



ОНКОЛОГИЯ

47

ONCOLOGIA

4/2019

**УНИВЕРСИТЕТСКА СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА
АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО ОНКОЛОГИЯ – ЕАД**

ОБЗОРИ

ОСНОВНИ АСПЕКТИ НА ПСИХООНКОЛОГИЯТА

РАЗГРАНИЧАВАНЕ НА НОДУЛИТЕ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА С НЕОПРЕДЕЛЕНА
ЦИТОЛОГИЯ (КАТЕГОРИИ AUS / FLUS) С ПОМОЩТА НА ГЕНЕТИЧЕН ТЕСТ

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

РЕАКТИВНА МЕЗОТЕЛНА ХИПЕРПЛАЗИЯ, ИМИТИРАЩА ПЕРИТОНЕАЛНА
КАРЦИНОМАТОЗА

ИНТЕГРИРАН БУСТ ПРИ КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА – ПОКАЗАНИЯ И
КОЗМЕТИЧНИ РЕЗУЛТАТИ

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

СЛУЧАЙ НА КАРЦИНОМ НА ЕНДОМЕТРИУМА ПРИ МЛАДА И НЕРАЖДЛАЛА ЖЕНА,
ЛЕКУВАН С ХОРМОНОТЕРАПИЯ

СЛУЧАЙ НА БЕЗСИМПТОМЕН КАРЦИНОМ НА АПЕНДИКСА С
МЕТАСТАЗИ В ЯЙЧНИКА

ОБЗОРИ

ОСНОВНИ АСПЕКТИ НА ПСИХООНКОЛОГИЯТА

А. Милушева 2

 РАЗГРАНИЧАВАНЕ НА НОДУЛИТЕ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА С НЕОПРЕДЕЛЕНА
 ЦИТОЛОГИЯ (КАТЕГОРИИ AUS / FLUS) С ПОМОЩТА НА ГЕНЕТИЧЕН ТЕСТ

Д. Николова 10

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
 РЕАКТИВНА МЕЗОТЕЛНА ХИПЕРПЛАЗИЯ, ИМИТИРАЩА ПЕРИТОНЕАЛНА
 КАРЦИНОМАТОЗА

С. Бачурска, Д. Стайков 14

 ИНТЕГРИРАН БУСТ ПРИ КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА – ПОКАЗАНИЯ И
 КОЗМЕТИЧНИ РЕЗУЛТАТИ

*С. Лалова, Д. Георгиев, И. Михайлова, К. Кунин, Р. Иванова,
 В. Първанова, М. Ганчева, Б. Кръстев* 18

КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ
 СЛУЧАЙ НА КАРЦИНОМ НА ЕНДОМЕТРИУМА ПРИ МЛАДА И НЕРАЖДАЛА ЖЕНА,
 ЛЕКУВАН С ХОРМОНОТЕРАПИЯ

Г. Чакалова, В. Меламед, П. Костова 23

 СЛУЧАЙ НА БЕЗСИМПТОМЕН КАРЦИНОМ НА АПЕНДИКСА С
 МЕТАСТАЗИ В ЯЙЧНИКА

Г. Чакалова, Е. Ангелова 27

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ
 НА СПИСАНИЕ „ОНКОЛОГИЯ“:

ПРОФ. С. КАРАНОВ – ГЛАВЕН РЕДАКТОР
 ПРОФ. Г. ЧАКАЛОВА – СЕКРЕТАР

ЧЛЕНОВЕ: ПРОФ. Т. ШИПКОВ
 ПРОФ. З. ДУДУНКОВ
 ПРОФ. Д. ЦИНГИЛЕВ
 ПРОФ. Р. БАЛАНСКИ
 ПРОФ. З. ВАЛЕРИАНОВА
 ПРОФ. П. ТРОЯНОВА
 ПРОФ. В. ПЪРВАНОВА
 ПРОФ. Г. КУРТЕВА

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ: ПРОФ. И. ЧЕРНОЗЕМСКИ

ПРОФ. В. ДИМИТРОВ
 ПРОФ. Е. ПЕЙЧЕВА
 ПРОФ. Г. ГОРЧЕВ
 ПРОФ. Т. ХАДЖИЕВА
 ПРОФ. М. ЯНЕВА
 ПРОФ. Н. НАУМОВ
 ПРОФ. Е. ПИПЕРКОВА
 ПРОФ. Н. ХАДЖИОЛОВ
 ПРОФ. К. ТИМЧЕВА
 ДОЦ. А. МИЛЕВ
 ПРОФ. И. ГАВРИЛОВ
 ПРОФ. Г. КАЛАЙДЖИЕВ
 ПРОФ. К. НЕЙКОВ
 PROF. H. ABDEL-DAYEN (USA)
 PROF. K. CHRISTOV (USA)
 PROF. F. ROMEO (ITALY)

ОСНОВНИ АСПЕКТИ НА ПСИХООНКОЛОГИЯТА

А. Милушева,
клиничен психолог, УСБАЛО

BASIC ASPECTS OF PSYCHOONCOLOGY

A. Milusheva
clinical psychologist, USBALO

Резюме

Психоонкологията обхваща аспекти от медицината, психологията, психиатрията, социалната работа, обучението на медицински кадри. Тя е интердисциплинарна област, която обхваща широк спектър от задачи от организиране на медицинска и психологическа помощ на пациенти и техните семейства, психообразование и обучение на персонала, взаимодействие с пациентите, до провеждане на цялостни изследвания, включително проучване на превантивната роля на поведенчески фактори при злокачествена патология, както и лечение на психични разстройства и решаване на психо-социални проблеми на всеки пациент по време на онкологичното заболяване.

Лечението на онкологични заболявания, включително използването на нови, модерни технологии за терапия на рака, от една страна, предоставят възможност онкоболните да имат по-дълъг живот, но от друга страна, създават предпоставки за развитието на редица психиатрични и психични разстройства, които се появяват по-късно след лечението.

Ключови думи: психоонкология

Въведение

Психоонкологията като специалност започва своето развитие през 70-те години, а за нейно формално начало се смята 1975 г., когато падат бариерите да се съобщава диагнозата на пациента и става възможно да се обсъжда влиянието ѝ в живота му. През този период известни личности разказват пред медиите подробности за своето заболяване, споделят как се чувстват и какво влияние им оказва лечението. Пример е първата дама на САЩ от 1974 до 1977 г. – Бети Форд, на която ѝ е направена мастектомия поради рак на млечната жлеза. Две седмици по-късно на съпругата на вицепрезидента на САЩ – Маргарита Хеш Рокфелер, е извършена същата операция. Широкото медийно отразяване на заболяването на тези известни личности

Summary

Psychooncology covers aspects of medicine, psychology, psychiatry, social work, training of healthcare professionals. It is an interdisciplinary field that covers a wide range of tasks from organizing medical and psychological care of patients and their families, psychological education and training of the staff, interaction with the patients, to conducting wholesome studies, including a study of the preventive role of behavioral factors in malignant pathology and the treatment of mental disorders and resolving psycho-social problems of each patient during the oncological disease.

The treatment of oncological diseases, including the use of new, modern technologies for therapy of cancer, on one hand, give the oncology patients the chance to have a longer life but, on the other hand, create a prerequisite for the development of a number of psychiatric and mental disorders that have their onset later after the therapy.

Key words: psychooncology

Адрес за кореспонденция:

А. Милушева,
клиничен психолог, УСБАЛО,
ул. „Пловдивско поле“ №6, София

има безспорен принос за насочване на общественото внимание към темата. Започват да се провеждат и повече изследвания на психологическите, психо-социалните и психиатричните измерения на онкологичните заболявания [1].

Психоонкологията обхваща аспекти от медицината, психологията, психиатрията, социалната работа, обучението на медицински кадри.

Фактът, че в развитието на психоонкологията са включени и допринасят много дисциплини, показва, че разбирането, оказването на подкрепа и лечението на психо-социалните аспекти на онкологичното заболяване както за пациентите, така и за техните близки, е комплексен и сложен процес. Необходим е цялостен модел, който да обяс-

нява възникналите проблеми в личността по време на справяне с физическите симптоми на заболяването и при преодоляване на психичната, социалната, духовната и екзистенциалната криза, която то провокира.

Психоонкологията е интердисциплинарна област, която обхваща широк спектър от задачи от организиране на медицинска и психологическа помощ на пациенти и техните семейства, психообразование и обучение на персонала, взаимодействие с пациентите до провеждане на цялостни изследвания, включително проучване на превантивната роля на поведенчески фактори при злокачествена патология, както и лечение на психични разстройства и решаване на психо-социални проблеми на всеки пациент по време на онкологичното заболяване [2].

Предвид важността на психологическите проблеми, развиващи се на фона на онкологичните заболявания, изглежда странно, че официалната история на психоонкологията в света започва едва в последната четвърт на XX век. Проявите на патерналистичното отношение към пациентите намаляха, в резултат на което лекарите започнаха да предоставят достоверна информация за диагноза и прогноза, което даде възможност за открито изследване и проучване на възникващите психологически реакции.

Историята на развитието на психоонкологията може да се разглежда в контекста на следните фактори:

Първо, дългогодишна стигматизация на пациентите с онкологично заболяване;

Второ, трудности в организирането при оказването на психологическа помощ на физически болен пациент;

Трето, факторите, довели до първоначалното търсене на психологическата причина за злокачествена патология. По този начин се създава интерес към психосоматичния характер на онкологично заболяване;

Четвърто, липсата на теоретичен модел, който би могъл успешно да интегрира подходи и принос на широк спектър от дисциплини, занимаващи се с психоонкология (медицина, психология, психиатрия, социална работа, религиозни консултации);

Пето, постиженията на научните изследвания, проведени от 1975 година.

В началото на XIX век и в предишни времена **диагнозата рак беше смятана за смъртна присъда**. На този етап не бяха из-

вестни нито причините, нито методите на лечение на злокачественото заболяване. Разкриването на диагнозата на пациента беше разглеждано като жестоко и нечовешко, защото той можеше да загуби всяка надежда за възстановяване и за справяне с болезненото състояние. Страхът от болестта беше толкова силен, че семейството се страхуваше да разкрие диагнозата на другите заради стигмата, която се свързва с пациента и неговото семейство. Срам и вина бяха доминиращите емоции, съчетани със страх, че болестта може да бъде заразна [3].

Постепенното преодоляването на стигматизацията на пациентите започва своето начало с разработването на методи за лечение и опита от първите ремисии на онкологичните заболявания. В началото на XX век, когато се появи висококачествена анестезия и уменията за хирургическа интервенция се подобриха, лечението на рака стана възможно в случаите, когато туморът е открит в ранните етапи на заболяването и може да бъде отстранен преди стадия на метастази. От този момент се формира необходимостта да се информира обществото, да се разработят образователни програми за признаците на онкологичното заболяване и възможностите за лечение, навременната диагноза и идентификацията на симптомите на злокачественото образуване.

През първата четвърт на XX век към хирургическата интервенция като качествено лечение на рак се добавя и лъчетерапията. Предложено е предимно като палиативно лечение и често се е използвало след хирургична недостатъчност, поради това хората се страхували от нея като от операция. Обществената загриженост и страх доведоха до финансиране на научни изследвания за откриване на нови начини на лечение на злокачествените образувания.

В началото на XX век в САЩ беше организиран **първият изследователски център** на база на онкологична болница, а **през 1937 г. е създаден Националният раков институт**. През 1948 г. Фарбър съобщава за първите временни ремисии на остра левкемия при деца с използване на терапия с аминокперин, последвани от успех при лечение на болестта на Ходжкин с хлорометин [4].

Започна активно търсене на нови противоракови лекарства и химиотерапията беше добавена като трети метод за

лечение на рак, в комбинация с все по-ефективната хирургия и лъчева терапия. Следвайки развиващия се успех на фармакотерапията за злокачествените образувания, последван от социални дискусии относно целесъобразността на информиране на пациентите за болестта и предложеното лечение, както и за необходимостта от информирано съгласие за лечение, се създадоха законови предпоставки за открит диалог между лекаря и пациента за методите и резултатите от диагнозата и възможностите за лечение. Правата на пациентите стават все по-важни. Доказателства за провеждане на някои експерименти в САЩ върху пациенти без тяхното съгласие, включително страдащите от онкологична патология, доведоха до приемането на редица федерални закони и регулиране на правилата за клинични изследвания върху хора.

През 60-те години започват първите дебати между страните относно **целесъобразността за прикриване на диагнозата.** Психиатрите в тези оживени дискусии мотивират позицията си да се премълчава диагнозата и да се пази в тайна с цел да се съхрани пациента. Когато пациентът я разбере, това води до силни емоционални преживявания и психични нарушения. В проучване, използващо въпросника Окена **през 1961 г.** [5], беше установено, **че повече от 90% от лекарите в САЩ обикновено не разкриват диагнозата на пациента.** Същите въпроси обаче са зададени в **проучване от 1978 г. и показват, че 97% от лекарите** в същия географски район са започнали да **разкриват достоверна медицинска информация за състоянието на пациентите** [6].

През последните 20 години количеството на обществените знания за онкологията се увеличи, а гражданите започнаха активно да се борят за своите права, застъпвайки се за по-справедлив и по-малко патерналистичен диалог за диагностика и лечение. Освен това успехите на онкологията станаха повече от очевидни. Стана известно за повече случаи на възстановяване след лечение на рак, което насърчи оптимизма в оценка на пациентите за техните перспективи.

Имайки предвид другия полюс на интердисциплинарността на психоонкологията, трябва да се отбележи, че вековната стигма на психичните заболявания и непопулярността на лечението му до голяма степен

възпрепятства бързото развитие на това направление в световната наука. При представянето на психичните заболявания, както и при онкологичните заболявания, дълги години отсъстват знания по етиология, патогенеза и ефективни методи за лечение. Към края на XIX век в света се развива интерес за лечение на психични заболявания в общата медицина, появяват се психиатрични отделения в болниците, започват да се обучават лекари и студенти да диагностицират и лекуват психични заболявания при физически болни пациенти [7]. Отношението към възможната поява на лекар психиатър в медицинското отделение на болницата обаче варира от враждебно до безразлично.

През 1929 г. психиатърът Дж. Хенри [2] документално описва професионалния си опит. В тази статия той **съобщава за 300 случаи на откриване и диагностициране на психиатрично разстройство при пациенти със соматична патология.** Въпреки промените в диагностиката получените данни за терминология и диференциални критерии показват прилики със съвременните научни идеи.

В следвоенните години формална психологическа подкрепата на болните от рак се осъществява чрез програми на Американското онкологично дружество „Гост“. Пациенти, които вече са преминали през тежко хирургично лечение – ларингектомия или колостомия, молят да говорят с пациенти, които се страхуват да се подложат на тези лечения. Така са формирани първите групи за самопомощ от пациенти. Те са последвани от създаването на организация, наречена „Път на възстановяване“, която започна своята дейност през 50-те години на основата на „Американско раково общество“. В тази програма жените след успешна мастектомия посещавали пациенти в следоперативен период. Въпреки широкото одобрение на обществото и интереса от пациенти лекари и медицински служителите не бързат да признаят полезната роля на групите за самопомощ за пациенти със същата диагноза и лечение. Силни предразсъдъци срещу тях продължават до последната четвърт на XX век. Промяна на отношението към групи за самопомощ на жени след появата на мастектомия дойде, когато станаха очевидни ползите, че тяхната социално-психологическа подкрепа подпомага за предотвратяването

на рисковете.

Първото изследването на психичната травма на бременна болна с онкологично новообразуване е извършено от K.R Eissler [8] и J. Norton [9], които изложиха подробни и поверителни наблюдения на пациентката по време на психоаналитична терапия. Получените данни послужиха за богат материал за начинаещи изследователи през 60-те години, тъй като те са първите описани наблюдения как пациентката се е справила с прогресивността на стадия на заболяването и предстоящата смърт.

В началото на 50-те години се появяват първите научни изследвания, отразяващи формирането на по-тясното сътрудничество от специалисти в областта на психиатрията и клиничната медицина и посветени на изследването на психологичните реакции при пациентите, хоспитализирани във връзка със злокачествени образувания. Основните работи описват преживяванията, свързани с чувство за вина и срам като основна психологическа реакция, свързана със стигмата на онкологичното заболяване. Изследователите също проучиха как моделите на взаимодействие на пациента с другите се променят в зависимост от стадия на заболяването, отбелязвайки увеличаване на ограниченията за комуникация с прогресия на тумора [10].

Появиха се работи, отразяващи психичните реакции на пациенти, свързани с провеждането на радикални хирургични процедури при гинекологичен тумор, рак на гърдата, злокачествени тумори на дебелото черво. Два оригинални труда на M. Bard et al. и A.M. Sutherland et al. [11] описват психичните преживявания на пациенти при поставяне на колостомата към предната коремна стена и проведена радикална мастектомия [11,12].

Професионалните психиатрични общности започнаха да формират клинични и научни екипи с групи от хирурзи, лъчетерапевти и онколози.

Друг фактор, който предизвика повишен интерес към психичните проблеми на онкоболните през 60-те години, беше работата на психиатъра Е. Кюблер-Рос. Тя се изказа против забраната да се обсъжда прогнозираната смърт с пациенти с рак, препоръчва лекарите и сестрите да не избягват да говорят с тези пациенти, като обърнат внимание на емоционалните им преживявания и труд-

ности. Нейният принос беше от решаващо значение за началото на развитието на танатологията, засилване на концепцията за хоспис грижи и хуманизация в палиативна медицина [13].

Съпротивата срещу „всичко психично“ обаче не е изчезнала сред медицинските работници, а и сред пациентите, и това се превърна в една от причините за бавното развитие на психоонкологията и ограниченото участие на психологически и психиатрични служби за подпомагане на хора с онкологични заболявания. Пациентите със злокачествено образуване имат страхове, че другите могат да ги възприемат не само като хора с nelечима физическа болест, но и като такива, които са психично болни и се нуждаят от специализирана психологическа или психиатрична грижа. За да преодолееят клеймото рак, на болните им е необходима професионална психологическа помощ и социална рехабилитация, хармонично и всеобхватно интегрирани в службата за борба с рака, като част от систематичния подход при лечението на онкоболните.

Официалното признаване на психоонкологията в света започва през 1975 г., когато бариерата за скриване на диагноза рак от пациент е паднала и възможност за открит диалог с пациентите относно тяхното заболяване и последствията му за по-късен живот. Това съвпадна с няколко социални промени:

Първо, обществеността в различни страни се почувства много уверена във възможността да излекува рака, главно поради увеличаване на броя на оцелелите, което свидетелства за успешни резултати от изследванията и разработването на ефективни терапии;

Второ, средствата за масова информация по света започнаха да обхващат много по-широка информация за рака, диагноза, успешни случаи на лечение на рак.

В резултат на всички тези фактори злокачественото заболяване престана да бъде скрито и се отвориха възможности за научни изследвания в психологическия аспект на злокачествения процес.

И така през 1975 г. малка група от клинични изследователи се събират в Сан Антонио, (Тексас, САЩ) за първата национална изследователска конференция по психоонкология [14]. Те са единодушни, че липсата на ин-

струмент за количествени изследвания на субективните симптоми като болка, тревожност и депресия от онкологичните пациенти издига бариери в общуването между лекари и пациенти. Установява се, че разработените методологии за изследване на физически здрави пациенти с психиатрични разстройства не са подходящи за измерване на онкологично специфичния стрес при физически болни пациенти. Американското онкологично дружество подкрепя проведените първични изследвания в тази насока и спонсорира провеждането на няколко конференции, на които се разработват количествени методологии за измерване на субективните симптоми като болка, тревожност, гадене, депресия и др.

Обобщените резултати от клиничните експерименти са публикувани през 1989 г. в първия учебник по психоонкология от основателката на това научно направление Джими Холанд. В него се обосновава необходимостта онкологите и медицинският персонал, който работи с онкологични пациенти, да бъдат допълнително обучени и подготвени за това да се облекчи комуникацията между лекар и пациент и необходимостта от изследване на влиянието на стреса от работа с пациенти със специфична диагноза върху персонала.

В Европа 70-те години на миналия век се смятат за времето на формиране на психоонкологията като самостоятелна дисциплина. Така например през 1974 г. в Германия е основано Общество за помощ при лечение на рак. Проучват се ефектите от стреса и използваните стратегии за справяне на пациентите, както и се прави анализ на качеството на живот на пациентите с новообразувания. През 1975 г. се създава интердисциплинарна работна група по психосоциална онкология, а през 1983 г. е създадено професионално дружество за психоонкология.

Към средата на 70-те години се ражда първата вълна от изследвания, посветени на епидемиологията на коморбидните психични разстройства при онкоболните. Една от най-важните и значителни работи е многоцентровото изследване на честотата и вида на диагнозата според класификацията на DSM-III при онкологични пациенти, проведено от Derogatis et al. [15], което показва, че разпространението на психичните разстройства в изследваната категория пациенти

надвишава 47%.

В редица страни се появяват научни трудове с **данни за връзката на честотата и характера на развитието на депресията с локализацията и стадия на злокачественото заболяване.** Описани са трудности при разграничаване на физическите и психопатологичните симптоми, направени са опити за определяне на причините за психосоматичните разстройства, започва да се изучава връзката на психопатологичните симптоми с болката, проявата и нарушенията на понавнателните функции. Клинични изпитвания започват със социално-психологическо и психо-фармакологично сътрудничество. През 1979 г. в Германия е публикувано ръководство за психосоматична медицина, редактирана от T. Uexküll. Това ръководство съдържа раздел, посветен на психосоматичните аспекти на онкологичните заболявания. Резултати от международни изследвания и клинични проучвания са отпечатани в първия учебник по психоонкология, публикуван през 1989 г. [16].

Друг принос в световната психоонкология, който получи своето развитие в ранните му етапи, се превърна в психоневроимунология, началото на която е свързано с работата на R. Ader и H. Cohen върху имунния отговор при плъхове [1]. Това е важно за развитието на научните изследвания в областта на рака, тъй като **допринесе за разбирането за гаденето и повръщането при пациентите, подложени на химиотерапия.** Проучванията показват, че години след края на химиотерапията пациентите остават чувствителни към зрителни и обонятелни стимули, които напомнят за химиотерапията. Асоциативните визуализации и миризми и след дълго време могат да причинят краткотрайно гадене, придружено от безпокойство. Появата на симптоми може да провокира посещение на медицинско заведение, тип медицинска сестра или лекар. [17]. Психоневроимунологията използва нови методи, които позволяват да се проследят биологичните събития и да се измерят свързаните психологически явления по много по-точен начин.

Учени от различни страни са изследвали ефектите от стреса и начините на преодоляване на имунната им функция по време на лечението на злокачественото заболяване [18]. Определено значение имат промените в психоимунните механизми

като рискови фактори при рак, както и намаляването на оцеляване до момента. Те остават актуален научен проблем и психоневроимунологията е общопризната като самостоятелна област.

Интегрирането в повечето страни и в повечето учебни програми, резултатите от изследвания и организацията на национални и международни конференции създават възможност за обучение на персонал на онкологичните клиници по въпросите на психоневроимунологията. В Европа и САЩ все по-често се срещат групови класове за служители на онкологични болници, където лекари и медицински сестри изучават неща като съпротива, контратрансфер, изгаряне, стрес ефекти върху персонала в болниците, лекарите и болногледачите [19].

В края на 70-те години на ХХ век се провежда втора вълна от изследвания на психосоциалните аспекти на онкологичните заболявания. Психолозите, които работят в тази област, придават ново значимо измерение на проведените изследвания. Те изучават теоретични модели за справяне със стреса и посочват успешните от тях, един от които е **когнитивно-поведенческата терапия**. Тя започва да се прилага широко, защото нейната ефективност е доказана чрез многобройни изследвания. **Разработват се теоретични модели, които служат за основа за създаване на психо-социални и поведенчески програми за адаптация на пациентите към заболяването.** Поведенческите психолози с психо-социалната си работа и проведените от тях изследвания дават силен тласък на промяната в поведението на онкологичните пациенти и начина им на живот, за да намалят риска от рецидив на заболяването. В тях те разглеждат намаляването на тютюнопушенето, насърчаването на ежедневната физическа активност, промяната в хранителния режим и други рискови фактори, провокиращи онкологичните заболявания. Психологическите изследвания на комуникацията, здравословен начин на живот и риск от развитие на туморна патология допринесе за превенцията на рака.

В допълнение оценка на ефективността и безопасността на новите лекарства за лечение на рак днес се провежда не само въз основа на тяхното влияние върху продължителността на ремисията, но и се отчитат показателите, отразяващи динамиката на

качеството на живот на пациентите под формата на количествена оценка, резултат от специално разработени методи.

Психичните последици от болестта и нейното лечение стават важно научно направление в целия свят. Лечението на онкологичните заболявания, включително използването на нови, модерни технологии за терапия на рака, от една страна, предоставя възможност онкоболните да имат по-дълъг живот, но от друга страна, създава предпоставки за развитието на редица психиатрични и невропсихични разстройства, които се появяват по-късно след лечение.

През 1981 г. американските учени за първи път описват психологически последици от рака като стресови фактор при пациенти в ремисия. 10% до 20% от оцелелите след трансплантация на костен мозък отбелязват наличието на всички симптоми, характерни за посттравматичното стресово разстройство (ПТСР), но в болшинството изследвания се отбелязват само частично симптоми на ПТСР, които също определят клинично значими психопатологични нарушения [20]. Тези, които са преминали травматичен етап на лечение с високи дози химиотерапия или трансплантация на стволови клетки, се оказват най-уязвими при вероятността от развитие на гранични психични разстройства. При пациенти с онкологични заболявания са предимно смущаващи, тревожни, депресивни разстройства, нарушения в сексуалната сфера и самочувствие.

Психични усложнения, развиващи се при осигуряване на палиативна помощ, също привличат вниманието на специалистите. Проучване на особеностите на развитието и протичането на депресивните разстройства при болните от рак са изключително важни поради широко разпространения проблем за самоубийство при пациенти. Разгледани са редица изследвания за клинична оценка на тежестта на делира, развиващ се на фона на късно стадирания рак и възможността за фармакологично въздействие върху психичното състояние на пациента.

В повечето страни групите за психотерапия стават широко достъпни за пациенти с рак. Основен стимул за тяхното изпълнение са проучванията на Spiegel et al. през 1989 г. [21], а след това Fawzy et al. през 1990 г. [22], които установяват, че психотерапевтич-

ните групи за пациенти с рак на гърдата и злокачествен меланом оказват положителен ефект върху продължителността на ремиси-ята.

XXI век определя официалното призна-ние на психонкологията и включването на психосоциалните интервенции в евро-пейските стандарти за доставка на меди-цинска помощ за пациенти с онкологично заболяване.

Например през 2008 г. в Германия е приет националният онкоплан за спазване и пре-доставяне на интегрирана поддръжка на проекти, насочени към подпомагане на пси-хоонкологичните грижи в изпълнение на ос-новните му цели и задачи.

През 2014 г. приоритетна област за раз-витие в здравеопазването подчертава не-обходимостта всеки пациент с онкологично заболяване да получи качествена психо-со-циална помощ както в стационарните, така и в амбулаторните етапи на лечение.

Участието на специалисти в областта на психиатрията, медицинската психология, со-циалната работа, прилагането на постиже-нията на представителите на когнитивно-по-веденчески и екзистенциални направления в медицината, привличането на религиозни консултанти, както и усилията на онколози-те, специалистите по етика и самите пациен-ти създават богато разнообразие от инфор-мация. Всичко това позволява разработва-нето на теоретични и практически модели и стратегии, използвани както в изследвания, така и в клиничното лечение на пациенти с рак по целия свят.

Най-успешни са онези единици, които из-ползват целия арсенал от известни методи и подходи, функционирайки като мултидисци-плинарни организации въз основа на знания-та на всеки специалист, като същевременно остават напълно интегрирани в цялостната медицинска грижа за пациента.

Психонкологията съществува малко над 40 години и в този кратък период в света е постигнат значителен напредък в нейното развитие. Тя заема признато място в онко-логичната общност както в клиничната прак-тика, така и в изследванията.

Реализирането на придобитите знания могат значително да подобрят психично-то благосъстояние и качество на живот на пациентите. Колко това е справедливо, е отбелязано през 1994 г. от S. Greer: „Най-ва-жната задача на психонкологията е да за-творим огромната пропаст между текущото знание и реалните клинични грижи за паци-ента“ [23].

В наши дни в България през 2013 г. е съз-дадена Българска асоциация по психонко-логия (БАПО). Тя обединява психолози, работещи в сферата на онкологията, които интензивно допринасят със знанията си и професионалния си опит за оказване на пси-хоемоционална подкрепа на пациентите и техните близки. Провеждат се консултации в групи, както и индивидуални сесии с лекари и медицински специалисти. Целта е да се под-помогнат онкологично болните да се справят с високите нива на стрес, бърнаут синдром и да се подобри общуването между лекар и пациент.

В България има и обучени специалисти по Балингтов подход – взаимодействие между лекар и пациент, които регулярно повишават квалификацията си.

В последните години екип от психонколо-зи в България издаде и Ръководство за пси-хо-социална рехабилитация за пациентите с онкологични заболявания.

Психонколозите участват в психологиче-ски и медицински конференции и конгреси и споделят знанията си в областта на психонко-логията, с което допринасят за информи-раността на лекарското съсловие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ader R., Cohen H. (1975). Behaviorally conditioned immunosuppression. // *Psychosom Med.* Vol. 37. P. 333-340.
2. Henry, G. W. (1929). Some modern aspects of psychiatry in general hospital practice. // *Am J Psychiatry.* Vol. 86. P. 481-499.
3. Abrams R. D., Finesinger J. E. (1953). Guilt reactions in patients with cancer. // *Cancer.* Vol.6. P. 474-482.
4. Kauhanen, J., Kaplan, G. A., Julkunen, J., Wilson, T. W., & Salonen, J. T. (1993). Social factors in alexithymia. *Comprehensive Psychiatry*, 34, P. 330–335
5. Panayiotou, G. (2008). Emotional dimensions reflected in ratings of affective scripts.

Personality and Individual Differences, 44, P. 1795–1806.

6. Osoba, D. (1997). Current applications to health-related quality-of-life assessment in oncology. *Supp. Care of Cancer*, 5, P. 100-104.

7. Lipowski Z. J. (1992). Consultation-liaison psychiatry at century's end. // *Psychosomatics*. Vol. 33. P. 128-133.

8. Duttweiler, P. C. (1984) The internal control index: a newly developed measure of Locus of control.

9. Novack, D. H., Plumer R., Smith R. L., Ochitill H., Morrow G. R., Bennet J. M. (1979).— Changes in physicians' attitudes toward telling the cancer patients. // *JAMA*. Vol. 241. P. 987-900.

10. Shands H. C., Finesinger J. E., Cobb S., Abrams R. D. (1951). Psychological mechanisms in patients with cancer. // *Cancer*. Vol. 4. P. 1159-1170.

11. Bard M., Sutherland A. M. (1955). The psychological impact of cancer and its treatment. IV. Adaptation to radical mastectomy. // *Cancer*. Vol. 8. P. 656-672.

12. Szatmari P., Georgiades S., Duku E., Zwaigenbaum L., Goldberg J., Bennett T., (2008). Alexithymia in parents of children with autism spectrum disorder // *Journal of autism and developmental disorders*, v.38, P.1859–1865.

13. Kubler-Ross, E. (1969). *On death and dying*. New York: Macmillan, P. 354.

14. Cullen, J. W., Fox B. H., Isom R. N., editors. (1976). *Cancer: the behavioral dimensions*. // Washington DC: National Cancer Institute DHEW-NIH Publication No.: NIH P. 76-10743.

15. Derogatis L. R., Morrow G. R., Fetting D., Penman D., Piasetsky S., Schmale A. M., Henrichs M., Carnicke C. L. (1983). The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. // *JAMA* Vol. 249. P. 751-757.

16. Holland, J. C., Rowland J. H., editors. (1989). *Handbook of psychooncology: psychological care of the patient with cancer*. New York: Oxford University Press; P. 246

17. Kornblith, A. B., Herndon J. E., Zuckerman E. et al. (1998). Comparison of psychosocial adaptation of advanced stage Hodgkin's disease and acute leukemia survivors. // *Ann Oncol*. Vol. 9. P. 297-306

18. Bovbjerg, D. H., Valdimarsdottir H. B. (1998). Psychoneuroimmunology: implications for psycho-oncology. In: Holland JC, editor. // *Psycho-oncology*. New York: Oxford University Press. P. 125-134.

19. Artiss L. K., Levine A. S. (1973). Doctor-patient relation in severe illness: a seminar for oncology fellows. // *N Engl J Med*. Vol. 288. P. 1210-1214.

20. Andrykowski M. A., Cordova M.J. (1998). Factors associated with PTSD symptoms following treatment for breast cancer: test of the Andersen model. // *Trauma Stress*. Vol. 11. P. 189-203

21. Stone, L. A., & Nielson, K. A. (2001). Intact physiological response to arousal with impaired emotional recognition in alexithymia. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 70, P. 92–102

21. Fawzy, F. I., Cousins N., Fawzy N.W., Kemeny M. E., Elashoff R., Morton D. (1990). A structured psychiatric intervention for cancer patients. I. Changes over time in methods of coping and affective disturbance. // *Arch Gen Psychiatry* . Vol. 47. P. 720-725.

22. Greer, S. (1994). Psycho-oncology: its aims, achievements and future tasks. // *Psychooncology*. Vol. 3. P. 87-103. 13.

23. Holland, J. , (2002). *History of Psycho-Oncology: Overcoming Attitudinal and Conceptual Barriers*, *Psychosomatic Medicine*, P. 64.

24. Holland, J. C., Rowland J. H., editors. (1989). *Handbook of psychooncology: psychological care of the patient with cancer*. New York: Oxford University Press; P. 246

РАЗГРАНИЧАВАНЕ НА НОДУЛИТЕ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА С НЕОПРЕДЕЛЕНА ЦИТОЛОГИЯ (КАТЕГОРИИ AUS / FLUS) С ПОМОЩТА НА ГЕНЕТИЧЕН ТЕСТ

Д. Николова

Катедра по медицинска генетика, Медицински факултет,
Медицински университет, София, България

DIFFERENTIATION OF INDETERMINATE THYROID NODULES (AUS/FLUS) WITH THE HELP OF A GENETIC TEST

D. Nikolova

Department of medical genetics, Medical Faculty, Medical University, Sofia, Bulgaria

Резюме

Туморите на щитовидната жлеза са най-честите ендокринни неоплазии. Детектират се при около 5% от тироидните нодули. През последните 30 години годишната честота на тироидния рак се е повишила средно около 3,4 пъти [1]. Тънкоиглената аспирационна биопсия (ТАБ) е най-точният и важен диагностичен метод за разграничаване на доброкачествените от злокачествените тироидни възли. Прилагането на рутинната ТАБ промени терапията на тироидните нодули, спестявайки ненужни операции на бенигнени лезии и редуцирайки терапевтичните разходи [2]. Недетерминирани неоплазии след ТАБ са сериозен диагностичен проблем за пациенти с тироидни нодули. Напоследък идентифицирането на биомаркери, базирани на генетични мутации, е изместено към търсене на молекулни профили и панели от множествени мутации. Информацията, представена по-долу, има за цел да покаже и обобщи възможностите на съществуващите генетични тестове, които диференцират достатъчно ясно аденомите от карциномите на щитовидната жлеза.

Ключови думи: тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ), щитовидна жлеза, недетерминирани нодули, генетичен тест.

Въведение

Туморите на щитовидната жлеза произлизат от нейните фоликуларни или от парафоликуларните клетки (С-клетки). Диференцираният тип карцином, който включва фоликуларния и папиларния субтип като цяло е свързан с добра прогноза.

Папиларният рак е най-честият тип тиро-

Abstract

Tumors of the thyroid gland are the most common endocrine tumors. It is detected in about 5% of the thyroid nodules. Over the past 30 years, annual incidence of thyroid carcinoma has increased on average by 2.4 times [1]. Fine-needle aspiration biopsy (FNA) is the most accurate and important diagnostic method for distinguishing benign from malignant thyroid nodules. The routine TAB implementation changed the treatment of thyroid nodules, allowing avoiding unnecessary operations of benign lesions and therefore to reduce treatment costs [2]. Undetermined neoplasms after TAB biopsy represent a diagnostic problem for patients with thyroid nodules. Recently, the identification of biomarkers based on genetic mutations has shifted to searching for molecular signatures and panels of multiple mutations. The information below is intended to show and summarize the possibilities of existing genetic tests that could differentiate sufficiently enough adenomas from carcinomas of the thyroid.

Key words: thyroid gland, fine needle aspiration biopsy (FNAB), indeterminate nodules, genetic test.

Адрес за кореспонденция:
ул. „Здраве“ №2; Майчин дом, ет. 6, ст. 660,
1431, София, България
e-mail: dmb@abv.bg, тел: 0888 10 34 56

иден рак. Отличава се с най-висока степен на преживяемост [3] и обикновено метастазира в лимфните съдове [4].

Хистологичният субтип на тумора е най-значимият предиктор на преживяемостта [3], но значение имат и други фактори като възрастта на пациента, стойностите на TSH (тироид-стимулиращия хормон), наличието

на тироидни автоантитела [5] и др.

Според едно проучване около 6% от световната популация има някакъв тип нодули (образувания) в щитовидната жлеза, като голяма част от пациентите не подозират за тяхното съществуване и остават дълго или цял живот недиагностицирани [6, 7]. Ето защо от съществено значение остава навременното диагностициране и точното определяне на тумора по отношение на неговата доброкачественост. Според общите препоръки всички нодули, които са с размер по-голям от 1 см, трябва да се оценяват допълнително с т. нар. тъканна аспирационна биопсия (ТАБ), която се извършва под ехографски контрол, като се взема малко количество материал и се изпраща за хистологичен анализ. Когато има повече от един нодул, материал се взема от всеки нодул поотделно.

Хистологичната класификация на нодулитите се извършва по системата Bethesda [8]. Системата включва две общи категории с недетерминирана цитология, атипична или фоликуларна лезия с недетерминирана значимост (категория III) и фоликуларни неоплазми/суспектни за фоликуларни неоплазми (категория IV). Наблюдаваните ракови случаи варират от 6–46% за кат. III и 14–34% за кат. IV, което създава диагностична несигурност и често води до повторна ТАБ и/или ненужна диагностична операция [9].

Поради това хората от тази категория в повечето случаи ненужно се насочват към тотална тиреоидектомия (отстраняване на жлезата). В повечето случаи ТАБ изяснява диагнозата, но около 10–20% от биопсиите са недетерминирани [7], което означава, че диагнозата за „доброкачественост“ или „злокачественост“ не може да бъде направена на база единствено на наличните клетки. Създаването на метод, който да разграничава ясно злокачествените от доброкачествените образувания, би спестил доста средства за ненужни интервенции, стрес за пациентите и техните близки, както и страничните ефекти от живот без щитовидна жлеза и на заместителна терапия с тироксин (развитие на хипотиреоидизъм, наддаване на тегло, затруднена терморегулация, умора, депресия, забавени движения и реакции и др.).

ГЕНЕТИЧНИ ТЕСТОВЕ

Генетиката е науката, която предлага съвременно решение на този проблем. Гене-

тичните тестове са бързи, възможно най-точни и потвърждават/прецизират резултатите от хистологичните тестове. В последните десетилетия се разработват и патентоват генетични тестове за определяне на предразположеност към социално значими заболявания (наследствени ракови синдроми [10], сърдечносъдови болести [11]), за определяне на чести анеуплоидии при неродени бебета (неинвазивни пренатални тестове или т.нар. NIPT [12]) и др. В международен план се изследват и редица гени, които да разграничават доброкачествени от злокачествени тумори на редица органи. Такива се изследват и при щитовидната жлеза.

А. ГЕНЕТИЧЕН ТЕСТ Thyroseq V2.1

Безспорно най-голямо достижение е генетичния тест за определяне на малигненост на възли Thyroseq, който е разработен от голям екип учени в САЩ [13]. ThyroseqV2.1 е по-добра модификация на предходния тест ThyroseqV2 [14], при който се детектират поотделно точкови мутации и малки инсерции-делеции в изолирана ДНК, както и генни фузии и експресия в изолирана РНК. По отношение на ДНК панела, освен 13-те гена, използвани при ThyroSeq v2 [14], е добавен и генът *EIF1AX*. Новогенерационното секвениране се извършва на платформата Йон Торент (Ion Torrent PGM, Life Technologies). Клиничната чувствителност се понижава до 5% за мутации в гените *BRAF*, *TP53*, *AKT1*, *CTNNB1*, *PIK3CA* и *RET* до 10% за *NRAS*, *H RAS*, *KRAS*, *PTEN*, *TSHR*, и *EIF1AX* мутации. Маркер за доброкачественост е откриване на мутация в *GNAS*. Наличието на минимум 50 прочита на даден фузионен транскрипт определя теста като позитивен.

ThyroseqV2.1 детектира генни мутации в ДНК или РНК, които модифицират риска от почва на рак в нодула, като го повишават. Ако се детектират определени мутации в гени като *BRAF*, *RAS*, *RET/PTC*, *p53*, рискът за злокачественост е висок. Обратно, ако мутации не се отчитат, образуването вероятно е доброкачествено.

Статията от 2015 г. [13] обхваща изследване от една година (между май 2014 и май 2015 г.), в което са участвали 441 пациенти и 465 тироидни биопсии, определени като недетерминирани (AUS/FLUS). Всички те били изследвани с Thyroseq V2.1, който включвал 14 гена, анализирани за точкови мута-

ции и 42 фузионни гена при тироидния рак. Допълнително експресията на други 8 гена оценявала клетъчния състав на аспирационните биопсии [13]. От всички недетерминирани нодули (AUS/FLUS) 3 са произхождали от парафоликуларните клетки, а от останалите 462 31% били позитивни за мутации. Най-чести мутации били улавяни в гените *NRAS* и *HRAS*. *Като цяло били откривани точкови мутации в 7 различни гена и 5 типа генни фузии*. ThyroSeq v2.1 определила 20 от общо 22 типа рак коректно, показвайки точност от 91,8% [13].

Приложението на теста Thyroseq V2.1 е, че той е способен правилно да оцени риска на недетерминирани нодули с AUS/FLUS цитология [13]. Изследването показва, че ако тестът е негативен (няма генни мутации), има 97% вероятност възелът да е доброкачествен и да не се налага операция. Ако тестът е позитивен за генна мутация, има 77% вероятност възелът да е малигнен, а хирургичната операция е показателна.

Б. ГЕНЕТИЧЕН ТЕСТ Thyroseq V3

Въпреки добрите резултати на версия 2 генетичният тест непрекъснато се усъвършенства. На 8 ноември 2018 г. излезе статия [9] в престижното списание JAMA Oncology, в която се представят резултатите от клинично проучване на Thyroseq V3 на теста. Той се нарича „мултигенен класификатор“ и се използва за диагностична точност на цитологично недетерминирани тироидни нодули от категория Бетезда III и IV.

Изследванията са проведени при сляпо мултицентрично проучване, включващо общо 10 медицински центъра и 286 тънкоиглени биопсии, които били подложени на молекулярен анализ. Тестът включва 112 гена и голям набор от раковоасоциирани точкови мутации, генни фузии, варианти в

броя копия (CNV) и генната експресия, за да се постигне висока чувствителност и специфичност при категоризирането на нодулите като тироиден рак [15]. Приложен при категории III и IV на Бетезда, тестът демонстрира 94% чувствителност и 82% специфичност. Отрицателната предиктивна стойност (ОПС) била 97%, а положителната (ППС) – 66%. Фалшиво отрицателната стойност била 3%, а пропуснатите ракови случаи били ниско рискови. От нодулите, които били позитивни за мутации, генетичните мутации варирали между 59% и 100%. Заключение е, че използването на теста може да спести диагностичната хирургия при до 61% от пациентите с Бетезда III и IV недетерминирани нодули и до 82% от всички доброкачествени нодули с недетерминирана цитология.

ГЕНЕТИЧНИ ТЕСТОВЕ В БЪЛГАРИЯ

В момента тестът може да бъде заявен на сайта <https://thyroseq.com/home>. За съжаление, в България все още той не е достъпен. Възможно е само таргетно определяне на единични мутации при доказано носителство или секвениране на съвкупност от гени. Би било добре мутациите, които покрива тестът, да бъдат валидирани за българската популация и да се изясни тяхната честота. Друга възможност би била създаването на собствен hand-made тест, базиран на научни разработки.

В заключение резултатите от генетичните тестове са важни за пациентите с недетерминирани тироидни нодули, за да се определи рискът за злокачественост и да се вземе решение дали хирургичната операция е показана или не. Освен това информацията за специфичните генетични промени, получена чрез ТАБ, може да покаже индивидуалната терапия на пациентите с позитивен резултат от теста.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Pacini, F., et al., *European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium*. Eur J Endocrinol, 2006. **154**(6): p. 787-803.
2. Suen, K.C., *Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid*. CMAJ, 2002. **167**(5): p. 491-5.
3. Chrisoulidou, A., et al., *Histological subtype is the most important determinant of survival in metastatic papillary thyroid cancer*. Thyroid Res, 2011. **4**(1): p. 12.
4. Salter, K.D., et al., *Central nodal metastases in papillary thyroid carcinoma based on tumor histologic type and focality*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2010. **136**(7): p. 692-6.
5. Zhang, X., et al., *Correlation analyses of thyroid-stimulating hormone and thyroid autoantibodies with differentiated thyroid cancer*. J BUON, 2018. **23**(5): p. 1467-1471.
6. Mehanna, H.M., et al., *Investigating the thyroid nodule*. BMJ, 2009. **338**: p. b733.
7. Dean, D.S. and H. Gharib, *Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid Gland*, in *Endotext*, L.J. De Groot, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).
8. Cibas, E.S., S.Z. Ali, and N.C.I.T.F.S.o.t.S. Conference, *The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology*. Am J Clin Pathol, 2009. **132**(5): p. 658-65.
9. Steward, D.L., et al., *Performance of a Multigene Genomic Classifier in Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology: A Prospective Blinded Multicenter Study*. JAMA Oncol, 2018.
10. Shah, P.D. and K.L. Nathanson, *Application of Panel-Based Tests for Inherited Risk of Cancer*. Annu Rev Genomics Hum Genet, 2017. **18**: p. 201-227.
11. Zentner, D., et al., *The Cardiac Genetics Clinic: a model for multidisciplinary genomic medicine*. Med J Aust, 2015. **203**(6): p. 261 e1-6.
12. Juvet, L.K., et al., in *Non-Invasive Prenatal Test (NIPT) for Identification of Trisomy 21, 18 and 13*. 2016: Oslo, Norway.
13. Nikiforov, Y.E., et al., *Impact of the Multi-Gene ThyroSeq Next-Generation Sequencing Assay on Cancer Diagnosis in Thyroid Nodules with Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance Cytology*. Thyroid, 2015. **25**(11): p. 1217-23.
14. Nikiforov, Y.E., et al., *Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay*. Cancer, 2014. **120**(23): p. 3627-34.
15. Nikiforova, M.N., et al., *Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules*. Cancer, 2018. **124**(8): p. 1682-1690.

РЕАКТИВНА МЕЗОТЕЛНА ХИПЕРПЛАЗИЯ, ИМИТИРАЩА ПЕРИТОНЕАЛНА КАРЦИНОМАТОЗА

С. Бачурска^{1,2}, Д. Стайков^{1,3},

¹ Катедра по обща и клинична патология, МУ – Пловдив,

² Клиника по клинична патология, УСБАЛО – София

³ Отделение по клинична патология, КОЦ – Пловдив

REACTIVE MESOTHELIAL HYPERPLASIA MIMIKING PERITONEAL CARCINOMATOSIS

S Bachurska^{1,2}, D Staikov^{1,3},

¹ Department of General and Clinical Pathology, Medical University - Plovdiv,

² Department of Clinical Pathology, University Oncology Hospital, Sofia

³ Department of Clinical Pathology, Complex Oncology Center - Plovdiv,

Резюме

Настоящият случай представя реактивна мезотелна хиперплазия при 68-годишна жена с 20-годишна анамнеза за утеринни лейомиоми без наличие на други генитални неоплазми. Макроскопски оментумът е с наличие на множество сиво-кафеникави меки участъци с размери 2–5 мм, хистологично демонстриращи едематозна мастна тъкан с пролиферация на мезотела и фокална лимфоцитарна инфилтрация. Мезотелната хиперплазия на места показва папиларен характер на пролиферация, на места „псевдоинфилтративен“. Клетките са мономорфни с характерен изглед тип „кабър“ с малки ексцентрично разположени ядра.

Целта на тази статия е да опише клинично-патологичните характеристики на реактивната мезотелна хиперплазия и да запознае патолозите с това състояние, за да се предотврати погрешното ѝ диагностициране като първичен перитонеален мезотелиом или като овариални метастази.

Ключови думи: реактивна мезотелна хиперплазия, диференциална диагноза.

Abstract

The present case presents reactive mesothelial hyperplasia in a 68-year-old woman with a 20-year history of uterine leiomyomas, with no other genital neoplasms present. Grossly omentum was characterized by the presence of a number of gray-brownish soft areas of 2-5 mm in size. Histologically, they demonstrated as edematous fat tissue with mesothelial proliferation and focal lymphocytic infiltration. Mesothelial hyperplasia partly exhibited a papillary character of proliferation, partly „pseudo-infiltrative“. The mesothelial cells were monomorphic with a characteristic „hob-nail“ appearance with small peripherally located nuclei.

The aim of this article was to describe the clinical and pathological features of reactive mesothelial hyperplasia and to familiarize pathologists with this condition as to prevent malignant misdiagnosis such as primary peritoneal mesothelioma or ovarian metastases.

Key words: reactive mesothelial hyperplasia, peritoneum.

Адрес за кореспонденция:

д-р Светлана Бачурска, дм

гр. Пловдив, 4000, бул. „Васил Априлов“ 15А,

Медицински университет – Пловдив,

Катедра по обща и клинична патология,

e-mail: svitba@gmail.com

Въведение: Способността на мезотелните клетки да пролиферират, с което хистологично да наподобяват злокачествени процеси, е добре известна (1). Хиперплазията на перитонеалните мезотелни клетки е честа реакция спрямо остро и хронично възпаление, хронични изливи, ендометриоза и яйчникови неоплазми (2, 3). Тъй като мезотелната хиперплазия може да се развие като единичен или множество възли, макроскопски или ехографски тя може да се интерпретира погрешно като неопластичен процес (4).

Целта на тази статия е да опише клинично-патологичните характеристики на реактивната мезотелна хиперплазия (PMX) при пациентка с асцит, с което да акцентира вниманието на специалистите гинеколози и патолози върху това състояние, за да се предотврати погрешното му диагностициране като първичен перитонеален мезотелиом или като перитонеални метастази от овариални тумори.

Клиничен случай: 68-годишна жена с 20-годишна анамнеза за утеринни лейомиоми постъпва в Онкогинекологично отделение с асцит и съмнение за генитална неоплазма с генерализирана перитонеална карциноматоза. Извършена е хистеректомия с аднексектомия и оментумектомия, на която макроскопски се установи наличие на множество сиво-кафеникави меки участъци с размери 2–5 мм сред оментума (фиг. 1).

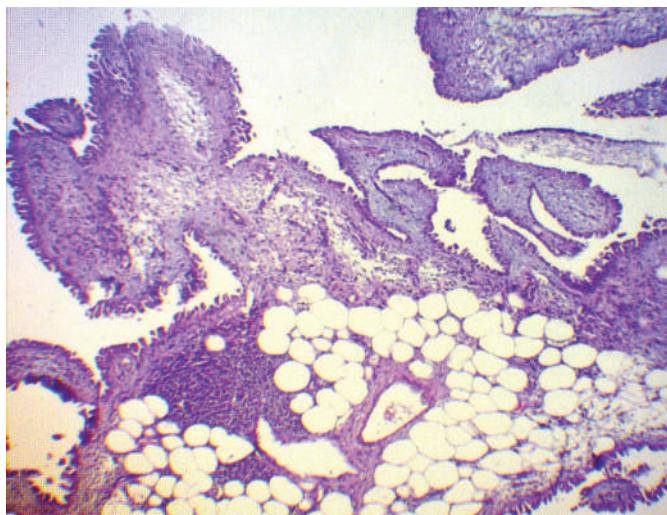
Фиг. 1. Макроскопски вид на оментума



Хистологично се намери едематозна мастна тъкан с пролиферация на мезотела.

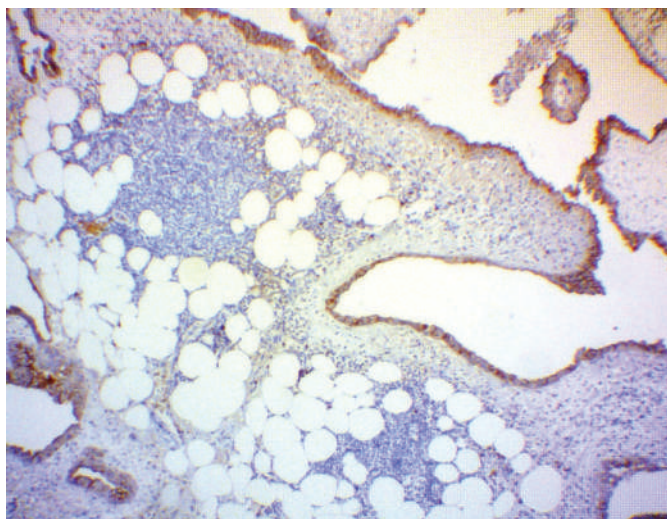
Сред фиброзираната строма се наблюдава фокално изразена лимфоцитарна възпалителна инфилтрация (фиг. 2).

Фиг. 2. Микроскопски вид на PMX, демонстрираща псевдопапилиферна пролиферация на мезотелни клетки върху фиброзираната строма (ХЕ, x40).



Мезотелната хиперплазия на места показва папиларен характер на пролиферацията, а на места „псевдоинфилтративен“ с формиране на тубули и повлекла от мезотелни клетки, „вмъкнати“ сред фиброзираната строма. Мезотелните клетки са мономорфни с характерен изглед тип „кабър“ с малки ексцентрично разположени ядра. Те демонстрират изразена цитоплазменна и мембранна експресия на Mesothelin (фиг. 3).

Фиг. 3. Положителен кафяв сигнал за Mesothelin в цитоплазмата и клетъчната мембрана на мезотелните клетки (x100)



Матката и аднексите са без патологични изменения.

Обсъждане: РМХ с излив е клинично-патологична единица, характеризираща се с доброкачествена папиларна пролиферация на мезотелни клетки, която може да засегне всяка от кухините в човешкото тяло: плеврална, перикардна и перитонеална (3). Причината за тази пролиферация все още остава неясна. Публикуваните данни сочат, че вероятно тя има реактивен характер спрямо възпаление, ендометриоза и туморните процеси в перитонеума (4).

Обикновено РМХ е случайна микроскопска находка, но в някои случаи тя може да се наблюдава във вид на малки възли, покриващи повърхността на оментума, перитонеума или плеврата, с което да имитира малигнен процес (5). Такъв е и представеният от нас случай. Хистологично хиперпластичните мезотелни клетки пролиферират във вид на солидни полета, гнезда, дискретни малки папили или тубуло-папиларни и жлезисто-подобни структури, както и единични клетки. Тези формации могат да демонстрират инфилтративен тип растеж, когато са включени сред реактивно разраснала съединително-тъканна строма. Белегът, който би помогнал на процеса да се диагностицира коректно, е подреждането на мезотелните клетки в повлекла, разположени паралелно на повърхността на оментума. Пролифериралите мезотелни клетки могат да демонстрират реактивни промени, наподобяващи тези при малигнени процеси като например уголемени хиперхромни ядра, видими нуклеоли и единични митози (5).

Основната диференциално диагностична трудност представлява разграничаването на РМХ от първичен перитонеален малигнен мезотелиом (ППММ). Наличието на макроскопски видими възли по перитонеума и хистологичното идентифициране на некро-

за, изразен ядрен полиморфизъм и видими нуклеоли са в подкрепата на ППММ (6). Някои от изследователските колективи препоръчват използването на имунохистохимични (ИХХ) маркери като ЕМА и desmin за разграничаването на двете лезии. Реактивните мезотелни клетки експресират desmin, обратно на клетките на РПММ, които демонстрират положителна експресия на ЕМА и негативна на desmin (6, 7). Тези признаци обаче невинаги са налице или са налични само част от тях. В някои от случаите разграничаването между РМХ и ППММ е изключително затруднено или дори невъзможно, особено при малък биопсичен материал. В тези случаи тогава клиничните данни като давност на процеса, бързина на развитието, засягане на лимфните възли са от ключово значение (4). Диференциалната диагноза на РМХ включва и овариални злокачествени епителни тумори: първични и метастатични. В тези случаи ИХХ е от ключово значение, тъй като карциномите експресират цитокератини, а РМХ е с негативна експресия. Точно противоположен е ИХХ профила за Mesothelin и Calretinin (8).

Заклучение: Перитонеалната мезотелна хиперплазия може да възникне във връзка с различни гинекологични възпалителни и туморни заболявания. Хистологично тя може да имитира злокачествен процес. Клиничните, морфологичните и имунохистохимичните характеристики са в основата на определянето на прецизната диагноза.

Въпреки това може би най-важният фактор при диагностицирането на РМХ е познването на този процес и разпознаването на разнообразните му хистологични белези, които често имитират малигнени тумори с различен характер.

Библиография:

1. Oparka R, McCluggage WG, Herrington CS. Peritoneal mesothelial hyperplasia associated with gynaecological disease: a potential diagnostic pitfall that is commonly associated with endometriosis. J Clin Pathol. 2011 Apr;64(4):313-8.
2. Clement PB, Young RH. Florid mesothelial hyperplasia associated with ovarian tumors: a potential source of error in tumor diagnosis and staging. Int J Gynecol Pathol 1993;12:51
3. Hansen RM, Caya JG, Clowry LJ Jr, Anderson T. Benign mesothelial proliferation with effusion. Clinicopathologic entity that may mimic malignancy. Am J Med. 1984 Nov;77(5):887-92.
4. Clement PB. Reactive tumor-like lesions of the peritoneum. Am J Clin Pathol 1995;103:673e6.
5. Baker PM, Clement PB, Young RH. Selected topics in peritoneal pathology. Int J Gyn Pathol. 2014;33:393-401
6. Churg A, Colby TV, Cagle P et al. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. Am J Surg Pathol 2000;24:1183-1200
7. Attanoos RL¹, Griffin A, Gibbs AR. The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor-receptor, P-glycoprotein and Bcl-2. Histopathology. 2003 Sep;43(3):231-8.
8. Hastej F¹, Lin GY, Weidner N, Michael CW. The use of immunohistochemistry to distinguish reactive mesothelial cells from malignant mesothelioma in cytologic effusions. Cancer Cytopathol. 2010 Apr 25;118(2):90-6.

ИНТЕГРИРАН БУСТ ПРИ КАРЦИНОМ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА – ПОКАЗАНИЯ И КОЗМЕТИЧНИ РЕЗУЛТАТИ

С. Лалова, Д. Георгиев, И. Михайлова, К. Кунин, Р. Иванова,
В. Първанова, М. Ганчева, Б. Кръстев
Клиника по лъчелечение – УСБАЛО – ЕАД, София

SIMULTANEOUS INTEGRATED BOOST IN BREAST CARCER - INDICATIONS AND COSMETIC RESULTS

S. Lalova, D. Georgiev, I. Mihaylova, C. Kounin, R. Ivanova,
V. Parvanova, M. Gancheva, B. Krastev
Department of Radiotherapy - USHATO – EAD, Sofia

РЕЗЮМЕ

Цел: Анализ на показанията и козметичните резултати при болни, провели следоперативно лъчелечение с едновременно свръхдозирание за туморното ложе след органосъхраняваща операция на млечната жлеза.

Материал и метод: За периода от декември 2016 г. до януари 2019 г. следоперативно лъчелечение със симултантен (едновременен) буст са провели 26 болни с карцином на млечната жлеза. Пациентите са на възраст от 29 до 78 г. (ср. възра. 51 г.). Периодът на проследяване е от 3 до 26 мес. (ср. 9 мес.). Характеристиките на болните спрямо T и N са следните: pT1c – 11 (42%) болни, с pT2 – 15 (58%), от тях pN0 – 20 (76%) болни и pN(+)- 6 (34%). Всички пациенти са с хистологично доказан инвазивен дуктален карцином. По степен на малигненост разпределението е следното: G2 – 11 (42%) болни, G3 – 15 (58%) болни. При 2 (7,6%) от всички болни хистологично е установена лимфо-вакуларна инвазия (LVSI), при 2 (7,6%) – периневрална инвазия (PNI), а при 3 (11,5,2%) – DCIS. Реализирана е обща доза 50 Gy, при дневна доза 2 Gy за областта на млечна жлеза и свръхдозирание за туморното ложе чрез симултантен буст с дневна доза 2,4 Gy до обща доза 60 Gy.

Резултати: Всички анализирани болни са живи, без данни за локален рецидив и далечни метастази. Не са установени по-силно изразени късни лъчеви реакции на кожата в облъчваната област.

Заключение: Следоперативното лъчелечение със симултантен буст при карцином на млечната жлеза осигурява постигане на локален контрол на болестта, без повишаване на късните лъчеви реакции и при запазена продължителност на лечебното време.

Ключови думи: карцином на млечната жлеза, лъчелечение, интегриран буст.

Abstract

Purpose: Analysis of the indications and cosmetic results in patients, which were conduct postoperative radiotherapy with simultaneous intergrated boost on tumor bed after organ-preserving surgery.

Material and method: For the period of from December 2016 until January 2019, 26 patients with breast cancer conducted postoperative radiotherapy with a simultaneous integrated boost. Patients age were from 29 to 78 years (mean age 51). The follow-up period is 3 to 26 months. (mean 9 months). The characteristics of patients according to T and N were: pT1c - 11 (42%) patients, with pT2 - 15 (58%), of which pN0 - 20 (76%) patients and pN + - 6 (34%). The histology type of the tumor was invasive ductal carcinoma in all patients. According to grade of malignancy with G2 were 11 (42%) patients, with G3 - 15 (58%) patients. In 2 (7.6%) of all patients histologically was found lympho-vascular invasion (LVSI), in 2 (7.6%) - perineural invasion (PNI) and 3 (11.5%) were with DCIS. A total dose of 50 Gy was realized at a daily dose of 2 Gy for the breast gland and an overdose for the tumor bed by a simultaneous integrated boost of 2.4 Gy to a total dose of 60 Gy.

Results: All analyzed patients are alive, with no evidence of local recurrence and distant metastases. No late radiation skin reactions have been detected in the irradiated area.

Conclusion: Postoperative radiotherapy with a simultaneous integrated boost in breast cancer ensures local control of the disease, without increasing late radiation responses and with the same prolonged treatment time.

Key words: breast cancer, radiotherapy, simultaneous integrated boost.

Адрес за кореспонденция:

д-р Силвия Лалова,

Клиника по лъчелечение, УСБАЛО – ЕАД

1756, София, ул. „Пловдивско поле“ №6,

тел: 0887 65 39 50, e-mail: silviya_lalova@abv.bg

Въведение

Карциномът на млечната жлеза е едно от най-често срещаните злокачествени заболявания при жените и една от най-честата причина за смърт в България. Той заема 26,5% в структурата на новозаболените от рак жени и 17,6% на починалите. По данни на Националния раков регистър за 2015 г. в България новозаболените жени с карцином на млечната жлеза са 4037. От тях починали са 1344 (1). Петгодишната релативна преживяемост от рак на гърдата е 72,8%, което е по-ниско от средния показател за Европа – 83,8% .

В последните години поради развитие на образната диагностика се постига ранно диагностициране на заболяването, което дава възможност за извършване на запазващи гърдата операции, изместващи радикалната мастектомия (2). Лечението на карцинома на млечната жлеза се основава на интердисциплинарен подход, в който участват гръден хирург, химиотерапевт, лъчетерапевт и патолог. Правилната преценка за лечение на тези болни се базира на стадия на болестта, хистологичния тип на тумора и на неговата биология.

Следоперативното лъчелечение е един от основните методи при комплексното лечение на карцинома на млечната жлеза. Повече от 60–70% от новозаболените жени се нуждаят от лъчелечение. Провеждането му значително подобрява лечебните резултати по отношение на локален контрол и преживяемост (3). При съвременното лъчелечение с въвеждането на модулирано по интензитет лъчелечение (IMRT) се дава възможност за повишаване на дозата в туморното ложе едновременно с облъчването на цялата млечна жлеза при максимално предпазване на здравите тъкани от увреждане. По този начин се осигурява скъсяване на лечебното време (4) без значимо повишаване на ранните лъчеви реакции. До каква степен това е възможно без повлияване на степента на тъканната фиброза е в основата на нашето проучване, тъй като следоперативната лъчетерапия, освен че подобрява локалния контрол, води до тъканна и съдова увреда.

Спрямо националния стандарт при лечение на карцином на млечната жлеза след органосъхраняваща операция се провежда адювантна лъчетерапия. Тя се стои в облъчване на цялата млечна жлеза с дневна доза 2 Gy до обща доза 50 Gy, което се провежда

5 пъти седмично с продължителност 5 седмици. При определени болни се допълва дозата в туморното ложе до 60 Gy – 66 Gy, което е свързано с увеличаване на продължителността на лечебното време на 7 седмици (5). Редица проучвания доказват, че провеждането на последователен буст се свързва с влошаване на козметичните резултати поради повишаване на степента на фиброза без разлика в резултатите по отношение на локален контрол (6). Освен това лъчелечението повишава риска от съдечносъдова патология, особено при жени с карцином на лявата млечна жлеза (7). Рискът се увеличава при млади жени, провели лекарствена таргетна терапия с Херцептин или лечение с антрациклини, които са кардиотоксични (8, 9). С въвеждането на модулираното по интензитет лъчелечение се дава възможност туморният обем да получи предписаната доза при максимално запазване на околните здрави органи, както и възможност за едновременно усилване на дозата в определен малък обем, заедно с облъчването на цялата млечна жлеза (10).

Все още не са точно определени показанията за провеждане на свръхдозирание в туморната кухина при болните с карцином на млечната жлеза поради различие в хирургичния подход в различните страни. В България е възприето поведението на Veronesi – при болните с ранен карцином да се извършва квадрантектomia с аксиларна дисекция (11), докато в други страни като Франция се предпочита лумпектомия със сентинелна лимфна дисекция (12). Въпреки различията в оперативната намеса като високо рискови групи болни, при които се препоръчва провеждане на свръхдозирание в туморното ложе с цел подобряване на локалния контрол са положителна или близка резекционна линия при отказ за реоперация, млада възраст под 50 години, G3 степен на малигненост, размер на тумора над 3 см, наличие на лимфо-васкуларна инвазия, перинеурална инвазия, ин ситу компонента и тройнонегативен карцином (13).

Материал и метод:

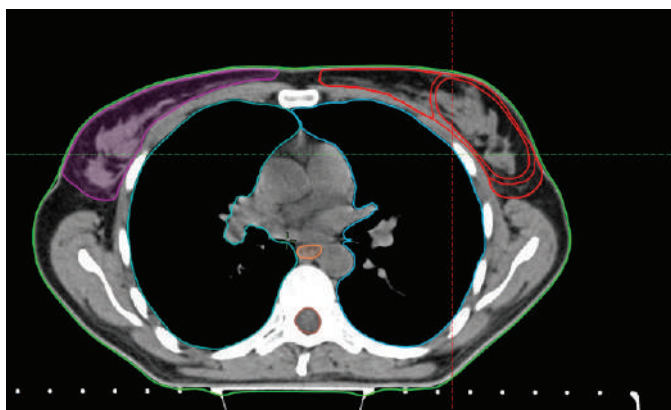
За периода от декември 2016 г. до януари 2019 г. в Клиниката по лъчелечение на УС-БАЛО – ЕАД следоперативно лъчелечение със симултантен (едновременен) буст са провели 26 болни. При всички тях е извър-

шена квадрантектомия с аксиларна дисекция. Средната им възраст е 51 години (29 г. – 78 г.). Характеристиките на болните са представени в табл. 1.

Характеристики на болните	Брой болни	% болни
T1	11	42%
T2	15	58%
NO	20	76%
N+	6	34%
G2	11	42%
G3	15	58%
LVSI	2	7,6%
PNI	2	7,6%
DCIS	3	11,5%
EP +, ПР +, ХЕР2 -	19	73%
EP -, ПР -, ХЕР2 -	2	7,6%
ХЕР2 + карцином	5	19,4%

Табл. 1. Характеристики на болните

Всички болни са провели лъчелечение за областта на млечната жлеза до 50 Gy при 2 Gy дневна доза с едновременно свръхдозирание в туморното ложе до 60 Gy при дневна доза 2,4 Gy. При болните с хистологично доказани метастатични лимфни възли са облъчени регионалните лимфни възли – аксиларни и надключични в доза от 45–50 Gy при дневна доза 1,8–2 Gy. На фиг. 1 е показан анатомо-топографско планиране при карцином на млечната жлеза.



Фиг. 1. Анатомо-топографско планиране при карцином на млечната жлеза

Критични органи са тези, които са разположени близо до областта, подлежаща на лъчелечение. При карцином на млечната жлеза това са сърцето, белите дробове, гръбначен мозък, хранопровода, щитовидната жлеза при облъчване на надключие и контралатералната млечна жлеза. На табл. 2 са показани допустимите дози в критичните органи според QUANTEC (14):

Критичен орган	Допуснима доза
Сърце	V25 < 10%, Mean < 26 Gy
Бели дробове	V20 < 20%, V30 < 30%
Хранопровод	V35 < 50%, Mean < 34 Gy
Гръбначен мозък	Dmax < 45 Gy
Контралатерална млечна жлеза	Dmax < 6 Gy
Щитовидна жлеза	V26 < 20%

Табл. 2. Допустими дози в критичните органи според QUANTEC

Всички болни са облъчени по IMRT техника на линеен ускорител.

Резултати

Всички разгледани болни са живи, без данни за локален рецидив и далечни метастази. Не са установени късни лъчеви реакции на кожата, свързани с повишена степен на тъканната фиброза в облъчваната зона. На фиг. 3 са показани снимки на болни, провели следоперативно лъчелечение със симултантен буст.





Фиг. 3. Снимки на болни, провели лъчелечение със симултантен буст

При направения анализ се установи, че 58% от разгледаните болните са с T2 тумори и G3 степен на малигненост, 7,6% са с лимфоваскуларна, периневрална инвазия и тройнонегативен карцином, при 11,5 % от болните се установи наличието на интрадуктален карцином. На възраст под 50 години са 46% от болните.

Обсъждане:

Повишаването на дозата в туморното ложе при карцином на млечната жлеза, за който е характерно ниско $\alpha/\beta = 4$ Gy, се свързва с подобър локален контрол без увеличаване на страничните ефекти от проведеното лъчелечение (15). Единственият негативен фактор на по-високите дневни дози е повишаване на степента на тъканната фиброза. По тази причина се търси оптимална техника и фракциониране за лъчелечение (16). Първи резултати при използването на интегриран буст при карцином на гърдата са докладвани

от Freedman et al. (17) през 2007 г. Проучването показва отлични лечебни резултати при 75 болни по отношение на локален контрол, козметичен ефект и качество на живот. Редица проучвания докладват за приноса на модулираното по интензитет лъчелечение със симултантен буст при карцином на млечната жлеза по отношение на намаление на степента на тъканната фиброза (18) и намаление на дозата в сърцето, особено при жени с карцином на лявата млечна жлеза (19).

Подобни резултати с добър локален контрол без повишаване на тъканната фиброза се установяват и при болните от нашето проучване, които са планирани по IMRT техника. Всички са без данни за лъчеви реакции и без данни за локален или локорегионален рецидив. Недостатък на нашето проучване е краткият период на проследяване на болните – средно 9 месеца. По литературни данни истински рецидиви се установяват на 3-ата или 4-ата година (20). Провеждането на едновременен буст в туморната кухина осигурява скъсяване на лечебното време от 7 седмици на 5 седмици със съпоставими резултати по отношение на локален контрол и късни лъчеви реакции.

Заклучение:

Съвременните техники за лъчелечение осигуряват хомогенно разпределение на дозата в облъчвания обем и модулиране на интензитета на лъчелението в зоната, подлежаща на лъчелечение. Следоперативното лъчелечение със симултантен буст по IMRT техника е подходящ метод за лечение при млади жени с карцином на млечната жлеза, подложил се на органосъхраняваща операция на гърдата. Осигурява добър локален контрол на болестта, скъсяване на лечебното време без повишаване на тъканната фиброза.

Книгопис:

1. Заболяемост от рак в България, 2014 и 2015 – Български национален раков регистър
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1233–1241.
3. Vasileios Askoxylakis, Alexandra D Jensen, Matthias F Häfner, Leonie Fetzner et al. Simultaneous integrated boost for adjuvant treatment of breast cancer- intensity modulated vs. conventional radiotherapy: The IMRT-MC2 trial. *BMC Cancer.* 2011; 11: 249
4. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Agiolar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical

mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227–1232.

5. Национални стандарти за лъчелечение при злокачествени тумори на млечната жлеза - Приети с консенсус на Годишния събор на ГЛБ, Слънчев Бряг 2018 г.

6. Collette S, Collette L, Budiharto T, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, Jager JJ, Hoogenraad W, Mueller RP, Kurtz J, Morgan DA, Dubois JB, Salamon E, Mirimanoff R, Bolla M, Van der Hulst M, Wárlám-Rodenhuis CC, Bartelink H. EORTC Radiation Oncology Group. Predictors of the risk of fibrosis at 10 years after breast conserving therapy for early breast cancer: a study based on the EORTC Trial 22881-10882 'boost versus no boost'. *Eur J Cancer.* 2008;44:2587–2599

7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2000;355:1757–1770

8. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K, Mabuchi K, Marks LB, Mettler FA, Pierce LJ, Trott KR, Yeh ET, Shore RE. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:656–665

9. Darby, S. C. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368, 987–998

10. Thilmann C, Zabel A, Grosser KH, Hoess A, Wannemacher M, Debus J. Intensity-modulated radiotherapy with an integrated boost to the macroscopic tumor volume in the treatment of high-grade gliomas. *Int J Cancer.* 2001;96:341–349

11. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1227–32

12. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1233–41

13. Polo A1, Polgár C, Hannoun-Levi JM, Guinot JL, Gutierrez C, Galalae R, van Limbergen E, Strnad V. Risk factors and state-of-the-art indications for boost irradiation in invasive breast carcinoma. *Brachytherapy.* 2017 May - Jun; 2016; 3: 552-564

14. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC)

15. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9 :331–341

16. Sedlmayer F, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Feyer P, Fietkau R, et al. Is the simultaneously integrated boost (SIB) technique for early breast cancer ready to be adopted for routine adjuvant radiotherapy? Statement of the German and the Austrian Societies of Radiooncology (DEGRO/OGRO) *Strahlenther Onkol.* 2013;189:193–196

17. Freedman GM, Anderson PR, Goldstein LJ, Ma C-M, Li J, Swaby RF, et al. Four-Week Course of Radiation for Breast Cancer Using Hypofractionated Intensity Modulated Radiation Therapy With an Incorporated Boost. *Int J Radiat Oncol, Biol, Phys.* 2007; 68:347–353

18. Peters S, Schiefer H, Plasswilm L. A treatment planning study comparing Elekta VMAT and fixed field IMRT using the varian treatment planning system eclipse. *Radiat Oncol.* 2014; 9:153

19. ingla, R., King, S., Albuquerque, K., Creech, S. & Dogan, N. Simultaneous-integrated boost intensity-modulated radiation therapy (SIB-IMRT) in the treatment of early-stage left-sided breast carcinoma. *Med Dosim* 2006; 31: 190–196

20. T.E. Smith, D. Lee, B.C. Turner, D. Carter, B.G. Haffty. True recurrence vs. new primary ipsilateral breast tumor relapse: an analysis of clinical and pathologic differences and their implications in natural history, prognoses, and therapeutic management. *Radiat Oncol Biol Phys,* 2000;48: 1281-1289

СЛУЧАЙ НА КАРЦИНОМ НА ЕНДОМЕТРИУМА ПРИ МЛАДА И НЕРАЖДАЛА ЖЕНА, ЛЕКУВАН С ХОРМОНОТЕРАПИЯ

Г. Чакалова, В. Меламед, П. Костова
Клиника по гинекология, УСБАЛО

CASE OF ENDOMETRIAL CANCER IN A YOUNG AND UNBORN WOMAN TREATED WITH HORMONAL THERAPY

G. Cakalova, V. Melamed, P. Kostova
Gynecological clinic, USBALO

Резюме

Описан е случай на високо диференциран ендометроиден карцином при 30-годишна нераждаща жена, лекуван с хормонотерапия – Примолут Нор. В оперативния материал не е установен карцином. Случаят доказва възможностите за консервативно лечение с оглед запазване на фертилността.

Ключови думи: консервативно лечение, хормонотерапия, ендометроиден карцином.

Summary

A case of highly differentiated endometrioid carcinoma has been reported in a 30-year-old non-pregnant woman treated with hormone therapy - Primolut Nor. Carcinoma was not detected in the operative material. The case proves conservative treatment options to maintain fertility.

Key words: conservative treatment, hormonal therapy, endometrioid carcinoma.

Адрес за кореспонденция:

проф. Г. Чакалова
УСБАЛО – ЕАД,
ул. „Пловдивско поле“ №6, София – 1756

Увод

Ракът на ендометриума при млади жени се наблюдава изключително рядко. В България са описани 4 случая на болни до 20-годишна възраст (1), а в световната литература най-голямото проучване включва 95 жени на възраст до 40 години (2), като половината са били с обезитет. Установено е, че нераждащите жени с обезитет, с менструални нарушения, тютюнопушене и наследствен рак имат повишен риск за рак на ендометриума на възраст ≤ 40 години (3). Прогнозата е лоша. В серия от 17 жени на възраст до 40 години е установено, че само 52,9% са в I или II стадий, 13 от 17 са с ендометроиден карцином. При 10 от 17 болни туморът е бил високодиференциран, при 9 от 17 болни (52,9%) туморът е бил с дълбока инвазия в миометриума ($\leq 1/2$), а при 5 от 17 (29,4%) са установени метастази в ЛВ (4). Други автори съобщават, че в 80% от случаите диагнозата е била поставена в I стадий. При 12 болни е проведено консервативно лечение и 4 са родили (2). Според гайдлайна на ESGO (5) при млади и нераждащи жени е възможно консервативно лечение с оглед запазване на фертилността при стриктно спазване на следните условия:

След диагностично сепарирано абразиво със или без хистероскопия и доказан високодиференциран ендометроиден рак на ендометриума (от специалист патолог с опит в гинекологичната патология) и след MRI на малък таз с оглед изключване на инвазия в миометриума или аднексите. Пациентките, смятащи да провеждат лечението за запазване на фертилността, следва да бъдат информирани, че това лечение не е стандарт и трябва да се преценят полза/риск, да приемат необходимото проследяване, както и това, че в бъдеще ще бъде извършена хистеректомия. На пациентките, провеждащи лечение за запазване на фертилността, се препоръчва MPA (400–600 mg на ден) или с MA (160–320 mg на ден). Възможно е лечението да бъде и с LNG-IUD със или без GnRH аналог.

Представяне на случай

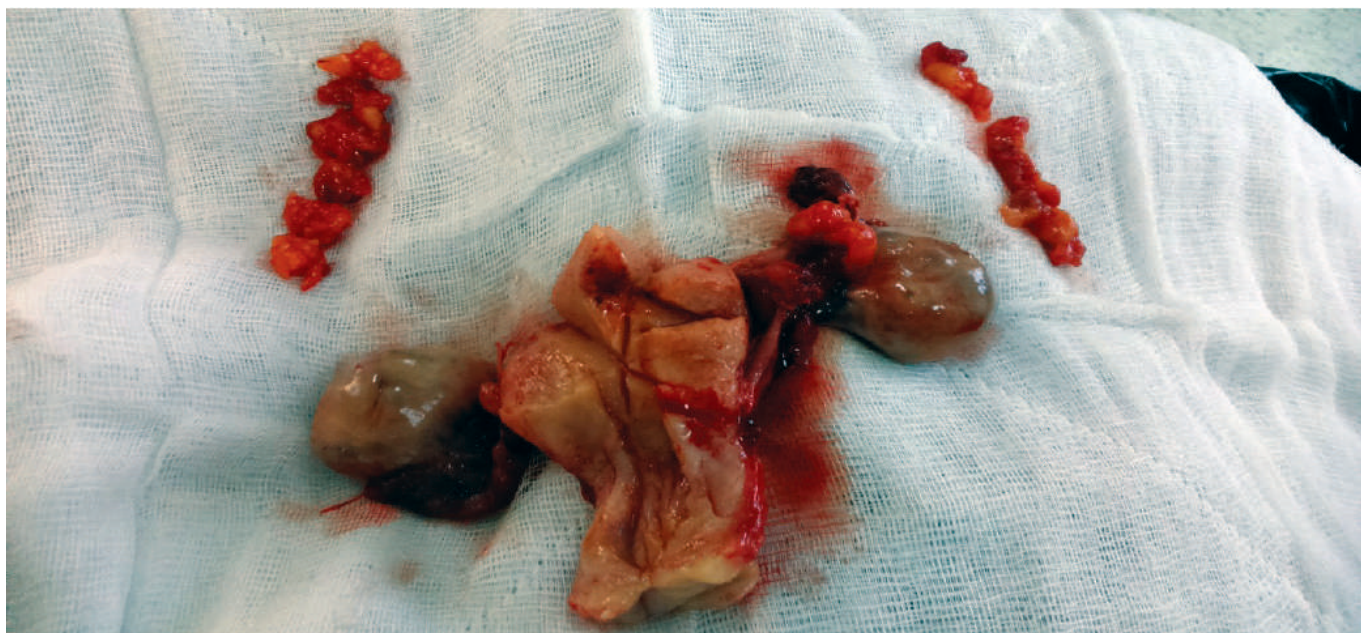
Болна на 30 години, лекувана заради стерилитет и анормално генитално кървене в течение на 2 години с Дуфастон и Примолут Нор. Пациентката е с обезитет II степен BMI – 35,9. Заради постоянно генитално кървене в течение на 3 месеца на 17. 06. 2019 г. в друго лечебно заведение е направено сепарирано

абразио с хистологичен резултат 6251-53 – високодиференциран ендометроиден карцином с папиларни разраствания и плоскоклетъчна метаплазия. На онкологичен комитет № 2352 от 26. 06. 2019 г. е решено, че след ревизия на хистологичния препарат пациентката подлежи на оперативно лечение. Не е направена ревизия, нито тя е насочена за MRI на малък таз, т.е. не е стадирана и не е изключена инвазия в миометриума, но ѝ е дадено лечение с Примолут Нор 3x1 тб. дневно за 3 месеца, след което да се определи лечебното поведение. На 07. 08. 2019 г. е направена консултация на хистологичния препарат и е потвърдена диагнозата високодиференциран ендометроиден карцином, но и тогава не е насочена за MRI и стадиране. Пациентката продължава да приема Примолут Нор, но в течение на тези 3 месеца гениталното кървене не е преустановено. Предложено ѝ е ново сепарирано абразио, което пациентката категорично отказва и се обръща към Клиниката по гинекология на УСБА-ЛО с настоятелна молба за оперативно лечение. На онкологичен комитет № 21669 от 12. 09. 2019 г. е решена за оперативно лечение и болната е хоспитализирана на 18. 09. 2019 г. Оперирана е на 19. 09. 2019 г., като е направена тотална хистеректомия с аднексите и лимфна дисекция (фиг. 1) При разрез на матката не се установява лезия (фиг. 2).

еж, маточно тяло с ендометриум с кистично атрофични промени, аднекси – множество фоликуларни кисти и на двата яйчника, маточни тръби – със съхранен хистологичен строеж. Лимфни възли – синусна хистиоцитоза. Следоперативно болната беше стадирана като T1aN0M0. На онкологичен комитет № 22168 на 14. 10. 2019 г. беше решено, че болната подлежи на активно наблюдение. Представеният случай доказва, че дори след недостатъчно адекватна хормонална терапия е възможно да не се установи карцином в ендометриума, но желанието на пациентката определя лечебното поведение.

Дискусия

Лечение с хистероскопска аблация на лезията и миометриума отдолу, последвана от перорален мегестрол ацетат (МА) по 160 mg / ден в продължение на 6 месеца е проведено при 14 болни, при 1 болна е установен рецидив и е била оперирана, а 1 болна е родила дете (6). В друга група от 12 болни лечението е било с медроксипрогестерон ацетат (МРА; 600 mg /ден), като на 8 болни в крайна сметка е извършена хистеректомия поради рецидив или липса на отговор от лечението с МРА. От тези осем пациентки миометриалната инвазия е била установена при три. Една от осемте пациентки е починала от метастази в черния дроб и в мозъка, независимо от хистеректомията (7).



Фиг. 1. Оперативен препарат

Хистологичен резултат: 19/20112-23/20. 09. 2019 г. – Маточна шийка – запазен стро-

От 62 болни след лечението 19 са с персистенция, а 24% от болните, които първоначално са отговорили на лечението, развиват



Фиг. 2. Оперативен препарат

рецидив. Средното време до рецидив е 19 месеца (диапазон, 6–44 месеца). Двадесет пациентки са забременели (8). Най-младата описана болна е на 13 години, лекувана с мегестрол ацетат с доза 160 mg дневно в продължение на 3 месеца. Последващата ендометриална биопсия установява атипични жлези. Лечението е продължило с медрокси прогестерон ацетат (Provera) с поддържаща доза от 10 mg дневно в продължение на 5 месеца, като при втората и третата последващи биопсии на ендометриума се открива асинхронен ендометриум без остатъчен тумор. Проследяването на магнитен резонанс също не установява патология. И до момента пациентката е с вътрематочно устройство, освобождаващо левоноргестрел (Mirena) (9).

При анализ на 23 публикации досега е установено, че общата честота на пълния отговор е близо 76,5% и рецидиви – до 33,8%. От всички настъпили бременности в 64,8% са завършили с живо родени деца, в повечето случаи след инвитро процедура (10). По време или след лечение на безплодието

са установени рецидиви на заболяването в 25,0%.

Препоръките са след консервативно лечение на карцином на ендометриума веднага да започне ефективно лечение на фертилитета, включително с асистирана репродуктивна технология поради високия процент на рецидиви на рак на ендометриума, лекуван консервативно (11).

Заклучение

Консервативното лечение на рак на ендометриума е възможно, но не е стандарт и на пациентката трябва да се обяснят подробно полза/риск, в това число риск от персистенция и рецидив. Следва да се извърши стадирание с MRI и след адекватно лечение тя да приеме необходимото проследяване с абразио, като е наясно, че в бъдеще ще бъде извършена хистеректомия.

Само при такъв подход в селектирани случаи и при настояване на болната е възможно запазване на матката при ендометриален карцином.

Книгопис

1. Chakalova G. Endometrial carcinoma in a 20 years old or less female: a rare presentation of four cases. J Clin Case Rep. 2013; 3:3
2. Duska LR, et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. Gynecol Oncol. 2001 Nov;83(2):388-93.
3. Haidopoulos D, et al. Risk factors in women 40 years of age and younger with endometrial carcinoma. Acta Obstet Gynecol Scand. 2010 Oct;89(10):1326-30.

4. Kaku T, et all. Endometrial carcinoma in women aged 40 years or younger: a Japanese experience. *Int J Gynecol Cancer*. 1993 May;3(3):147-153.
5. <https://www.esgo.org/explore/guidelines/>.
6. Laurelli G et all. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol*. 2011 Jan;120(1):43-6.
7. Ota T et all. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 Jul-Aug;15(4):657-62.
8. Ramirez PT et all. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol*. 2004 Oct;95(1):133-8.
9. Sung Mee Kim et all. Endometrial adenocarcinoma in a 13-year-old girl. *Obstet Gynecol Sci*. 2016 Mar;59(2):152-156
10. Peiretti M et all. Conservative treatment for well-differentiated endometrial cancer: when and why it should be considered in young women. *Ecancermedicalscience*. 2019 Jan 16;13:892. doi: 10.3332/ecancer.2019.892. eCollection 2019.
11. Matsuzaki T et all. Pregnancy outcomes of women who received conservative therapy for endometrial carcinoma or atypical endometrial hyperplasia. *Reprod Med Biol*. 2018 Jun 1;17(3):325-328.

СЛУЧАЙ НА БЕЗСИМПТОМЕН КАРЦИНОМ НА АПЕНДИКСА С МЕТАСТАЗИ В ЯЙЧНИКА

Г. Чакалова¹, Е. Ангелова²

¹Клиника по гинекология,

²Клиника по хирургия, УСБАЛО

CASE OF ASYMPTOMATIC CANCER OF THE APPENDIX WITH METASTASIS IN THE OVARY

G. Chakalova¹, E. Angelova²

Clinic of Gynecology¹, Clinic of surgery², USBALO

Резюме

Ракът на апендикса е изключително рядко заболяване с висок процент метастази в яйчника и рядко се диагностицира предоперативно. Представен е случай на 62-годишна жена с оплаквания за незадържане на урината и пролапс на матката. Постъпила е в Клиниката по гинекология на УСБАЛО за оперативно лечение. Интраоперативно е установен рак на апендикса с мукоцеле и имплантационни метастази в двата яйчника. След радикалното оперативно лечение е препоръчана химиотерапия.

Ключови думи: рак на апендикса, метастази в яйчника.

Summary

Cancer of the appendix is an extremely rare disease with a high rate of ovarian metastases and is rarely diagnosed preoperatively. A case of a 62-year-old woman with complaints of non-retention of urine and uterine prolapse admitted for surgical treatment to the gynecology clinic at USBALO was presented. Appendix cancer with mucocelle and implantation metastases in both ovaries were identified intraoperatively. Chemotherapy is recommended after radical surgery.

Key words: appendix cancer, ovarian metastases.

Адрес за кореспонденция:

проф. Галина Чакалова,

София – 1756, ул. „Пловдивско поле“ №6

e-mail: galiacha@abv.bg

Увод

Ракът на апендикса е изключително рядко заболяване. По последни данни на БНРР през 2015 година новозаболели са 11 човека, от които 8 мъже и 3 жени (1). Според хистологичната класификация на СЗО ракът на апендикса бива аденокарцином (муцинозен аденокарцином, карцином с клетки пръстен с камък, дребноклетъчен карцином и недиференциран карцином), невроендокринните тумори (NETs) – карциноид (добре диференцирана ендокринна неоплазма – С-клетъчен, образуваща серотонин, L-клетъчен, подобен на глюкагон пептид и PP / PYY произвеждащ тумор, друг тубуларен карциноид и муцинозен карциноид) и смесен карциноид – аденокарцином (2). Единични са съобщенията за метастази в яйчника от рак на апендикса. При метастази в яйчника от негинекологично първично огнище в 66,1% метастазите са двустранни, в 33,9% – едностранни. Метастатичните лезии в яйчника обикновено се

наблюдават от първичен карцином на дебелото черво, апендикса и гърдата. Механизмът на метастазите е по хематогенен път, за разлика от този през серозата. В серия от 59 болни средната възраст е била 55 години (от 27 до 78). Първичен рак на дебелото черво е идентифициран при 19 (32,2%) случая; апендикс – 12 (20,3%); гърда – 5 (8,4%); тънките черва и стомаха – в 4 (6,8%), панкреас – в 3 (5,1%), докато жлъчния мехур и пикочния мехур – по 1 (1,7%) случай, а тумори с неизвестно първично огнище – в 10 (18,5%) от случаите (3).

Ronnett VM et al. (4) са публикували серия от 20 болни с метастази в яйчника от рак на апендикса, като най-често е наблюдавана туморна формация в таза. Установени са 4 морфологични вида рак на апендикса, като преобладава карциномът с клетки с пръстен с камък (14 случая), смесен карцином с клетки с пръстен с камък и чревен тип (два

случая), чревен тип (два случая) и типичен колоректален тип (два случая). Туморите на яйчника са били двустранни в 16 случая. Приблизително 50% от туморите са положителни за цитокератин 7 (СК 7) и всички са положителни за цитокератин 20 (СК 20). По литературни данни карциноидът на апендикса при жени има висока честота (32%) на метастази на яйчниците (5), а при перитонеална карциноматоза от колоректалния карцином или рак на апендикса в 52% от случаите са установени метастази в яйчника (6). Според други автори в литературата са описани по-малко от 40 случая на метастатичен тумор на яйчника от първичен рак на апендикса, като една трета от тях са окултни. При описанието на апендикса няма данни за злокачествена промяна в лигавицата, но са установени туморните клетки в основната строма с формиране на мукоцеле (7). Първичното злокачествено заболяване на апендикса е рядко състояние, което може да имитира рак на яйчниците в късен стадий и рядко се диагностицира предоперативно (8).

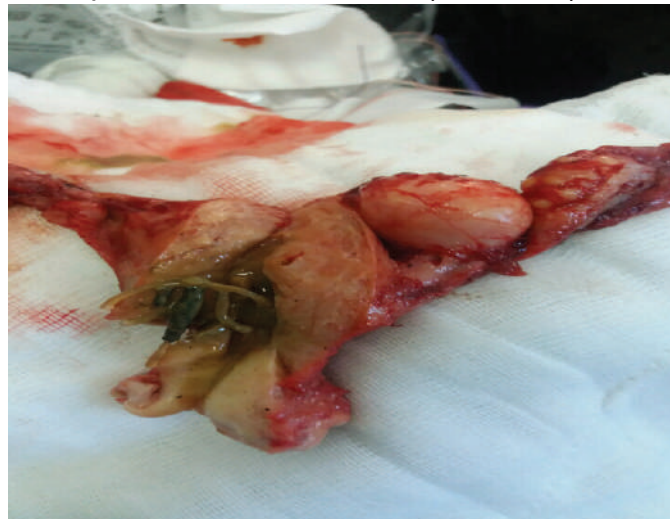
Представяне на случай

Жена на 62 години с оплаквания за незадържане на урината и пролапс на матката постъпва в Клиниката по гинекология на УС-БАЛО за оперативно лечение. При гинекологичния преглед се установява: ВПО – б.о. с пролапс на матката при репозиция на матката, влагалището е свободно. Маточната шийка е гладка. Матката е леко уголемена. Аднекси вляво – б.о., вдясно – неясна формация с мека консистенция и променяща размера си при палпация. Параклиничните изследвания са в норма. На 23.10. 2019 година болната беше лапаротомизирана. Ин ситу: матката е леко уголемена с миомен възел към левия рог с диаметър 3 см. Аднекси – видимо неизменени. Зад матката и десните



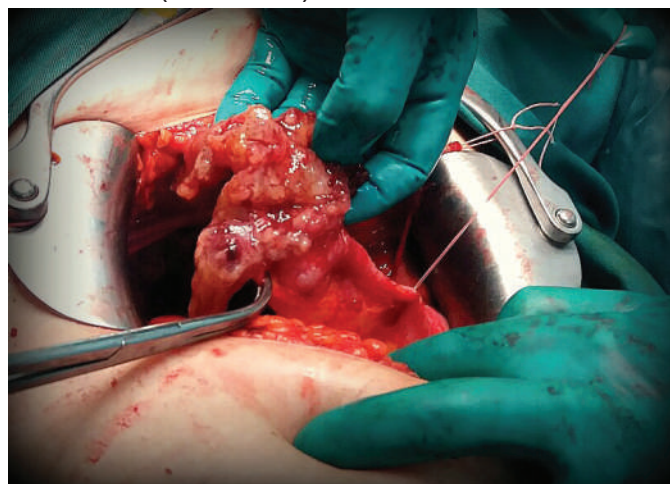
Снимка 1. Муцинозно съдържимо от апекса на апендикса

аднекси се установи кистоподобна формация без капсула и с неясни граници, с муцинозно съдържимо, което се изгреба (снимка 1). Установи се, че формацията е свързана с апекса на апендикса. Направи се тотална хистеректомия с аднексите (снимка 2).



Снимка 2. Матка със спирала в нея и аднекси

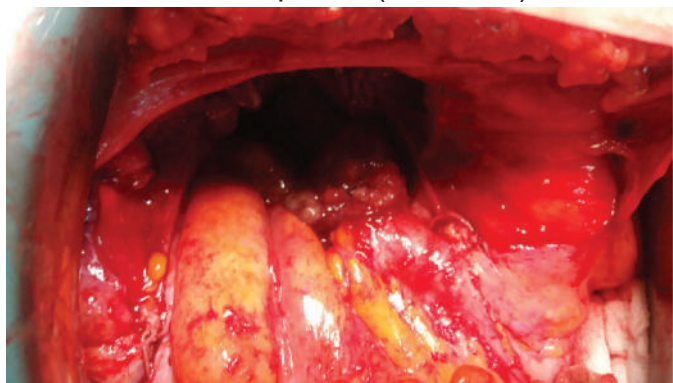
Мукозното съдържимо се изпрати за цитологично изследване и резултатът показва наличието на серозен гноен ексудат с много мезотелни клетки с дистрофични промени. Беше извикан хирург, който направи апендектомия (снимка 3).



Снимка 3. Апендикс с туморна формация на върха и лигиран в основата

Апендиксът беше изпратен за спешно хистологично изследване и полученият резултат показва наличието на мукоцеле с резекционна линия с нормален хистологичен строеж. Поради макроскопски промени на

перитонеума в Дъгласовото пространство същият беше отстранен (снимка 4).



Снимка 4. Перитонеум в Дъгласовото пространство след хистеректомия с аднексите

Постави се коремен дрен и коремната стена се затвори послойно. Следоперативният период протече гладко под антибиотична и антикоагулантна профилактика. Траен хистологичен резултат 19/23111-20/24.10.2019 г. – апендикс с наличието на муцинозен карцином (G3), инфилтриращ цялата дебелина на стената. Резекционна линия без инфилтрация. Маточна шийка – хроничен цервицит. Маточно тяло – аденомиоза и субсерозен миомен възел. Десен и ляв яйчник – импланти от муцинозен карцином по серозата. Тръби – б.о. Перитонеум от Дъгласовото пространство – импланти от муцинозен карцином. IXX – 23123 – EMA (+) Calretinin (–).

Болната беше стадирана като T4bNxM0. На следоперативен онкологичен комитет № 22694 от 11. 11. 2019 г. пациентката беше решена, че подлежи на химиотерапия по схема КСЕЛОКС.

Дискусия

Представеният случай представлява интерес поради липсата на оплаквания, свързани с авансирания туморен процес на апендикса, и случайното му откриване при оперативно лечение на друго заболяване. При пациенти с авансирал рак на апендикса или на колон-ректум с инфилтрация на перитонеума е установено, че в 54,7% е имало ангажиране на яйчниците, като окултно зло-

качествено заболяване е налице при 17% от болните (9). Метастазите в яйчниците по-често са двустранни и големи (от 4,5 до 24,0 см), а микроскопски във всички случаи присъства трансмурална инвазия. Клинико-патологичните особености на тези тумори трябва да бъдат определяни като метастатични апендикулярни аденокарциноми и се квалифицират като тумори на Крукенберг (10). При анализ на първичния тумор при болни с метастази в яйчника е установено, че най-често е рак на колона – 33,2 %, следван от рак на ендометриума – 17,1 %, рак на млечната жлеза – 14,3 %, рак на апендикса – 7,3 % и рак на стомаха – 4,5 %. Най-често метастазите са двустранни – 46,3 %, в десния яйчник са в 26,7 %, а в левия – в 19,8 %. И ако при колоректалния карцином двустранните метастази са в 40,2 %, то при рак на млечната жлеза са в 63,9 %, при рак на стомаха са в 62,9 %, а при рак на апендикса са в 58,9 % от случаите (11). При едностранна метастаза в яйчника от рак на апендикса в 71,6% от случаите метастазата е в десния яйчник (12).

Както е видно и от представеният случай, не е рядко метастазирането в яйчниците, като и при нашата болна то е било окултното с ангажиране и на двата яйчника и с формирането на мукоцеле на апендикса. При перитонеални метастази от рак на апендикса преживяемостта е различна при различните хистологични видове. Така 3- и 5-годишната преживяемост при муцинозен аденокарцином на апендикса е 51% и 38% съответно, при карцином с клетки пръстен с камък е 30% и 22 % съответно, а при аденокарциноида е 26% и 15% съответно. Средната продължителност на живот е 45,4 месеца при първия вид тумор, 18,9 месеца при втория вид и 26,8 при третия вид рак на апендикса, а обемът на циторедукцията не повлиява съществено преживяемостта (13). При метастази в яйчника от рак на апендикса прогнозата е лоша и средната преживяемост е 19 месеца, а 1-годишната и 2-годишната преживяемост са съответно 63% и 34% (10).

Книгопис

1. Валерианова З., Атанасов Т., Вуков М. (редактори). Заболяемост от рак в България, 2014 и 2015. Български национален раков регистър. София, 2017
2. WHO histological classification of tumours of the appendix. IARC Press Lyon, 2000. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/whostomach.pdf>
3. Moore RG et al. Incidence of metastasis to the ovaries from nongenital tract primary tumors. *Gynecol Oncol.* 2004 Apr;93 (1):87-91.
4. Ronnett BM et al. The morphologic spectrum of ovarian metastases of appendiceal adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohisto-chemical analysis of tumors often misinterpreted as primary ovarian tumors or metastatic tumors from other gastrointestinal sites. *Am J Surg Pathol.* 1997 Oct;21(10):1144-55.
5. Chen KT. Appendiceal adenocarcinoid with ovarian metastasis. *Gynecol Oncol.* 1990 Aug;38(2):286-8.
6. D. Evers, V. Verwaal. Indication for oophorectomy during cytoreduction for intraperitoneal metastatic spread of colorectal or appendiceal origin. *British Journal of Surgery.* 2011, 98(2):287–292.
7. Mandai M et al. Krukenberg tumor from an occult appendiceal adenocarcinoid: a case report and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Jul;97(1):90-5.
8. McBroom JW et al. Primary appendiceal malignancy mimicking advanced stage ovarian carcinoma: a case series. *Gynecol Oncol.* 2000 Sep;78 (3 Pt 1) :388-90.
9. Mehta AM et al. Risk of Ovarian Involvement in Advanced Colorectal or Appendiceal Tumors Involving the Peritoneum. *Dis Colon Rectum.* 2017 Jul;60(7):691-696. doi: 10.1097/DCR.0000000000000791.
10. Hristov AC et al. Ovarian metastases of appendiceal tumors with goblet cell carcinoidlike and signet ring cell patterns: a report of 30 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007 Oct;31 (10):1502-11.
11. Jolien Brul et al. A national population-based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary. *Virchows Archiv.* 2015, 467, 1, 79–86.
12. Michiel Simons et al. The origin of metastatic ovarian tumors: A national population-based analysis. 106th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; 2015 Apr 18-22; Philadelphia, PA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2015;75 (15 Suppl): Abstract nr 3716. doi:10.1158/1538-7445.AM2015-3716
13. Chukwuemeka Ihemelandu, Paul H. Sugarbaker. Clinicopathologic and Prognostic Features in Patients with Peritoneal Metastasis from Mucinous Adenocarcinoma, Adenocarcinoma with Signet Ring Cells, and Adenocarcinoid of the Appendix Treated with Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology.* 2016, 23, 5, 1474–1480.

ПУБЛИКУВАТ СЕ САМО МАТЕРИАЛИ НА РЕДОВНИ АБОНАТИ НА СПИСАНИЕ
„ОНКОЛОГИЯ“

Редколегията на списание „Онкология“ умолява авторите да спазват следните технически изисквания, с което ще се ускори и улесни значително издаването:

1. Ръкописите се представят в два идентични екземпляра, написани на стандартни машинописни страници (до 30 реда, 60 – 66 знака на ред) на качествена хартия с размер А4. Краткото информативно заглавие се пише с главни букви, като над него се оставят празни пет реда. Имената на авторите се пишат под заглавието с малки букви в следния ред: инициалите на първите две имена, пълно фамилно име, място на работа. Когато авторите работят на различни места, те се означават с цифри след фамилното име и със същите цифри на местоработата. Материалите се предоставят задължително и на дискета (вж. по-долу). Всички ръкописи трябва да завършват с имената, пълния пощенски адрес, телефон и по възможност електронна поща на отговорния автор за кореспонденция.

2. Оригинални статии: трябва да съдържат научен принос(и) и да имат обем до 7 страници, включващи таблиците и илюстрациите, литературните източници (до 20 на брой) и резюметата. Те се структурират така: кратък увод, материали и методи, резултати, обсъждане, заключение и изводи, библиография, резюмета на български и английски език, ключови думи на двата езика.

3. Обзори: трябва да са посветени на най-модерни проблеми на онкологията или да са означени като учебно-пропедевтични (за млади и специализиращи онколози), да имат обем до 15 страници, включващи таблиците и илюстрациите, литературните източници (до 50 на брой) и резюмета на български и английски език, ключови думи на двата езика.

4. Клинични случаи: посветени на описание на клинични случаи със специален интерес и да не надхвърлят 5 страници, до 3 фигури, до 20 литературни източника и резюмета на български и английски език, ключови думи на двата езика.

5. Писма и коментари: посветени на публикувани резултати от научни изследвания, на резюмета от различни форуми по онкология и да съдържат собствено мнение и оценка, с обем до 2 страници, без фигури и до 5 литературни източника, без резюмета.

6. Резюметата на български и английски език: трябва да съдържат до 250 думи и до шест информативни ключови думи, подредени по азбучен ред, подходящи за индексирание. Те трябва да са структурирани така: заглавие, автори, цел на изследванията, материал и методи, резултати и заключение.

7. Библиографията се дава на отделна страница, авторите се цитират в текста с номер в скоби по реда на срещането им в текста и се подреждат в списъка също по реда на срещането им. Всеки източник е на нов ред, пълно цитиране по стандарта на Index Medicus. Не трябва да се цитират литературни източници, които са под печат, непубликувани данни или лични съобщения. За цитирани статии в периодични списания се дава фамилното име и инициалите на първия автор, инициалите и фамилното име на останалите автори (ако са до трима автори включително, се изписват всичките, ако са над трима, се изписва само първият автор с et al.), пълното заглавие, списанието, съкратено по Index Medicus, година на публикуване, том, страници (първа и последна).

За цитирани книги: автор(и) по същия начин като при списанията, заглавие на книгата, редактор(и), място на издаване, издателство, година, страници (първа и последна).

8. Илюстративният материал (диаграми, фигури, формули, черно-бели снимки 9x12) се представя на отделни листове с кратки заглавия, минимален обяснителен текст или легенда на български език. Те трябва да бъдат максимално контрастни, годни за непосредствено полиграфско възпроизвеждане. На гърба на всеки лист

се записва с молив името на автора, заглавието на статията и ако е необходимо, се означава със стрелка „горе“ и „долу“. В лявото бяло поле се означава желаното място за поместване на всяка илюстрация. Таблиците се дават или в текста, или на отделен лист, като се спазват изискванията за илюстрациите.

9. Електронен ръкопис: предоставянето на текста на дискета е задължително. Използват се стандартни дискети от 3,5“, във всяка версия на Word дискетата трябва да има етикет с името на автора(ите), заглавието на статията, името на файла и версията на Word.

10. Материалите се рецензират от членовете на редколегията на сп. „Онкология“, а при необходимост – и от поканени рецензенти. Статиите с повече от един автор следва да бъдат подписани върху хартиения вариант от всички членове на авторския колектив.

Отпечатаните материали отразяват възгледите на техните автори, а не задължително на редколегията. Всички ръкописи се изпращат с препоръчана поща на адрес: 1715 – София, ул. „Пловдивско поле“ №6, проф. д-р Галина Чакалова – д.м., секретар на списание „Онкология“, или на електронен адрес galiacha@abv.bg.

АБОНАМЕНТЕН ТАЛОН ЗА СПИСАНИЕ „ОНКОЛОГИЯ“ 2020 г.

УСБАЛО – ЕАД, София – 1756, ул. „Пловдивско поле“ №6

Независимо от датата на абонамента – получавате всички броеве от началото на годината!

Бих желал(а) да получавам списание „Онкология“

имена на абоната:

адрес: пощенски код:

Към настоящия талон приложете копие от банков превод на стойност 30 лв., платени по сметка: Банка: ЦКБ АД

Банкова сметка: BG19 CECB 9790 10F7 2327 00

BIC на банката: CECBBGSF

И ИЗПРАТЕТЕ НА АДРЕС: УСБАЛО – ЕАД, 1756 – София, ул. „Пловдивско поле“ № 6, БИБЛИОТЕКАТА, г. с. Атанасова

За въпроси, свързани с абонамента и получаване на списанията, се обръщайте към г. с. Атанасова, тел. 02-8076-223