



**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**

**ХИРУРГИЧЕСКИ 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  
2020**

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 176 машинописни страници и е онагледен с 49 таблици и 34 фигури. Списъкът на цитираната литература включва 258 заглавия, от които 16 на кирилица и 242 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 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 № 29/28.09.2020 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 27.XI.2020 г. от 12:00 ч. във учебната аудитория на Втора клиника по хирургия на УМБАЛ “Св. Марина“-Варна, Медицински университет ”Професор д-р Параскев Стоянов“-Варна въз основа на Заповед № Р-109-382 от 08. X.2020 г. на проф. д-р Валентин Любомиров Игнатов, д. м., 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.

проф. д-р Димитър Живков Стойков, д.м.н.

**Вътрешни членове:**

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

проф. д-р Румен Николов Ненков, д.м.

**Резервен външен член:**

доц. д-р Пенчо Тончев Тончев, д.м.

**Резервен вътрешен член:**

проф. д-р Радослав Стоянов Радев, 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.	Клинико-патологични характеристики на болните	8
4.2.	Изследвания на рецепторите и туморните маркери	10
4.3.	Хирургично лечение при болните с двустранен РМЖ	11
4.3.1.	Операции при синхронен РМЖ	11
4.3.2.	Операции при метакронен РМЖ	15
4.3.3.	Органосъхраняващи операции при РМЖ	17
4.3.4.	Реконструкция на млечната жлеза	18
4.3.5.	Приложение на фибриново лепило Tissucol при лимфна дисекция	19
4.4.	Лъчелечение при болните с двустранен РМЖ	20
4.5.	Химиотерапия при болните с двустранен РМЖ	21
4.6.	Комплексно поведение при болните с двустранен РМЖ	22
4.7.	Метастазиране и преживяемост на болните с двустранен РМЖ	25
5.	Обсъждане	27
5.1.	Клинико-патологични характеристики на болните	27
5.2.	Диагностична стойност на туморните маркери при двустранен РМЖ	28
5.3.	Комплексно хирургично лечение при двустранен РМЖ	29
5.4.	Модерна реконструкция на гърдата при болни с РМЖ	30
5.5.	Съвременни приложения на онкопластичната хирургия при РМЖ	30
5.6.	Метастазиране и преживяемост при болните с двустранен РМЖ	32
6.	Заключение	33
7.	Изводи	34
8.	Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд	35
9.	Приноси на дисертационния труд	36

## 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 метакронен - 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 метакронния РМЖ;

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

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

4) Да анализираме комбинираното приложение на консервативните и хирургичните методи на лечение при болните със синхронен и с метакхронен 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 метакхронен 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.2019 г. вкл.

Имунохистохимични изследвания на естрогеновите и прогестероновите рецептори са проведени при 93 болни, а на HER 2 - при 89 болни. Освен това туморният маркер HER по CISH е изследван по целесъобразност при 33 болни, СА 15-3 - при 32 болни, а Ki67 индекс - при две болни.

При общо 64 болни с двустранен РМЖ, от които 19 - със синхронен и 45 - с метакхронен РМЖ, са проведени един или два курса на строго индивидуализирано следоперативно лъчелечение - 25 сеанса с по 1,8 Gy - 2 Gy при обща огнищна доза от 50 Gy. При наличие на метастази и включване на лимфен басейн са приложени по 2 Gy дневно до обща огнищна доза от 46-50 Gy, а при квадрантектomia и органосъхраняваща операция тази доза е до 50 Gy.

При общо 67 болни с двустранен РМЖ, от които 20 - със синхронен и 47 - с метакхронен РМЖ е проведена химиотерапия (адювантна, неадювантна или палиативна) по конкретен протокол, съобразен с международните стандарти. Хормоналната терапия от първа линия и втора линия включва аромазин, а при пременопаузални болни с прогресия на заболяването - летрозол. При болните с

положителен HER 2 се назначава херцептин като адювантна терапия в продължение на една година. Адювантната хормонална и таргетна терапия при пременопаузални болни с двустранен РМЖ включва тамоксифен и золадекс в продължение на пет години и се последва от тамоксифен и ароматазен инхибитор за период от 2,5 г. Индивидуализирана следоперативна хормонална терапия с тамоксифен се провежда за период от пет години.

### 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 № 1.

Табл. № 1. Разпределение на болните със синхронен и метасинхронен РМЖ в зависимост от оперативната методика

Оперативна методика	синхронен	метасинхронен
модифицирана радикална мастектомия по Patey	18	33
модифицирана радикална мастектомия по Auchincloss	5	18
двустранна квадрантектomia с аксиларна дисекция	9	1
модифицирана радикална мастектомия по Scanlon	1	2
разширена секторална резекция със сентинелна лимфна дисекция	2	0
обикновена мастектомия	2	0
радикална мастектомия по Madden	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 хормоналната терапия.

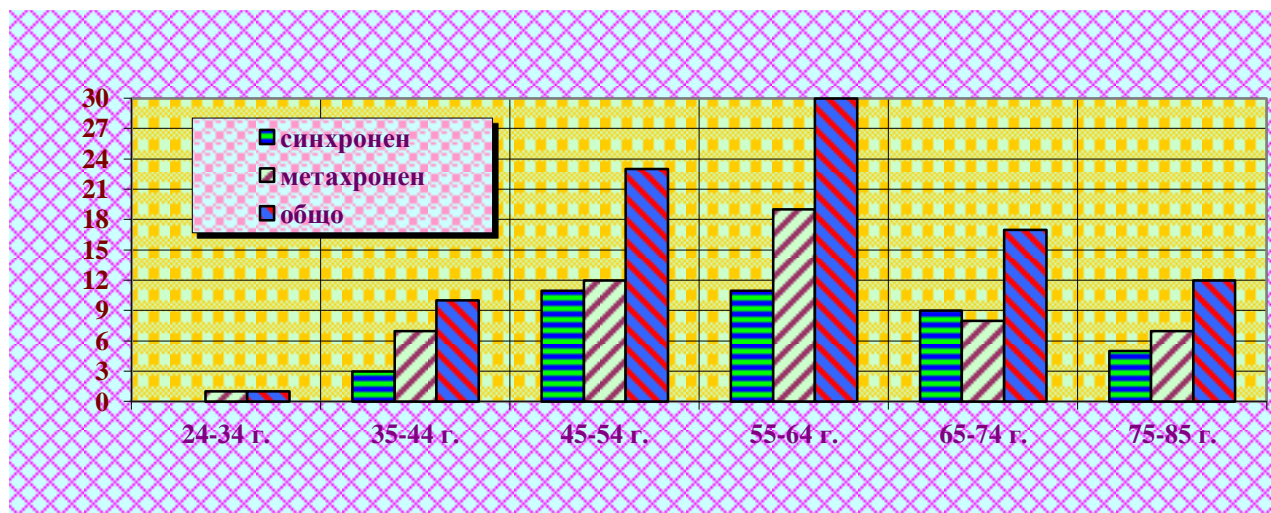
За анализ и интерпретация на получените данни ние използвахме следните статистически методи: описателни (дескриптивни) методи (алтернативен и вариационен анализ), методи за проверка на хипотези ( $t$ -тест на

Student-Fisher и  $\chi^2$  на Pearson), корелационен анализ и графичен анализ. Статистическите данни са обработени с програмния продукт IBM SPSS v. 23.

## 4. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Клинико-патологични характеристики на болните

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



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

Най-честите типове според TNM-класификацията са T1cN0M0 (при 33 болни), T2N0M0 (при 20 болни) и T1N0M0 (при 20 болни). При болните със синхронен РМЖ се установяват още 21 други, а при тези с метахронен РМЖ - още 30 други типове. Един и същ тип според TNM-класификацията и при двата РМЖ се установява при девет болни със синхронен и при пет болни - с метахронен РМЖ.

Разпределението на степените на диференциация при отделните РМЖ на болните със синхронен и с метахронен РМЖ е представено на таблица № 2, а това на стадията на заболяването - на таблица № 3.

Табл. № 2. Степени на диференциация при отделните РМЖ

Степени на диференциация	синхронен РМЖ (n=39)		метахронен РМЖ (n=54)	
	n	%	n	%
само 1	5	12,82	0	0
само 2	13	33,33	24	44,44
само 3	5	12,82	2	3,70
1+2	6	15,38	13	24,07
2+3	6	15,38	12	22,22
1+3	3	7,69	3	5,55
1+4	1	2,56	0	0
2+4	0	0	1	1,85



Табл. № 3. Стадии на заболяването на болните с двустранен РМЖ

Стадии на заболяването	синхронен РМЖ (n=39)		метахронен РМЖ (n=54)	
	n	%	n	%
само 1	11	28,21	8	14,81
само 2a	4	10,26	7	12,96
само 3b	3	7,69	1	1,85
само 4	1	2,56	0	0
1+2a	6	15,38	11	20,37
2a+2b	2	5,13	9	16,67
1+2b	3	7,69	7	7
1+3a	2	5,13	2	3,70
3a+3c	2	5,13	1	1,85
2b+3b	1	2,56	3	5,55
2b+3a	1	2,56	2	3,70
1+3b	1	2,56	1	1,85
2a+3c	1	2,56	1	1,85
3b+4	1	2,56	1	1,85

Най-честата локализация на РМЖ при болните с двустранен РМЖ е тази само в горния външен квадрант на млечната жлеза (при общо 13 болни). Касае се за 14 различни локализации при двата отделни РМЖ при един и същ болен, а именно - за 12 локализации при 29 болни със синхронен и за 13 локализации при 41 болни с метахронен РМЖ. При други общо 13 болни се касае за по две съчетани локализации на двустранния РМЖ при един и същ болен - в горния външен квадрант на млечната жлеза и извън границите на една и повече локализации, както и в горния външен квадрант на млечната жлеза и в горния вътрешен квадрант на млечната жлеза.

Разпределението на основните хистологични диагнози при отделните РМЖ на всички болни с двустранен РМЖ се вижда на таблица № 4.

Табл. № 4. Основни хистологични диагнози при всички болни с двустранен РМЖ (n=186)

Хистологична диагноза	n	%
инфилтративен дуктален карцином	75	40,32
инфилтративен лобуларен карцином	19	10,21
инвазивен дуктален карцином	17	9,14
умерено диференциран дуктален карцином	14	7,53
лобуларен карцином	13	6,99
инфилтративен дуктален и лобуларен карцином	8	4,30
инвазивен лобуларен карцином	6	3,23
медуларен карцином	5	2,69
инвазивен дуктален и лобуларен карцином	4	2,15
други (n=11)	25	13,44

Касае се за общо 20 различни хистологични диагнози на двустранния РМЖ.

## 4.2. Изследвания на рецепторите и туморните маркери

Разпределението на болните с положителни и отрицателни стойности на рецепторите и туморните маркери при синхронен и метахронен РМЖ е систематизирано на таблица № 5.

Табл. № 5. Разпределение на болните с положителни и отрицателни стойности на рецепторите и туморните маркери при двустранния РМЖ

Стойности на имунохимичните показатели	синхронен РМЖ		метахронен РМЖ	
	n	%	n	%
естрогенови рецептори				
положителни	30	76,92	41	75,93
отрицателни	9	23,08	13	24,07
общо	39	100,00	54	100,00
прогестеронови рецептори				
положителни	28	71,79	36	66,67
отрицателни	11	28,21	18	33,33
общо	39	100,00	54	100,00
HER 2				
положителни	19	50,00	18	35,29
отрицателни	19	50,00	33	64,71
общо	38	100,00	51	100,00
HER по CISH				
положителни	4	28,57	6	31,58
отрицателни	10	71,43	13	68,42
общо	14	100,00	19	100,00

Положителните спрямо отрицателните стойности на естрогеновите и прогестероновите рецептори и на HER 2 при отделните РМЖ при три болни със синхронен и при осем болни с метахронен РМЖ са съпоставени на таблица № 6 и таблица № 7.

Табл. № 6. Различни стойности на трите рецептора при отделните РМЖ на три болни със синхронен РМЖ

Болна №	двустранен РМЖ	естрогенови	прогестеронови	HER 2
I.	първи РМЖ	(+)	(+)	(-)
	втори РМЖ	(+)	(-)	(+)
II.	първи РМЖ	(+)	(+)	(-)
	втори РМЖ	(-)	(-)	(-)
III.	първи РМЖ	(-)	(-)	(-)
	втори РМЖ	(+)	(+)	(-)

При сравняването на средните стойности на туморния маркер СА 15-3 не се установява статистически достоверна разлика между седем болни със синхронен и 15 болни с метахронен РМЖ ( $t=0,613$ ;  $p>0,05$ ).

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.

Табл. № 7. Различни стойности на трите рецептора при отделните РМЖ на осем болни с метакронен РМЖ

Болна №	двустранен РМЖ	естрогенови	прогестеронови	HER 2
I.	първи РМЖ	(+)	(+)	(-)
	втори РМЖ	(-)	(-)	(+)
II.	първи РМЖ	(-)	(-)	(-)
	втори РМЖ	(+)	(+)	(-)
III.	първи РМЖ	(-)	(-)	(-)
	втори РМЖ	(+)	(+)	(-)
IV.	първи РМЖ	(-)	(-)	(+)
	втори РМЖ	(+)	(-)	(+)
V.	първи РМЖ	(-)	(-)	(+)
	втори РМЖ	(+)	(+)	(+)
VI.	първи РМЖ	(+)	(+)	(-)
	втори РМЖ	(-)	(-)	(+)
VII.	първи РМЖ	(-)	(-)	(-)
	втори РМЖ	(-)	(+)	(+)
VIII.	първи РМЖ	(-)	(+)	(-)
	втори РМЖ	(-)	(-)	(-)

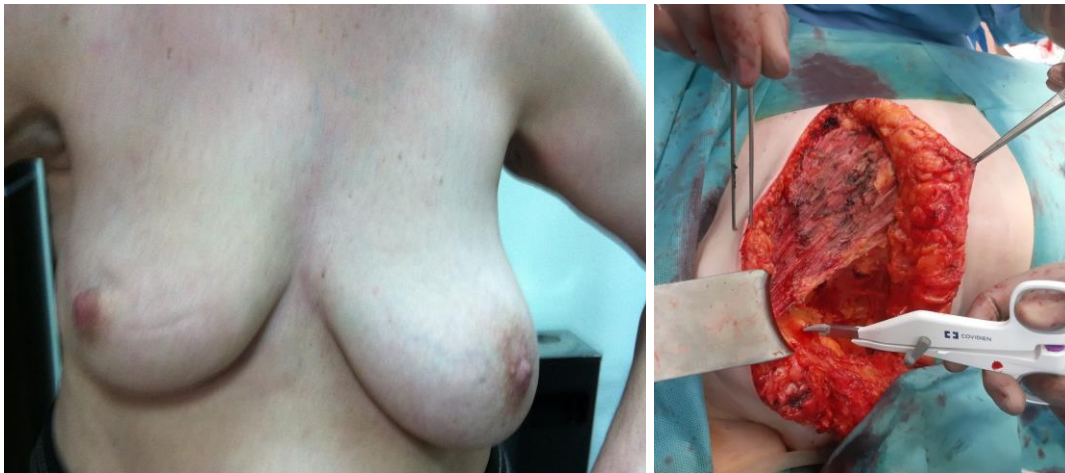
Положителните стойности на HER 2 са съществен аргумент за провеждането на таргетна терапия при болните с двустранен РМЖ.

### 4.3. Хирургично лечение при болните с двустранен РМЖ

#### 4.3.1. *Операции при синхронен РМЖ*

При модифицираната радикална мастектомия по 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 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 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 Scanlon*

#### *4.3.2. Операции при метакронен РМЖ*

Модифицирана радикална мастектомия по 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 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 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 Scanlon*



### 4.3.3. 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 лимфореята 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. Използвайки тези несъмнени предимства на новите техники, ние постигаме съвременно лечение на пациентката с РМЖ без заплахата за живота ѝ и без увеличаване на риска за рецидив на заболяването.

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 № 8):

Табл. № 8. 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

#### 4.3.4. 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.

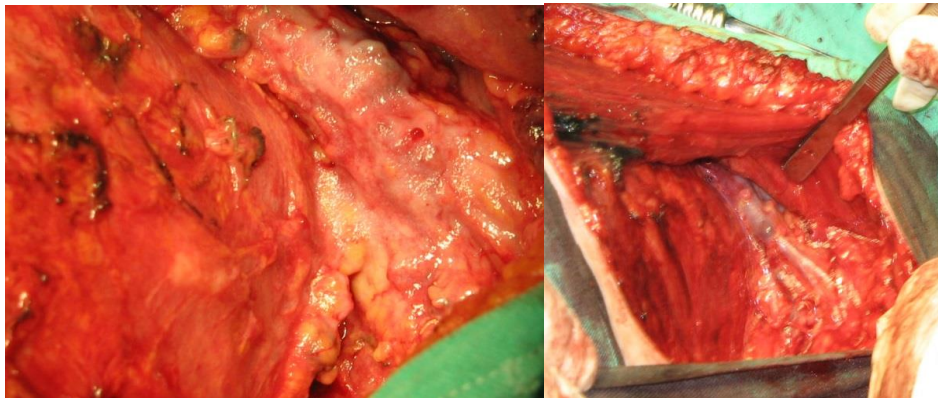
При болна след десностранна радикална мастектомия и органо-съхраняваща операция на лявата гърда е проведената химио- и лъчетерапия, последвана от отсрочената реконструкция на дясната гърда с *m. latissimus dorsi* и с имплант в обем от 320 mL (фигура № 14).



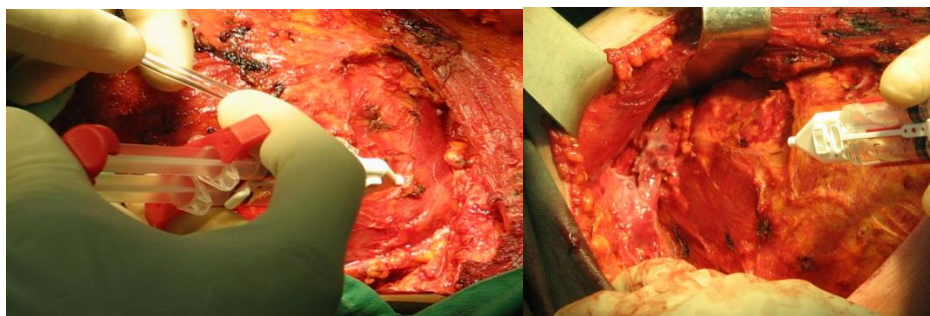
Фиг. № 14. Външен вид на болна с РМЖ след отсрочената реконструкция на дясната гърда

#### 4.3.5. 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 със синхронен РМЖ се наблюдават следоперативен сером и лимфедем на единия горен крайник.

#### 4.4. 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). При една болна със синхронен РМЖ на 47-годишна възраст е проведено обезболяващо следоперативно лъчелечение.

Еднократното лъчелечение преобладава във възрастовата група между 55 и 64 г. при болните с метакхронен и тези със синхронен РМЖ (таблица № 9).

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 № 10).

Табл. № 9. 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	
синхронен	n	0	0	2	3	1	0	6
	%	0	0	33,33	50,00	16,67	0	27,27
метакхронен	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

Табл. № 10. Възрастово разпределение на болните с двукратно лъчелечение

Тип на РМЖ	болни	възрастови групи						общо
		24-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-85	
синхронен	n	0	0	3	5	3	2	13
	%	0	0	23,08	38,46	23,08	15,38	30,95
метакхронен	n	0	4	9	9	5	2	29
	%	0	14,81	33,33	29,63	14,81	7,41	69,05
общо	n	0	4	12	14	8	4	42
	%	0	10,53	31,58	31,58	15,78	10,53	100,00

Разпределението на болните със синхронен и метахронен РМЖ, подложени или не на следоперативна лъчетерапия на едната и на двете млечни жлези, са съпоставени на фигура № 17.



Фиг. № 17. Разпределение на болните с двустранен РМЖ според типа на лъчетерапията

#### 4.5. 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 № 11), а двукратна - при общо 25 болни (таблица № 12).

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

Адювантната, неадювантната и палиативната химиотерапия са използвани сравнително рядко при болните със синхронен и с метахронен РМЖ (таблица № 13).

Табл. № 11. Възрастово разпределение на болните с еднократна адювантна химиотерапия

Тип на РМЖ	болни	възрастови групи						общо
		24-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-85	
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

Табл. № 12. Възрастово разпределение на болните с двукратна адювантна химиотерапия

Тип на РМЖ	болни	възрастови групи						общо
		24-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-85	
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

Табл. № 13. Възрастово разпределение на болните с адювантна и неадювантна, както и с палиативна химиотерапия

Тип на РМЖ	болни	възрастови групи						общо
		24-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-85	
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 65 г., но само при една болна със синхронен РМЖ във възрастовата група между 55 и 64 г., а двукратната - само при една болна със синхронен РМЖ във възрастовата група между 55 и 64 г. 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.

Адювантната химиотерапия играе водеща роля при нашите болни с двустранен РМЖ.

#### 4.6. 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

метахронен и при една болна със синхронен РМЖ, а неуточнено радикално хирургично лечение - при една болна със синхронен и при една болна с метахронен РМЖ.

Неуточнено хирургично лечение е проведено при две болни с метахронен и при две болни - със синхронен РМЖ, а неуточнено радикално хирургично лечение - при три болни със синхронен и при две болни с метахронен 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 № 14 и таблица № 15).

Табл. № 14. Резултати от теста с  $\chi^2$  относно използването на следоперативното лъчелечение

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

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

Табл. № 15. Корелационни коефициенти по отношение на използването на следоперативното лъчелечение при двустранния РМЖ

	болни	коефициент	стойност	стандартна грешка	приблизителна стойност	p
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	<b>0,302</b>	0,132	2,491	<b>0,015</b>
		Spearman	<b>0,383</b>	0,128	3,264	<b>0,002</b>
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 метахронен РМЖ, а неуточнено радикално хирургично лечение - при една болна с метахронен 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 метакронен РМЖ, а неуточнено радикално хирургично лечение - при четири болни със синхронен и при две болни с метакронен 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 № 16).

Табл. № 16. Резултати от теста с  $\chi^2$  относно използването на следоперативната химиотерапия

	болни	показател	стойност	p
без химиотерапия	26	$\chi^2$ по Pearson	8,341	0,214
		вероятностно съотношение	9,653	0,140
		междулинейна асоциация	0,331	0,565
с химиотерапия	67	$\chi^2$ по Pearson	15,632	<b>0,008</b>
		вероятностно съотношение	15,886	<b>0,007</b>
		междулинейна асоциация	1,115	0,291
общо	93	$\chi^2$ по Pearson	14,174	<b>0,028</b>
		вероятностно съотношение	16,080	<b>0,013</b>
		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 метакронен РМЖ, а неуточнено радикално хирургично лечение - при три болни със синхронен и при три болни - с метакронен РМЖ. При една болна със синхронен РМЖ е са приложени неуточнено радикално хирургично лечение и 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 № 17 и таблица № 18).

Табл. № 17. Резултати от теста с  $\chi^2$  относно използването на следоперативната таргетна терапия

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



Табл. № 18. 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	<b>0,007</b>
		Spearman	0,779	0,185	4,310	<b>0,001</b>
общо	93	Pearson	0,099	0,106	0,953	0,343
		Spearman	0,082	0,113	0,781	0,437

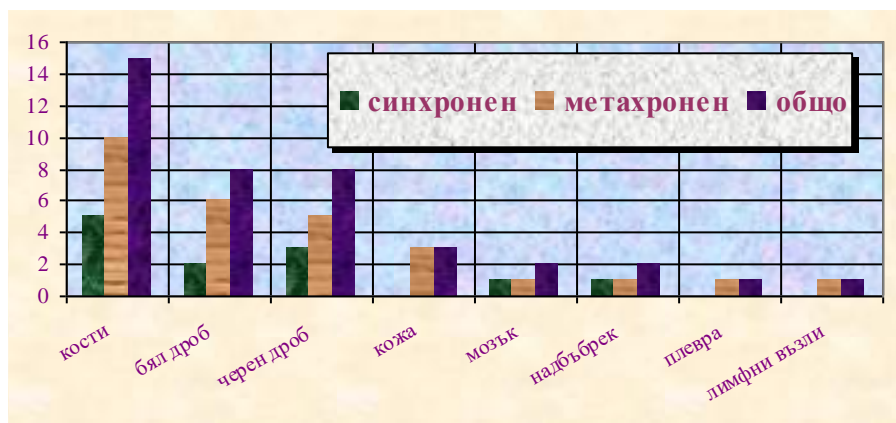
#### 4.7. Метастазиране и преживяемост на болните с двустранен РМЖ

Хоспитализираните болни с двустранен РМЖ са проследени на всеки шест месеца до 31.XII.2019 г. вкл. През периода между 1.I.2010 г. и 31.XII.2019 г. са регистрирани рецидиви по формата на метастази с общо 12 локализации при 29 хоспитализирани болни (при 31,18% от случаите) със синхронен и с метахронен двустранен РМЖ (таблица № 19).

Разпределението на болните със синхронен и с метахронен РМЖ с локализация на метастазите в поне един отделен орган е демонстрирано на фигура № 18.

Табл. № 19. Разпределение на болните с двустранен РМЖ според локализацията на метастазите

Локализация	синхронен	метахронен	общо
кости	3	5	8
кости и бял дроб	1	3	4
кожа	0	3	3
черен дроб	1	2	3
бял дроб	1	1	2
кости и черен дроб	1	1	2
мозък	1	1	2
плевра	0	1	1
надбъбрек и черен дроб	1	0	1
бял дроб и черен дроб	0	1	1
лимфни възли, плевра и черен дроб	0	1	1
кости, бял дроб и черен дроб	0	1	1
общо = 12	9	20	29



Фиг. № 18. Разпределение на болните с метастази в поне един орган при болните с двустранен РМЖ

През периода между 1.I.2010 г. и 31.XII.2019 г. са починали общо 31 болни с двустранен РМЖ. Смъртността възлиза на 33,33%.

Годишната динамика на смъртните случаи при болните с двустранен РМЖ през този десетгодишен период е илюстрирана на фигура № 19.



Фиг. № 19. Динамика на смъртността при болните с двустранен РМЖ

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.

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. Клинико-патологични характеристики на болните

Болните с двустранен РМЖ преобладават във възрастта между 45 г. и 65 г. - 53 или 56,99% от случаите, а тези с метахронен РМЖ - в повечето

възрастови групи, особено във възрастта между 55 г. и 64 г. (с 1,73 пъти). Липсва статистически достоверна корелация между възрастта на болните жени, от една страна, и типа на двустранния РМЖ, от друга страна ( $t=-1,236$ ;  $p=-3,264$ ; коефициент на Pearson  $r=0,128$  и Spearman  $r=0,108$ ). Различията между двата типа на двустранен РМЖ по отношение на честотата на отделните степени на диференциация на тумора не са съществени.

Относителният дял на болните със синхронен РМЖ в първи стадий (28,21%) е почти два пъти по-голям от този на болните с метахронен РМЖ (14,81%). Относителният дял на болните със синхронен РМЖ, при които се касае за стадий 2a при едната и за стадий 2b - при другата гърда (5,13%), е над три пъти по-малък от този на болните с метахронен РМЖ (16,67%). Най-честата локализация на РМЖ съгласно Международната класификация на болестите (МКБ), 10-та ревизия, при болните с двустранен РМЖ е тази само в горния външен квадрант на млечната жлеза (при общо 13 болни). Касае се за 14 различни локализации при двата отделни РМЖ при един и същ болен, а именно - за 12 локализации при 29 болни със синхронен и за 13 локализации при 41 болни с метахронен РМЖ.

При отделните РМЖ на всички болни с двустранен РМЖ се касае за общо 20 различни хистологични диагнози. Броят и относителният дял на болните с инфилтративен дуктален карцином преобладават значително, следвани от тези с инфилтративен лобуларен карцином, инвазивен дуктален карцином, умерено диференциран дуктален карцином и др.

През периода между 1994 г. и 2009 г. в България са регистрирани общо 53978 болни жени с РМЖ (Н. Димитрова и съавт., 2013,8). 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 (метахронен) рак отново е млечната жлеза - при 323 от 1043 болни с две онкологични заболявания (при 30,97% от случаите).

## **5.2. Диагностична стойност на туморните маркери при двустранен РМЖ**

Броят и относителният дял на болните с положителни стойности на естрогеновите рецептори при синхронния и метахронния РМЖ са три пъти по-големи от тези с отрицателни стойности на тези рецептори, тези на прогестероновите рецептори при синхронния РМЖ - с два и половина пъти по-големи, а при метахронния РМЖ - с два пъти по-големи от тези с отрицателни стойности на тези рецептори. Броят и относителният дял на болните с положителни стойности на HER 2 при метахронния РМЖ са с близо два пъти по-големи от тези с отрицателни стойности, а при синхронния РМЖ са еднакви с тези с отрицателни стойности на този рецептор. Броят и относителният дял на болните с положителни стойности на HER по CISH при метахронния РМЖ са с малко над два пъти по-малки от тези с отрицателни стойности, а при синхронния РМЖ - с два пъти по-малки от тези с отрицателни стойности на този рецептор.

Съпоставянето на положителните спрямо отрицателните стойности на естрогеновите, прогестероновите рецептори и HER 2 при отделните РМЖ при три конкретни болни със синхронен и при осем болни с метахронен РМЖ показва, че тройно отрицателни рецептори са налице само при първия синхронен РМЖ при една болна и само при втория синхронен РМЖ - при втора болна, а при трета болна - по два рецептора с положителни стойности при двата РМЖ. Честотата на тройно отрицателните рецептори е 5,10% при всички болни със синхронен РМЖ и 7,40% при болните с метахронен РМЖ. Тройно отрицателни рецептори са налице при първия метахронен РМЖ при три болни, а при втория - при четвъртата болна. При първите три болни се касае за по два рецептора с положителни стойности при втория РМЖ, а при последната болна - за положителни прогестероновы рецептори само при първия РМЖ.

При сравняването на средните стойности на туморния маркер СА 15-3 не се установява статистически достоверна разлика между болните със синхронен ( $17,34 \pm 5,78$  U/mL) и тези с метахронен РМЖ ( $19,08 \pm 10,70$  U/mL) ( $t=0,613$ ;  $p>0,05$ ). При една 47-годишна болна с метахронен РМЖ се касае за стойност на Ki67 индекс от +1%, а при една 72-годишна болна със синхронен РМЖ - за стойност на Ki67 индекс от 14%. Разнообразието в стойностите на останалите туморни маркери при тези две болни поставя въпроса за необходимостта от съчетаното им изследване при отделните болни.

Изследването на естрогеновите и прогестероновите рецептори, HER 2, HER по CISH и СА 15-3 допринася за по-доброто определяне на индивидуализираното терапевтично поведение при това заболяване.

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

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.

### **5.3. Комплексно хирургично лечение при двустранен РМЖ**

Ние приложихме разнообразни оперативни техники при болните със синхронен и с метахронен РМЖ в зависимост от спецификата на туморната характеристика и при всяка отделна жена.

При болните със синхронен и с метахронен РМЖ преобладават различните модификации на радикалната мастектомия. Заслужава да се подчертае прилагането на комплексно терапевтично поведение, включващо наред с хирургическата интервенция и консервативното лечение - еднократно или двукратно лъчелечение, еднократна или двукратна адювантна или неoadювантна химиотерапия; палиативна химиотерапия; хормонална терапия; еднократна и двукратна неадювантна таргетна терапия и двукратна адювантна таргетна терапия съгласно утвърдени протоколи.

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  $\chi^2$  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  $\chi^2$  на Pearson е 14,174 ( $p=0,028$ ), а вероятностното съотношение - 16,080 ( $p=0,013$ ).

Освен това корелационните коефициенти на Pearson и на Spearman по отношение на използването на следоперативното лъчелечение при всички болни с двустранен РМЖ показват наличието на статистически достоверни корелационни зависимости и в този аспект при стойности на двата коефициента съответно от 0,302 ( $p=0,015$ ) и 0,383 ( $p=0,002$ ).

Налице са 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  $\chi^2$  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 в този конкретен аспект, както при използването на следоперативната лъчетерапия. Коефициентът  $\chi^2$  на Pearson е 14,174 ( $p=0,028$ ), а вероятностното съотношение - 16,080 ( $p=0,013$ ).

Ние установяваме статистически значими корелационни зависимости при използването на следоперативната таргетна терапия след хирургичното лечение в сравнение с отказа от тази съвременна терапия. Коефициентът  $\chi^2$  на Pearson е 8,556 ( $p=0,014$ ), вероятностното съотношение - 7,664 ( $p=0,022$ ), а междулинейната асоциация - 6,151 ( $p=0,013$ ). При анализа на всички болни се установява същата статистически достоверна корелация в този аспект, както 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 ( $p=0,001$ ).

Може да се направи заключението, че следоперативната химиотерапия оказва благоприятен ефект при лекуваните от нас болни с двустранен РМЖ.

Ние постигнахме много добри резултати при използването на фибриновото лепило Tissucol при извършването на лимфна дисекция при болните с двустранен РМЖ.

Определен интерес представляват проучванията на някои 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.

#### **5.4. 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.

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%. 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%).

#### **5.5. 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:  $p < 0,001$ ).

През периода между м. януари 2004 г. и м. март 2016 г. К. В. Clough и съавт. (2018) извършват общо 350 онкопластични редукиционни 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). Неoadювантна 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%.

## **5.6. Метастазиране и преживяемост при болните с двустранен РМЖ**

Ние регистрираме рецидиви по формата на метастази с общо 12 локализации при 29 хоспитализирани болни с двустранен РМЖ (при 31,18%), с общо седем локализации при девет болни със синхронен РМЖ (при 23,08%) и с общо 11 локализации при 20 болни с метакронен РМЖ (при 37,04% от случаите). Най-чести са локализациите на метастазите в костите (при осем болни), в костите и белия дроб (при четири болни), докато при три различни болни се касае за метастази в кожата, или в черния дроб.

През този десетгодишен период са починали 13 болни със синхронен и 18 болни с метакронен РМЖ. Общата смъртност възлиза на 33,33%.

Най-големи са броят и относителният дял на преживялите и починалите болни с двустранен РМЖ във възрастовата група между 55 и 64 г., което налага необходимостта от активна профилактика сред жените след 50-годишна възраст.

Липсват статистически достоверни корелации както между възрастта на болните при хоспитализацията, от една страна, и преживяемостта, респ. смъртността им, от друга страна, така и между типа на двустранния РМЖ, от една страна, и преживяемостта, респ. смъртността на болните, от друга страна.

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 (метахронен) 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 метахронния 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 метахронен 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%.

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.

## **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 потвърждават социалната значимост на тази интердисциплинарна проблематика, при която все още продължава да 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.

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.

Все още 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 неадювантна и адювантна химиотерапия, хормонална и таргетна терапия съгласно утвърдените протоколи, а при необходимост - и на 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 лъч етерапия при тези болни, от друга страна.

Постигнатите от нас естетически и функционални 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 метакхронен РМЖ през този период възлиза на 33,33%.

В заключение можем да споделим, че комплексното съвременно строго индивидуализирано лечение в рамките на онкопластичния подход води до по-

добри резултати при двустранния РМЖ. Така се гарантира добро индивидуално качество на живот и приемлива преживяемост на болните. Това лечение следва да намери още по-широко приложение в клиничната практика.

## 7. ИЗВОДИ

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

1. Ние установяваме разнообразни клинично-патологични характеристики при нашите болни със синхронен и метахронен РМЖ.

2. Диагностичните маркери (естрогенови и прогестеронови рецептори, HER 2, HER по CISH и CA 15-3) остават значими при избора на индивидуализирано лечебното поведение при пациентите със синхронен и метахронен РМЖ.

3. Приложението на всеки един от съвременните методи за лечение е в основата на индивидуализирания лечебен подход при синхронния и метахронния РМЖ.

4. Съчетаното приложение на няколко консервативни метода допринася за повишаване на локалния контрол и преживяемостта при болните със синхронен и с метахронен РМЖ.

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

6. Постигната е обща смъртност от 33,33% (31 починали наши болни) с двустранен РМЖ на фона на задоволителната преживяемост, свързана със заболяването.

7. Онкопластичният подход при болните със синхронен и метахронен РМЖ е част от комплексната терапевтична стратегия 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, № 69(9), 46-51.
3. **Белинов, Д., К. Киров.** Приложение на диагностичните маркери при жени с двустранен рак на млечната жлеза. *GP Medic Неврология, Онкология, Урология*, **1**, 2019, № 4, 53-55.

### 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**

### **Оригинален научно-приложен принос**

За първи път у нас се проучват подробно пациентки с двустранен РМЖ (на базата на собствен материал от 93 болни) и се анализират резултатите от комплексния диагностично-лъчебен подход.

### **Приноси с потвърдителен характер**

1. Потвърдена е практическата стойност на комплекса от диагностични маркери (естрогенови и прогестеронови рецептори, СА 15-3, HER 2, HER по CISH и СА 15-3) избора на при индивидуализиран лечебен подход при синхронния и метахронния РМЖ.

2. Анализирани са прогностичните фактори, които влияят върху краткосрочните и дългосрочни резултатите при болните с двустранен РМЖ.

3. Потвърдена е приложимостта на комплексния подход, съчетаващ модерните хирургични методи на лечение с лъчелечението, химиотерапията и таргетната терапия за повишаването на локалния контрол и преживяемостта на болните със синхронен и с метахронен РМЖ.