



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“-ВАРНА
КАТЕДРА ПО ХИРУРГИЧНИ БОЛЕСТИ
УЧЕБНО-НАУЧЕН СЕКТОР ПО ГРЪДНА ХИРУРГИЯ
КЛИНИКА ПО ГРЪДНА ХИРУРГИЯ**

д-р Денислав Исидоров Белинов

**КОМПЛЕКСЕН ДИАГНОСТИЧНО-ЛЕЧЕБЕН ПОДХОД
ПРИ ДВУСТРАННИЯ РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за присъждане на образователна и научна степен „**доктор**“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и научна специалност “хирургия“

Научен ръководител: проф. д-р Румен Николов Ненков, д.м.

Официални рецензенти:

**проф. д-р Йовчо Петков Йовчев, д.м.н.
доц. д-р Теофил Ангелов Седлоев, д.м.**

**Варна
2019**

Настоящият дисертационен труд е разработен в Катедрата по хирургични болести при Факултета по медицина на Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна.

Дисертационният труд съдържа 180 машинописни страници и е онагледен с 41 таблици и 28 фигури. Списъкът на цитираната литература включва 253 заглавия, от които 14 на кирилица и 239 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по хирургични болести при Медицинския университет ”Професор д-р Параскев Стоянов“-Варна във връзка с доклад с вх. № 102-1580/21.VI.2019 г. от проф. д-р Росен Евгениев Маджов, д.м.н., Ръководител на Катедрата по хирургични болести при МУ-Варна, съгласно чл. 24, ал. 6 и чл. 30, ал. 3 от ППЗРАСРБ и решение на Факултетния съвет на Факултета по медицина, протокол № 6/2.VII.2019 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 20.IX.2019 г. от .. ч. в .. аудитория на ... на Медицинския университет ”Професор д-р Параскев Стоянов“-Варна въз основа на Заповед № Р-109-227 от 19.VII.2019 г. на проф. д-р Красимир Иванов, д.м.н., Ректор на МУ-Варна, пред научно жури в състав:

Председател:

проф. д-р Росен Евгениев Маджов, д.м.н.

Външни членове:

проф. д-р Йовчо Петков Йовчев, д.м.н.

доц. д-р Теофил Ангелов Седлоев, д.м.

доц. д-р Свилен Иванов Маслянков, д. м.

Вътрешни членове:

проф. д-р Росен Евгениев Маджов, д.м.н.

проф. д-р Радослав Стоянов Радев, д.м.

Резервен външен член:

доц. д-р Кирил Георгиев Киров, д.м.

Резервен вътрешен член:

доц. д-р Пламен Милчев Чернополски, д.м.

Материалите по защитата са публикувани на интернет-страницата на Медицинския университет ”Професор д-р Параскев Стоянов“-Варна и са на разположение в Научния отдел на МУ-Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

1.	Въведение	5
2.	Цел и задачи	5
3.	Материал и методи	6
3.1.	Материал	6
3.2.	Методи	7
4.	Собствени резултати	8
4.1.	Изследвания на туморните маркери	8
4.2.	Хирургично лечение при болните с двустранен РМЖ	9
4.2.1.	Операции при синхронен РМЖ	9
4.2.2.	Операции при метахронен РМЖ	13
4.2.3.	Органосъхраняващи операции при РМЖ	15
4.2.4.	Реконструкция на млечната жлеза	16
4.2.5.	Приложение на фибриново лепило Tissucol при лимфна дисекция	17
4.3.	Лъчелечение при болните с двустранен РМЖ	18
4.4.	Химиотерапия при болните с двустранен РМЖ	19
4.5.	Комплексно поведение при болните с двустранен РМЖ	21
4.6.	Преживяемост на болните с двустранен РМЖ	23
5.	Обсъждане	24
5.1.	Диагностична стойност на туморните маркери при двустранен РМЖ	24
5.2.	Комплексно хирургично лечение при двустранен РМЖ	28
5.3.	Модерна реконструкция на гърдата при болни с РМЖ	30
5.4.	Съвременни приложения на онкопластичната хирургия при РМЖ	31
5.5.	Заболемост, преживяемост и смъртност при болните с двустранен РМЖ	33
6.	Заклучение	35
7.	Изводи	36
8.	Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд	37
9.	Приноси на дисертационния труд	38

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ДНК	дезоксирибонуклеинова киселина
МРИ	магнитно-резонансно изобразяване
РМЖ	рак на млечната жлеза
РНК	рибонуклеинова киселина
СЗО	Световна здравна организация
ACOSOG	American College for Surgeons Oncology Group
CA 15-3	carbohydrate antigen, карбохидратен антиген
CEA	carcinoembryonic antigen, карциноембрионален антиген
CMIA	chemiluminescent microparticle immunoassay, химио-луминесцентно имунологично изследване с микрочастици
ECIS	Европейска информационна система за рака
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
HER 2	рецептор на човешкия епидермален растежен фактор-2
MCM	microchromosomes, микрохромозоми
MMP-2	матрикс металопротеиназа-2
PCNA	proliferative cell nuclear antigen, пролиферативен клетъчен ядрен антиген
PET/CT	positron emission tomography/computer tomography
ТАА	tumour associated antigen, тумор-асоцииран антиген
TIMP-2	тъканен инхибитор на металопротеиназа-2
TNBC	triple negative breast cancer, тройно отрицателен РМЖ
VEGF	vascular endothelial growth factor, съдов ендотелен растежен фактор

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Ракът на млечната жлеза (РМЖ) е най-често диагностицираното злокачествено заболяване и водеща причина за смърт при жената в световен мащаб. Това определя медицинската и социално-икономическата значимост на заболяването, което ангажира все по-силно световната научна общественост.

Свидетеле сме на несъмнени значителни успехи в много направления на борбата с РМЖ през последните години. Имат се предвид постиженията в областта на генетиката на заболяването, на неговата своевременна профилактика, ранна диагностика, хирургично и модерно консервативно лечение - химио-, хормоно-, таргетна и лъчетерапия. В резултат на огромни усилия все по-често се постига успешно излекуване на болните с РМЖ, предимно в ранните стадии на заболяването, и подобряване на тяхната обща и безсимптомна преживяемост.

Напоследък се появиха редица изследвания от чужди автори върху социалната епидемиология, диагностиката, комплексното лечение и прогнозата на болните с двустранен - синхронен и метасинхронен - РМЖ. При двустранния РМЖ се установяват някои специфични особености, които все още не са достатъчно добре изяснени. Касае се основно за адекватния избор на индивидуализираното хирургично лечение с използването на най-подходящите методики за моно- и билатерална мастектомия и органосъхраняваща хирургия, както и за съчетаването на хирургическия подход със следоперативната химио- и лъчетерапия в рамките на вече доказалия ефективността си модерен онкопластичен подход.

Двустранният РМЖ е коварно животозастрашаващо заболяване при жените в средна и напреднала възраст, което изисква активно сътрудничество между мамолози, онколози, гръдни хирурзи и радиолози за постигане на задоволителни резултати.

Ние решихме да обобщим нашите резултати от приложението на хирургичния диагностично-лечебен подход при болните жени с двустранен РМЖ и да очертаем перспективите на развитие на този подход в напата страна.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящия дисертационен труд е да се проучат резултатите от приложението на съвременните диагностични и лечебни методи при пациентки с двустранен РМЖ.

За изпълнение на тази цел ние си поставихме следните **задачи**:

1) Да анализираме практическата стойност на диагностичните маркери (естрогенови и прогестеронови рецептори, СА 15-3 и HER 2) при синхронния и метасинхронния РМЖ;

2) Да анализираме приложението на консервативните методи на лечение (лъчелечение, химиотерапия, хормонотерапия и таргетна терапия) при болните със синхронен и метахронен РМЖ;

3) Да анализираме приложението на съвременните хирургични методи на лечение при болните със синхронен и метахронен РМЖ;

4) Да анализираме комбинираното приложение на консервативните и хирургичните методи на лечение при болните със синхронен и метахронен РМЖ;

5) Да анализираме ролята на онкопластичния подход при болните с двустранен РМЖ.

РАБОТНА ХИПОТЕЗА

Комбинираното съвременно индивидуализирано медикаментозно, хирургично и лъчелечение в рамките на онкопластичния подход може да осигури достатъчна клинична ефективност и преживяемост при болните с двустранен РМЖ.

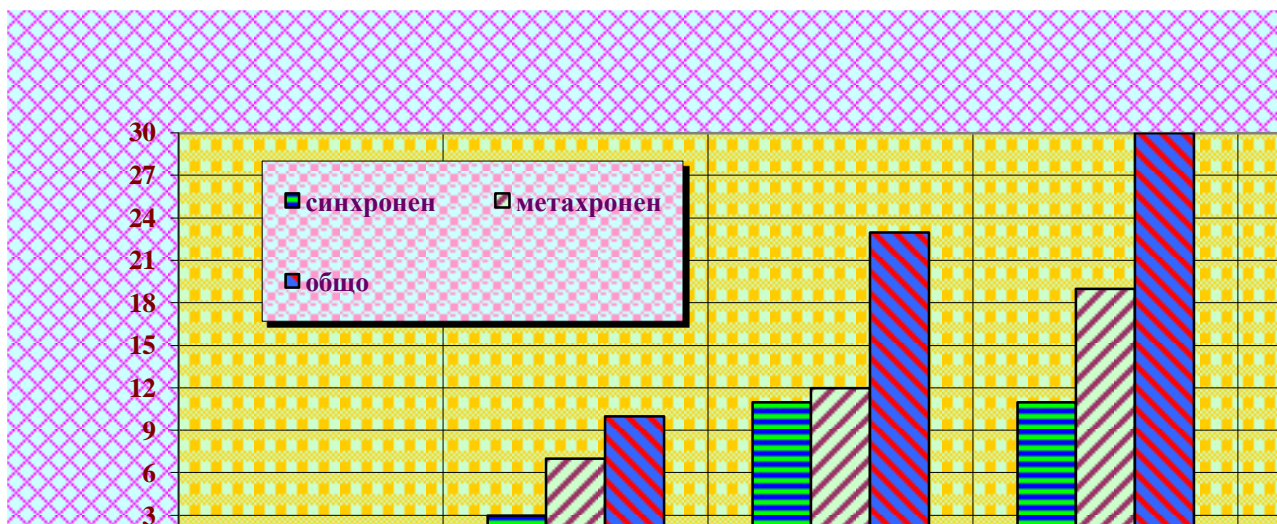
3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. Материал

Обект на настоящото проучване са общо 93 болни с двустранен РМЖ на средна възраст от $59,05 \pm 12,60$ г. (между 24 и 85 г.). Касае се за 39 жени със синхронен РМЖ на средна възраст от $60,95 \pm 11,65$ г. (между 42 и 82 г.) (при стандартна грешка от 1,87) и за 54 жени с метахронен РМЖ на средна възраст от $57,68 \pm 13,18$ г. (между 24 и 85 г.) (при стандартна грешка от 1,79). Тези болни са диагностицирани, лекувани и проследени в СБАЛОЗ „Д-р Марко Марков“ - Варна през периода между 1.I.2005 г. и 31.XII.2016 г. вкл.

Възрастовото разпределение на болните с двустранен РМЖ е представено на фигура № 1.

Имунохистохимични изследвания са проведени при общо 21 болни с двустранен РМЖ на средна възраст от $62,48 \pm 14,36$ г. (между 33 и 85 г.). Естрогеновите и прогестероновите рецептори са изследвани при 21 болни, а HER 2 - при 19 болни. Освен това туморният маркер HER по CISH е изследван по целесъобразност при 13 болни, СА 15-3 - при 12 болни, а Ki67 - при две болни. Разпределението на ензимите и туморните маркери според броя на изследванията им при отделните болни с двустранен РМЖ се вижда на таблица № 1.



Фиг. № 1. Разпределение на болните с двустранен РМЖ по възрастови групи

Табл. № 1. Двукратно и еднократно изследване на туморните маркери

Туморен маркер	еднократно	двукратно	общо
естрогенови рецептори	8	13	21
прогестеронови рецептори	11	10	21
HER 2	15	4	19
HER по CISH	9	4	13
CA 15-3	7	5	12
Ki67	2	0	2

При общо 64 болни с двустранен РМЖ, от които 19 - със синхронен и 45 - с метахронен РМЖ, са проведени един или два курса на следоперативно лъчелечение. При общо 67 болни с двустранен РМЖ, от които 20 - със синхронен и 47 - с метахронен РМЖ е проведена химиотерапия (адювантна, неадювантна или палиативна) по конкретен протокол, съобразен с международните стандарти. При 48 болни е проведена индивидуализирана следоперативна хормонотерапия с тамоксифен за период от пет години. Само при общо 14 болни с двустранен РМЖ, от които три - със синхронен и 11 - с метахронен РМЖ, са проведени един или два курса на следоперативна таргетна терапия (адювантна или неадювантна) с херцептин за период от една година.

3.2. Методи

Ние предприехме индивидуализирано хирургическо поведение съгласно принципите на онкопластичния подход при нашите болни с двустранен РМЖ при спазване на строги показания и противопоказания, като през този десетгодишен период извършихме следните основни типове на оперативни интервенции: мастектомия и органосъхраняваща операция (консервативна хирургия). Използваните от нас оперативни методики са систематизирани на таблица № 2.

Табл. № 2. Разпределение на болните със синхронен и метахронен РМЖ в зависимост от оперативната методика

Оперативна методика	синхронен	метахронен
модифицирана радикална мастектомия по Patey	3	14
радикална мастектомия по Madden	2	0
модифицирана радикална мастектомия по Patey-Auchincloss	5	19
модифицирана радикална мастектомия по Patey-Scanlon	1	2
двустранна квадрантектomia с аксиларна дисекция	2	0
разширена секторална резекция със сентинелна лимфна дисекция	2	0

Ние прилагаме едномоментна и отсрочена реконструкция на млечната жлеза. При аксиларната дисекция ние използваме електронож, фибриново лепило Tissucol за намаляване на лимфореята, THUNDERBEAT и LigaSure™ за ултразвукова дисекция с биполярна енергия - за лигиране на съдовете и хемостаза.

Лъчелечението се осъществява с помощта на линеен ускорител. Провеждат се 25 сеанса с по 2 Gy при обща огнищна доза от 50 Gy. При наличие на метастази и включване на лимфен басейн се прилагат по 2 Gy дневно до обща огнищна доза от 46-50 Gy. При квадрантектomia и при органосъхраняваща операция общата огнищна доза е до 50 Gy.

Ние прилагаме няколко вида химиотерапия: а) предоперативна; б) следоперативна; в) системна и г) локорегионална. Към адювантната (профилактична) химиотерапия се прибавят модерната таргетна терапия и и хормоналната терапия.

За анализ и интерпретация на получените данни ние използвахме следните статистически методи: описателни (дескриптивни) методи (алтернативен и вариационен анализ), методи за проверка на хипотези (t -тест на Student-Fisher и χ^2 на Pearson), корелационен анализ и графичен анализ. Статистическите данни са обработени с програмния продукт IBM SPSS v. 23.

4. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

4.1. Изследвания на туморните маркери

Естрогеновите рецептори са положителни при 18 болни (при 85,71% от случаите) със средна стойност от $2,750 \pm 3,350$ U (между 2,00 и 8,00 U). Индивидуалните им стойности при втория РМЖ са по-високи от тези при първия РМЖ при четири жени, а по-ниски - при една болна. Отрицателни стойности се установяват при две болни на възраст между 33 г. и 64 г. и при една болна на възраст между 65 г. и 85 г.

Прогестероновите рецептори са положителни при 14 болни (при 66,66% от случаите) със средна стойност от $6,187 \pm 1,870$ U (между 3,00 и 8,00 U). Индивидуалните им стойности при втория РМЖ са по-високи от тези при

първия РМЖ при четири жени, а по-ниски - при една болна. Отрицателни стойности на тези рецептори се установяват при три болни на възраст между 33 г. и 64 г. и при четири болни на възраст между 65 г. и 85 г.

HER 2 е с положителни полуколичествени оценки при 11 болни (при 57,89% от случаите) с двустранен РМЖ. Индивидуалните оценки при втория РМЖ са по-високи от тези при първия РМЖ при четири жени.

Средната стойност на СА 15-3 - $34,217 \pm 53,105$ U/mL (между 5,00 и 200,00 U/mL) при средна възраст на тези болни от 57,17 г. Индивидуалните му стойности при втория РМЖ са по-високи от тези при първия РМЖ при две жени, а по-ниски - при една болна.

HER по CISH е с положителни полуколичествени оценки при четири болни с двустранен РМЖ (при 33,33% от случаите). При две от болните се касае за изследване на двата, а при другите две болни - за изследване само на единия РМЖ. Отрицателна оценка на HER по CISH е комбинирана с оценка от (+ +) на HER 2 при три болни, а с оценка от (+ + +) - при една и съща болна с двустранен РМЖ. При една друга болна оценката на HER по CISH от (+) е комбинирана с оценка от (+ +) на HER 2.

Стойността на Ki67 е +1% при една 47-годишна болна с метакронен РМЖ и 14% - при една 72-годишна болна със синхронен РМЖ. При първата болна се касае за стойност на СА 15-3 от 31 U/mL, на естрогеновите рецептори - от 8,00, при оценка на HER 2 от (+ +) и отрицателни прогестеронови рецептори. При втората болна се установява стойност на СА 15-3 от 19,1 U/mL, на естрогеновите и прогестероновите рецептори - от по 8,00 и отрицателна оценка на HER 2.

При 14 от тези 21 болни с двустранен РМЖ е проведена хормонотерапия, при 13 - следоперативна химиотерапия, а само при 12 - лъчетерапия.

4.2. Хирургично лечение при болните с двустранен РМЖ

4.2.1. Операции при синхронен РМЖ

При модифицираната радикална мастектомия по Patey-Auchincloss се отстранява паренхимът на млечната жлеза заедно с надлежащата кожа и подлежащата фасция на големия пекторален мускул. Следва дисекция на аксиларните лимфни възли на първо и второ ниво без отстраняване на малкия пекторален мускул.

По тази методика са оперирани 24 от нашите болни (фигура № 2).



а

б

*Фиг. № 2. Модифицирана радикална мастектомия по Patey-Auchincloss
а - преди операцията; б - по време на операцията*

При модифицираната радикална мастектомия по Patey се отстраняват млечната жлеза и малкият пекторален мускул и се извършва лимфна дисекция на трите нива.

По тази методика са оперирани 17 от нашите болни (фигура № 3).



а

б

Фиг. № 3. Болна с РМЖ преди (а) и след (б) модифицираната радикална мастектомия по Patey

При радикалната мастектомия по Madden се извършват субкутанна мастектомия със запазване на ареоломамиларния комплекс, лимфна дисекция и едновременно поставяне на импланти под големия пекторален мускул, предимно при т. нар. нодални форми на онкологичния процес.

По тази методика са оперирани две от нашите болни (фигура № 4).



Фиг. № 4. Болна с двустранен РМЖ след радикалната мастектомия по Madden

При двустранната квадрантектомия с аксиларна дисекция се отстранява $\frac{1}{4}$ от млечната жлеза заедно с голяма част от надлежащата кожа, мамарната тъкан на 3 cm от тумора и подлежащата *fascia pectoralis superficialis*. Извършва се и пълна аксиларна лимфна дисекция на трите нива.

По тази методика са оперирани две от нашите болни (фигура № 5 и фигура № 6).



Фиг. № 5. Външен вид на болната преди оперативната интервенция

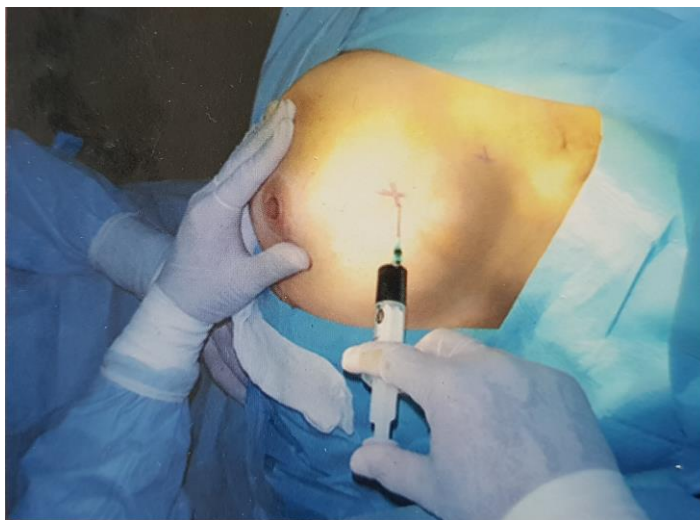


Фиг. № 6. Външен вид на болната след оперативната интервенция

Разширената секторална резекция със сентинелна лимфна дисекция е нова техника за изследване на сентинелните лимфни възли, която допринесе съществено за решаването на проблема за обема на аксиларната лимфна дисекция.

По тази методика са оперирани две от нашите болни.

Отначало около тумора в жлезата се поставя багрило (фигура № 7). Интраоперативно оцветеният в синьо сентинелен лимфен възел на първо ниво се вижда на фигура № 8.



Фиг. № 7. Инжектиране на багрило в гърдата при болна със синхронен РМЖ



Фиг. № 8. Биопсия на сентинелен лимфен възел при болна със синхронен РМЖ

При модифицираната радикална мастектомия по Patey-Scanlon се извършват радикална мастектомия с парциална резекция на малкия пекторален мускул и аксиларна лимфна дисекция на първо и второ ниво.

По тази методика са оперирани три от нашите болни (фигура № 9).



а

б

Фиг. № 9. Болна с РМЖ преди (а) и по време (б) на модифицираната радикална мастектомия по Patey-Scanlon

4.2.2. Операции при метакронен РМЖ

Модифицирана радикална мастектомия по Patey-Auchincloss в ляво с аксиларна лимфна дисекция на трите нива е извършена при болна с метакронен РМЖ. Преди шест години е извършена мастектомия вдясно (фигура № 10). Впоследствие са проведени лъчелечение и хормонотерапия.



Фиг. № 10. Болна с метакронен РМЖ след модифицираната радикална мастектомия по Patey-Auchincloss

Болна с метакронен РМЖ е подложена преди 20 г. на радикална мастектомия по Halsted (фигура № 11), след което е извършена успешна модифицираната радикална мастектомия по Patey (фигура № 12).



Фиг. № 11. Болна след първата оперативна интервенция



Фиг. № 12. Същата болна с метакронен РМЖ след модифицираната радикална мастектомия по Patey

Болна с десностранен РМЖ е оперирана за първи път през 2014 г., а през 2016 г. по повод на метакронен РМЖ високо в горния медиален квадрант - с модифицирана радикална мастектомия по Patey-Scanlon и парциална резекция на малкия пекторален мускул, последвана от кожна пластика (фигура № 13).



Фиг. № 13. Болна с метакронен РМЖ след модифицираната радикална мастектомия по Patey-Scanlon

4.2.3. Органосъхраняващи операции при РМЖ

При тези оперативни техники се гарантира атравматично и абластично поведение, съкращава се времето и се намалява броят на сеансите на анестезия, намалява се кръвозагубата, съкращава се болничният престой, осигурява се по-бързо зарастване на оперативната рана, постига се добър естетически резултат, намаляват се количеството на лимфорейта и лимфедемът на горния крайник, съхраняват се инервацията и функцията му чрез т. нар. функционално щадящи операции.

Освен това се намалява броят на супурациите на оперативната рана и бързо се възстановяват тъканите, без да се засягат съседните структури и без да се използва шевен материал при лимфната дисекция.

Ние използваме липофилинг в областта на оперативния цикатрикс в хода на отсрочената реконструкция на гърдата с цел постигане на по-добри резултати на първия етап. Перспективните зони, от където може да се вземе мастна тъкан, се определят преди операцията. При това се преценява максимално допустимият обем, без да се нарушава контурът на тялото. При някои случаи с малки размери на гърдата и при централна локализация на туморната формация в областта на ареоло-мамиларния комплекс може да се извърши органосъхраняваща операция. На втория етап се поставя експандер в продължение на три до шест месеца, докато се получи необходимият обем на разширени тъкани, позволяващ поставянето на импланта на следващия етап. При необходимост се извършва корекция на другата млечна жлеза за постигане на симетризация. Накрая се коригира ареоло-мамиларният комплекс.

Противопоказанията за органосъхраняващата операция са абсолютни и относителни (таблица № 3):

Табл. № 3. Противопоказания за органосъхраняващата операция

абсолютни противопоказания	относителни противопоказания
бременност	много голяма или много малка млечна жлеза
предшестваща лъчетерапия в областта на млечната жлеза	голяма разлика между туморната формация и млечната жлеза по отношение на големината
мултицентричност и мултифо-калност в различни квадранти на млечната жлеза	големина на тумора над 4 cm
мамографски данни за дифузни микрокалцификати, съмнителни за малигненост	централно разположен тумор
	положителни резекционни линии с данни за инфилтрация по съседство
	анамнестични данни за системна колагеноза

4.2.4. Реконструкция на млечната жлеза

Реконструкцията на гърдата след тотална мастектомия се извършва чрез имплантопластика, използване на собствени тъканни ламба и комбинация на двата варианта. При всяка пациентка с РМЖ съобразно индивидуалните индикации се препоръчва обсъждане на конкретен онкопластичен подход и вида на приложението му. Ние прилагаме едномоментна или отсрочена реконструкция на млечната жлеза след мастектомия.

При едномоментната реконструкция в един оперативен сеанс се премахват туморът или цялата гърда и тя се възстановява, като понякога са необходими лъчелечение, хормонотерапия или химиотерапия. Тя се извършва със собствени тъкани, което дава възможност за изграждане на достатъчно голяма по обем млечна жлеза; с помощта на експандер и импланти, или със собствени тъкани заедно с експандер или имплант.

При отсрочената реконструкция първоначално поставеният тъканен експандер се заменя с имплант. Експандерът се запълва с физиологичен разтвор в продължение на два до шест месеца с цел разширяване на тъканите и създаване на съответен обем за последващо поставяне на импланта. Някои експандери впоследствие се използват като импланти. Ареолата и мамилата се оформят на последния етап на реконструкцията на млечната жлеза.

При профилактичната субкутанна мастектомия се отстранява паренхимът на млечната жлеза, но се запазва кожата заедно с ареоло-мамиларния комплекс. Методът позволява възстановяване на млечната жлеза след операцията с помощта на имплант или експандер в комбинация със собствени тъкани.

Ние използваме липофилинг в областта на оперативния цикатрикс в хода на отсрочената реконструкция на млечната жлеза, за да постигнем по-добри резултати на първия етап. Перспективните зони, от където може да се вземе мастна тъкан, се определят преди операцията. Преценява се максимално допустимият обем, без да се нарушава контурът на тялото. На втория етап се поставя експандер в продължение на три до шест месеца, докато се получи необходимият обем на разширени тъкани, позволяващ поставянето на импланта на следващия етап. Накрая се коригира ареоло-мамиларният комплекс.

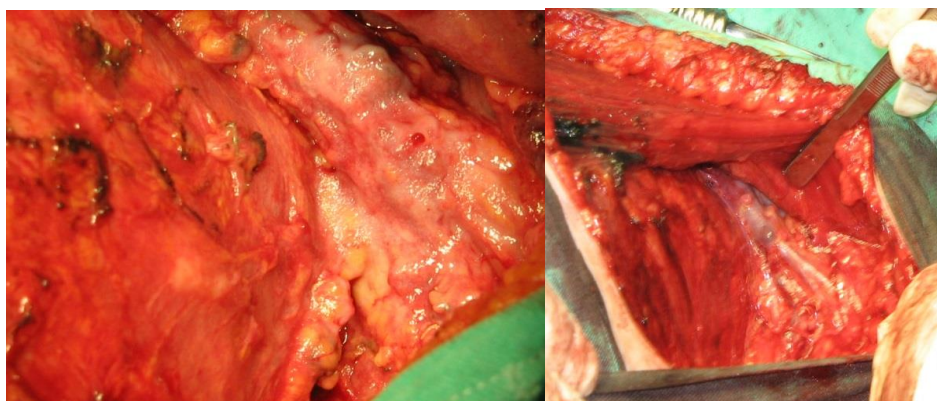
При болна след десностранна радикална мастектомия и органо-съхраняваща операция на лявата гърда е проведената химио- и лъчетерапия, последвана от отсрочената реконструкция на дясната гърда с *m. latissimus dorsi* и с имплант в обем от 320 mL (фигура № 14).



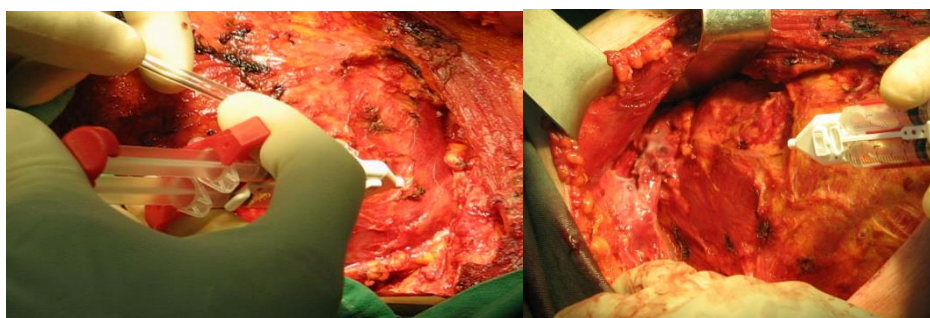
Фиг. № 14. Външен вид на болна с РМЖ след отсрочената реконструкция на дясната гърда

4.2.5. Приложение на фибриново лепило Tissucol при лимфна дисекция

След щателна хемостаза в края на радикалната мастектомия по Patey тъканното лепило Tissucol се пулверизира върху *v. axillaris*, като се обхващат първото, второто и третото ниво на лимфната дисекция. Белият слой покрива вената и подлежащите структури на аксилата (фигура № 15 и фигура № 16).



Фиг. № 15. Тъканното лепило Tissucol покрива *v. axillaris* и подлежащите структури на аксилата



Фиг. № 16. Пулверизираното тъканно лепило Tissucol покрива *v. axillaris*

Образуването на сером след аксиларната лимфна дисекция при болните с РМЖ е сериозен проблем. Ние се стремим да установим постоперативната лимфорея и клиничното въздействие на фибриново тъканно лепило Tissucol и да определим възможностите за намаляване на местните усложнения и количеството на лимфатична течност.

Положителният ефект на тъканното лепило Tissucol при нашите болни с двустранен РМЖ се изразява със скъсяване на болничния престой и намаляване на количеството на следоперативната лимфорея. Само при две от нашите болни се наблюдават следоперативен сером и лимфедем на единия горен крайник.

4.3. Лъчелечение при болните с двустранен РМЖ

Следоперативно лъчелечение по медицински показания и с информирано съгласие на пациентките е проведено при общо 64 болни с двустранен РМЖ (при 68,82% от случаите).

Еднократното лъчелечение преобладава във възрастовата група между 55 и 64 г. при болните с метахронен и тези със синхронен РМЖ (таблица № 4).

Двукратно лъчелечение не е провеждано при болните със синхронен РМЖ във възрастта между 24 и 44 г. То е приложено най-често при болните с двустранен РМЖ във възрастта между 45 и 64 г., а най-рядко - при тези във възрастовите групи между 24 и 34 г. и между 75 и 85 г. (таблица № 5).

Табл. № 4. Възрастово разпределение на болните с еднократно лъчелечение

Тип на РМЖ	болни	възрастови групи						общо
		24-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-85	
уточнено лъчелечение								
синхронен	n	0	0	2	3	1	0	6
	%	0	0	33,33	50,00	16,67	0	27,27
метахронен	n	1	3	2	7	2	1	16
	%	6,25	18,75	12,50	43,75	12,50	6,25	72,73
общо	n	1	3	4	10	3	1	22
	%	4,55	13,64	18,18	45,45	13,64	4,55	100,00
неуточнено лъчелечение								
синхронен	n	0	0	0	0	1	0	1
	%	0	0	0	0	100,00	0	33,33
метахронен	n	0	0	0	1	0	1	2
	%	0	0	0	50,00	0	50,00	66,67
общо	n	0	0	0	1	1	1	3
	%	0	0	0	33,33	33,33	33,33	100,00

Табл. № 5. Възрастово разпределение на болните с двукратно лъчелечение

Тип на РМЖ	болни	възрастови групи						
		24-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-85	общо
уточнено лъчелечение								
синхронен	n	0	0	3	4	2	2	11
	%	0	0	27,27	36,36	18,18	18,18	28,94
метахронен	n	0	4	9	8	4	2	27
	%	0	14,81	33,33	29,63	14,81	7,41	71,06
общо	n	0	4	12	12	6	4	38
	%	0	10,53	31,58	31,58	15,78	10,53	100,00
неуточнено лъчелечение								
синхронен	n	0	0	0	1	0	0	1
	%	0	0	0	100,00	0	0	100,00

4.4. Химиотерапия при болните с двустранен РМЖ

Следоперативна химиотерапия по медицински показания и с информирано съгласие на пациентките е проведено при общо 67 болни с двустранен РМЖ (при 72,04% от случаите).

Еднократна адювантна химиотерапия е проведена при общо 29 болни (таблица № 6).

Табл. № 6. Възрастово разпределение на болните с еднократна адювантна химиотерапия

Тип на РМЖ	болни	възрастови групи						
		24-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-85	общо
уточнена адювантна химиотерапия								
синхронен	n	0	0	1	1	0	0	2
	%	0	0	50,00	50,00	0	0	7,14
метахронен	n	1	0	6	10	6	3	26
	%	3,85	0	23,08	38,46	23,08	11,54	92,86
общо	n	1	0	7	11	6	3	28
	%	3,57	0	25,00	39,29	21,43	10,71	100,00
неуточнена адювантна химиотерапия								
метахронен	n	0	0	0	1	0	0	1
	%	0	0	0	100,00	0	0	100,00

Само три болни със синхронен и с метахронен РМЖ са подложени на уточнена еднократна неoadювантна химиотерапия.

Двукратна адювантна химиотерапия е проведена при общо 25 болни (таблица № 7). Тя е прилагана най-често при болните с двустранен РМЖ във възрастовата група между 45 и 54 г., но не намира приложение при болните с двата типа на двустранния РМЖ във възрастта между 24 и 34 г.

Табл. № 7. Възрастово разпределение на болните с двукратна адювантна химиотерапия

Тип на РМЖ	болни	възрастови групи						
		24-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-85	общо
уточнена адювантна химиотерапия								
синхронен	n	0	2	4	2	4	1	13
	%	0	15,38	30,77	15,38	30,77	7,69	54,17
метахронен	n	0	3	4	3	1	0	11
	%	0	27,27	36,36	27,27	9,09	0	45,83
общо	n	0	5	8	5	5	1	24
	%	0	20,83	33,33	20,83	20,83	4,18	100,00
неуточнена адювантна химиотерапия								
метахронен	n	0	0	0	1	0	0	1
	%	0	0	0	100,00	0	0	100,00

Адювантната, неадювантната и палиативната химиотерапия са използвани сравнително рядко при болните със синхронен и с метахронен РМЖ (таблица № 8).

Табл. № 8. Възрастово разпределение на болните с адювантна и неадювантна, както и с палиативна химиотерапия

Тип на РМЖ	болни	възрастови групи						
		24-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-85	общо
адювантна и неадювантна химиотерапия								
метахронен	n	0	2	1	0	1	0	4
	%	0	50,00	25,00	0	25,00	0	100,00
палиативна химиотерапия								
синхронен	n	0	0	0	1	0	0	1
	%	0	0	0	100,00	0	0	50,00
метахронен	n	0	0	0	1	0	0	1
	%	0	0	0	100,00	0	0	50,00
общо	n	0	0	0	2	0	0	2
	%	0	0	0	100,00	0	0	100,00

Еднократната неадювантна таргетна терапия е приложена при девет болни с метахронен РМЖ във възрастта между 45 и 64 г. и само при една болна със синхронен РМЖ във възрастовата група между 55 и 64 г., докато двукратната неадювантна таргетна терапия - само при една болна със синхронен РМЖ. Двукратната адювантна таргетна терапия е приложена само при три болни с двустранен РМЖ - една със синхронен и две с метахронен РМЖ.

Следоперативната хормонотерапия с тамоксифен намалява както краткосрочния риск за развитие на РМЖ с 49%, независимо от възрастта и менопаузалния статус на жената, така и честотата на костните фрактури.

4.5. Комплексно поведение при болните с двустранен РМЖ

Никакво хирургично лечение не е приложено при четири от общо 20 болни със синхронен РМЖ, неуточнено хирургично лечение - при две болни с метакхронен и при една болна със синхронен РМЖ, а неуточнено радикално хирургично лечение - при една болна със синхронен и при една болна с метакхронен РМЖ.

Неуточнено хирургично лечение е проведено при две болни с метакхронен и при две болни - със синхронен РМЖ, а неуточнено радикално хирургично лечение - при три болни със синхронен и при две болни с метакхронен РМЖ.

Налице са статистически значими корелационни зависимости по отношение на коефициентите на Pearson и Spearman, вероятностното съотношение и междулинейната асоциация при използването на лъчелечението след хирургичното лечение в сравнение с отказа от лъчетерапията (таблица № 9 и таблица № 10).

Табл. № 9. Резултати от теста с χ^2 относно използването на следоперативното лъчелечение

	болни	показател	стойност	р
без лъчелечение	29	χ^2 по Pearson	4,393	0,494
		вероятностно съотношение	5,343	0,375
		междулинейна асоциация	2,782	0,095
с лъчелечение	64	χ^2 по Pearson	15,135	0,010
		вероятностно съотношение	15,553	0,008
		междулинейна асоциация	5,370	0,017
общо	93	χ^2 по Pearson	14,174	0,028
		вероятностно съотношение	16,080	0,013
		междулинейна асоциация	0,910	0,340

Следоперативното лъчелечение оказва статистически значимо благоприятно влияние при нашите болни с двустранен РМЖ.

Табл. № 10. Корелационни коефициенти по отношение на използването на следоперативното лъчелечение при двустранния РМЖ

	болни	коефициент	стойност	стандартна грешка	приблизителна стойност	р
без лъчелечение	29	Pearson	-0,315	0,180	-1,726	0,096
		Spearman	-0,356	0,157	-1,980	0,058
с лъчелечение	64	Pearson	0,302	0,132	2,491	0,015
		Spearman	0,383	0,128	3,264	0,002
общо	93	Pearson	0,099	0,106	0,953	0,343
		Spearman	0,082	0,113	0,781	0,437

Никакво хирургично лечение не е приложено при три от общо 19 болни със синхронен РМЖ. Неуточнено хирургично лечение е приложено при две болни със синхронен и при една болна - с метакхронен РМЖ, а неуточнено радикално хирургично лечение - при една болна с метакхронен РМЖ.

Никакво хирургично лечение не е приложено преди химиотерапията при една болна със синхронен РМЖ. Неуточнено хирургично лечение, последвано от химиотерапия, е приложено при четири болни със синхронен и при три болни с метакхронен РМЖ, а неуточнено радикално хирургично лечение - при четири болни със синхронен и при две болни с метакхронен РМЖ.

Налице са някои статистически достоверни корелационни зависимости по отношение на коефициентите на Pearson и Spearman, вероятностното съотношение и междулинейната асоциация при използването на химиотерапията след хирургичното лечение в сравнение с отказа от нея (таблица № 11).

Табл. № 11. Резултати от теста с χ^2 относно използването на следоперативната химиотерапия

	болни	показател	стойност	p
без химиотерапия	26	χ^2 по Pearson	8,341	0,214
		вероятностно съотношение	9,653	0,140
		междулинейна асоциация	0,331	0,565
с химиотерапия	67	χ^2 по Pearson	15,632	0,008
		вероятностно съотношение	15,886	0,007
		междулинейна асоциация	1,115	0,291
общо	93	χ^2 по Pearson	14,174	0,028
		вероятностно съотношение	16,080	0,013
		междулинейна асоциация	0,910	0,340

Следоперативната химиотерапия оказва статистически достоверно благоприятно влияние при нашите болни с двустранен РМЖ.

Никакво хирургично лечение не е приложено при четири от общо 36 болни със синхронен РМЖ. Неуточнено хирургично лечение е приложено при три болни със синхронен и при четири болни - с метакхронен РМЖ, а неуточнено радикално хирургично лечение - при три болни със синхронен и при три болни - с метакхронен РМЖ.

При една болна със синхронен РМЖ е приложено неуточнено радикално хирургично лечение, последвано от таргетна терапия.

Налице са някои статистически значими корелационни зависимости по отношение на коефициентите на Pearson и Spearman, вероятностното съотношение и междулинейната асоциация при използването на таргетната терапия след хирургичното лечение в сравнение с отказа от нея (таблица № 12 и таблица № 13).

Табл. № 12. Резултати от теста с χ^2 относно използването на следоперативната таргетна терапия

	болни	показател	стойност	p
без таргетна терапия	79	χ^2 по Pearson	9,788	0,134
		вероятностно съотношение	11,768	0,067
		междуплинейна асоциация	0,116	0,734
с таргетна терапия	14	χ^2 по Pearson	8,556	0,014
		вероятностно съотношение	7,664	0,022
		междуплинейна асоциация	6,151	0,013
общо	93	χ^2 по Pearson	14,174	0,028
		вероятностно съотношение	16,080	0,013
		междуплинейна асоциация	0,910	0,340

Табл. № 13. Корелационни коефициенти по отношение на използването на следоперативната таргетна терапия при двустранния РМЖ

	болни	коефициент	стойност	стандартна грешка	приблизителна стойност	p
без таргетна терапия	79	Pearson	0,038	0,114	0,338	0,736
		Spearman	0,006	0,117	0,053	0,958
с таргетна терапия	14	Pearson	0,688	0,170	3,283	0,007
		Spearman	0,779	0,185	4,310	0,001
общо	93	Pearson	0,099	0,106	0,953	0,343
		Spearman	0,082	0,113	0,781	0,437

4.6. Преживяемост на болните с двустранен РМЖ

Касае се за общо 24 починали болни. Следователно общата смъртност при нашите болни през този период е 25,81%.

Най-голям брой и относителен дял на преживялите и починалите болни с двустранен РМЖ се установява във възрастовата група между 55 и 64 г., което налага необходимостта от активна профилактика сред жените след 50-годишна възраст (таблица № 14).

Табл. № 14. Възрастово разпределение на преживялите и починалите болни с двустранен РМЖ

Възраст (в г.)	преживяли		починали		общо	
	n	%	n	%	n	%
24-34	1	1,08	1	1,08	1	1,08
35-44	9	9,68	1	1,08	10	10,75
45-54	18	19,35	5	5,38	23	24,73
55-64	21	22,58	9	9,68	30	32,26
65-74	13	13,98	4	4,30	17	18,28
75-85	7	7,53	5	5,38	12	12,90
общо	69	74,19	24	25,81	93	100,00

Липсва статистически достоверна корелация между възрастта на болните при хоспитализацията, от една страна, и преживяемостта, респ. смъртността им, от друга страна. Липсват статистически значими корелационни зависимости между възрастта на болните при хоспитализацията, от една страна, и преживяемостта, респ. смъртността им, от друга страна.

5. ОБСЪЖДАНЕ

5.1. Диагностична стойност на туморните маркери при двустранен РМЖ

Естрогеновите рецептори са положителни при осем от по-младите (на възраст между 33 г. и 64 г.) и при десетте по-възрастни болни на възраст между 65 г. и 85 г.), а отрицателни - само при две от по-младите болни. Прогестероновите рецептори са положителни при седем от по-младите и при седем от по-възрастните, като са отрицателни при три от по-младите и при четири - от по-възрастните болни. Туморният маркер HER 2 е с различни положителни полуколичествени оценки при 11 от общо 19 изследвани болни с двустранен РМЖ - само при единия или и при двата тумора.

Абсолютните стойности на СА 15-3 са твърде различни (между 5,00 и 200,00 U/mL) при отделните 12 болни с двустранен РМЖ в зависимост от възрастта им. Налице са положителни полуколичествени оценки на HER по CISH при две болни с изследване само на единия и при други две болни - с изследване и на двата тумора. Отрицателната оценка на този туморен маркер се съчетава с оценка от (++) на HER 2 при три болни, а с оценка от (+++) - при една и съща болна с двустранен РМЖ.

При една 47-годишна болна с метахронен РМЖ се касае за стойност на Ki67 от +1%, а при една 72-годишна болна със синхронен РМЖ - за стойност на Ki67 от 14%. Разнообразието в стойностите на останалите туморни маркери при тези две болни поставя въпроса за необходимостта от съчетаното им изследване при отделните болни.

Макар и при малък брой болни, изследването на естрогеновите и прогестероновите рецептори, HER 2 и СА 15-3 допринася за по-доброто определяне на индивидуализираното терапевтично поведение при двустранния РМЖ.

Т. А. Седлоев (2014) съпоставя ролята на различните прогностични показатели при комплексното лечение на дукталния РМЖ *in situ*.

Н. Т. Wang и съавт. (2016) съпоставят клинично-патологичните характеристики при 133 болни с първично двустранен и 266 болни с първично едностранен РМЖ в Китай. Честотата на първично двустранния РМЖ в целия контингент възлиза на 2,08%. При тези болни се установява по-ранна възраст на менархе, по-голям брой заболявания, свързани с настъпила менопауза, и по-ниска фертилност, отколкото при болните с първично едностранен РМЖ ($p < 0,05$). Налице са значителни различия между вторичния и първичния тумор и по отношение на T-стадия, патологичния тип и хистологичната степен на

диференциация, както и на статуса на естрогеновите рецептори и на HER 2 ($p < 0,05$). Пременопаузата при появата на първия тумор и наличието на повече от десет метастази в аксиларните лимфни възли при появата на втория тумор са независими прогностични фактори. Общата петгодишна преживяемост е статистически достоверно по-благоприятна при първично едностранния РМЖ (89,8% спрямо 84,9%; $p = 0,02$).

Оценките на Oncotype DX по отношение на броя на съпътстващите рецидиви при 115 болни на средна възраст от 60 г. (между 42 и 84 г.) със синхронен двустранен инвазивен РМЖ със среден размер от 1,2 cm (между 0,5 cm и 3,7 cm), появил се в рамките на шест месеца след първичния тумор, са анализирани по отношение на наличието на положителен статус на естрогеновите рецептори, както и на отрицателния статус на HER 2 и на лимфните възли през периода между 2005 г. и 2014 г. (M. Karsten и съавт., 2016). Нисък риск за рецидиви (под 18 на брой) е налице при 63 от 86 оценки; умерен риск (при брой между 18 и 30) - при 20, а висок риск (над 30 на брой) - при три оценки. При 67% от болните са налице оценки за съпътстващи рецидиви, предимно при по-възрастните жени (на възраст от 62 г. спрямо тези на възраст от 56 г.).

Естрогеновите рецептори и/или HER 2 са биомаркерите, експресията на които е от значение за определяне на „прицелната“ терапия при РМЖ (С. Marchio и съавт., 2017). Понастоящем се счита за доказано, че морфологичната диагностика представлява първия етап при прогностиката на заболяването. Чрез хистологичните типове, напр. тубуларен или решетест карцином, се определят болните, при които трябва да се проведе единствено хирургическо лечение. Неoadювантната терапия не е от никаква полза при болните с лобуларен карцином. Имунофенотипизирането представлява втория етап при прогностиката на заболяването. Макар че естрогеновите и прогестероновите рецептори, HER 2 и Ki67 все още се считат за най-добрата практика, вече се появяват и молекулярно-биологични маркери, които преобразяват подхода към диагностиката на РМЖ.

Предсказващата стойност на претерапевтичните концентрации на биомаркера Ki67 в core биопсии по отношение на пълния патологичен отговор след неoadювантна химиотерапия е анализирана ретроспективно при 301 болни, а на комбинацията на Ki67 с F-FDG PET/CT - при 60 болни с локално авансирал РМЖ (J. Luo и съавт., 2016). Получените резултати доказват убедително, че PET/CT и Ki67 могат да предскажат пълния патологичен отговор спрямо неoadювантната химиотерапия при болните с локално авансирал РМЖ по време на ранната фаза на лечението. Комбинацията на тези два метода е с по-голяма прогностична стойност и улеснява оптимизацията на индивидуалния терапевтичен план, когато химиотерапията е неефективна и/или ексцесивна.

При имунохистохимичното изследване на 334 жени с инвазивен лобуларен РМЖ в Сърбия не се установява статистически значима корелация между многоогнищността и многоцентричността на злокачественото заболяване и наличието на метастази в аксиларните лимфни възли, от една

страна, и експресията на естрогеновите и прогестероновите рецептори, HER 2, p53, Ki67 и E-cadherin, от друга страна (I. R. Ilić и съавт., 2017).

В резултат на ретроспективно търсене на литература в базите-данни *PubMed*, *EMBASE*, *Scopus*, *Ovid*, *Sciverse*, *Cochrane Library*, *CBM*, *VIP*, *Wan Fang Data* и *CNKI* по въпросите за приложението на СА 15-3 като биомаркер за разграничаване на болните с РМЖ от здравите жени се идентифицират пет изследвания, обхващащи общо 329 болни с РМЖ и 381 здрави лица (S. Tang и съавт., 2016). Мета-анализът на тези изследвания показва, че като цяло СА 15-3 притежава чувствителност от 0,63 (между 0,57 и 0,68 при доверителен интервал от 95%), специфичност от 0,82 (между 0,78 и 0,86 при доверителен интервал от 95%) и диагностично отношение на шанса за откриване на РМЖ от 9,18 (между 4,22 и 19,95 при доверителен интервал от 95%). Предлага се използването на СА 15-3 като ценен молекулярен маркер за РМЖ в рутинната клинична практика при скрининга на заболяването.

Експресията на секреторния анексин А2, HB-EGF и интерлевкин-6 е изследвана в периферната кръв при 20 болни с РМЖ, отрицателни за HER 2, и при 16 болни с това заболяване, положителни за HER 2 (P. Shetty и съавт., 2017). Налице е обратна корелация между анексин А2 и HB-EGF, от една страна, и HER 2, от друга страна, докато експресия на интерлевкин-6 се доказва при болните, които са положителни и отрицателни за HER 2. Статистически достоверно по-големи количества на разтворим серумен анексин А2 се секретират при болните, отрицателни за HER 2 ($359,28 \pm 63,73$ ng/mL), отколкото при контролите ($286,10 \pm 70,04$ ng/mL; $p < 0,01$) и при болните, положителни за HER 2 ($217,75 \pm 60,59$ ng/mL; $p < 0,0001$). Концентрациите на HB-EGF при болните, отрицателни за HER 2 ($179,16 \pm 118,81$ pg/mL), са статистически значимо по-високи от нормалните стойности ($14,92 \pm 17,33$ pg/mL; $p < 0,001$). Концентрациите на интерлевкин-6 са статистически значимо по-високи при болните с двата фенотипа на РМЖ, отколкото нормалните стойности ($p < 0,001$).

Резултатите от систематичния обзор и мета-анализа на 84 проучвания, посветени на приложението на автоантитела като диагностични маркери за РМЖ и издирени в базите-данни *PubMed* и *Web of Science*, показват, че най-често използваните автоантитела, свързани с тумора, са автоантитялото Anti-p53 и автоантителата спрямо MUC1, HER 2 и cyclin B1 (J. Xia и съавт., 2016). Диагностичната чувствителност на отделните автоантитела е ниска, но комбинирането им води до относителното ѝ повишаване. ELISA се прилага най-често за откриването на тези автоантитела. Мамографията може да се използва като допълнение към тези биомаркери за откриване на РМЖ при по-млади жени с повишен риск за поява на заболяването.

Експресията на актин-свързващия протеин фасцин-1 като диагностичен маркер за тройно отрицателния РМЖ (TNBC) е изследвана имунохистохимично при общо 457 болни с РМЖ в Китай, разпределени в четири молекулярни подтипа (C. Q. Wang и съавт., 2016). Касае се за 82 болни с TNBC (17,94%), 81 - с обогатен HER 2 (17,72%), 185 - с луминален тип А (40,48%) и 109 - с луминален тип В (23,85% от случаите). Положителна експресия на фасцин-1 се открива при 144 болни (при 31,51%), като тя е особено силно изразена при 77

болни (16,85% от случаите). Честотата на положителната и силно положителната експресия на фасцин-1 е значително по-висока при болните с TNBC, отколкото при другите подтипове на РМЖ. Чувствителностите на положителната и силно положителната експресия на фасцин-1 за прогнозиране на TNBC са съответно 87,8% и 80,8%, а специфичностите им - 78,0% и 96,5%. При болните с РМЖ с отрицателен статус на хормоналните рецептори съответните чувствителности и специфичности са 87,8% и 61,7%, респ. 78,0% и 92,6%.

Плазмените концентрации на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), матрикс металопротеиназа-2 (MMP-2) и тъканните инхибитори на металопротеиназа-2 (TIMP-2) са изследвани посредством ELISA, а СА 15-3 - посредством химиолуминесцентно имунологично изследване с микрочастици (CMIA) при болни с РМЖ (S. Ławicki и съавт., 2017). VEGF и TIMP-2 превъзхождат СА 15-3 по отношение на чувствителността, положителната и отрицателната прогностична стойност през ранните стадии на заболяването. При комбинирането на СА 15-3 с VEGF или с TIMP-2 се постига нарастване на положителната и отрицателната прогностична стойност съответно до 83% и 72%. Тези стойности са най-високи при комбинацията на трите теста - съответно 93% и 85%, поради което тези тестове могат да служат като нов диагностичен панел при болните с РМЖ.

През периода между 1998 г. и 2011 г. са проучени общо 4403 болни със синхронен и 7159 болни с метакхронен двустранен РМЖ (Z. Varetta и съавт., 2015). Средната възраст на болните със синхронен двустранен РМЖ при диагностицирането на заболяването е $63,1 \pm 13,7$ г., а на тези с метакхронен двустранен РМЖ - съответно $59,4 \pm 12,9$ г. при първия и $64,6 \pm 13,0$ г. - при втория тумор. При болните със синхронен двустранен РМЖ е налице съответствие на двата тумора по отношение на естрогеновите рецептори при 422 болни (при 9,58% от случаите). Промяна от положителен към отрицателен статус на естрогеновите рецептори при втория тумор е налице при 1080 болни (при 15,09%), а от отрицателен към положителен статус на тези рецептори - при 1008 болни (при 14,08% от случаите). При болните със синхронен двустранен РМЖ без съответствие на статуса на естрогеновите рецептори е налице по-висок риск за смърт (при отношение на шанса, стандартизирано чрез мултивариационен анализ, от 1,96; между 1,60 и 2,40 при доверителен интервал от 95%), отколкото при болните със съответстващи положителни естрогеновите рецептори. Този риск е най-висок при болните с тумори със съответстващи отрицателни естрогеновите рецептори (отношение на шанса от 2,49; между 2,03 и 3,07 при доверителен интервал от 95%). По отношение на болните с метакхронен двустранен РМЖ, при промяна от положителен към отрицателен статус на естрогеновите рецептори (отношение на шанса от 1,32; между 1,08 и 1,62 при доверителен интервал от 95%), или при тумори със съответстващи отрицателни естрогеновите рецептори (отношение на шанса от 1,48; между 1,19 и 1,85 при доверителен интервал от 95%) се касае за по-лоша преживяемост, отколкото тази на болните с тумори със съответстващи положителни естрогеновите рецептори (Z. Varetta и съавт., 2015).

Претерапевтична оценка на Ki67 по отношение на пълния патологичен отговор след неоадювантна химиотерапия е осъществена в 121 core биопсии при различни подтипове на РМЖ, идентифицирани въз основа на статуса на естрогеновите и прогестероновите рецептори и HER 2 (A. Sueta и съавт., 2014). Резултатите от мултивариационния анализ показват, че Ki67 е независим прогностичен фактор за пълния патологичен отговор (при отношение на шанса от 3,62; между 1,21 и 10,8 при доверителен интервал от 95%). След стратифициране по отношение на естрогеновите рецептори се открива, че посочената по-горе статистическа значимост се отнася само за туморите, положителни за тези рецептори (при отношение на шанса от 6,24; между 1,40 и 27,7 при доверителен интервал от 95%). Само при луминалния тип на РМЖ се наблюдава асоциация между високата стойност на Ki67 и статистически достоверно подобрения пълнен патологичен отговор. Средната стойност на Ki67 е 43% в случаите с пълнен патологичен отговор и 29% - при тези без такъв отговор ($p=0,018$).

5.2. Комплексно хирургично лечение при двустранен РМЖ

Ние приложихме разнообразни оперативни техники при болните със синхронен и с метахронен РМЖ в зависимост от спецификата на туморния и общия статус при всяка отделна болна жена.

При нашите болни със синхронен и с метахронен РМЖ преобладават различните модификации на радикалната мастектомия. Комплексното терапевтично поведение включва наред с хирургическата интервенция и консервативното лечение - еднократно или двукратно лъчелечение, еднократна или двукратна адювантна или неоадювантна химиотерапия; палиативна химиотерапия; хормонална терапия; еднократна и двукратна неадювантна таргетна терапия и двукратна адювантна таргетна терапия съгласно утвърдени протоколи. Само при четири от общо 20 болни със синхронен РМЖ, подложени на следоперативно лъчелечение, не е приложено никакво хирургично лечение. Двукратно радикално оперативно лечение е приложено при 10 от 14 болни със синхронен и при 40 от 41 болни с метахронен РМЖ.

Ние установяваме статистически значими корелационни зависимости при използването на лъчелечението след хирургичното лечение в сравнение с отказа от лъчетерапията. Коефициентът χ^2 на Pearson е 15,135 ($p=0,010$), вероятностното съотношение - 15,553 ($p=0,008$), а междулинейната асоциация - 5,370 ($p=0,017$). При анализа на всички болни също се установява статистически достоверна корелация в този аспект, като коефициентът χ^2 на Pearson е 14,174 ($p=0,028$), а вероятностното съотношение - 16,080 ($p=0,013$). Налице са статистически достоверни корелационни зависимости по отношение на използването на следоперативното лъчелечение при всички болни с двустранен РМЖ при стойности на коефициента χ^2 на Pearson от 0,302 ($p=0,015$), а на коефициента χ^2 на Spearman - от 0,383 ($p=0,002$).

Само при три от общо 19 наши болни със синхронен РМЖ, подложени на следоперативна химиотерапия, не е приложено никакво хирургично лечение.

Двукратно радикално оперативно лечение е приложено при 11 от 14 наши болни със синхронен и при 41 от 42 болни с метакронен РМЖ.

Ние установяваме статистически достоверни корелационни зависимости по отношение на коефициента на Pearson и вероятностното съотношение при използването на химиотерапията след хирургичното лечение в сравнение с отказа от нея. Коефициентът χ^2 на Pearson е 15,632 ($p=0,008$), а вероятностното съотношение - 15,886 ($p=0,007$). При анализа на всички болни също се установява статистически значима корелация както при използването на следоперативната лъчетерапия (коефициент χ^2 на Pearson от 14,174; $p=0,028$, а вероятностно съотношение от 16,080; $p=0,013$).

Само при четири от общо 36 болни със синхронен РМЖ, подложени на следоперативна таргетна терапия, не е приложено никакво хирургично лечение. Двукратно радикално оперативно лечение е приложено при една от двете болни със синхронен и при всичките 11 болни с метакронен РМЖ.

Установяват се статистически значими корелации при използването на следоперативната таргетна терапия след хирургичното лечение в сравнение с отказа от тази съвременна терапия. Коефициентът χ^2 на Pearson е 8,556 ($p=0,014$), вероятностното съотношение - 7,664 ($p=0,022$), а междулинейната асоциация - 6,151 ($p=0,013$). Подобни са резултатите по отношение на използването на следоперативната лъчетерапия и химиотерапия.

Корелационните коефициенти на Pearson и на Spearman по отношение на използването на следоперативната таргетна терапия при всички болни с двустранен РМЖ показват наличието на статистически значими корелации и в този аспект при стойности на двата коефициента съответно от 3,283 ($p=0,007$) и 4,310 ($p=0,001$).

Постигнатите от нас резултати при използването на фибриновото лепило Tissucol при извършването на лимфна дисекция при болните с двустранен РМЖ са много добри.

Определен интерес представляват проучванията на български автори върху диагностичната стойност на биопсията на сентинелните лимфни възли при болни с РМЖ (Г. Байчев и съавт., 1998; Т. Делийски и съавт., 1998; Т. Делийски, 2005), върху аксиларните лимфни метастази при минимален РМЖ (Г. Байчев и съавт., 2000) и върху проследяването на миграцията на стадия на РМЖ след парастерналната сентинелна биопсия (Т. Делийски, 2005).

Заслужават специално внимание както проучването върху оптимизирането на планирането на лъчелечението при съчетание с облъчването на регионалните лимфни възли при двустранния синхронен РМЖ (Y. Cho и съавт., 2019), така и съпоставянето на хеликалната с директната томотерапия (V. Lancellotta и съавт., 2018) при болните със синхронен РМЖ от първа и втора степен на злокачественост.

Модифицирана радикална мастектомия с хармоничен скалпел е извършена статистически достоверно по-бавно при 25 жени (за средно $140,40 \pm 29,96$ мин.), отколкото тази с електрокаутеризация (за средно $99,80 \pm 24,00$ мин.; $p < 0,001$), при други 25 жени с РМЖ (P. Mittal и съавт., 2017). От друга страна, при използването на хармоничния скалпел се наблюдава по-

малко количество на дренажната течност ($431,60 \pm 145,94$ mL спрямо $594,20 \pm 278,63$ mL; $p=0,013$) и по-малка интраоперативна кръвозагуба ($426,00 \pm 76,54$ mL спрямо $502,00 \pm 104,56$ mL; $p=0,005$).

T. W. Huang и съавт. (2016) провеждат систематичен обзор и мета-анализ на пет рандомизирани клинични проучвания върху осъвременените указания на Американското дружество по клинична онкология от 2014 г. за приложението на дисекцията на аксиларните лимфни възли при болните с РМЖ в ранен стадий и с метастази в сентинелните лимфни възли. Тези публикации са издирени в базите-данни *PubMed*, *EMBASE*, *CINAHL*, *Scopus* и *Cochrane Library*. Метастазите в сентинелните лимфни възли се разделят на микро- и макрометастази. При болните с една или две микрометастази липсва достоверна разлика между болните, които са подложени или не са подложени на дисекция на аксиларните лимфни възли по отношение на преживяемостта без заболяване, общата преживяемост и честотата на рецидивите. При болните с една или две макрометастази като цяло е налице предпочитание към отказ от дисекция на аксиларните лимфни възли. Все пак тя би била подходяща лечебна възможност при тези болни, които се стремят към по-дълга преживяемост на всяка цена.

Положителен статус на лимфните възли се установява при 6168 от общо 7358 болни с РМЖ в стадий IV, подложени на дисекция на аксиларните лимфни възли в хода на популационно проучване през периода между 1990 г. и 2010 г. в Китай (при 83,83% от случаите (S. G. Wu и съавт., 2017)). През този 21-годишен период се наблюдава нарастване на честотата на дисекцията. Вероятността за извършването ѝ е по-голяма при болните със забавена диагноза, възраст под 50 г., нискостепенна или липсваща диференциация, по-голям тумор с размер над 2 cm, както и при омъжените жени. Съгласно данните на мултивариационния анализ, в резултат на интервенцията се подобрява общата и специфичната за РМЖ преживяемост на болните. Подобрява се и преживяемостта на болните с метастази в костите и черния дроб и на тези с единични далечни метастази. Резултатите от мултивариационния анализ показват, че стадирането на лимфните възли, основано на броя на положителните лимфни възли, е независим прогностичен фактор по отношение на общата и специфичната за заболяването преживяемост на болните. Прогнозата на болните в напреднал стадий на засягане на лимфните възли е лоша.

5.3. Модерна реконструкция на гърдата при болни с РМЖ

Нашите функционални и естетически резултати при извършването на оперативната реконструкция на гърдата при болните със синхронен и метакронен РМЖ, подложени на радикална мастектомия, са много добри. Те не отстъпват на споделените от съвременните чуждестранни автори.

Функционалните резултати при 30 последователни болни с двустранен РМЖ, подложени на билатерална мастектомия и незабавна реконструкция с деневрирано ламбо от *m. latissimus dorsi* през периода между 2005 г. и 2009 г., са отчетени със специализиран тест за инвалидност на ръката и рамото след

средно 23 месеца (между 12 и 51 месеца) (G. Paolini и съавт., 2014). Повисоките стойности на този тест са свързани статистически значимо със сериозните следоперативни усложнения ($p < 0,001$), а по-ниските му стойности - с използването на реинервираните ламба от *m. latissimus dorsi* ($p < 0,01$).

През периода между 2004 г. и 2014 г. R. Laporta и съавт. (2017) извършват 81 билатерални и 207 унилатерални мастектомии със запазване на папилата и последваща автоложна или имплантационна реконструкция на гърдата. Касае се за 269 терапевтични и за 100 профилактични процедури. Предшестваща лъчетерапия е осъществена при 55 гърди (при 14,91% от случаите) със среден междинен период от девет години (между пет и 15 г.). При проследяването в продължение на средно 47,98 месеца (между шест и 114 месеца) се установява обща честота на усложненията от 13,5%. Некроза на кожата ламбо и на комплекса на папилата и ареолата след мастектомията, ангажираща частично и изцяло дебелината на гърдата, се открива съответно при 78% и 20% от случаите. Както предхождащото лъчелечение, така и обемът на импланта са значими предсказващи фактори за усложненията (отношение на шансовете от 10,14; между 3,99 и 27,01 при доверителен интервал от 95%, съответно 3,13; между 1,64 и 6,33 при доверителен интервал от 95%).

5.4. Съвременни приложения на онкопластичната хирургия при РМЖ

Нашите собствени резултати от приложението на модерния онкопластичен подход при мастектомираните болни с двустранен РМЖ са подобни на тези, постигнати във водещите специализирани онкохирургични центрове в света и у нас.

Анализират се постиженията и перспективите на органосъхраняващите операции при болните с РМЖ с акцент върху скрининга на заболяването, подбора на болните и ролята на прогностичните маркери (Й. Йовчев и съавт., 2001). Резултатите от операциите от този тип, извършени при 266 жени с РМЖ през периода между 2000 г. и 2009 г. в СБАЛ по онкология-София, показват задоволителна петгодишна преживяемост - от 95,4% (средно 121,2 месеца; между 116,9 и 125,4 месеца) след квадрантектomia с лимфна дисекция и от 90,2% (средно 115,2 месеца; между 106,6 и 123,8 месеца) - след мастектомия по Patey (И. Гаврилов, Н. Димитрова, 2014).

Обобщават се резултатите от приложението на онкопластичния оперативен модел при хирургичното лечение на 37 жени с РМЖ (В. Молов и съавт., 2016). При 23 от тях (при 62,16%) на средна възраст от 47,8 г. (между 31 и 62 г.) се касае за ранен, а при останалите 14 (при 37,84% от случаите) на средна възраст от 59,6 г. (между 48 и 84 г.) - за локално авансирал РМЖ. При ранните форми на заболяването онкопластичният оперативен модел съчетава онкологичната безопасност с много висока естетична удовлетвореност, а при локално авансиралите той е единствено възможния оперативен метод. Онкологичните му параметри съвпадат с тези на органосъхраняващата хирургия.

При съпоставянето на резултатите от лечението на 980 болни с РМЖ, 104 от които са подложени на онкопластична органосъхраняваща хирургия, 558 - на широка локална ексцизия и 318 - на мастектомия с или без незабавена реконструкция, се установява, че размерът на тумора, степента на хистологична диференциация, статусът на лимфните възли, експресията на естрогенови и прогестеронови рецептори са статистически достоверно по-силно променени при болните след онкопластичната органосъхраняваща хирургия, отколкото при тези след широката локална ексцизия ($p < 0,001$) (J. Mansell и съавт., 2017). Петгодишната честота на локалните рецидиви е сходна при пациентките от трите групи, докато тази на далечните рецидиви е по-висока при тези след мастектомията с или без незабавена реконструкция (13,1%) и след онкопластичната органосъхраняваща хирургия (7,5%), отколкото при болните след широката локална ексцизия (3,3%) (логаритмичен ранг: $p < 0,001$).

При 41 жени с РМЖ, при които резецираният участък включва долната част на гърдата, е приложено абдоминално авансирало ламбо в съчетание с техники за заместване на обема с цел онкопластична хирургия (T. Ogawa и N. Nanamiya, 2016). Обемът на ексцизията варира между 10% и 35%. Частична некроза на комплекса на папилата и ареолата се наблюдава след операцията при една болна, а частична некроза на кожата на гърдата - при една друга болна. Козметичните резултати са отлични при седем, добри - при 23, задоволителни - при девет и лоши - при две болни. Получените резултати са неприемливи при половината от болните с тумор във вътрешния участък и при 8,7% от случаите с тумор с друга локализация в гърдата. Тази разлика е статистически значима ($p < 0,01$). Неприемливите резултати са по-чести и при жените с по-големи гърди ($p < 0,05$).

През периода между м. януари 2004 г. и м. март 2016 г. K. V. Clough и съавт. (2018) извършват общо 350 онкопластични редукционни мамопластики с ексцизия на кожата (онкопластична техника от второ ниво). РМЖ е класифициран хистологично като инвазивен дуктален карцином при 219 болни (при 62,57%), като дуктален карцином *in situ* - при 88 болни (при 25,14%) и като инвазивен лобуларен карцином - при 43 болни (при 12,29% от случаите). Неоадювантна химиотерапия е назначена при 73 от болните с инвазивен РМЖ (при 27,86% от случаите). Общата честота на съхранената гърда е 92%. Тя варира между 87,4% при дукталния карцином *in situ* и 93,5% при инвазивния РМЖ. Едно или повече следоперативни усложнения се наблюдават при 31 пациентки (при 8,86% от случаите). Те водят до забавяне на следоперативното лечение при 16 болни (при 4,57% от случаите). Кумулативната петгодишна честота на локалните, регионалните или далечните рецидиви при средно проследяване на оперираните болни от 55 месеца е съответно 2,2%, 1,1% и 12,4%.

5.5. Заболемост, преживяемост и смъртност при болните с двустранен РМЖ

Общата смъртност за периода на изследването сред нашия контингент възлиза на 25,81%.

Възрастовото разпределение на преживялите и починалите болни с двустранен РМЖ не е равномерно. Преобладаването на смъртните случаи във възрастовата група между 55 и 64 г. обуславя необходимостта от активна профилактика сред жените след 50-годишна възраст у нас.

Липсват статистически достоверни корелационни зависимости между възрастта на болните с двустранен РМЖ по време на хоспитализацията, от една страна, и преживяемостта, респ. смъртността им, от друга страна. Липсва значима разлика по отношение на относителния дял на преживялите и починалите болни със синхронен и с метакхронен РМЖ.

Петгодишната преживяемост на жените с РМЖ в България през 2001-2005 г. възлиза на 63.7%, а през 2006-2009 г. - на 70,0% (И. Гаврилов и съавт., 2013). Това нарастване е статистически значимо ($p < 0,001$). От друга страна, рискът за смърт намалява статистически достоверно с 12% през втория период ($p < 0,0001$).

През периода между 1994 г. и 2009 г. в България са регистрирани общо 53978 болни жени с РМЖ (Н. Димитрова и съавт., 2013). При 4485 от тях (при 8,31% от случаите) е налице съчетание с други тумори - предимно с един (при 7,78%), с два (при 0,49%) и с три тумора (при 0,04% от случаите). Най-честата локализация на втория (метакхронен) рак отново е млечната жлеза - при 323 от 1043 болни с две онкологични заболявания (при 30,97% от случаите).

През периода между 1976 г. и 2012 г. в гр. Измир, Турция, са изследвани общо 768 болни с едностранен и двустранен РМЖ (N. Eliyatkin и съавт., 2015). Налице са статистически различия между едностранния и двустранния РМЖ по отношение на статуса на естрогеновите рецептори, безсимптомната и обща преживяемост на болните, както и между синхронния и метакхронния двустранен РМЖ - по отношение на възрастта, хистологичния тип на тумора, безсимптомната и обща преживяемост на болните. Общата преживяемост е най-лоша при болните със синхронен двустранен РМЖ.

При изследването на хистопатологичните характеристики на 119 болни със синхронен и на 84 болни с метакхронен РМЖ през периода между 1999 г. и 2007 г. в Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Ню Йорк, САЩ, се установяват много сходни хистологични и молекулярни типове на туморите (J. A. O'Brien и съавт., 2015). Органосъхраняващи операции при поставяне на диагнозата са извършени при 40 (при 33,61% от болните) в първата и при 48 (при 57,14%) от тези във втората група, а противопоказания за тези операции са налице при 28 болни в първата и при 16 болни - във втората група. Общата пет- и десетгодишна преживяемост на болните в първата група са 87% и 77%, а на тези във втората група - съответно 86% и 78%.

В рамките на проспективно популационно кохортно проучване, започнало през 1983 г., се установява заболяемост от синхронен двустранен

РМЖ (появил се в рамките на само три месеца) от 1%, а на метахронен двустранен РМЖ (появил се повече от три месеца след първия тумор) - от 7,0% (J. J. Jobsen и съавт., 2015). Дукталният карцином се среща по-често сред болните с едностранен, отколкото сред тези с двустранен РМЖ. Статусът на метахронния двустранен РМЖ е независим прогностичен фактор за неуспех от локален характер (отношение на шанса от 1,9; между 1,3 и 2,7 при доверителен интервал от 95%), а статусът на синхронния двустранен РМЖ - за появата на далечни метастази (отношение на шанса от 2,6; между 1,4 и 4,5 при доверителен интервал от 95%). Общата преживяемост е по-добра при болните с метахронен (отношение на шанса от 0,6; между 0,4 и 0,8 при доверителен интервал от 95%), а по-лоша - при тези със синхронен двустранен РМЖ (отношение на шанса от 2,3; между 1,5 и 3,6 при доверителен интервал от 95%) в сравнение с тази при едностранния РМЖ. Подобни са характеристиките и на преживяемостта на болните без заболяване.

През периода между м. януари 2007 г. и м. март 2015 г. сред контингент от общо 1251 болни с РМЖ в Индия са диагностицирани общо 30 болни с двустранно заболяване (N. Radmanabhan и съавт., 2015). При интервал между появата на първия и втория тумор, по-кратък от шест месеца, се касае за синхронен (при 28 болни), а при по-дълъг интервал - за метахронен двустранен РМЖ (при две болни). Средната възраст на болните е 66 г. (между 39 г. и 85 г.). При 12 болни се касае за клинично окултен втори тумор, диагностициран единствено посредством мамография на контралатералната гърда. Вторият тумор е по-малки размери от първия при 22 (при 73,33% от болните) и с липса на метастази в аксиларните лимфни възли - при 24 (при 80,00% от случаите). Дукталният карцином е най-честия хистологичен тип (при 51 тумора), като 50 от 60-те тумора са положителен статус за естрогенови и прогестеронови рецептори. Свръхекспресия на HER 2-рецептори се открива при 13 тумора (при 21,67% от случаите). Средната преживяемост на болните възлиза на 29 месеца (между три и 86 месеца). Общо 26 болни са живи и без заболяване в края на периода на наблюдение.

При 700 от общо 16323 болни с едностранен РМЖ (при 4,29% от случаите), проследени през периода между 1980 г. и 2006 г. в кантон Цюрих, Швейцария, се открива контралатерален злокачествен тумор (J. Prater и съавт., 2016). Средната възраст на болните при появата на първия тумор е по-малка при метахронния РМЖ, отколкото сред цялата кохорта. Средният интервал между двете заболявания е 5,5 г. (между 2,6 и 10,1 г.). Заболяемостта във възрастта между 20 и 29 г. е 1006 нови случая на 100000 лица-години (между 452 и 2238 нови случая при доверителен интервал от 95%). Във възрастта между 80 и 84 г. тя намалява до 299 нови случая (между 199 и 450 нови случая при доверителен интервал от 95%). Стандартизираната по възраст заболяемост намалява от 618 (между 530 и 721) нови случая през периода между 1980 г. и 1984 г. до 329 (между 217 и 500) нови случая на 100000 лица-години през периода между 2005 г. и 2006 г.

През периода между 2005 г. и 2009 г. N. Y. Ibrahim и съавт. (2015) диагностицират общо 61 болни с метахронен (появил се една година след

първичния тумор) и 49 - със синхронен двустранен РМЖ в гр. Кайро, Египет. Честотата на двустранния РМЖ възлиза на 2,74% (110 от общо 4008 болни). Синхронният двустранен РМЖ е по-агресивен от метакронния. Налице е неблагоприятно влияние на по-младата възраст върху преживяемостта на болните. Общата петгодишна преживяемост при болните с метакронен РМЖ е 78,7%, а при тези със синхронен РМЖ - 60%. Петгодишната преживяемост без заболяване при болните с положителен статус на хормоналните рецептори е по-добра при болните с метакронен, отколкото при тези със синхронен РМЖ - 76% спрямо 63%. Възрастта над 45 г. при първата проява на злокачественото заболяване е свързана с по-добра петгодишна преживяемост без заболяване (65%), отколкото възрастта ≤ 45 г. (52%).

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от настоящото проучване върху приложението на комплексния диагностично-лечебен подход при болните с двустранен РМЖ убедително показват належащата необходимост от по-нататъшни проучвания при по-големи контингенти от болни в нашата страна. Нашите и чуждестранните данни доказват социалната значимост на тази интердисциплинарна проблематика, при която все още има редица недостатъчно изяснени теоретични и практически въпроси. Заслужава да се отбележи, че на фона на огромния информационен поток върху РМЖ като цяло през последните години научните публикации, посветени непосредствено на диагностиката и комплексното лечение на двустранния РМЖ, са доста по-малобройни, а в България дори липсват.

Ние установяваме известни противоречия по отношение на конкретната диагностично-прогностична стойност на конкретните туморни маркери, когато са използвани съвместно при отделните болни с двустранен РМЖ, което най-вероятно се дължи на малкия обем на нашата извадка.

Хирургичното лечение продължава да бъде метод на избор при двустранния РМЖ. Ние доказваме целесъобразността на приложението на комплексното лечебно поведение в рамките на онкопластичния подход при отделните болни жени с двустранен РМЖ. То изисква провеждането на индивидуализирано пред- и следоперативно медикаментозно лечение под формата на адювантна и неадювантна химиотерапия, хормонална и таргетна терапия съгласно утвърдените протоколи, а при наличието на съответните показания - и на следоперативна лъчетерапия.

Налице са статистически достоверни корелационни зависимости между основните клинични характеристики на болните с двустранен РМЖ, от една страна, и съчетаното приложение на хирургичното лечение с използване на строго подбрани модифицирани методики за мастектомия със специфичното консервативно лечение - химиотерапия, таргетна терапия и лъчетерапия при тези болни, от друга страна.

Постигнатите от нас функционални и естетически резултати са много добри. Проведени са голям брой успешни радикални, органосъхраняващи и

реконструктивни операции на гърдите при двустранния РМЖ. Следоперативните усложнения са изключително редки. Общата смъртност на нашите жени със синхронен и метахронен РМЖ през този период е сравнително ниска и възлиза на 25,81%.

В заключение можем да споделим, че комбинираното съвременно индивидуализирано медикаментозно, хирургично и лъчелечение в рамките на онкопластичния подход е много ефективно при болните с двустранен РМЖ. То гарантира добро индивидуално качество на живот и приемлива преживяемост на лекуваните болни и следва да намери още по-широко приложение в клиничната практика у нас.

7. ИЗВОДИ

Въз основа на резултатите от настоящото проучване и данните от достъпната ни съвременна литература може да се направят следните **изводи**:

1. Диагностичните маркери (естрогенови и прогестеронови рецептори, СА 15-3 и HER 2) играят важна роля при избора на индивидуализирано лечебното поведение при болните със синхронен и метахронен РМЖ.

2. Приложението на най-подходящите хирургически методики е в основата на индивидуализирания лечебен подход към болните със синхронен и метахронен РМЖ.

3. Съчетаното своевременно приложение на консервативните методи - лъчелечение, химиотерапия, хормонотерапия и таргетна терапия - допринася за повишаване на ефективността на хирургическото лечение при болните със синхронен и метахронен РМЖ.

4. При болшинството от болните със синхронен и метахронен РМЖ са постигнати много добри естетически резултати.

5. Постигната е сравнително ниска обща смъртност от двустранен РМЖ (24 болни или 25,81%) на фона на задоволителната преживяемост, свързана със заболяването.

6. Онкопластичният подход при болните със синхронен и метахронен РМЖ е единствената комплексна терапевтична опция с доказана целесъобразност и клинична ефективност.

8. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

I. Статии в пълен текст

1. **Белинов, Д., К. Киров.** Институционализация на изследванията по проблема „реконструкция на млечната жлеза“. *Pro Medic Онкология*, **1**, 2019, № 1, 63-68.
2. **Белинов, Д.** Динамична интернационализация на проучванията върху реконструкцията на млечната жлеза. *Medical Magazine*, 2019 (под печат).
3. **Белинов, Д., К. Киров.** Приложение на диагностичните маркери при жени с двустранен рак на млечната жлеза. *Pro Medic Неврология, Онкология, Урология*, **1**, 2019, № 4 (под печат).

II. Резюмета на доклади в сборници от научни конференции

1. **Белинов, Д. И., К. Г. Киров, Г. Л. Кобаков.** Оперативно лечение на двустранния рак на млечната жлеза. В: Резюмета на доклади и постери за VIII Научна конференция на тема: „Новости в онкологията - II част“. Правец, 15-17. VI.2018 г. *Онкология*, **46**, 2018, № 1, с. 7.
2. **Белинов, Д. И., К. Г. Киров, Б. Г. Богданов, Г. Л. Кобаков.** Приложение на диагностичните маркери при жени с двустранен рак на млечната жлеза. В: Резюмета на доклади и постери за VIII Научна конференция на тема: „Новости в онкологията - II част“. Правец, 15-17. VI.2018 г. *Онкология*, **46**, 2018, № 1, с. 39.
3. **Белинов, Д. И., Д. Т. Томов, К. Г. Киров, Г. Л. Кобаков, Б. Г. Богданов, И. Г. Кобакова.** Динамика на международните научни комуникации по проблема „реконструкция на млечната жлеза“. В: Резюмета на доклади и постери за VIII Научна конференция на тема: „Новости в онкологията - II част“. Правец, 15-17. VI.2018 г. *Онкология*, **46**, 2018, № 1, с. 38.
4. **Белинов, Д., К. Киров.** Наукометрично проучване върху метастатичния рак на млечната жлеза.- В: Резюмета на доклади за IX Научна конференция на тема: “Новости в онкологията - III част. Диагностика и лечение на рецидивиращите и метастазиралите тумори“. РИУ Хелиос Парадайз, 24-26.V.2019 г. *Онкология*, **47**, 2019, № 1, с. 14.

9. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Оригинални научно-приложни приноси

1. Въведено е комбинираното индивидуализирано медикаментозно, хирургично и лъчелечение в рамките на онкопластичния подход при болни с двустранен РМЖ.
2. Проучена е клиничната ефективност на някои модерни хирургични методи на лечение при болни със синхронен и метахронен РМЖ.
3. Доказана е ролята на органосъхраняващите и реконструктивни операции при болни с двустранен РМЖ.

Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърдена е практическата стойност на диагностичните маркери (естрогенови и прогестеронови рецептори, СА 15-3 и HER 2) при синхронния и метахронния РМЖ.
2. Потвърдена е приложимостта на лъчелечението, химиотерапията и таргетната терапия при синхронния и метахронния РМЖ.