

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

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

Д-Р СЛАВЯНА СЛАВЧЕВА УШЕВА

ПРОГНОСТИЧНО ВЛИЯНИЕ НА МУЛТИФОКАЛНОСТТА И
МУЛТИЦЕНТРИЧНОСТТА ПРИ КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

„ДОКТОР”

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ

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

София, 2020

Дисертационният труд съдържа 188 страници и е онагледен с 44 таблици, 35 фигури и 14 приложения. Библиографската справка включва 592 заглавия, от които 93 на кирилица и 499 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, приет и е насочен за защита от Катедрения съвет на Клиничен център по гастроентерология на Медицински университет – София.

Публичната защита ще се проведе на 04.09.2020 г. от 12:00 часа в аудиторията на Клиника по гастроентерология, Клиничен център по гастроентерология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, 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, ал. 2 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София и въз основа на Заповед № РК 36 - 1663/15.07.2020 г. на Ректора на МУ – София, пред научно жури в състав:

Председател:

Акад. д-р Дамян Николов Дамянов, дмн

Членове:

Проф. д-р Иван Гаврилов Георгиев, дм

Проф. д-р Костадин Георгиев Ангелов, дм

Проф. д-р Йовчо Петков Йовчев, дм

Проф. д-р Росен Евгениев Маджов, дмн

Резервни членове:

Доц. д-р Теофил Ангелов Седлоев, дм

Доц. д-р Георги Борисов Гърбев, дм

Материалите по защитата са на разположение в Секретариата на Клиничен център по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” ЕАД, ул. „Бяло море” № 8 и са публикувани на интернет страницата на МУ - София.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	5
1. ВЪВЕДЕНИЕ	7
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	8
2.1. Цел	8
2.2. Задачи.....	8
3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	9
3.1. Материал	9
3.2. Методи	9
3.2.1. Клинични, параклинични и инструментални изследвания	9
3.2.2. Оперативни методи.....	10
3.2.3. Клинично наблюдение, поведение след изписване от лечебното заведение и дългосрочно проследяване на пациентите.....	10
3.3. Статистически методи	11
4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	11
4.1. Демографско разпределение	11
4.2. Клинико-диагностични характеристики	15
4.3. Хистопатологични характеристики на туморите.....	23
4.4. Проведени лечебни методи.....	33
4.4.1. Хирургично лечение	33
4.4.1.1. Брой и разпределение според вида на извършените оперативни интервенции	33
4.4.1.2. Постоперативни усложнения	34
4.4.1.3. Следоперативен козметичен ефект при органосъхраняваща операция на гърдата, субкутанна мастектомия с едновременно протезиране и отложена реконструкция със субмускулен имплант	35
4.4.2. Комплексна терапия.....	37
4.5. Показатели за преживяемост.....	38
4.5.1. Обща преживяемост, преживяемост без метастази, преживяемост без локален рецидив на всички болни	38
4.5.2. Резултати и сравнителен анализ на обща преживяемост, преживяемост, свободна от далечно метастазиране и преживяемост, свободна от локален рецидив в двете основни изследвани групи пациенти – с УФКГ и с МКГ.....	40
4.5.3. Резултати и сравнителен анализ на обща преживяемост, преживяемост, свободна от далечно метастазиране и преживяемост, свободна от локален рецидив в двете основни изследвани групи пациенти – УФКГ и МКГ в зависимост от вида на извършеното оперативно лечение (мастектомия или ОСО)	44
4.5.3.1. Показатели на преживяемост при извършена мастектомия	44
4.5.3.2. Резултати и анализ в подгрупите на пациенти с МКГ	47
4.5.3.2.1. Подгрупа на МФКГ с ОСО.....	47
4.5.3.2.2. Подгрупа на МКГ с мастектомия.....	49
4.5.3.3. Сравнителен анализ с подгрупите на УФКГ	50
4.5.3.3.1. Подгрупа на УФКГ с ОСО.....	50
4.5.3.3.2. Подгрупа на УФКГ с мастектомия	53
4.5.4. Прогностично влияние на броя на туморните лезии върху общата преживяемост и свободната от далечно метастазиране и локален рецидив преживяемост	55
4.5.5. Асоциация между броя на туморните лезии и броя метастатични лимфни възли	58
4.5.6. Прогностична роля на метастатичните аксиларни лимфни възли	58

4.6. Диагностично-терапевтичен алгоритъм на поведение при пациенти с МКГ	59
5. ИЗВОДИ	61
6. ПРИНОСИ	63
7. ПУБЛИКАЦИИ И ДРУГИ НАУЧНИ ПРИНОСИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	64

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АЛД – аксиларна лимфна дисекция

ИХХ – имунохистохимия

КГ – карцином на гърдата

ЛЛ – лъчелечение

ЛР – локален рецидив

МКГ - множествени (мултиплени) карциноми на гърдата

МКФГ – мултифокален карцином на гърдата

МЦКГ – мултицентричен карцином на гърдата

ОСО - органосъхраняващи операции

ОП – обща преживяемост

РМЖ - рак на млечната жлеза

СЛБ – сентинелна лимфна биопсия

СЗО – Световна Здравна Организация

ТНКГ – тройно негативен карцином на гърдата

УФКГ – унифокален карцином на гърдата

ХТ - химиотерапия

AR – андроген рецептори

ER - естроген рецептори

HER 2 - човешки епидермален растежен фактор рецептор-2

PR - прогестерон рецептори

1. ВЪВЕДЕНИЕ

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

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

Оптималният хирургичен подход като част от комплексното съвременно лечение при МКГ все още продължава да бъде обект на дискусии. Не съществува разработен унифициран стандартен протокол за терапевтично поведение в случаите на множественост на туморния процес както при случаите на унифокален карцином на гърдата (УФКГ). МКГ започват да трупат клинична значимост именно с въвеждането на органосъхраняващи операции (ОСО) при ранен РМЖ, въпреки че все още някои автори ги считат за абсолютна контраиндикация за осъществяването на такъв обем оперативна интервенции без отново да разграничават МФКГ от МЦКГ.

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

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

Съществуват 46 дисертационни труда в България, които разглеждат различни аспекти от епидемиологията, диагностиката, лечението и прогнозата при различните форми на РМЖ, но нито един от тях не третира проблема за множественост на туморния процес. Настоящата научна работи цели да опише епидемиологията, спецификите на образната диагностика, клинично-патологичните особености, да представи комплексния терапевтичен подход в съответствие със съвременните лечебни тенденции и да оцени прогностичното влияние на мултиплените форми на това онкологично заболяване.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. Цел

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

2.2. Задачи

За постигане на поставената цел се изпълниха следните задачи:

1. Да се изследват клинично-патологичните характеристики на пациенти с МКГ.
2. Да се проследят и анализират дългосрочните клинични резултати (5 и 10-годишна обща и свободна от далечно метастазиране и рецидив преживяемост) при болни с МКГ.
3. Да се сравнят резултатите за 5 и 10-годишна обща и свободна от далечно метастазиране и рецидив преживяемост при болни с МКГ с получените такива при кохорта от болни с УФКГ.
4. Да се сравнят получените резултати за 5 и 10-годишна обща и свободна от далечно метастазиране и рецидив преживяемост между двете групи болни (с МКГ и УФКГ) въз

основа на проведеното оперативно лечение – мастектомия или органосъхраняваща операция.

5. Да се обособят фактори с най-голямо прогностично значение при болни с МКГ.
6. Да се предложи диагностично-терапевтичен алгоритъм на поведение при болни с МКГ.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. Материал

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

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

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

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

Група I се подраздели на следните две подгрупи:

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

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

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

3.2. Методи

3.2.1. Клинични, параклинични и инструментални изследвания

Предоперативен диагностичен алгоритъм

- Анамнестични данни;

- **Клиничен преглед;**
- **Параклични изследвания;**
- **Инструментални изследвания – извършени пред-, интра- и постоперативно.**
 - ◆ **Образни методи** (рентгенография на бял дроб и сърце, мамография, ехография на млечни жлези, абдоминална ехография, КТ, ЯМР, ПЕТ-КТ, Сингъл фотон-емисионна компютърна томография (СПЕКТ))
 - ◆ **Биопсични методи:** (ТАБ, дебелоиглена (tru-cut) биопсия, ексцизионна биопсия, инцизионна биопсия)
 - ◆ **Патоморфологични и имунохистохимични изследвания:** (цитологичен резултат от ТАБ за предоперативна диагноза; хистологичен резултат от дебелоиглена биопсия за предоперативна диагноза; спешно хистологично изследване (гефрир) за интраоперативна диагноза и траен хистологичен препарат по критериите на хистопатологичните класификации на М. J. Silverstein и Bloom-Richardson със светлинна микроскопия – оцветяване с хематоксилин-еозин (HE); имунохистохимично DAB chromogen изследване на естроген, прогестерон рецептори и HER 2 (CISH, FISH).)
 - ◆ **Генетични изследвания-** за експресионен анализ на адрогеновия рецептор чрез обратна транскриптаза с помощта на The High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit и за молекулно-генетичен анализ за носителство на PIK3CA-мутации.

3.2.2. Оперативни методи

- **Органосъхраняващи операции (ОСО);**
- **Органосъхраняващи операции с едновременно приложение на интраоперативна радиотерапия (ИОРТ) при болни с ранен УФКГ**
- **Мастектомии** – тотална (обикновена) мастектомия, субкутанна мастектомия с едномоментно протезиране (едностранна или двустранна) и модифицирана радикална мастектомия (едностранна или двустранна).
- **Отложени реконструктивни операции след проведена комплексна адювантна терапия;**
- **Аксиларна лимфна дисекция и сентинелна биопсия на лимфни възли;**

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

3.2.4. Статистически методи

За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 16.0. Избраното критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойността (P-value) е по-малка от α .

Бяха приложени следните методи:

1. Дескриптивна статистика

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

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

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

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

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

6. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

4. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

4.1. Демографско разпределение

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

Изследвани бяха следните демографски характеристики:

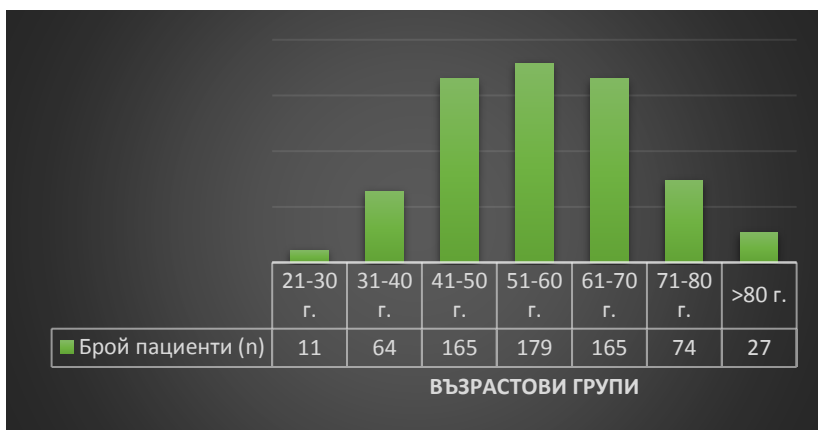
✓ **Възраст**

Средната изчислена възраст за всички пациенти е 56,5 години, като за групата на унифокалните е 57,6 години, а за тази на множествените – 53,6 години. Тези резултати

съвпадат с докладваните до момента от авторитетни източници относно по-младата възраст на заболяемост при МКГ в сравнение с УФКГ – Най-многобройният литературен източник – анализът на Yerushalmi et al (2008) върху 25 320 болни с КГ (23 766 с УФКГ и 1 554 с МКГ) докладва данни за средна възраст в първата група 59 години и 56 години за втората. Подобни резултати са публикувани и от Weissenbacher et al (2010) – 57,4 години за УФКГ и 54 години за МКГ при изследвани 576 болни (288 с УФКГ и 288 с МКГ)

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

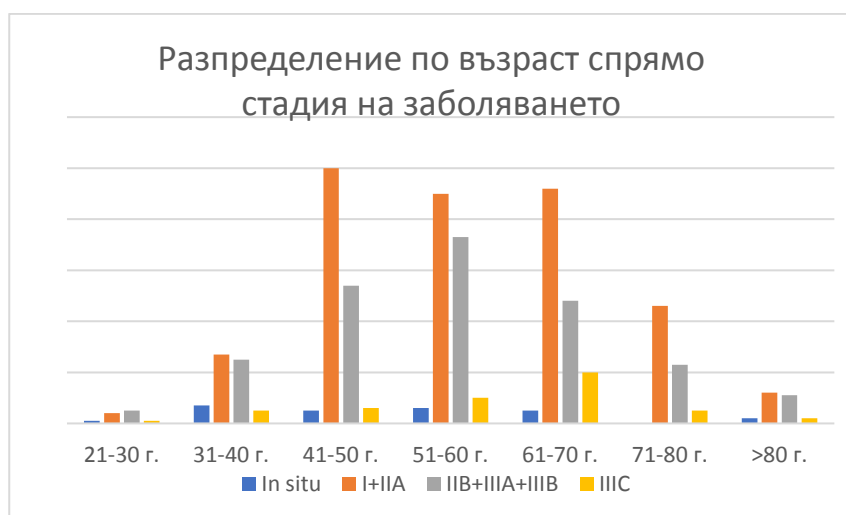
Разпределението на всички болни по възрастови групи е изобразено на фиг. 1.



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

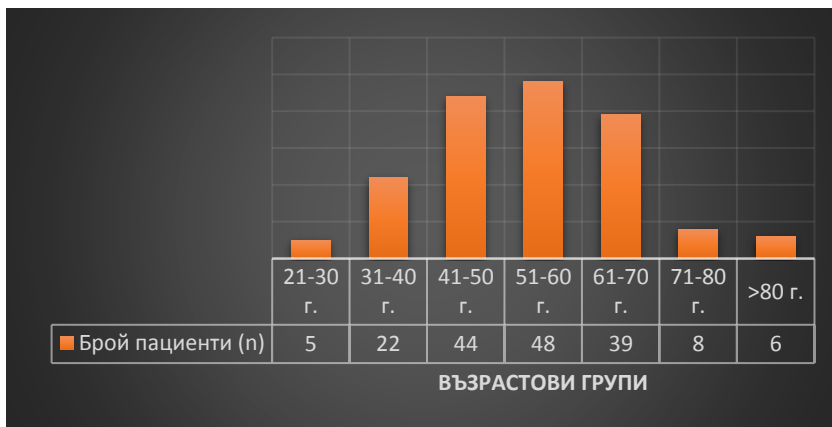
Най-голям е броят на пациентите в групата болни с възрастов интервал 51-60 години – 179 пациенти (26,1%).

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



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

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



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

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

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

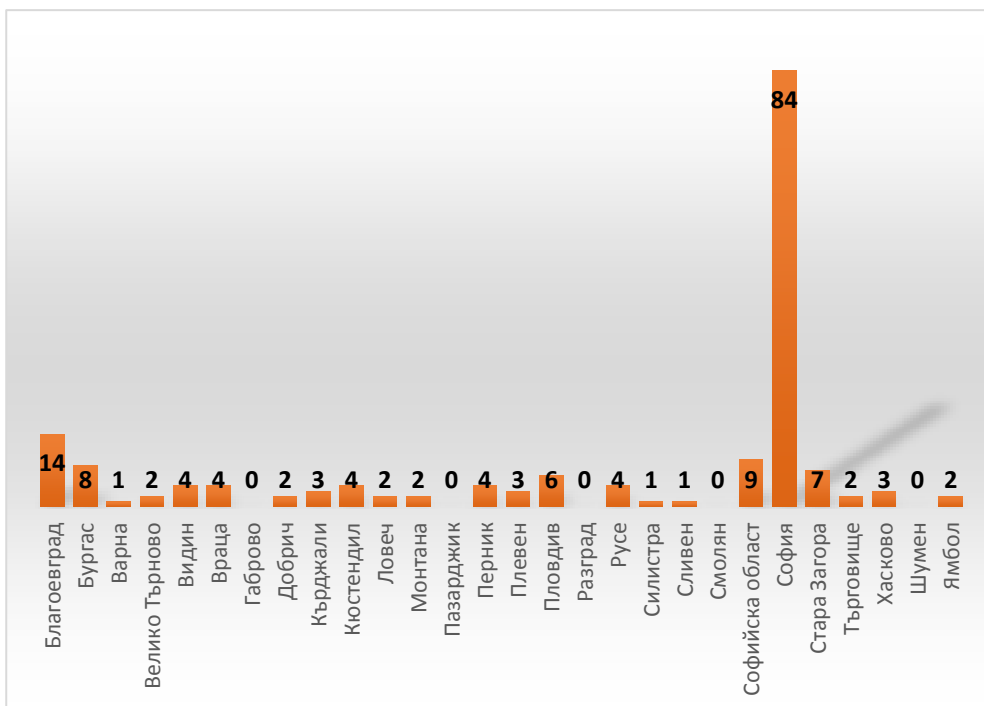
Получените данни за възрастово разпределение на заболяването корелират с цитираните от големи международни проучвания – Neri et al (2015) демонстрират най-голяма честота на заболяването в интервала 40-60 години (37,8 %) с постепенен спад в следващите възрастови интервали и най-малобройно разпределение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

✓ **По населено място**

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



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



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

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

✓ **Професионална заетост и ниво на образование**

Съществуват значителен брой изследвания, в които по-високият социално-икономически статус се асоциира с по-висок риск от заболяемост, което има тясна връзка с нивото на образование и кариерното развитие на жените.

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

Нашите резултати потвърждават данните за висока честота на заболяването при медицинските работници и учителките, публикувани от голям брой проучвания.

От направения анализ може аналогично да се съди и за степента на образование на болните и значително по-многобройното представителство на пациентки, придобили висше образование. Голям брой научни съобщения в литературата по този въпрос постановяват, че нивото на образование се намира в позитивна асоциация с риска от РМЖ. Hussain et al (2007) акцентират върху по-голямата преживяемост при по-високообразованите пациентки. Според нашите наблюдения нивото на образование има решаващо значение по отношение възприемането и вникването в естеството и характера на болестта, необходимостта и вида на назначеното лечение, както и за облигатната роля на редовното проследяване.

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

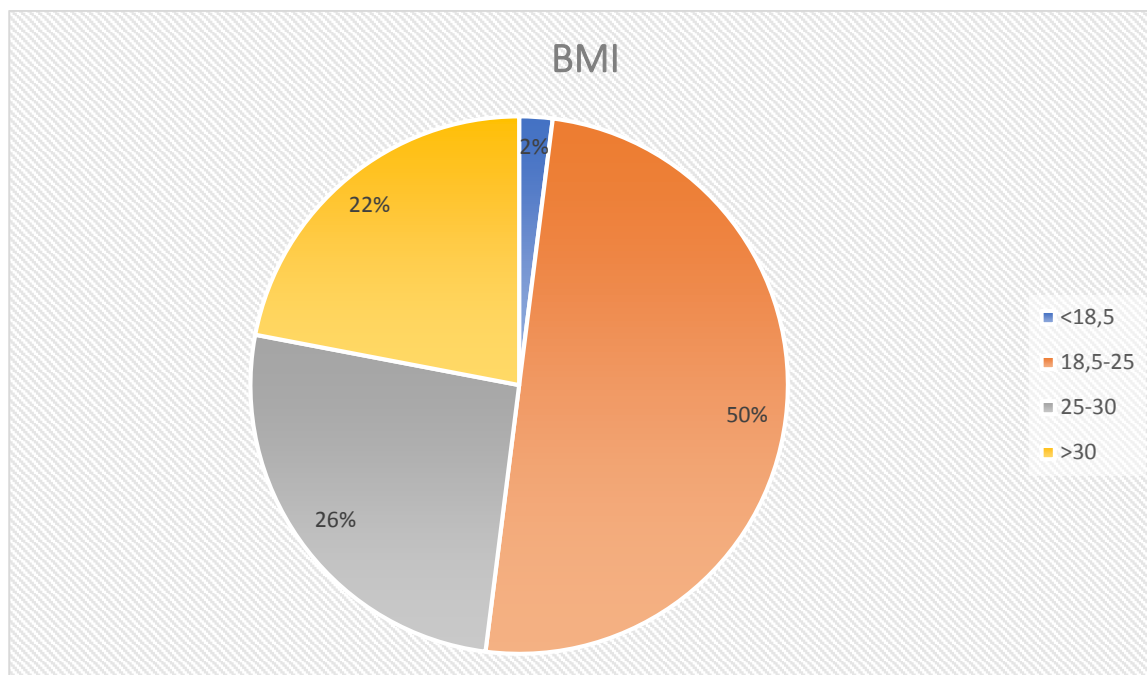
4.2. Клинико-диагностични характеристики

✓ Телесно тегло

Както е известно до момента, многобройни проучвания върху наднорменото тегло и обезитетата са доказали категоричната им връзка с повишения риск от заболяемост от различни форми на злокачествено новообразувание, в т.ч. и РМЖ.

Нашите резултати сочат, че 50 % от жените са с нормално тегло (BMI=18,5-25), 26 % са с наднормено тегло (BMI=25-30), с обезитет са 22 % (BMI>30, най-висок измерен - 49,9) и

само 2 % от пациентките са с поднормено тегло ($BMI < 18,5$, най-нисък измерен – 18,3) – фиг. 6.



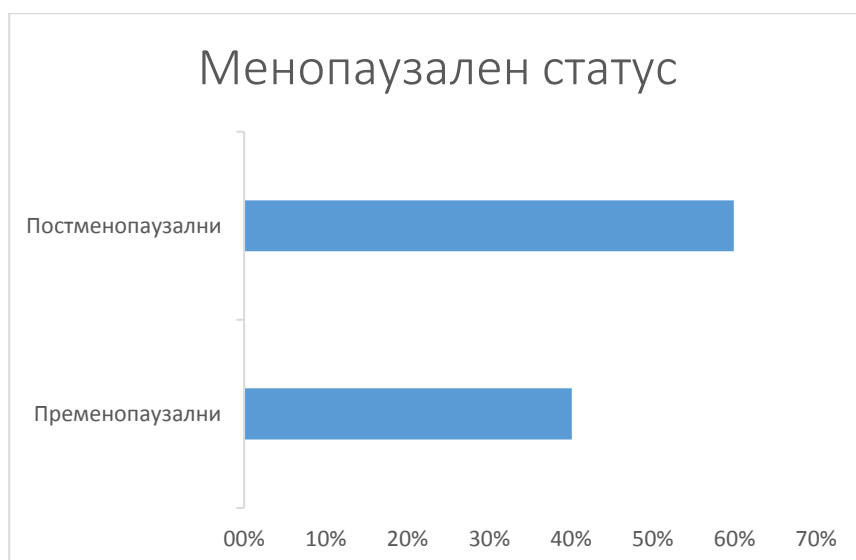
Фиг. 6. Разпределението на болните с МКГ (n=172) по BMI-категории

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

✓ Менопаузален статус

Добре известно е, че наред с големината на тумора, нодалния статус, хистологичния грейд, рецепторния статус, възрастта и менопаузалният статус се счита за подробно проучен прогностичен фактор за общата преживяемост при пациенти с РМЖ.

Към момента на поставяне на диагнозата в изследвания от нас контингент 69 жени са били пременопаузални (40,1%), а при 103 вече е била настъпила менопауза (59,9%), като резултатите потвърждават генералната тенденция за по-големия риск при жените в менопауза в корелация със съобщените от Националния раков регистър статистически данни за увеличаване на заболеваемостта от РМЖ с напредване на възрастта след 35 години и достига своя пик при 65-69 годишните, т.е. в менопаузална възраст. (214,2 на 100 000 жени) фиг. 7.



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

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

Данните ни се доближават до цитираните от Weissenbacher et al (2010) за по-голям брой на болни в постменопаузална възраст – n=150 (52,1%), отколкото в пременопаузална – n=138 (47,9%), следвайки тенденцията на разпределение както при УФКГ. Wolters et al (2013) също получават подобни данни за преобладаване на постменопаузални пациентки в изследваната от тях извадка, но посочват статистически значимия по-висок процент (Pearson χ^2 p<0.001) на пременопаузални болни при МФКГ и МЦКГ в сравнение с УФКГ – респективно 26.6 % и 24.8 % срещу 20.6 %.

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

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

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

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

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

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

✓ **Брой раждания**

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

✓ **Фамилна обремененост**

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

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

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

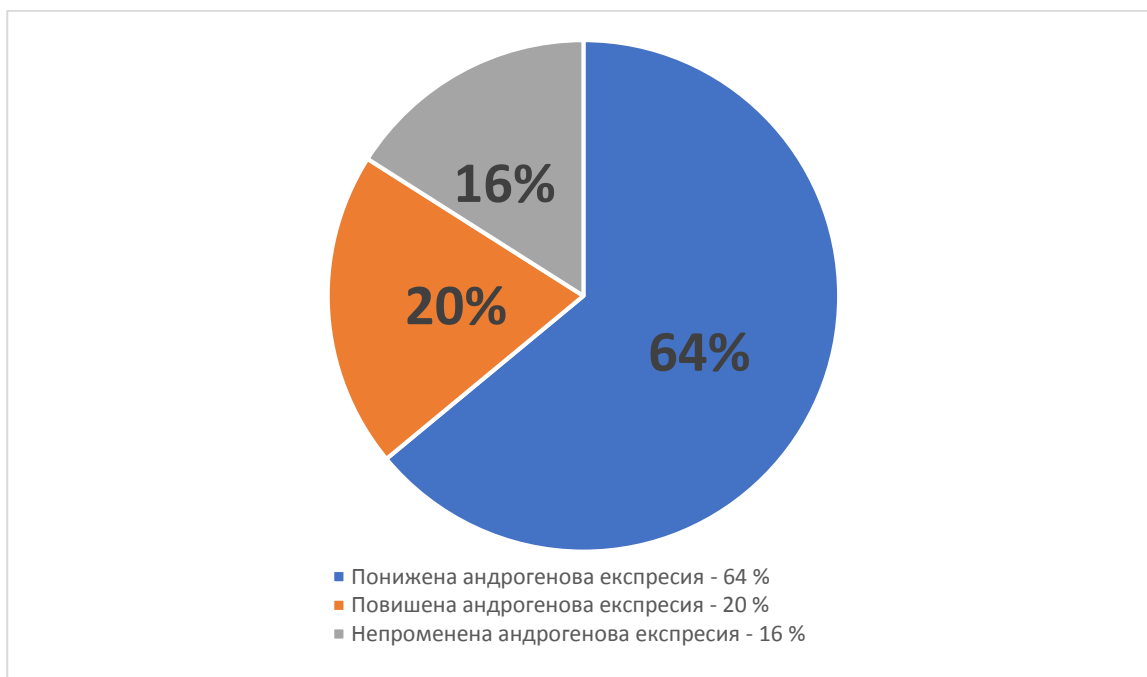
✓ **Нива на туморните маркери СА15-3 и СЕА, измерени предоперативно**

При анализа на стойностите на двата туморни маркера в контингента от болни с МКГ установихме следните средни стойности при предоперативно измерване: 21,03 U/ml за СА15-3 (минимална стойност 1,9 U/ml и максимална - 117,5 U/ml) и 2,27 ng/ml за СЕА (минимална стойност 0,2 ng/ml и максимална – 38,63 ng/ml). Завишение в стойностите на маркерите се регистрира при 9,7% за СА15-3 (при референтни граници до 32,4 U/ml) и при 5,05% за СЕА (при референтни граници до 5 ng/ml). От случаите със завишени стойности на СА15-3 почти половината от болните (46%) са завършили с екзитус, а от тези с увеличение в референтните стойности на СЕА – 40%.

✓ **Експресионен анализ на андрогенова експресия и молекулно-генетичен анализ на Р1К3СА-мутационен статус**

-Анализ на експресията на андрогеновия рецептор

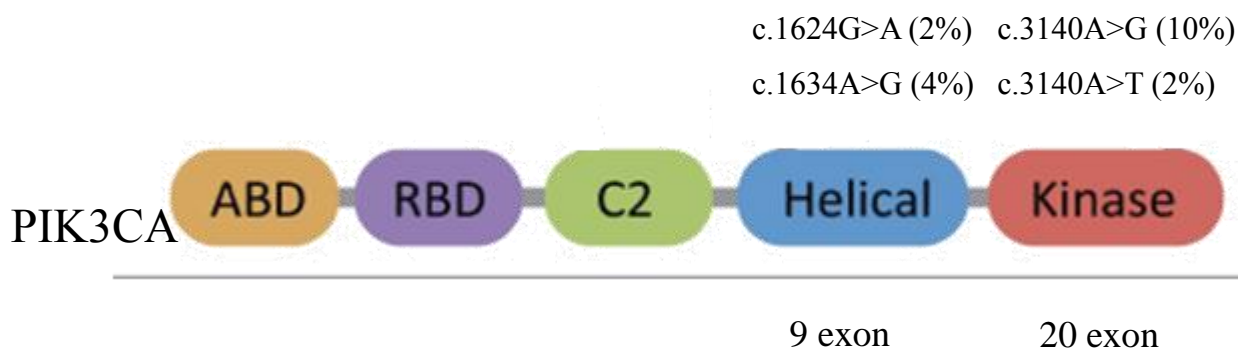
При анализ на андрогеновата експресия върху 25 болни с ТНКГ бе установена променена експресия при 21 (84%) от туморните проби в сравнение със съответстващите им нормални тъкани – фиг. 8. Повишена експресия беше отчетена в 20 % от случаите (n=5), а понижена – в 64 % (n=16). Тези данни се приближават до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



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

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

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



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

Въпреки малобройността на изследваната популация, резултатите от анализа ни се доближават в най-голяма степен до цитираните данни от Saal et al (2005) и Buttitta et al (2006) – 26% и в двете изследвания.

Резултатите ни сочат, че PIK3CA-мутациите не са ексклузивни за специфична субгрупа на карцинома на гърдата, което означава, че те засягат различни сигнални пътища от тези на ER, PR и HER2.

✓ Наличие на синхронен или метакхронен карцином на контралатералната гърда

Към групата на множествените карциноми на гърдата често биват пропускани синхронните и метакхронни тумори в контралатералната гърда.

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

Резултатите от нашия анализ посочват, че метакхронният билатерален КГ преобладава в първата група (n=6), което е в противовес на схващането на Fracchia et al (1992), че мултицентричността се явява рисков фактор за развитие на контралатерален тумор. Данните ни се противопоставят на концепцията, че контралатералната гърда е по-податлива за развитие на друг тумор, когато процесът в другата се дължи на няколко мултицентрични пролиферативни фокуса. Не бива да се подценява ролята на приложената адювантна терапия, която понижава риска от развитие на нов тумор, с което би могло да се обяснят еднаквите резултати в двете групи.

✓ Образни изследвания

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

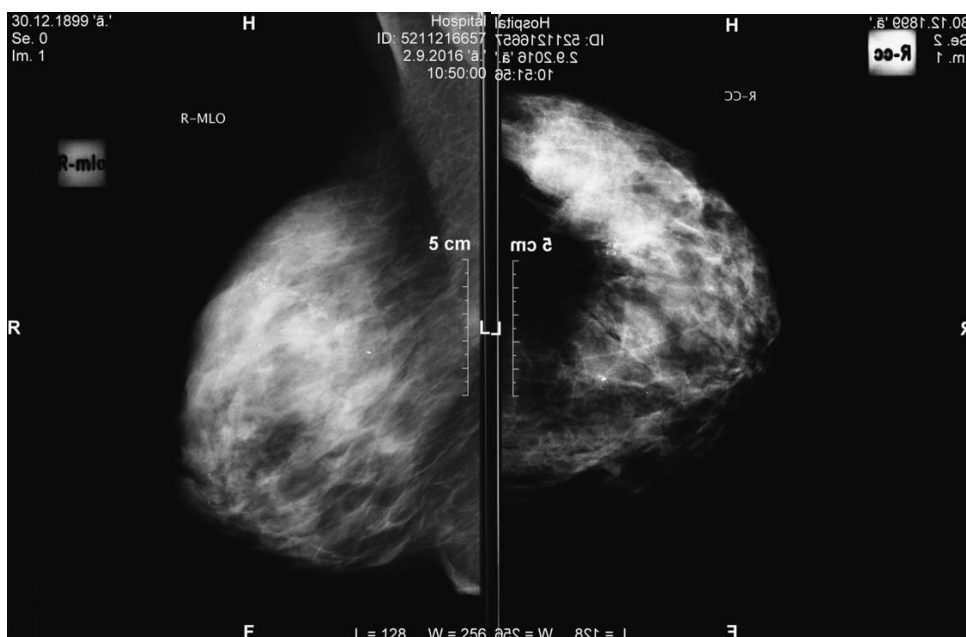
Табл. 2. Разпределение на проведените образни изследвания

Вид образно изследване	N	%
Ехография на млечни жлези	22	12,7
Ехография на млечни жлези и мамография	42	24,4

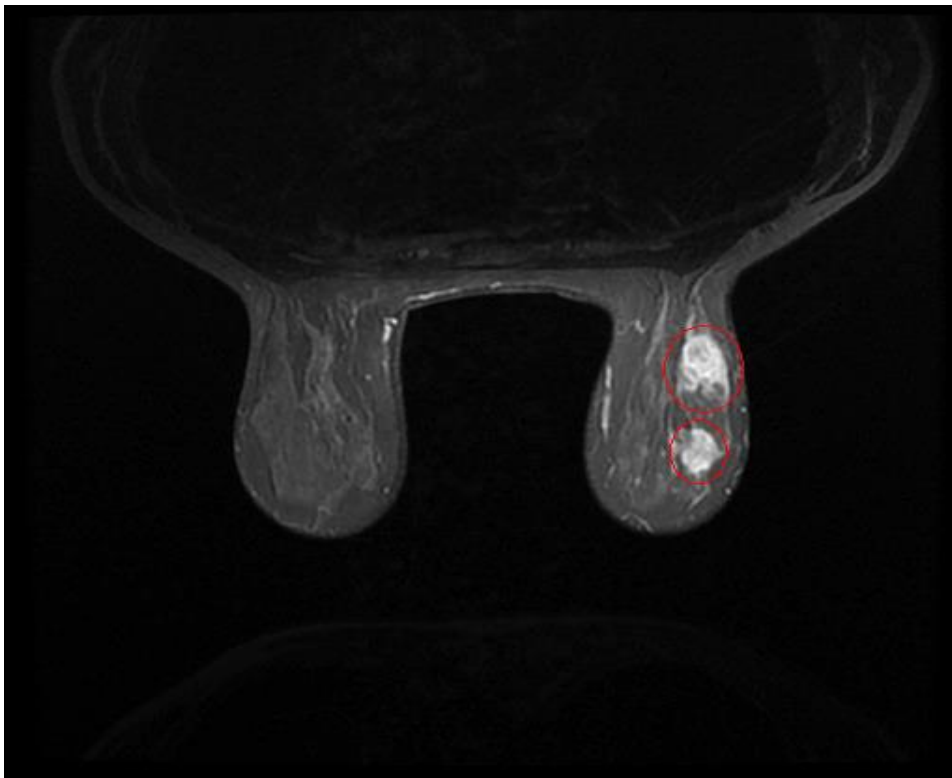
Мамография	11	6,39
Ехография на млечни жлези и ЯМР	29	16,8
Мамография и ЯМР	7	4,06
Ехография на млечни жлези, мамография и ЯМР	17	9,8
Ехография на млечни жлези, мамография и ПЕТ/КТ	10	5,8
Ехография на млечни жлези, мамография и КАТ	5	2,9
Мамография и КТ	4	2,3
Ехография на млечни жлези, мамография, ЯМР и ПЕТ/КТ	8	4,6
Мамография, ЯМР и ПЕТ/КТ	8	4,6
ЯМР и КТ	3	1,7
Ехография на млечни жлези и КТ	6	3,4

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

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



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



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

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

✓ Биопсични изследвания

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

Табл. 3. Брой и разпределение на проведените биопсични изследвания

Биопсични изследвания	N=132	%
Тънкоиглена аспирационна биопсия	20	11,7
Дебелоиглена (tru cut) биопсия	49	28,5

Инцизионна биопсия	5	2,9
Ексцизионна биопсия	98	56,9

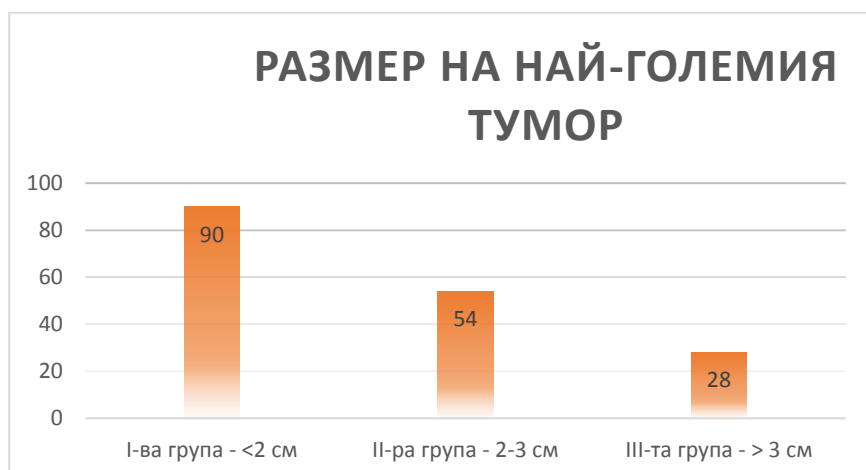
Утвърдените световни практики се състоят в извършването на tru cut биопсия като основен метод и все по-рядкото прибегване до ексцизионна биопсия в хирургично отделение. Високият процент на приложение на последната в нашето проучване (56,9%) свидетелства за пропуск в хирургичната практика за изследвания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

4.3. Хистопатологични характеристики на туморите

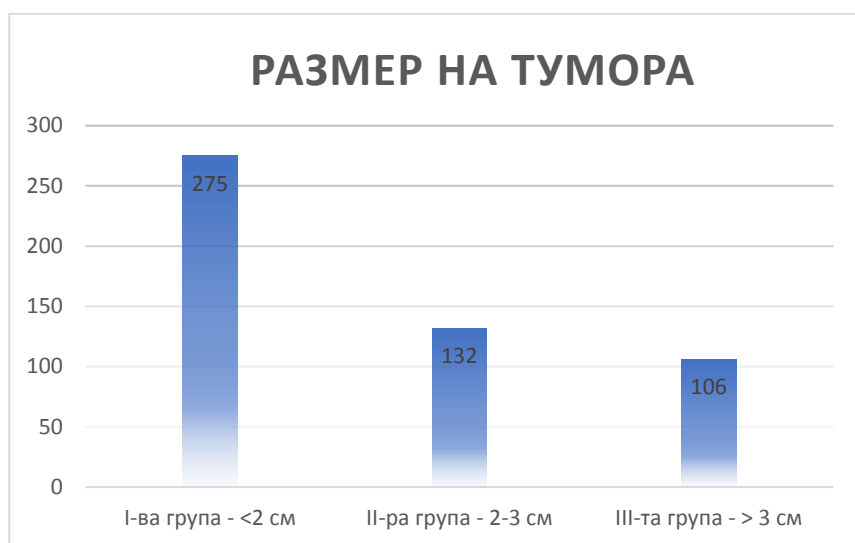
✓ Размер на тумора

Пациентките бяха разделени на 3 групи в зависимост от размера на най-големия тумор в съответствие с изискванията на TNM-класификацията за определяне на T-стадия при множествени карциноми. Групирането придоби следния вид: I-ва група – размер на най-голямата лезия <2 см; II-ра група – размер между 2 и 3 см; III-та група – размер над 3 см.

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



Фиг. 12. Разпределение на болни с МКГ (n=172) въз основа на туморния размер на най-голямата лезия



Фиг. 13. Разпределение на болни с УФКГ (n=513) въз основа на туморния размер

✓ **Брой на лезионните огнища**

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

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

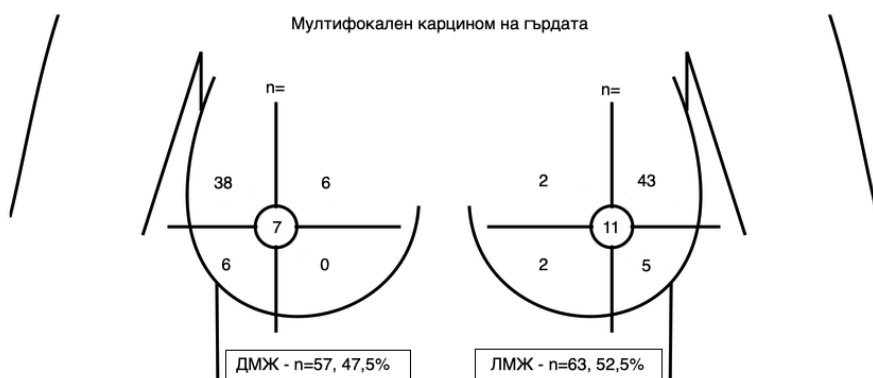
Брой огнища	Брой пациенти
2	75
3	40
4	19
5	9
6	2
7	0
8	1
Неопределен брой	25

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

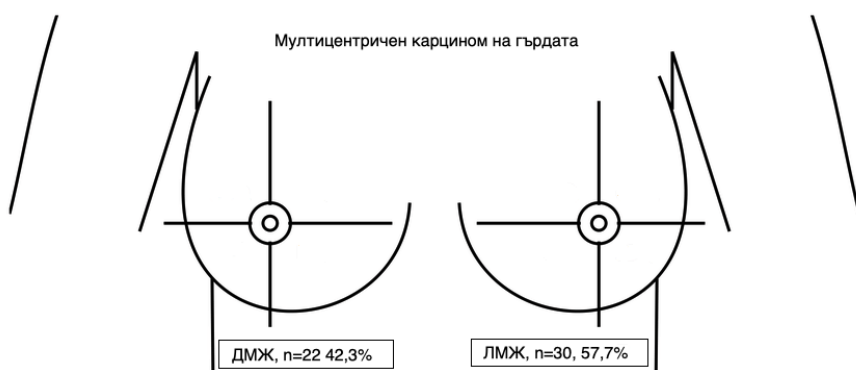
✓ **Локализация на лезиите**

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

Нашият анализ на разпределението на лезиите в засегнатата гърда е в съответствие с описаните тенденции. И в двете групи болни (МКФ - n=120, 69,8% и МЦКГ - n=52, 30,2%) установихме по-висока честота на засягане на лявата гърда – фиг. 14 и фиг. 15.



Фиг. 14. Честота на засягане на лява/дясна млечна жлеза и разпределение на лезиите по квадранти при болни с МФКГ (n=120)



Фиг. 15. Честота на засягане на лява/дясна млечна жлеза при болни с МЦКГ (n=52)

Потвърждават се данните от проучването на Ninkovic et al (2012) за най-голям брой случаи на лезии, локализиращи в горен външен квадрант: n=43 (68,2%) и n=38 (66,7%) респективно за ЛМЖ и ДМЖ. На второ място по честота билатерално се явява централната локализация – n=11 (17,4%) за ЛМЖ и n=7 (12,3%) за ДМЖ. Вляво следва разпределението в долен външен квадрант – n=5 (7,9%) и по равно се локализиращат лезиите във вътрешните квадранти – n=2 (3,2%). Вдясно по равно е разпределението в горен вътрешен и долен външен – n=6 (10,5%), като не се наблюдават случаи на засягане на долен вътрешен квадрант в тази подгрупа – табл. 5.

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

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

✓ **Хистологичен вид**

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

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

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

Хистологичен вид	N	%
Инвазивен дуктален	568	82,9
Инвазивен лобуларен	57	8,3
Дуктален ин ситу	25	3,6
Лобуларен ин ситу	3	0,4
Инфламаторен	8	1,2
Тубуларен	3	0,4
Папиларен	9	1,3
Медуларен	5	0,7
Муцинозен	7	1,0
Общо	685	100,0

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

Хистологичен вид	N	%
Инвазивен дуктален	130	75,6

Инвазивен лобуларен	23	13,4
Дуктален ин ситу	11	6,4
Инфламаторен	2	1,1
Папиларен	4	2,3
Медуларен	1	0,6
Муцинозен	1	0,6
Общо	172	100,0

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

В анализираният случаи от нас се установиха 10 (5,8%) с различна хистологична характеристика между първичното туморно огнище и допълнителните фокуси. Във всички случаи първичният тумор беше определен като „инвазивен дуктален карцином“. Случаите на хетерогенност включваха 3 болни с инвазивен лобуларен карцином в изследваните допълнително лезии, 2 с папиларен, 2 с муцинозен, 1 с тубуларен, 1 с колоиден и 1 случай с тотално хистологично различие между изследваните огнища – диагностицирани бяха инвазивен дуктален карцином, инвазивен лобуларен и папиларен. В наличната медицинска литература не открихме описан случай на абсолютна хистологична хетерогенност между всички карциномни фокуси.

✓ **Степен на диференциация**

Степента на диференциация на тумора носи прогностична информация за очакваната ОП независимо от големината на тумора и засягането на лимфни възли.

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

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

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

Според съвременните клиничкопатоморфологични изисквания и стандарти за диагностика, определяне прогноза и избор на терапевтичен подход при РМЖ от първостепенно значение е оценка на туморния рецепторен статус.

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

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

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

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

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

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

Формираните вътрешни молекулярни подтипове се разпределят както следва: с най-голяма честота – 46,5% (n=80) е луминалният А подтип, следван от луминалният В – 30,3%

(n=52), HER2-позитивния – 12,2% (n=21) и най-малобройна е групата на тройно негативните карциноми – 11% (n=19). Оказва се, че хормон рецепторният статус при МКГ до голяма степен следва тенденцията на разпределение както при УФКГ. Последното е показано в табл. 10.

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

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

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

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

Фенотип	N	%
Подобен на луминален А	261	50,8
Подобен на луминален В	143	27,8
HER2-позитивен (нелуминален)	42	8,2
Тройно негативен карцином с фенотип на базални/миоепителни клетки	67	13

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

✓ Стадий

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

- Подгрупа I – пациенти с ин ситу карцином (дуктален, лобуларен и болест на Пейджет) – общо 28 случая (4%) с 11 представители от групата на МКГ и 17 от УФКГ.
- Подгрупа II – пациенти с раннодиагностициран РМЖ, стадирани като I-ви и IIА стадий – общо 368 случая (54%) или най-многобройната подгрупа. В нея вземат участие 71 пациентки с МКГ и 297 с УФКГ.
- Подгрупа III – включва случаи с напреднал стадий - IIВ, IIIА и IIIВ – общо 240 (35%) – 72 с МКГ и 168 с УФКГ.
- Подгрупа IV – тук попадат пациенти отново с напреднал стадий - IIIС – 49 случая (7%), 18 от групата на мултиплените и 31 от останалите.

Няма случаи на неуточнен стадий сред изследваните болни, с което се различаваме от съобщените 5,1% на неидентифициран стадий в национален мащаб, 0,2% от Гаврилов и съавт. (2018) и 0,1% от В. Митова и съавт. (2018).

Разпределението на всички болни (n=685) по стадий е демонстрирано на фиг. 16.



Фиг. 16. Стадийно разпределение на всички болни (n=685)

За групата на жени с МКГ (n=172) разпределението е дадено на фиг. 17.



Фиг. 17. Стадийно разпределение на болни с МКГ (n=172)

Таблица 13 показва разпределението по стадий спрямо възрастта.

Табл. 13. Стадийно разпределение на пациентите спрямо възрастта

Възрастови групи		Групиране по стадий				Общо	p
		is	I + IIA	IIB + IIIA + IIIB	IIIC		
21-30	N	1	4	5	1	11	0,015
	%	3,8%	1,1%	2,1%	2,0%	1,6%	
31-40	N	7	27	25	5	64	
	%	26,9%	7,3%	10,5%	10,2%	9,3%	
41-50	N	5	100	54	6	165	
	%	19,2%	27,0%	22,6%	12,2%	24,1%	
51-60	N	6	90	73	10	179	
	%	23,1%	24,3%	30,5%	20,4%	26,1%	
61-70	N	5	92	48	20	165	
	%	19,2%	24,8%	20,1%	40,8%	24,1%	
71-80	N	0	46	23	5	74	
	%	0,0%	12,4%	9,6%	10,2%	10,8%	
80+	N	2	12	11	2	27	
	%	7,7%	3,2%	4,6%	4,1%	3,9%	
Общо	N	26	371	239	49	685	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

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

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

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

		МКГ, $n=172$ (%)	УФКГ, $n=513$ (%)
Възраст	<i>21-30</i>	5 (45,5)	6 (54,5)
	<i>31-40</i>	22 (34,4)	42 (65,6)
	<i>41-50</i>	44 (26,7)	121 (73,3)
	<i>51-60</i>	48 (26,9)	131 (73,1)
	<i>61-70</i>	39 (23,6)	126 (76,4)
	<i>71-80</i>	8 (10,8)	66 (89,2)
	<i>>80</i>	6 (22,2)	21 (77,8)
Менопаузален статус	<i>Пременопаузални</i>	69 (29)	169 (71)
	<i>Постменопаузални</i>	103 (23)	344 (77)
Хистологичен вид	<i>Инвазивен дуктален</i>	130 (22,9)	438 (77,1)
	<i>Инвазивен лобуларен</i>	23 (40,4)	34 (59,6)
	<i>Дуктален in situ</i>	11 (44)	14 (56)
	<i>Лобуларен in situ</i>	0 (0)	3 (100)
	<i>Инфламаторен</i>	2 (25)	6 (75)
	<i>Тубуларен</i>	0 (0)	3 (100)
	<i>Папиларен</i>	4 (44,4)	5 (55,6)
	<i>Медуларен</i>	1 (20)	4 (80)
	<i>Муцинозен</i>	1 (14,3)	6 (85,7)
	Туморен размер	<i><2 см</i>	90 (24,7)
<i>2-3 см</i>		54 (29)	132 (71)
<i>>3 см</i>		28 (20,9)	106 (79,1)

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

4.4. Проведени лечебни методи

4.4.1. Хирургично лечение

4.4.1.1. Брой и разпределение според вида на извършените оперативни интервенции

Общият брой първични операции за период от десет години (месец март 2009 г. – месец март 2019 г.), извършени в Клиниката по Хирургия към УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ на всички изследвани болни (n=685), се подразделя на 333 ОСО (294 за УФКГ и 39 за МКГ) и 352 мастектомии (219 за УФКГ и 133 за МКГ).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.4.1.2. Постоперативни усложнения

➤ Интраоперативни усложнения

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

индицирани случаи. Не е регистриран нито един случай с летален изход по време на болничния престой, т.е. ранният следоперативен морталитет се равнява на 0 %.

➤ **Ранни постоперативни компликации:**

Усложнения в ранния постоперативен период са установени при 12 болни (6,9%): манифестно кървене от дренажите в ранния период след операцията, наложило ревизия в операционна зала – 2 болни (1,16%), сером в аксилата след аксиларна лимфна дисекция, персистиращ повече от 10 дни след операцията – 8 болни (4,65%), супурация на оперативната рана – 5/6 следоперативен ден, наложило преждевременно сваляне на част от конците, локална обработка на раната с допълнително дрениране и провеждане на антибиотична терапия – 2 болни (1,16%)

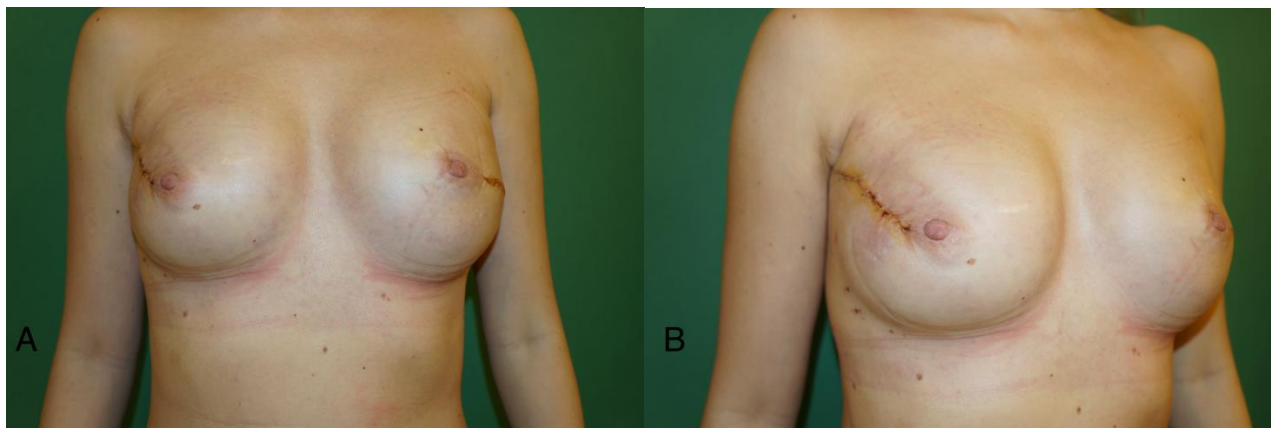
➤ **Късни следоперативни усложнения са наблюдавани при 6 пациентки (3,4%):**

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

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

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

- отличен козметичен ефект – 23 болни (46,9%) (Фиг. 18А,В,С и фиг. 19С,Д);
- добър козметичен ефект – 15 болни (30,6%) (Фиг. 20);
- задоволителен козметичен ефект – 7 болни (14,3%);
- лош козметичен ефект – 4 болни (8,16%).





Фиг. 18А,В,С. Пациентка на 45 г. с МЦКГ на дясна гърда и отличен козметичен ефект след субкутанна мастектомия с едновременно протезиране двустранно (З.Г.Г., И.З.14995/22.08.2018)



Фиг. 19А,В. Пациентка на 28 г. с МЦКГ на лява гърда след мастектомия (С.П.С., И.З.6413/10.04.2017); С,Д. Отличен козметичен ефект след отложена реконструктивна операция след завършване на терапията

4.4.2. Комплексна терапия

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

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

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

	%	1,2%	1,1%	9,5%
Без	N	3	8	11
	%	1,7%	1,5%	1,6%
Общо	N	172	513	685
	%	100,0%	100,0%	100,0%

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

4.5. Показатели за преживяемост

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

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

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

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

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

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

	Mean	SE	95% CI
--	------	----	--------

Общо	9,40	0,10	9,20	9,61
-------------	------	------	------	------

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В таблица 22 са посочени резултатите от различни източници, извършили анализи върху 5-годишната преживяемост при хетерогенни популации от болни с карцином на гърдата.

Табл. 22. Петгодишна обща преживяемост

Източник	Година	5-годишна обща преживяемост
Sant	1998	73%
Boyd	1999	75,5%
Coleman	2003	80%
XQ	2003	84,9%
Sant	2004	79%
De Angelis	2014	82,8%

Sant	2015	83,8%
Allemani	2015	85%
Cocciolone	2017	82,5%
З. Валерианова	2017	72,6%
С. Николов	2018	72,4%
Poloquin	2018	85,5%
Abbema	2019	93,1%
Ahn	2019	93,8%
National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER)	2019	89,9%
Makdissi	2019	89,9%
Ушева	2020	92,4%

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

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

- Обща преживяемост

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

Обобщените резултати са представени на Табл. 23.

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

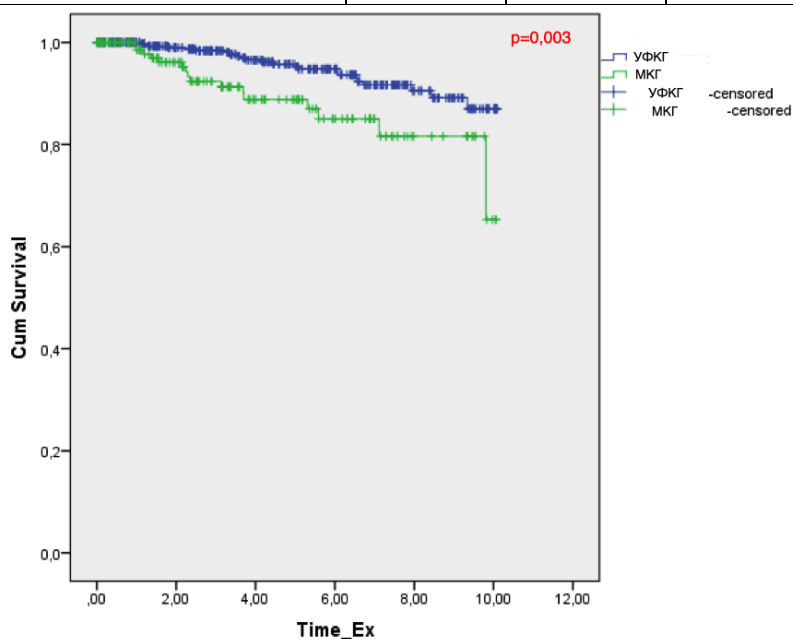
Група	Период	Обща преживяемост	Преживяемост, свободна от далечно метастазиране	Преживяемост, свободна от локален рецидив
Множествени	5-годишна	85,1%	81,3%	92,1%

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

Средното време на ОП се равнява на 8,88 години (с 95% CI от 8,34 до 9,42 години) за изследваната група в сравнение с 9,56 години (с 95% CI от 9,35 до 9,76 години) за контролната. (фиг.20 и табл. 24)

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

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



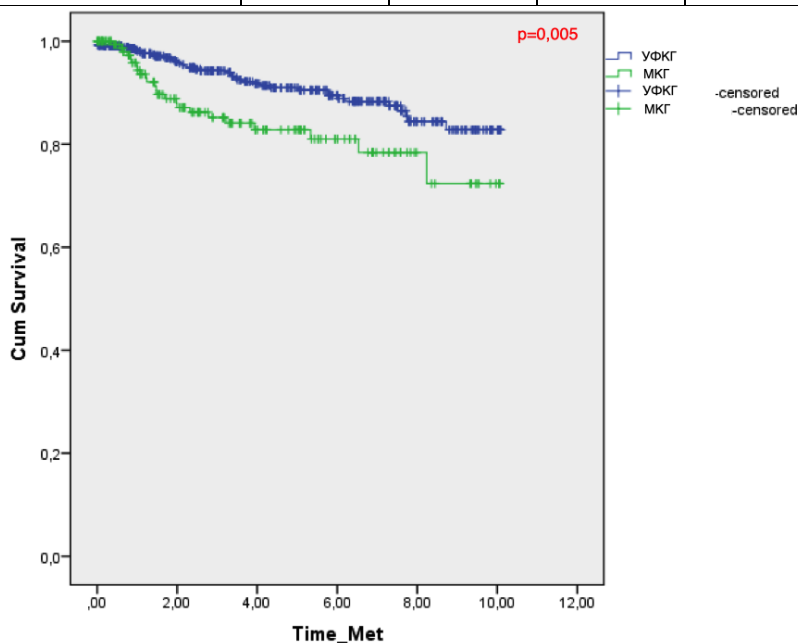
Фиг.20. Обща преживяемост за болни с МКГ (n=172) и УФКГ (n=513), p=0,003

- Преживяемост, свободна от далечно метастазиране

Преживелите пациенти без метастази в рамките на 5 и 10 години са с по-нисък относителен дял в изследваната от нас групата с МКГ (n=172) – съответно 81,3% и 72,1% срещу 89,3% и 83% за контролната (n=513). Средното време на преживяемост, свободна от далечно метастазиране е 8,33 години (с 95% CI от 7,77 до 8,96 години) за болните с мултипли тумори в сравнение с 9,14 години за тези с уницентрични (с 95% CI от 8,87 до 9,41 години) – табл. 25.

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

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



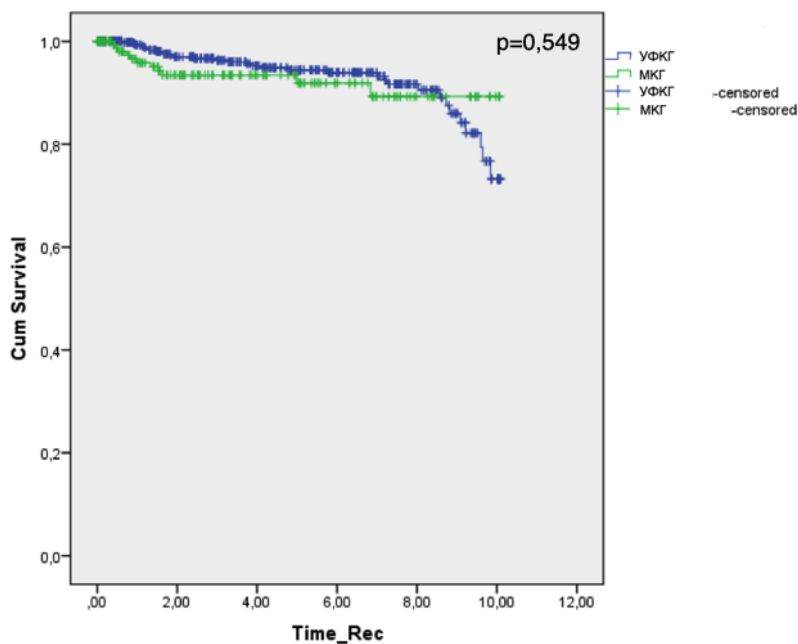
Фиг.21. Преживяемост, свободна от далечно метастазиране за болни – с МКГ (n=172) и УФКГ (n=513), p=0,005

- Преживяемост, свободна от локален рецидив

Болните, преживели 5 години без локален рецидив, са 92,1% от групата на МКГ (n=172) и 94% от групата на УФКГ (n=513). Стойностите изненадващо се обръщат в полза на изучаваната група на 10 година от проследяването –89,6 срещу 73,7% - табл. 26 и фиг.22.

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

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



Фиг.22. Средно време на преживяемост, свободна от локален рецидив за болни с МКГ (n=172) и УФКГ (n=513), p=0,549

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

Резултатите ни за групата на УФКГ (n=513) за 5 и 10-годишна преживяемост демонстрират пълно съвпадение с тези на Vlastos et al (2000) – 92% на 5-тата година и 84% на 10-тата. Почти абсолютно сходство се наблюдава и с резултатите от най-многочисления анализ върху 25 230 пациентки на Yerushalmi et al (2008) за 5 и 10-годишна ОП при жени с МКГ – съответно 85,4% и 68,4%.

По отношение на групата с МКГ (n=172) резултатите ни за 5-годишна ОП са най-близки до тези на Oh et al (2006), докладвали стойност 86% и са сходни до съобщените от Ustaalioglu et al (2012) за 5-годишна преживяемост – 94,5% за УФКГ и 90,2% за МКГ. Резултатите за средното време на ОП при болни с уницентричен карцином се доближават до съобщената от Boros et al (2015) стойност от 10,5 години. Те обаче изчисляват далеч по-ниска средна 5-годишна преживяемост за групата на множествените тумори – 6,5 години. Близки са стойностите на получените от нас резултати, касаещи 5-годишната преживяемост без метастази и рецидив в двете групи с тези на Cabioglu et al (2009). Те откриват статистически значима разлика за преживяемостта, свободна от метастази между УФКГ и МКГ (95% срещу 83%, p=0,003). Колективът не открива сигнификантна разлика по отношение на втория показател – 96% преживяемост без локален рецидив за УФКГ и 97% за МКГ, p=0.84

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

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

4.5.3.1. Показатели на преживяемост при извършена мастектомия

В публикуваните резултати от водещи популационни проучвания, съпоставящи групите на пациенти с МКГ и УФКГ, на които е извършена мастектомия, не откриват сигнификантни разлики в показателите за преживяемост.

- Обща преживяемост

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

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

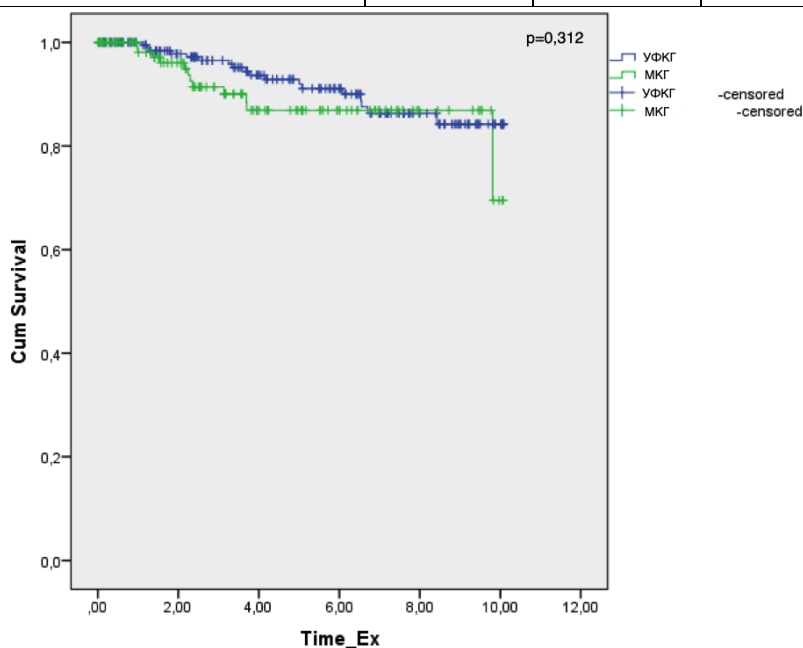
Табл. 27. Относителен дял на подгрупите болни с МКГ (n=133) и УФКГ (n=219) с обща преживяемост, преживяемост, свободна от далечно метастазиране и преживяемост, свободна от локален рецидив с извършена мастектомия– 5 и 10 г.

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

Изчисленото средно време на ОП за пациентките с множествен РМЖ (n=133), при които е осъществена мастектомия, е 9,01 години (95% СІ от 8,91 до 9,62 години). За сравнение при болните с УФКГ (n=219) то се равнява на 9,26 години с (95% СІ от 8,91 до 9,62 години). Резултатите са представени на табл. 28. и фиг.23.

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

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



Фиг.23. Обща преживяемост на подгрупите болни с мастектомия– с МКГ (n=133) и УФКГ (n=219), p=0,312

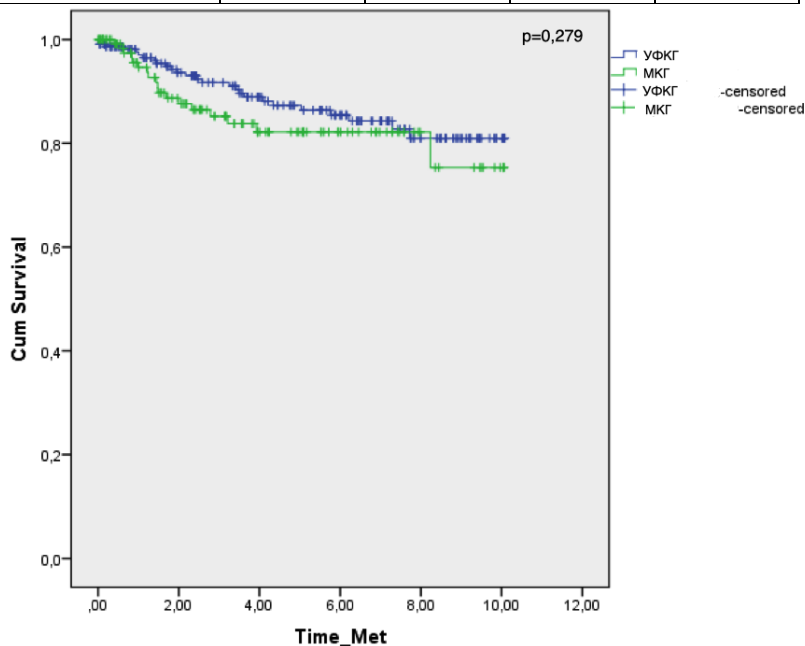
- Преживяемост, свободна от далечно метастазиране

Петгодишната преживяемост до появата на метастази е 82,4% за жени с МКГ (n=133) в сравнение с 85,2% за тези с УФКГ (n=219). Десетгодишната преживяемост без метастази съответно е 74,9% срещу 80,8%. Средният период на времето, свободно от далечно метастазиране при болни от изследваната група (n=133) е 8,46 години (с 95 CI от 7,78 до 9,13) в съпоставка с 8,86 години (с 95 CI от 8,43 до 9,30) за контролната група (n=219) – табл. 29 и фиг.24.

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

Група	Mean	SE	95% C I	
Множествени (n=133)	8,46	0,34	7,78	9,13

Унифокални (n=219)	8,86	0,22	8,43	9,30
-------------------------------	------	------	------	------



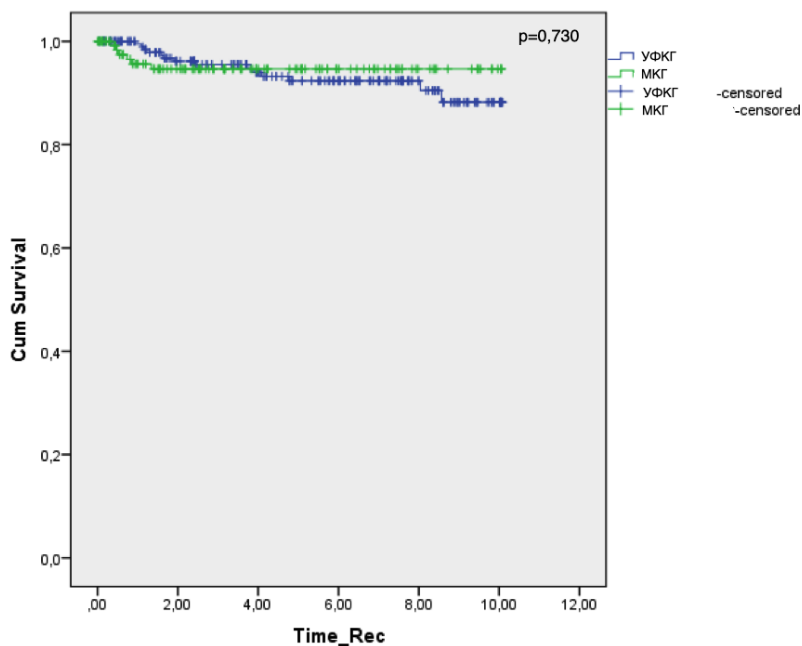
Фиг.24. Преживяемост, свободна от далечно метастазиране на подгрупите болни с мастектомия– с МКГ (n=133) и УФКГ (n=219), p=0,279

- Преживяемост, свободна от локален рецидив

Преживяемостта без локален рецидив показва по-голям процент за групата на пациентки с МКГ (n=133) както за 5, така и за 10-годишен период на проследяване от тази на пациентките с УФКГ (n=219). До 5-тата година времето, свободно от локален рецидив е 94,8% в групата на болни с множествен тумор (n=133) и 92,4% в групата на тези с единичен (n=219). До 10-тата година тенденцията отново се запазва – 94,8% за мултиплените карциноми и 87,9% за единичните. Средното време на преживяемост, свободна от рецидив е 9,56 за болни с МКГ (n=133) (с 95% CI от 9,17 до 9,95) и 9,44 години за тези с УФКГ (n=219) (с 95 CI от 9,11 до 9,76). Резултатите са дадени на табл. 30 и фиг.25.

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

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



Фиг.25. Преживяемост, свободна от локален рецидив на подгрупите болни с мастектомия – с МКГ (n=133) и УФКГ (n=219), p=0,730

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

Нашите данни са сходни с резултатите на Nos et al (1999), публикували стойности за 5 и 10-годишна преживяемост на пациентки с МКГ, при които е била извършена мастектомия – 89% и 65%. и с тези на Fowble et al (1993), които заключват, че пациенти с извършена мастектомия имат сходни нива на локорегионален рецидив при двете групи карциноми за 4-годишен период на проследяване.

4.5.3.2 Резултати и анализ в подгрупите на пациенти с МКГ

Големият дебат в медицинската общност по темата за третирането на множествените карциноми на млечната жлеза се корени във въпроса за сигурността и надеждността на ОСО като хирургичен подход. Основен акцент се поставя върху високите нива на рецидив.

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

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

- Преживяемост според стадия на заболяването

За периода на проследяване от 10 години в подгрупата болни с МКГ, беше осъществена

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

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

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

Стадийното разпределение на болните е представено на табл. 32.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Преживяемост според стадия на заболяването

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

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

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

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

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

Стадий	Починали болни (n=13)	Болни с далечни метастази	Болни с рецидив (n=6)

		(n=18)	
In situ (n=4)	0	0	0
I, IIА (n=47)	1 (2,1%)	1 (2,1%)	1 (2,1%)
IIВ, IIIА,В,С (n=83)	12 (14,4%)	17 (20,4%)	5 (6%)

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

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

4.5.3.3. Сравнителен анализ с подгрупите на УФКГ

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

- Преживяемост според стадия на заболяването

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

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

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

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

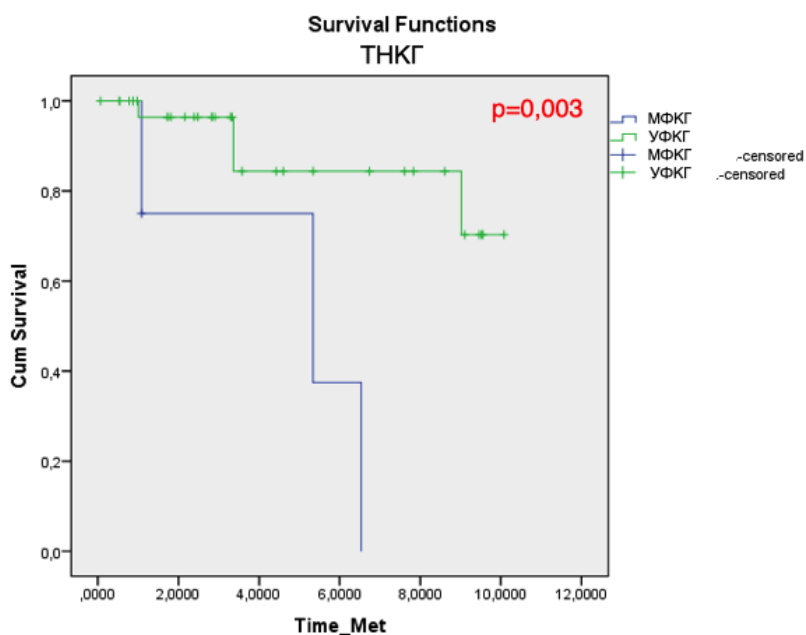
Табл. 37. Стадийно разпределение на болните с УФКГ и извършена ОСО (n=294)

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

Резултатите сочат, че смъртността в групата на болни с УФКГ и извършена ОСО в комбинация със задължителна радиотерапия (интраоперативна или адювантна) е 1,7% за десетгодишния период на проследяване, което извежда тези болни на челна позиция по отношение на преживяемостта им – 98,3% независимо от стадия на болестта. От 6 случая на смъртност 5 се дължат на онкологичното заболяване. От тези 5 летални случая само един е случай на болна в стадий – ПА. Това означава, че при 242 болни с УФКГ в начален стадий на болестта до IIВ приложението на ОСО като оперативен подход съвместно с други терапевтични модалности, задължително от които е лъчелечението, се наблюдава 100% 10-годишна преживяемост. За разлика от групата на болни с МКГ и ОСО в тази група най-висока е честотата на луминалният тип А карцином сред смъртните случаи.

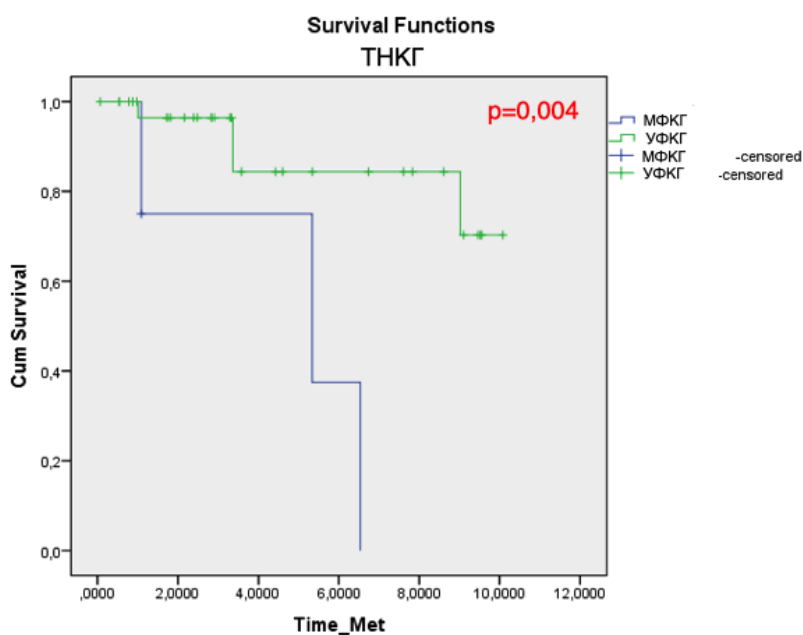
При съпоставяне на двете популации болни, при които оперативният избор е бил извършването на ОСО, като рисков фактор се откроява тройно негативният карцином сред смъртните случаи при пациентки с мултиплен карцином. Влиянието му като добре известен неблагоприятен прогностичен фактор се потенцира от комбинацията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

Нашите резултати доказват статистическата прогностична значимост на този фактор върху общата преживяемост при болни с МФКГ, при които е извършена операция, запазваща гърдата. ($p=0,003$) – фиг. 26.



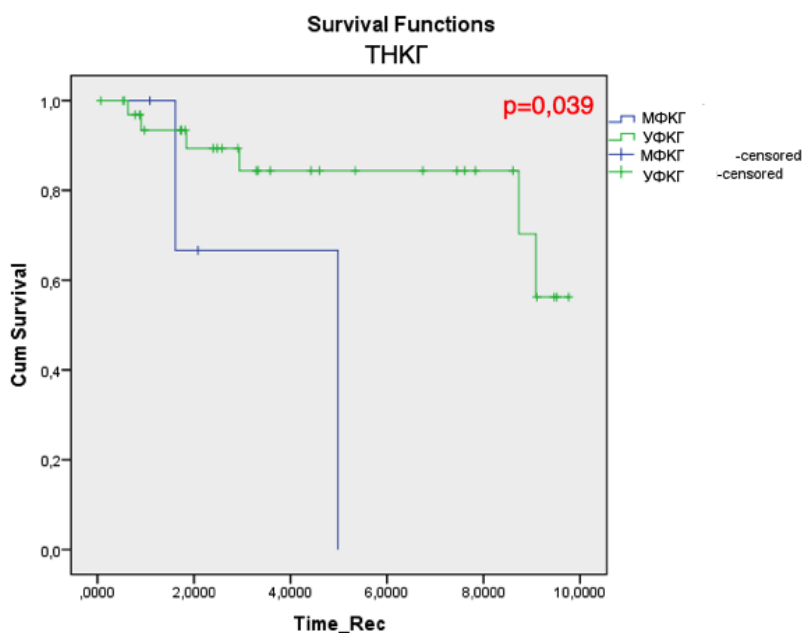
Фиг.26. Обща преживяемост при пациенти с ОСО от двете групи болни с ТНKG (n=39), p=0,003)

При направения анализ и сравнение между двете групи болни с ОСО и тройно негативен карцином се оказва, че те сигнификантно се отличават и по преживяемост, свободна от далечно метастазиране ($p=0,004$) – фиг.27.



Фиг. 27. Преживяемост, свободна от далечно метастазиране при пациенти с ОСО от двете групи и тройно негативен карцином (n=39), p=0,004

Открива се сигнификантна разлика между двете групи с болни с тройно негативен карцином и ОСО по отношение на третия показател - времето, свободно от локален рецидив. ($p=0,039$) – фиг.28.



Фиг. 28. Преживяемост, свободна от локален рецидив при пациенти с ОСО от двете групи и тройно негативен карцином (n=39), p=0,039

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

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

- Преживяемост според стадия на заболяването

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

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

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

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

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

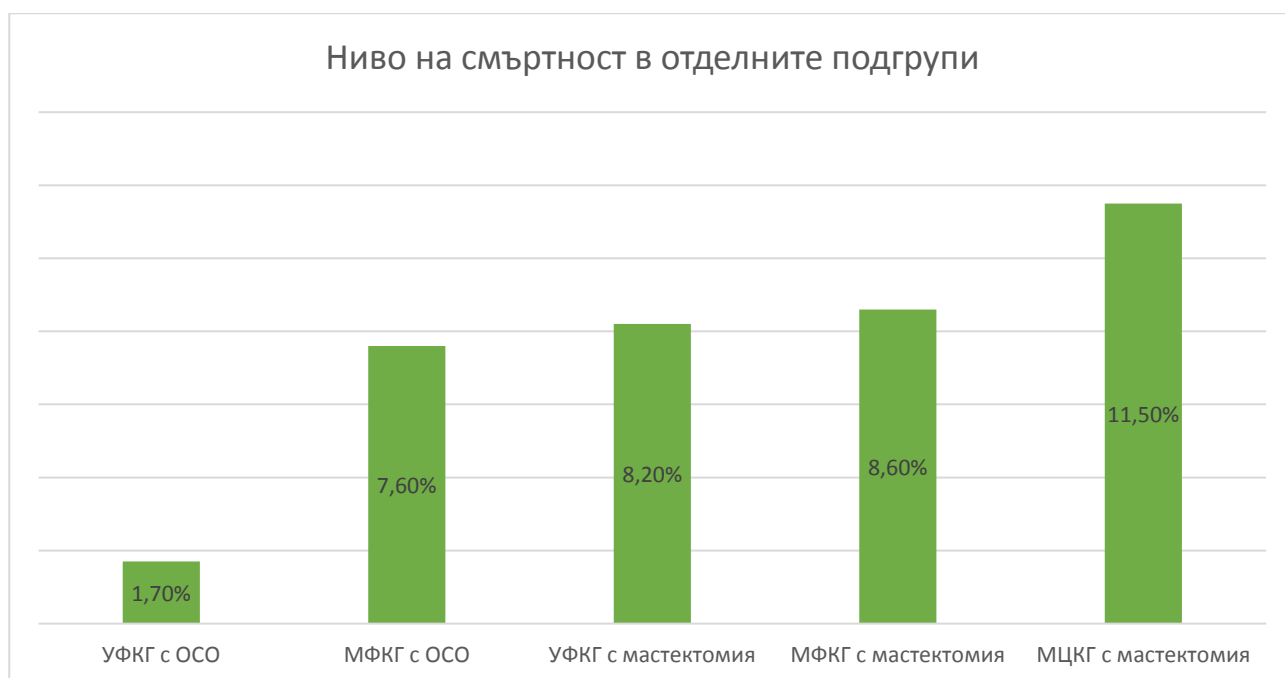
Стадий	Починали болни (n=18)	Болни с далечни метастази (n=26)	Болни с рецидив (n=14)
In situ (n=0)	0	0	0
I, ПА (n=71)	4 (5,6%)	5 (7%)	0
IIВ, IIIА,В,С (n=148)	14 (9,45%)	21 (14,1%)	14 (9,4%)

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

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

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

След сравнение на получените резултати установихме, че пациенти с най-благоприятна прогноза са тези с УФКГ, на които е извършена ОСО, следвани от тези с МФКГ с операции, запазващи гърдата. След тях се нареждат жени с УФКГ с осъществена мастектомия и тези с МФКГ и мастектомия и на последно място са болни с МЦКГ, при които е направена мастектомия. (фиг.29)



Фиг. 29. Сравнение в нивата на смъртност при всички болни (n=685)

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

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

- Обща преживяемост

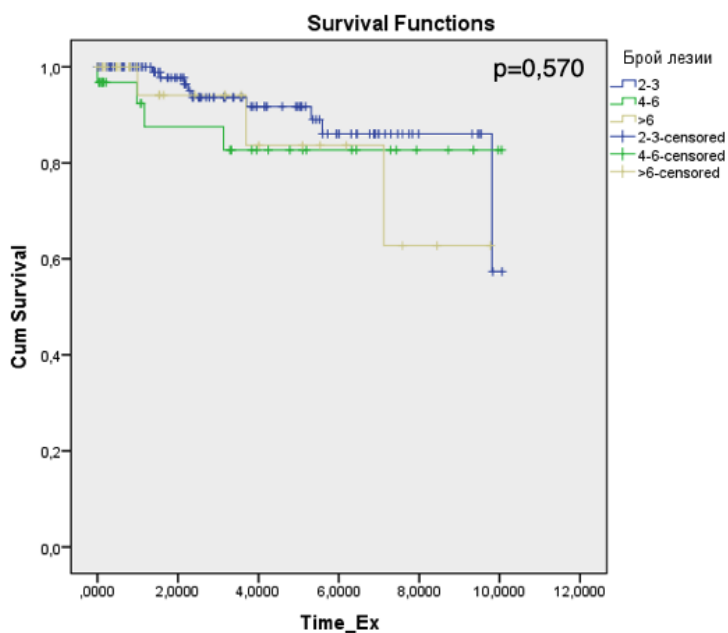
При изследване на влиянието на броя на лезиите върху прогнозата на болни с МКГ установихме, че пациентите с повече огнища имат по-кратък среден период на ОП без това да е статистически значимо. ($p=0,570$)

Анализираните от нас болни с 2-3 фокуса имат най-дълго средно време на ОП – 9,09 години (с 95% CI от 8,50 до 9,68 години), следвани от тези с 4 до 6 лезии – 8,56 години (с 95% CI от 7,21 до 9,91 години). Най-малко е средното време на преживяемост при болни с над 6 огнища – 8,06 години (с 95% CI от 6,42 до 9,70 години)

Резултатите са посочени на табл. 41 и фиг.30.

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

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



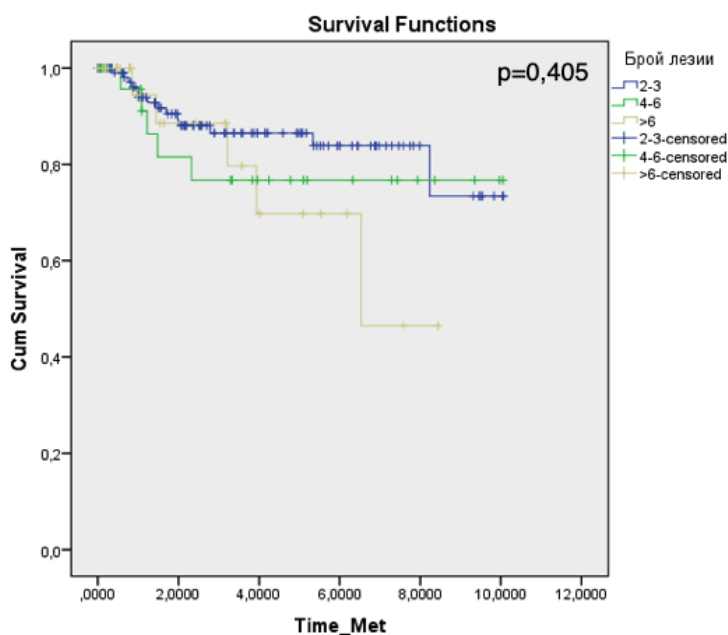
Фиг.30. Обща преживяемост при болни с МКГ (n=172) в зависимост от броя на лезиите, p=0,570

- Преживяемост, свободна от далечно метастазиране

При проследяване на времето, свободно от далечно метастазиране, се наблюдава същата тенденция. Болни с до 3 лезии живеят най-дълго – средно 8,58 години (с 95% CI от 7,58 до 9,30 години), след което преживяемостта спада до 8,03 години при болни с 4 до 6 лезии (с 95% CI от 6,47 до 9,59 години) и до 6,25 години при пациенти с брой на фокусите над 6 (с 95% CI от 4,77 до 7,74 години) без да се доказва статистическа значимост. (p=0,405) – табл. 42 и фиг.31.

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

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



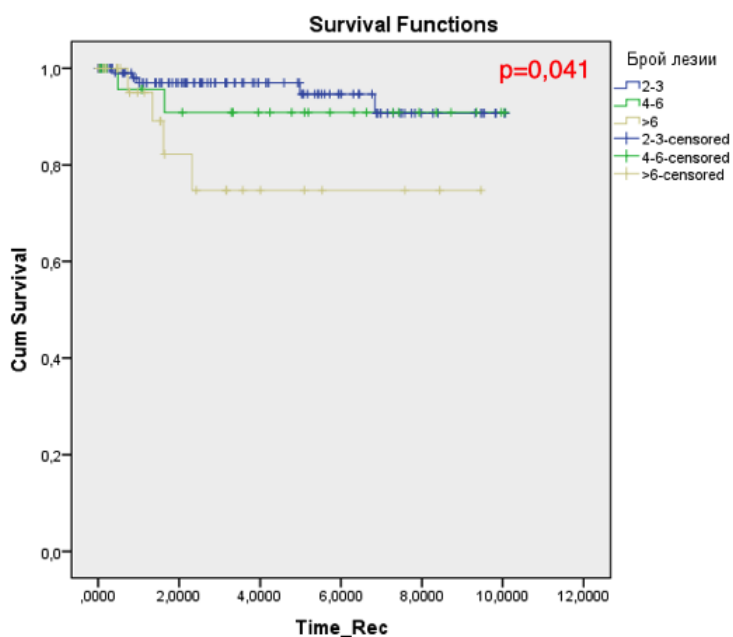
Фиг.31. Преживяемост, свободна от далечно метастазиране при болни с МКГ (n=172) в зависимост от броя на лезиите, p=0,405

- Преживяемост, свободна от локален рецидив

Броят на карциномните огнища се оказва сигнификантен по отношение на времето, свободно от локален рецидив. (p=0,041) При болни с най-много туморни фокуси средното време на преживяемост без локален рецидив е най-кратко – 7,47 години (с 95% CI от 5,76 до 9,18 години). Най-дълго е при пациенти с най-малко на брой лезии (2-3) – 9,53 години (с 95% CI от 9,09 до 9,98 години), а при тези с 4 до 6 огнища е 9,23 години (с 95% CI от 8,15 до 10,32 години) табл. 43 и фиг.32.

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

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



Фиг.32. Преживяемост, свободна от локален рецидив при болни с МКГ (n=172) в зависимост от броя на лезиите, $p=0,041$

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

При изследване на връзката между броя на туморните лезии и броя на метастатичните лимфни възли при изследваната от нас популация от болни с МКГ не се установи сигнификантна корелационна зависимост между тях – $p=0,207$.

4.5.6. Прогностична роля на метастатичните аксиларни лимфни възли

Нодалният статус представлява един от най-добре проучените и утвърдени прогностични фактори при КГ. Многочислени авторитетни проучвания доказват по-неблагоприятното влияние на нодалния статус в случаите на мултиплен карцином независимо от други прогностични фактори. (източници от обзора!)

При разглеждане на прогностичното влияние на засегнатите лимфни възли се установи право пропорционална зависимост между техния брой и нивата на смъртност в групата на болни с МКГ – табл. 44 и фиг.33. Най-висока смъртност се наблюдава при пациентите с над 7 ангажирани лимфни възли, което се равнява на половината от случаите на екзитус. Висока е смъртността и при засягане на 4 до 6 лимфни възела – 43,7%. Това означава, че при 15 от 16 починали болни над 3 лимфни възела са били метастатични и само в 1 летален случай са били засегнати под 3 лимфни възела.

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

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



Фиг. 33. Нива на смъртност при болни с МКГ (n=172) в зависимост от броя метастатични лимфни възли

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

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

Предоперативна диагностика:

- 1. Анамнестични данни** – установяване възрастта и здравния статус на болните, давността на заболяването, вида на оплакванията, предшестващи профилактични прегледи, фамилната обремененост, родственици с онкологични заболявания, менопаузалния статус, употребата на хормон-заместителна терапия, наличие или липса на раждане и кърмене, предшестващи оперативни интервенции и проведено лечение. Задължителна е ревизията на хистологичните резултати от предходни биопсии или оперативни намеси и подробно разглеждане на наличната медицинска документация. Стандартната анамнеза се допълва с данни за специфичните за МКГ рискови фактори.
- 2. Физикален преглед** – чрез клиничното изследване се установява наличие то на повече от една палпируеми туморни формации, разстоянието между тях, тяхната локализация, плътност, подвижност и големина, отношение спрямо околните тъкани и надлежащата

кожа, нодален аксиларен, парастернален, суб- и супраклавикуларен статус, наличие на патологична секреция от зърното, оценка на проведена неoadювантна терапия. Чрез последователното изпълнение на физикалния преглед се достига до оформяне на клиничен стадий по TNM-класификацията и се оформя първоначална терапевтична стратегия.

3. Образни изследвания:

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

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

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

- клиничен преглед;
- прецизиране на находката с ЯМР.

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

4. Биопсия в амбулаторни условия

- тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ) за цитологично изследване на суспектните огнища;
- дебелоиглена (tru cut) биопсия под локална анестезия, хистологична верификация на вида и диференциацията на тумора и изследване на естроген, прогестерон рецептори и HER2.

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

Предоперативни изследвания и консултации:

- стандартен пакет кръвни изследвания – пълна кръвна картина, пълна биохимия, йонограма, ОХИ на урина, туморен маркер СА 15-3; при нужда изследване на специфични допълнителни показатели според установените придружаващи заболявания.
- ехография на коремните органи.
- рентгенография на гръден кош.

- в случай на наличен КТ или ПЕТ/КТ (начален или контролен) горните образни изследвания не се извършват.

- консултация с кардиолог, анестезиолог и при необходимост от съответен специалист, съобразно коморбидитета.

Хирургично лечение

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

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

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

Комплексно лечение

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

5. ИЗВОДИ

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

- гърдата, представляват специфична хетерогенна подгрупа на РМЖ, характеризираща се с неизяснени биология и патогенеза, която обединява разнообразни лезии, различаващи се по клинична проява, хистопатологични особености и прогноза.
2. Върху кохортно проучване на 172 болни с МКГ с период на наблюдение 5 и 10 години са постигнати отлични клинични резултати след комплексно лечение (оперативно, химиотерапия, таргетна терапия, лъчелечение и хормонотерапия): свободна от локален рецидив 5- и 10-годишна преживяемост, съответно 92,1% и 89,6%, свободна от далечно метастазиране 5- и 10-годишна – 81,3% и 72,1% и обща 5- и 10-годишна - 85,1% и 69,3%.
 3. Наличието на повече от един ракови фокуса има сигнификантно прогностично влияние върху общата преживяемост и свободната от далечно метастазиране в сравнение с УФКГ ($p=0,003$ и $p=0,005$), но не влияе сигнификантно върху преживяемостта, свободна от локален рецидив ($p=0,549$).
 4. Стадият на заболяването се оказва определящ за избора на оперативен подход. В ранен стадий до ПВ видът на оперативната намеса (мастектомия или органосъхраняваща операция на гърдата) не оказва значимо влияние върху общата преживяемост на болните с МКГ. Пациентите в напреднал операбилен стадий (над ПВ) с МКГ са индицирани единствено за извършването на мастектомия. Общата преживяемост след органосъхраняващи операции е сигнификантно по-ниска в сравнение с мастектомираните пациенти, което изисква прецизен подбор на кандидатите за консервативна хирургия с екзактна пред-, интра- и постоперативна оценка.
 5. При болни с извършена мастектомия и съответна терапия видът на РМЖ не оказва сигнификантно влияние върху показателите на преживяемост ($p=0.312$ за обща, $p=0.279$ за свободна от далечно метастазиране и $p=0.730$ за свободна от локален рецидив).
 6. Прогностично влияние при болните с МКГ по данните от нашия материал имат клинично-патологичните фактори: стадий на заболяването, брой засегнати лимфни възли, брой туморни огнища, молекулярен подтип и степен на диференциация на тумора.
 7. Пациенти с МЦКГ се характеризират с най-неблагоприятна прогноза в сравнение с тези с МФКГ и УФКГ.

6. ПРИНОСИ

1. За първи път у нас се извършва кохортно проучване върху пациенти с мултиплени карциноми на гърдата, анализиращо 5- и 10- годишната свободна от локален рецидив, далечно метастазиране и обща преживяемост след комплексно лечение. Резултатите са сходни с най-добрите световни постижения.
2. Представя се изследване, показващо, че вида на оперативната намеса (органосъхраняваща операция или мастектомия) не оказва значимо влияние върху общата преживяемост при болни в ранен стадий до ПВ.
3. За първи път върху лекувана в България кохорта са анализирани прогностичните фактори, които влияят върху лечебните резултати при МКГ: стадий на заболяването, брой засегнати лимфни възли, брой туморни огнища, молекулярен подтип и степен на диференциация на тумора.
4. За първи път в България са осъществени молекулно-генетичен анализ на честотата и спектъра на мутациите в PIK3CA-гена в популация от пациенти с рак на гърдата, както и експресионен анализ на андрогеновия рецептор при болни с ТНKG.
5. Предлага се модифициран диагностично-лечебен алгоритъм на поведение при пациентите с МКГ.

7. ПУБЛИКАЦИИ И ДРУГИ НАУЧНИ ПРИНОСИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Проекти, спечелени от конкурси „Грант“ и „Млад Изследовател“ на МУ-София:

1. Съхранение на тъкани за доразширяване на тъканна, плазмена и ДНК-банка от пациенти с рак на гърдата, СМН МУ-София, 2016 г.;
2. Експресия на андрогенния рецептор в асоциация с други прогностични и предиктивни фактори при български пациенти с рак на гърдата, СМН МУ-София, 2017 г.;
3. Промоторно хиперметиране на тумор супресорни гени при пациенти с рак на гърдата, СМН МУ-София 2018 г.
4. Честота и спектър на мутациите в PIK3CA-гена в българска популация от пациенти с рак на гърдата, СМН МУ-София, 2018 г.;
5. Проучване ролята на гени, свързани с фамилни ракови синдроми върху развитието на множествени първични тумори, СМН МУ-София, 2018 г.

2. Публикации, свързани с дисертационния труд:

1. **С. Ушева**, Т. Седлоев. Асоциация между андрогеновата експресия и PIK3CA-мутации при пациенти с рак на гърдата – Обзор на литературата. Списание на БОНД. 4/2019. 4-8
2. Sedloev, Theophil & Vlahova, Alexandrina **& Usheva, Slavyana** & Vasileva-Slaveva, Mariela & Spiridonova, Tsvetelina & Spiridonov, Jordan. (2019). Long-Term Survival and Complete Response to Anastrozole in Breast Cancer Patient With Cutaneous Metastases Only. Anticancer Research. 39. 4393-4398. 10.21873/anticancerres.13609. – **IF – 1,940**.
3. Т. Sedloev, I. Gabrovski, **S. Usheva**, S. Kovacheva, Ts. Spiridonova, J. Spiridonov, Z. Jeleva, I. Terziev, B. Korukov, D. Damyanov, G. Lovey. First case report of intraoperative radiotherapy (IORT) for early breast cancer in Bulgaria, Surgery, 1/2016 40-44