

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ



**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЯ**



**КЛИНИКА ПО ХИРУРГИЯ „ПРОФ. Д-Р АЛЕКСАНДЪР СТАНИШЕВ“
УМБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“ ЕАД**

Д-р Цветан Иванов Попов

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

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“

Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление 7.1. Медицина
Докторска програма „Обща хирургия“

Научен ръководител:

Проф. д-р Свилен Иванов Маслянков, дм

София, 2025 г.

Дисертационният труд е написан на 207 стандартни машинописни страници и е онагледен с 50 фигури, 44 таблици, 11 изображения и 6 приложения. Библиографската справка включва 327 цитирания – 309 на латиница и 18 на кирилица.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита от Катедрения съвет на Катедрата по хирургия към Медицински факултет на Медицински университет – София.

Публичната защита ще се проведе на **10.06.2025 г.** от 13:00 часа в аудитория „Проф. Янко Добрев“ на Клиника по хирургия „Проф. д-р Александър Станишев“, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, на основание чл. 4 ал. 2 от Закона за развитието на академичния състав в Република България, чл. 2 ал. 2 от Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Република България, на чл. 5 ал. 2 във връзка с чл. 73 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София, заповед за отчисляване на докторанта с право да се яви на защита на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ за срок до една година, по предложение на ръководителя на Катедра по хирургия до Декана на Медицински факултет вх. № 947/17.02.2025 г. с решение на катедрен съвет – протокол-извлечение № 7/07.02.2025 г., решение на Факултетния съвет на Медицински факултет от проведено редовно заседание – Протокол № 3/20.02.2025 г. – преписка вх. № 1616/21.02.2025 г. и въз основа на Заповед № РК36-589/06.03.2025 г. на Ректора на Медицински университет – София, пред назначено **научно жури** в състав:

1. **Проф. д-р Манол Бонев Соколов, дм, FEBC – вътрешен член за МУ-София,** Катедра по хирургия на Медицински факултет при МУ-София
2. **Проф. д-р Теофил Ангелов Седлоев, дм – вътрешен член за МУ-София,** Катедра по гастроентерология на Медицински факултет при МУ-София
3. **Проф. д-р Добромир Димитров Димитров, дм – външен член за МУ-София,** Медицински университет – Плевен
4. **Проф. д-р Георги Тодоров Байчев, дм – външен член за МУ-София,** Военномедицинска академия – София
5. **Проф. д-р Росен Стоянов Димов, дм, FRCS – външен член за МУ-София,** Медицински университет – Пловдив

Резервни членове:

1. **Проф. д-р Атанас Стефанов Йонков, дм – вътрешен резервен член за МУ-София,** Катедра по обща и оперативна хирургия на Медицински факултет при МУ-София
2. **Проф. д-р Кирил Василев Драганов, дмн – външен резервен член за МУ-София,** Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ „Токуда“

Материалите по защитата са на разположение в Секретариата на Клиника по хирургия „Проф. д-р Александър Станишев“, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД и са публикувани на интернет страницата на Медицински университет – София.

Специални благодарности:

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

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

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

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

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

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

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

Използвани съкращения:

AJCC – American Joint Committee on Cancer

ELISA – ензимно-свързан имуносорбентен анализ

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer

LV – лимфоваскуларна инвазия

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NPV – отрицателна предсказваща стойност

Pn – перинеурална инвазия

PPV – позитивна предсказваща стойност

ROC – Receiver Operating Characteristic

SEMA4C – Семафорин 4C

АГР – автоложна гърдна реконструкция

АДЛВ – аксиларна дисекция на лимфни възли

АзМ – ареола-запазваща мастектомия

АЛВ – аксиларни лимфни възли

АМК – ареоломамиларен комплекс

БП – бъдеща перспектива

ГССт – груба средна стойност

ДЗГ – доброкачествени заболявания на гърдата

ДИБ – дебелоиглена биопсия

Ел – елемент

ЕФ – емоционално функциониране

ЗОКЖ – здравно-обусловено качество на живот

ИБГР – имплант-базирана гърдна реконструкция

ИЦГ – индоцианин грийн

КГ – карцином на гърдата

КЕ – квадрантектomia

КЖ – качество на живот

КзМ – кожа-запазваща мастектомия

КРК – колоректален карцином

КС – кожни симптоми

КФ – когнитивно функциониране

ЛВ – лимфни възли

ЛЕ – лъмпектомия

ЛР – локален рецидив

МРМ – модифицирана радикална мастектомия

НСЛТ – неoadювантна системна лекарствена терапия

ОПТ – онкопластични техники

ОПХ – онкопластична хирургия

ПВВ – представа за външен вид

ППО – пълен патологичен отговор

ПРЛ – положителни резекционни линии

РФ – ролево функциониране

СДЛВ – сентинелна дисекция на лимфни възли

СЕТ – симптоми, свързани с провеждането на ендокринна терапия

СеФ – сексуално функциониране

СЛВ – сентинелен лимфен възел

СЛТ – системна лекарствена терапия

СОД – следоперативен ден

СОП – следоперативен период

СРСТ – странични реакции, свързани със системната терапия

ССГ – симптоми, свързани с гърдата

ССЕТ – сексуални симптоми, свързани с ендокринна терапия

ССР – симптоми, свързани с ръката

СУ – сексуално удоволствие

СФ – социално функциониране

ТНКГ – тройно негативен карцином на гърдата

УГ – удовлетворение от вида на гърдата

ФФ – физическо функциониране

ХТ – химиотерапия

Съдържание

I. Въведение	7
II. Изводи от литературния обзор	8
III. Цел и задачи	9
IV. Материали и методи. Дизайн на проучванията.	10
4.1. Материали	10
4.1.1. Първа и втора задача	10
4.1.2. Трета и четвърта задача	11
4.1.3. Пета, шеста и седма задача	12
4.2. Методи	16
4.2.1. Първа и втора задача	16
4.2.2. Трета и четвърта задача	22
4.2.3. Пета, шеста и седма задача	25
4.2.4. Статистически методи	27
V. Собствени проучвания. Резултати и обсъждане	29
5.1. Задача 1: Да се проучат хирургичните тенденции при КГ и онкологичната безопасност на онкопластичния подход	29
5.1.1. Резултати	29
5.1.2. Обсъждане	31
5.2. Задача 2: Да се изследва връзката между индивидуални, клинични и хистологични характеристики на пациенти с КГ и честотата на положителни резекционни линии	34
5.2.1. Резултати	34
5.2.2. Обсъждане	51
5.3. Задача 3: Да се изследва връзката между индивидуални и социално-демографски характеристики и качеството на живот след оперативна интервенция по повод КГ	53
5.3.1. Резултати	53
5.3.2. Обсъждане	59
5.4. Задача 4: Да се оцени качеството на живот при пациенти с КГ спрямо хирургичния подход и различни клинични характеристики.....	61
5.4.1. Резултати	61
5.4.2. Обсъждане	66

5.5. Задача 5: Да се проучи прогностичната стойност на серумния SEMA4C при пациенти с КГ	68
5.5.1. Резултати	68
5.5.2. Обсъждане	72
5.6. Задача 6: Да се проучи ролята на SEMA4C при оценка на отговора от хирургичното лечение при пациенти с КГ.....	74
5.6.1. Резултати	74
5.6.2. Обсъждане	77
5.7. Задача 7: Да се изследват серумните стойности на SEMA4C при различни кохорти и да се анализира диагностичната стойност на биомаркера	79
5.7.1. Резултати	79
5.7.2. Обсъждане	88
VI. Заключение	90
VII. Основни изводи	91
VIII. Приноси	92
7.1. Приноси с оригинален характер	92
7.2. Приноси с научно-практически характер	92
7.3. Приноси с научно-теоретичен характер	92
7.4. Приноси с потвърдителен характер	93
IX. Препоръки	93
X. Списък с научни публикации, свързани с дисертационния труд	94
XI. Списък на участия в научни форуми и проекти, свързани с дисертационния труд	95
XII. Приложения	97

I. Въведение

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

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

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

II. Изводи от литературния обзор

1. Преходът от радикалната мастектомия към органосъхраняващите операции (ОСО) и други минимално инвазивни подходи в хирургичното лечение на КГ отразява забележителния прогрес на медицинската наука в редица аспекти.

2. Заболяемостта от КГ в България нараства, като всяка година се диагностицират над 3500 случая.

3. Ранното диагностициране и мултидисциплинарния индивидуализиран терапевтичен подход са крайгълният камък за подобряване на клиничните резултати при пациенти с КГ.

4. Молекулярните биомаркери имат фундаментална роля в диагностиката, прогнозата и лечението на КГ.

5. Семафорните са интензивно проучвани протеини с многоаспектни регулаторни функции в редица патологични процеси, включително КГ.

6. Онкопластичната хирургия (ОПХ) се очертава като основен подход в съвременното лечение на КГ, интегрирайки принципите на онкологичната и пластично-възстановителната хирургия, чиято цел е подобряване на козметичните резултати и на качеството на живот (КЖ) на пациентите с КГ.

7. Сентинелната дисекция на лимфни възли (СДЛВ) е утвърден минимално инвазивен метод в съвременния комплексен подход при ранен КГ.

8. Правилният подбор на пациенти, изборът на оптимална хирургична техника и следоперативните грижи са основни фактори, водещи до минимализиране на усложненията след ОПХ на гърда.

9. Стремещът към обективизиране на КЖ е критичен аспект на комплексната грижа при пациенти с КГ.

10. Идентифицирането на фактори, оказващи влияние върху здравно-обусловеното КЖ (ЗОКЖ) е от съществено значение за оптимизиране на намесите от терапевтичен и социален характер, целящи да подобрят адаптирането на пациентите към заболяването и да осигурят подкрепа в редица функционални аспекти.

III. Цел и задачи

3.1. Цел

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

3.2. Задачи

1. Да се проучат хирургичните тенденции при КГ и онкологичната безопасност на онкопластичния подход.

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

3. Да се изследва връзката между индивидуални и социално-демографски характеристики и КЖ след оперативна интервенция по повод КГ.

4. Да се оцени КЖ при пациенти с КГ спрямо хирургичния подход и различни клинични характеристики.

5. Да се проучи прогностичната стойност на SEMA4C при пациенти с КГ.

6. Да се проучи ролята на SEMA4C при оценка на отговора от хирургичното лечение при пациенти с КГ.

7. Да се изследват стойностите на серумен SEMA4C при различни кохорти и да се анализира диагностичната стойност на биомаркера.

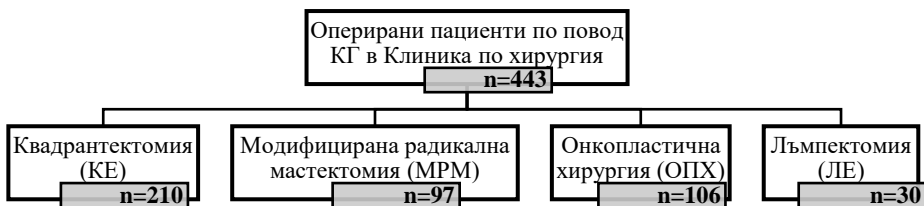
IV. Материали и методи. Дизайн на проучванията.

4.1. Материали

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

4.1.1. Първа и втора задача

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



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

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

Индивидуални и клинични характеристики

Възраст
Засегнатата гърда
Локализация
Оперативна техника
НСЛТ
Молекулярен субтип
Множествен КГ

Хистологични характеристики

Размер на тумора
Хистологичен тип
Стадий
Статус на АЛВ
Степен на диференциация
LV инвазия
Pn инвазия
In situ карциномен компонент

Фигура 4.2. Индивидуални, клинични и хистологични характеристики. *АЛВ* – аксиларни лимфни възли; *LV* – лимфоваскуларна инвазия; *Pn* – перинеурална инвазия.

4.1.2. Трета и четвърта задача

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



Фигура 4.3. Модел на проучването върху КЖ.

4.1.3. Пета, шеста и седма задача

За периода от месец Август 2023 г. до месец Февруари 2024 г. бяха събрани и обработени общо 272 серумни проби от 237 индивиди с цел да се изследват серумни нива на Sema4C и да се проучи и анализира неговата диагностична и прогностична стойност при КГ. Изследването бе осъществено по проект „Оценка на значението на Semaphorin 4C като диагностичен и прогностичен биомаркер при карцином на гърдата“ с вх. № 8063/17.11.2022 г., Договор № Д-142/03.08.2023 г. от конкурс „Млад изследовател-2023г.“ на Медицински университет – София за финансиране на научни проекти. Базовата организация за изпълнение на проекта бе Медицински факултет, Катедра по хирургия, УМБАЛ

„Александровска“ ЕАД, Клиника по хирургия „Проф. д-р Александър Станишев“ и Лаборатория към Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД с изследователски колектив, включващ членове на Медицински университет – София. С решение взето с Протокол №07/09.06.2023 г., Комисията по етика на научните изследвания в Медицински университет – София (КЕНИМУС) одобри провеждането на планираната изследователска дейност, като научните изследвания включени в проекта отговарят на етичните изисквания в националното и международно законодателство за провеждане на научни изследвания (**Приложение 1**). Представеният научен отчет след финализиране на проекта бе приет от Съвета по медицинска наука на МУ-София с отлична оценка за извършената научноизследователска дейност.

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

Група	Включващи критерии	Изключващи критерии
Група А	Пациенти с хистологично верифициран инвазивен КГ без провеждано лечение (НСЛТ, оперативно лечение, лъчетерапия) над 18 г.	Придружаващ малигнитет; Предишна химиотерапия (ХТ) и лъчетерапия; Тежък коморбидитет; Отказ на информирано съгласие на индивида.
<i>Подгрупа А1</i>	Пациенти с ранен стадий на КГ (Стадии IA, IB and IIA)	Отказ на информирано съгласие на индивида
<i>Подгрупа А2</i>	Пациенти с напреднал стадий на КГ (Стадии IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV)	Отказ на информирано съгласие на индивида
<i>Подгрупа А4</i>	Пациенти с КГ преминали оперативно лечение с взета предоперативна серумна проба	Отказ на информирано съгласие на индивида Липсваща предоперативна серумна проба
Група В	Пациенти с ДЗГ (фиброаденом, възпалителни заболявания и др.) над 18 г.	Тежък коморбидитет; Отказ на информирано съгласие на индивида.
Група С	Здрави индивиди без анамнеза за злокачествено и аутоимунно заболяване над 18 г.	Тежък коморбидитет Аутоимунни заболявания Отказ на информирано съгласие на индивида.
Група D	Пациенти с хистологично верифициран колоректален карцином (КРК) (без проведено до момента лечение) над 18 г.	Придружаващ малигнитет; Предишна ХТ и ЛТ; Отказ на информирано съгласие на индивида.

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

Участниците в проекта се разпределиха по групи както следва: Група А – пациенти с хистологично верифициран инвазивен КГ без провеждано начално лечение (НСЛТ, оперативно лечение), Подгрупа А1 – пациенти в ранен стадий на КГ (Стадии IA,IB и IIA), Подгрупа А2 – пациенти с напреднал КГ (Стадии IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV); Подгрупа А4 – пациенти от горните подгрупи преминали оперативно лечение (вземане на повторна кръвна проба между 2-ри и 4-ти следоперативен ден); Група В – пациенти с доброкачествени заболявания на гърдата; Група С – здрави доброволци без анамнеза за злокачествено заболяване и тежък коморбидитет; и Група D – пациенти с хистологично верифициран КРК(без проведено до момента лечение). Общият модел на проучването в представен на **Фигура 4.4**.



Фигура 4.4. Дизайн на проучването върху серумни нива на Sema4C.

4.1.3.1 Пета задача

Прогностичната стойност на серумния Sema4C бе проучена върху 75 пациенти с хистологично верифициран инвазивен КГ спрямо стадий на заболяването, статус на АЛВ и степен на диференциация (**Фигура 4.5**).



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

4.1.3.2. Шеста задача

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

4.1.3.3. Седма задача

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

4.2. Методи

4.2.1 Първа и втора задача

4.2.1.1. Събиране на данни от архива на Клиника по хирургия

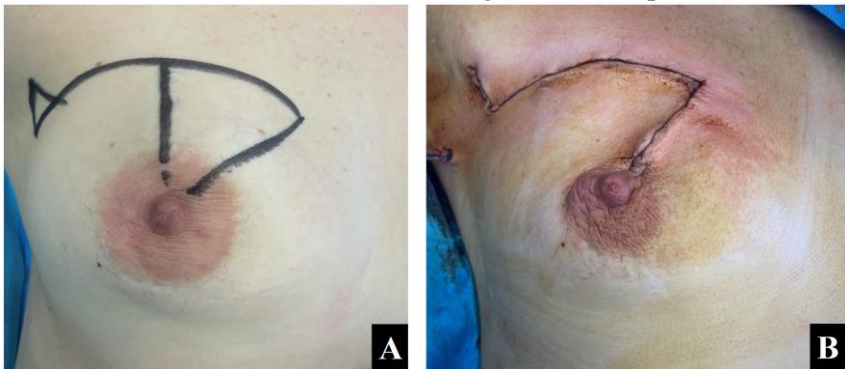
4.2.1.2. Хистологични методи

4.2.1.3. Хирургични методи

4.2.1.3.1. Квадрантектомия (КЕ) (n=210)

4.2.1.3.1.1. Класическа техника (описана от Veronesi)

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



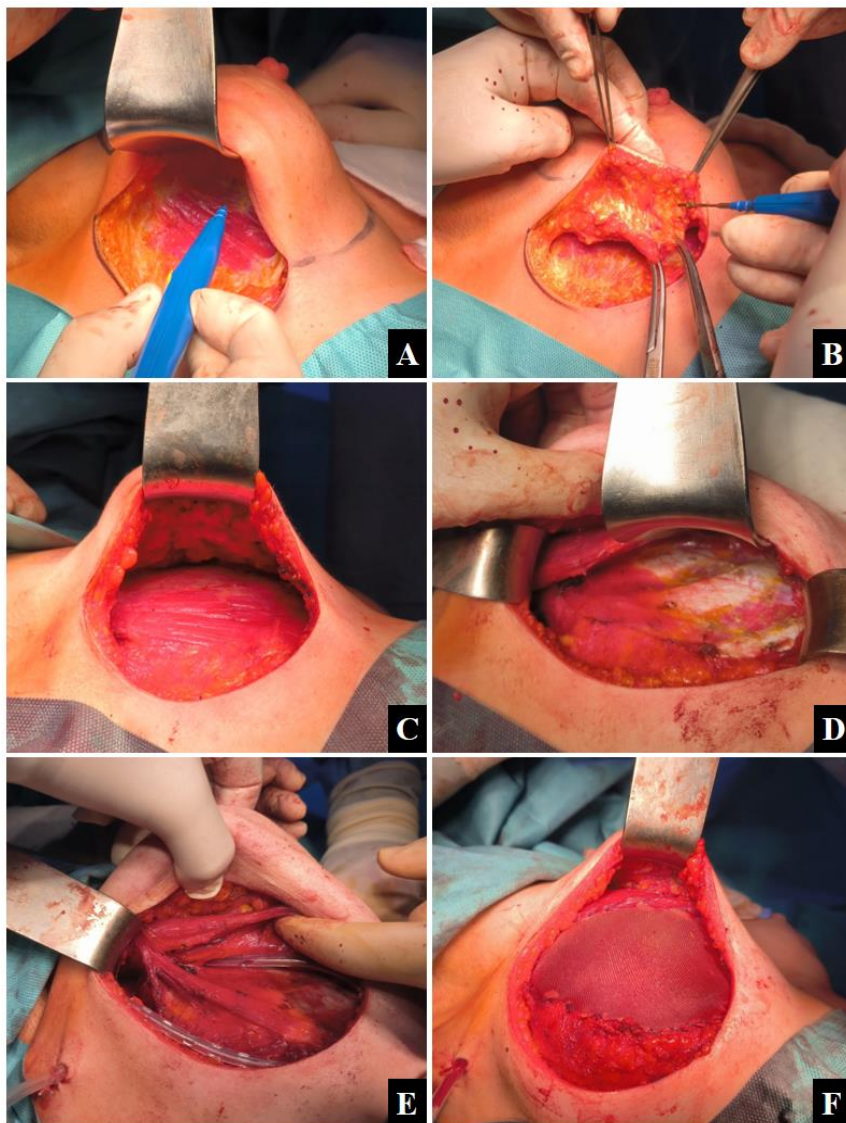
Изображение 4.1. Онкопластична КЕ (ротация на кожно ламбо) при тумор в областта на горен медиален квадрант. Предоперативно (А) и следоперативно (В). *(Собствен материал)*

4.2.1.3.2. МРМ – класическа техника (n=97)

4.2.1.3.3. Онкопластични техники (ОПТ) – консервативни мастектомии (ареола-запазваща мастектомия, АЗМ и кожа-запазваща мастектомия, КЗМ) с имплант-базирана гърдна реконструкция (ИБГР) и автоложна гърдна реконструкция (АГР) (n=106).

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

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



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

субпекторалното пространство (т. нар. „легло“ на протезата) ; **Е** – поставяне на тръбен дренаж покриващ три области (аксиларно, перипротезно и субкутанно пространство); **Г** – използване на платно за покриване на импланта, фиксирано за m. pectoralis major и инфрамамарните тъкани. (Собствен материал)

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





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

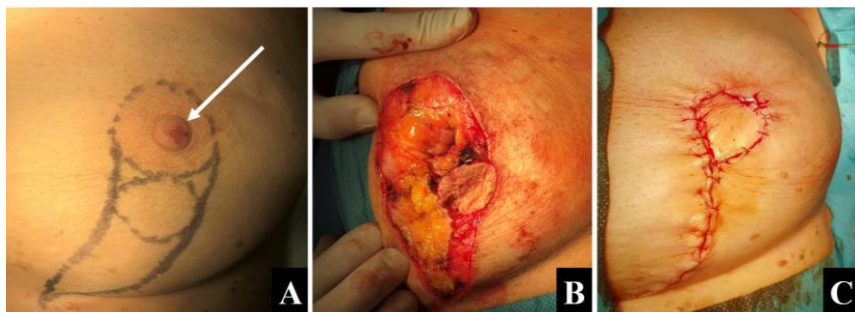
4.2.1.3.3.2. АГР с или без имплантация на протези (Изображение 4.4 А-Г). (n=5)



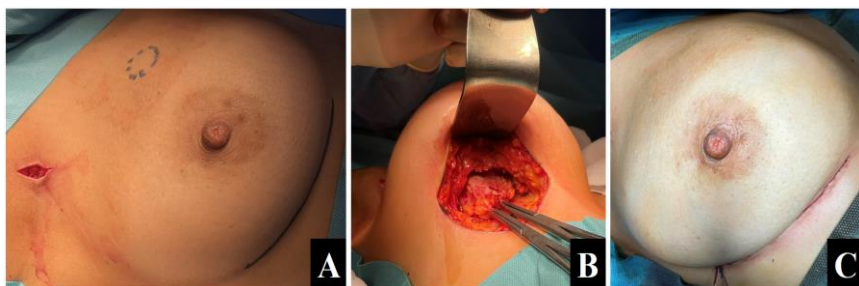


Изображение 4.4. Автоложна пластика с *m. latissimus dorsi* с едновременна имплантация на протеза при пациентка с рецидивен билатерален КГ. **А** – предоперативно; **В** – маркиране на анатомичните структури; **С** – оформяне и мобилизиране на миокутанното ламбо; **Д** – транспозиция на ламбото; **Е**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

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



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



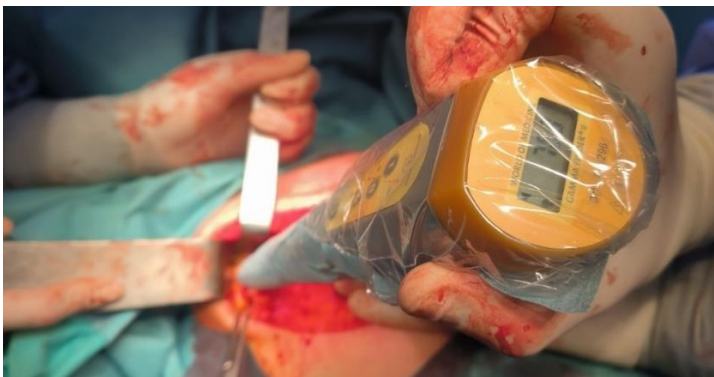
Изображение 4.6. ЛЕ през инфрамамарен разрез при тумор под 1 см на границата между горните квадранти с извършване на СДЛВ (А). В – ексцизия на туморната формация в здраво. С – краен резултат. (Собствен материал)

4.2.1.3.5. Обем на лимфна дисекция

4.2.1.3.5.1. Стандартна аксиларна дисекция на лимфни възли (АДЛВ) (I и II ниво)

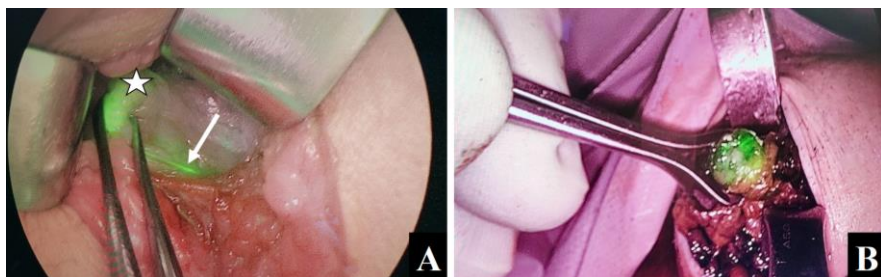
4.2.1.3.5.2. СДЛВ

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



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

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



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

4.2.2 Трета и четвърта задача

4.2.2.1. Събиране на данни от архива на Клиника по хирургия

4.2.2.2. Хистологичен метод

4.2.2.3. Хирургични методи – описани в т. 4.2.1.3.

4.2.2.4. Анкетен метод

След попълване на писмено информирано съгласие, всички включени в проучването пациенти попълниха кратка анкета и въпросниците на European Organisation for Research and Treatment of

Cancer (EORTC) QLQ-C30 (**Приложения 2 и 3**) и QLQ-BR45 (**Приложения 4, 5 и 6**). Въпросниците за КЖ на EORTC (QLQ) са интегрирана система за оценка на свързано със здравето КЖ при пациенти със злокачествени заболявания. За всеки въпрос са налице четири точков вариатет на отговор: 1 (Изобщо не), 2 (Малко), 3 (Доста) и 4 (Много).

4.2.2.4.1. Основни принципи за оценка на КЖ

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

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

Таблица 4.2. Скорова система на QLQ-C30.

Принципът за изчисление на всички скали е следният:

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

$$\text{ГССТ} = \left\{ \frac{(\text{Ел}1 + \text{Ел}2 + \dots + \text{Ел}n)}{n} \right\}$$

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

❖ Функционални скали:

$$\text{S}_{\text{ФСК}} = \left\{ 1 - \frac{(\text{ГССТ} - 1)}{\text{интервал}} \right\} \times 100$$

❖ Симптомни скали/елементи:

$$\text{S}_{\text{ССК}} = \left\{ \frac{(\text{ГССТ} - 1)}{\text{интервал}} \right\} \times 100$$

❖ Глобален здравен статус:

$$\text{S}_{\text{ГЗСТ}} = \left\{ \frac{(\text{ГССТ} - 1)}{\text{интервал}} \right\} \times 100$$

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

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

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

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

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

4.2.3 Пета, шеста и седма задача

4.2.3.1 Диагностични методи

4.2.3.1.1 Анамнестично, физикално и образно изследване

На всички участници в проучването бе снета щателна анамнеза и извършен физикален преглед. Пациентите със суспектни данни за КГ бяха насочени за инструментално изследване (ехография на млечни жлези, мамография, МРТ) и беше извършена биопсия по съответните индикации.

4.2.3.1.2 Биопсични изследвания

❖ Дебелоиглена биопсия (ДИБ) (Core-needle biopsy)

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

❖ Ексцизионална биопсия

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

❖ Инцизионална биопсия

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



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

❖ Биопсия при видеоколоноскопия

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

4.2.3.2 Патохистологични изследвания

При групи А, В и D съответната хистологична диагноза е потвърдена чрез хистологичен анализ. Събраните данни за големината на тумора, степен на диференциация и метастатичен статус на лимфни възли са използвани за патологично стадиране според TNM класификацията на American Joint Committee on Cancer (AJCC) при пациентите от група А.

4.2.3.3 Лабораторни изследвания

След подписано писмено информирано съгласие от подходящите индивиди се взе кръвна проба до 5 мл. Пробите се центрофугираха на 2600 оборота за 10-12 минути след което се замразиха на -20°C в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Александровска“ до транспортирането им в Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки, УМБАЛ „Александровска“, където бяха съхранявани на -80°C . Със съдействието на Проф. д-р

Снежина Михайлова Кандиларова, дм от Клиника по клинична имунология с банка за стволови клетки към УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, се извърши високоспецифично имунологично изследване по метода ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay, ензимно-свързан имуносорбентен анализ) за измерване на серумните нива на Semaphorin 4C (SEMA4C), като се използва Human SEMA4C SimpleStep ELISA® Kit (ab284623). След приключване на изработването на пробите се създаде криобанка, включваща над 120 проби за бъдещи научни изследвания.

4.2.4. Статистически методи

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

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

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

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

4.2.4.1. Дескриптивна (описателна) статистика

▪ Качествените (категорийни, атрибутивни) променливи са представени чрез абсолютни (n) и относителни честоти (%)

▪ Количествените променливи са представени чрез следните обобщаващи статистически характеристики:

○ **Средна аритметична стойност (Mean)** – аритметична средна на всички измервания от разпределението.

○ **Медиана (Median)** – точката от скалата на измерване под която се намират половината (50%) от всички значения на променливата.

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

4.2.4.2. Дедуктивна статистика (статистически извод)

❖ **Тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney)** – U тестът на Mann-Whitney се използва за сравняване на разликите между две независими групи, когато зависимата променлива е количествена, но не е нормално разпределена.

❖ **Медианен тест** – непараметричен тест, който тества нулевата хипотеза.

❖ **Тест на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis)** – непараметричен тест, който сравнява две или повече групи.

❖ **Метод хи-квадрат (Chi-square test)** или **точен тест на Фишер (Fisher's exact test)** – търсене на връзка между две качествени променливи.

❖ **Receiver Operating Characteristic (ROC) анализ** – ROC кривата се използва за оценка на цялостната диагностична ефективност на тест и за сравняване на ефективността на два или повече диагностични теста. Използва се и за избор на оптимална гранична стойност за определяне на наличието или отсъствието на заболяване.

❖ **Методи на Колмогоров-Смирнов (Kolmogorov-Smirnov)** и **Шапиро-Уйлк (Shapiro-Wilk)** – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива.

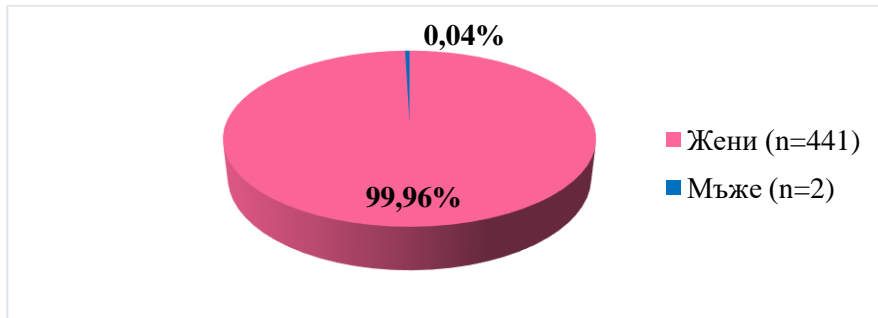
❖ **Непараметричен рангов коефициент за линейна корелация на Спирман (Spearman)** – измерване на силата на зависимост между явления представени на ординални скали; при изследване на зависимост между две количествени променливи, при които разпределението не е нормално.

V. Собствени проучвания. Резултати и обсъждане.

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

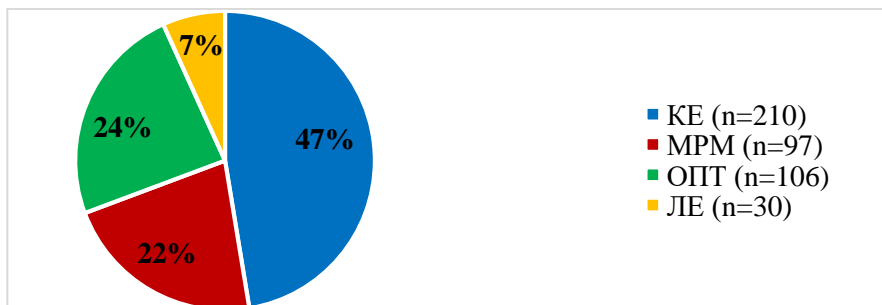
5.1.1. Резултати

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



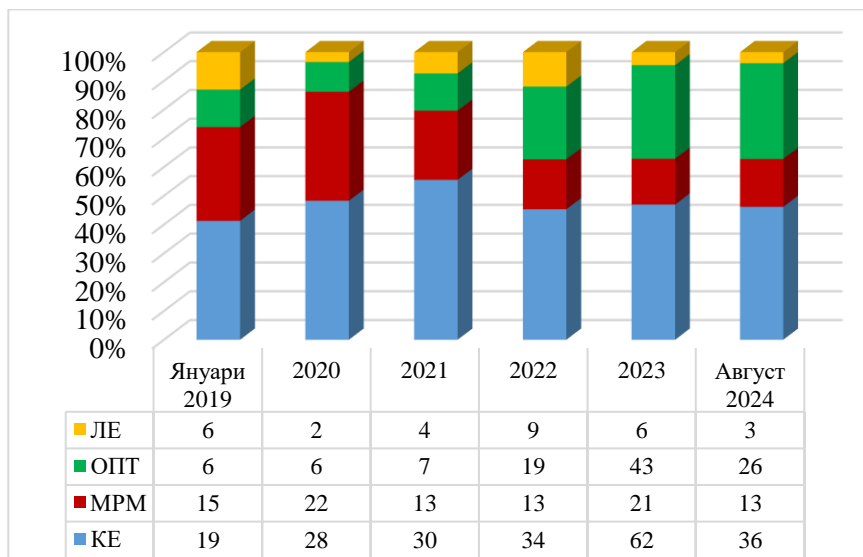
Фигура 5.1. Процентно разпределение на пациентите с КГ според пола.

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



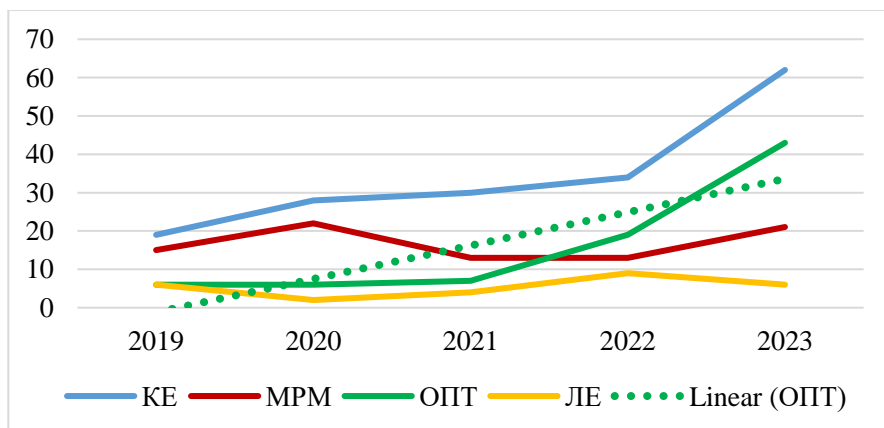
Фигура 5.2. Процентно разпределение на пациентите спрямо вида операция.

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



Фигура 5.3. Разпределение по години на извършените операции.

Процентът на извършени КЕ и ЛЕ през годините не бележи съществена динамика, за разлика от този на МРМ и ОПТ. От **Фигура 5.4** не се констатира динамика в броя на извършените МРМ и ЛЕ през пет пълни години, докато при КЕ и ОПТ се наблюдава ръст.



Фигура 5.4. Тенденции при различните хирургични подходи.

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

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

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

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

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

5.1.2. Обсъждане

През последните четири десетилетия, хирургичното лечение на КГ претърпя значителна еволюция, водена основно от напредъка в ранната диагностика, СЛТ и по-задълбоченото разбиране на

онкологичния радикалитет. Подобрената обща преживяемост сред пациентите постави акцент и върху козметичния аспект след оперативното лечение. Гореизложените фактори допринесоха за по-широкото внедряване на ОСХ в клиничната практика, която е доказано, че осигурява еквивалентен локален контрол на заболяването в сравнение с по-радикалните техники. Онкологичната безопасност и стремежът към максимално запазване на естетичния вид на гърдата са сред основните приоритети в съвременното хирургично лечение на КГ.

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

средна възраст на пациентите, които са претърпяли ОПО (49,5 години), в сравнение с МРМ (66,1 години). Наблюдаваната разлика по отношение на възрастта показва, че по-младите пациентки с КГ са по-склонни на ОПО, поради различни фактори – запазване на външен вид и симетрия (психосоциални фактори), тумори с по-агресивна биология и др.

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

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

5.2.1. Резултати

5.2.1.1. Възраст

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

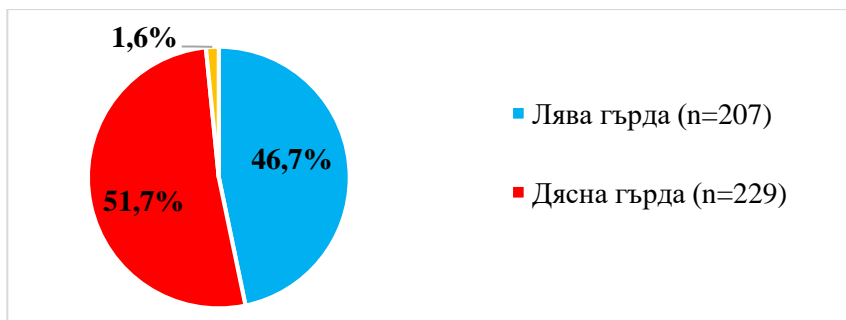
Група	Mean	95% CI (Mean)		Median	95% CI (Median)			Min	Max	SD
		LB	UB		LB	UB	AC			
R0	58,05	56,79	59,30	57,00	56,00	59,00	95,8%	29,00	87,00	12,85
R1	60,54	56,28	64,81	59,00	53,00	69,00	95,3%	37,00	81,00	12,80
Общо	58,26	57,06	59,46	57,00	56,00	59,00	95,4%	29,00	87,00	12,85

Таблица 5.2. Описателна статистика на променливата „години“.

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

5.2.1.2. Засегнатата гърда

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



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

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

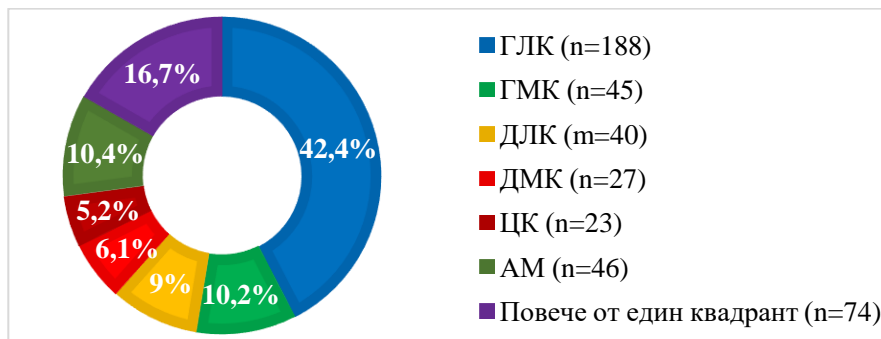
Проценти по редове			Резекционни линии		Общо
			R0	R1	
Гърда	Лява	Брой	187	20	207
		%	90,3%	9,7%	100,0%
	Дясна	Брой	213	16	229
		%	93,0%	7,0%	100,0%
	Билатерален	Брой	6	1	7
		%	85,7%	14,3%	100,0%
Общо		Брой	406	37	443
		%	91,6%	8,4%	100,0%

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

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

5.2.1.3. Локализация

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



Фигура 5.6. Разпределение на пациентите според локализацията на тумора. ГЛК – горен латерален квадрант; ГМК –

горен медиален квадрант; ДЛК – долен латерален квадрант; ДМК – долен медиален квадрант; ЦК – централен квадрант; АМ – ареола и мамила.

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

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

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

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

5.2.1.4. Размер на тумора

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

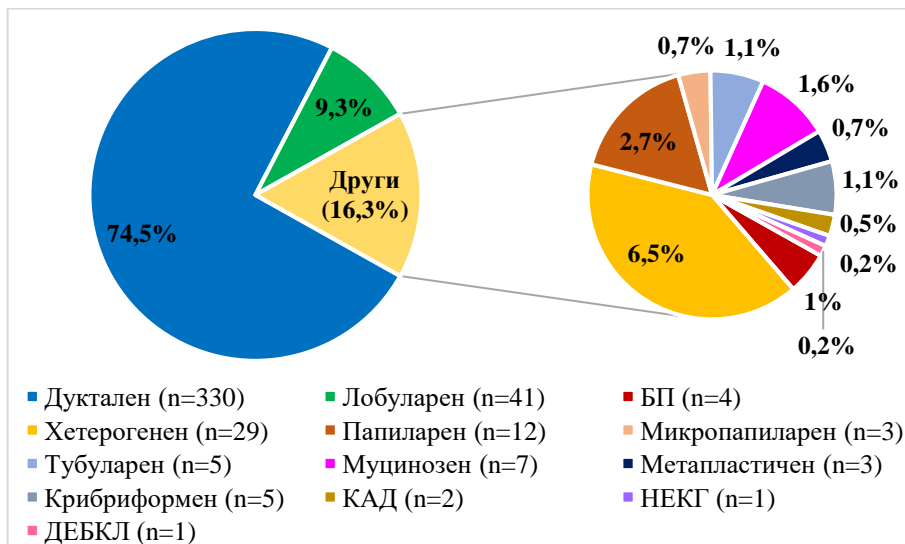
Група	N	Mean	95% CI (Mean)		Median	95% CI (Median)			Min	Max	SD
			LB	UB		LB	UB	AC			
R0	404	20,00	18,24	21,76	17,00	16,00	19,00	95,9%	,00	170,00	18,00
R1	37	27,70	23,41	32,00	25,00	21,00	30,00	95,3%	11,00	60,00	12,89
Общо	441	20,64	18,98	22,31	18,00	17,00	20,00	95,5%	,00	170,00	17,75

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

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

5.2.1.5. Хистологичен тип

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



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

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

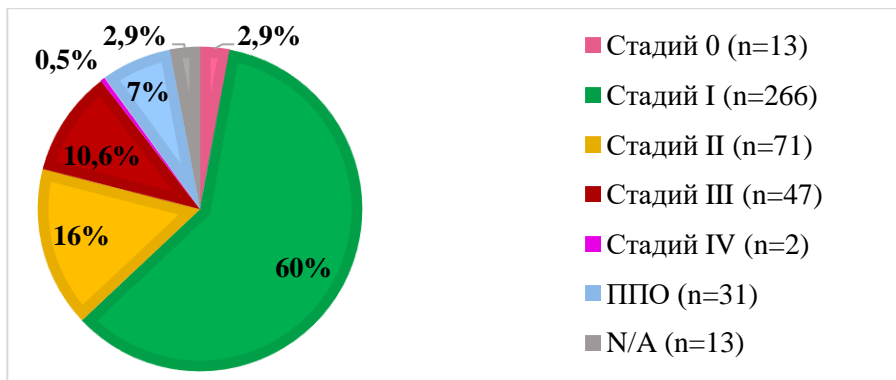
Проценти по редове			Резекционни линии		Общо
			R0	R1	
Хистологичен тип	ИДК	Брой	307	23	330
		%	93,0%	7,0%	100,0%
	ИЛК	Брой	33	8	41
		%	80,5%	19,5%	100,0%
	Други	Брой	66	6	72
		%	91,7%	8,3%	100,0%
Общо		Брой	406	37	443
		%	91,6%	8,4%	100,0%

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

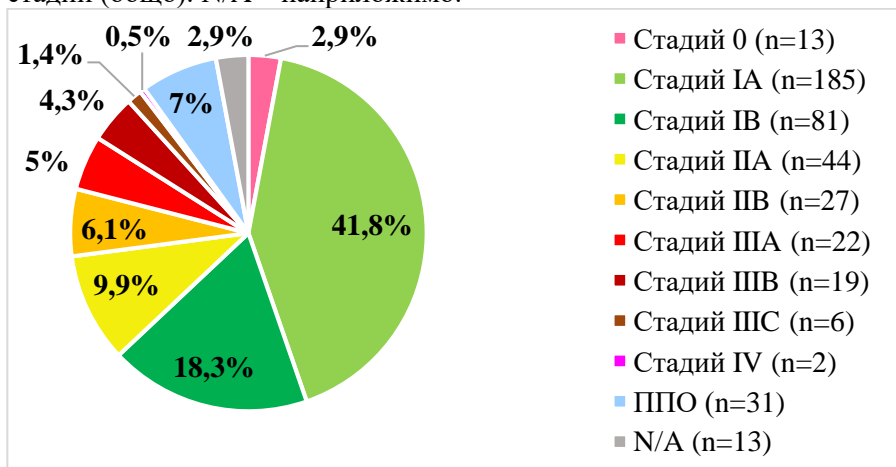
Установява се статистически значима зависимост между хистологичния тип и честотата на R1 ($p=0,024$) (Chi-Square test).

5.2.1.6. Патологичен стадий

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



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



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

От направения анализ се констатира най-висок процент R1 при пациентите в трети (12,8%), последвано от пациенти в първи (9,8%) и втори (7,0%) стадий (Таблица 5.7). При пациентите, провели НСЛТ и с постигнат ППО, не се установяват R1.

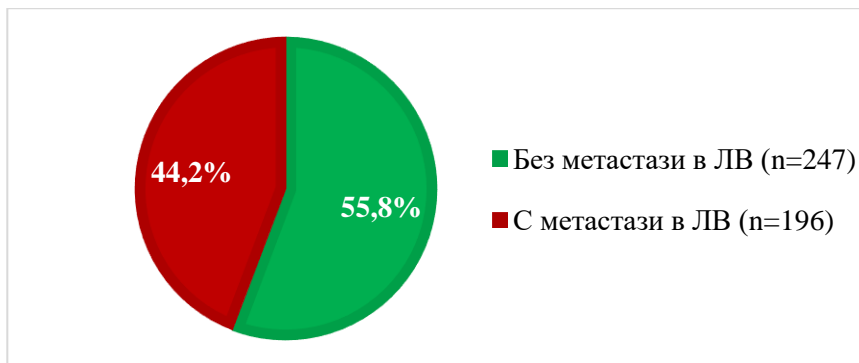
Проценти по редове			Резекционни линии		Общо
			R0	R1	
Стадий	0	Брой	13	0	13
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	1	Брой	240	26	266
		%	90,2%	9,8%	100,0%
	2	Брой	66	5	71
		%	93,0%	7,0%	100,0%
	3	Брой	41	6	47
		%	87,2%	12,8%	100,0%
	4	Брой	2	0	2
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	N/A	Брой	13	0	13
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	pCR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

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

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

5.2.1.7. Метастатичен статус на АЛВ

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



Фигура 5.10. Разпределение на пациентите според статуса на ЛВ.

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

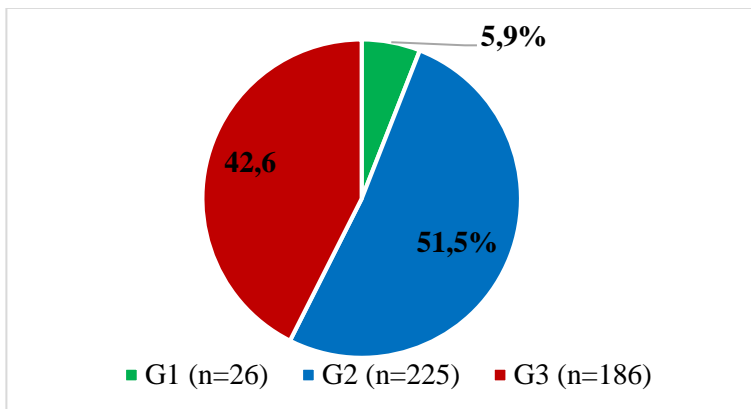
Проценти по редове			Резекционни линии		Общо
			R0	R1	
Статус на АЛВ	Отрицателен	Брой	226	21	247
		%	91,5%	8,5%	100,0%
	Положителен	Брой	180	16	196
		%	91,8%	8,2%	100,0%
Общо		Брой	406	37	443
		%	91,6%	8,4%	100,0%

Таблица 5.8. Разпределение на пациентите спрямо статуса на АЛВ.

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

5.2.1.8. Степен на диференциация (G)

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



Фигура 5.11. Разпределение на пациентите спрямо G.

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

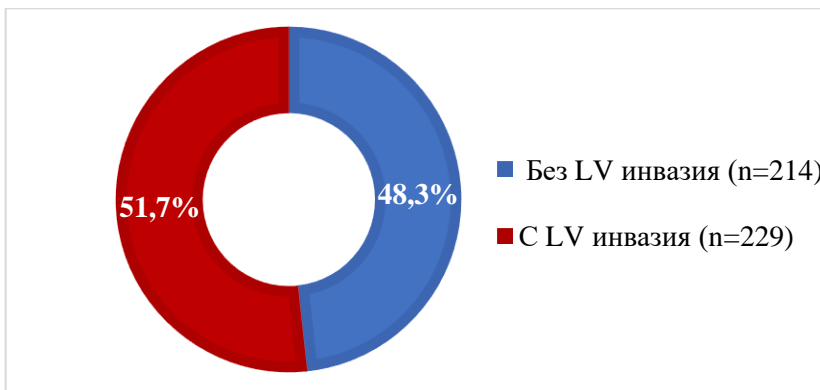
Проценти по редове			Резекционни линии		Общо
			R0	R1	
G	G1	Брой	26	0	26
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	G2	Брой	203	22	225
		%	90,2%	9,8%	100,0%
	G3	Брой	171	15	186
		%	91,9%	8,1%	100,0%
Общо		Брой	400	37	437
		%	91,5%	8,5%	100,0%

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

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

5.2.1.9. Лимфоваскуларна инвазия (LV)

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



Фигура 5.12. Разпределение на пациентите спрямо LV инвазия.

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

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

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

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

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

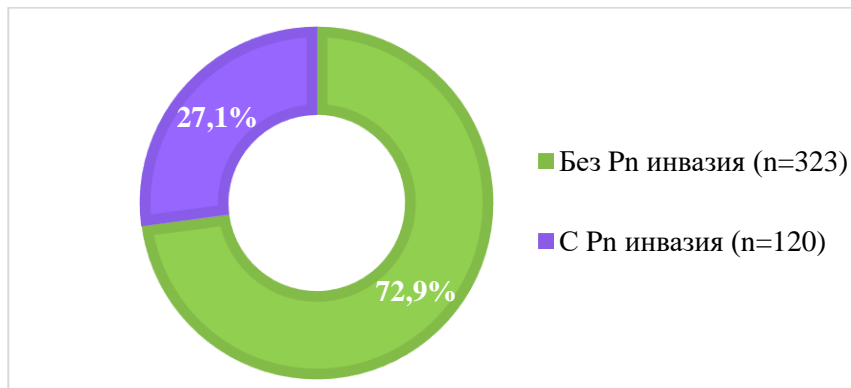
групата с R1 е около 2,7 пъти (OR = 2,727) по-голям от този в групата пациенти без данни за LV инвазия (в тази група шансът се приема за единица).

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

Таблица 5.11. OR за LV и R1.

5.2.1.10. Периневрална инвазия (Pn)

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



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

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

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

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

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

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

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

Таблица 5.13. OR за Pn инвазия и R1.

5.2.1.11. Множествен КГ

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



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

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

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

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

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

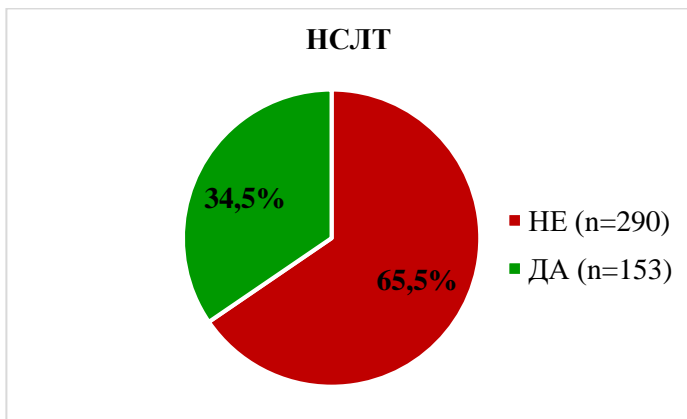
Шансът на индивидите с множествен КГ да попаднат в групата с R1 е около 2,7 пъти по-голям от този в групата на пациенти с унифокален карцином (OR = 2,731) (Таблица 5.15).

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

Таблица 5.15. OR за множествен КГ.

5.2.12. НСЛТ

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



Фигура 5.15. Разпределение на пациентите спрямо НСЛТ.

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

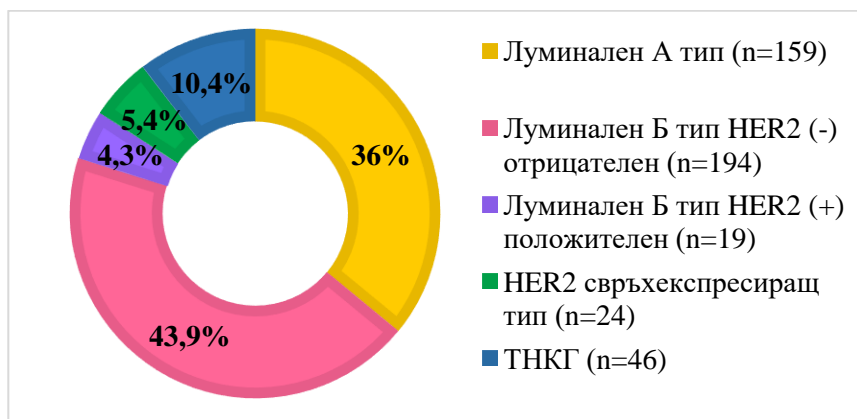
Проценти по редове			Резекционни линии		Общо
			R0	R1	
НСЛТ	НЕ	Брой	263	27	290
		%	90,7%	9,3%	100,0%
	ДА	Брой	143	10	153
		%	93,5%	6,5%	100,0%
Общо		Брой	406	37	443
		%	91,6%	8,4%	100,0%

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

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

5.2.1.13. Молекулярен субтип

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



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

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

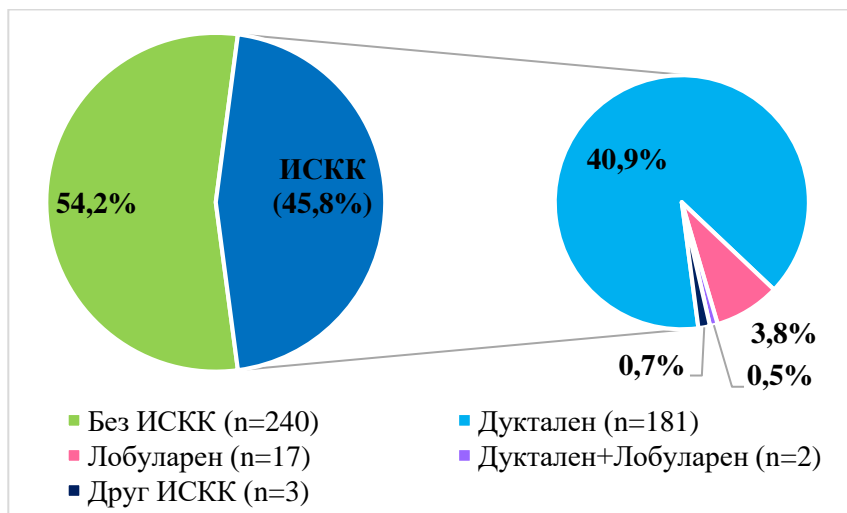
Проценти по редове			Резекционни линии		Общо	
			R0	R1		
Субтип	Луминален А тип	Брой	147	12	159	
		%	92,5%	7,5%	100,0%	
	Луминален Б тип HER2 (-)	Брой	169	25	194	
		%	87,1%	12,9%	100,0%	
	Луминален Б тип HER2 (+)	Брой	19	0	19	
		%	100,0%	0,0%	100,0%	
	HER2 свръхекспр.	Брой	24	0	24	
		%	100,0%	0,0%	100,0%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

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

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

5.2.1.14. In situ карциномен компонент (ИСКК)

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



Фигура 5.17. Разпределение на популацията спрямо ИСКК.

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

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

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

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

5.2.2. Обсъждане

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

В нашето проучване анализирахме връзката на четиринадесет индивидуални, хистологични и клинични характеристики с честотата на ПРЛ при 443 пациенти, оперирани по повод КГ. Идентифицирахме седем рискови фактора за ПРЛ. Статистически по-висока честота на ПРЛ констатирахме при тумори локализирани в ДЛК, ЦК и засягащи повече от един квадрант ($p=0,028$). Анализът на данните потвърждава резултатите от други проучвания, че размерът на тумора е рисков фактор за ПРЛ, като установихме значително по-голям среден (27,70 mm) и медианен (25,00 mm) хистологичен размер на туморите при пациенти с R1 спрямо тези с R0 (среден – 20,00 mm, медианен – 17,00) ($p<0,001$). Потвърдихме връзката между хистологичния тип и честотата на ПРЛ, като наблюдаваме статистически значимо по-висока честота на ПРЛ при ИЛК ($p=0,024$). Статистически значима разлика се установи при тумори с LV ($p=0,009$) и Pn ($p<0,001$) инвазия, като при наличие на тези хистологични параметри рискът от ПРЛ се увеличава с 2,7 и 3,6 пъти съответно. Множественият КГ (мултифокален или мултицентричен) е свързан с повишена честота

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

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

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

5.3.1. Резултати

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

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

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

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

– на 85 години. 116 пациентки (70,3%) съобщават, че са кърмили, докато 49 (29,7%) – не са. При 45 (27,3%) пациентки има данни за фамилна обремененост от КГ.

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

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

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

p-value	<0.001	0.006	0.001	0.028	0.006	0.038
Деца						
Да	63.11±23.162	77.95±19.783	70.51±27.457	70.16±24.01	87.18±19.043	77.62±24.634
Не	63.26±21.618	80.3±17.874	75±28.522	73.48±28.711	87.12±15.372	74.24±23.975
p-value	0.978	0.600	0.479	0.557	0.898	0.545
Менструален статус						
Пременопауза	69.62±23.079	81.74±18.532	75.64±28.728	69.62±24.713	86.41±17.895	77.69±25.732
Менопауза	58.92±21.88	76±19.876	68.17±26.495	71.25±24.657	87.67±19.043	76.83±23.795
p-value	0.003	0.064	0.089	0.678	0.672	0.827
ПЗ						
Без ПЗ	70.72±23.154	82.63±18.219	73.68±29.346	72.26±25.762	87.06±19.550	79.17±23.902
С едно ПЗ	56.64±21.936	73.91±20.603	67.63±26.334	70.17±22.615	85.99±19.094	71.98±25.961
С повече от едно ПЗ	56.67±16.132	76.67±17.505	73.33±24.423	65.83±27.293	91.67±11.471	87.50±16.992
p-value	<0.001	0.024	0.391	0.575	0.486	0.027
Общо за изследваната кохорта	63.13±22.899	78.26±19.505	71.11±27.555	70.61±24.617	87.17±18.554	77.17±24.502

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

Характеристика	Симптоматични скали EORTCQLQ-C30								
	Умора	Гадене	Болка	Диспнея	Безсъние	Загуба на апетит	Запек	Диария	Ф3
Възраст									
≤50 години	25.35±25.419	9.15±15.116	25.35±24.537	18.31±26.897	26.29±33.766	7.98±18.227	7.04±17.742	6.1±15.233	29.58±30.105
>50 години	31.56±22.829	16.13±19.315	30.32±25.63	25.53±25.128	32.98±28.29	17.02±24.803	12.77±24.976	4.26±14.854	31.56±28.237
p-value	0.102	0.013	0.209	0.078	0.169	0.008	0.087	0.465	0.665
Населено място									
<30 000	30.79±20.144	17.01±19.293	31.25±21.642	26.39±24.753	31.25±29.5	15.97±22.795	18.75±31.44	3.47±12.376	38.19±28.342
>30 000	28.11±25.587	11.54±17.157	26.92±26.52	20.8±26.525	29.63±31.495	11.97±22.515	6.84±16.105	5.7±15.956	27.64±28.798
p-value	0.519	0.075	0.318	0.212	0.76	0.302	0.016	0.388	0.033
Степен на образование									
Висше	26.61±25.296	11.63±17.725	24.61±25.402	20.93±27.078	30.62±32.826	13.95±24.235	10.08±19.849	7.75±18.203	29.84±30.262
Средно	29.85±23.147	12.94±15.576	31.84±25.081	21.89±24.31	30.35±30.557	10.95±20.423	10.95±26.201	1.99±9.848	30.35±27.665
Основно	39.81±18.015	25±27.061	33.33±22.473	36.11±26.432	25±15.076	19.44±22.285	8.33±15.076	2.78±9.623	38.89±27.828
p-value	0.189	0.052	0.163	0.164	0.838	0.435	0.925	0.053	0.597
Трудова заетост									
Да	25.58±23.913	8.96±14.58	25.94±25.206	18.24±24.401	27.99±32.898	7.55±17.985	7.55±18.564	4.72±13.364	28.93±29.841
Не	41.67±35.011	14.58±16.517	41.67±34.503	29.17±37.533	37.5±33.034	16.67±25.198	16.67±17.817	8.33±15.43	29.17±33.034
Пенсионер	33.77±21.426	21.57±21.42	30.72±23.183	30.07±26.038	33.33±25.82	24.18±26.732	15.03±28.53	5.23±18.102	34.64±26.634
p-value	0.041	<0.001	0.162	0.021	0.471	<0.001	0.101	0.803	0.509
Семейно положение									
Семейна	23.64±20.945	9.93±16.087	24.11±23.008	18.44±23.756	25.89±28.983	8.87±19.043	10.64±22.514	4.61±14.336	25.89±27.719
Несемейна	30.63±18.369	11.71±27.733	30.18±26.313	21.62±30.071	24.32±22.961	14.41±15.977	7.21±12.456	5.41±32.854	34.23±28.97
Разведена	39.51±23.868	19.44±16.42	36.11±26.352	31.48±24.179	44.44±34.3	14.81±17.044	5.56±12.783	7.41±24.403	38.89±26.197
Вдовица	43.75±25.489	28.13±20.833	38.54±27.025	37.5±34.157	52.08±27.131	33.33±34.427	20.83±36.26	4.17±11.386	41.67±25.82
p-value	0.002	0.001	0.065	0.019	0.001	0.001	0.162	0.998	0.075

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

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

5.3.2. Обсъждане

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

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

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

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

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

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

5.4.1. Резултати

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

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

Таблица 5.22. Клинични характеристики на пациентите.

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 5.25. Функционални скали EORTCQLQ-BR45.

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

Таблица 5.26. Симптоматични скали на EORTCQLQ-BR45

5.4.2. Обсъждане

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

Аксиларната лимфаденектомия е обект на множество проучвания с докладвана висока прогностична, но противоречива терапевтична стойност. Множество проучвания като ACOSOG, AMAROS, SENTINA и др. подчертават предимствата на СДЛВ и препоръчват приложението ѝ при селектирани пациенти с ранен КГ. В нашето проучване СДЛВ е проведена при близо $\frac{1}{4}$ от всички пациентки, които докладват статистически значимо по-високи нива на ГЗС/КЖ ($p=0,001$), ФФ ($p=0,003$), РФ ($p=0,001$), КФ ($p=0,019$) и СФ ($p=0,005$) (EORTCQLQ-C30), в сравнение със стандартната АДЛВ. Сигнификантно по-високи

стойности на умора ($p=0,003$), гадене ($p=0,019$), болка ($p=0,021$), безсъние ($p=0,043$) и загуба на апетит ($p=0,046$) са докладвани при АДЛВ. При функционалните скали на EORTCB-R45 не се установиха зависимости, докато при симптоматичните скали значително по-изразени СРСТ ($p=0,018$), ССР ($p<0,001$), ССГ ($p=0,003$) и КС ($p=0,015$) са докладвани при АДЛВ.

В резултат от подобрените методи за диагностика и развитието на скрининговите програми, в днешни дни КГ се открива в по-ранен стадий. Това се потвърждава и от разпределението на пациентите в изследваната кохорта – най-висок дял са тези в I стадий (61,9%), следвани от II стадий (24,5%), III стадий (11,5%) и IV стадий (2,1%). След анализ на пациент-докладваните данни, по-високият стадий на заболяването е свързан със статистически значимо по-ниски нива на ГЗС/КЖ ($p=0,011$), ФФ ($p=0,008$) и ЕФ ($p=0,001$), както и по-изразени гадене ($p=0,002$), диспнея ($p=0,004$), ФЗ ($p=0,027$) и косопад ($p=0,003$). Тези данни мога да се обяснят с фактът, че при авансиралите случаи се провежда интензивна адювантна системна терапия, която влошава физическото и емоционалното функциониране на пациента и се свързва с различни симптоми, което влошава генералното ЗОКЖ. Въпреки че не се установява статистически значима разлика при СРСТ и стадия на заболяването ($p=0,055$) се наблюдава възходящо увеличение на СРСТ от 19.44 ± 18.768 в първи стадий до 38.1 ± 28.966 при IV стадий. Ползите на НСЛТ са доказани, особено при по-агресивните форми на КГ (HER2-свъръхекспресиращи тумори и ТНКГ), обективизиращи се със значително подобрените клинични резултати. Статистически значимо по-високо РФ ($p=0,02$) и по-изразени СЕТ ($p=0,017$) се наблюдават при пациентите провели НСЛТ. Според молекулярния субтип, най-висок дял са пациентките с Луминален Б тип HER2 негативен КГ (37,8%), следвани от Луминален А тип (33,5%), ТНКГ (15,2), HER2-свъръхекспресиращ КГ (6,7%) и Луминален Б тип HER2 позитивен КГ (6,7%). Статистически значимо по-изразени симптоми на диспнея ($p=0,037$), СЕТ ($p=0,009$) и ССЕТ ($p=0,004$) са докладвали пациентите с Луминален Б тип HER2 позитивен КГ ($p=0,037$), а ФЗ – пациентките с ТНКГ ($p=0,045$). Най-висока ПВВ е докладвана при жените с HER2-свъръхекспресиращ КГ ($p=0,013$). По отношение на СеФ и СУ не се установиха статистически значими зависимости.

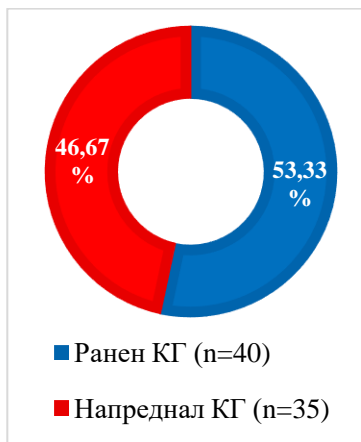
В обобщение, проучването потвърждава докладваните от други автори резултати за подобрено КЖ след ОПО, ОСО и СДЛВ, в сравнение с класическата МРМ и АДЛВ. Като ограничение на проучването може да се отбележи, че КЖ е измерено еднократно и не е проследено в динамика.

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

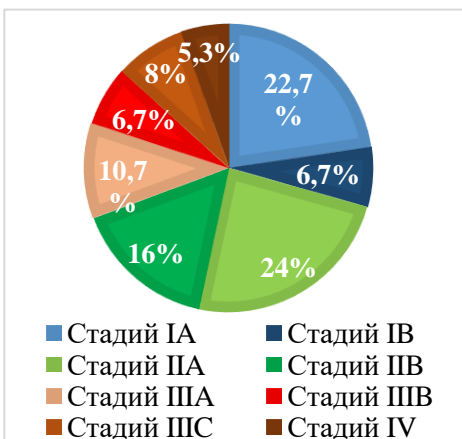
5.5.1. Резултати

5.5.1.1. Стадий

За да проучим прогностичната стойност на SEMA4C при КГ сравнихме серумните нива на SEMA4C при пациенти с ранен (Подгрупа A1) (n=40) и напреднал КГ (Подгрупа A2) (n=35) (Фигура 5.18). Разпределението по честота спрямо патологичния стадий е представено на Фигура 5.19.



Фигура 5.18. Разпределение по честота на двете подгрупи (A1 и A2).

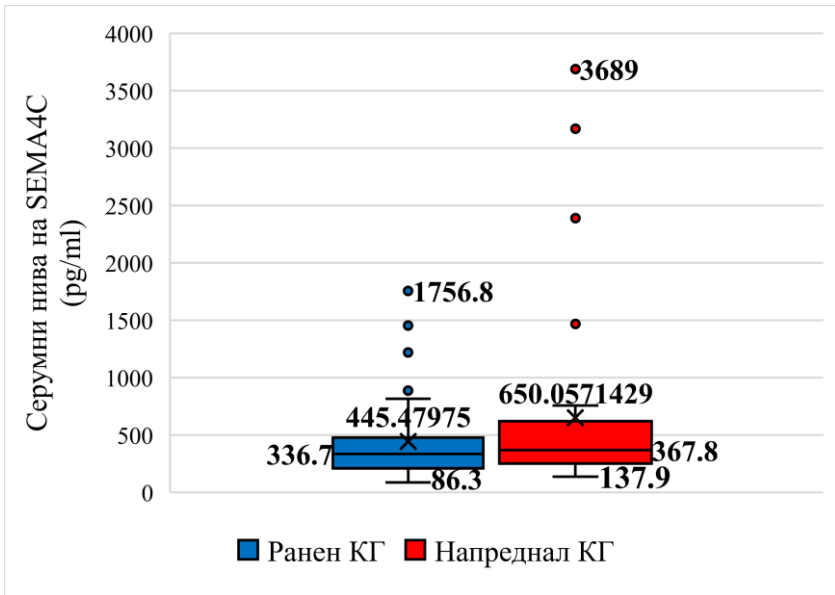


Фигура 5.19. Честотно разпределение спрямо патологичен стадий в група А.

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

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

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



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

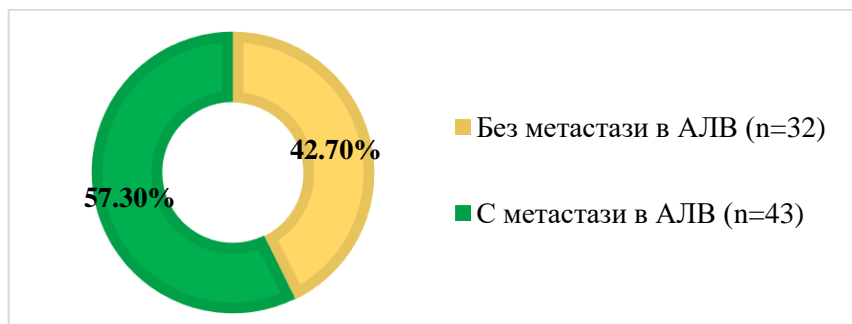
От диаграмата (**Фигура 5.20**) се вижда, че медианите в двете групи са почти на едно и също ниво. Това е визуално указание, че не се очаква различие между групите. Прави впечатление от горните графики, че разпределението на променливата SEMA4C в двете групи не е нормално. За анализ се използва непараметричен метод – тест на Mann-Whitney. Въпреки, че се наблюдават повече екстремални стойности и по-високи средни стойности в Подгрупа A2 (напреднал КГ), не се установи статистически значима разлика между двете подгрупи ($p=0,181$).

5.5.1.2. Метастатичен статус на АЛВ

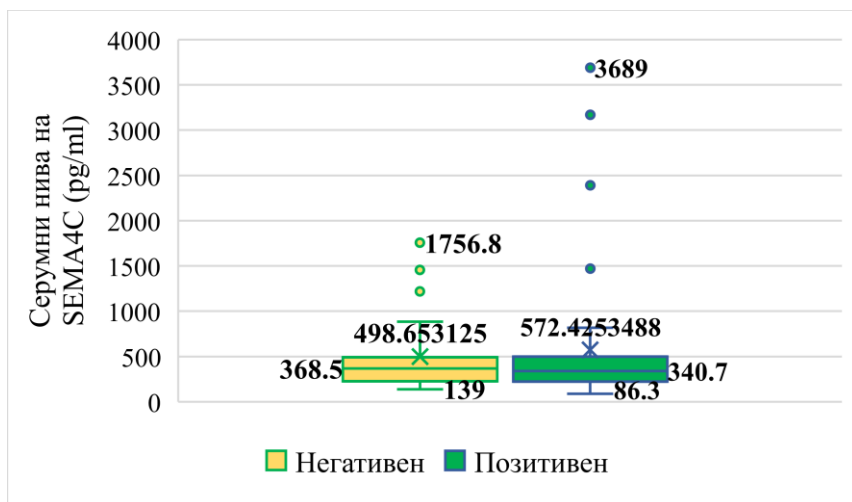
За да установим дали серумните нива на SEMA4C могат да са предиктор за нодално засягане при КГ, разделихме изследваната популация на две групи според метастатичния статус на АЛВ (**Фигура 5.21**). Данните от описателната статистика са представени на **Таблица 5.28** и на **Фигура 5.22**.

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

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



Фигура 5.21. Разпределение според аксиларния статус.

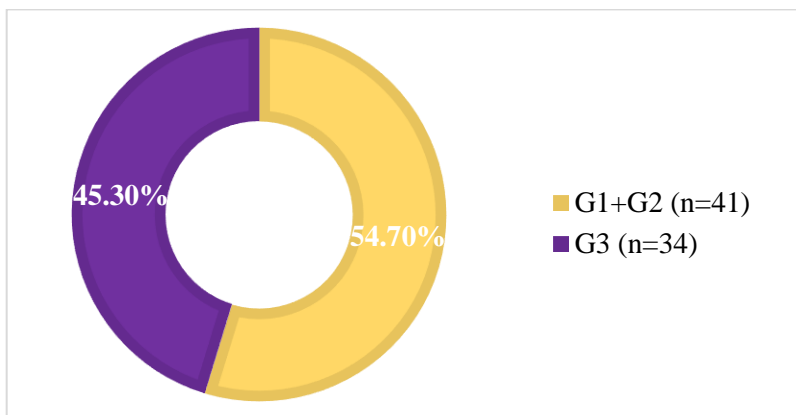


Фигура 5.22. Боксплот диаграма сравняваща стойностите между двете групи.

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

5.5.1.3. Степен на диференциация

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

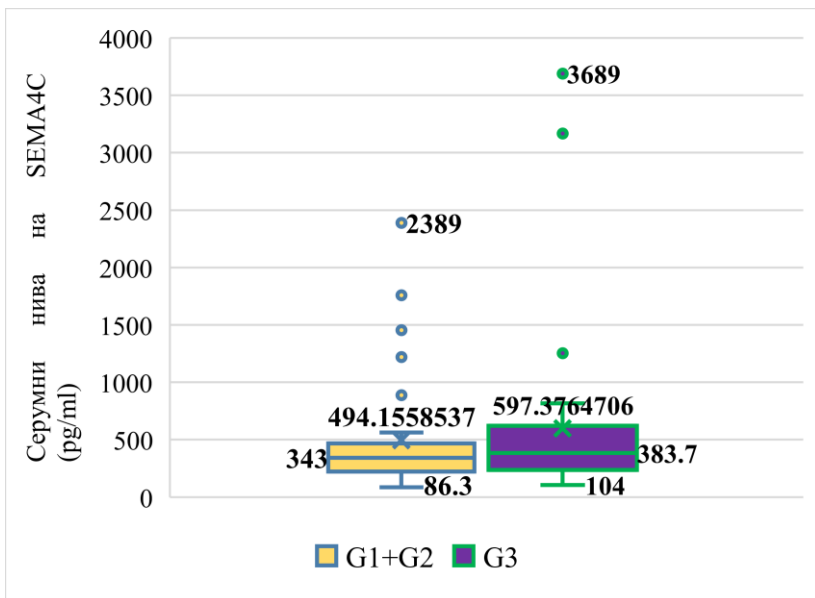


Фигура 5.23. Разпределение на пациентите според степен на диференциация на тумора.

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

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

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



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

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

5.5.2. Обсъждане

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

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

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

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

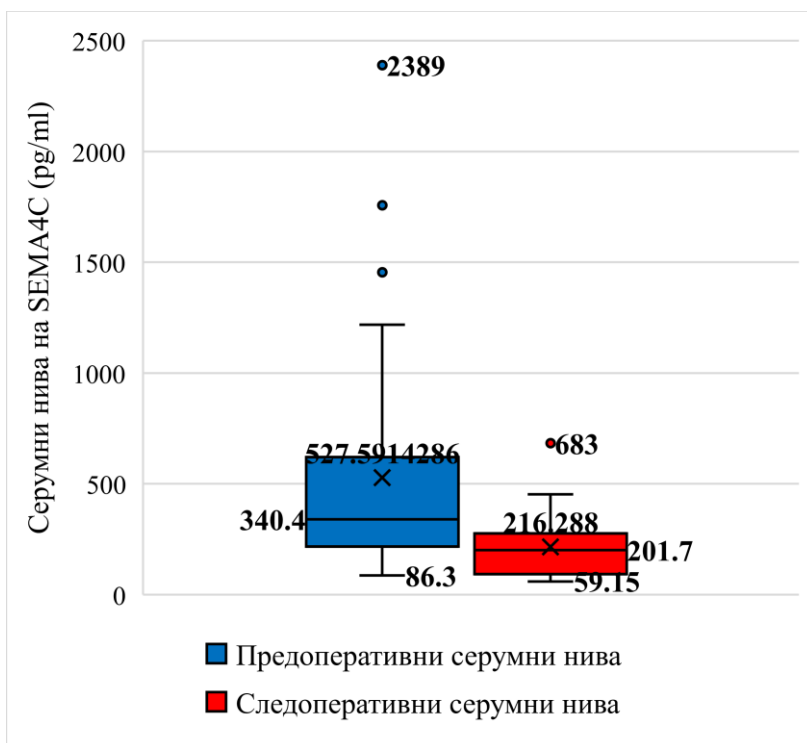
5.6.1. Резултати

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

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

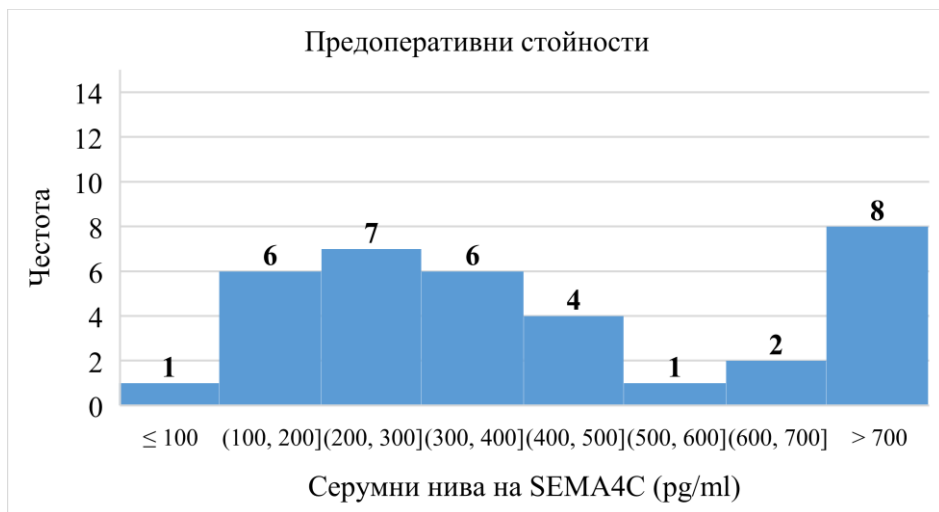
SEMA4C (pg/ml)	n	Mean	Min	Max	Median	SD
Предоперативни стойности	35	527,591	86,30	2389,00	340,4	497,314
Следоперативни стойности	35	216,288	59,15	683,00	201,7	132,699
Общо	70	371,939	59,15	2389,00	256,0	393,857

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

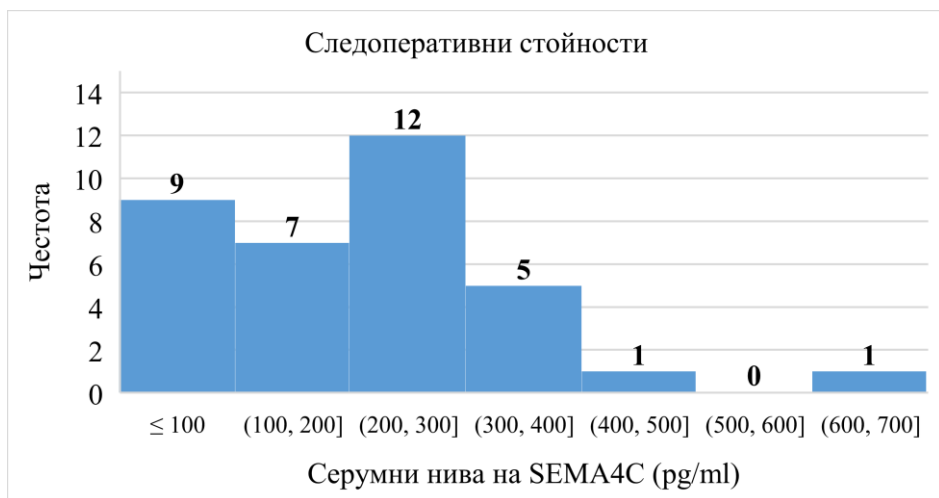


Фигура 5.25. Бокс плот диаграма, сравняваща предоперативни и следоперативни стойности на серумен SEMA4C.

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



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



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

Извърши се непараметричен тест на Mann-Whitney и медианен тест за сравняване на стойностите между двете групи. Статистическият анализ показва, че следоперативните серумни нива на SEMA4C са статистически значимо по-ниски от предоперативните нива (тест на Mann-Whitney – $p < 0.001$; медианен тест – $p = 0.017$). Тъй като разпределението на двете променливи не е нормално, се използва непараметричния коефициент за линейна корелация на Спирман (Spearman). Не се установява статистически значима линейна корелация между двете променливи ($p = 0,067$).

5.6.2. Обсъждане

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

CA15-3 могат да бъдат повлияни от различни фактори и придружаващи заболявания, като хроничен хепатит, цироза, възпалителни и инфекциозни заболявания.

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

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

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

5.7.1. Резултати

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

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

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

Таблица 5.31. Описателна статистика на възрастта по групи.

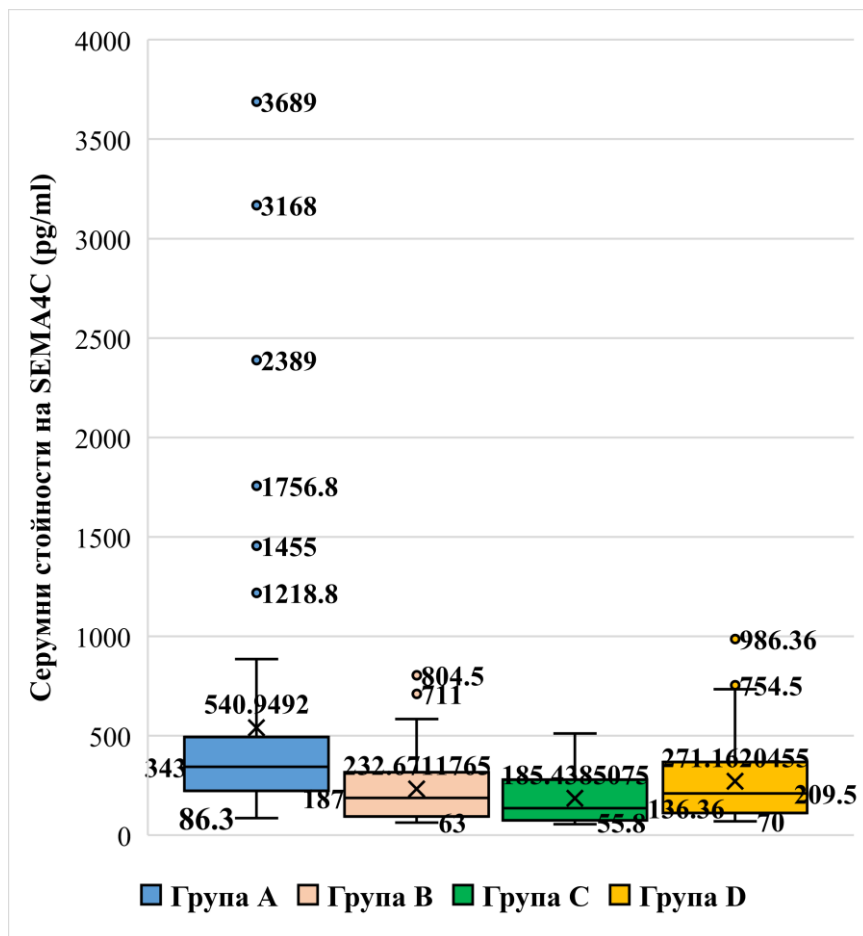
Най-висока средна възраст се наблюдава при пациентите с КРК (Група D) (близо 70 години), последвана от тези с КГ (Група A) (приблизително 65 години). Пациентите с ДЗГ (група B) и здравите доброволци (група C) имат сходни средни стойности и медиани на възрастта.

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

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

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

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



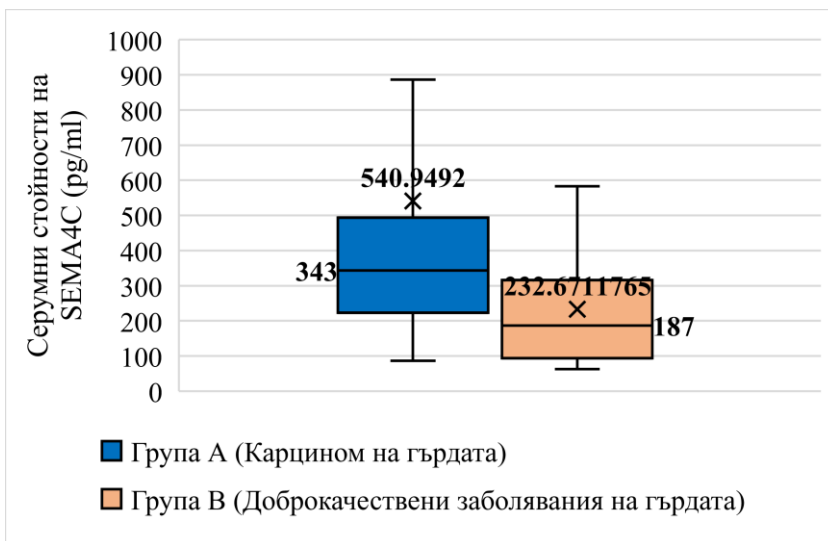
Фигура 5.28. Боксплот диаграма на стойностите на SEMA4C с екстремалните стойности.

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

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

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

Таблица 5.33. Описателна статистика на група А и В.



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

Тестът на Mann-Whitney показва статистически значима разлика ($p < 0,001$) като измерените стойности на SEMA4C при пациенти с КГ (Група А) (mean – 540,9492 pg/ml, median – 343,0 pg/ml) са сигнификантно по-високи в сравнение с пациентите с ДЗГ (Група В) (mean – 232,671 pg/ml, median – 187,0 pg/ml). Средният

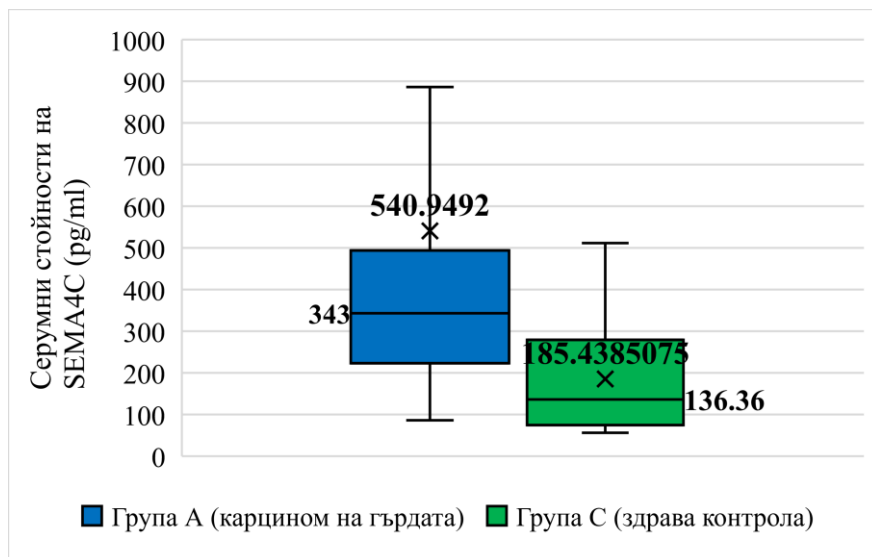
ранг в група А е по-голям $77,45 > 42,98$, в сравнение с група В. Следователно в популацията, от която е направена извадката се очакват средно по-големи стойности на променливата в група А. В допълнение, медианният тест също установи статистически значима разлика ($p < 0,001$).

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

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

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

Таблица 5.34. Описателна статистика на Групи А и С.



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

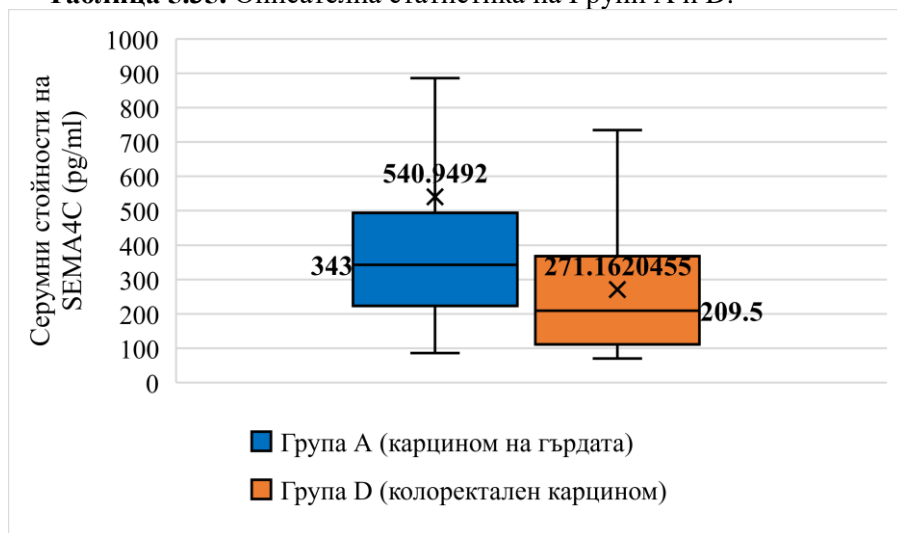
Тестът на Ман-Уитни установи статистически значима разлика между двете групи ($p < 0,001$). Средният ранг в група А е по-голям от този в група С ($93,3 > 47,18$). Следователно в популацията, от която е направена извадката се очакват средно по-големи стойности на променливата в група А. Медианният тест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

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

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

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

Таблица 5.35. Описателна статистика на Групи А и D.



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

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

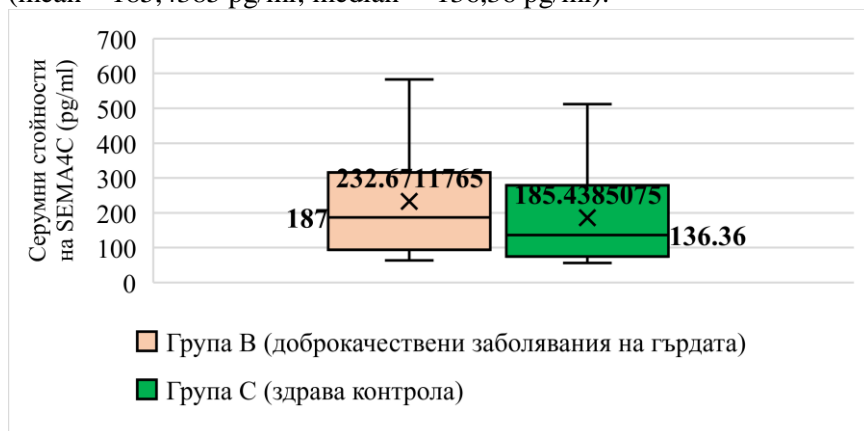
5.7.1.6. Да се сравнят серумните стойности на SEMA4C между здрави доброволци и пациенти с ДЗГ и КРК.

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

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

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

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



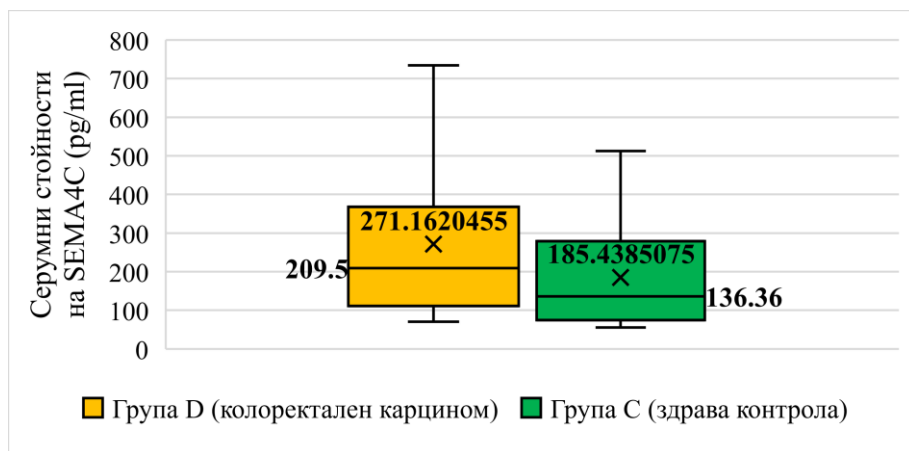
Фигура 5.32. Бокс плот диаграма изобразяваща средните стойности и медианите на серумните нива на SEMA4C в групи В и С.

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

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

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

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



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

Тестът на Mann-Whitney установи, че има статистически значима разлика между двете групи ($p=0,004$). Средният ранг в група D е по-голям от този в група C ($66,73 > 48,96$). Следователно

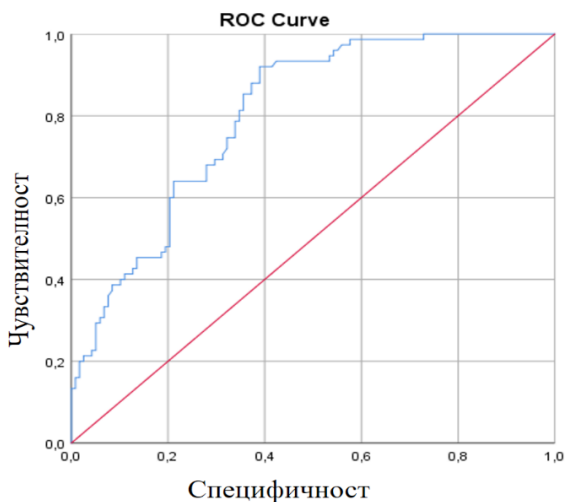
в популацията, от която е направена извадката се очакват се очакват средно по-големи стойност на променливата в група D. Медианният тест показва, че медианите в двете групи се различават статистически значимо ($p=0,027$).

5.7.1.7. Диагностична стойност на серумен SEMA4C

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

Групи	Валиден брой (n)
Болни	75
Зdrави (Група В+Група С)	118

Таблица 5.38. Обобщение на категориите.



Фигура 5.34. ROC крива.

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

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

Таблица 5.39. Честото разпределение на двете дихотомни променливи.

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

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

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

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

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

5.7.1.8. Отношение на шансовете (Odds ratio)

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

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

Таблица 5.41. Отношение на шансовете (Odds ratio).

5.7.2. Обсъждане

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

лечение, като доведоха до трансформация в арсенала от терапевтични възможности при КГ.

Нашето проучване потвърждава данните от единственото известно до този момент изследване (на Wang Y. и съвт.) върху диагностичната стойност на SEMA4C. Статистически значимо по-високи средни стойности и медиана наблюдаваме в група А (пациенти с инвазивен КГ), последвано от група D (пациенти с доказан КРК), група В (доброкачествени заболявания на гърдата), и най-ниски стойности в група С (здрава контрола). Най-много екстремални стойности регистрирахме в група А, докато в група С – нито една. Установихме, че серумните нива на SEMA4C в група D са статистически значимо по-високи отколкото в група С, докато не се установи значима разлика между група В и С. Подкрепено от литературните данни, това ни дава основание да предполагаме, че серумните нива на SEMA4C са увеличени изключително при КГ, но в същото време се наблюдават по-високи нива при други злокачествени тумори (КРК) и доброкачествена патология в сравнение със здрави индивиди. Това поставя въпроса за ненапълно изяснената роля на SEMA4C при редица патологични процеси.

По отношение на диагностичната стойност на изследвания серумен биомаркер, докладваните от нас чувствителност (92%) и NPV (92,3%) са по-високи от публикуваните резултати на Wang Y et al. (84,4% и 82,9% съответно), докато специфичността (61%) и PPV (60%) са по-ниски от тези изчислени от другия авторски колектив (89,9% и 90,9% съответно). Изчислихме отношението на шансовете, като $OR=18$. Това е мярка за силата на действие на фактора върху заболяването. Човек в рисковата група, тоест със серумна стойност на SEMA4C над 192 pg/ml, има 18 пъти по-голям шанс да е болен от КГ, отколкото човек от другата група (референтна), в която шанса се приема за единица.

Проучването има и някои ограничения, като липсата на мултицентричност и недостатъчния брой изследвани серумни проби, което подчертава необходимостта от бъдещи по-мощни мултицентрични проучвания за разкриване не само ролята на SEMA4C в патогенезата на рака, но и потенциала му като диагностичен биомаркер в контекста на КГ.

VI. Заключение

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

VII. Основни изводи

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VIII. Приноси

7.1. Приноси с оригинален характер

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

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

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

7.1.4. За първи път в България е изследвана и анализирана диагностичната и прогностична стойност на серумните нива на SЕМА4С в контекста на КГ.

7.1.5. За първи път в България са изследвани и анализирани пред- и следоперативни серумни нива на SЕМА4С при пациенти, оперирани по повод КГ.

7.2. Приноси с научно-практически характер

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

7.2.2. Представени са различни съвременни онкопластични реконструктивни хирургични техники.

7.3. Приноси с научно-теоретичен характер

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

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

7.3.3. Проведено е експериментално високотехнологично изследване на серумните нива на SЕМА4С върху 272 серумни проби.

7.4. Приноси с потвърдителен характер

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

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

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

7.4.4. Потвърди се връзката между индивидуалните и социално-демографски фактори (възраст, трудова заетост, семейно положение, менструален статус и наличието на придружаващи заболявания) с нивата на КЖ при пациенти след оперативно лечение по повод КГ.

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

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

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

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

IX. Препоръки

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

Х. Списък с научни публикации, свързани с дисертационния труд

1. Попов Т, Arabadzhiev A, Pavlov V, Sokolov M, Maslyankov S. Challenges in the Management of Metaplastic Squamous Cell Breast Carcinoma. J of IMAV. 2024 Apr-Jun;30(2):5455-5459. [Crossref - <https://doi.org/10.5272/jimab.2024302.5455>] (**Impact factor 0,1**)

2. Попов Т, Maslyankov S, Arabadzhiev A, Sokolov M, Kandilarova S. Serum Levels of Semaphorin 4C in Breast Cancer – Assessment of Prognostic Value and Potential for Monitoring Surgical Treatment Response. Acta Medica Bulgarica. Sciendo, 2024;51 } (4): 1-7.

3. Цв. Попов, А. Арабаджиев, И. Митева, М. Соколов, Св. Маслянков. Следоперативни усложнения в онкопластичната хирургия при карцином на гърдата. Медицински преглед, 2024, 60(5), 30-37.

4. Цв. Попов, Св. Маслянков, М. Василева-Славева, В. Павлов, А. Арабаджиев, Н. Петрова, Св. Шумарова, М. Соколов. Подобряване на резултатите от лечението на карцинома на гърдата с предварителна оценка на високорискови лезии. Сборник с резюмета и доклади „XVIII Национален конгрес по хирургия с международно участие“, (2022) ISBN-978-954-756-299-8, 659-664.

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

1. Цветан Попов. Изследователски проект „Оценка на значението на Semaphorin 4C като диагностичен и прогностичен биомаркер при карцином на гърдата“ с вх. № 8063/17.11.2022 г., Договор № Д-142/03.08.2023 г. от конкурс „Млад изследовател-2023“ на Медицински университет – София (**Водещ изследовател**)

2. Попов Цв., Арабаджиев А., Момчилова М., Павлов В., Соколов М., Канелова К., Митева И., Маслянков Св. Нарастващото значение на онкопластичната хирургия за лечението и качеството на живот при пациенти с карцином на гърдата. Симпозиум „Пролетни хирургични дни“, 24-26.03.2023 год., гр. Русе (**Орална презентация**)

3. Митева Ир., Василева М., **Попов Цв.,** Павлов В., Соколов М., Маслянков Св. Ретроградно маркиране на аксилата – възможност за намаляване на хирургичните усложнения след хирургия на гърдата. Симпозиум „Пролетни хирургични дни“, 24-26.03.2023 год., гр. Русе (**Абстракт**)

4. Маслянков Св., Митева И., Павлов В., Арабаджиев А., Соколов М., **Попов Цв.** Усложнения след онкопластична хирургия при карцином на гърдата. Симпозиум „Пролетни хирургични дни“, 29-31.03.2024 год., гр. Русе (**Орална презентация**)

5. Попов Цв., Маслянков Св., Арабаджиев А., Соколов М., Михайлова Кандиларова Сн. Серумни нива на Semaphorin 4C – потенциален диагностичен и прогностичен биомаркер при карцином на гърдата. Симпозиум „Пролетни хирургични дни“, 29-31.03.2024 год., гр. Русе (**Орална презентация**)

6. Sv. Maslyankov, K. Belemezova, **Tsv. Popov**, D. Bakalov, R. Tafradzhyiska, I. Miteva, I. Dimova. Whole exome sequencing revealed GATA2 rare mutations in Bulgarian patients with personal/family history of breast cancer. European human genetics conference 2024. 1-4 June 2024, Hybrid Conference, Berlin, Germany. (**Научен постер**)

7. **Цв. Попов**. Качество на живот при пациенти с карцином на гърдата. Национална конференция по хирургия на гърдата с международно участие, 30.01-01.02.2025 г., гр. София (**Орална презентация**)

8. Шошкова М., Митева И., **Попов Цв.**, Караманлиев М., Петрова И., Иванов Й., Маслянков Св., Димитров Д. Нови техники за сентинелно маркиране. Ретроградно маркиране. Национална конференция по хирургия на гърдата с международно участие, 30.01-01.02.2025 г., гр. София (**Абстракт**)

9. **Цв. Попов**. „Тенденции в хирургичното лечение на карцинома на гърдата за 5-годишен период“. Национална конференция по хирургия на гърдата с международно участие, 30.01-01.02.2025 г., гр. София (**Научен постер**)

10. И. Митева, М. Соколов, **Цв. Попов**, В. Павлов, М. Момчилова, Св. Маслянков. Ретроспективно проучване на диагностичната ефективност на дебелоиглената биопсия при пациенти с новообразувания на млечната жлеза: резултати и клинични аспекти. Национална конференция по хирургия на гърдата с международно участие, 30.01-01.02.2025 г., гр. София (**Научен постер**)

ХІІ. Приложения

Приложение 1



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ РЕКТОРАТ

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

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

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

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

УВАЖАЕМА ПРОФ. ПЕТКОВА,

На основание Карта за етична експертна оценка на научни разработки и проекти предвиждащи научни изследвания с участието на хора, мотивирано становище и доклад на член на КЕНИМУС и след проведена дискусия, с решение взето с Протокол № 07/09.06.2023 г., комисията счита, че **научните изследвания** на тема **“Оценка на значението на SEMAPHORIN 4C като диагностичен и прогностичен биомаркер при карцином на гърдата”** с изпълнителят докторант д-р Цветан Иванов Попов, зачислен като редовен докторант със Заповед № РК36-126/20.01.2021 г. с научен ръководител доц. д-р Свилен Иванов Маслянков, дм и база за изпълнение на проекта Медицински Факултет, Катедра по хирургия, УМБАЛ “Александровска” ЕАД, Клиника по хирургия, **отговарят на етичните изисквания в националното и международното законодателство за провеждане на научни изследвания и одобрява провеждането на планираната изследователска дейност.**

ПРЕДСЕДАТЕЛ НА КЕНИМУС:
ДОЦ. А. ВОДЕНИЧАРОВА, ДМ



Изготвил:
Натали Димитрова
Секретар на КЕНИМУС

Приложение 2

EORTCQLQ-C30(version3)

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

Моля попълнете вашите имена: _____

Рожденият ви ден (Ден,Месец,Година):

Днешна дата (Ден, Месец, Година):

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

Приложение 3

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

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

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

1 2 3 4 5 6 7

Много зле

Отлично

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

1 2 3 4 5 6 7

Много зле

Отлично



EORTCOLO-BR45

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

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

Моля, отидете на следващата страница

Приложение 5

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

Моля, отидете на следващата страница

Приложение 6

През изминалите 4 седмици:		Изобщо не	Малко	Доста	Много
70.	Имали ли сте сухота във вагината/суха вагина?	1	2	3	4
71.	Чувствали ли сте дискомфорт във вагината?	1	2	3	4

Моля отговорете на тези два въпроса само ако сте били сексуално активни:

	Изобщо не	Малко	Доста	Много	
72.	Чувствали ли сте болка във вагината по време на секс?	1	2	3	4
73.	Имали ли сте сухота във вагината по време на секс?	1	2	3	4

През изминалата седмица:		Изобщо не	Малко	Доста	Много
74.	Бяхте ли доволна от козметичния резултат от операцията?	1	2	3	4
75.	Бяхте ли доволна от това как изглежда кожата ви на третираната гърда? (торакалната област)	1	2	3	4

Имаше ли някакви симптоми или проблеми, които не бяха покрити от въпросника, но са отнасящи се за Вас през изминалата седмица?		Изобщо не	Малко	Доста	Много
76.	_____	1	2	3	4
77.	_____	1	2	3	4
78.	_____	1	2	3	4