lesions on preoperative breast MRI: role of second-look ultrasound in lesion detection and management. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204:W357–W362. [PubMed];
409. National Cancer Institute 2003. Summary report: early reproductive events and breast cancer workshop ([PubMed]
410. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. September 9-11, 1985. *CA Cancer J Clin* 1985; 36: 42-47 [PMID: 3080207],
411. Navale, P., Bleiweiss, I. J., Jaffer, S., & Nayak, A. (2018). Evaluation of Biomarkers in Multiple Ipsilateral Synchronous Invasive Breast Carcinomas. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* doi:10.5858/arpa.2017-0494-oa
412. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. NCCN Evidence Blocks. Version 3.2019. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf
413. NCCN Guidelines, Breast Cancer. V.2, 2017 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (Accessed 9 April 2017);
414. NCI Dictionary of Cancer terms, National Cancer Institute, 2017, available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
415. Nemoto T, Natarajan N, Bedwani R, et al. Breast cancer in the medial half; results of the 1978 national survey of the American College of Surgeons. *Cancer.* 1983;51:1333–1338. doi: 10.1002/1097-0142(19830415)51:8<1333::AID-CNCR2820510802>3.0.CO;2-T. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar], Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist.* 2004;9(6):606–616. doi: 10.1634/theoncologist.9-6-606. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar],
416. Neri A, Marrelli D, Megha T, et al. "Clinical significance of multifocal and multicentric breast cancers and choice of surgical treatment: a retrospective study on a series of 1158 cases". *BMC Surg.* 2015;15(1):1. Published 2015 Jan 14. doi:10.1186/1471-2482-15-1;
417. Neuhaus ML, Aragaki AK, Prentice RL, et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol* 2015;1:611–21
418. Newman LA. Decision Making in the Surgical Management of Invasive Breast Cancer-Part 2: Expanded Applications for Breast-Conserving Surgery. *Oncology (Williston Park)* 2017; 31:415.

419. Nicolini, A., Ferrari, P., & Duffy, M. J. (2017). Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Seminars in Cancer Biology*. doi:10.1016/j.semcancer.2017.08.010
420. Nijenhuis MV, Rutgers EJTh, Conservative surgery for multifocal/multicentric breast cancer, *The Breast* 2015 Nov;24 Suppl 2:S96-9.
421. Ninkovic S¹, Ninkovic V, Cvetkovic A, Cvetkovic D, Nedovic J, Milosevic B. Multifocal and multicentric breast cancer: is breast conserving surgery acceptable? *J BUON*. 2012 Jan-Mar;17(1):38-45.
422. Nitz U, Gluz O, Christgen M et al. Reducing chemotherapy use in clinically high-risk, genomically low-risk pN0 and pN1 early breast cancer patients: five-year data from the prospective, randomised phase 3 West German Study Group (WSG) PlanB trial. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165(3): 573–583
423. Noguchi M.D, Shinzaburo & Aihara, Tomohiko & Koyama, Hiroki & Motomura, Kazuyoshi & Inaji, Hideo & Imaoka, Shingi. (1994). Discrimination between multicentric and multifocal carcinomas of the breast through clonal analysis. *Cancer*. 74. 872 - 877. 10.1002/1097-0142(19940801)74:3<872::AID-CNCR2820740313>3.0.CO;2-P,
424. Nos C, Bourgeois D, Darles C, et al. [Conservative treatment of multifocal breast cancer: a comparative study]. *Bull Cancer* 1999;86:184–188;
425. O’Sullivan MJ, Li T, Freedman G, et al. The effect of multiple re- excisions on the risk of breast cancer recurrence after breast conserving therapy. *Ann Surg Oncol*. 2007;3:3133–40;
426. Oh JL, Dryden MJ, Woodward WA, et al. Locoregional control of clinically diagnosed multifocal or multicentric breast cancer after neoadjuvant chemotherapy and locoregional therapy. *J Clin Oncol*2006;24:4971-5. 10.1200/JCO.2006.07.6067;
427. Oka, H., Hitoshi Shiozaki, Kenji Kobayashi, et al. Breast Cancer Tissues and Its Relationship to Metastasis Expression of E-Cadherin Cell Adhesion Molecules in Human Cancer Res 1993;53:1696-1701
428. Okumura S, Mitsumori M, Yamauchi C, et al. Feasibility of breast-conserving therapy for macroscopically multiple ipsilateral breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59:146–151;
429. Olivoto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, Speers CH, Coldman AJ, Norris BD, Davis GJ, Chia SK, Gelmon KA: Population-based validation of the prognostic model Adjuvant! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23:2716-2725
430. Orel SG, Reynolds C, Schnall MD. Breast carcinoma: MR imaging before re-excisional biopsy. *Radiology* 1997;205:429–436;
431. Orel SG, Schnall MD, Powell CM, et al. Staging of suspected breast cancer: effect of MR imaging and MR-guided biopsy. *Radiology* 1995;196:115–122;
432. Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology* 2001;220:13–30;
433. Oruwari JU, Chung MA, Koelliker S, et al. Axillary staging using ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy in locally advanced breast cancer. *Am J Surg*. 2002;184:307–309. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)];
434. Ozmen V, Muslumanoglu M, Cabioglu N, Tuzlali S, Ilhan R, Igcı A, Kecer M, Bozfakioglu Y, Dagoglu T. Increased false negative rates in sentinel lymph node biopsies in patients with multifocal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;76:237–244. doi: 10.1023/A:1020890921238. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)];
435. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, ER-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3726-3734;
436. Pang B, Cheng S, Sun SP et al Prognostic role of PIK3CA mutations and their association with hormone receptor expression in breast cancer: a meta-analysis. *Sci Rep* 2014; 4: 6255. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
437. Park HL, Hong J. Vacuum-assisted breast biopsy for breast cancer. *Gland Surg*. 2014;3(2):120–127. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2014.02.03;
438. Park SY, Han BK, Ko ES, Ko EY, Cho EY. Additional lesions seen in magnetic resonance imaging of breast cancer patients: the role of second-look ultrasound and imaging-guided interventions. *Ultrasonography*. 2018;38(1):76-82.,

439. Parker JS, Mullins M, Cheang MC et al (2009) Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 27:1160–1167
440. Parsian S, Rahbar H, Allison KH, Demartini WB, Olson ML, Lehman CD, et al. Nonmalignant breast lesions: ADCs of benign and highrisk subtypes assessed as false-positive at dynamic enhanced MR imaging. *Radiology*. 2012;265:696–706. [PMC free article] [PubMed];
441. Patani, N., & Carpenter, R. (2010). Oncological and Aesthetic Considerations of Conservational Surgery for Multifocal/Multicentric Breast Cancer. *The Breast Journal*, 16(3), 222–232. doi:10.1111/j.1524-4741.2010.00917.x
442. Patel RR, Christensen ME, Hodge C, et al. Clinical outcome analysis in “highrisk” versus “low-risk” patients eligible for National Surgical Adjuvant Breast and Bowel B-39/Radiation Therapy Oncology Group 0413 trial: five-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:970–3),
443. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of the mastectomy performed. *British Journal of Cancer* 1948; 2: 7-13 ,
444. Patey DH, Scarff RW. The position of histology in the prognosis of cancer of the breast. *Lancet*. 1928;1:801–804. Bloom HJG, Richardson WW. Histological grading and prognosis in breast cancer. *Br J Cancer*. 1957;11:359–377
445. Pathak DR, Speizer FE, Willett WC, Rosner B, Lipnick RJ. Parity and breast cancer risk: possible effect on age at diagnosis. *Int J Cancer*. 1986;37:21–5
446. Pedersen L, Gunnarsdottir KA, Rasmussen BB, Moeller A, Lanng C. The prognostic influence of multifocality in breast cancer patients. *Breast*. 2004;13:188–93. doi:10.1016/j.breast.2003.11.004
447. Pekar G, Gere M, Tarjan M, Hellberg D, Tot T. Molecular phenotype of the foci in multifocal invasive breast carcinomas: intertumoral heterogeneity is related to shorter survival and may influence the choice of therapy. *Cancer* 2014;120(1):26–34
448. Pekmezci, M., Szpaderska, A., Osipo, C., & Erşahin, Ç. (2013). Evaluation of Biomarkers in Multifocal/Multicentric Invasive Breast Carcinomas. *International Journal of Surgical Pathology*, 21(2), 126–132. <https://doi.org/10.1177/1066896912467370>;
449. Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a typer or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology* 1995;27:219–226
450. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–752. [PubMed] [Google Scholar]
451. Peto J, Collins N, Barfoot R, et al.: The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations amongst early onset breast cancer cases in the UK. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:943-949
452. Petrelli F, Viale G, Cabiddu M, Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153:477-91
453. Piccart M, Rutgers E, van't Veer L, et al. On behalf of TRANSBIG consortium and MINDACT investigators. Primary analysis of the EORTC 10041/ BIG 3-04 MINDACT study: a prospective, randomized study evaluating the clinical utility of the 70-gene signature (MammaPrint) combined with common clinical-pathological criteria for selection of patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0–3 positive nodes. *AACR* 2016: CT039
454. Ploquin, A., Pistilli, B., Tresch, E., Frenel, J. S., Lerebours, F., Lesur, A., ... Vanlemmens, L. (2018). 5-year overall survival after early breast cancer diagnosed during pregnancy: A retrospective case-control multicentre French study. *European Journal of Cancer*, 95, 30–37. doi:10.1016/j.ejca.2018.02.030;
455. Pomerantz RA, Murad T, Hines JR. Bilateral breast cancer. *Am Surg*. 1989;55:441–444. [PubMed] [Google Scholar]
456. Prat A, Pineda E, Adamo B, Galvan P, Fernandez A, Gaba L, et al. Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast*. 2015;24 Suppl 2:S26-35
457. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:627–35
458. Qualheim RE, Gall EA. Breast carcinoma with multiple sites of origin. *Cancer*. 1957;10(3):460–8.
459. Rainsbury RM. Skin-sparing mastectomy. *British Journal of Surgery* 2006; 93 (3): 276-281;

460. Rakha EA, El-Sayed ME, Menon S, Green AR, Lee AH, Ellis IO. Histologic grading is an independent prognostic factor in invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat* 2008;111:121-7.
461. Rakha, E.A., Putti, T.C., Abd El-Rehim, D.M., Paish, C., Green, A.R., Powe, D.G., Lee, A.H., Robertson, J.F., Ellis, I.O., 2006. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J. Pathol.* 208, 495e506,
462. Rakowsky E, Klein E, Kahan E, Derazne E, Lurie H. Prognostic factors in node-positive breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 1992;21(2):121–31
463. Rampaul RS, Pinder SE, Elston CW, Ellis IO. Prognostic and predictive factors in primary breast cancer and their role in patient management: the Nottingham breast team. *Eur J Surg Onc* 2001;27:229–38.
464. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 980-991
465. Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007;335:1134
466. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al: Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: The BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 12:1101-1108, 201
467. Retief FP, Cilliers L. Tumours and cancers in Graeco-Roman times. *S Afr Med J* 2001;4:344-348.;
468. Rezo A, Dahlstrom J, Shadbolt B, Rodins K, Zhang Y, Davis AJ, et al. Tumor size and survival in multicentric and multifocal breast cancer. *Breast.* 2011;20:259–63
469. Rezo A, Rodins K, Davis A, Shadbolt B, Zhang Y, Huynh F, et al. Assessment of tumor size and its relationship to nodal involvement in multifocal and multicentric breast cancer. Presented at the American Society of Clinical Oncologists (ASCO) Annual Meeting, Chicago. *J Clin Oncol* 2007;25.
470. Rimawi MF, DeAngelis C, Contreras A, Pareja F, Geyer FC, Burke KA, Herrera S, Wang T, Mayer IA, Forero A, Nanda R, Goetz MP, Chang JC, Krop IE, Wolff AC, Pavlick AC, Fuqua SAW, Gutierrez C, Hilsenbeck SG, Li MM, Weigelt B, Reis-Filho JS, Kent Osborne C, Schiff R. 2018. Low PTEN levels and PIK3CA mutations predict resistance to neoadjuvant lapatinib and trastuzumab without chemotherapy in patients with HER2 over-expressing breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 167(3):731-740
471. Rizzatto G, Chersevani R. Breast ultrasound and new technologies. *Eur J Radiol.* 1998;2:S242–249. doi: 10.1016/S0720-048X(98)00070-9;
472. Rocha RD, Girardi AR, Pinto RR, de Freitas VA. Axillary ultrasound and fine-needle aspiration in preoperative staging of axillary lymph nodes in patients with invasive breast cancer. *Radiol Bras.* 2015;48(6):345–352. doi:10.1590/0100-3984.2014.0121
473. Roche NA, Given-Wilson RM, Thomas VA, Sacks NP. Assessment of a scoring system for breast imaging. *Br J Surg* 1998; 85:669—72; Martelli G, Pilotti S, Coopmans de Yoldi G, et al. Diagnostic efficacy of physical examination, mammography, fine needle aspiration cytology (triple-test) in solid breast lumps: an analysis of 1708 consecutive cases. *Tumori* 1990;76:476—9
474. Roman E, Beral V, Inskip H. Occupational mortality among women in England and Wales. *BMJ* 1985;291:194–6.).
475. Rose, D. P., & Vona-Davis, L. (2010). Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*, 66(1), 33–38. doi:10.1016/j.maturitas.2010.01.019
476. Rosen, P.P., 2001. *Rosen's Breast Pathology*, second ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Ellis, P., Schnitt, S.J., Sastre-Garau, X., Bussolati, G., Tavassoli, F. A., Eusebi, V., Peterse, J.L., Mukai, K., Tabar, L., Jacquemier, J., Cornelisse, C.J., Sasco, A.J., Kaaks, R., Pisani, P., Goldgar, D.E., Devilee, P., Cleton-Jansen, M.J., Borresen-Dale, A.L., van't Veer, L., Sapino, A., 2003. Invasive breast carcinoma. In: Tavassoli, F.A., Devilee, P. (Eds.), *WHO Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon Press, Lyon,
477. Rosenkranz, K.M., Ballman, K., McCall, L. et al. The Feasibility of Breast-Conserving Surgery for Multiple Ipsilateral Breast Cancer: An Initial Report from ACOSOG Z11102 (Alliance) Trial, *Ann Surg Oncol* (2018) 25: 2858. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6583-6>

478. Rosner B, Colditz GA (1996) Nurses' Health study: log-incidence mathematical model of breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 88: 359–364
479. Roubidoux MA, Bailey JE, Wray LA, Helvie MA. Invasive cancer detected after breast cancer screening yielded a negative result: relationship of mammographic density tumor prognostic factor. *Radiology*. 2004;230:42–48. doi: 10.1148/radiol.2301020589
480. Rouzier R, Pronzato P, Chéreau E, Carlson J, Hunt B, Valentine WJ. Multigene assays and molecular markers in breast cancer: systematic review of health economic analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139:621-37.
481. Rudloff U., L. M. Jacks, J. I. Goldberg, C. A. Wynveen, E. Brogi, S. Patil, and Kimberly J. Van Zee . Nomogram for predicting the risk of local recurrence after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 10;28(23):3762-9
482. Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2005;7:131–42
483. Russo J, Russo IH. The genomic basis of breast development and differentiation. In: Giordano A, Normanno N, editors. *Breast Cancer in the post-genomic era*. Totowa, NJ: Humana Press; 2009. p. 1–18.
484. Saal, L. H., Holm, K., Maurer, M., Memeo, L., Su, T., Wang, X., ... Parsons, R. (2005). PIK3CAMutations Correlate with Hormone Receptors, Node Metastasis, and ERBB2, and Are Mutually Exclusive with PTEN Loss in Human Breast Carcinoma. *Cancer Research*, 65(7), 2554–2559. doi:10.1158/0008-5472.can-04-3913;
485. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol*. 1989;5:102–110. doi: 10.1002/ssu.2980050206. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)],
486. Sakurai, T., E Sasaki, T Suzuma, G Yoshumura, T Umemura and T Sakurai. Abstract P2-18-08: Nipple-sparing mastectomy for patients with multifocal breast cancer. *Cancer Res* 2013;73(24 Suppl): Abstract nr P2-18-08.
487. Sant, M., Allemani, C., Berrino, F., Coleman, M. P., Aareleid, T., ... Chaplain, G. (2003). Breast carcinoma survival in Europe and the United States. *Cancer*, 100(4), 715–722. doi:10.1002/cncr.20038;
488. Sant, M., Capocaccia, R., Verdecchia, A., Estève, J., Gatta, G., Micheli, A., ... The EUROCARE Working Group. (1998). Survival of women with breast cancer in Europe: Variation with age, year of diagnosis and country. *International Journal of Cancer*, 77(5), 679–683. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19980831)77:5<679::aid-ijc3>3.0.co;2-s;
489. Sant, M., Chirlaque Lopez, M. D., Agresti, R., Sánchez Pérez, M. J., Holleccek, B., Bielska-Lasota, M., ... Langseth, H. (2015). Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: Results of the EUROCARE-5 study. *European Journal of Cancer*, 51(15), 2191–2205. doi:10.1016/j.ejca.2015.07.022; Allemani, C., Weir, H. K., Carreira, H., Harewood, R., Spika, D., Wang, X.-S., ... Coleman, M. P. (2015). Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*, 385(9972), 977–1010. doi:10.1016/s0140-6736(14)62038-9;
490. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010;46:1296-316. 10.1016/j.ejca.2010.02.01
491. Sardanelli, F., Giuseppetti, G. M., Panizza, P., Bazzocchi, M., Fausto, A., Simonetti, G., ... Del Maschio, A. (2004). Sensitivity of MRI Versus Mammography for Detecting Foci of Multifocal, Multicentric Breast Cancer in Fatty and Dense Breasts Using the Whole-Breast Pathologic Examination as a Gold Standard. *American Journal of Roentgenology*, 183(4), 1149–1157. doi:10.2214/ajr.183.4.1831149
492. Sauerbrei, W., Hübner, K., Schmoor, C., & Schumacher, M. (1997). Validation of existing and development of new prognostic classification schemes in node negative breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 42(2), 149–163. doi:10.1023/a:1005733404976
493. Schrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. *Lancet*. 2001;357:122. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03550-9. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)];
494. Schuchard M, Landers JP, Sandhu NP, Spelsberg TC1993 Steroid hormone regulation of nuclear proto-oncogenes. *Endocr Rev* 14: 659-669

495. Schwartz GF, Bartelink H, Burstein HJ, Cady B, Cataliotti L, Fentiman IS, Holland R, Hughes KS, Masood S, McCormick B, Palazzo JA, Pressman PI, Reis-Filho J, Pusztai L, Rutgers EJ, Seidman AD, Solin LJ, Sparano JA. Adjuvant therapy in stage I carcinoma of the breast: the influence of multigene analyses and molecular phenotyping. *Breast J*. 2012 Jul-Aug;18(4):303-11,
496. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the Consensus Conference on the Role of Sentinel Lymph Node Biopsy in Carcinoma of the Breast, April 19–22, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*. 2001;94:2542–2547. doi: 10.1002/cncr.10539. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)];
497. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, Dixon JM, Fentiman IS, Heywang-Köbrunner SH, Holland R, Hughes KS, Margolese R, Olivotto IA. Proceedings of the Consensus Conference on Breast Conservation, April 28 to May 1, 2005, Milan, Italy. *Cancer*. 2006;107:242-250.
498. Schwartz, A. M., Henson, D. E., Chen, D., & Rajamarthandan, S. (2014). Histologic Grade Remains a Prognostic Factor for Breast Cancer Regardless of the Number of Positive Lymph Nodes and Tumor Size: A Study of 161 708 Cases of Breast Cancer From the SEER Program. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 138(8), 1048–1052. doi:10.5858/arpa.2013-0435-o
499. SCO Guidelines on Breast Cancer. <https://www.asco.org/practice-guidelines/quality-guidelines/guidelines/breast-cancer>. Accessed January 17, 2017
500. Secreto G, Toniolo P, Berrino F, Recchione C, Cavalleri A, Pisani P, Totis A, Fariselli G & Di Pietro S 1991 Serum and urinary androgens and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Research* 51 2572–2576;
501. Sedloev T, Vasileva M, Kundurzhiev T, Hadjieva T. Validation of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center nomogram in the prediction of local recurrence risks after conserving surgery for Bulgarian women with ductal carcinoma in situ of the breast. Barcelona; 2016
502. Sedloev, T., I. Gabrovski, S. Usheva, S. Kovacheva, Ts. Spiridonova, J. Spiridonov, Z. Jeleva, I. Terziev, B. Korukov, D. Damyanov, G. Lovey. First case report of intraoperative radiotherapy (IORT) for early breast cancer in Bulgaria, *Surgery*, 1/2016 40-44,
503. Sedloev, T., M. Koleva, T. Pirdopska, I. Terziev, S. Usheva, Ts. Spiridonova, J. Spiridonov, V. Tihchev, I. Gabrovski, S. Kovacheva and B. Korukov. Staging distribution and choice of therapeutic management in patients with breast cancer in 2016 at the Breast Unit, University Hospital Tzaritza Joanna-ISUL, Medical University of Sofia, Bulgaria. *Breast Can Curr Res* 2017, 2:2 (Suppl).
504. Senie RT, Rosen PP, Lesser ML, Snyder RE, Schottenfeld D, Duthie K (1980) Epidemiology of breast carcinoma II: Factors related to the predominance of left-sided disease. *Cancer* 46: 1705-1713)
505. Shaikh T, Tam TY, Li T, et al. Multifocal and multicentric breast cancer is associated with increased local recurrence regardless of surgery type. *Breast J* 2015;21:121-6. 10.1111/tbj.12366
506. Shannon, C., & Smith, I. (2003). Is there still a role for neoadjuvant therapy in breast cancer? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 45(1), 77–90. doi:10.1016/s1040-8428(02)00091-4
507. Singletary SE, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer 2002 by American Society of Clinical Oncology;
508. Sobin LH, Greene FL. Multifocal/multicentric breast carcinoma. *Cancer*. 2004;100:2488–2489. doi: 10.1002/cncr.20286,
509. Soderstrom CE, Harms SE, Farrell RS Jr, Pruneda JM, Flaming DP. Detection with MR imaging of residual tumor in the breast soon after surgery. *AJR* 1997;168:485–48,
510. Soerjomataram I, Pukkala E, Brenner H, Coebergh JW. On the avoidability of breast cancer in industrialized societies: older mean age at first birth as an indicator of excess breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(2):297–302. doi:10.1007/s10549-007-9778-2
511. Sohn VY, Arthurs ZM, Sebesta JA, Brown TA. Primary tumor location impacts breast cancer survival. *Am J Surg*. 2008;195(5):641–644. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.12.039,
512. Somasundar P, Gass J, Steinhoff M, et al. Role of ultrasound-guided axillary fine-needle aspiration in the management of invasive breast cancer. *Am J Surg*. 2006;192:458–461. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
513. Sorlie T, et al. Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98(19):10869–10874. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

514. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373:2005-14;
515. Sparano JA, Wang M, Zhao F, et al. Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer. *Cancer*. 2012 December 1. 5937 – 5946. 5
516. Spinelli C, Berti P, Ricci E, Miccoli P. Multicentric breast tumour: an anatomical-clinical study of 100 cases. *Eur J Surg Oncol*. 1992;18:23–6;
517. Stewart BW, Wild CP, editors (2014). *World Cancer Report 2014*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer
518. Stuebe AM, Willett WC, Xue F, Michels KB. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. *Arch Intern Med*. 2009;169(15):1364–71
519. Sundquist M, Thorstenson S, Brudin L, Nordenskjöld B. Applying the Nottingham Prognostic Index to a Swedish breast cancer population. South East Swedish Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53:1–8
520. Tam, T. Y., Anderson, P., Li, T., Goldstein, L., Bleicher, R., Boraas, M., ... Hayes, S. (2012). Multifocal/Multicentric Breast Cancer Is Associated With Increased Local Recurrence. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 84(3), S187. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.07.484
521. Tan MP, Sitoh NY, Sitoh YY. Optimising Breast Conservation Treatment for Multifocal and Multicentric Breast Cancer: A Worthwhile Endeavour? *World J Surg* 2016;40:315-322. 10.1007/s00268-015-3336-6;
522. xni A, Braga C, LaVecchia C, Negri E, Russo A, Franceschi S. Attributable risks for breast cancer in Italy: education, family history and reproductive and hormonal factors. *Int J Cancer* 1997; 70: 159–63
523. Tavassoli FA, Devilee P, editors. Lyon: IARC Press; 2003. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*
524. Teixeira MR, Pandis N, Bardi G, Andersen JA, Bohler PJ, Qvist H, et al. Discrimination between multicentric and multifocal breast carcinoma by cytogenetic investigation of macroscopically distinct ipsilateral lesions. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;18(3):170–4;
525. Teixeira MR, Pandis N, Bardi G, Andersen JA, Mandahl N, Mitelman F, et al. Cytogenetic analysis of multifocal breast carcinomas: detection of karyotypically unrelated clones as well as clonal similarities between tumour foci. *Br J Cancer* 1994;70:922–7;
526. Teschendorff AE, Gao Y, Jones A, et al. DNA methylation outliers in normal breast tissue identify field defects that are enriched in cancer. *Nat Commun* 2016;7:10478. 10.1038/ncomms10478
527. Thomas HV, Key TJ, Allen DS, Moore JW, Dowsett M, Fentiman IS, et al. A prospective study of endogenous serum hormone concentrations and breast cancer risk in post-menopausal women on the island of Guernsey. *Br J Cancer* 1997;76:401–5
528. Todd JH, Dowle C, Williams MR, Elston CW, Ellis IO, Hinton CP, et al. Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *British journal of cancer*. 1987;56:489-92
529. Todd JH, Dowle C, Williams MR, Elston CW, Ellis IO, Hinton CP, et al. Confirmation of a prognostic index in primary breast cancer. *British journal of cancer*. 1987;56:489-92
530. Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, Banerjee S, Koenig KL, Shore RE, et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:190–7
531. Toole MJ, Kidwell KM, Van Poznak C. Oncotype dx results in multiple primary breast cancers. *Breast Cancer (Auckl)* 2014;9(8):1–6
532. Tot T, Gere M, Pekar Gy, et al. Breast cancer multifocality, disease extent, and survival. *Hum Pathol*. 2011;42:1761–1769,
533. Tot T. Axillary lymph node status in unifocal, multifocal, and diffuse breast carcinomas: differences are related to macrometastatic disease. *Ann Surg Oncol*.2012;19:3395–3401;
534. Tot T. Clinical relevance of the distribution of the lesions in 500 consecutive breast cancer cases documented in large-format histologic sections. *Cancer*. 2007;110(11):2551–60. doi:10.1002/cncr.23052;
535. Tot, T.; Pekar, G.; Hofmeyer, S.; Gere, M.; Tarjan, M.; Hellberg, D.; Lindquist, D. Molecular phenotypes of unifocal, multifocal, and diffuse invasive breast carcinomas. *Pathol. Res. Int*. 2010, 2011, 480960

536. Tousimis E, Van Zee KJ, Fey JV, Hoque LW, Tan LK, Cody HS, 3rd, Borgen PI, Montgomery LL. The accuracy of sentinel lymph node biopsy in multicentric and multifocal invasive breast cancers. *J Am Coll Surg.* 2003;197:529–535. doi: 10.1016/S1072-7515(03)00677-X. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar];)
537. Treserra F, Rodriguez I, Garcia-Yuste M, Grases PJ, Ara C, Fabregas R. Tumor size and lymph node status in multifocal breast cancer. *Breast J.* 2007;13(1):68-71.
538. Tresserra, F., Rodriguez, I., García-Yuste, M., Grases, P. J., Ara, C., & Fabregas, R. (2007). Tumor Size and Lymph Node Status in Multifocal Breast Cancer. *The Breast Journal*, 13(1), 68–71. doi:10.1111/j.1524-4741.2006.00365.x
539. Tretli S, Haldorsen T, Ottestad L. The effect of pre-morbid height and weight on the survival of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1990; 62: 299–303
540. Tryggvadottir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinnson T. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. *Am J Epidemiol.* 2001;154:37–42
541. Turnbull L, Brown S, Harvey I, Olivier C, Drew P, Napp V, et al. Comparative effectiveness of MRI in breast cancer (COMICE) trial: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;375:563–571. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62070-5
542. Uematsu, T., Yuen, S., Kasami, M., & Uchida, Y. (2008). Comparison of magnetic resonance imaging, multidetector row computed tomography, ultrasonography, and mammography for tumor extension of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 112(3), 461–474. doi:10.1007/s10549-008-9890-y
543. Ustaalioglu, B. O., Bilici, A., Kefeli, U., Şeker, M., Oncel, M., Gezen, C., ... Demirelli, F. (2012). The Importance of Multifocal/Multicentric Tumor on the Disease-Free Survival of Breast Cancer Patients. *American Journal of Clinical Oncology*, 35(6), 580–586. doi:10.1097/coc.0b013e31822d9cd6
544. Vaidya JS, Vyas JJ, Chinoy RF, Merchant N, Sharma OP, Mittra I. Multicentricity of breast cancer: whole-organ analysis and clinical implications. *Br J Cancer.* 1996;74:820–4
545. Vaidya, J. S., Tobias, J. S., Baum, M., Keshtgar, M., Joseph, D., Wenz, F., ... Hilaris, B. (2004). Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *The Lancet Oncology*, 5(3), 165–173. doi:10.1016/s1470-2045(04)01412-3
546. van 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ et al (2002) Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 415:530–536
547. Van Belle V, Van Calster B, Brouckaert O, Vanden Bempt I, Pintens S, Harvey V, Murray P, Naume B, Wiedswang G, Paridaens R, Moerman P, Amant F, Leunen K, Smeets A, Drijkoningen M, Wildiers H, Christiaens MR, Vergote I, Van Huffel S, Neven P. Qualitative assessment of the progesterone receptor and HER2 improves the Nottingham Prognostic Index up to 5 years after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4129-34.
548. van der Heiden-van der Loo M, Schaapveld M, Ho VK, Siesling S, Rutgers EJ, Peeters PH. Outcomes of a population-based series of early breast cancer patients with micrometastases and isolated tumour cells in axillary lymph nodes. *Ann Oncol* 2013; 24: 2794-2801 [PMID: 23864096 DOI: 10.1093/annonc/mdt243
549. Van Goethem M, Schelfout K, Dijkmans L, Auwera JC Van Der, Weyler J, Verslegers I, Biltjes I, De Schepper A. MR mammography in the pre-operative staging of breast cancer in patients with dense breast tissue: comparison with mammography and ultrasound. *Eur Radiol.* 2004;14:809–816. doi: 10.1007/s00330-003-2146-7. [PubMed] [CrossRef];
550. Van la Parra RF, de Roos WK, Contant CM, Bavelaar-Croon CD, Barneveld PC, Bosscha K. A prospective validation study of sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer: SMMaC trial. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40:1250-1255
551. Vera-Badillo FE, Napoleone M, Ocana A, Templeton AJ, Seruga B, Al-Mubarak M, AlHashem H, Tannock IF, Amir E. Effect of multifocality and multicentricity on outcome in early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 146: 235-244 [PMID: 24928527 DOI: 10.1007/ s10549-014-3018-3]),
552. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227–32

553. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph nodes. *Lancet*. 1997;349:1864–1867. doi: 10.1016/S0140-6736(97)01004-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar];
554. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *New Eng J Med*. 1981;305:6–11. <https://doi.org/10.1056/NEJM198107023050102>. [PubMed] [Google Scholar])
555. Visvanathan, K., Fabian, C. J., Bantug, E., Brewster, A. M., Davidson, N. E., DeCensi, A., ... Somerfield, M. R. (2019). Use of Endocrine Therapy for Breast Cancer Risk Reduction: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, JCO.19.01472. doi:10.1200/jco.19.01472
556. Vlastos G, Rubio IT, Mirza NQ, Newman LA, Aurora R, Alderfer J, et al. Impact of multicentricity on clinical outcome in patients with T1-2, N0, M0 breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2000
557. von Fellenberg R Schweiz. Erhebung fiber maligne Tumoren [Switzerland. Survey of malignant tumors] *Bull Eidgenoss Gesundheitsamt, Bern*. 1940 German, Tulinius, H., Sigvaldason, H., & Ólafsdóttir, G. (1990). Left and Right Sided Breast Cancer. *Pathology - Research and Practice*, 186(1), 92–94. doi:10.1016/s0344-0338(11)81015-0,
558. Wallden, B., Storhoff, J., Nielsen, T. et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Med Genomics* 8, 54 (2015) doi:10.1186/s12920-015-0129-6
559. Wang J, Yang DL, Chen ZZ, et al. Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2016;42:1–8;
560. Warren JL, Riley GF, Potosky AL, Klabunde CN, Richter E, Ballard-Barbash R: Trends and outcomes of outpatient mastectomy in elderly women. *J Natl Cancer Inst*. 1998, 90 (11): 833-840. 10.1093/jnci/90.11.833, McManus SA, Topp DA, Hopkins C: Advantages of outpatient breast surgery. *Am Surg*. 1994, 60 (12): 967-970, Goodman AA, Mendez AL: Definitive surgery for breast cancer performed on an outpatient basis. *Arch Surg*. 1993, 128 (10): 1149-1152,
561. Weissenbacher T, Hirte E, Kuhn C, Janni W, Mayr D, Karsten U, et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: differences in the expression of E-cadherin suggest differences in tumor biology. *BMC Cancer* 2013;13:361
562. Weissenbacher TM, Zschage M, Janni W, Jeschke U, Dimpfl T, Mayr D, et al. Multicentric and multifocal versus unifocal breast cancer: is the tumornode-metastasis classification justified? *Breast Cancer Res Treat* 2010;122(July (1)):27–34
563. Welsh, M. L., Buist, D. S. M., Aiello Bowles, E. J., Anderson, M. L., Elmore, J. G., & Li, C. I. (2008). Population-based estimates of the relation between breast cancer risk, tumor subtype, and family history. *Breast Cancer Research and Treatment*, 114(3), 549–558. doi:10.1007/s10549-008-0026-1
564. Wilkinson LS, Given-Wilson R, Hall T, Potts H, Sharma AK, Smith E. Increasing the diagnosis of multifocal primary breast cancer by the use of bilateral whole-breast ultrasound. *Clin Radiol*. 2005;60:573–578. doi:10.1016/j.crad.2004.10.015. [PubMed] [CrossRef];
565. Wilkinson LS, Given-Wilson R, Hall T, Potts H, Sharma AK, Smith E. Increasing the diagnosis of multifocal primary breast cancer by the use of bilateral whole-breast ultrasound. *Clin Radiol*. 2005;60:573-578.
566. Williams C, Brunskill S, Altman D, Briggs A, Campbell H, Clarke M, Glanville J, Gray A, Harris A, Johnston K, Lodge M. Cost-effectiveness of using prognostic information to select women with breast cancer for adjuvant systemic therapy. *Health Technol Assess*. 2006 Sep;10(34
567. Williams MR, Hinton CP, Todd JH, Morgan DA, Elston CW, Blamey RW. The prediction of local or regional recurrence after simple mastectomy for operable breast cancer. *The British journal of surgery*. 1985;72:721-3
568. Wilson LD, Beinfield M, McKhann CF, Haffty BG. Conservative surgery and radiation in the treatment of synchronous ipsilateral breast cancers. *Cancer*. 1993;72:137–42.;

569. Wilson LD, Beinfeld M, McKhann CF, Haffty BG. Conservative surgery and radiation in the treatment of synchronous ipsilateral breast cancers. *Cancer*. 1993;72:137–42;
570. Wilson R, Asbury D, Cooke J, Michell M, Patnick J. NHSBSP Quality assurance guidelines for breast cancer screening assessment p. 17. Sheffield, UK: NHS Cancer Screening Programmes. NHSBSP Publication No. 49; 2001; NHSBSP and Association of Breast Surgery at BASO. An audit of screen detected cancers for the year of screening April 2001 to March 2002 p. 24. Sheffield: West Midlands NHS Breast and Cervical Screening Quality Assurance Reference Centre; 2003
571. Winnekendonk G, Krug B, Warm M, Gohring UJ, Mallmann P, Lackner K. Diagnostic value of preoperative contrast-enhanced MR imaging of the breast. *Rofo*. 2004;176:688–693. [PubMed];
572. Winters ZE, Benson MIAMI., JR (Multiple Ipsilateral breast conserving surgery versus mastectomy) Trial Management Group. Surgical treatment of multiple ipsilateral breast cancers. *Br J Surg*2018;105:466-8. 10.1002/bjs.10738;
573. Winters ZE, Bernaudo L. Evaluating the current evidence to support therapeutic mammoplasty or breast-conserving surgery as an alternative to mastectomy in the treatment of multifocal and multicentric breast cancers. *Gland Surg*. 2018;7(6):525-535
574. Winters ZE, Horsnell J, Elvers KT, et al. Systematic review of the impact of breast-conserving surgery on cancer outcomes of multiple ipsilateral breast cancers. *BJS Open* 2018;2:162-74. 10.1002/bjs5.5
575. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, Caldas C, Pharoah PD (2010) PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res* 12 (1): R1
576. Wishart GC, Bajdik CD, Dicks E, Provenzano E, Schmidt MK, Sherman M, Greenberg DC, Green AR, Gelmon KA, Kosma VM, Olson JE, Beckmann MW, Winqvist R, Cross SS, Severi G, Huntsman D, Pylkas K, Ellis I, Nielsen TO, Giles G, Blomqvist C, Fasching PA, Couch FJ, Rakha E, Foulkes WD, Blows FM, Begin LR, van't Veer LJ, Southey M, Nevanlinna H, Mannermaa A, Cox A, Cheang M, Baglietto L, Caldas C, Garcia-Closas M, Pharoah PD (2012) PREDICT Plus: development and validation of a prognostic model for early breast cancer that includes HER2. *Br J Cancer* 107 (5): 800–807
577. Wolters, R., Wöckel, A., Janni, W., Novopashenny, I., Ebner, F., ... Schwentner, L. (2013). Comparing the outcome between multicentric and multifocal breast cancer: what is the impact on survival, and is there a role for guideline-adherent adjuvant therapy? A retrospective multicenter cohort study of 8,935 patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, 142(3), 579–590. doi:10.1007/s10549-013-2772-y
578. Woods, R., K. A. Gelmon, S. Tyldesley, H. F. Kennecke, C. Speers, and R. Yerushalmi, “Impact of multifocal/multicentric versus unifocal breast cancer on local recurrence,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 15, pp. 514-514, 2010
579. Wooster R, Mangion J, Eeles R, et al.: A germline mutation in the androgen receptor in two brothers with breast cancer and Reifenstein Syndrome. *Nature Genet* 1992, 2:132-134
580. Wu S, Zhou J, Ren Y, Sun J, Li F, et al. Tumor location is a prognostic factor for survival of Chinese women with T1-2N0M0 breast cancer. *Int J Surg*. 2014;12(5):394–398. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.03.011,
581. Yager, J. D., & Davidson, N. E. (2006). Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 354(3), 270–282. doi:10.1056/nejmra050776
582. Yang, S. X., Polley, E. & Lipkowitz, S. New insights on PI3K/AKT pathway alterations and clinical outcomes in breast cancer. *Cancer Treat. Rev.* 45, 87–96 (2016)
583. Yerushalmi R, Tyldesley S, Woods R, Kennecke HF, Speers C, Gelmon KA. Is breast-conserving therapy a safe option for patients with tumor multicentricity and multifocality? *Ann Oncol*. 2012;23:876-881;
584. Yu XQ, O'Connell DL, Gibberd RW, Smith DP, Armstrong BK. Cancer survival, incidence and mortality by Area Health Service in NSW 1994 to 2000. Sydney: The Cancer Council NSW, 2003;
585. Yu, Y., Wei, W. & Liu, J. Diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy for breast mass: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 12, 41 (2012) doi:10.1186/1471-2407-12-41
586. Zahm SH, Ward MH, Silverman DT (2000) Occupational cancer. In: Goldman MB, Hatch MC, eds. *Women and Health*. New York: Academic Press, pp. 493-502.,

587. Zati zehni, A., Jacob, S.-N., Mumm, J.-N., Heidegger, H. H., Ditsch, N., Mahner, S., ... Vilsmaier, T. (2019). Hormone Receptor Expression in Multicentric/Multifocal versus Unifocal Breast Cancer: Especially the VDR Determines the Outcome Related to Focality. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(22), 5740. doi:10.3390/ijms20225740
588. Zavagno G, Rubello D, Franchini Z, Meggiolaro F, Ballarin A, Casara D, Denetto V, Marchet A, Rampin L, Polico C, Nitti D, Mariani G, Italian Study Group on Radioguided Surgery and ImmunoScintigraphy Axillary sentinel lymph nodes in breast cancer: a single lymphatic pathway drains the entire mammary gland. *Eur J Surg Oncol*. 2005;31:479–484. doi: 10.1016/j.ejso.2005.03.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
589. Zeleniuch-Jacquotte A, Bruning PF, Bonfrer JM, Koenig KL, Shore RE, Kim MY, et al. Relation of serum levels of testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate to risk of breast cancer in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1997;145:1030–8
590. Zhang Y, Fukatsu H, Naganawa S, et al. The role of contrast-enhanced MR mammography for determining candidates for breast conservation surgery. *Breast Cancer* 2002;9:231–239
591. Zhang YJ, Wei L, Li J, Zheng YQ, Li XR. Status quo and development trend of breast biopsy technology. *Gland Surg*. 2013;2(1):15–24. doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2013.02.01
592. Zhou MR, Tang ZH, Li J, et al. Clinical and pathologic features of multifocal and multicentric breast cancer in chinese women: a retrospective cohort study. *J Breast Cancer*. 2013;16(1):77–83. doi:10.4048/jbc.2013.16.1.77