

СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ
ПО ОНКОЛОГИЯ – СОФИЯ
ТОРАКАЛНА КЛИНИКА

доц. д-р Елена Димитрова Александрова
Далечна преживяемост и локални рецидиви
след органосъхраняващо лечение
на ранния карцином на млечната жлеза

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертация за присъждане на образователна
и научна степен „Доктор на Медицинските науки“

Област на висшето образование: „Здравеопазване
и спорт“

Професионално направление: „Медицина“, шифър 7.1

По научна специалност: „Онкология“, шифър 03.01.46

Научен консултант:

проф. д-р Станко Киров Михалев

София
2013 г.

СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ
ПО ОНКОЛОГИЯ — СОФИЯ
Торакална клиника

доц. д-р Елена Димитрова Александрова

**Далечна преживяемост и локални рецидиви
след органосохраняващо лечение на ранния
карцином на млечната жлеза**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертация за присъждане на образователна
и научна степен „**Доктор на Медицинските науки**“

Област на висшето образование: „Здравеопазване и спорт“
Професионално направление: „Медицина“, **шифър 7.1**

По научна специалност: „Онкология“, **шифър 03.01.46**

Научен консултант:

проф. д-р Станко Киров Михалев

София
2013 г.

Дисертационният труд е обсъден на разширен научен колегиум в СБАЛ по Онкология и е насочен за публична защита на заседание на Научния съвет

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои нав аудиторията на Специализираната болница за активно лечение по Онкология, София, ул. „Пловдивско поле“ б.

Материалите по защитата на дисертационния труд са публикувани на страницата на СБАЛ по Онкология– [http:// www.sbaloncology.bg](http://www.sbaloncology.bg).

Дисертационният труд е написан на 167 страници и съдържа 16 фигури, 9 таблици и едно приложение. Литературната справка съдържа 266 заглавия, от тях 5 на кирилица, 261 на латиница.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	4
II. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ.....	6
III. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ.....	7
IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	15
V. ИЗВОДИ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	34
VI. ПРИНОСИ.....	38
VII. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	39
VIII. БЛАГОДАРНОСТИ.....	42

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ОСЛ	-органосъхраняващо лечение
ИР	-истински рецидиви
НПТ	-нови първични тумори
РМ	-радикална мастектомия
КЛК	- контралатерални карциноми
ЕІС	- екстензивна интрадуктална компонента
LVI-	лимфно- съдова инвазия
ІІС-	инвазивен лобуларен карцином
ІDС-	инвазивен дуктален карцином
DCIS-	дуктален ин-ситу карцином

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Хирургичното лечение на рака на млечната жлеза има дълга история, изпълнена с противоречия. От времето на WS Halsted [93] и Urban [232] нашите представи за рака на гърдата и методите за неговото лечение са претърпяли драматични промени, които продължават и днес.

До 1980 година радикалната мастектомия, въведена от американският хирург WS Halsted [31] и нейните модификации по Patey и Madden,[182] бяха стандартен метод за лечение на рака на гърдата независимо от стадия, размера, типа и възрастта.

След 1991 година, с решение на National Institutes of Health Consensus Development Panel Consensus Statement, [164] тройният подход- радикална резекция на тумора, аксиларна дисекция и постоперативна лъчетерапия беше приет за оптимално лечение на ранните тумори на млечната жлеза. Без съмнение, тази промяна е едно от значимите постижения на съвременната онкология, което позволява на милиони жени по света да съхранят телесният си изглед с добри естетични резултати, минимални психофизиологични последици и без компромис по отношение на преживяемостта. Тези безспорни предимства на органосъхраняващите методи осигуряват по-добро качество на живот на болните от рак на млечната жлеза.

Рационалността на промяната беше подкрепена от клиничните данни на шест от ранните сравнителни проучвания, проведени в Европа и Северна Америка през 80-те години. Те представиха научни доказателства за еднаквата преживяемост на болните, лекувани с органосъхраняващи методи и радикална мастектомия. [23, 66,145, 203,237, 245]

В същото време, данните от тези изследвания показаха по- висока честота на локални рецидиви в остатъчния паренхим и не изясниха връзката между локалните рецидиви и появата на далечните метастази и смъртността. В тях не беше открито умереното нарастване на смъртността в резултат на по-високата честота на локалните рецидиви след органосъхраняващо, чийто ефект може би ще бъде доказан в бъдещи мета-анализи, които ще променят сегашните критерии за оптимално лечение.

Ранните резултати от тези проучвания формираха становището, че локалните рецидиви в остатъчния паренхим са само локално явление, което не засяга негативно преживяемостта.

През последните години, обаче, постоянно нараства информацията за неблагоприятно влияние на рецидивите в остатъчния паренхим върху хода на болестта. Ниската пет-годишна преживяемост на болните с локални рецидиви, варираща от 45-79% показва, че рецидивите в остатъчния паренхим са силен

прогностичен фактор за развитието на далечни метастази и лоша преживяемост.[11-16] Тези данни обосноваха противното становище, според което рецидивите в остатъчния паренхим не са просто грешка на локалното лечение, а имат влияние върху процеса на далечното метастазиране и засягат негативно преживяемостта.

Противоречивите данни фокусираха научните изследвания върху по-задълбоченото проучване на рецидивите в остатъчния паренхим и идентифициране на клиничните и хистологични фактори, които допринасят за тяхната поява с цел изграждане на стратегия за намаляване на честотата им и правилно лечение.

Съществуването на различни мнения по този важен за клиничната практика въпрос показва, че биологичното значение на рецидивите в остатъчния паренхим за системното разпространение и преживяемостта не е напълно изяснено. В същото време, продължителното наблюдение на болните с органосъхраняващи операции показва, че рецидиви в остатъчния паренхим възникват след 10, 15 години и по-късно след края на лечението.

Това обосновава нуждата от проучвания с дълъг период на наблюдение на болните, които да представят далечните лечебни резултати и последствията от прилагането на двете най-използвани хирургични опции- квадрантектомия с льчестерапия и радикална мастектомия (обща преживяемост, честота на локални рецидиви и далечни метастази). В допълнение, наблюдението на болните с органосъхраняващо лечение в продължение на десетилетия ни предоставя уникалната възможност да разкрием същността, произхода, видовете и прогнозата на локалните рецидиви в остатъчния паренхим.

Детайлният анализ и класификацията на рецидивите в остатъчния паренхим са ключът към окончателното изясняване на един от съществените въпроси за клиничната практика, а именно значението им за системното разпространение и преживяемостта.[30]

Научните данни от такива проучвания ще позволят да се идентифицират отделни субгрупи болни с локални рецидиви, такива които изискват агресивно системно лечение и други, които могат да бъдат лекувани само с локални методи. Това без съмнение ще промени стандартният модел на лечение на локалните рецидиви в посока на неговото индивидуализиране.

Израз на тези промени е прогресивното нарастване на мастектомиите в света, което наблюдаваме през последните няколко години.[17-19] Освен диагностичното приложение MRI,²⁰⁻²³ на генетичния скрининг за BRCA₁ и BRCA₂ мутации,[24,25] които увеличиха двустранните профилактични мастектомии, решаваща роля в този процес има появата на рецидиви в остатъчния паренхим.

Все повече жени, с доказан повишен риск за развитие на локален рецидив, избират субкутанната мастектомия с едновременна реконструкция, водени от желанието за по-голяма сигурност и превъзходни естетични резултати.[27-29]

Текущите процеси показват че, лечението на рака на млечната жлеза е най-динамично променящата се сфера в онкологията. Поради това, днес най-осезателно се чувства необходимостта от нови проучвания, чиито данни могат да променят в положителна насока лечебните методи в тази деликатна област от женската патология.

За нас е привилегия да бъдем част от глобалния процес на промени и да участваме в него според нашите знания и практически умения, така както ни учи личният и професионален живот на един наистина велик и неподражаем човек професор Станко Киров, на когото онкологите в България дължим всяка малка крачка по пътя към успеха.

II. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛИ:

Да оценим ефективността на органосъхраняващите методи спрямо радикалната мастектомия при карцином на млечната жлеза в I стадий;

Да проучим видовете, произхода и клиничното значение на рецидивите в остатъчния паренхим за системното разпространение и преживяемостта.

ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО:

1. Да сравним 20-годишната обща преживяемост на болните, лекувани с органосъхраняващи и радикални методи.
2. Да сравним честотата на локалните рецидиви, далечните метастази и контралатералните карциноми след органосъхраняващо лечение и радикална мастектомия.
3. Да класифицираме локалните рецидиви в остатъчния паренхим въз основа на клинични, хистологични и нуклеарно-медицински критерии;
4. Да извършим сравнителен анализ на основните прогностични характеристики на истинските рецидиви и новите първични тумори- локализация, хистология, време до поява, възраст на болните.
5. Да проучим честотата на далечните метастази, 5-годишната обща преживяемост и рисковите фактори за появата на истинските рецидиви и новите първични тумори.

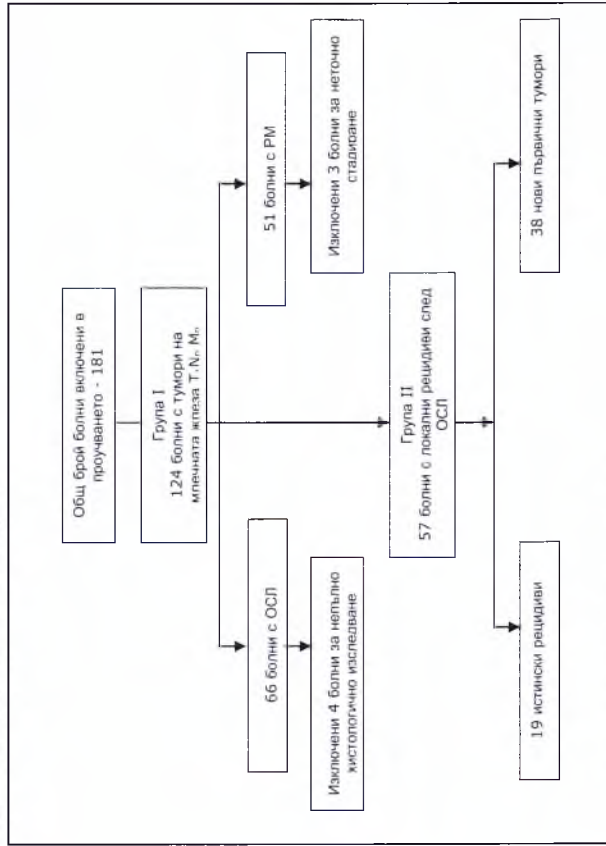
III. ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

1. Пациенти

Настоящото проучване включва общо 181 пациентки, разделени в две клинични групи:

- **Група-1**, състояща се от 124 болни с начален карцином на млечната жлеза (T1N0M0), разделени между органосъхраняващо лечение и радикална мастектомия;
- **Група-2**, състояща се от 57 болни с локален рецидив след квадрантектomia и следоперативно лечение, оперирани в Торакална Клиника.

Разпределението на болните в групите и подгрупите в настоящето проучване е представено графично на Фигура 1.



Фигура 1. Схема на проучването

След клинично стадироване на заболяването, съобразно TNM класификацията, съответстваща на годината на диагностицирането, пациентките от **Група-1** разделихме на две подгрупи:

(а) **Подгрупа с ОСЛ**, състояща се от 66 болни, лекувани с квадрантектomia, аксиларна дисекция и 50 Gu следоперативно лечение;

(б) **Подгрупа с РМ** (контролна), състояща се от 51 болни, оперирани по стандартния метод с радикална мастектомия.

Решението за вида на оперативното лечение обсъждаме на ежеседмичните заседания на Онкологичния комитет. Болните бяха включвани в двете лечебни групи въз основа на данните от клиничния преглед, мамографиите, цитологичното изследване и при изричното зачитане на гласно изразените от тях предпочитания.

Критериите за включване на болните при планиране на изследването са:

- клиничен размер на тумора до 2 см;
- клинично негативна аксила;
- липса на мамографски данни за мултифокалност;
- липса на фамилна анамнеза за предходно онкологично заболяване;
- възраст ≤ 65 г.

Критериите, които не позволяват включване на болните са:

- два тумора, независимо че общият им размер не надвишава 2 см;
- тумори с фиксация на кожата;
- тумори с централна локализация;
- минали или придружаващи неопластични заболявания.

Средната възраст на болните от групата с квадрантектomia е 49.58 ± 10.1 години, а на болните в групата с радикална мастектомия - 48.55 ± 8.4 години, ($p = 0.278$). Средната възраст на болните с локални рецидиви е 45.85 години $SD \pm 11.2$.

Максималният период на наблюдение на болните от двете лечебни групи ограничихме до 240 месеца. Средният период на наблюдение на болните с органосъхраняващо лечение е 201.34 месеца ($SD 54.1 \pm 226.5$), а на болните с радикална мастектомия - 195.84 месеца. Четиредесет и една болни (35%) от общо 117 са проследени 240 месеца.

Основните клинични и хистологични характеристики на болните от двете лечебни групи, свързани с онкологичното заболяване са представени на Таблица 1.

Това дава основание да приемем, че двете наблюдавани групи пациенти са сходни и резултатите от приложените два типа лечение могат да бъдат сравнявани чрез изследване на показателите: преживяемост, локални рецидиви и далечни метастази.

Средната възраст на болните от **Група-2** с локални рецидиви след органосъхраняващо лечение е 45.85 години SD ± 11.2. Средният период на проследяване на болните с локални рецидиви в остатъчния паренхим е 7.7 години (1.1- 12.8 години), изчислен от диагностицирането на рецидива до последния контролен преглед (декември 2011 година).

Основните клиникопатологични характеристики и проведеното адювантно лечение за първичния тумор, са представени на Таблица 2.

Таблица 2. Основни прогностични характеристики на болните с рецидиви в остатъчния паренхим

ХАРАКТЕРИСТИКИ	БРОЙ 57 (%)
ВЪЗРАСТ до 35години / над 35 години	11(19.3%) / 46(80.7%)
СРЕДЕН РАЗМЕР НА ПЪРВИЧНИЯ ТУМОР (см)	1.44± 0.56
РЕЗЕКЦИОННИ ЛИНИИ: негативни/ неизследвани	38 (66.7%) / 19 (33.3%)
*ХИСТОЛОГИЧЕН ВИД: ID/IL	35 (60.4%) / 20 (35.1%)
АКСИЛАРЕН СТАТУС: N0/ N+	35 (61.4%) / 22 (38.6%)
ЛИМФО-СЪДОВА ИНВАЗИЯ Присъства/ Отсъства	18 (31.6%) / 39 (68.4%)
ER- СТАТУС: позитивен / негативен	34 (59.6%) / 23 (40.3%)
ТУМОРЕН ГРЕЙДИНГ: G ₂ / G ₃	24 (40.4%) / 33 (57.9%)
**HER-2 ЕКСПРЕСИЯ: (+/-)	24 (42.1%) / 21 (36.8%)
ХИМИОТЕРАПИЯ : прилагана/ неприлагана	36 (63.1%) / 21 (36.9%)
ХОРМОНАЛНА ТЕРАПИЯ: прилагана/ неприлагана	34 (59.6%) / 23 (40.4%)

*Четири тумора са: желатинозен, папиларен, интрадуктален, **HER-2- няма данни за всички

болни

Таблица 1. Основни прогностични характеристики на болните с квадрантектomia и радикална мастектомия по време на диагностицирането на заболяването

ХАРАКТЕРИСТИКИ	КВАДРАНТЕКТОМИЯ 66 БОЛНИ	МАСТЕКТОМИЯ 51 БОЛНИ	P СТОЙНОСТ
ВЪЗРАСТ			0,278
До 35 години	17(25.7%)	11(21.6%)	
Над 36 години	49 (74.3%)	40(78.4%)	
МЕНОПАУЗАЛЕН СТАТУС			0,448
Пременопаузални	26(39.4%)	18(35.3%)	
Постменопаузални	40(60.6%)	33(64.7%)	
АКСИЛАРЕН СТАТУС			
N0	42(63.6%)	33(64.7%)	
N +	24(36.4%)	18(35.3%)	
ХИСТОЛОГИЧЕН ВИД			0,319
Инв. дуктален	42(63.7%)	34(66.7%)	
Инв. лобуларен	17(25.7%)	11(21.6%)	
Други*	7(10.6%)	6(11.7%)	
ГРЕЙДИНГ			0,461
G2	22(33.3%)	7(13.7%)	
G3	54(66.7%)	44(86.2%)	
ER- СТАТУС			0,449
Позитивен	47(71.2%)	37(72.5%)	
Негативен	19(28.7%)	14(27.4%)	
Химиотерапия	21(31.8%)	13 (25.4%)	
Хормонотерапия	35 (53%)	26 (50.1%)	

*тубуларен, папиларен, желатинозен

Сравнението на основните прогностични показатели на болните от двете лечебни групи не открива статистически достоверни разлики в нито един от тях, тъй като стойностите са по-малки от приетото от нас ниво на значимост, (Chi square test p > 0.05)

Интерпретацията на данните от проведения алтернативен анализ показват, че формираните две групи са статистически неразличими по отношение на основните прогностични критерии и се различават единствено по вида на проведеното лечение (квадрантектomia или мастектомия) като фактор за стратификация.

2. Методи

2.1. Хирургични методи

За отстраняване на първичния тумор при болните от групата с органосъхраняващо лечение е използвана класическа квадрантectoмия. [242] Околния здрав паренхим е резециран на около 2-3см встрани от ръба на тумора, заедно с подлежащата фасция и надлежащата кожа. Задължително условие за съхраняване на част от млечната жлеза са хистологично свободни от тумор резекционни ръбове.

Радикалната мастектомия е прилагана по оригиналната методика на Халстед, а при 12 болни е използвана модификацията ѝ по Пейти.

Съгласно лечебната политика валидна през този период у нас, при всички болни от двете сравнявани групи е извършена пълна аксиларна дисекция.

В случаите с медиална локализация на тумора е извършена и парастерналана биопсия със стадираща цел.

Хирургичните методи, прилагани за лечение на рецидивите в остатъчния паренхим са сепмла мастектомия или повторна локална екскция

2.2. Методи за лечение

Следоперативно лъчелечение е проведено при всички болни с **квадрантectoмия**. Общата доза за остатъчния паренхим от 46-50 Gy е разпределена в дневни фракции по 1.8-2 Gy. Допълнителна доза в областта на туморното ложе не е прилагана.

Двадесет и четири (36.4%) от болните с квадрантectoмия, които са с хистологично доказана метастатична инвазия в регионалните лимфи възли, са получили допълнително лъчелечение в аксиларната, супраклавикуларната и парастерналната област до обща доза 46-50 Gy.

2.3. Методи за патологоанатомично изследване

Морфологичните изследвания на туморите, лимфните възли и рецидивните лезии са извършени от двама патолози: доц. Д-р Ангел Милев и доц. Д-р Ганчо Ганчев, независимо един от друг, в 83% от случаите. Хистологичния тип на туморите е определен като инвазивен дуктален, инвазивен лобуларен и други субтипове- интрадуктален, папиларен, тубуларен, желатинозен и др. по рутинната методика с фиксиране в 10% формалин, включване в парафин и оцветяване с хематоксилин-еозин.

Степента на малигненост или туморният грейдинг (G), е оценявана съгласно модификацията на системата на Bloom и Richardson. [231] По този начин туморите са разделени на три групи, с ниска (G₁), умерена (G₂) и висока (G₃) степен на малигненост.

За наличие на съдово-лимфна инвазия са считани случаите, които имат туморни емболи в повече от три кръвоносни и лимфни съда.[232]

2.4. Методи за системно лечение

Адювантна химиотерапия е провеждана въз основа на данните от патологичното стадиране след анализ на биологичните характеристики на първичния тумор. Основната химиотерапевтична схема, използвана по това време включва комбинация от Cyclophosphamide 100mg/m² орално дневно, от 1-ви- до 14-ти ден, Methotrexate 40 mg/m² и Fluorouracil 600mg/m² интравенозно на 1-и и 8-ми ден, общо 6 курса. Тя е приложена при 21 (31.8%) от болните с квадрантectoмия и при 13 (25.4%) от болните с радикална мастектомия.

Системно лечение са провели 36 (63.1%) от болните с локални рецидиви, останалите 21 (36.9%) не са провели такова лечение поради противопоказания от страна на общото състояние.

Пациентките, които не са провеждали химиотерапия за първичния тумор, са лекувани с антрациклини по схема FEC (Fluorouracil, Cyclophosphamide, 5-Fu). Останалите болни, които са лекувани с химиотерапия за първичния тумор, са провели лечение с Taxotere, Cisplatin, Xeloda, в различни комбинации.

Адювантна хормонална терапия са провели 35 (53%) от болните с квадрантectoмия и 26 (50.1%) от болните с мастектомия, съобразно данните от изследването на хормоналните рецептори.

Използван е препаратът Tamoxifen в доза 20 mg дневно в продължение на 5 години. При младите жени с редовна менструация извършвахме хирургична кастрация и по-рядко лъчева преди започване на хормоналната терапия с Tamoxifen в съгласие с концепцията валидна пред този период.

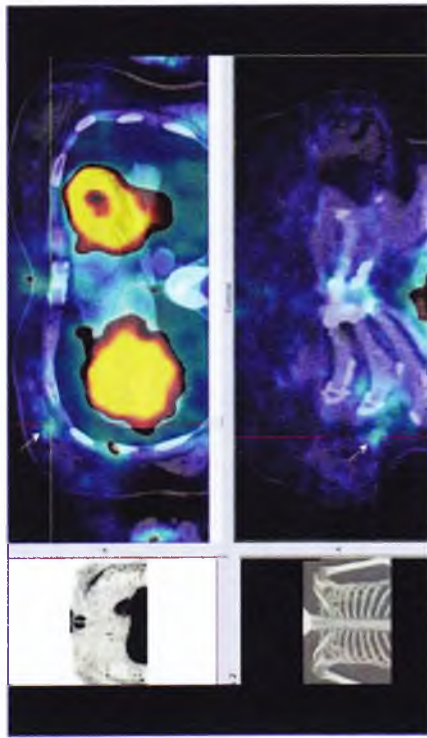
Болните с локални рецидиви в остатъчния паренхим са лекувани с хормонални препарати от групата на ароматазните инхибитори. Това лечение е приложено при 34 (59.6%) болни в съответствие с рецепторния хормонален статус.

2.5. Методи за класификация на локалните рецидиви

Вида на локалните рецидиви в остатъчния паренхим (**болните от Група-2**) определени чрез използване на класификационната схема, която изградихме въз основа на хистологичния строеж, локализацията на рецидива спрямо първичния тумор и данните от ^{99m}Tc-MIBI SPECT-CT.

Като истински определени рецидивите, които са локализиращи на разстояние до 3cm около мястото на първичния тумор и имат идентичен хистологичен тип с първичния тумор (инвазивен дуктален, инвазивен лобуларен, други). Останалите рецидиви, които не отговарят на тези две условия са класифицирани като нови първични тумори.

^{99m}Tc -MIBI SPECT-CT използвахме за прецизното определяне на локализацията на рецидива спрямо оперативния цитатрикс и отношението му с околните тъкани. Изследването е проведено при 34 (59.6%) от болните и е представено на Фигура 2.



Фигура 2. SPECT CT с ^{99m}Tc -MIBI изображение на локален рецидив в лявата млечна жлеза.

Методът представя комбинирани SPECT-CT образи, на които се визуализира точната локализация на локалния рецидив в остатъчния паренхим като огнище с интензивното натрупване на ^{99m}Tc -MIBI и отношението му към околните структури.

Промените в хистологията от интрадуктален (DCIS) към инвазивен дуктален (IDC) приехме за хистологична характеристика на истинските рецидиви поради това, че тази промяна е част от естествената прогресия на рака на млечната жлеза. Обратно, промяната от инвазивен дуктален към дуктален карцином приехме за белег на новите първични тумори.

В трудните за преценка случаи, като допълнителен инструмент за крайното определяне вида на рецидива използвахме и информацията за хистологичното състояние на резекционните ръбове.

Липсата на информация за състоянието на резекционните ръбове (т.е. когато те не са изследвани), приехме като фактор в полза на истинските рецидиви, тъй като в тези случаи съществува реална възможност някои от резекционните ръбове да са били позитивни или частично инвазирани от туморни клетки.

Обратно, когато рецидивите възникват при хистологично потвърдена радикалност на резекцията (т.е. при негативни резекционни ръбове), са

класифицирани като нови първични тумори, независимо от локализацията в зоната около първичния тумор.

Истинските рецидиви и новите първични тумори сравнихме по отношение на **възрастта на болните, времето до тяхната появата, локализацията, хистологичния строеж, честотата на контралатерални карциноми, 5-годишната преживяемост и рисковите фактори за тяхното развитие.**

2.6. Методи за проследяване на болните

Всички болни включени в проучването, са контролирани на 4 месеца през първите две години след пълното приключване на лечението и след това на всеки 6 месеца. Контролните прегледи включват клиничен преглед, мамография, рентгенография на белия дроб, ехография на коремни органи и костна скитингграфия веднъж годишно.

По-късно в комплексното проследяване на болните бяха включени ядрено-магнитния резонанс, КТ изследвания, нуклеарно-медицински изследвания и динамичното следене на нивото на $\text{Ca}_{1.5-3}$. Други изследвания са прилагани при клинични показания.

2.7. Статистически методи

Описателни методи и методи за оценка:

Вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум и размах.

Честотен анализ на качествени променливи (номинални и рангови), който включва абсолютни честоти, относителни честоти (в проценти), кумулативни относителни честоти (в проценти)

Графични изображения

Методи за проверка на хипотези

Параметрични

T-тест за две независими извадки (Independent Samples T-Test) – проверка за равенство на две средни.

Непараметрични методи

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

Метод на Ман-Уйтни (Mann-Whitney) – сравняване на средни стойности в две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално.

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

Тестове Log Rank и Breslow за оценка на различието на кривите на преживяемостта.

Метод на Каплан-Майер за оценка времето до настъпване на изучаваното събитие и за сравняване на кривите на преживяемостта. [123]

Кокс регресионен анализ (Cox proportional model) [42] е използван за количествена оценка на относителния риск за настъпване на изследваното неблагоприятно събитие, дължащ се на изследваните фактори, в случая на рисковите фактори за развитие на истинските рецидиви и новите първични тумори.

Бинарна логистична регресия – за количествена оценка на силата на влияние на изследваните фактори.

Всички съобщени стойности на *p* критерия, които са по-малки или равни на 0.05, са приети за статистически значими.

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Към задача 1.

Клиничната ефективност на приложените терапевтични методи се определя чрез проучване на изходните резултати от лечението, респективно леталитета и вероятността за преживяване. В този смисъл, анализът на преживяемостта е начин за изследване на резултатите от приложеното лечение и измерване на прогнозата. За оценка на този показател изследваме броя и процента на преживелите и починали болни след прилагане на органосъхраняваща хирургия и радикална мастектомия.

Разпределението на болните според изхода от лечението (брой живи болни, честота на локални рецидиви, далечни метастази и контралатерални карциноми) в двете сравнявани групи е представено на Таблица 3.

Таблица 3. Разпределение на болните според крайния изход след органосъхраняващо и радикално лечение

Показатели	Органосъхраняващо лечение (66 болни)		Мастектомия (51 болни)		P стойност
	Брой	%	Брой	%	
Живи	41	62.1%	31	60.8%	0.9426
Локални рецидиви	12	18.2%	4	7.8%	0.106
Далечни метастази	21	31.8%	18	35.2%	0.117

Контралатерални карциноми	11	16.7%	10	19.6%	0.809
---------------------------	----	-------	----	-------	-------

След 20 години относителният дял на преживелите болни в групата с квадрантectomy и с радикална мастектомия е статистически еднакъв:

Живи са 41(62.1%) от болните с квадрантectomy и 31 (60.8%) от болните с радикална мастектомия, Chi square test не открива статистически достоверна разлика между двете изследвани групи, ($p= 0.9426$).

При онкологичните изследвания един от важните показатели за оценка на ефективността на даден лечебен метод е далечната преживяемост. Данните за средната продължителност на живота след органосъхраняващо лечение и радикална мастектомия за период до 240 месеца са представени на Таблица 4.

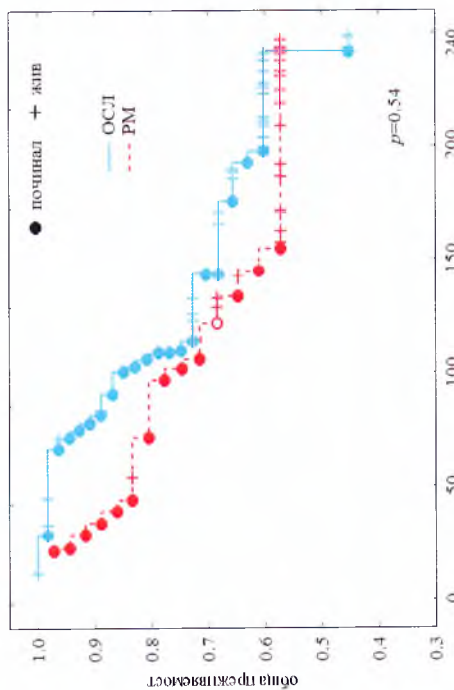
Таблица 4. Средна продължителност на живота след квадрантectomy и радикална мастектомия

Оперативно лечение	СПЖ* (месеци)	SE (месеци)	95% CI (месеци)	Период на наблюдение (месеци)
Квадрантectomy	211.4	6.890	197.9-224.9	240
Радикална мастектомия	204.0	8.142	188.0-219.9	240

СПЖ* средна продължителност на живота, SE-стандартна грешка, CI-доверителен интервал

От нея се вижда, че средната продължителност на живота след органосъхраняващо лечение (211.4 месеца с 95% Доверителен интервал 197.9-224.9) и след радикална мастектомия (204.0 месеца с 95% Доверителен интервал 188.0-219.9) е сходна.

Функциите на преживяемостта в двете групи изследвани болни, изчислени по Kaplan –Meier са представени на Фигура 3.



Фигура 3. Обща преживяемост на болните с ОСЛ и РМ, проследени до 20 години

Пресчтането на двете линии илюстрира графично липсата на разлика в общата преживяемост на болните с органосъхраняващо лечение и мастектомия, считано към 240-ия месец. Сравнението на данните чрез Log Rank теста не открива статистически значима разлика между преживяемостта в двете лечебни групи, наблюдавани до 240 месеца след края на лечението ($p=0.5410$). Стойността на p е по-голяма от избраното от нас ниво на значимост 0.05, което потвърждава нулевата хипотеза: няма статистически значима разлика между двете групи по отношение на преживяемостта, при период на наблюдение от 240 месеца.

Нашите резултати са сравними и допълват данните на четири от известните сравнителни проучвания, които бяха публикувани след 2002 година.

Таблица 5. Обща преживяемост на болните с ОСЛ и РМ в проучвания с 20-годишен период на наблюдение

Проучвания	Органосъхраняващо лечение	Радикална мастектомия	P критерий
Milan -I	60.8%	62.1%	1,0
NSABP B- 06	46%	47%	0.67
DBCG-82TM	53.7%	49.1%	0.24
EORTC 10801	39.1%	44.5%	0.42
СБАЛО София	61%	58%	0.94

От нея се вижда, че всички изследвания, включително и настоящето, показват статистически еднаква обща преживяемост, независимо от някои различия в подбора на болните и обема на приложеното локална лечение.

В заключение, късните резултати от настоящето сравнително изследване прибавят още едно доказателство, че съхраняването на млечната жлеза не променя негативно преживяемостта, когато критериите за неговото прилагане са правилно избрани.

В теоретичен аспект, те утвърждават принципните промените в локалното лечение, които с основание се считат за един от успехите на съвременната онкология.

В този смисъл нашите резултати допринасят за елиминиране на съществуващите дълго време съмнения относно ефикасността на органосъхраняващите методи.

Резултати към задача 2

Честотата на локалните рецидиви, далечните метастази и контралатералните карциноми в двете лечебни групи е представена на Фигура 4.



Фигура 4. Честота на локални рецидиви, далечни метастази и контралатерални карциноми в групите с ОСЛ и РМ

През периода на наблюдение са установени 12 (18.2%) локални рецидиви след квадрантectomy и 4 (7.8%) рецидива в гърдната стена след радикална мастектомия, разликата е гранично значима, ($p = 0.1065$).

Разпределението на рецидивите в квадрантите на млечната жлеза показва, че по-малко от половината от тях 5(41.6%) са локализирани в близост до оперативния цикатрикс и са възникнали през първите пет години (до 68-я месец)

след края на лечението, (средно след 37.45 месеца). Тези рецидиви наблюдаваме при една трета от всички рецидиви 4 (33.3%) и показват тенденция към дифузен растеж и инфилтрация на кожата (Фигура 5, А и Б).



А. С инфилтрация на кожата



Б. Дифузен рецидив

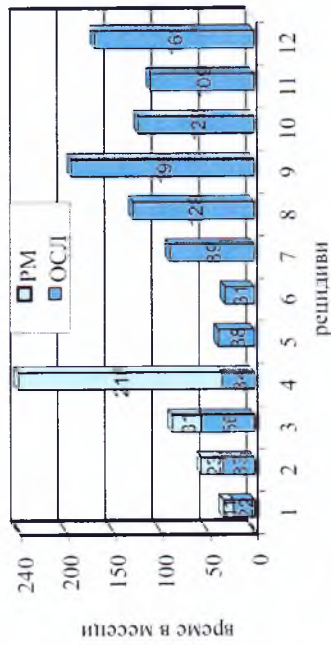
Фигура 5. А и Б. Локални рецидиви след квадрантектomia

Останалите седем рецидива (58.4%) са изолирани и са разположени извън засегнатия квадрант. Те възникват по-късно (средно след 98.79 месеца), като тяхната поява наблюдаваме след десетата и след петнадесетата година от края на лечението. Далечни метастази са развили 7(58.3%) от болните с локални рецидиви след квадрантектomia.

Всички рецидиви в гърдната стена след мастектомия са локализирани в проксималното кожно ламбо, в медиалната част на оперативния цикатрикс. Всички са били локално операбилни, но един от тях е множествен. Далечни метастази са последвали при всички болни с рецидиви, освен една.

Времето до появата на локалните рецидиви след органосъхраняващо лечение и след радикална мастектомия през периода на наблюдение е представено на

Фигура 6



Фигура 6. Време до появата на локалните рецидиви след квадрантектomia и след мастектомия.

От нея се вижда, че рецидивите в остатъчния паренхим възникват почти през целия период на наблюдение. Средният период от време до тяхната поява е 74.79 месеца, $SD \pm 60.57$.

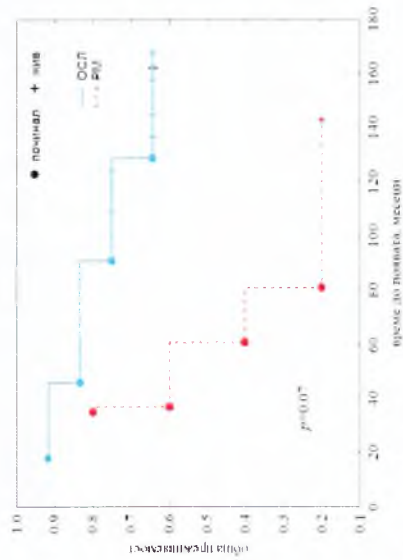
Преобладаващата част от рецидивите в гърдната стена възникват в първите три години, (до 31-я месец), средно след 67.25 месец, $SD \pm 74.13$, (Т-тест $p=0.436$), но са възможни изключения, като доста късният рецидив в гърдната стена след мастектомия по Halsted, който откриваме след 18.3 години (216 месеца, Фигура 7.)



Фигура 7. Късен рецидив в гърдната стена след Halsted мастектомия

Късната поява на рецидиви в остатъчния паренхим и в гръдната стена, които наблюдаваме при нашите болни показва, че съществуват някои неизяснени пътища на туморогенезата, които лежат в основата на тяхното развитие. В този смисъл, нашите данни обосновават необходимостта от продължително наблюдение на болните, лекувани за карцином на млечната жлеза.

Общата преживяемост на болните с локални рецидиви след квадрантектомия и радикална мастектомия, е представена на Фигура 8.



Фигура 8. Обща преживяемост на болните с локален рецидив след ОСЛ и РМ

Болните с рецидиви в остатъчния паренхим живеят по-дълго (200.4 месеца; 178.3÷223.5; 95% Доверителен интервал), в сравнение с болните с рецидиви в гръдната стена след радикална мастектомия (150.6 месеца; 178.3÷223.5, 95% Доверителен интервал), но поради малкия брой на случаите в двете лечебни групи, Log rank test показва гранично значима разлика, $p = 0.07126$).

Обобщените данни от анализа на локалните рецидиви не открива статистически значима разлика в честота им след ОСЛ и РМ. Това означава, че квадрантектомията с последваща лъчетерапия е също толкова ефективен метод за локално лечение както и радикалната мастектомия, но по-високият абсолютен брой на рецидивите след органосохраняващо лечение показва, че остатъчния паренхим е потенциално място за тяхното развитие.

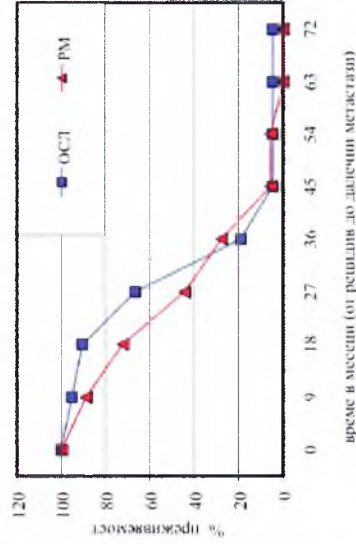
По-голямият абсолютен брой на рецидивите в остатъчния паренхим (12 срещу 4 в гръдната стена) обаче, не са променили негативно преживяемостта на болните с органосохраняващо лечение.

Това е основание да преем, че локалните рецидивите в остатъчния паренхим и в гръдната стена имат различно биологично значение за хода заболяването.

Далечни метастази след органосохраняващо лечение и радикална мастектомия

Разпределението на далечните метастази при болните от двете лечебни групи според органната им локализация е както следва: в костите при 16 болни (13.7%), в белия дроб при 13 болни (11.1%), в черния дроб при 5 болни (4.3%), в перикарда при 1 болна (0.8%) и едновременно в белия дроб, мозъка, плеврата и костите при 116болни (9.4%).

Освен сходната честотата на далечните метастази ($p=0.117$), нашите резултати показват, че те се възникват след еднакъв период от време в двете изследвани групи (средно след 69 месеца в групата с ОСЛ и средно след 63 месеца в групата с РМ, $p=0.755$). Развитието на далечни метастази у болните с квадрантектомия и с радикална мастектомия е представено на Фигура 9.



Фигура 9. Време до поява на далечни метастази у болни с квадрантектомия и радикална мастектомия

От нея се вижда, че далечните метастази се проявяват по един и същи начин, независимо от вида на проведеното лечение (квадрантектомия или мастектомия).

Преживяемостта на болните, които са развили далечни метастази след квадрантектомия и след радикална мастектомия е представена на Фигура 10.

тумора и на пациента, докато вида на локорегионалното лечение има ограничено значение.

Резултати към задача 3.

Класификация на рецидивите след органосъхраняващо лечение- сравнителен анализ на клиникопатологичните характеристики на истинските рецидиви и новите първични тумори.

Резултатите от класификацията на локалните рецидиви в остатъчния паренхим показват, че 19(33.4%) от тях са истински рецидиви и 38 (66.6%) са нови първични тумори.

По-високата честота на новите първични тумори в настоящия анализ се дължи на критериите за класификация, които приехме в настоящия анализ.

Първо, включването на нуклеарно-медицински изследвания в класикационната схема повишава точността при определяне на локализацията на рецидива.

^{99m}Tc -MIBI SPECT-CT изследването обективно визуализира мястото на рецидива спрямо оперативния цикатрикс и квадрантите на лекуваната гърда.

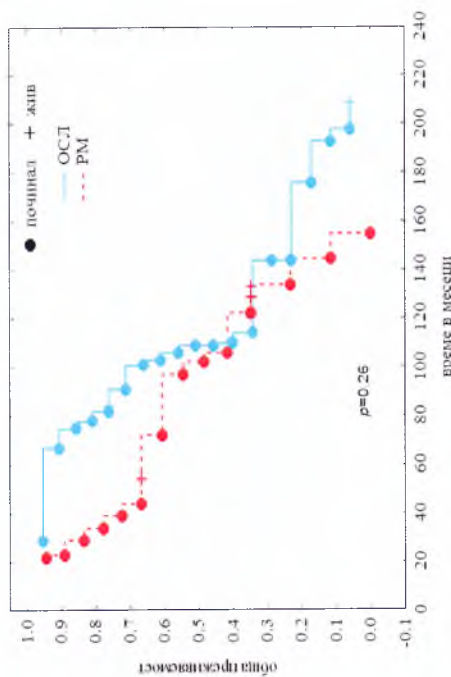
Второ, ограничението, което приехме за понятието локален рецидив (тумор разположен до 3см около оперативния цикатрикс) също допринася за по-ниската честота на истинските рецидиви в този анализ.

По-високата честота на новите първични тумори и тяхното развитие през периода на наблюдение показват, че остатъчния паренхим не е биологически инертна маса от тъкани след проведеното следоперативно лъчелечение.

Въпреки, че лечебната доза лъчетерапия убива не само туморните клетки, но също така причинява и масивна деструкция на лобули и дуктули, развитието на новите първични тумори в отдалечени от първичния тумор места, показва наличието на запазени жлезни структури, които са морфологичната основа за развитието на нови карциноми.

Резултати към задача 4

Разпределението на основните прогностични характеристики на истинските рецидиви и новите първични тумори е представено на Таблица 6.



Фигура 10. Преживяемост на болните с далечни метастази след ОСЛ и РМ

Пресичането на линиите на преживяемостта показва липса на статистически значима разлика по този показател. Това означава болните с далечни метастази живеят еднакво дълго, независимо от вида на проведеното локалното лечение, Log rank test ($p=0.26184$).

Сходната честота на далечните метастази в двете лечебни групи (36.8% в групата с квадрантectoмиа срещу 35.2% в групата с радикална мастектомиа, $p=0.117$) и идентичният период от време до тяхната поява (63 месеца при рецидивите в гърдната стена и 69 месеца при рецидивите в остатъчния паренхим, $p=0.755$), (Фигура 9) показват, че дисеминацията е процес, който настъпва и се развива по един същи начин, независимо от вида на локалното лечение.

Анализът на далечните метастази не показва разлика по отношение на честотата, периода до тяхната поява и преживяемостта на болните независимо от вида на проведеното локално лечение, т.е. органосъхраняващите методи не скъсяват периода до настъпване на дисеминацията.

Нашите резултати показват, че системното разпространение на заболяването настъпва по един и същи начин, независимо от вида на локалното лечение.

Те потвърждават теоретичния възглед, че ракът на гърдата е системно заболяване, чието развитие зависи от редица характеристики на

Таблица 6. Клиникопатологични характеристики на истинските рецидиви и новите първични тумори

Характеристики	Истински рецидиви (19 болни)	Нови първични тумори (38 болни)	P стойност
Средна възраст при диагноза на първичния тумор (години)	36.6±7.54	49.8±5.36	0.006
Средна възраст по време на рецидива (години)	39.2±7.79	50.4±5.28	0.036
Среден период до поява на рецидива (години)	3.06±0.65	6.09 ±0.83	0.0069
Локализация на рецидива			0.0019
В същия квадрант/ на отдалечени места	15 (78.9%)/ 4(21%)	4(10.5%) / 34 (89.5%)	
Хистология на рецидива			0.0001
Едквав/различна от първичния тумор	15 (80.8%) / 5 (26.3%)	8 (19.5%) / 33 (86.4%)	
Инвазивни/неинвазивни	19(100%) / 0%	34(89.5%) / 4(10.5%)	
HER-2* +/-	11 (57.9%) / 6 (31.6%)	6 (15.8%) / 22 (57.9%)	0.0037
ER +/-	12(63.1%) / 7(36.9%)	30(78.9%) / 8(21%)	0.2019
Контралатерални карциноми	2 (7.7%)	10 (24.4%)	0.0254
Далечни метастази	12 (46.1%)	3 (7.3%)	0.0012
Среден период до поява на метастази (години)	3.8±15,610	8.2 ±14,663	0.0001

Данните за HER-2* налични при 45 рецидива

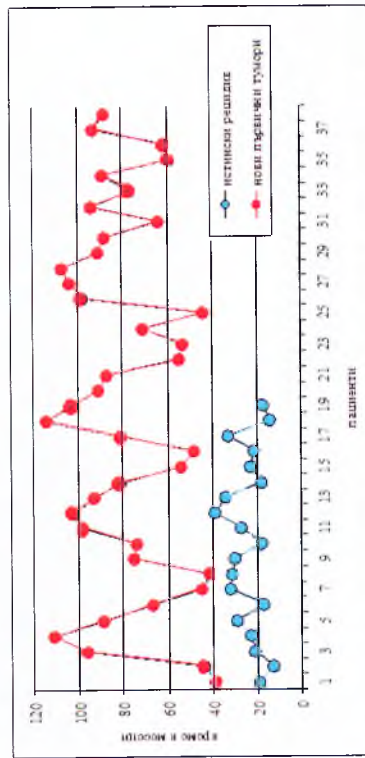
От таблицата за средните стойности се вижда, че жените с истински рецидиви са значимо по-млади в сравнение с новите първични тумори по време на диагнозата на първичния тумор (36.6±7.54 и 49.8±5.36, съответно, $p=0.006$), както и по време на появата на рецидивите (39.2±7.79 и 50.4±5.28 съответно, $p=0.036$)

В допълнение, разпределението на рецидивите спрямо възрастовата граница от 35 години, която приехме за граница на младата възраст показва, че 47.4% от болните с истински рецидиви са на възраст под 35 години. В тази възрастова група са установени дифузните форми на истинските рецидиви (Фигура 5).

Средното време до възникване на истинските рецидиви е 3.06 години, което е много по-малко от това време при новите първични тумори - 6.09 години, т.е.

истинските рецидиви възникват значително по-рано от новите първични тумори, тествът на Mann-Whitney показва, че двата вида локални рецидиви се различават значимо по отношение на продължителността на безрецидивния период, ($p=0.0069$).

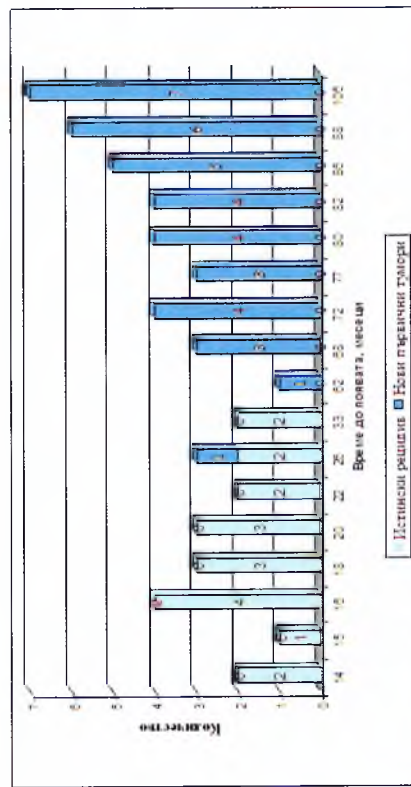
Тази разлика е представена графично на Фигура 11, която показва времето до появата на рецидивите в остатъчния паренхим, съобразно класификацията им на истински и нови първични тумори.



Фигура 11. Време до появата на истинските рецидиви и новите първични.

Графичното изображение показва ранната поява на истинските рецидиви, (до 40-я месец) в сравнение с новите първични тумори, които продължават да възникват и след 120-я месец от края на лечението.

Моделът на развитие на истинските рецидиви и новите първични тумори и тяхното съотношение през периода на наблюдение са представени на Фигура 12.



Фигура 12. Съотношение на истинските рецидиви и новите първични тумори

От нея се вижда, че истинските рецидиви възникват през втората и третата година след лечението, когато честотата им е най-висока и показва своеобразен пик, след което намалява.

Обратно, новите първични тумори нямат пик в появата си. Те възникват почти през целия период на наблюдение, като честотата им ниска през първите пет години (до 62-я месец), след което се покачва и те доминират през следващите години на проследяването.

Както се очаква, двата вида рецидиви се различават значимо по своята локализация, ($p=0,0019$) и хистологичен строеж спрямо първичния тумор, ($p=0,006$).

Истинските рецидиви показват тенденция да възникват в близост до мястото на първичния тумор, където са локализирани 16 (84.6%) от тях.

За разлика от тях, 34 (89.5%) от новите първични тумори са локализирани на различни места в лекуваната гърда, извън квадранта в който е бил разположен първичният тумор, само 4 (10.5%) са установени в зоната на засегнатия квадрант, ($p=0,0019$)

Идентичен хистологичен строеж с този на първичния тумор имат 15 (78.9%) от истинските рецидиви, срещу само 8 (21%) от новите първични тумори. Разликата по този показател е статистически значима, ($p=0,0001$). Четири (10.5%) от новите първични тумори са неинвазивни (интрадуктални карциноми) срещу нито един (0%) в групата на истинските рецидиви.

В три случая (5.2%) не беше възможно да се установи точната локализация на рецидива поради дифузната инфилтрация на остатъчния паренхим от туморната

маса, (Фигура 13). Тези рецидиви бяха класифицирани като истински само въз основа на идентичната им хистология с първичния тумор и представляват 15.7% от тях. За сравнение, тези характеристики са установени само при 2.6% от новите първични тумори.



Фигура 13. Дифузен рецидив след квадрантектомия и лъчетерапия

Други четири рецидива (7%) са класифицирани като нови първични тумори въз основа на различният хистологичен строеж от първичния тумор, независимо че са локализирани в зоната на лекувания квадрант.

□ **Краткият интервал до появата на истинските рецидиви (3.06години), локализацията им в близост до мястото на първичния тумор (в 84.2% от случаите) и идентичният хистологичен строеж с първичния тумор (в 78.9% от случаите) подкрепят теоретичното предположение, че те произхождат от малигненни клетки на първичния тумор.**

□ **Следователно, нашите резултати показват, че истинските рецидиви представляват възобновяване на болестта на мястото, което ги определя като рецидиви в тесния смисъл на понятието.**

□ **Обратно, значимо по-дългият безрецидивен период (8.02 години), локализацията им извън засегнатия квадрант (в 78.9% от случаите), различният хистологичен строеж от първичния тумор (в 89.5%от случаите) ги определят като ново заболяване, независимо от първичния тумор.**

Клиничните и хистологични характеристики на истинските рецидиви в нашия анализ, напълно съвпадат с дефиницията, дадена им от Veronesi според която те са „случаи на повторен растеж на малигненни клетки, неотстранени по време на резекцията и не унищожени от лъчетерапията.“

Съчетанието от тези белези подкрепя предположението, че новите първични тумори са нови карциноми, които се развиват от епителните клетки на

остатъчния паренхим, под влияние на фактори, несвързани с първичния тумор. Вероятно поради същите съображения ги обозначава като „ипсилатерални карциноми“, термин който още по-ясно ги разграничава от истинските рецидиви.

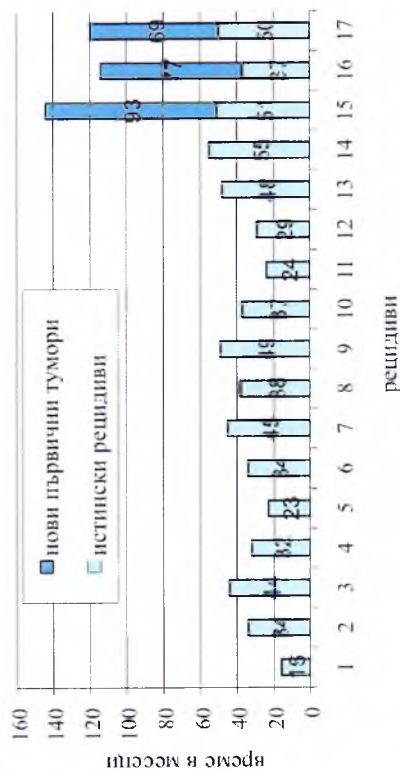
Значимо по-високата честота на контралатералните карциноми при болните с нови първични тумори в сравнение с истинските рецидиви (10/26,3% срещу само 2/10,5%, $p=0.0254$) насочва към предположението, че механизъмът на развитието на новите първични тумори и на контралатералните карциноми е сходен.

Интерпретацията на нашите данни показва, че нови карциноми могат да възникват както в остатъчния паренхим на засегнатата гърда така и в здравата гърда въз основа на обща предпоставка, която може да е генетично предразположение към рак на млечната жлеза.

Към задача 5

Далечни метастази са развили 20 от общо 57 болни с рецидиви в остатъчния паренхим или 35%. Разпределението на далечните метастази съобразно вида на локалните рецидиви показва, че **истинските рецидиви** в този анализ са асоциирани със значимо по-висока честота на далечни метастази в сравнение с новите първични (12 болни или 63.1% срещу само 2 болни или 5.3% съответно, $p=0.0012$, Таблица 5).

Нещо повече, дисеминацията настъпва значително по-бързо при болните с истински рецидиви в сравнение с тези с нови първични тумори, средният период от време до появата на далечните метастази е значимо по-кратък при истинските рецидиви в сравнение с новите първични тумори (3.8 години, срещу 8.2 години, T-test $p=0.00013$) Фигура 14. представя графично появата на далечните метастази при болните с истински рецидиви и нови първични тумори.



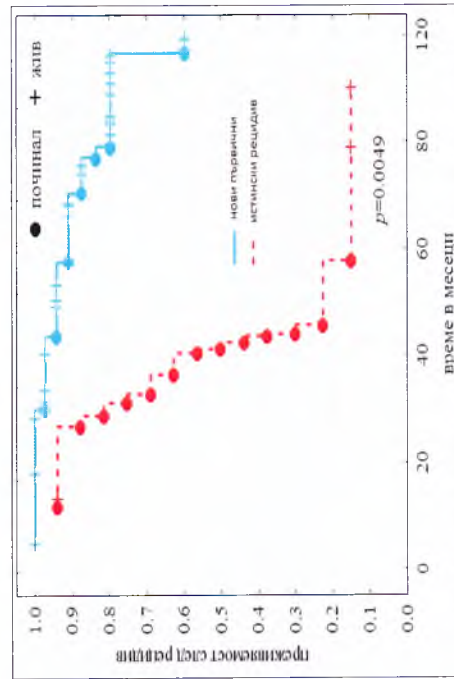
Фигура 14. Време до поява на далечни метастази след истински рецидиви и нови първични тумори

От нея се вижда, че далечните метастази се развиват значително по-рано при болните с истински рецидиви (от 16-я до 55-я месец), в сравнение с новите първични тумори (от 69-я до 93-я месец).

Повишената честота на далечни метастази при болните с истински рецидиви ($p=0.0012$) и краткият период до тяхната поява ($p=0.00013$) могат да бъдат обяснени с вътрешната им склонност към метастазиране. Интерпретацията на нашите данни насочва към предположението, че истинските рецидиви са биологично по-агресивни и представляват по-опасно заболяване.

Следователно, нашите данни подкрепят теоретичното предположение, че истинските рецидиви не са само маркер за предстояща дисеминация, а самите те могат да бъдат източник на далечни метастази по пътя на вторична дисеминация.

Този извод се потвърждава и от данните за общата 5-годишна преживяемост на болните с истински рецидиви и нови първични тумори. Резултатите, изчислени по метода на Kaplan-Maier показват значимо по-ниска преживяемост на болните с истински рецидиви (21% след ИР срещу 62% след НРТ, Log-Rang Test $p=0.0049$). Графичното изображение на кривите на преживяемостта е представено на Фигура 15.



Фигура 15. Преживяемост на болните с истински рецидиви и нови първични тумори

Значимата разлика в общата 5-годишна преживяемост на болните с истински рецидиви и с нови първични тумори седължи на повишената честота на далечните метастази и ранната им поява при болните с истински рецидиви.

Детайлният анализ на 5-годишната преживяемост е представена на Фигура 16. Тя показва поотделно линиите на преживяемостта на истинските рецидиви, на нови първични тумори и общо на всичките 57 рецидива.

Фигура 16. Преживяемост при истинските рецидиви, новите първични тумори и общо за всички рецидиви в остатъчния паренхим

Детайлният анализ на преживяемостта разкрива, че сравнително добрата преживяемост на рецидивите в остатъчния паренхим (средната линия), е за сметка на високата преживяемост на новите първични тумори.

Данните за 5-годишната преживяемост след истински рецидиви и нови първични тумори обосновават необходимостта от класификация на локалните рецидиви в остатъчния паренхим. Те показват, че рецидивите които възникват в остатъчния паренхим са различни клинични случаи и трябва да бъдат разглеждани съобразно вида им, тъй като обобщеният им анализ като едно общо явление не разкрива коректно биологичното значение на рецидивите в остатъчния паренхим за хода на заболяването при болните с органосъхраняващо лечение.

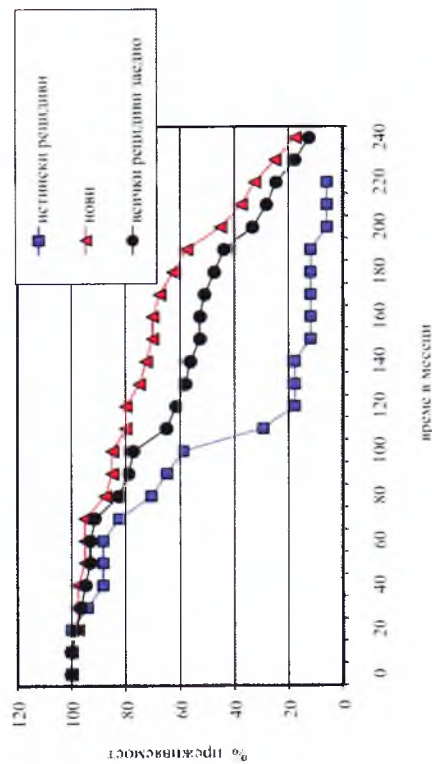
Рискови фактори за появата на локални рецидиви

Значението на основните прогностични характеристики на болните и на първичните тумори - възраст, резекционни ръбове, туморен грейдинг, естроген-рецепторен статус, съдово-лимфна инвазия, аксиларен статус и контралатерални карциноми, за появата на истинските рецидиви и новите първични тумори е изследвано чрез използване на унивариантен и мултивариантен анализ. Данните са представени на Таблицы 7 и 8.

Таблица 7. Фактори за развитие на истински рецидиви, идентифицирани чрез унивариантен и мултивариантен анализ

Фактори	Унивариантен		Мултивариантен	
	p-value	R.R.	p-value	95%C.I
Възраст	0.004	3.238	0.0005	1.671-6.278
Резекционни ръбове	<0.0001	3.220	<0.0001	1.847-3.534
Аксиларни метастази	0.028	2.061	0.009	1.207-3.457
Туморни емболи	<0.0001	3.471	<0.0001	2.034-6.022
Естроген рецептор	0.0542	1.626	0.056	0.984-2.647

RR- относителен риск; Log rank test е използван за унивариантния анализ; Cox proportional hazard model е използван за мултивариантния анализ



достоверни поради хомогенността на лечебните групи в началото на изследването, строгите селекционни критерии за включване на болните и стандартизираните методи на лечение, които са специфични характеристики на настоящето сравнително изследване.

Когато интерпретираме резултати от този анализ, ние откриваме, че въпроса на Liptan[147], формулиран преди много години, няма еднозначен отговор и днес:

„Колко лесно е да се определят целите на най-добрата локорегионална терапия на инвазивните карциноми на млечната жлеза, но защо не е така лесно да се посочат пътищата за тяхното постигане, без компромис с нито една от тези цели.“

Независимо от факта, че нашите резултати, подобно на редица други проучвания, са повлияни в известна степен от ретроспективният характер на изследването и от невъзможността за пълен контрол върху всички анализирани фактори, ни дават основание за следните изводи:

V. ИЗВОДИ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Извод 1. (към задача 1) Двадесет годишното наблюдение на болните в настоящето сравнително проучване показва, че квадрантектomia с последващо лъчелечение и радикалната мастектомия постигат еднаква далечна преживяемост при тумори до 2cm, ((62.1% срещу 60.8, $p = 0.5410$).

Извод 2. (към задача 1) Идентичната обща преживяемост след органосъхраняващо лечение и радикална мастектомия потвърждава основната теза, че органосъхраняващото лечение не променя негативно преживяемостта при T1 карциноми на млечната жлеза.

Извод 3. (към задача 2) Статистически сходната честота на локалните рецидиви след квадрантектomia с лъчелечение и след радикална мастектомия (12/18.2% срещу 4/7.8% съответно, $p=0.1065$) доказва, че двата подхода са еднакво ефективни методи за локално лечение на T1 тумори на млечната жлеза.

В този смисъл квадрантектomia със следоперативно лъчелечение е онкологично оправдана процедура, но по-големият абсолютен брой на рецидивите в тази група показва, че остатъчния паренхим е потенциално място за тяхното развитие.

Извод 4. (към задача 2) Сходната честота на далечните метастази ($p=0.117$) и времето до тяхната поява ($p=0.755$) при болните в двете групи показват, че системното разпространение на рака на млечната жлеза е процес, който се развива по един и същи начин, независимо от вида на локалното лечение,

Данните от унивариантния и мултивариантния анализ в нашето изследване посочват възрастта под 35 години ($p=0.00411$), хистологичното състояние на резекционните ръбове ($p=0.00012$), инвазията в лимфните и кръв-воносните съдове ($p=0.00014$), като значими фактори за развитието на истинските рецидиви, (Таблица 7)

Младата възраст ($p=0.00171$) и контралатералните карциноми ($p=0.00417$) са рискови фактори за появата на новите първични тумори. (Таблица 8)

Таблица 8. Фактори за развитие на нови първични тумори, идентифицирани чрез унивариантен и мултивариантен анализ

Фактори	Унивариантен		Мултивариантен	
	p-value	R.R.	p-value	95%CI
Възраст	0.004	3.238	0.0005	1.671-6.278
Резекционни ръбове	<0.0001	3.220	<0.0001	1.847-3.534
Аксиларни метастази	0.028	2.061	0.009	1.207-3.457
Туморни емболи	<0.0001	3.471	<0.0001	2.034- 6.022
Естроген рецептор	0.0542	1.626	0.056	0.984-2.647

КЛК* -контралатерални карциноми

Прави впечатление, че всички фактори, определени в нашия анализ като рискови за появата на истинските рецидиви, са характеристики свързани с пациента или с лечението и са белези на повишена туморна агресивност, като младата възраст, съвово-лимфната инвазия, хистологичното състояние на хирургичните ръбове.

Обратно, факторите които допринасят за развитието на новите първични тумори в нашето изследване не са свързани с лечението и не са характеристики на първичния тумор (младата възраст и контралатералните карциноми)

Различните фактори, които допринасят за развитието на истинските рецидиви и новите първични тумори са още едно доказателство за различните механизми, по които те възникват.

Ограниченият брой на болните в настоящето изследване не позволява категоричност при интерпретацията на статистическите данни, но това не променя тяхната валидност. Изведените тенденции и предположения са статистически

т.е. съхраняването на млечната жлеза не повлиява негативно процеса на дисеминацията.

Извод 4. (към задача 2) Еднаквата честота на контралатерални карциноми в групата с квадрантектомия и радикална мастектомия ($p=0.809$) показва, че разсеяното лечение от следоперативното лечение в обща доза от 50 Gy в остатъчния паренхим, няма онкогенен ефект в контралатералната Гърда за периода на наблюдение, ограничен до 240 месеца (201.35m ; $SD\ 54.1\pm 226.5$)

Извод 6. (към задача 3) Въз основа на локализацията, хистологичния строеж и нуклеарно-медицинските данни изградихме класификационна схема, разграничаваща 19 (33.4%) истински рецидиви и 38 (66.6%) нови първични тумори.

Извод 7. (към задача 4) Значимите разлики във възрастта на болните ($p=0.0360$), локализацията ($p=0.0019$) хистологичния вид ($p=0.006$), времето до появата ($p=0.0069$) показва, че истинските рецидиви и новите първични тумори се различават по отношение на локализацията, хистологичния строеж, продължителността на безрецидивния период, възрастта на болните, преживяемостта и рисковите фактори за тяхното развитие. Получените резултати доказват, че рецидивите които възникват в остатъчния паренхим са две различни болестни състояния, които имат различен произход и механизъм на развитие.

Извод 8. (към задача 4) Локализацията на истинските рецидиви в близост до мястото на първичния тумор (78.9%), идентичният им хистологичен строеж с първичния тумор (80.8%) и краткият безрецидивен период (3.06 ± 0.65), потвърждават хипотезата, че произхождат от резидуални клетки на първичния тумор.

Извод 9. (към задача 4) Новите първични тумори регистрираме обичайно извън лекувания квадрант (89.5%), имат различен хистологичен строеж от първичния тумор (86.4%) и значимо по-дълъг период до появата (6.09 ± 0.83), което показва, че това са нови карциноми, които възникват "de novo" в остатъчния паренхим, без връзка с първичния тумор.

Извод 10. (към задача 5) По-високата честота на далечни метастази при истинските рецидиви (12/46.1% срещу 3/7.3% при НПТ, $p=0.0012$) и по-ниската 5-годишна преживяемост ($p=0.0049$) показва, че те са биологично по-агресивно и опасно заболяване, докато благоприятните характеристики на новите първични тумори дават шанс за ново локално лечение с възможност за удължаване на общата преживяемост.

Извод 11. (към задача 5) Факторите, които уни и мултивариантният анализ определи като рискови за развитието на истинските рецидиви, са белези за

повишена биологична агресивност на първичния тумор, докато факторите, асоциирани с развитието на новите първични тумори не са характеристики на първичния тумор. Тези данни потвърждават хипотезата за различния произход на истинските рецидиви и новите първични тумори.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, данните от проведеня сравнителен анализ разкриват статистически значими разлики между истинските рецидиви и новите първични тумори по отношение на локализацията, хистологичния строеж, продължителността на безрецидивния период, възрастта на болните, преживяемостта и рисковите фактори за тяхното развитие. Получените резултати доказват, че рецидивите които възникват в остатъчния паренхим са две различни болестни състояния, които имат различен произход и механизъм на развитие.

Данните от нашият анализ обосновават научно необходимостта от промяна на стандартното лечение на рецидивите в остатъчния паренхим, тъй като те доказват че те са две различни заболявания и следователно изискват различен вид лечение. Такава промяна на лечението в посока на неговото индивидуализиране означава да се идентифицират отделни субгрупи болни с еднакви прогностични характеристики, въз основа на които да се определи адекватното лечение. За тази цел предлагаме внедряване на приложим в ежедневието практика алгоритъм (протокол) за индивидуализиран подход при лечението на рецидивите в остатъчния паренхим, основан на прогностичните характеристики на рецидива и на отделния пациент. (Приложение 1)

Приложение 1

Работен фиш за класификация на рецидивите в остатъчния паренхим

1. Време до поява след операцията	<input type="checkbox"/> До 36 месеца след операцията
	<input type="checkbox"/> След 37 месеца след операцията
2. Локализация в млечната жлеза	<input type="checkbox"/> В лекувания квадрант
	<input type="checkbox"/> Извън оперирания квадрант

VI. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Теоретични приноси

1.1. Потвърждаване на основната биологична концепция, върху която е изградено съвременното хирургичното лечение на рака на млечната жлеза, според която общата преживяемост не зависи от обема на локалното лечение.

1.2. Доразвитие и надграждане на хипотезата за хетерогенния състав на рецидивите след органосъхраняващо лечение и за различния произход и механизъм на развитието на истинските рецидиви и на новите първични тумори

1.3. Изясняване на ролята и значението на истинските рецидиви за процеса на далечното метастазиране и преживяемостта и потвърждение, че те са източник на далечни метастази по пътя на вторичната дисеминация.

1.4. Внедряване и утвърждаване на органосъхраняващите методи като стандартно лечение на ранните карциноми на млечната жлеза.

2. Научно-практически приноси

2.1. Допълване и прецизиране на методите за класификация на рецидивите в остатъчния паренхим основана на клинични и хистологични критерии

2.2. Включване на нуклеарно-медицински метод като способ за прецизно определяне на локализацията на рецидивите в остатъчния паренхим при тяхната класификация.

2.3. Предлага се въвеждане на понятията истински рецидиви и нови първични тумори и формиране на субгрупи болни със сходни клинични и патологични характеристики.

2.4. Създаване и внедряване на приложим в ежедневната практика фиш (протокол) за индивидуализиран подход при лечението на рецидивите в остатъчния паренхим, основан на прогностичните характеристики на всеки болен.

2.5. За пръв път у нас се съобщават лечебните резултати от органосъхраняващо лечение и радикална лечение при болни с ранен карцином на млечната жлеза (T1) проследени до 20 години.

3. Хистологичен вид

- Еднакъв с първичния тумор
- Различен от първичния тумор
- Инвазивен
- Неинвазивен

Рецидивите с неблагоприятни прогностични характеристики и повишен риск за последваща дисеминация изискват системно лечение с нови модерни и по-агресивни химиотерапевтични схеми.

Обратно, рецидивите с неинвазивна хистология (интрадуктални карциноми) и други благоприятни прогностични характеристики, могат да бъдат лекувани с по-ограничени локални и системни терапии - повторна локална ексцизия и хормонална терапия или динамично наблюдение.

При болните с доказано предразположение към рак на млечната жлеза, двустранната мастектомия с реконструкция е оптималното лечение.

Това особено важи за субгрупата болни с локални рецидиви на възраст под 35 години. Макар, че броят на болните в нашия анализ е малък, агресивното протичане на заболяването при тези болни с локален рецидив показва, че всички методи за превенция, включително и двустранната мастектомия с реконструкция, са оправдани при тези болни.

Следователно, нашите резултати показват, че класификацията на рецидивите в остатъчния паренхим и анализа на прогностичните им характеристики, са ключът към съвременното лечение на рака на млечната жлеза.

VII. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪВЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Елена Александрова, Сергиева, Ангел Милев. Преживяемост и локален контрол след органосъхраняващо лечение и мастектомия- десет-годишни резултати. Онкологос 2, 2002; 39-43
2. E. Alexandrova, S. Sergieva, V. Nikolova, S. Danop. Bone marrow micrometastases as a prognostic factor in early breast cancer patients. Journal of BUON 8:133-137,2003
3. E. Alexandrova, A. Milev. Breast conservation treatment in Bulgaria. Trakia Journal of Sciences, vol 1, Number 1; February 2008
4. E. Alexandrova, R. Kusheva, R. Georgieva. Breast cancer after irradiation for Hodgkin's disease. Trakia Journal of Sciences, vol ; INP 3, pp 56-59, 2003
5. V. Nikolova, E. Alexandrova, S. Sergieva, Z. Doudounkov, T. Meshkov. Bone marrow micrometastases in breast cancer patients; initial results of a prospective trial. Journal of BUON 3:219-222, 1998
6. S. Sergieva, E. Alexandrova, G. Baichev, G. Ganchev, A. Tsonevska, D. Bogkova. Results of lymphoscintigraphy and immunohistochemistry- methods for assessment of sentinel lymph nodes (SLNs) in patients with breast cancer. Hell J Nucl Med. 2002,5 (1)

7. E. Александрова. Оперативен метод за лимфна дисекция в условията на органосъхраняващо хирургично лечение, Oncologos 2000, стр 45-47

УЧАСТИЕ В МОНОГРАФИИ

РЪКОВОДСТВО ПО ХИРУРГИЯ С АТЛАС
ОСНОВИ НА ОБЩАТА И КЛИНИЧНАТА ОНКОЛОГИЯ ЗА ХИРУРГИ XIX
Академично издателство „Проф. МАРИН ДРИНОВ“
Под редакцията на проф. Страшимир Каранов

Резюмета от представени доклади и постери на научни форуми у нас и в чужбина

1. E. Alexandrova, S. Sergieva, G. Ganchev, A. Milev. *Classifying ipsilateral breast tumor recurrence after conservation therapy based on location and histology*. 15th Breast Cancer Conference, 19-20.06.2013, Milan, Italy. Book of Abstracts.
2. E. Alexandrova, S. Sergieva, G. Ganchev, A. Milev. *Radiotherapy-induced breast cancer after Hodgkin's disease (HD) treatment*. 14th Milan Breast Cancer Conference. Milan 20-22 June 2012. Abstract book: P-144, G1.
3. S. Sergieva, E. Alexandrova, G. Baichev, M. Dimcheva. *Role of SPECT-CT Scintimammography in Recurrent Breast Cancer*. Annual Congress of the EANM 2013; 18-23 Oct 2013, Lyon, France. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013; 40 – accepted for poster presentation
4. E. Alexandrova, S. Sergieva, M. Taushanova. *Breast cancer in women under 30*. 12th Breast Cancer Conference, 20.06.2010, Milan, Italy. Book of Abstracts, pp107-88: D1.
5. E. Alexandrova, S. Sergieva, A. Milev. *„Breast inflammatory gigantomastia of childhood age: a clinical case and literature review“*. 13th Breast Cancer Conference, 12.06.2011, Milan, Italy. Book of Abstracts, P- E34.
6. E. Alexandrova, S. Sergieva, G. Baichev, G. Ganchev. *Clinical application of mammary lymphoscintigraphy for location of sentinel lymph nodes 1th Breast Cancer Conference 1999, June 17-19; Milan, Italy. Book of Abstracts, E20*
7. S. Sergieva, E. Alexandrova, G. Baichev, A. Milev, M. Dimcheva, V. Parvanova, B. Dimitrov. *SPECT-CT scintimammography with 99mTc-Tetrofosmin in breast cancer*. 1st Balkan Congress of Nuclear Medicine. 4-8 April 2012 Antalya, Turkey. Abstract Book: OP-14, pp21-22.
8. S. Sergieva, E. Alexandrova, G. Baichev, V. Parvanova. *SPECT-CT in breast cancer*. Plenary Lecture in the International Symposium on molecular imaging and molecular therapy. 23-25 April 2012 Novi Sad, Serbia. Archive of Oncology 2012; 20 (Suppl.1), p 13.
9. S. Sergieva, E. Alexandrova, G. Baichev, M. Dimcheva, P. Troianova, V. Parvanova, B. Dimitrov. *Role of SPECT-CT in Detection of Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer and Melanoma Patients*. Annual Congress of the EANM 2012; 27-30 Oct 2012 Milan, Italy., Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012; 39(Suppl 2): S176 – OP127.

10. S.Sergieva, **E.Alexandrova**, G.Baichev, M.Dimcheva, B.Dimitrov. **SPECT-CT imaging of SLNs in breast cancer**. 14th Milan Breast Cancer Conference. Milan 20-22 June 2012. Abstract Book: P-142, F29.

11. **Александрова Е**, Киров Ст, Гаврилов И, Сергиева С, Милев АР Г ганчев Г. Далечни лечебни резултати при болни с ранен карцином на млечната жлеза. Осми Национален Конгрес по Онкология, 10-13 Ноември 2011 година, София; УД.012, стр 19

12. S.Sergieva, **E.Alexandrova**, N.Nikolova, M.Dimcheva, G.Baichev. **SPECT-CT bone scintigraphy in cancer patients**. Plenary lecture. 10th Balkan Congress of Radiology. Roentgenologia & Radiologia. 2012 (3):2-B-IV-5, p.221.

13. S.Sergieva, **E. Alexandrova**, G.Baichev, N.Nikolova, A.Milev, B.Dimitrov. **"Role of SPECT-CT in cancer patients for diagnosis of bone metastases"**, IPET-2011 IAEA Conference, 8-11.11.2011, Vienna, Austria. Book of Abstracts, pp 137-139.

14. С. Сергиева, **Е.Александрова**, Г.Байчев, Н.Николова, А.Милев, Б.Димитров. **Ролята на SPECT-CT скинтиграфията с ^{99mTc}-TETROFOSMIN за диагностиката, стадирането и проследяването на болни с карцином на млечната жлеза и злокачествен меланом**. XIV Национален конгрес на Българската асоциация по радиология, Варна 29.09.-02.11.2011г. Рентгенология и радиология, XLX, 2011г.

15. S.Sergieva, **E.Alexandrova**, G.Baichev, A.Milev. **Clinical application of SPECT-CT in cancer patients with suspected bone metastases**. Annual Congress of the EANM 2010; Vienna, Austria. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37(Suppl 2): S480 – PS41.

16. S.Sergieva, E. Alexandrova, G.Baichev, A.Milev, B.Dimitrov. **Clinical application of scintimammography with SPECT-CT for the evaluation of breast cancer patients**. 8th BUON Congress 8-11 September 2010. Sibiu, Romania. J of BUON 2010: p16, PP-40.

17. S.Sergieva, **E.Alexandrova**, G.Baichev, G.Ganchev, A.Tsonevska, D.Bogkova. Lymphoscintigraphy and immunohistochemistry - methods for assessment of sentinel lymph nodes (SLNs) in patients with breast cancer. 2-nd Nuclear Medicine Meeting of Northern Greece 2-4 Nov 2001 Thessaloniki, Hellas. Abstract Book: Abs 8, pp

VIII. БЛАГОДАРНОСТИ

Благодаря на моите колеги от Мамологичното отделение и на операционните сестри за дългите години съвместна работа, за тяхната помощ в трудните моменти, които не бяха малко.

Благодаря на двамата изключителни професионалисти и учени от секцията по туморна патология – доц А Милев и доц Г Ганчев за огромния труд и компетентните патологоанатомични оценки, за безбройните ревизии на десетки препарати, без които не може да се реализират целите на този труд.

Благодаря на колегите от секцията по Нуклеарна медицина, лично на доц Сергиева за показаната прецизност и коректност през дългите години на съвместна работа, която направи възможно реализирането на моята идея за нова класификационна схема, разграничаваща рецидивите в остатъчния паренхим.

Благодаря на доц. Вуков за подробната и точна статистическа обработка на данните и за тяхната коректна интерпретация.

Благодаря на рецензентите за критичните но градивни и безпристрастни оценки на моя труд.

Издавам истинска човешка благодарност на проф Страшимир Каранов за дългогодишното ни приятелство и за строгите изисквания и неотстъпчивост през целия период на работата, които ме насочваха към търсене на по-добри решения и мерки за представяне на материала.

Изпитвам дълбока почит и възхищение пред спомена за проф. Киров, който въпреки че не е напуснал нито ден. Този уникален хирург и неподражаем човек отбелязваше доброто във всеки от нас. Аз имах привилегията да започна и да работя по голяма част от този труд под неговото ръководство, което ме изпълва с гордост защото през годините научих, че възможността да се трудиш е благославия с висше.