

## РЕЗЮМЕТА

### НА НЕРЕЦЕНЗИРАНИ НАУЧНИ ТРУДОВЕ

**на ст.н.с. II ст. д-р Иван Гаврилов Георгиев, кмн  
Началник „Торакална клиника“, СБАЛ по Онкология – ЕАД**

Във връзка с обявата на конкурс за Професор в областта висше образование, 7.„Здравеопазване и спорт“, по професионално направление 7.1.„ Медицина“ и научна специалност „Онкология“ с шифър 03.01.46 за нуждите на „Торакална клиника“ към СБАЛО-ЕАД, публикувана в Държавен вестник бр. 36 от 16.04.2013 г. и в сайта на СБАЛО-ЕАД, София :  
<http://www.sbaloncology.bg/bg/science-and-research/academic-personnel-development.html>.

#### ***Публикации в чужди списания***

##### **1. Familial breast cancer. Part II: Relationships with histology, staging, steroid receptors and serum tumor markers**

**Gavrilov, I.**, Nacheva, M., Tzingilev, D.

**Journal of B.U.ON., 2002, 7 (1) , pp. 61-65.**

**Abstract:** Purpose: To identify differences in clinical characteristics, histological features, hormone receptor status, and tumor marker expression between patients with sporadic and familial breast cancer. Patients and methods: As in the previous Part I of this study, two groups of women with breast cancer were compared. The first group (group I) included 504 patients with a family history of breast cancer. The second (control) group (group II) consisted of 300 patients not reporting such a history in their relatives. The examined parameters in this report were stage and axillary lymph node involvement at the time of the initial diagnosis, treatment methods, hormone receptor status, and serum levels of the tumor markers CEA and CA 15.3. The data were processed and analysed using the SPSS statistical package. The statistical significance of differences between groups and subgroups was evaluated by  $\chi^2$  Pearson's test and Student's paired t-test. Results: Compared to sporadic cases, patients with familial breast cancer were more often diagnosed at an advanced III or IV stage; metastatic involvement of the regional lymph nodes was more frequent in group I patients. In the same group more radical surgical procedures combined with chemotherapy and local irradiation were performed. In group I the percentage of negative hormone receptors was higher (35.3% versus 22.6%;  $p < 0.0001$ ) for estrogen receptors (ER), and 47.6% versus 32.6% ( $p < 0.0001$ ) for progesterone receptors (PR). Also, in group I raised serum levels of CA 15.3 were significantly more frequent compared with group II (48% versus 35.5%,  $p < 0.0789$ ), and this applied also for CEA values above 50 ng/ml (10.6% versus 1.5%,  $p < 0.0002$ ). Conclusion: Familial breast cancer displays particular clinical characteristics, distinguishing it from the sporadic type of the disease. Patients with familial breast cancer are usually diagnosed at an advanced stage. Commonly, the hormone receptors are negative and the serum concentrations of tumor markers elevated. The steroid receptor status represents the most reliable predictor of

response to hormonotherapy and an important prognostic factor of the patient's outcome. As a result of their particular characteristics, these patients require more radical surgical techniques combined with pre- or postoperative local radiotherapy and systemic chemotherapy.

.....

## **2. Familial breast cancer. Part III: Genome instability and cancer risk**

Nacheva, M., **Gavrilov, I.**, Tzingilev, D.

**Journal of B.U.ON. 2002, 7 (2) , pp. 149-152.**

**Abstract:** The purpose of part III of this study was to direct our efforts towards more detailed genetic studies, which can be used in genetic counselling of patients with breast cancer and their relatives. Patients and methods: We investigated 52 patients, 25 with chromosomal fragility and 17 with spontaneous chromosomal aberrations, all with familial breast cancer (study group). The control group consisted of 10 healthy women without a history of proliferative diseases or breast cancer in their families. The chromosomal fragility and spontaneous chromosomal aberrations were studied in peripheral blood lymphocytes cultured for 72 and 48 hours, respectively, at 37° C, following a standard procedure. Results: In the patients with breast cancer the expression of chromosomal fragility was significantly higher (19.47%) compared to 11.61% in the control group ( $p < 0.0001$ ). In the patients with familial breast cancer the spontaneous chromosomal aberrations were significantly higher (6.72%) compared with those of the normal individuals (1.98%,  $p < 0.0001$ ). In the study group spontaneous breaks in a single lymphocyte were 0.15, while they were 0.05 in the control group ( $p < 0.0001$ ). Conclusion: The values of chromosomal fragility and chromosomal aberrations have some practical and theoretical importance in genetic services. The different variants in genomic stability are related with individual breast cancer development risk. Our results support the idea that the fragile sites and chromosomal aberrations may act as predisposing factors in carcinogenesis.

.....

## **3. Familial breast cancer: Part IV: Survival of familial breast cancer in Bulgarian patients**

**Gavrilov, I.**, Nacheva, M., Tzingilev, D.

**Journal of B.U.ON. 2003, 8 (4) , pp. 351-356.**

**Abstract:** The aim of part IV of this study was to register and compare the survival rates of sporadic and familial breast cancer, and to estimate the prognostic value of familial predisposition of the disease as a risk factor. Patients and methods: We investigated retrospectively 504 patients belonging to families with accumulation of the disease (study group, group I) and 300 patients with the sporadic form of breast cancer (control group, group II). All patients were diagnosed, treated, and followed-up at the Clinic of Thoracic Surgery, National Oncological Centre. For determination of the familial predisposition we used the Anderson's classification. The statistical significance of the difference between two groups and subgroups was evaluated by the  $\chi^2$  Pearson's test and Student's

paired t-test. Results: Women with familial breast cancer were characterized by worse survival rates compared to the sporadic cases. Of the patients in group I 20.79% survived more than 5 years versus 76.74% in group II ( $p < 0.0000$ ). Group I patients with first degree of kinship had the lowest survival rates. Highly significant differences were found in survival, depending on stage: in group I stage IIA patients the survival was 42.86% versus 97.73% for group II; in IIB it was 14.17% versus 89.41%; and in IIIA it was 4.76% versus 75.00%, respectively. Tumor size, lymph nodes status, metastases and steroid receptors also showed a high statistical difference in survival between the 2 groups. Five-year survival in group I patients without metastases was 22.34%, while it was 80.71 % in group II. In patients with metastases 4-year survival rates were 2.94% and 22.22%, respectively. Estrogen receptor (ER)-negative patients in groups I and II had 5-year survival of 17.41% and 72.06%, respectively. Progesterone receptor (PR)-negative patients in groups I and II had 5-year survival of 17.50% and 83.67%, respectively. Invasive lobular and invasive ductal carcinoma showed very poor survival in both groups (18.75% and 17.73% in group I versus 53.33% and 77.48% in group II, respectively). Conclusion: Familial breast cancer displays particular clinical characteristics that differ from the sporadic form of the disease in terms of clinical, histological and biochemical features. Our results show that patients with familial breast cancer have significantly lower survival rates in comparison with women with the sporadic form of the disease. The need for surveillance and diagnosis of the disease at an earlier stage is crucial for women with familial predisposition for breast cancer.

.....

#### **4. Alterations in p53, BRCA1, ATM, PIK3CA, and HER2 genes and their effect in modifying clinicopathological characteristics and overall survival of Bulgarian patients with breast cancer**

Bozhanov, S.S., Angelova, S.G., Krasteva, M.E., Markov, T.L., Christova, S.L., **Gavrilov, I.G.**, Georgieva, E.I.

**Journal of Cancer Research and Clinical Oncology , 2010, 136 (11) , pp. 1657-1669.**

**Abstract:** Though p53, BRCA1, ATM, PIK3CA, and HER2 genes are shown to be involved in various aspects of breast carcinogenesis, their functional relationship and clinical value are still disputable. We investigated the genetic status or expression profile of these genes to further elucidate their clinical significance. Methods: PCR-SSCP-Sequencing of p53, BRCA1, ATM, and PIK3CA was performed in 145 Bulgarian patients with sporadic breast cancer. Expression profiles of HER2 were determined by ICH and CISH. Relationship between mutations and clinicopathological characteristics was evaluated by Chi-squared and Fisher's exact tests. Multivariate Cox proportional hazard test and Kaplan-Meier analysis were used to evaluate differences in overall survival between groups. Results: The frequency of p53 (22.07%), BRCA1 (0.69%), ATM (7.59%), and PIK3CA (31.25%) alterations and HER2 (21.21%) overexpression was estimated. Mutated p53 was associated with tumor size ( $P = 0.033$ ) and grade of malignancy ( $P = 0.001$ ), ATM-with grade of malignancy ( $P = 0.032$ ), and PIK3CA-with PR-positive tumors ( $P = 0.047$ ). HER2 overexpression correlated with age of diagnosis ( $P = 0.009$ ), tumor size ( $P = 0.0004$ ), and ER expression ( $P = 0.011$ ). Univariate survival analysis showed that mutated p53 is an indicator for worse outcome ( $P = 0.041$ ). Combination of two genetic abnormalities did not

correlate with more aggressive carcinogenesis and worse overall survival. Conclusions: Our data indicated that p53, BRCA1, ATM, PIK3CA, and HER2 alterations specifically correlate with clinicopathological characteristics of Bulgarian patients with breast cancer. Of these genes, only mutated p53 showed significant, though not independent, negative effect on overall survival.

.....

### **5. Aberrant promoter methylation in p53 and ATM genes was not associated with sporadic breast carcinogenesis in Bulgarian patients . Promoter methylation in p53 and ATM**

Maria E. Krasteva<sup>1</sup>, Georgi G. Antov<sup>1</sup>, Ziatina I. Gospodinova<sup>1</sup>, Svetla G. Angelova<sup>1</sup>, Maria B. Nacheva<sup>2</sup>, Elena I. Georgieva<sup>1</sup>, **Ivan G. Gavrilov**<sup>2</sup>

1 Department of Molecular Genetics, Institute of Plant Physiology and Genetics, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria

2 Specialized hospital for active treatment in oncology, Sofia, Bulgaria

**Balkan Journal of Medical Genetics, 2013 ( in press )**

**Abstract:** Epigenetic silencing of gene expression has become an intensively studied topic regarding breast cancer during the last years. Previous investigations have shown that hypermethylation in gene promoters is an alternative to mutations cancer-related mechanism for inactivation of tumor suppressor gene function. The present study was designed for evaluation of promoter methylation in p53 and ATM tumor suppressor genes in Bulgarian patients with sporadic breast cancer. Sodium bisulfite conversion and Methylation specific PCR were performed on genomic DNA isolated from 55 patients with sporadic breast cancer. The data showed normal profile of methylation in the promoter region of p53 and ATM genes in all studied patients. Cases with hypermethylation were not observed. Our results did not support the involvement of p53 and ATM promoter hypermethylation in the neoplastic pathways of sporadic breast cancer. The lack of promoter hypermethylation in p53 and ATM genes is suggestive of a greater share of genetic aberrations in loss of tumor suppressor gene function and presumes the involvement of other epigenetic cancer mechanisms. To our knowledge this study provides the first data on promoter hypermethylation status of p53 and ATM genes in Bulgarian patients.

Key words: ATM, Breast cancer, DNA Hypermethylation, Epigenetics, p53.

.....

### **6. Cancer - burden of breast and gynecological cancers in Bulgaria: epidemiology and clinical aspects**

G. Chakalova (1), N. Dimitrova(2), **I. Gavrilov** (3), Z. Valerianova (2)

(1) Department of Gynecological Oncology; (2) Bulgarian National Cancer Registry; (3) Thoracic surgery department; National Oncology Hospital, Sofia, Bulgaria

**Journal of BUON, 2013 ( in press )**

**Abstract:** Background: In Bulgaria, there are over 3700 cases diagnosed with breast cancer annually and over 3300 - with gynecological cancers.

The objective was to estimate the burden of breast and gynecological cancers in Bulgaria, analyzing trends of incidence, mortality and survival for the past two decades.

Material and methods: Data from the Bulgarian National Cancer Registry for women diagnosed with cancer of breast (C50, ICD10), cervix uteri (C53), corpus uteri (C54) and ovary (C56) during the period 1993 - 2009 were analyzed. Age-standardized incidence and mortality rates (ASR) per 100,000 persons were calculated using the world standard population. Average annual percent changes (AAPC) for the period 1993-2009 were estimated by Joinpoint regression. Observed survival was analyzed with Life table method for two periods - 1993-1997 and 2005-2009 from 1.7% to 2.6% annually. Mortality rates are decreasing significantly for breast (with -0.8% annually) and increasing of corpus uteri cancers (with 4.9% annually). Survival for all sites increased from 3 to 8% over the study period. We observe greater proportion of cases diagnosed at first stage in 2009 than in 1993. for the four sites.

Conclusion: The results indicate some differences in trends in incidence and mortality of the reviewed sites, compared with other European countries, highlighting the need for more strict adherence to integrated treatment standards and the necessity of introduction of population screening programs.

Key words: breast, cancer, gynecological, epidemiology, cancer burden.

.....

## **Публикации в български списания**

### **1. ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА ЛЕВКЕМОИДНИТЕ РЕАКЦИИ ПРИ БОЛНИ ОТ РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА**

Т. Кирова <sup>1</sup>, **И. Гаврилов** <sup>2</sup>, Е. Стойнова <sup>1</sup>, П. Николова <sup>1</sup>, А. Цолов <sup>1</sup>, С. Сотиров <sup>1</sup>, Д. Вълев <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Транспортен медицински институт, II вътрешно отделение; <sup>2</sup> НОЦ, Торакална клиника – СБАЛО.

**Транспортна медицина, 1997, 19, 75-78.**

#### **Резюме:**

Левкемоидните реакции са реактивни състояния на хемопоезата, свързани с различни заболявания - инфекциозни, злокачествени, интоксикационни състояния, тежки кръвоизливи и хемолизи. Еволюцията на левкемоидните реакции се определя от етиопатогенезата на асоциираните с тях заболявания. Ретроспективно за период от 3 години са изследвани 100 болни с карцином на гърдата, разпределени по възраст, морфологични особености на карцинома, степен на малигненост и клиничен стадий. Отчетена е корелацията с промените в гранулоцитната редица.

Ключови думи: левкемоидни реакции, карцином на млечната жлеза.

.....

## **2. ПРОМЕНИ В КРЪВНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ - БЕЛЕГ ЗА АГРЕСИВЕН ХОД НА ФАМИЛНИЯ РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА**

**И. Гаврилов**<sup>1</sup>, Т. Кирова<sup>2</sup>, П. Николова<sup>2</sup>, Р. Стоянова<sup>2</sup>, Е. Стойнова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национален онкологичен център-Торакална клиника, <sup>2</sup>Транспортен медицински институт, II вътрешно отделение.

**Nauchni trudove transport. med., 1998, 20, 46- 49.**

### **Резюме:**

За период от 15 години са проследени 504 болни с фамилен рак на млечната жлеза и 300 болни с нефамилен рак на млечната жлеза, оперирани в НОЦ. Съпоставени са периферните кръвни показатели - хемоглобин, левкоцити, тромбоцити и диференциална кръвна картина между двете групи болни. Установява се значителна статистическа разлика, което показва, че промените в кръвната картина могат да бъдат използвани, като белег за агресивен ход на заболяването при болни с фамилен рак на млечната жлеза.

Ключови думи: фамилен рак на млечната жлеза, периферни кръвни показатели

.....

## **3. ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ДИАГНОСТИЦИРАНЕ НА МНОЖЕСТВЕНА ЛЕКАРСТВЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ ПРИ БОЛНИ С КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА**

К. Тимчева, С.Сергиева, И.Трифенова, **И.Гаврилов**, Е.Пиперкова, С.Поповска\*

Национална специализирана болница за активно лечение по онкология – София, \*МБАЛ - гр. Плевен

**Съвременна медицина, 2003, 2, 3-5.**

### **Резюме:**

Една от причините за неуспеха на цитостатичното лечение е множествената лекарствена резистентност (multidrug resistance - MDR) - първична или придобита вследствие на проведена химиотерапия. Фактът, че <sup>99m</sup>Tc-methoxyisobutylisonitril (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) е субстрат на Pgp, определя възможността да се оцени MDR чрез сцинтиграфия с този радиофармацевтичен препарат. Допълнително е проведено имунохистохимично определяне на експресията на Pgp. В проучването са включени 24 жени с карцином на млечната жлеза. <sup>99m</sup>Tc-MIBI сцинтиграфията е провеждана преди и след курсовете химиотерапия (неoadjuвантна или палиативна). Установена е много добра корелация между обективния отговор след химиотерапия и резултатите от <sup>99m</sup>Tc-MIBI - T/V индексът е редуциран с повече от 0,20 във всички случаи с клиничен отговор. Тези данни потвърждават възможността да се използва <sup>99m</sup>Tc-MIBI сцинтиграфията като надежден метод за определяне на MDR in vivo. Имунохистохимичното определяне на Pgp може да се използва за диагностика на MDR в допълнение към сцинтиграфията.

По всяка вероятност провеждането на 2-3 курса антрациклин-съдържаща химиотерапия не би могло да индуцира MDR.

Ключови думи: карцином на млечната жлеза, химиотерапия, сцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI.

.....

#### **4. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНА КОНСУЛТАЦИЯ ПРИ ФАМИЛЕН РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА. ДИАГНОСТИЧНИ И ПРОФИЛАКТИЧНИ ПРОБЛЕМИ**

**И.Гаврилов**, М.Начева, Д.Цингилев, И.Гаврилова, СБАЛО - ЕАД, София

**Онкология, 2007, 35, 2, 19-25.**

##### **Резюме:**

Медико-генетичната консултация при фамилен рак на млечната жлеза се извършва на няколко нива. Те включват генеалогичен анализ, определяне типа на унаследяване и формата на болестта (спорадична или фамилна), оценка на индивидуалния риск, прилагане на молекулярно-генетични методи за установяване на мутации в *TS* гени при болни и разкриване на хетерозиготното носителство в техни първостепенни родственици с висок риск на заболяване, с потенциална възможност за промяна в темпа на болестта, начина на лечение, намаляване на смъртността и повишаване качеството на живот на пациентите.

Ключови думи: фамилен рак, рак на млечната жлеза.

.....

#### **5. СВОБОДЕН ОТ ЗАБОЛЯВАНЕ ИНТЕРВАЛ ПРИ ТРОЙНО НЕГАТИВНИЯ КАРЦИНОМНА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА**

М. Таушанова, Н. Митева, С. Вълев, Ел. Кръстева, **Ив. Гаврилов**, К. Тимчева Клиника по химиотерапия, СБАЛО - ЕАД, София

**Онкология, 2007, 35, 2, 29-31.**

##### **Резюме:**

Карциномът на млечната жлеза е хетерогенно заболяване. Изборът на лечебен подход зависи от предиктивни и прогностични фактори, от разпространението на болестта, клиничната симптоматика, общото състояние на пациента, преживяемостта, времето до очакван отговор от лечението, съобразяване с качеството на живот и не на последно място - от взаимоотношенията лекар - пациент. Съгласно препоръките на St. Gallen за лечение на ранен карцином на млечната жлеза като един от най-важните прогностични/предиктивни маркери се определя статуса на ER, PR и HER2. Лечението на болните с отрицателни ER, PR, HER2 (тройно негативен карцином) поставя голямо предизвикателство пред онколога и в частност химиотерапевта. Липсата на отговор към ендокринна терапия налага обособяването на тройно негативния карцином в самостоятелна група, обхващаща около 15% от болните с карцином на гърдата. Наблюденията сочат, че при тези болни рискът от рецидив и прогресия на заболяването е по-голям в сравнение с болните, показващи хормонална чувствителност.

Ключови думи: тройно негативен карцином на млечна жлеза, туморносупресорни гени, молекулярен профил, свободен от заболяване интервал (СЗИ), химиотерапия.

Ключови думи: рак на млечна жлеза, тройнонегативен карцином.

.....

## **6. СРАВНИТЕЛНА ОЦЕНКА МЕЖДУ ЛИПОФИЛНИ ТУМОРОТРОПНИ ОСТЕОТРОПНИ РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ ЗА ТУМОРНО ИЗОБРАЗЯВАНЕ ПРИ БОЛНИ С ПЪРВИЧНА ДИАГНОЗА РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА**

Е. Пиперкова<sup>1</sup>, О. Солодянникова<sup>2</sup>, З. Гаранина, А. Цоневска<sup>1</sup>, Д.Саган<sup>2</sup>,  
**И.Гаврилов<sup>1</sup>**, М.Беева<sup>1</sup>, К.Цветков<sup>1</sup>, Н.Хаджиолов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>СБАЛО – София, <sup>2</sup> Национален раков институт – Киев , Украйна

**Онкология, 2009, 37, 4, 27-35.**

### **Резюме:**

Отчитайки нерешените диагностични проблеми, предизвикани от сложната биология на рака на млечната жлеза, си поставихме за цел съпоставяне на диагностичните резултати между липофилни туморотропни и остеотропни радиофармацевтици (РФ) и възможностите им за повишаване на диагностичната точност за по-добра откриваемост с изобразяване на първичния тумор и регионалните лимфни метастази.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:** Съпоставянето на туморизобразяващите възможности на липофилните катионни туморотропни <sup>99m</sup>Tc-MIBI и <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin (TF) с остеотропния <sup>99m</sup>Tc-MDP е проведено при 50 жени с неуточнени с конвенционалния диагностичен алгоритъм (КДА) диагноза рак на млечната жлеза и предлечебно локорегионално стадиране. Средната възраст на изследваните с планарна сцинтимамография±ядрена томография (СМГ±5РЕСТ) бяха от 25 до 82 години (51,6±11.1). СМГ±5РЕСТ бяха проведени 15-30 минути след интравенозно инжектиране на 555-740 МБк <sup>99m</sup>Tc-MIBI/TF и веднага след <sup>99m</sup>Tc-MDP на универсална ротационна гамма-камера с широко зрително поле (LFOV) Diascam gamma-camera system (Siemens) с ниско енергиен колиматор с висока разделителна способност (LEHR).

**РЕЗУЛТАТИ:** При болни с първично неуточнена диагноза РМЖ и непалпиращи се тумори с Т<1см с противоречиви резултати от СДА: МГ, УЗ и цитологично изследване, СМГ с <sup>99m</sup>Tc-MIBI и <sup>99m</sup>Tc-TF показва съответно 88% чувствителност, 88% и 83% специфичност, 88% и 86% точност, 94% и 88% (+)ПС. 91% и 78% и 83% (-)ПС, а с <sup>99m</sup>Tc-MDP - съответно 75%, 67%, 73%, 90% и 40%. При тумори над 1 см и неуточнена първична диагноза трите РФ изобразиха първичния тумор съответно с 95%, 96% 98% чувствителност, 94%, 100% и 78% специфичност, 95%, 97% и 94% точност, 95%, 100% и 95% (+)ПС и 94%, 93% и 88% (-)ПС. Тумори над 2 см СМГ показва 100% чувствителност и специфичност. Изобразяването на регионални метастатични лимфни възли показва диагностична точност за трите РФ съответно. При изобразяване на регионални метастатични лимфни възли приложените РФ показаха диагностична точност съответно 82%, 81% и 83% с висока 93-94% (+)ПС, но ниска 66-69% (-)ПС.

В заключение, нашето проучване показва, че включването на СМГ с липофилни и остеотропни туморизобразяващи РФ в диагностичния алгоритъм позволява повишаване на диагностичната точност за по-добра откриваемост на рака на млечната жлеза, което ще оптимизира терапевтичната схема и би подобрило прогнозата на заболяването.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Рак на млечната жлеза (РМЖ), Сцинтимамография (СМГ), <sup>99m</sup>Tc-MIBI, <sup>99m</sup>Tc-TF, <sup>99m</sup>Tc-MDP.

.....

## **7. ФИБРОАДЕНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА – СЪПОСТАВЯНЕ НА ПЪРВИЧНАТА С ХИСТОПАТОЛОГИЧНАТА ДИАГНОЗА.**

Гаранина З, Н. Хаджиолов, Е.Пиперкова, К. Катерински, Ч.Великова, Ганчев, И., Гергов, **И. Гаврилов**, Б. Христов.

**Онкология, 2009, 37, 3, 26-28.**

### **Резюме :**

Проучването включва 177 пациентки с предоперативна диагноза фиброаденом, оперирани за периода юли 1999 - юли 2009 г. на възраст 15-74 години (средна 23,84 г). За диагностициране на заболяването са използвани клиничен преглед, ехография, мамография, ехография + мамография, мамосцинтиграфия и тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ). Геффрирно изследване е направено при 47 жени.

Естрадиол и прогестерон рецептори са изследвани при 11 жени.

При съпоставяне на първичната с хистологичната диагноза се установи несъвпадение при 16 пациентки (9,04%).

Най-често срещаният хистологичен вид е смесеният фиброаденом - при 98 жени (55.37 %), следван от пролифериращите - 25 (14.12%), периканаликуларните и интраканаликуларни фиброаденоми, съответно 18 (10,17%) и 20 (11,30 %).

Хормонални рецептори са изследвани при 11 жени - 7 от тях са с позитивни хормонални рецептори.

Фиброаденомите са рисков фактор за възникване на рак на млечната жлеза, който нараства с възрастта. Оперативното лечение отстранява риска, а геффрирното изследване е „златен стандарт" при фалишиво негативни резултати от предоперативните изследвания.

Ключови думи: фиброаденом на млечната жлеза, хистологична диагноза.

.....

## **8. ОРГАНОСЪХРАНЯВАЩИ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА.**

Е.Александрова, **И.Гаврилов**.

**Онкология, 2010, 38, 2, 22-26.**

### **Резюме :**

Едно от реалните и значими постижения на световната онкологична наука и практика е промяната в хирургичното лечение на рака на гърдата. През последните 40 години радикалната мастектомия като стандартен оперативен метод беше заменена с по-лимитирани хирургични процедури, известни като органосъхраняващи операции. Концепцията за съхраняване на млечната жлеза беше основно разработена в Миланския раков институт през последните две десетилетия на миналия век.

Ключови думи: рак на млечна жлеза, органосъхраняващи операции.

.....

## **9. СТАНДАРТИ В ХИРУРГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА БОЛНИ С РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА**

**И. Гаврилов**

**Онкология, 38, 2010, 4, 10-18.**

### **Резюме :**

Хирургичното лечение, самостоятелно или в комбинация с други лечебни методи, е основен метод за лечение на рака на гърдата. Задачите на хирургията са:

1. Да осигури диагностиката;
2. Да осигури прогностичните фактори;
3. Да участва в локо-регионалното лечение;
4. Да запази и възстанови гърдата.

Оптималното стандартно лечение на инвазивния рак на гърдата се състои в отстраняване на формацията и изпращането ѝ за гефривно изследване, като при потвърждаване на малигненост се преминава към консервативна или радикална оперативна техника включваща и дисекция на аксиларните лимфни възли.

Консервативното хирургично лечение може да бъде лумпектомия - остраняване на тумора и минимум 1 см здрава тъкан около него или квадрантектomia - остраняване на тумора и минимум 3 см здрава тъкан около него заедно с надлежащата кожа, подлежащата мускулна фасция с или без аксиларна дисекция.

Радикалното оперативно лечение - модифицирана радикална мастектомия (операцията на Patey), включва отстраняване на млечната жлеза заедно с надлежащата кожа и подлежащата фасция на големия пекторален мускул и дисекция на аксиларните лимфни възли с или без отстраняване на малкия пекторален мускул. Класическата в миналото операция на Halsted се използва изключително рядко и има за цел постигане на радикалност в локален аспект. Семплата мастектомия е индицирана като операция за „чистота“ или когато не е възможно да се осъществи по-голяма операция.

Реконструктивното лечение след мастектомия трябва да бъде интегрална част при жени, болни с рак на гърдата, като реконструкцията чрез експландери или трансфер на собствена тъкан може да се извърши по време на операцията или впоследствие. Подборът на хирургичната техника - лумпектомия, квадрантектomia или радикалното оперативно лечение - мастектомия, зависят от съвкупност от фактори, които са разгледани по стадии.

Ключови думи: рак на млечната жлеза, хирургия.

.....

## **10. ГЕНОТИПНА И ФЕНОТИПНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА РАКА НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА**

**И. Гаврилов, М. Начева**

Мамологично отделение, Торакална клиника, СБАЛО-ЕАД, София

**Онкология, 2011, 39, 4, 10-15.**

### **Резюме:**

Карциномът на млечната жлеза е хетерогенно заболяване, включващо редица субгрупи с различна морфологична характеристика, хистологичен тип и биологични маркери. Това разнообразие във фенотипа на

неопластичните заболявания, се дължи на различни генетични увреждания, в резултат на което се нарушава контролът върху клетъчния растеж, диференциацията и пролиферацията на клетките и оттам отключване развитието на неопластичен процес.

В недалечното минало диагнозата и терапията на РМЖ се определяше от хистоморфологичната класификация на туморите. По-късно се установи, че тумори от един и същи хистологичен тип имат различно клинично протичане, което допълнително насочи вниманието към някои биологични особености на организма и тумора. Вниманието се насочи и към изясняване на хормоналния статус при всеки пациент. Последва оценка на рецепторите за естроген, прогестерон и на човешкия епидермален растежен фактор втори тип (ERBB2, HER2/neu). Това даде възможност за индивидуализиране на постоперативното лечение и постигане на по-висок терапевтичен ефект. През последните 10-15 години в практиката се внедриха ДНК-microarray технологии за определяне и анализ на генната експресия. Установиха се увреждания на много гени и техните биохимични пътища, свързани с определени механизми на туморогенезата. Идентифицирането на такива молекулярно-генетични дефекти и биологични маркери допринесе за допълване класификацията на рака на млечната жлеза, определяне на фенотипа при отделните подвидове, както и за оценка на ефективността от лечението.

Ключови думи: рак на млечната жлеза, генна експресия, молекулярни подтипове.

.....

## **11. РАК НА ГЪРДАТА: АНАЛИЗ НА ФАКТОРИТЕ, СВЪРЗАНИ С КЪСНОТО ДИАГНОСТИЦИРАНЕ ПРИ ЖЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ**

Н. Димитрова<sup>1</sup>, И. Гаврилов<sup>2</sup>, М. Вуков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национален раков регистър (НРР); <sup>2</sup>Торакална клиника СБАЛ по онкология - ЕАД, гр. София

**Онкология, 2011, 39, 3, 5–13.**

### **Резюме:**

Стадият при поставяне на диагнозата е основен прогностичен фактор за ефекта от лечението и преживяемостта на пациентите.

Целта е да се установят някои от рисковите фактори, свързани с късното откриване на рака на гърдата при жените в България.

Използвана е информацията от базата данни на НРР. За периода 1993 - 2008 г. има 41771 новорегистрирани жени с рак на гърдата. Те са разделени на рано (1-3а стадий) и късно (3б-4 стадий) диагностицирани. Изследвани са факторите възраст, година на диагноза, локализация на тумора, морфология, грейд, средно образование, общ доход и осигуреност с ресурси за здравеопазване (брой лечебни заведения (ЛЗ), брой легла и наличие на специализирано онкологично заведение (СОЗ) в съответната област по местоживееене на пациента. Използвани са Хи-квадрат тест и Логистична регресия.

Установява се, че разгледаните фактори са рискови ( $p < 0.05$ ). Рискът от диагностициране в късен стадий е с 84% по-голям при жените над 50 г.; с 9% по-малък при диагностицираните след 2000 г.; почти 3 пъти по-висок при туморите, разположени в централната част на гърдата; 2 пъти по-висок при хистология, различна от дуктален или лобуларен карцином; над 3 пъти по-висок при ниско диференцираните тумори. Пациентите от областите с най-нисък общ доход и най-малък дял на завършилите средно образование

имат съответно с 30% и с 18% по-голям риск. Малкият брой ЛЗ и легла увеличава риска с 10% и с 13% съответно, а липсата на CO3-с 18%. Установяването на факторите, свързани с късното диагностициране на рака на гърдата, насочва вниманието към тези групи от населението, които да бъдат редовно проследявани от онколог.

Ключови думи: рак на гърдата, рискови фактори, стадий.

.....

## **12. ТРОЙНО НЕГАТИВЕН РЕЦЕПТОРЕН СТАТУС ПРИ ФАМИЛЕН РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА**

**Гаврилов, И.<sup>1</sup>, М. Начева<sup>1</sup>, Н. Димитрова<sup>2</sup>, Д. Цингилев<sup>1</sup>**

СБАЛО - ЕАД, Торакална клиника;

СБАЛО - ЕАД, Български национален раков регистър

**Онкология, 2012,1, 20 -25.**

### **Резюме:**

Понятието тройно негативен карцином на млечната жлеза (TNBC) се използва за тумори, които не съдържат рецептори за естроген, прогестерон и такива за свръхекспресия на HER2. Честотата им по данни на различни автори е от 10 до 22% от всички карциноми на жлезата. Характеризират се с висок пролиферативен индекс, голяма агресивност и по-често дисеминиране. Пациентите трудно се повлияват от стандартната таргетна терапия, което определя по-лоша прогноза с по-кратка преживяемост.

Цел на проучването: Да сравним характеристиката, протичането и прогнозата на заболяването при пациентки с фамилен и спорадичен TNBC.

Материал и методи: Анализирани са 773 пациентки с карцином на млечната жлеза за периода от 2005-2009 година. От тях 294 (38.03%) са с фамилна и 479 (61.97%) - със спорадична форма на болестта. Сравнени са резултатите за двете групи.

Резултати: Тройно негативен рецепторен статус установихме при 40 жени (13.60%) от групата на фамилно обременените пациенти и съответно при 24 жени (5.01%) от групата със спорадичен карцином. Във фамилната група 19 (47.50%) от пациентките бяха заболели в пременопаузална възраст. В 90% карциномите бяха от инвазивно дуктален тип с умерена степен на диференцираност. При 6 (15%) от наблюдаваните жени установихме постоперативни метастази в контралатералните и супраклавикуларни лимфни възли и висцерални органи, а при 9 (22.50%) - рецидив на заболяването. В групата на пациентките със спорадичен карцином се отбелязва по-благоприятно протичане на заболяването.

Установи се, че TNBCs при жени с фамилна обремененост са в по-млада възраст, с преобладаващ инвазивно дуктален хистологичен тип, имат висок пролиферативен индекс, протичат по-агресивно, като по-често метастазират или рецидивират.

Ключови думи : Рак на млечната жлеза, тройно негативен рак на млечната жлеза ( TNBC), инвазивен дуктален карцином, BRCA1-мутации.

.....

### **13. РАК НА ГЪРДАТА В БЪЛГАРИЯ - ПРЕЖИВЯЕМОСТ НА ЖЕНИТЕ, ОПЕРИРАНИ В РАЗЛИЧНИ ЛЕЧЕБНИ ЗАВЕДЕНИЯ ПРЕЗ ПЕРИОДА 2005-2009 г.**

**И. Гаврилов** (1), Н. Димитрова (2)

1Торакална клиника, СБАЛО-ЕАД, гр. София

2 Национален раков регистър, СБАЛО-ЕАД, гр. София

**Онкология, 2013, 1, 15-19.**

#### **Резюме:**

Оперативното лечение на рака на гърдата се провежда в Специализираните болници за активно лечение по онкология (СБАЛО), Комплексните онкологични центрове (КОЦ), университетските болници (УБ) и други лечебни заведения (ЛЗ).

Целта е да се изследват факторите, имащи отношение към преживяемостта на жените с рак на гърдата, оперирани в различните ЛЗ в страната.

Анализирани са данните от НРР за жените с рак на гърдата, диагностицирани през периода 2005-2009 г., проследени до края на 2010 г. Пациентите са разделени в зависимост от преживяемостта им на две групи - оперирани в СБАЛО - София или другаде (други СБАЛО, КОЦ, УБ и др. ЛЗ). Сравнени са резултатите за двете групи.

За посочения период оперираните в СБАЛО - София са 3243 (19,7%), а в останалите ЛЗ - 13234 (80,3%). Между вида ЛЗ и изследваните фактори (възраст, стадий, морфология, грейд, локализация на тумора, вид лечение) се наблюдава статистически значима зависимост ( $p < 0.0001$ ), т. е. факторите са с различна честота в двете групи. Петгодишната преживяемост при оперираните в СБАЛО - София е 80,1 %, а в другите ЛЗ - 72,2%. Относителният риск (HR) за пациентите, оперирани в други ЛЗ, е с 25% по-висок от този при оперираните в СБАЛО-София след стандартизиране по възраст, стадий, грейд и вид лечение.

Разликите в преживяемостта на жените, оперирани в отделните ЛЗ, не могат да бъдат напълно обяснени само с различната честота на разглежданите фактори. Съществено значение има и степента, до която се спазват националните стандарти за комплексно лечение на онкологично болните в различните ЛЗ.

Ключови думи: рак на гърдата, преживяемост, хирургично лечение, раков регистър.

### **14. АНАЛИЗ НА СЪЧЕТАНИТЕ ТУМОРИ ПРИ ЖЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ, ПРИ КОИТО РАКЪТ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА Е ВТОРИ ТУМОР**

**И. Гаврилов**, Н. Димитрова, И. Гаврилова, СБАЛ по онкология, гр. София

**Онкология, 2013, 2, 12-15.**

#### **Резюме:**

Интерес представлява анализът на случаите със съчетани тумори, при които ракът на млечната жлеза е втори тумор, защото това явление провокира онкологичното мислене относно комплексната диагноза и лечение.

Цел: Да се анализират клинично-биологичните характеристики на пациентите с два тумора, вторият от които е рак на гърдата.

Материал и методи: Използвани са данните от НРР за диагностицираните през периода 1993-2010 г. жени със съчетани тумори.

Резултати: За посочения период са регистрирани 246830 жени с онкологични заболявания, от които 7978 (3,2%) са с два тумора. Ракът на гърдата като втори тумор е диагностициран при 1593 (20%) от тях. Като най-чест първи тумор са злокачествените заболявания на кожа (20,6%), млечна жлеза (19,8%), маточно тяло (16,1%), маточна шийка (8,3%). Времето до поява на втория тумор е средно 4,9 години. Първият тумор е диагностициран във възрастта 50-69 г. при 55,8% от пациентите. Интересно е стадийното разпределение на първия тумор, който в 62,9% е в първи и втори стадий, за разлика от втория тумор, при който 46,1% са в първи и втори стадий. Времето до диагностициране на втория тумор рязко се скъсява от 10,2 години през 1993 до 1,6 години през 2007. Петгодишната преживяемост след появата на втори тумор спада от 81% на 56%.

Изводи:

Независимо от ранната диагностика на първия тумор, вторите тумори са с 1/3 по-малко в начален стадий. Скъсяването на времето до диагностициране на втория тумор е с над 5 пъти за разглеждания период, както и преживяемостта е два пъти по-ниска.

Представените резултати подчертават необходимостта от комплексен и индивидуализиран диагностичен и лечебен подход.

Ключови думи : рак на гърдата, втори тумор, преживяемост.

## 15. КОРЕЛАЦИОННИ ПРОУЧВАНИЯ ПРИ ОПРЕДЕЛЯНЕ ХОРМОНАЛНИТЕ РЕЦЕПТОРИ

**Ив. Гаврилов**, Ем. Димитрова, Б. Христов, В. Ценова, Д. Цингилев  
Национална онкологична болница - СБАЛО-ЕАД, София

**Онкология, 2013, 3, 17-21.**

### Резюме:

При 118 болни, оперирани по повод карцином на млечната жлеза през 2012 г. в Торакална клиника на СБАЛО-ЕАД, бяха изследвани успоредно естрогенните и прогестероновите рецептори по радиолигандния и имунохистохимичния метод. При радиолигандните методи естрадиол рецептор положителни са 78 болни и 40 са рецептор отрицателни. По имунохистохимичния метод тези стойности са 91 и 27. При прогестероновите рецептори, изследвани по радиолигандния метод, рецептор положителни са 61 и отрицателни 57, а от тези, изследвани по имунохистохимичния метод, положителни са 81 и отрицателни 37. И за двата хормона положителни стойности са по-често при имунохистохимичния метод на изследване.

Съвпадение между получените резултати по двата метода се откри за естрогенните рецептори при 79 болни (66.94%), а при прогестероновите рецептори при 81 болни (68,64% ). Тези стойности показват една добра корелация  $r = 0.63$  за естрогенните рецептори и  $r = 0.65$  за прогестероновите.

И двата метода могат да се прилагат за определяне хормоналната чувствителност на карциномите, особено при ретроспективни проучвания.

Ключови думи: рак на млечната жлеза, хормонални рецептори, радиолиганден и имунохистохимичен метод.

## **16. КЛИНИКО-БИОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАЦИЕНТИТЕ С РАК НА ГЪРДАТА В БЪЛГАРИЯ, ПРИ КОИТО Е ДИАГНОСТИЦИРАН СЛЕДВАЩ ВТОРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕН ТУМОР**

Н. Димитрова (1), М. Христова (2), **И. Гаврилов** (3), Г. Куртева (2)

1Български национален раков регистър, СБАЛ по онкология, гр. София

2Клиника по медицинска онкология, СБАЛ по онкология, гр. София -

3Торакална клиника, СБАЛ по онкология, гр. София

**Онкология, 2013, 2, 21-26.**

### **Резюме:**

Застаряването на населението и подобряването на медицинските грижи водят до нарастване вероятността за пациентите, преживели един тумор, да развият поне още един в хода на своя живот. Това увеличава значението на първичната множественост на туморите за медицинската практика и по-специално на тези, при които се наблюдава по-висока преживяемост, какъвто е ракът на гърдата.

Цел: Да се разгледат клиничко-биологичните характеристики на жените с два злокачествени тумора , първият от които е рак на гърдата.

Материали и методи: Анализирани са данните за пациентките с рак на гърдата, диагностицирани през периода 1994-2009 г., регистрирани в Българския национален раков регистър към 30. 09.2011 г. Използвани са метод на Каплан-Майер, Лог-ранк тест, Хи-квадрат тест и регресионен модел на Cox.

Резултати: При 1043 пациенти (2,1% от всички, при които рак на гърдата е първо или единствено злокачествено заболяване) е диагностициран втори злокачествен тумор. Медианното време до диагностициране на втори тумор след рак на гърдата е 4,6 години и варира според възрастта на пациентите, годината на диагноза, морфологията и степента на диференциация на тумора, разположението му в гърдата и молекулярния субтип. При диагностицираните след 2001 г. се наблюдава 3,5 пъти по-висок риск (HR) от по-ранно откриване на втори тумор след рак на гърдата.

Заключение:Получените резултати могат да се използват за индивидуализиране на диспансерното наблюдение на пациентите с рак на гърдата.

Ключови думи: рак на гърдата, първична множественост, време до втори тумор.

## **17. РАК НА МАТОЧНАТА ШИЙКА И РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА . ЧЕСТОТА НА СЪЧЕТАНИТЕ ТУМОРИ В БЪЛГАРИЯ**

Г. Чакалова, Н. Димитрова, **И. Гаврилов** - СБАЛ по онкология, София

**Онкология, 2013, 2, 27-31.**

### **Резюме:**

Анализирана е честотата на съчетание на рак на маточната шийка с рак на млечната жлеза. Използвани са данните от Българския национален раков регистър (БНRP) за диагностицираните през периода 1993-2010 година. Когато ракът на маточната шийка е първи тумор, в 29,4% е установен рак на млечната жлеза като втори тумор, като в I стадий са едва 32,3% от случаите.

Когато ракът на маточната шийка е втори тумор, то в 20,1 % от случаите първият тумор е бил рак на млечната жлеза. Получените резултати показват, че съчетанието на рак на маточната шийка с рак на млечната жлеза е често срещано. Задължително е при постъпването на пациентката за една локализация в стадирането да бъде включен гинекологичен и мамологичен преглед с цитонамазка и мамография с оглед ранната диагностика на втория тумор. Този подход следва да се спазва и в процеса на диспансерното наблюдение.

Ключови думи: рак на маточната шийка, рак на млечната жлеза, раков регистър.

.....

## **18. ДЪЛГОСРОЧНИ ТЕНДЕНЦИИ В ЗАБОЛЯЕМОСТТА И СМЪРТНОСТТА ОТ РАК НА ГЪРДАТА ПРИ ЖЕНИТЕ, ПО ОБЛАСТИ В БЪЛГАРИЯ**

Н. Димитрова, З. Валерианова, С. Тонев, **И. Гаврилов**

СБАЛ по онкология, гр. София

### **Медикарт Онкология, 2013 (под печат)**

#### **Резюме:**

Тенденциите в заболяемостта от рак на гърдата отразяват промените в рисковите фактори, както и ефекта от провеждане на скрининг. Тенденциите в смъртността се влияят от стадия, в който се диагностицира заболяването и от използването на съвременни метода за лечение. Проследяването на тенденциите по географски области може да даде представа за различното разпространение на рисковите фактори, степента на диагностична активност и приложението на ефективно лечение.

Целта на настоящето проучване е да се анализират дългосрочните тенденции в заболяемостта и смъртността от рак на гърдата та при жените, по области в България.

Използвани са данните от Българския национален раков регистър за заболяемост и смъртност от рак на гърдата (C50, МКБ-10) при жените, по области, за периода 1993 - 2010 г., които са анализирани с Joinpoint регресия и е оценена посоката на тенденцията и средно-годишната промяна (АРС%) на заболяемостта и смъртността.

Най-висока е заболяемостта в София-град - 72.1 на 100 000 жени, най-ниска (под 38 на 100 000 жени, 2010 г.) е в областите Кърджали, Разград, Ловеч, Видин и Търговище. В повечето области заболяемостта се увеличава е 1% до 5% средногодишно. Смъртността е висока (над 15 на 100 000 жени) в областите Стара Загора, Пловдив, Варна. Велико Търново, София-град и Враца. В повечето области се наблюдава намаление па смъртността, с изключение на София-област и Хасково, където има статистически значимо увеличение е 9.2% и 5.9% средно-годишно, съответно.

Резултатите от настоящето проучване могат да послужат при вземането на решения относно планиране и реализиране на дейности в отделните области за намаляване на заболяемостта и смъртността от рак на гърдата.

Ключови думи: Рак на гърдата, заболяемост, смъртност тенденции, раков регистър.

.....

## **19. ПРЕДПОСТАВКИ ЗА ПОДОБРЕНА ПРЕЖИВЯЕМОСТ НА ЖЕНИТЕ С РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА В БЪЛГАРИЯ.**

**И.Гаврилов, Н.Димитрова, И.Гаврилова.**

**Онкология, 2013 г. (под печат)**

### **Резюме:**

Целта на настоящето проучване е да се проучи ефекта от прилагане и контролиране изпълнението на Националния стандарт за комплексно лечение на рак на млечната жлеза върху преживяемостта на пациентите с това заболяване. Анализирани са данните от Българския национален раков регистър (БНРР) за случаите с рак на гърдата, диагностицирани през периода 2001-2009 г. Характеристиките на пациентите – възраст, стадий, грейд, морфология и лечебното заведение, в което е проведено хирургично лечение, са сравнени за два периода – 2001-2005 г. и 2006-2009 г., с помощта на хи-квадрат тест. За анализа на преживяемостта е използван метод на Каплан-Майер, за оценка на статистически значимите разлики в преживяемостта на отделните групи - Лог-ранг тест. С Кокс-регресионен модел е оценен риска от смърт (Hazard Ratio, HR). През периода 2001 – 2009 г. са регистрирани 32546 случая с рак на гърдата. При диагностицираните през 2006-2009 г. се наблюдава увеличение на пациентите до 39 г. възраст, увеличение на диагностицираните в първи стадий, намаление на случаите с неуточнена морфология и грейд, увеличение на относителния дял оперирани в лечебни заведения извън онкологичната мрежа.

Пет-годишната преживяемост е 63.7% за периода 2001-2005 и 70.0% за периода 2006 – 2009 г. Рискът от смърт е с 12% по-нисък (HR = 0.88, p < 0.0001) за пациентите, диагностицирани през 2006 – 2009 г. в сравнение с по-ранния период.

Наблюдаваното подобрене на преживяемостта на пациентите с рак на млечната жлеза е възможно да се дължи на по-стриктно прилагане на Националните стандарти за комплексно лечение и решенията на специализираните онкологични комисии, както и контрола от НЗОК.

Ключови думи: рак на млечна жлеза, преживяемост.

.....

## **20. Някои неблагоприятни тенденции в заболяемостта и смъртността от рак на млечната жлеза за периода 1990-2010 г. при пациентите на различна възраст в България.**

**Гаврилов, И, Димитрова, Н, Тонев, С, Гаврилова, И.**

**Онкология, 2013 г. (под печат).**

### **Резюме:**

Проследяването на тенденциите по възрастови групи може да даде представа за различията в рисковите фактори, степента на диагностична активност и подходите при приложението на подходящо комплексно лечение при пациентите с рак на млечната жлеза.

Целта на настоящето проучване е да се анализират тенденциите в заболяемостта и смъртността от рак на гърдата при жените, по възрастови групи в България.

Използвани са данните от Българския национален раков регистър за заболяемост и смъртност от рак на гърдата (C50, МКБ-10) при жените, по възрастови групи, за периода 1990 – 2010 г., които са анализирани с Joinpoint регресия и е оценена посоката на тенденцията и средно-годишната промяна (APC%) на заболяемостта и смъртността.

За разглеждания период заболяемостта за всички възрастови групи се увеличава с 1.7% средно-годишно. Най-бързо е увеличението във възрастовата група 70+ - с 2.85% средно-годишно. След 2004 г. се забелязва неблагоприятна тенденция за ускоряване темпа на увеличение на заболяемостта при най-младите жени (15-39 г.) – с 2.76% средно-годишно, въпреки че не е статистически значима. За разглеждания период смъртността намалява с -0.28% средно-годишно. Най-бързо е намалението на смъртността при 40-49 годишните – с -2.37% средно-годишно.

Резултатите от настоящето проучване могат да послужат при вземането на решения относно планиране и реализиране на дейности при отделните възрастови групи за намаляване на заболяемостта и смъртността от рак на гърдата.

Ключови думи: рак на млечна жлеза, тенденции, заболяемост, смъртност.

.....

## **21. МНОЖЕСТВЕНИТЕ ТУМОРИ: НАРАСТВАЩО ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО ПРИ ЖЕНИТЕ С РАК НА ГЪРДАТА В БЪЛГАРИЯ.**

Гаврилов И., Н. Димитрова, З. Валерианова.

**Медикарт Онкология, 2013, (под печат).**

### **Резюме:**

Въведение: През последните десетилетия се наблюдават промени в биологичното поведение при рака на млечната жлеза, които се характеризират с по-често засягане на жени в млада възраст, все по-агресивен ход на развитие на туморния процес и по-честа поява на съчетани тумори, развили се метакронно. Множествените тумори представляват около 4% от всички случаи с рак на гърдата в България. Тези тумори са от изключителен клиничен интерес защото имат по-лоша прогноза и са предизвикателство в диагностичен и лечебен план.

Цел: На фона на увеличаване на случаите с първична множественост, да се анализират характеристиките им при жените с рак на гърдата.

Материал и методи: За периода 1993 – 2010 г. в Националния раков регистър са регистрирани 58698 пациентки с рак на гърдата, от които 2282 са с множествени тумори. Те бяха анализирани по възраст, стадий, локализация на тумора, време до поява на втория тумор и преживяемост. Използвани са методи на описателната статистика – честотни разпределения и графични изображения, оценката на преживяемостта на пациентите е по Лайф Тейбъл метод.

Резултати: Повече от половината – 57.9% от пациентите с втори тумор след рак на гърдата са на възраст между 50 и 69 г. Данните за стадийното разпределение на случаите показват, че 51.8% от пациентите с втори тумор са в първи и втори стадий на заболяването. Времето до диагностицирането на втория тумор е средно 5,4 години, като най-чести локализации, където той се появява са ендометриум, кожа, другата гърда, яйчник и дебело черво. Пет-годишната преживяемост при пациентите с рак на гърдата е 78%, а след появата на втория тумор тя намалява на 46%. През годините, времето до диагностициране на втория тумор се скъсява значително и от средно 7,6

години през периода 1993 – 1998 г. спада на 1.8 години през 2005 – 2010 г. Изводи: Съчетаните тумори показват биологичната агресивност на онкологичните заболявания. Неблагоприятните тенденции за подчертано скъсяване на времето до диагностициране на втория тумор, както и значително по-ниската преживяемост след неговата поява се наблюдават, независимо, че съчетаните тумори са по-чести във възрастовия диапазон след 50-годишна възраст и са налице добри диагностични възможности, позволяващи откриването им в по-ранни стадии. Това налага в клиничната практика по-задълбочено диагностично и лечебно поведение. Ключови думи: рак на гърдата, множествени тумори.

.....

## **22. РАК НА ГЪРДАТА ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ - ПРЕДИЗВИКАТЕЛ СТВА ПРИ ДИАГНОСТИКАТА И ЛЕЧЕНИЕТО.**

Гаврилов И, Димитрова Н.

### **Онкология, 2013 г. (под печат)**

#### **Резюме:**

Прогнозата при карцином на гърда и бременност зависи от биологията на тумора, стадия и гестационната възраст и не се различава съществено от небременните жени. Дилемата е между индуцирано преждевременно раждане или отлагане на лечението след раждане. На базата на по-нови изследвания - прекъсването на бременността до трети месец не подобрява прогнозата и се препоръчва само при строго прецизирани високорискови случаи. Решението се взема от мултидисциплинарен екип (онколог, гинеколог, педиатър), но решаващо е желанието на пациентката и партньора ѝ. Хирургичното лечение може да се провежда през цялата бременност, като стандартите са както при небременни жени. От решаващо значение е правилен подбор на комплексно лечение с индивидуален подход и информирано съгласие.

Ключови думи: рак на гърдата, бременност.

.....

## **23. ОРГАНОСЪХРАНЯВАЩИ ОПЕРАЦИИ И ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПРИ ЛЕКУВАНИ С РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА В СБАЛ ПО ОНКОЛОГИЯ, СОФИЯ.**

Гаврилов И, Димитрова Н.

### **Онкология (под печат)**

#### **Резюме:**

Лечението на рака на млечната жлеза е комплексно, като онкохирургията заема над 75% от всички известни начини за лечение. Хирургичното лечение на рака на млечната жлеза включва: консервативна (органозапазваща) хирургия; консервативна хирургия с онкопластика и мастектомия с или без реконструкция. Интерес представлява съпоставянето на двата основни вида оперативни техники – отстраняване или запазване целостта на органа при ранен рак на гърдата относно най-важния показател – преживяемостта на пациентите, лекувани в СБАЛ по онкология, гр. София, което си поставихме за цел в настоящето проучване. Анализирани са данните за 266 жени, диагностицирани с рак на млечна жлеза в първи стадий през периода 2000 – 2009 г. и регистрирани в Българския национален раков регистър, за които са внесени допълнително данни за вида на операцията, размер на тумора и

броя дисецирани лимфни възли. Сравнени са двете групи пациенти, разделени съобразно обема на хирургично лечение. Средната преживяемост при пациентите с квадрантектомия е 121.2 месеца (95% доверителен интервал – 116.9 – 125.4 месеца), с мастектомия – 115.2 месеца (95% доверителен интервал – 106.6 – 123.8 месеца),  $p = 0.243$ . Пет-годишната преживяемост за пациентите с квадрантектомия и мастектомия е 95.4% и 90.2% съответно. От изнесените данни следва, че основно средство за избор при ранния рак на гърдата е органосъхраняващата операция, спазвайки съответните стандарти.

Ключови думи: рак на млечна жлеза, органосъхраняващи операции.

.....

#### **24. TNM7 КЛАСИФИКАЦИЯ НА РАКА НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА – ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА НА СТАДИРАНЕТО В НАЧАЛОТО НА 21 ВЕК.**

Димитрова Н, Гаврилов И.

**Онкология, 2013 г. (под печат)**

##### **Резюме:**

Стадирането е метод за предаване на медицинска информация, касаеща диагностиката, лечението и проследяването на пациентите с онкологични заболявания между медицинските екипи. Седмото издание на TNM-класификацията за рак на млечната жлеза дава допълнително уточняване относно стадий I, минималния брой отстранени аксиларни лимфни възли, необходим за стадирането, създадените нови категории за микрометастази, касаещи категориите N и M и включването на атипичната дуктална и лобуларна хиперплазия в категорията pTis само, ако са съчетани с дуктален или лобуларен карцином ин ситу, както и някои други детайли. Нашата цел е да представим TNM7 за рак на млечната жлеза, базирана на точен превод и обнародвана в специализирано онкологично издание, за да бъде основен стандарт за стадиране на заболяването в България.

Ключови думи: рак на млечна жлеза, TNM7

.....

#### **25. КЪДЕ Е БЪЛГАРИЯ НА КАРТАТА НА ЕВРОПА ЗА ЗАБОЛЯЕМОСТ, СМЪРТНОСТ И ПРЕЖИВЯЕМОСТ ОТ РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА ПРЕЗ 2013 г. ?**

И.Гаврилов, Н. Димитрова

**Онкология, 2013 г. (под печат)**

##### **Резюме:**

Географското разпространение на рака на млечната жлеза е неравномерно и е в зависимост от основните рискови фактори – пол, възраст, репродуктивни фактори, социално и икономическо положение и др. Изучаването на особеностите в географското разпространение на рака на млечната жлеза дава повече светлина относно етиологията и патогенезата, а оттам и вземане на най-правилно решение за лечебната тактика.

Цел: Сравнявайки данните за заболяемост, смъртност и преживяемост между Европа и България, да получим реалистична представа, а оттам и препоръки за адекватно поведение при рака на млечната жлеза в страната ни.

Сред Европейските държави, заболяемостта от рак на млечна жлеза е най-висока в Белгия, Дания, Франция и Нидерландия (над 130 на 100 000 жени), най-ниска – в държавите от Източна Европа (55-60 на 100 000 жени). В Европа, смъртност от рак на млечна жлеза над 10/100 000 жени се наблюдава в Ирландия, Малта, Полша, Литва и Латвия, а около 5/100 000 жени – в Португалия, Исландия и Испания. Преживяемостта от рак на млечна жлеза е сравнително висока – за Европа 5-годишната релативна преживяемост е 81.6%, варира от 67.8% за Словакия до 90.1% в Исландия. В България заболяемостта и преживяемостта са по-ниски от средните за Европа, а смъртността – малко по-висока. Тези факти поставят България в по-изгодна позиция относно вземането на адекватни решения за скрининг, диагностика, лечение и проследяване, ползвайки опита на другите Европейски държави. Прилагането на системни мерки за първична и вторична профилактика (скрининг) може да редуцира риска от заболяване и да подобри прогнозата, преживяемостта и качеството на живот на жените с рак на млечната жлеза в България.

Ключови думи: рак на млечна жлеза, заболяемост, смъртност, преживяемост.

.....

## **26. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЕТО НА НЯКОИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ЛЕЧЕБНИТЕ ЗАВЕДЕНИЯ, ОСЪЩЕСТВЯВАЩИ ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ, ВЪРХУ ПРЕЖИВЯЕМОСТТА НА ЖЕНИТЕ С РАК НА ГЪРДАТА В БЪЛГАРИЯ ЗА ПЕРИОДА 2005-2009 г.**

**И. Гаврилов** (1), Н. Димитрова (2)

<sup>1</sup>Торакална клиника, СБАЛО ЕАД, гр. София

<sup>2</sup>Национален раков регистър, СБАЛО ЕАД, гр. София

**Онкология, 2013, 3, 13-17.**

### **Резюме:**

**Въведение:** Успешното лечение при рака на млечната жлеза се определя от своевременната диагноза и адекватното индивидуално поведение към всеки болен, зависещо от онкологичния опит на лекуващите лекари и качеството и специализираността на лечебното им заведение. В България ежегодно се оперират около 3500 жени, 35% от тях - извън специализираните онкологични и университетски центрове.

**Цел:** Да се анализира преживяемостта при оперативно лекуваните жени с рак на млечната жлеза според обема дейност, вида на лечебното заведение и населеното място, в което се намира.

**Метод:** Проследени са 15872 жени с рак на гърдата, диагностицирани през 2005- 2009 г. и провели оперативно лечение. Лечебните заведения са разделени на групи според годишния обем оперативна дейност: >200, 100-199, 50-99, <50 операции; според вида си: Национален център по онкология; регионални онкологични центрове; университетски болници, многопрофилни болници и други ЛЗ; според населеното място на: >900 хил. жители, 350-899 хил., 250-350 хил., <250 хил.

**Резултати:** Петгодишна преживяемост 82%, съизмерима със средната за Европа, се наблюдава в големите и специализирани онкологични заведения, в големите населени места и в заведенията с най-голяма хирургична дейност. В тези ЛЗ пациентите са в по-млада възраст (48,4%), по-ранен стадий (37,0%), по-нисък грейд (G1 - 50%) и по-нисък риск от смърт с 24%-38% (след стандартизация по възраст, стадий и грейд), отколкото в ЛЗ с оперативна дейност под 100 случая и в по-малките населени места.

Изводи: Основният фактор за високата преживяемост остава обемът и качеството на оперативната дейност. Това вероятно е в пряка зависимост от спазването на онкологичните стандарти и опита на медицинските екипи.  
Ключови думи: рак на гърдата, преживяемост, хирургично лечение, раков регистър.

.....

**27. BRIEFLY ABOUT BRCA GENES AND HEREDITARY BREAST CANCER. IV работна среща „ Експериментални модели и методи в биомедицинските изследвания”, 27-29 май 2013.**

R. Alexandrova , **I. Gavrilov** , D. Tsingilev , M. Nacheva

<sup>1</sup>Institute of Experimental Morphology, Pathology and Anthropology with Museum, Bulgarian Academy of Sciences, Acad. G. Bonchev St., Bl. 25, 1113 Sofia, Bulgaria.

<sup>2</sup> National Specialized Hospital for Active Treatment in Oncology, "Plovdivsko Pole" str. 6, Sofia, Bulgaria.

**Сборник с материали**

**Abstract :** Mutations in tumor-suppressor BRCA1 and BRCA2 genes are the most commonly identified germ line gene mutations in patients with hereditary breast cancer. This mini-review summarizes data about physiological role of these genes in normal and pathological conditions as well as about preventive and treatment strategies of BRCA-connected tumors.

.....

**28. ЗНАЧИМОСТ НА РЕДКИТЕ ХИСТОЛОГИЧНИ ВИДОВЕ. ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА ПРИ ЖЕНИТЕ В БЪЛГАРИЯ, 2005-2009 г.**

**И. Гаврилов**, Н. Димитрова, К. Тимчева, Б. Христов, И, Гаврилова СБАЛО-ЕАД, гр. София

**Онкология , 2013, 1 , 20-24.**

**Резюме:**

Редки тумори на рак на млечната жлеза са хистологичните типове: болест на Пейджет, специални форми на аденокарцином, метапластичен карцином, карцином тип „слюнчена жлеза" и саркоми, които имат заболяемост под 6/100 000. Поради ниската им честота досега те не са систематично разглеждани отделно относно диагностика, лечение и преживяемост.

**Целта е** да се опишат редките тумори при рака на млечната жлеза по възраст, стадий, грейд, хормонални и HER2 рецептори, както и да се анализира преживяемостта.

**Материал и методи:** Използвани са данните от НРР за периода 2005-2009 г. Всички случаи са разделени на редки и чести морфологични видове и групите са сравнени по отделните им характеристики. Анализът на преживяемостта е по метод на Лайф тейбъл.

**Резултати:** Анализирани са 17042 случаи на рак на гърдата при жените, диагностицирани през 2005-2009 г., от които 922 (5.4%) са редки. Установи се, че редките тумори имат по-добра 5-годишна преживяемост, по-чести са във възрастовите групи 15-29 и над 60 г., откриват се по- често в по-ранен стадий (първи стадий - 32,9% спрямо 26,3% за честите морфологични

видове,  $p < 0,0001$ ) и са локализиращи предимно в централни и медиални квадранти. Редките тумори са по-често естроген и прогестерон положителни, отколкото отрицателни, с по-нисък грейд (G1 и G2) и по-рядко HER2 положителни в сравнение с другата група. Това, от своя страна, корелира с по-добрата прогноза и преживяемост при тях.

**Изводи:** При диагностициране и лечение клиницистът и патологът трябва да имат индивидуален подход към всеки отделен случай с редки тумори на млечната жлеза, които имат по-манифестна клинична изява, по-добър отговор на комплексното лечение, а оттам и по-добра прогноза.

**Ключови думи:** рак на млечната жлеза, редки хистологични видове, преживяемост.

.....