



**Медицински университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна
Факултет „Медицина“
Катедра „Акушерство и гинекология“**

Д-р Павел Петров Добрев

**ГЕНИТОУРИНАРЕН СИНДРОМ НА
МЕНОПАУЗАТА ПРИ ЖЕНИ СЛЕД
ХОРМОНАЛНА, ХИРУРГИЧНА И
ЛЪЧЕВА КАСТРАЦИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

**за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“
по научна специалност „Акушерство и гинекология“**

Научен ръководител:

Проф. д-р Явор Корновски, д.м.н.

Рецензенти:

Проф. д-р Емил Ковачев, д.м.н.

Доц. д-р Тихомир Тотев, д.м.

Варна 2022

Дисертационният труд съдържа общо 122 страници, онагледен е с 15 фигури и 21 таблици. Цитирани са 167 литературни източника, от които 16 на кирилица и 151 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен към защита пред научно жури от разширен Катедрен съвет при Катедра „Акушерство и гинекология“ при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна на 2022 г.

Публична защита на дисертационния труд ще се състои на В от часа на открито заседание на научно жури в състав:

1. Проф. д-р Емил Ковачев, д.м.н.
2. Доц. д-р Петър Марков, д.м.
3. Доц. д-р Тихомир Тотев, д.м.
4. Доц. д-р Весела Карамешева, д.м.
5. Доц. д-р Станислав Славчев, д.м.

Материалите по защита са публикувани на интернет – страницата на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна и са на разположение в Катедра „Акушерство и гинекология“ при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ	5
I. ВЪВЕДЕНИЕ	6
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	7
1. Цел на дисертационният труд	7
2. Задачи	7
III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ (КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДОЛОГИЯ)	9
1. Материал.	9
2. Използвани методи	12
A. Статистически методи	12
B. Лекарствената кастрация при прилагането на химио- и/или хормонотерапия	12
2.1. Неоадювантна системна терапия	13
2.2. Адювантна системна терапия	15
2.3. Системна терапия при рецидивирала или метастатична болест	22
2.4. Тройнонегативен карцином	31
2.5. Инфламаторен карцином (карциноматозен мастит)	32
B. Хирургична кастрация	33
Г. Микробиология на вагинален секрет (оценка на влагалищната чистота и количество лактобацили). Оценка на рН метрия на влагалищен секрет чрез фабрично изработени стикове с лакмусова хартия	33
Д. Анкетна карта за оценка на субективната симптоматика на пациентите.	35
E. Обработка на данните	36

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	37
V. ИЗВОДИ	57
VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	58
VII. ПРИНОСИ	59
VIII. ПУБЛИКАЦИИ	61
IX. ПРИЛОЖЕНИЯ	62

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

AB	атрофичен вагинит
BB	бактериална вагиноза
BA	вагинална атрофия
BK	вагинална кандидоза
BЗИ	вагинален здравен индекс
ГСМ	генитоуринарен синдром на менопаузата
EP	естрогенни рецептори
КОС	коагулаза-отрицателни стафилококи
КСК	крива на скоростта на кръвния поток
НВ	неспецифичен вагинит
УПМ	условно патогенни микроорганизми
ХЗТ	хормонозаместителна терапия
ЦДК	цветно доплерско картографиране
Pi	индекс на пулса
Ri	индекс на съпротивата
S/D	систолично-диастолично съотношение

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Генитоуринарният симптом в менопаузата е съвкупност от симптоми, които се развиват след и около менопаузата вследствие ниски нива на естрогените и хипо- и атрофични изменения в генитоуринарния тракт на жените. Освен вагиналната сухота и диспареуния се срещат различни по честота уринарни оплаквания, като дизурия, полакиурия, никтоурия, императивна инконтиненция, свързактивен пикочен мехур, чести уроинфекции. Те водят до ниско самочувствие и влошено качество на живот.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. Цел на дисертационният труд

Да се проучи честотата и различните проявления на синдрома на генитоуринарна атрофия след хирургична и лекарствена (хормонална и химиотерапия) кастрация.

2. Задачи

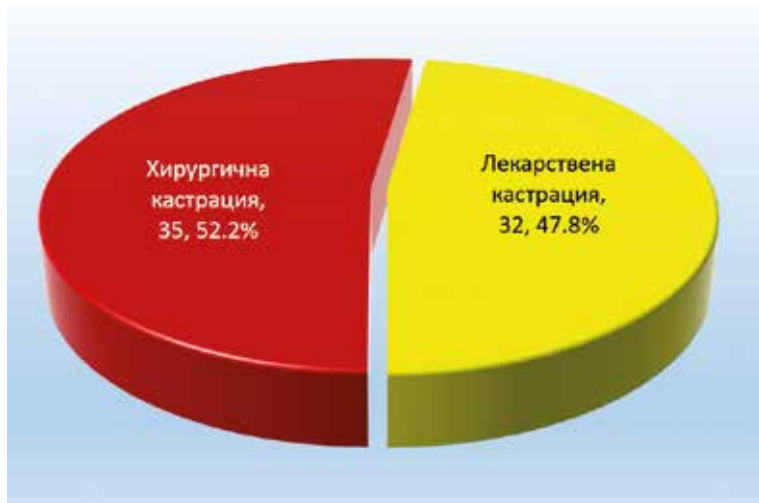
1. Да се определи честотното разпределение на всички пациенти, включени в проучването, според: влагалищно рН; влагалищна чистота; количество лактобацили; субективна вулво-вагинална и уринарна симптоматика.
2. Да се определи влагалищното рН, влагалищната чистота и количеството лактобацили след двата вида кастрация (хирургична и лекарствена).
3. Да се определи честотата на субективна симптоматика, свързана с вагиналната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM) – диспареуния, сухота във влагалището и пруритус вулве (сухота на вулвата) след двата вида кастрация (хирургична и лекарствена).
4. Да се определи честотата на субективна симптоматика, свързана с уринарната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM) – ноктурия, дизурия, полакиурия, императивна инконтиненция, стрес инконтиненция, смесена инконтиненция след двата вида кастрация (хирургична и лекарствена).
5. Да се определи прогностичното значение на факторите възраст, вид кастрация, онкологично заболяване за възникване на диспареуния, сухота във влагалището, пруритус вулве, влагалищно рН, влагалищна чистота и количество лактобацили.
6. Да се определи прогностичното значение на факторите възраст, вид кастрация, онкологично заболяване за възникване на ноктурия, дизурия, полакиурия, императивна инконтиненция, стрес инконтиненция, смесена инконтиненция.

7. Да се направи сравнителен анализ между двата вида кастрация: хирургична и лекарствена, по отношение на симптомите, съставляващи вагиналната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM) – диспареуния, вагинална сухота, влагалищно рН, вагинална чистота, количество лактобацили.
8. Да се направи сравнителен анализ между двата вида кастрация: хирургична и лекарствена, по отношение на симптомите, съставляващи уринарната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM) – ноктурия, дизурия, полакиурия, императивна инконтиненция, стрес инконтиненция, смесена инконтиненция.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ (КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ И МЕТОДОЛОГИЯ)

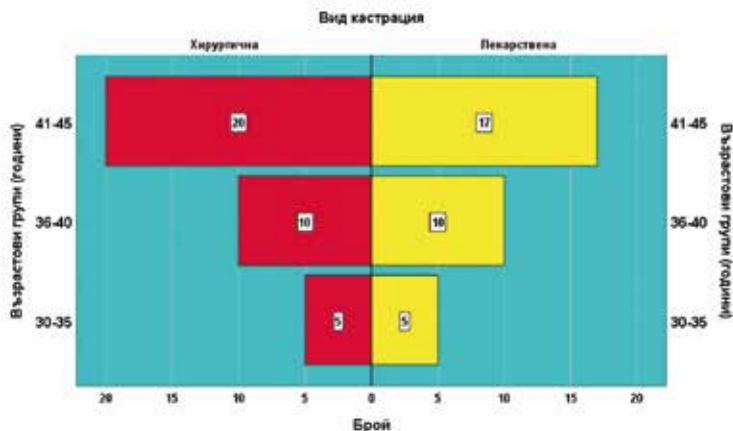
1. Материал

Направено е проспективно клиничко-епидемиологично проучване обхващащо 67 пациентки на УМБАЛ „ХХХ“ с диагноза ххх за периода хххх-2021 година. Изследваният клиничен контингент е със средна възраст $40,27 \pm 3,90$ години в диапазона 30 – 45 години. От включените в извадката участници в проучването 35 (52,2%) са с хирургична кастрация и 32 (47,8%) – с лекарствена терапия (химио- и /или хормонотерапия) (Фиг. 1).



Фиг. 1. Честотно разпределение на изследвания контингент по вид на кастрацията

Възрастовата група с най-голяма численост (20) при пациентките с хирургична кастрация е 41–45 години, следвана от 36–40 години с 10, а с най-малка (5) – 30–35 години. При жените с лекарствена кастрация най-голяма е числеността (17) на възрастовата група 41–45 години, следвана от 36–40 години с 10 и с най-малка (5) – 30–35 години (Фиг. 2).



Фиг. 2. Разпределение на участничките в проучването по вид на кастрацията и възрастови групи

На Фиг. 3 се вижда, че:

- С най-голям относителен дял (47,8%) са пациентките, имащи основно заболяване рак на гърдата, следвани от тези с РМШ (25 или 37,3%);
- Най-малко са имащите рак на яйчника – 14,9%.

Почти половината (47,8%) от участничките в проучването са имали хирургия (на млечна жлеза) + лекарствена терапия (химио- и /или хормонотерапия). Значително по-малко (29,9%) са пациентките с хирургия + ЛТ, а на последно място (с 10,4%) – претърпелите само хирургична интервенция (Фиг. 4).



Фиг. 3. Честотно разпределение на пациентките по основно заболяване



Фиг. 4. Честотно разпределение на изследвания контингент по проведена терапия

2. Използвани методи

А. Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе прието $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. *Дескриптивен анализ* – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци.
2. *Графичен анализ* – за визуализация на получените резултати.
3. *Сравняване на относителни дялове*.
4. *Fisher Freeman Halton exact test, точен тест на Фишер и тест χ^2* – за проверка на хипотези за наличие на зависимост между категорийни променливи.
5. *Непараметричен тест на Шапиро-Уилк* – за проверка на разпределението за нормалност.
6. *Еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA* – параметричен тест за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на няколко независими извадки.
7. *Непараметричен тест на Крускал-Уолис* – за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.
8. *T-критерий на Стюдънт* – за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на две независими извадки.
9. *Непараметричен тест на Ман-Уитни* – за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

Б. Лекарствената кастрация при прилагането на химио- и/или хормонотерапия

Клиничният контингент, подложен на лекарствена кастрация, включва пациенти с КАРЦИНОМ НА ГЪРДАТА.

Системното лекарствено лечение включва химиотерапия и/или ендокринна терапия при болни с хормон-рецептор-позитивни тумори (ER+ и/или PgR+) и прицелно (таргетно) лечение при индицирани болни с уточнени биомаркери. Лекарственото лечение се прилага като адювантно при радикално оперирани болни с ранен карцином. Адювантна терапия се провежда според критериите на последния St. Gallen консенсус. Неoadювантна химиотерапия се прилага:

- преди оперативно лечение на тумори с цел намаляване на размерите им и създаване на условия за органосъхраняваща операция;
- при локално авансирани тумори (стадий IIIA) с цел своевременно лечение на микрометастази и създаване на технически условия за по-лесно оперативно лечение;
- при неоперабилни локално авансирани тумори (стадии IIIB, C), вкл. при инфламаторен карцином, с цел намаляване на размерите и създаване на условия за радикална операция или дефинитивно лъчелечение. Системното лекарствено лечение е главен терапевтичен метод при метастатична болест, води до клинични ремисии в 60–75%, значително намалява симптомите, свързани с болестта, и подобрява качеството на живот;
- при тумори със среден и висок риск;
- при „тройно-негативен“ рак на гърдата може да бъде обсъдено приложението на карбоплатин с таксани.

2.1. Неoadювантна системна терапия

Започва задължително след морфологично верифициране на тумора, изследване на рецепторен статус (ER, PgR и HER2) и пълно клинично стадиране. Използват се режими като при адювантна химиотерапия.

CEF

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., ден 1

Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ден 1

Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 21 дни, общо 4–6 курса.

При противопоказания или резистентност към антрациклини – монотерапия с таксани (4–6 курса).

EC-T

Epirubicin – 75 mg/m² I.V., ден 1

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 21 дни; провеждат се 4 курса, последвани от Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1, през 21 дни, 4 курса, или Paclitaxel – 80 mg/m² I.V., седмично, 12 седмици.

T–EC (назначават се при хормон-рецептор-позитивен, HER2-негативен карцином).

*Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни, 4 курса;
Epirubicine – 90 mg/m² I.V., ден 1 Ciclophosphamide – 600 mg/m² I.V.,
ден 1 Повторение през 21 дни, 4 курса.*

Paclitaxel + Carboplatin (при тройно негативен карцином)

*Paclitaxel – 80 mg/m² I.V. седмично, 12 седмици Carboplatin AUC
4–6 I.V., ден 1*

Повторение през 21 дни.

При хормон-рецептор-позитивни тумори с противопоказания за химиотерапия се провежда терапия с Tamoxifen или ароматазни инхибитори – 4–6 месеца.

При HER2-позитивни тумори:

Trastuzumab (добавен към провежданата химиотерапия) – 8 mg/kg I.V. натоварваща доза, последвана от 6 mg/ kg I.V. през 21 дни, или фиксирана доза от 600 mg S.C. през 21 дни; комбинацията не се прилага с антрациклини, освен в клинични изпитвания; Комбинация:

Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel

Pertuzumab – 840 mg I.V., последван от 420 mg I.V., ден 1

*Trastuzumab – 8 mg/kg натоварваща доза, последвана от 6 mg/kg,
ден 1 или фиксирана доза от 600 mg S.C. през 21 дни*

Docetaxel – 75 mg/m² (до 100 mg/m²) I.V., ден 1

Повторение през 21 дни.

**** Фиксирана комбинация на Pertuzumab+Trastuzumab за подкожно приложение с Docetaxel.**

При пациенти, получаващи схема на лечение на основата на антрациклини, фиксирана комбинация на Trastuzumab+Pertuzumab трябва да се прилага след завършване на цялата схема на лечение с антрациклин.

Хирургията се последва от адювантна терапия.

*Pertuzumab 1200 mg/Trastuzumab** 600 mg S.C. като натоварваща
доза, последвана от поддържаща доза Pertuzumab 600 mg/Trastuzumab
600 mg S.C., през 21 дни.*

*Docetaxel – 75 mg/m², като впоследствие се повишава до 100 mg/
m².*

Ако се прилага схема на лечение на основата на карбоплатин, Docetaxel се прилага в доза 75 mg/m² през целия период без увеличение.

Терапевтичният отговор се оценява след четири курса. При прогресия на първично операбилен тумор (в хода на неoadювантна хими-

отерапия) се преминава към оперативно лечение; при стационаране на първичния тумор се преминава към оперативно лечение след неоадювантна химиотерапия от 4–6 курса.

При стадий III се прилага оперативно лечение само при пълна ремисия на супраклавикуларни лимфни възли. В противен случай се провежда дефинитивно лъчелечение.

2.2. Адювантна системна терапия

Лечението се препоръчва, ако се очаква относително намаление на определения риск от рецидив и смърт при приемливо ниво на нежелани лекарствени реакции. Изборът на метод за системно лекарствено лечение (химиотерапия и/или ендокринна терапия, и/или прицелно лечение) се основава на наличие на редица прогностични фактори: големина на първичен тумор, ангажиране на аксиларни лимфни възли, хистологичен вид, степен на диференциация (G), статус на естрогенни (ER), прогестеронови (PgR) и HER2-рецептори, пролиферативен Ki-67-индекс (под или над 15–20%), възраст, общо състояние (PS) и придружаващи болести (Табл. 1). Тумори, които не експресират ER/PgR, се приемат за ендокринно нечувствителни; при тях средство на избор е само химиотерапия. Като допълнение към химио- и ендокринна терапия при свръхекспресия на HER2 се добавя адювантно лечение с Trastusumab.

Според риска за прогресия на болестта пациентите с операбилен карцином се разделят на три категории (Табл. 1).

Според биологичните подтипове на карцинома (луминален А, луминален В, нелуминален, базалоиден и др.) системната адювантна терапия се дефинира в шест категории (Табл. 1А).

Табл. 1. Оценка на риск при карцином на гърдата

Нисък риск	Негативни лимфни възли и всички от следните признаци: Тумор ≤ 2 cm G1 Липса на разпространена перитуморна съдова инвазия (туморни емболи) Липса на свръхекспресия на HER2. Наличие на ER и/или PgR експресия Възраст ≥ 35 години
Среден риск	Негативни лимфни възли и поне един от следните признаци: Тумор > 2 cm G2–3 Наличие на разпространена перитуморна съдова инвазия (туморни емболи) Наличие на свръхекспресия на HER2. Липса на ER и/или PgR експресия. Възраст < 35 години
Висок риск	1–3 позитивни лимфни възли с липса на ER и/или PgR експресия или с наличие на свръхекспресия на HER2 ≥ 4 позитивни лимфни възли

Табл. 1А. Биологични подтипове: дефиниция и терапия

Подтипове	Клиникопатологична дефиниция	Терапия	Бележки за терапията
Луминален А	ER+ и/или PgR+, HER2-негативен, нисък Ki-67 (<15–20%)	Само ендокринна терапия	Някои изискват цитостатици (висок нодален статус или др. критерии за риск)
Луминален В (HER2-негативен)	ER+ и/или PgR+, HER2 негативен, висок Ki-67	Ендокринна ± цитостатична терапия	Включване и вид на цитостатици според ниво на хормонална експресия и риск
Луминален В (HER2-позитивен)	ER+ и/или PgR+, всякакъв Ki-67, HER2- позитивен	Цитостатична + анти- HER2 + ендокринна терапия	Липсват данни, подкрепящи отказ от цитостатици
HER2 позитивен (нелуминален)	HER2-позитивен, липса на ER и PgR	Цитостатична + анти- HER2 терапия	При много нисък риск (pT1a и негативен нодален статус) може да се проследява без системна терапия
Базалоиден, тройно негативен (дуктален)	Липса на ER и PgR, HER2-негативен	Цитостатична терапия	
Специални хистологични подтипове			
А. Хормоночувствителен (крибриформен, тубуларен и муцинозен)		Ендокринна терапия	Медуларният и аденоидно-кистичният карцином могат без цитостатици, ако са с негативен нодален статус
Б. Хормононечувствителен (апокринен, медуларен, аденоид-кистичен и метапластичен)		Цитостатична терапия	

2.2.1. Ендокринна адювантна терапия

Тумори с $\geq 1\%$ експресия на ER или PgR и такива с несигурен хормонален статус се приемат за ендокринно чувствителни и подлежат на ендокринна терапия в обема на комплексно лечение.

При пременопаузални пациенти стандартното петгодишно лечение включва:

Тамохифен – 20 mg дневно P.O. (самостоятелно или в комбинация с LHRH-агонист). При висок риск за рецидив Тамохифен се прилага десет години;

При DCIS у постменопаузални се предпочита Anastrozole – 1 mg P.O. дневно.

Овариалната аблация се постига чрез LHRH-агонист или хирургично. LHRH-агонистът трябва да се прилага от 2 до 5 години, въпреки че оптималната му продължителност не е категорично уточнена. При пременопаузални пациенти не се прилага комбиниране на LHRH-агонист и ароматазен инхибитор, както и самостоятелен ароматазен инхибитор. Тамохифен не трябва да се прилага едновременно с химиотерапия, докато най-доброто съчетание на LHRH-агонист (едновременно или последващо химиотерапия) е неуточнено.

При постменопаузални пациенти за първи избор се предпочита ароматазен инхибитор в продължение на пет години. За пациенти, лекувани 2–3 години с Тамохифен 20 mg/дн п.о., се препоръчва превключване към Exemestane 25 mg/дн – до 5 г. Особено с позитивен нодален статус. Оптималната продължителност до 10 г на лечението с Тамохифен и при последователна терапия АИ – Тамохифен или Тамохифен – АИ

2.2.2. Терапия с бифосфонати

Пациенти, лекуващи се с ароматазни инхибитори, трябва да получават суплементация с Exemestane – 25 mg P.O. дневно, комбиниран с LHRH-агонист (при висок риск за рецидив).

При дуктален карцином *in situ* (DCIS) се назначава задължително петгодишен Тамохифен и се комбинира с лъчелечение – 42.5–50.4 Gy, витамин D и калций. Препоръчва се изследване за костна плътност – DEXA (dual X-ray абсорциометрия) и при остеопороза се препоръчва своевременно лечение. Бифосфонатите предпазват скелета от костна загуба при пациенти с ятрогенна преждевременна менопауза и при постменопаузални пациенти на лечение с ароматазни инхибитори.

2.2.3. Биологична терапия при костна загуба

Пациенти с ранен карцином на гърдата, провеждащи адювантна ендокринна терапия, се считат за постменопаузални и с повишен риск от костни фрактури, особено третираните с ароматазни инхибитори. След селекция и преценка от лекуващия медицински онколог тези случаи подлежат на лечение за загуба на костна маса с Denosumab – 60 mg S.C. през 6 месеца, както жени с постменопаузална остеопороза без карцином на гърдата. Оценка на костната плътност се провежда с DEXA (dual X-ray абсорциометрия) преди започване на ендокринна терапия и се проследява в хода на лечението. При избор на лечение с Denosumab се вземат предвид както костната минерална плътност (стойности на T-score), така и рисковите фактори от страна на пациента. При определяне на индикациите за биологична терапия от медицински онколог лечението на подлежащата остеопороза се провежда от ендокринолог или ревматолог.

2.2.4. Адювантна химиотерапия

При среден риск с негативен нодален статус:

EC

Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни (6 курса).

FEC90

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., ден 1 Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ден 1. Повторение през 21 дни (6 курса).

Docetaxel + Cyclophosphamide

Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1. Повторение през 21 дни (6 курса).

CMF

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1

Methotrexate – 40 mg/m² I.V., ден 1 Fluorouracil – 600 mg/m² I.V., ден

1. Повторение през 28 дни (6 курса).

Epirubicin, последван от CMF:

Epirubicin 100 mg/m² i.v. D.1

Повтаря се на 3 седмици – 4 курса, последван от:

Cyclophosphamid 750 mg/m² i.v. D.1 Methotrexate 50 mg/m² i.v. D.1

5-FU 600 mg/m² i.v. D.1

Повтаря се на 3 седмици – 4 курса

АС

Doxorubicin 60 mg/m² i.v. D.1

Cyclophosphamide 600 mg/m² i.v. D.1

Повтаря се на 3 седмици – 4 курса

При висок риск и свръхекспресия на HER2, независимо от нодален статус:

ЕС–Т

Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ден 1

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1. Повторение през 21 дни (3–4 курса), последвани от:

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V. през 3 седмици (3 или 4 курса) или 80mg/m² седмично (12 последователни седмици), или

Docetaxel – 100 mg/m² през 21 дни (3 или 4 курса).

ТЕС

Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1 Epirubicin – 60 mg/m² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1. Повторение през 21 дни (6 курса).

АС/ЕС, последван от Paclitaxel – dose-dense терапия (лечение със „сгъстяване“ на дозите):

Paclitaxel монотерапия – 12 инфузии

Doxorubicin 60 mg/m²/ Farmorubicin 90 mg/m² i.v. D.1

Cyclophosphamide 600 mg/m² i.v. D.1

Повтаря се на 2 седмици с G-CSF – 4 курса; при непоносимост – на 3 седмици, след това

Paclitaxel 80 – 100 mg/m² i.v. седмично (едночасова инфузия) с подготовка Dexamethasone: 12+12+8 mg i.m. / i.v. + H1 блокер + алергозан /антиалерзин и.м.

При противопоказания за прилагане на антрациклини се провеждат 6 курса монотерапия с Docetaxel – 100 mg/m² през 21 дни.

При пациенти със свръхекспресия на HER2 се провежда лечение с Trastuzumab.

Не се прилага при тумори по-малки от 0.5 cm и негативен нодален статус, с високо положителни хормонални рецептори (висок отговор), с фракция на изтласкване на лява камера (LVEF) под 50% и със значима сърдечносъдова коморбидност. Прилагане на Trastuzumab заедно с ендокринна адювантна терапия без химиотерапия не е подкрепено с доказателства от клинични изпитвания.

Анти HER2- лечението започва заедно с химиотерапия с таксани:

Монотерапия с Trastuzumab в натоварваща доза 8 mg/kg, последвана от 6 mg/kg или Trastuzumab – фиксирана доза от 600 mg S.C., през 21 дни се прилага за 12 месеца от началото му ;

Комбинация Docetaxel + Pertuzumab + Trastuzumab при пациенти с висок риск от рецидив (виж Табл. 1).

Pertuzumab – 840 mg I.V. натоварваща доза, последван от 420 mg I.V., ден 1 Trastuzumab – 8 mg/kg натоварваща доза, последвана от 6 mg/kg, ден 1 или Trastuzumab – фиксирана доза от 600 mg S.C., през 21 дни; Повторение през 21 дни, една година

или

******фиксирана комбинация на Pertuzumab+Trastuzumab за подкожно приложение – Pertuzumab 1200 mg/Trastuzumab** 600 mg S.C. като натоварваща доза, последвана от поддържаща доза Pertuzumab 600 mg/Trastuzumab 600 mg S.C., през 21 дни в продължение на общо една година (до 18 цикъла).

При HER2-позитивни пациенти с остатъчно инвазивно заболяване в гърдата и/или лимфните възли след неoadювантна терапия на основата на таксани и HER2 – таргетна терапия: Trastuzumab emtansine (T-DM1) – 3.6 mg/kg през 21 дни за общо 14 цикъла.

Поддържащо адювантно лечение

Neratinib** е показан за продължително адювантно лечение на възрастни пациенти с ранен стадий на хормон-рецептор-позитивен рак на гърдата със свръхекспресия/амплификация на HER2, които са завършили адювантна терапия с лекарствени продукти на базата на trastuzumab преди по-малко от година.

Carboplatin + Docetaxel + Trastuzumab

Carboplatin AUC 4–6 I.V., ден 1 Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1 Trastuzumab – 8 mg/kg натоварваща доза, последвана от 6 mg/kg, ден 1 Повторение през 21 дни, под протекция на G-CSF.

Препоръчителната доза neratinib е 240 mg (шест таблетки от 40 mg), приемани перорално веднъж дневно, непрекъснато в продължение на 1 година.

При болни без ефект от неoadювантна химиотерапия с антрациклини: Docetaxel – 100 mg/m² през 21 дни (6 курса).

При болни с тройнонегативен карцином липсва стандартен режим на адювантно лечение. като няма убедителни данни от добавянето на платинови координационни комплекси.

2.3. Системна терапия при рецидивирала или метастатична болест

При хормон-рецептор позитивни тумори, липса на висцерални метастази, непосредствено застрашаващи живота (висцерална криза), пост-менопаузални болни, пременопаузални болни само с костни метастази и преживяемост без прогресия над две години след операция лечението започва с ендокринна терапия, самостоятелна или комбинирана с таргетен агент, освен ако не се наблюдава или има съмнение или доказана ендокринна резистентност.

Предпочитаната първа линия ЕТ за постменопаузални жени зависи от типа и продължителността на адювантната ЕТ, а както и от времето, изминало от края на адювантната ЕТ.

При липса на ефект от поне две линии ендокринна терапия или при бързо прогресиращо заболяване, лечението продължава с цитостатична терапия.

Изборът се основава на оценка на група от фактори.

Фактори за оценка на метастатичен карцином на гърда

Фактори, свързани с болестта

Преживяемост без прогресия (ПБП)

Предишно лечение и отговори от него

Биологични фактори (ER, PgR, HER2)

Брой и място на метастази

Нужда от бърз контрол на болестта/симптомите

Фактори, свързани с пациента

Предпочитания на пациента

Биологична възраст

Менопаузален статус

Коморбидност и PS

Социалноикономически и психологични фактори

Достъпно лечение в страната

2.3.1. Първа линия ендокринна терапия

Tamoxifen – 20 mg P.O. дневно – при пре- и постменопаузални болни, непровеждали адювантна хормонотерапия с Tamoxifen; при приемали Tamoxifen, ако рецидивът е след преживяемост без болест над 12 месеца, лечението може да продължи с Tamoxifen.

Ароматазен инхибитор (нестероиден или стероиден) – при постменопаузални болни с рецидив на болестта след адювантна ендокринна терапия или при противопоказания за Tamoxifen.

Fulvestrant – 500 mg I.M. през 28 дни – при постменопаузални болни без предшестваща ендокринна терапия или с рецидив на болестта след адювантна ендокринна терапия с антиестроген (селективен естроген-рецепторен модулатор или ароматазен инхибитор).

Ribociclib (600 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28 дни) като начална хормонално базирана терапия. При жени в пре- или перименопауза хормоналната терапия трябва да се комбинира с LHRH – агонист.

Palbociclib (125 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28 дни) – при пре- (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти без предшестваща системна терапия за авансирала болест.

Abemaciclib (300 mg P.O. дневно, на 28 дни) + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28 дни) като начална хормонално базирана терапия. При жени в пре- или перименопауза хормоналната терапия трябва да се комбинира с LHRH – агонист.

Овариална аблация (LHRH-агонист или хирургична) плюс ендокринна терапия като при постменопаузални жени:

- при пременопаузални болни;
- при пременопаузални, неполучавали адювантен Tamoxifen,
- при прекратяване на терапия с Tamoxifen за повече от 12 месеца се предпочита монотерапия с Tamoxifen.

Everolimus (10 mg P.O. дневно) + Exemestane (25 mg P.O. дневно) – при постменопаузални пациенти след адювантно лечение с нестероидни ароматазни инхибитори или Tamoxifen.

Palbociclib (125 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + ароматазен инхибитор – при пре/пери- (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти без предшестваща системна терапия за авансирала болест.

Ribociclib (600 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + ароматазен инхибитор – при пре-/пери- (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти като начална хормонално базирана терапия.

Abemaciclib (300 mg P.O. дневно, на 28 дни) + АИ като начална хормонално базирана терапия. При жени в пре- или перименопауза хормоналната терапия трябва да се комбинира с LHRH – агонист.

Alpelisib ** (300 mg P.O. дневно, на 28 дни) + Fulvestrant – 500 mg I.M. през 28 дни – при рецидив на болестта след адювантна ендокринна терапия (само при наличие на PIK3CA мутация в туморни или в плазмени проби чрез валидиран тест).

2.3.2. Втора линия ендокринна терапия

След първа линия с Tamoxifen се превключва на ароматазен инхибитор или Fulvestrant. След първа линия с нестероидни ароматазни инхибитори се превключва на Exemestane или Tamoxifen.

След прогресия на първа линия ендокринна терапия с АИ опциите са:

Palbociclib (125 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28 дни) – при пре- (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти без предшестваща системна терапия за авансирала болест.

Ribociclib (600 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28 дни) като начална хормонално базирана терапия. При жени в пре- или перименопауза хормоналната терапия трябва да се комбинира с LHRH – агонист.

Abemaciclib (150 mg P.O. два пъти дневно, 28 дни, без прекъсване) + Fulvestrant (500 mg I.M. през 28 дни), като начална хормонално базирана терапия или при жени, получавали преди това ендокринна терапия. При жени в пре- или перименопауза хормоналната терапия трябва да се комбинира с LHRH – агонист.

След прогресия на първа линия ендокринна терапия с Fulvestrant опциите са:

Palbociclib (125 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + ароматазен инхибитор – при пре-/пери- (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти без предшестваща системна терапия за авансирала болест.

Ribociclib (600 mg P.O. дневно, 21 дни, 7 дни пауза) + ароматазен инхибитор – при пре-/пери- (на фона на LHRH-агонист) и постменопаузални пациенти като начална хормонално базирана терапия.

Abemaciclib (150 mg P.O. два пъти дневно, 28 дни, без прекъсване) + АИ като начална хормонално базирана терапия или при жени, получавали преди това ендокринна терапия. При жени в пре- или перименопауза хормоналната терапия трябва да се комбинира с LHRH – агонист.

Alpelisib ** (300 mg P.O. дневно, на 28 дни) + Fulvestrant – 500 mg I.M. през 28 дни – при болни с предшестваща ендокринна монотерапия (само при наличие на PIK3CA мутация в 33 туморни или в плазмени проби чрез валидиран тест).

При постменопаузални пациенти след първа линия с нестероидни ароматазни инхибитори или след първа линия химиотерпия с последващ ароматазен инхибитор и прогресия се превключва на Everolimus (10 mg P.O. дневно) + Exemestane (25 mg P.O. дневно).

След първа линия с ароматазни инхибитори може да се използват гестагени (Medroxyprogesterone Acetate, Megestrol acetate).

При прогресия на болестта след втора линия ендокринна терапия се прилагат андрогени или други от използваните лекарствени продукти, без да има стандарт от клинични изпитвания. При установяване на хормонална резистентност се обсъждат възможности за химиотерапия или участие в клинично изпитване. Едновременно прилагане на химио- и ендокринна терапия не се препоръчва. При копозитивни пациенти (хормон-рецептор позитивни и HER2-свърхекспресия) към ендокринната терапия (несъдържаща CDK4/6 инхибитор) може да се добави анти-HER2 лечение:

- Trastuzumab (2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg) + Anastrozole (1 mg P.O. дневно) – при постменопаузални пациенти;
- Lapatinib (1500 mg P.O. дневно) + Letrozol (2.5 mg P.O. дневно) – при постменопаузални пациенти.

2.3.3. Първа линия химиотерапия при HER2-негативни пациенти, неполучавали адювантни антрациклини

ЕС

Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1. Повторение през 21 дни.

CEF90

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., ден 1

Epirubicin – 90 mg/m² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ден 1. Повторение през 21 дни, под протекция на G-CSF.

CEF120

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., ден 1

Epirubicin – 120 mg/m² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 500 mg/m² I.V., ден 1. Повторение през 21 дни, под протекция на G-CSF.

Liposomal Doxorubicin + Cyclophosphamide

Liposomal Doxorubicin – 60–75 mg/m² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.

ED

Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1 Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1. Повторение през 21 дни.

Epirubicin + Paclitaxel

Epirubicin – 50 mg/m² I.V., ден 1 Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1. Повторение през 21 дни.

Docetaxel + Cyclophosphamide

Docetaxel – 75mg/m² I.V., ден 1

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1. Повторение през 21 дни, под протекция на G-CSF.

NAV + FU + FA

Vinorelbine – 25 mg/m² I.V., дни 1 и 8 Fluorouracil – 450 mg/m² I.V., дни 1–5 Leucovorin – 50 mg/m² I.V., дни 1–5. Повторение през 21 дни.

CMF

Cyclophosphamide – 100 mg/m² P.O. дневно, дни 1–14 Methotrexate – 40 mg/m² I.V., ден 1

Fluorouracil – 500 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 28 дни (6 курса).

CMF

Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1 Methotrexate – 40 mg/m² I.V., ден 1 Fluorouracil – 600 mg/m² I.V., ден 1

Повторение през 21 дни (6 курса).

2.3.4. Първа линия химиотерапия при пациенти, получавали адювантни антрациклини

Cisplatin + Docetaxel

Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ден 1 Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1. Повторение през 21 дни.

Cisplatin + Fluorouracil

Cisplatin – 20 mg/m² 2 I.V., дни 1–3 Fluorouracil – 450 mg/m² I.V., дни 1–3 Повторение през 28 дни.

Paclitaxel + Carboplatin

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1 Carboplatin AUC4–6 I.V., ден 1. Повторение през 21 дни.

Paclitaxel + Cisplatin

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1 Cisplatin – 60 mg/m² I.V., ден 1. Повторение през 21 дни.

Docetaxel + Cyclophosphamide

Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1 Cyclophosphamide – 600 mg/m² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни, под протекция на G-CSF.

Paclitaxel + Gemcitabine

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1 Gemcitabine – 1250 mg/m² I.V., дни 1 и 8 Повторение през 21 дни.

Docetaxel + Capecitabine

Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1

Capecitabine – 2000–2500 mg/m² P.O. дневно, дни 1–14 Повторение през 21 дни.

NAV + FU + FA + CDDP

Vinorelbine – 25 mg/m² I.V., дни 1 и 8 Fluorouracil – 450 mg/m² I.V., дни 1–3 (5) Leucovorin – 50 mg/m² I.V., дни 1–3 (5) Cisplatin – 20 mg/m² I.V., дни 1–3 (5). Повторение през 28 дни.

Vinorelbine + Capecitabine

Vinorelbine – 20 mg/m² I.V., дни 1 и 8 Capecitabine – 1600 mg/m² P.O. дневно, дни 1–14. Повторение през 21 дни.

Paclitaxel + Bevacizumab

Paclitaxel – 90 mg/m² I.V., дни 1, 8 и 15

Bevacizumab – 10 mg/kg I.V. през 2 седмици (15 mg/kg I.V. през 21 дни). Повторение през 28 дни.

Vinblastin + Mitomycin C

Vinblastin – 10 mg TOT I.V., ден 1 и 8 *Mitomycin C* – 8 mg/m², ден 1
Повторение през 21 дни.

Vincristine + *Fluorouracil* + FA

Vincristine – 2 mg TOT I.V., ден 1

Fluorouracil – 450 mg/m² I.V. продължителна инфузия, дни 1–3

Leucovorin – 50 mg/m² I.V., дни 1–3

Повторение през 28 дни.

Монотерапия

Docetaxel – 100 mg/m² I.V., ден 1 Повторение през 21 дни.

Paclitaxel – 80 mg/m² I.V. седмично.

При пациенти с герминативни BRCA1/2 мутации, които имат HER2 отрицателен, HR позитивен локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, лекувани преди това с антрациклини и таксан, освен ако не са подходящи, които са прогресирали по време на или след предходна ендокринна терапия или неподходящи за ендокринна терапия.

*Olaparib*** tabl. – 2 x 300 mg P.O. дневно до прогресия или неприемлива токсичност.

2.3.5. Химиотерапия при резистентност на антрациклини и таксани

Eribulin mesylate – 1.23 mg/m² I.V., ден 1 и 8 Повторение през 21 дни.

Capecitabine ± *Bevacizumab*

Capecitabine – 2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1–14

± *Bevacizumab* – 15 mg/kg I.V., ден 1

Повторение през 21 дни (схемата не се прилага при вече лекувани с антрациклини и таксани през последните 12 месеца).

Vinorelbine – 30 mg/m² I.V., дни 1, 8, 15 (повторение през 4 седмици) или дни 1 и 8 (повторение през 21 дни).

Vinorelbine + *Gemcitabine*

Vinorelbine – 25 mg/m² I.V., дни 1 и 15 *Gemcitabine* – 1000 mg/m² I.V., дни 1 и 15 Повторение през 21 дни.

Vinblastin + *Mitomycin C*

Vinblastin – 10 mg TOT I.V., ден 1 и 8 *Mitomycin C* – 6–8 mg/m², ден 1 Повторение през 21 дни.

Vincristine + *Ifosfamide/Mesna* + *Cisplatin*

Vincristine – 2 mg TOT I.V., ден 1 *Ifosfamide* – 1000 mg/m² I.V., дни 1–3

Mesna – 400 mg/m² I.V. в часове 0, 4 и 8 след началото на *ifosfamide*
Cisplatin – 25 mg/m² I.V., дни 1–3

Повторение през 21 дни.

Capecitabine + *Ixabepilone*

Capecitabine – 2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1–14 *Ixabepilone* – 40 mg/kg I.V., ден 1

Повторение през 21 дни.

Nab-paclitaxel

Като монотерапия е показан за лечение на метастатичен карцином на гърдата при възрастни пациенти, при които има неуспех от първа линия на лечение на метастатично заболяване и за които не е показано стандартното лечение, включващо антрациклин, 260 mg/m², прилагана интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици до прогресия или неприемлива токсичност.

2.3.6. Метрономна химиотерапия

Cyclophosphamide – 50 mg обща доза P.O. дневно – самостоятелно или при избрани болни в комбинация с

Metothrexate – 5 mg P.O., дни 1 и 2 от всяка седмица, до неприемлива токсичност или прогресия. Могат да се използват всички други режими, които не са прилагани при съответен пациент.

Cyclophosphamide + *Metothrexate*

Cyclophosphamide – 50 mg P.O. дневно *Metothrexate* – 2.5 mg P.O. дневно, дни 1 и 4 Повторение през 21 дни.

Cyclophosphamide – 2 x 50 mg P.O. дневно, дни 1–14, повторение през 21 дни. *Capecitabine* – 2 x 828 mg/m² P.O. дневно, дни 1–14, повторение през 21 дни.

2.3.7. Химиотерапия при свръхекспресия на HER2

Прилага се първа линия при HER2-положителни, метастазирани или локално рецидивирали пациенти, не получавали предшестваща анти-HER2 терапия за метастазирала болест.

Docetaxel + *Trastuzumab* + *Pertuzumab*

Docetaxel – 75 mg/m² I.V., ден 1 (6 курса)

Trastuzumab – 8 mg/kg, 6 mg/kg I.V., ден 1 (до прогресия)

Pertuzumab – 840 mg (натоварваща доза), 420 mg (поддържаща доза до прогресия) I.V., ден 1

Повторение през 21 дни

или

фиксирана комбинация на *Pertuzumab*+*Trastuzumab* за подкожно приложение – *Pertuzumab* 1200 mg/*Trastuzumab*** 600 mg S.C. като натоварваща доза, последвана от поддържаща доза *Pertuzumab* 600 mg/*Trastuzumab* 600 mg S.C., през 21 дни до прогресия.

Paclitaxel + *Trastuzumab*

Paclitaxel – 175 mg/m² I.V., ден 1

Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg. Повторение през 21 дни (6–8 курса).

Docetaxel + *Trastuzumab*

Docetaxel – 75 mg/kg I.V., ден 1

Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg. Повторение през 21 дни (6–8 курса).

Vinorelbine + *Trastuzumab*

Vinorelbine – 30 mg/m² I.V. дни 1, 8 и 15 или дни 1 и 8

Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg. Повторение през 21–28 дни.

Capecitabine + *Trastuzumab*

Capecitabine – 2500 mg/m² P.O. дневно, дни 1–14

Trastuzumab – 2 mg/kg I.V. седмично, след еднократна натоварваща доза от 4 mg/kg. Повторение през 21 дни.

При пациенти с HER2+, HR+ статус:

Втора линия – при прогресия в хода на лечението с *trastuzumab* – съдържащи режими:

Trastuzumab emtansine (T-DM1) – 3.6 mg/kg I.V. Повторение през 21 дни.

Lapatinib (1500 mg P.O. дневно) плюс ароматазен инхибитор, или *Trastuzumab* плюс ароматазен инхибитор, или

Trastuzumab + *pertuzumab* + ароматазен инхибитор

Lapatinib + *Capecitabine*

Lapatinib – 1250 mg P.O. дневно, дни 1–21 *Capecitabine* – 2000 mg/m² P.O. дневно, дни 1–14

Повторение през 21 дни.

Lapatinib + Letrozole (при постменопаузални пациенти)

Lapatinib – 1500 mg P.O. дневно Letrozole – 2.5 mg P.O. дневно. Продължава до прогресия.

Trastuzumab + Lapatinib (± ароматазен инхибитор)

Lapatinib – 1000 mg P.O. дневно

Trastuzumab – натоварваща доза 4 mg/kg I.V., последвана от 2 mg/kg седмично. Продължава до прогресия.

Когато не се прилага Trastuzumab, се използват всички режими за метастатична болест без CMF.

При метастатична HER2-позитивна болест Trastuzumab може да се прилага и в триседмичен цикъл. При прогресия на фона на Trastuzumab се променя само съпътстващата химиотерапия. При всички терапевтични режими, съдържащи Trastuzumab, той може да се прилага както I.V. (през 21 дни или седмично), така и S.C. във фиксирана доза от 600 mg през 21 дни.

При всички терапевтични режими, съдържащи Pertuzumab + Trastuzumab за венозно приложение, може да се прилага и комбинация на Pertuzumab + Trastuzumab за подкожно приложение с фиксирана доза Pertuzumab 1200 mg/Trastuzumab** 600 mg S.C. като натоварваща доза, последвана от поддържаща доза Pertuzumab 600 mg/Trastuzumab** 600 mg S.C.“.

При пациенти с нерезектабилен или метастатичен HER2-положителен рак на гърдата, получили две или повече предшестващи схеми на основата на анти-HER2 терапия:

Trastuzumab deruxtecan** 5,4 mg/kg интравенозна инфузия веднъж на всеки 3 седмици (21-дневен цикъл), до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

2.4. Тройнонегативен карцином

Химиотерапия

При рецидив след адювантна антрациклин-базирана химиотерапия като стандартно лечение се прилага таксан-базирана първа линия химиотерапия. При прогресия след антрациклини и/или таксани се препоръчва:

Eribulin mesylate – 1.23 mg/m² I.V., ден 1 и 8, през 21 дни; Cisplatin + Gemcitabine;

Carboplatin – AUC6 I.V., под протекция на G-CSF.

След адювантна терапия без антрациклини могат да се приложат всички режими, вкл. платина-базирани, тъй като липсват стандартни препоръки.

Имунотерапия

Atezolizumab* в комбинация с nab-паклитаксел като първа линия (1L) е показан за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен локално авансирал или метастазирал тройнонегативен рак на гърдата (ТНРГ) с туморна експресия на PD-L1 \geq 1%, които не са получавали предшестваща химиотерапия за метастазирало заболяване. Препоръчителната доза Atezolizumab* е 840 mg, приложен чрез интравенозна инфузия, последвана от nab-паклитаксел 100 mg/m². При всеки 28-дневен цикъл Atezolizumab* се прилага в дни 1 и 15, а nab-паклитаксел в дни 1, 8 и 15. Препоръчва пациентите да се лекуват с Atezolizumab до прогресия на заболяването или неконтролируема токсичност.

Таргетна терапия

При пациенти с герминативни BRCA1/2 мутации, които имат HR отрицателен / HER2 отрицателен локално авансирал или метастатичен рак на гърдата, лекувани преди това с антрациклини и таксан, освен ако не са подходящи за такива лечения.

Монотерапия с Olaparib tabl. – 2 x 300 mg P.O. дневно, до прогресия или неприемлива токсичност.

Carboplatin – AUC5 I.V. + Docetaxel – 100 mg/m² I.V., през 21 дни, под протекция на G-CSF. Би могло да се обсъди приложение на: винка алкалоиди, Irinotecane, Mitomycin C, Ixabepilone**.

Talazoparib** 1 x 1 mg P.O. дневно, до прогресия.

2.5. Инфламаторен карцином (карциноматозен мастит)

Лечението започва с химиотерапия по режими, включени в т. III. При пълна клинична ремисия се провежда дефинитивно лъчелечение, а при отделни случаи – оперативно лечение с последващо лъчелечение. При хормон-рецептор-позитивни тумори може да се прилага ендокринна терапия. При пременопаузални жени с хормон-рецептор позитивен статус се прилага овариална супресия (лекарствена или хирургична).

В. Хирургична кастрация

Извършена е при всички пациенти, при които първичното лечение е двустранна аднексектомия (със или без тотална/радикална хистеректомия). Това са пациентите с диагноза карцином на маточната шийка и карцином на яйчника.

Г. Микробиология на вагинален секрет (оценка на влагалищната чистота и количество лактобацили). Оценка на рН метрия на влагалищен секрет чрез фабрично изработени стикове с лакмусова хартия

Материалите бяха взети с памучен тампон от задния свод на влагалището, след менструация. Бяха спазени всички правила за индикация, взимане, опаковка и транспортиране на пробите до лабораторията по клинична лаборатория, съгласно Правилата за добра медицинска практика в клиничната микробиология. В лабораторията бяха пратени по един тампон в транспортна среда и две натривки на предметно стъкло, направени с въртене на тампона. В лабораторията тези натривки се оцветяват съответно по Грам и с метиленово синьо по Льофлер. Микроскопират се с имерсионен обектив. В резултата от микроскопското изследване се описва количеството на левкоцитите, количеството и морфологията на епителните клетки, наличието и морфологията на *Lactobacillus* spp. Грамовата принадлежност и морфологията на наблюдаваните микроорганизми и съотношението между тях. Отбелязва се също наличието на бластоспори и псевдомицел и наличието на трихомони. Обръща се внимание дали се микроскопират „cluecells“, които са показателен белег при анаеробни инфекции с *Gardnerella vaginalis* и др.

Културелното изследване включваше посявка на кръвен агар, посявка за чревни бактерии (МакКонки агар), посявка за дрожди и дрождеподобни гъбички (Сабуро агар с хлорамфеникол) и посявка в течна среда за трихомони. От течната среда за трихомони след 48-часово култивиране на 37 градуса Целзий се правят нативни препарати, които се микроскопират и се търсят трихомони с характерната им морфология / форма и наличие на камшичета/ и въртеливи движения. Окончателното отчитане на посявките за дрожди и дрождеподобни гъбички ставаше след 48-часово култивиране на 37 градуса Целзий. При положителен резултат се правеше препарат от изолираната дрождева гъбичка, иден-

тификация на кандида хром агар и антимикограма. Посявките върху кръвен агар и макконки агар бяха отчитани на 24-я час и окончателно на 48-я час след култивиране отново на 37 градуса Целзий.

При отчитането на бактериалния растеж и растежа на дрождите и дрождеподобните гъбички бе описвано и количеството им в резултата от културелното изследване.

Микроскопското изследване и резултатите от него имат съществено значение при поставянето на точната микробиологична диагноза. Наличието на левкоцити, редуцията на *Lactobacillus* spp., наличието на базални епителни клетки във вагиналният секрет, преимущественото микроскопиране на дадени бактерии насочват вниманието на клиничния микробиолог към възпалителен бактериален процес. Наличието на псевдохифи и/или дрожди показва наличието на хронична и/или остра вагинална кандидоза. Наличието на клетки, суспектни за трихомони, ни насочва към инфекция с *Trichomonas vaginalis*. Тъй като при микроскопирането на оцветените натривки се получава голям процент фалшиво положителни резултати за *Trichomonas vaginalis*, в лабораторията се прави културелно изследване за *Trichomonas vaginalis*. Културата е златният стандарт при микробиологичните изследвания. При културелното изследване за *Trichomonas vaginalis* грешките са сведени до минимум. Там се микроскопират характерните движения на паразита. Микроскопска е и диагнозата бактериална вагиноза. При нея се микроскопират патогномичните за нея „clue cells”, вижда се и редуцията на лактобацилите. При културелното изследване е от значение количеството на изолирания бактерии. Бактериите, причинители на аеробни вагинити, обикновено имат масов растеж. За да се избегне получаването на фалшиво положителни или отрицателни резултати, е от съществено значение спазването на правилата за индикация, взимане, опаковка и транспорт на пробите до лабораторията. Колкото по-рано след вземането на материала за изследване се извърши културелното изследване, толкова вероятността от грешки е по-малка.

Съвкупността от резултатите от микроскопското и културелно изследване дават микробиологичната диагноза, но преценката на общото състояние на пациента, данните от анамнезата и проведения акушеро-гинекологичен преглед, дават по-реална представа за етиологичното значение на изолираните микроорганизми. В интерес на пациента е тясната колаборация между клиничен микробиолог и клиницист.

Всеки резултат от изследване на вагинален секрет от лабораторията по клинична микробиология бе съпроводен със заключение. Заключението поставяше най-вероятната микробиологична диагноза. При заключенията основните използвани понятия бяха – бактериална вагиноза, междинно (преходно) състояние към бактериална вагиноза, аеробен вагинит, междинно (преходно) състояние към аеробен вагинит, хронична обострена кандидомикоза, остра кандидомикоза, възпалителен процес с етиологичен причинител *Trichomonas vaginalis*. При невъзможност да се постави микробиологична диагноза, например микроскопски данни за възпалителен бактериален процес и липса на етиологично значими аеробни бактерии при културелното изследване, се даваха препоръки за по – нататъшно диагностично поведение.

Д. Анкетна карта за оценка на субективната симптоматика на пациентите

АНКЕТНА КАРТА

1. Имате ли сухота във влагалището?
 НЕ ДА
2. Имате ли дискомфорт и болки по време на полов акт /диспареуния/?
 НЕ
 СЛАБА БОЛКА
 СРЕДНО СИЛНА БОЛКА
 МНОГО СИЛНА БОЛКА
3. Имате ли незадръжка на урина при кихане, кашляне или спонтанно изпускане /инконтиненция/?
 НЕ ДА
4. Имате ли цистоподобни оплаквания /парене, дразнене и дискомфорт в края на микция/?
 НЕ ДА
5. Имате ли често уриниране през нощта и ставате ли повече от два пъти (никтурия)?
 НЕ ДА

6. Имате ли често уриниране през деня?

НЕ ДА

7. Имате ли неовладени позиви за уриниране?

НЕ ДА

Е. Обработка на данните

Данните бяха обработени чрез КАРТА ЗА ПРОУЧВАНЕ (Приложение 1) и въведени в таблица ЕЕ и статистически анализирани.

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Честотно разпределение на всички пациенти, включени в проучването според: влагалищно рН; влагалищна чистота; количество лактобацили; субективна вулво-вагинална и уринарна симптоматика.

От Фиг. 5 става ясно, че според влагалищното рН:

- Най-много (29 или 43,3%) са имащите силно алкално рН, следвани от тези с алкално (38,8%);
- Най-малко (17,9%) са имащите кисело рН (нормално);

Резултатите от Фиг. 6 показват, че според влагалищната чистота:

- На първо място са имащите III степен (41,8%), следвани от тези с II степен (34,3%);
- На последно място са пациентките с I степен (три или 4,5%).

Според количеството лактобацили (Фиг. 7):

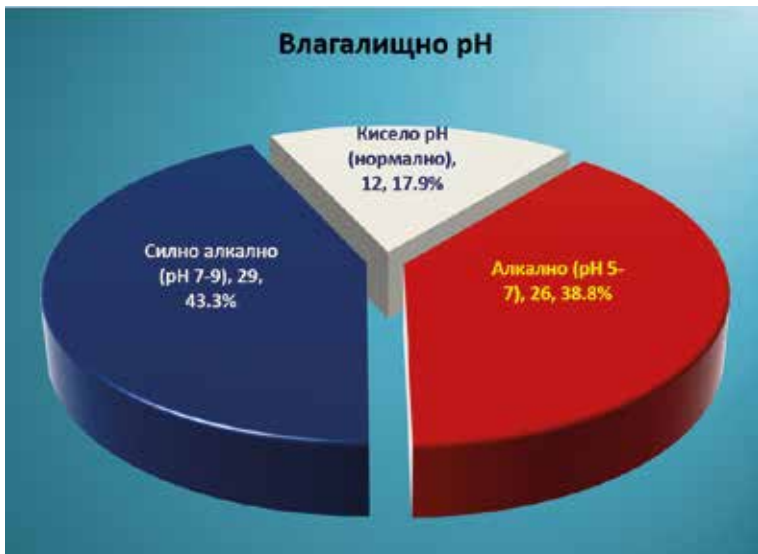
- Най-много (30 или 44,8%) са от категорията „Редуцирани“, следвани от „Липсващи“ с 34,3%;
- Най-малко са имащите нормално количество – 20,9%.

Водеща в субективната симптоматика, свързана с уринарната компонента на генитоуринарния синдром (GSM) в менопауза, е ноктурията с 56,7%, следвана от смесена инконтиненция с 23,9%. На последно място е императивната инконтиненция с 4,5% (Фиг. 8) (**Сумата от процентите надхвърля 100, тъй като някои от пациентките са посочили повече от един отговор**).

По отношение на вулво-вагинална симптоматика (Фиг. 9):

- Най-много (65,7%) са участничките в проучването с влагалищна сухота, следвани от тези с диспареуния (50,7%);
- Най-малко са пациентките с липса на такава симптоматика – 19,4%, а такива с Pruritus vulvae липсват напълно;

Сумата от процентите надхвърля 100, тъй като някои от пациентките са дали повече от един отговор.



Фиг. 5. Честотно разпределение на пациентките по влагалищно рН



Фиг. 6. Честотно разпределение на пациентките по влагалищна чистота



Фиг. 7. Честотно разпределение на пациентките по количество лактобацили



Фиг. 8. Честотно разпределение на пациентките по субективна симптоматика, свързана с уринарната компонента на генитоуринарния синдром (GSM) в менопауза (сумата от процентите надхвърля 100, тъй като някои от пациентките са дали повече от един отговор)



Фиг. 9. Честотно разпределение на пациентките по вулво-вагинална симптоматика (сумата от процентите надхвърля 100, тъй като някои от пациентките са дали повече от един отговор)

2. Влагалищно рН, влагалищна чистота и количество лактобацили след двата вида кастрация (хирургична и лекарствена).

От показаното на Фиг. 10 става ясно, че пациентките с хирургична кастрация имат по-голям процент алкално и силно алкално рН, докато тези с лекарствена кастрация – кисело (нормално).

При влагалищната чистота претърпелите хирургична кастрация имат по-висок процент единствено на IV степен, докато тези с лекарствена кастрация – при всички останали степени (Фиг. 11).

Пациентките с хирургична кастрация имат по-висок процент липсващи лактобацили, докато тези с лекарствена кастрация – нормално и редуцирано количество (Фиг. 12).



Фиг. 10. Честотно разпределение на влагалищното рН при пациентките с двата вида кастрация



Фиг. 11. Честотно разпределение на влагалищната чистота при пациентките с двата вида кастрация



Фиг. 12. Честотно разпределение на количеството лактобацили при пациентките с двата вида кастрация

3. Честотата на субективна симптоматика, свързана с вагиналната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM) – диспареуния, сухота във влагалището и пруритус вулве (сυχота на вулвата) след двата вида кастрация (хирургична и лекарствена).

На Фиг. 13 се вижда, че пациентките с хирургична кастрация имат по-голям процент диспареуния и влагалищна сухота, докато тези с лекарствена кастрация – липса на субективна симптоматика, свързана с вагиналната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM). (Пруритус вулве – отсъства напълно).



Фиг. 13. Честотно разпределение на субективна симптоматика, свързана с вагиналната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM) при пациентките с двата вида кастрация

4. Честота на субективна симптоматика, свързана с уринарната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM) – ноктурия, дизурия, полакиурия, императивна инконтиненция, стрес инконтиненция, смесена инконтиненция след двата вида кастрация (хирургична и лекарствена).

Резултатите от Фиг. 14 показват, че пациентките с хирургична кастрация имат по-висок процент на ноктурия, полакиурия, императивна и стрес инконтиненция от субективната симптоматика, свързана с уринарната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM), докато тези с лекарствена кастрация – на дизурия и смесена инконтиненция.



Фиг. 14. Честотно разпределение на субективна симптоматика, свързана с уринарната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM) при пациентките с двата вида кастрация

5. Прогностично значение на факторите – възраст, вид кастрация, онкологично заболяване, за възникване на: диспареуния, сухота във влагалището, пруритус вулве, влагалищно рН, влагалищна чистота и количество лактобацили.

В настоящия анализ участват само пациентките, дали един отговор на въпроса за субективната симптоматика, свързана с вагиналната компонента на генитоуринарния синдром (GSM) в менопауза, общо 43 на брой.

От Табл. 2 става ясно, че няма сигнификантна зависимост между възрастта и вулво-вагиналната симптоматика, което означава, че възрастта не може да бъде неин предиктор.

Резултатите от Табл. 3 показват, че хирургичната кастрация е сигнификантно свързана повече с диспареуния и сухота във влагалището (при това в статистически еднаква степен), докато лекарствената – с липса на вулво-вагинална симптоматика.†

На Табл. 4 се вижда, че:

Онкологичните заболявания РМШ и рак на гърдата са статистически значимо свързани с вагиналната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM);

При РМШ относителният дял на имащите сухота във влагалището е сигнификантно по-висок от този на нямащите вулво-вагиналната симптоматика, но не и от този на имащите диспареуния;

При рака на гърдата статистически достоверно по-големият процент е на нямащите вулво-вагинална симптоматика спрямо останалите два симптома, чиито относителни дялове не се различават статистически помежду си;

При пациентките с рак на яйчника разликата в процентите на разглежданата симптоматика е статистически нищожна;

Като заключение може да се направи изводът, че при участничките в проучването с РМШ статистически достоверно е да се очаква наличие на диспареуния и/или сухота във влагалището, при имащите основно заболяване рак на гърдата – липса на вулво-вагинална симптоматика, докато при тези с рак на яйчника прогнозата за този вид симптоматика е безполезна.

Табл. 2. Анализ на зависимостта между възрастта и вулво-вагиналната симптоматика (ANOVA, $F = 0,007$, $P = 0,993$)

Вулво-вагинална симптоматика	Възраст (години)		
	n	\bar{X}	SD
Диспареуния	10	39,40	4,27
Влагалищна сухота	20	39,35	4,61
Липсва	13	39,54	4,56

Табл. 3. Анализ на зависимостта между вида на кастрацията и вагиналната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM) (Pearson Chi-Square = 11,701, df = 2, P = 0,015)

Вид кастрация	Честота	Вагинална компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM)			P		
		1. Диспареуния	2. Сухота във влагалището	3. Липсва	1-2	1-3	2-3
Хирургична	n	6	15	2	0,431	0,039	0,003
	%	60,0 ^a	75,0 ^a	15,4 ^b			
Лекарствена	n	4	5	11			
	%	40,0	25,0	84,6			

* – еднаквите букви по хоризонталите указват на липса на сигнификантна разлика, а различните – на наличие на такава (p<0,05)

** – изчислените стойности на P за хирургичната кастрация важат и за лекарствената

Табл. 4. Анализ на зависимостта между онкологичното заболяване и вагиналната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM) (Fisher-Freeman-Halton exact test = 11,188, P = 0,012)

Онкологично заболяване	Честота	Вагинална компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM)			P		
		1. Диспареуния	2. Сухота във влагалището	3. Липсва	1-2	1-3	2-3
PMШ	n	5	12	2	0,608	0,080	0,013
	%	50,0 ^{ac}	60,0 ^a	15,4 ^{bc}			
Рак на яйчника	n	1	3	0	0,709	0,254	0,149
	%	10,0 ^a	15,0 ^a	0,0 ^a			
Рак на гърдата	n	4	5	11	0,406	0,030	0,001
	%	40,0 ^a	25,0 ^a	84,6 ^b			

* – еднаквите букви по хоризонталите указват на липса на сигнификантна разлика, а различните – на наличие на такава (p<0,05)

Резултатите от Табл. 5–7 показват, че няма статистически значима зависимост между влагалищното рН и показателите възраст, вид на кастрацията и онкологично заболяване, което означава, че те не могат да бъдат негов предиктор.

Табл. 5. Анализ на зависимостта между възрастта и влагалищно рН (Kruskal-Wallis $H = 2,259$, $df = 2$, $P = 0,323$)

Влагалищно рН	Възраст (години)		
	n	\bar{X}	SD
Кисело рН (нормално)	12	41,50	3,71
Алкално (рН 5–7)	26	39,85	4,01
Силно алкално (рН 7–9)	29	40,14	3,91

Табл. 6. Анализ на зависимостта между вида на кастрацията и влагалищното рН (Pearson Chi-Square = 11,665, $df = 2$, $P = 0,767$)

Вид кастрация	Честота	Влагалищно рН		
		Кисело рН (нормално)	Алкално (рН 5–7)	Силно алкално (рН 7–9)
Хирургична	n	5	14	16
	%	41,7	53,8	55,2
Лекарствена	n	7	12	13
	%	58,3	46,2	44,8

Табл. 7. Анализ на зависимостта между онкологичното заболяване и влагалищното рН (Fisher-Freeman-Halton exact test = 1,488, P = 0,854)

Онкологично заболяване	Честота	Влагалищно рН		
		Кисело рН (нормално)	Алкално (рН 5–7)	Силно алкално (рН 7–9)
РМШ	n	3	11	11
	%	25,0	42,3	37,9
Рак на яйчника	n	2	3	5
	%	16,7	11,5	17,2
Рак на гърдата	n	7	12	13
	%	58,3	46,2	44,8

На Табл. 8–10 се вижда, че няма статистически достоверна зависимост между влагалищната чистота и показателите възраст, вид на кастрацията и онкологично заболяване, което означава, че те не могат да бъдат неин предиктор.

Табл. 8. Анализ на зависимостта между възрастта и влагалищната чистота (Kruskal-Wallis H = 1,170, df = 2, P = 0,557)

Влагалищна чистота	Възраст (години)		
	n	\bar{X}	SD
I степен*	3	44,67	0,58
II степен	23	39,78	4,34
III степен	28	40,86	2,90
IV степен	13	38,85	4,67

* тази категория не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Табл. 9. Анализ на зависимостта между вида на кастрацията и влагалищната чистота (Fisher-Freeman-Halton exact test = 1,044, P = 0,805)

Вид кастрация	Честота	Влагалищна чистота			
		I степен	II степен	III степен	IV степен
Хирургична	n	1	12	14	8
	%	33,3	52,2	50,0	61,5
Лекарствена	n	2	11	14	5
	%	66,7	47,8	50,0	38,5

Табл. 10. Анализ на зависимостта между онкологичното заболяване и влагалищната чистота (Fisher-Freeman-Halton exact test = 5,341, P = 0,492)

Онкологично заболяване	Честота	Влагалищна чистота			
		I степен	II степен	III степен	IV степен
PMШ	n	1	11	8	5
	%	33,3	47,8	28,6	38,5
Рак на яйчника	n	0	1	6	3
	%	0,0	4,3	21,4	23,1
Рак на гърдата	n	2	11	14	5
	%	66,7	47,8	50,0	38,5

На Табл. 11–12 се вижда, че няма сигнификантна зависимост между количеството лактобацили и показателите възраст и вид на кастрацията, което означава, че те не могат да бъдат негов предиктор.

От Табл. 13 става ясно, че:

- От разглежданите онкологични заболявания единствено ракът на яйчника е статистически значимо свързан с количеството лактобацили.
- При това заболяване е достоверно по-вероятно да се очаква липса на лактобацили.

Табл. 11. Анализ на зависимостта между възрастта и количеството лактобацили (Kruskal-Wallis $H = 1,790$, $df = 2$, $P = 0,409$)

Количество лактобацили	Възраст (години)		
	n	\bar{X}	SD
Нормално	14	39,29	4,46
Редуцирани	30	40,97	3,68
Липсващи	23	39,96	3,82

Табл. 12. Анализ на зависимостта между вида на кастрацията и количеството лактобацили (Pearson Chi-Square = 3,145, $df = 2$, $P = 0,210$)

Вид кастрация	Честота	Количество лактобацили		
		Нормално	Редуцирани	Липсващи
Хирургична	n	5	15	15
	%	35,7	50,0	65,2
Лекарствена	n	9	15	8
	%	64,3	50,0	34,8

Табл. 13: Анализ на зависимостта между онкологичното заболяване и количеството лактобацили (Fisher-Freeman-Halton exact test = 10,126, $P = 0,031$)

Онкологично заболяване	Честота	Количество лактобацили			P		
		1. Нормално	2. Редуцирани	3. Липсващи	1-2	1-3	2-3
PMШ	n	5	13	7	0,637	0,742	0,341
	%	35,7a	43,3a	30,4a			
Рак на яйчника	n	0	2	8	0,327	0,014	0,010
	%	0,0a	6,7a	34,8b			
Рак на гърдата	n	9	15	8	0,380	0,085	0,273
	%	64,3a	50,0a	34,8a			

* еднаквите букви по хоризонталите указват на липса на сигнификантна разлика, а различните – на наличие на такава ($p < 0,05$)

6. Прогностично значение на факторите възраст, вид кастрация, онкологично заболяване за възникване на: ноктурия, дизурия, полакиурия, императивна инконтиненция, стрес инконтиненция, смесена инконтиненция.

В настоящия анализ участват само пациентките, дали един отговор на въпроса за субективната симптоматика, свързана с уринарната компонента на генитоуринарния синдром /GSM/ в менопауза, общо 53 на брой.

На Табл. 14 и 16 се вижда, че няма статистически достоверна зависимост между разглежданата симптоматика и показателите възраст и онкологично заболяване, което означава, че те не могат да бъдат неин предиктор.

По отношение вида на кастрацията се установи следното (Табл. 15):

При хирургичната значимо по-рядко може да се очаква дизурия, отколкото ноктурия и стрес инконтиненция;

При лекарствената сигнификантно по-вероятно е наличието на дизурия, отколкото стрес инконтиненция и ноктурия.

Забележка: Тъй като уринарната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM) има 6 категории, се налагат 15 сравнения за определяне на съответните зависимости. Това прави неудобно разполагането на изчислените 15 нива на значимост (P-та). Поради тази причина използваме само буквените означения.

Табл. 14. Анализ на зависимостта между възрастта и субективната симптоматика свързана с уринарната компонента на генитоуринарния синдром (GSM) в менопауза (Kruskal-Wallis H = 1,252, df = 2, P = 0,535)

Субективна симптоматика, свързана с уринарната компонента на генитоуринарния синдром (GSM) в менопауза	Възраст (години)		
	n	\bar{X}	SD
Ноктурия	26	39,65	3,44
Дизурия	9	41,11	3,82
Полакиурия*	4	42,25	3,10
Императивна инконтиненция*	1	45,00	.
Стрес инконтиненция*	3	41,33	3,21
Смесена инконтиненция	10	39,10	5,97

* тази категория не участва в анализа поради липса на статистическа представителност

Табл. 15: Анализ на зависимостта между вида на кастрацията и субективната симптоматика, свързана с уринарната компонента на генитоуринарния синдром (GSM) в менопауза (Fisher-Freeman-Halton exact test = 10,374, P = 0,035)

Вид кастрация	Честота	Субективна симптоматика, свързана с уринарната компонента на генитоуринарния синдром /GSM/ в менопауза					
		Ноктурия	Дизурия	Полакиурия	Императивна инконтиненция♦	Стрес инконтиненция♦	Смесена инконтиненция
Хирургична	n	14	1	2	1	3	3
	%	53,8 ^a	11,1 ^{bc}	50,0 ^{ac}	100,0 ^{ac}	100,0 ^a	30,0 ^{ac}
Лекарствена	n	12	8	2	0	0	7
	%	46,2	88,9	50,0	0,0	0,0	70,0

* еднаквите букви по хоризонталите указват на липса на сигнификантна разлика, а различните – на наличие на такава ($p < 0,05$)

** изчислените стойности на p за хирургичната кастрация важат и за лекарствената

♦ тези две категории не могат да се сравнят статистически

Табл. 16: Анализ на зависимостта между онкологичното заболяване и субективната симптоматика, свързана с уринарната компонента на генитоуринарния синдром (GSM) в менопауза (Fisher-Freeman-Halton exact test = 14,695, P = 0,065)

Онкологично заболяване	Честота	Субективна симптоматика, свързана с уринарната компонента на генитоуринарния синдром (GSM) в менопауза					
		Ноктурия	Дизурия	Полакиурия	Императивна инконтиненция	Стрес инконтиненция	Смесена инконтиненция
РМШ	n	11	1	1	1	2	1
	%	42,3	11,1	25,0	100,0	66,7	10,0
Рак на яйчника	n	3	0	1	0	1	2
	%	11,5	0,0	25,0	0,0	33,3	20,0
Рак на гърдата	n	12	8	2	0	0	7
	%	46,2	88,9	50,0	0,0	0,0	70,0

7. Сравнителен анализ между двата вида кастрация: хирургична и лекарствена, по отношение на симптомите, съставляващи вагиналната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM) – диспареуния, вагинална сухота, влагалищно рН, вагинална чистота, количество лактобацили.

На Табл. 17 се вижда, че:

- Двата вида кастрация се различават сигнификантно по вагиналната компонента на генитоуринарния синдром в менопауза;
- При хирургичната статистически достоверно доминират диспареуния и сухота във влагалището, докато при лекарствената – липса на такава компонента.

От Табл. 18–20 става ясно, че двата вида кастрации не се различават статистически значимо по показателите влагалищно рН, вагинална чистота и количество лактобацили.

Табл. 17. Сравнителен анализ на двата вида кастрация по вагиналната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM)

Вид кастрация	Честота	Вагинална компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM)			P		
		1. Диспареуния	2. Сухота във влагалището	3. Липсва	1-2	1-3	2-3
Хирургична	n	18	27	2	0,454	0,021	0,004
	%	52,9a	61,4 ^a	15,4b			
Лекарствена	n	16	17	11			
	%	47,1	38,6	84,6			

* изчислените стойности на P за хирургичната кастрация важат и за лекарствената

Табл. 18. Сравнителен анализ на двата вида кастрация по влагалищното pH (Pearson Chi-square test = 0,665; df = 2; p = 0,667)

Вид кастрация	Честота	Влагалищно pH			Общо
		Кисело pH (нормално)	Алкално (pH 5-7)	Силно алкално (pH 7-9)	
Хирургична	n	5	14	16	35
	%	41,7	53,8	55,2	52,2
Лекарствена	n	7	12	13	32
	%	58,3	46,2	44,8	47,8
Общо	n	12	26	29	67
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

Табл. 19. Сравнителен анализ на двата вида кастрация по влагалищната чистота (Fisher-Freeman-Halton exact test: $p = 0,805$)

Вид кастрация	Честота	Влагалищна чистота				Общо
		I степен	II степен	III степен	IV степен	
Хирургична	n	1	12	14	8	35
	%	33,3	52,2	50,0	61,5	52,2
Лекарствена	n	2	11	14	5	32
	%	66,7	47,8	50,0	38,5	47,8
Общо	n	3	23	28	13	67
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Табл. 20. Сравнителен анализ на двата вида кастрация по количеството лактобацили (Pearson Chi-square test = 3,145; $df = 2$; $p = 0,210$)

Вид кастрация	Честота	Количество лактобацили			Общо
		Нормално	Редуцирани	Липсващи	
Хирургична	n	5	15	15	35
	%	35,7	50,0	65,2	52,2
Лекарствена	n	9	15	8	32
	%	64,3	50,0	34,8	47,8
Общо	n	14	30	23	67
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

8. Сравнителен анализ между двата вида кастрация: хирургична и лекарствена по отношение на симптомите, съставляващи уринарната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM)- ноктурия, дизурия, полакиурия, императивна инконтиненция, стрес инконтиненция, смесена инконтиненция.

Резултатите от Табл. 21 показват, че:

Двата вида кастрация се различават сигнификантно по уринарната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата;

При хирургичната статистически достоверно доминират стрес и императивна инконтиненция, полакиурия и ноктурия, докато при лекарствената – дизурия и смесена инконтиненция.

Забележка: *Тъй като уринарната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM) има 6 категории, се налагат 15 сравнения, което прави неудобно разполагането на изчислените 15 нива на значимост (P-та). Поради тази причина използваме само буквените означения за сигнификантните различия и неразличия.*

Табл. 21. Сравнителен анализ на двата вида кастрация по уринарната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM)

Вид кастрация	Честота	Уринарна компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата (GSM)					
		Ноктурия	Дизурия	Полакиурия	Императивна инконтиненция♦	Стрес инконтиненция♦	Смесена инконтиненция
Хирургична	n	23	3	4	3	8	6
	%	60,5 ^a	25,0 ^{bce}	66,7 ^{acf}	100,0 ^a	100,0 ^{df}	37,5 ^{ae}
Лекарствена	n	15	9	2	0	0	10
	%	39,5	75,0	33,3	0	0	62,5

* еднаквите букви по хоризонталите указват на липса на сигнификантна разлика, а различните – на наличие на такава ($p < 0,05$)

** изчислените стойности на **P** за хирургичната кастрация важат и за лекарствената

♦ тези две категории не могат да се сравнят статистически

V. ИЗВОДИ

1. Отнемането на яйчниковата функция (кастрация) в настоящото проучване води до силно алкално и алкално рН в 82,1% от случаите; в 60,2% от случаите влагалищната чистота е III и IV степен; в 79,1% лактобацилите са редуцирани и силно редуцирани. Водещият симптом при уринарната компонента на ГСМ е ноктурия, а при влагалищната компонента – влагалищна сухота
2. Хирургичната кастрация се свързва с по-висока честота на алкално и силно алкално рН, влагалищна чистота IV степен и липсващи лактобацили в сравнение с лекарствената кастрация;
3. Хирургичната кастрация се свързва сигнификантно с възникване на диспареуния и сухота във влагалището;
4. РМШ като заболяване води сигнификантно до по-висока честота на сухота във влагалището; при 84% от пациентките с карцином на гърдата липсва субективна вулво-вагинална симптоматика;
5. Показателите възраст и вид онкологично заболяване не са предиктори за поява на отделните симптоми на уринарната компонента на ГСМ;
6. След хирургична кастрация се срещат по-често ноктурия и стрес-инконтиненция и по-рядко дизурия;
7. След лекарствена кастрация по-често се наблюдава дизурия и по-рядко стрес-инконтиненция и ноктурия.
8. Двата вида кастрация се различават сигнификантно по вагиналната компонента на генитоуринарния синдром в менопауза: при хирургичната статистически достоверно доминират диспареуния и сухота във влагалището, докато при лекарствената липсва такава компонента;
9. Двата вида кастрация се различават сигнификантно по уринарната компонента на генитоуринарния синдром в менопаузата: при хирургичната статистически достоверно доминират стрес и императивна инконтиненция, полакиурия и ноктурия, докато при лекарствената – дизурия и смесена инконтиненция.

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РМШ и карциномът на млечната жлеза са най-честите онкологични заболявания, които могат да засегнат по-млади жени със запазена яйчникова функция. В резултат на приложеното лечение на тези заболявания се стига до кастрация (отнемане и преустановяване на яйчниковата функция) и развитие на различни симптоми на генитоуринарния синдром в менопауза. От направеното проучване се доказва, че пациентите с хирургична кастрация (двустранна аднексектомия), като част от хирургичното лечение на РМШ, развиват симптомите сухота във влагалището и диспареуния. Тези симптоми могат да влошат качеството на живот чрез повлияване на сексуалната функция и междупартньорските отношения в по-голяма степен, отколкото след лекарствена кастрация при пациентите с карцином на млечната жлеза. Затова и препоръката, която може да се направи, е да се запазват яйчниците при хирургичното лечение на по-млади жени с РМШ –от една страна, а от друга – да се избягва двустранната аднексектомия (овариектомия) при жени със запазена яйчникова функция и карцином на млечната жлеза след проведена химио- и/или хормонотерапия.

VII. ПРИНОСИ

1. Създадена е анкетна карта за оценка на субективната симптоматика на генитоуринарния синдром в менопаузата – сухота във влагалището, диспареуния, полакиурия, дизурия, ноктурия, стрес-инконтиненция, императивна и смесена инконтиненция, върху проучван контингент от 67 пациентки в млада възраст с онкологични заболявания, след хирургична и лекарствена кастрация. (За първи път в България)
2. Създадена е „КАРТА ЗА ПРОУЧВАНЕ“, в която на всеки пациент, включен в проучването, се кодират данните относно онкологично заболяване (РМШ, карцином на млечна жлеза, карцином на яйчник), вид кастрация (хирургична, лекарствена), количество лактобацили, влагалищна чистота, влагалищно рН и субективна симптоматика на вагиналната и уринарна компонента на генитоуринарния синдром в менопауза.
3. Изследван е вагиналният секрет на 67 млади пациентки с онкологични заболявания след хирургична и лекарствена кастрация по отношение на влагалищна чистота, количество лактобацили, влагалищно рН. (За първи път в България)
4. Установена е честотата на отделните симптоми на вагиналната и уринарна компонента на генитоуринарния синдром в менопауза в изследвания контингент. (За първи път в България)
5. Анализирано е предиктивното значение на факторите възраст, вид онкологично заболяване и вид кастрация за възникване на отделните прояви на вагиналната (диспареуния, сухота във влагалището, влагалищно рН, количество лактобацили) и уринарна (ноктурия, полакиурия, дизурия, стрес, императивна и смесена инконтиненция) компоненти на генитоуринарния синдром в менопауза в изследвания контингент. (За първи път в България)
6. Направен е сравнителен анализ на двата вида кастрация (хирургична) и лекарствена (химио-/хормонотерапия) по отношение на възникването на субективни и обективни симптоми на вагиналната и уринарна компоненти на генитоуринарния синдром в менопауза. (За първи път в България)

7. Установено е, че пациентите след хирургична кастрация и РМШ имат симптоми на вагинална сухота и диспареуния, които повлияват качеството на живот, сигнификантно повече от пациентите с лекарствена кастрация и карцином на млечната жлеза. (За първи път в България)

VIII. ПУБЛИКАЦИИ

1. Dobrev, P., St. Strashilov, A. Yordanov, Metastasis of malignant melanoma in ovarium simulating primary ovarian cancer: a case report. *Gazetta Medica Italiana – Archivio per le Scienze Medicine*, 2021,180(0):000–000
2. Dobrev, P., A. Yordanov, St. Strashilov, Synchronous primary cervical carcinoma and ovarian fibroma: challenge in surgery. *Gazzetta Medica Italiana-Archivio per le Scienze Mediche*, 2020, 179(5), 375–7.

Участие в екипа на проект № 18/2013: Стрес-хормонален отговор при отворена и миниинвазивна (лапароскопска и роботизирана) хирургия в гинекологията и урологията.

IX. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1
КАРТА ЗА ПРОУЧВАНЕ

КАРТА ЗА ПРОУЧВАНЕ

1. ИНИЦИАЛИ:
2. ВЪЗРАСТ:
3. Вид кастрация:
 1. Хирургична – ЛХТ кум аднексис (аднексектомия)
 2. Лъчева на малък таз –
 3. Лекарствена кастрация-хормонална, химиотерапия –
4. Основно заболяване:
 1. РМШ
 2. Рак на яйчника
 3. Рак на гърдата
5. Проведена терапия
 1. Хирургия на млечната жлеза + лекарствена терапия (химио- и/или хормонотерапия)
 2. Хирургия върху ЖПО (аднексектомия със или без тотална/радикална хистеректомия) + лъчетерапия (ЛТ) на малък таз
 3. Хирургия върху ЖПО (аднексектомия със или без тотална/радикална хистеректомия) + химиотерапия (ХТ)
 4. Хирургия върху ЖПО (аднексектомия със или без тотална/радикална хистеректомия)

6. Влагалищно рН:

1. Кисело рН (нормално) –
2. Алкално (рН 5–7) –
3. Силно алкално (рН 7–9) –

7. Влагалищна чистота

1. I степен
2. II степен
3. III степен
4. IV степен

8. Количество лактобацили:

1. Нормално
2. Редуцирани
3. Липсващи

9. Субективна симптоматика свързана с уринарната компонента на генитоуринарния синдром (GSM) в менопауза

1. Ноктурия
2. Дизурия
3. Полакиурия
4. Императивна инконтиненция
5. Стрес инконтиненция
6. Смесена инконтиненция

10. Вулво-вагинална симптоматика:

1. Диспареуния
2. Влагалищна сухота
3. Pruritus vulvae (сухота в областта на ВПО)
4. Липсва