



# УЧЕБНА КНИГА

текстове за продължаващо  
медицинско обучение

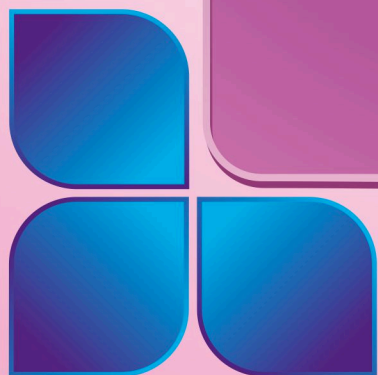
# 2013

## КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА



НАУЧНА ПРОГРАМА  
**ЧЕТВЪРТА**  
НАЦИОНАЛНА  
КОНФЕРЕНЦИЯ

10–12 октомври 2013, Варна





Boehringer  
Ingelheim



**MERCK**

*Be well*

AstraZeneca 



  
**Actavis**

***Baxter***

**КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ  
ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА**

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ





# УЧЕБНА КНИГА 2013

## КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

ТЕКСТОВЕ ЗА ПРОДЪЛЖАВАЩО  
МЕДИЦИНСКО ОБУЧЕНИЕ

*Под редакцията на  
доц. д-р Димитър КАЛЕВ, д.м.*



АРТ ТРЕЙСЪР

Варна, 2013

**БЪЛГАРСКО  
ОНКОЛОГИЧНО  
ДРУЖЕСТВО**



**МЕДИЦИНСКИ  
УНИВЕРСИТЕТ  
ВАРНА**



**УМБАЛ  
"СВ. МАРИНА"  
ВАРНА**

*МОРЕ 2013 благодари на Novartis, Roche, GSK  
за подкрепата в издаването на тази учебна книга*

© Анелия Клисарова, Анелия Хубенова, Ася Консулова, Атанас Петков, Борислав Чаушев, Валентин Иванов, Вероника Иванова, Веселина Първанова, Галина Кирова, Галина Куртева, Добринка Баева, Драга Тончева, Евгения Адърска, Иван Гаврилов, Иван Гаврилов, Иво Гергов, Ирена Костадинова, Ирина Трифонова, Костадин Георгиев, Красимир Койнов, Кристина Павлова, Лена Маринова, Милка Георгиева, Надя Димитрова, Петя Василева, Савелина Поповска, Светлана Ганчева, Светлана Христова, Силвия Шопова, Татяна Хаджиева, Ташко Делийски, Теофил Седлоев, Яна Кашилска – автори, 2013

© Димитър Калев – съставител и редактор, 2013

© АРТ ТРЕЙСЪР – издател, 2013

ISBN 978-619-7094-04-6

[www.more-conference.com](http://www.more-conference.com) – официален сайт на МОРЕ 2013

## ВЪВЕДЕНИЕ

Тази книга е органична част от работата на Националния експертен борд за поведение при карцином на гърда, *МОРЕ 2013*. Замислена е като сборник от статии в стил *State of the Art*. Главната ѝ цел е да достигне до българските лекари, практикуващи онкология и да послужи за тяхното продължаващо медицинско обучение (Continuing Medical Education).

Съдържанието на Учебната книга включва деветнадесет статии върху скрининг, диагностика, стадиране и лечение на пациенти с карцином на гърда. Всички авторски текстове провеждат и налагат определен стил на онкологично мислене – медицина, основана на доказателства, с прецизно дефинирани степени на препоръчителност.

Съдържанието на статиите може да изглежда елитарно и академично, неприложимо в специфичните условия на българската онкология. Идеалният модел пред локалните възможности, експертното становище пред финансово-политическата конюнктура – това е кредо на авторите в тази книга. Освен образователна, текстовете притежават и възпитателна функция – да вложат в социалното съзнание и в организацията на здравеопазване респект към лидерската роля на националните експерти по онкология.

Учебната книга на Четвъртата национална конференция *МОРЕ 2013* е работена и се публикува паралелно с *Националното ръководство за клинично поведение при карцином на гърда* и в известен смисъл обогатява неговото съдържание. И двата документа добавят към българската клинична онкология неща, които читателят може да приложи и провери в ежедневната клинична практика.

доц. д-р Димитър Калев  
*Председател на Организационен комитет МОРЕ 2013*





# СЪДЪРЖАНИЕ

## СКРИНИНГ И ДИАГНОСТИКА НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*д-р Иво Гергов*

9

## СЪВРЕМЕННИ СТАНДАРТИ ЗА ОЦЕНКА И ТРЕТИРАНЕ НА ФАМИЛНИ ПРЕДИСПОЗИЦИИ КЪМ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА И ЯЙЧНИК

*проф. д-р Драга Тончева, дбн  
проф. д-р Иван Гаврилов, дм*

23

## КАК СЕ ИЗПОЛЗВАТ МУЛТИГЕННИ СИГНАТУРИ В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

*Милка Георгиева, дмб*

33

## МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ ЗА СКРИНИНГ И ДИАГНОЗА НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*д-р Валентин Иванов  
доц. д-р Галина Кирова, дм*

45

## СТАДИРАНЕ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА И ОЦЕНКА НА ТЕРАПЕВТИЧЕН ОТГОВОР ЧРЕЗ ПОЗИТРОНОМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ С КОМПЮТЪР- ТОМОГРАФИЯ

*проф. д-р Ирена Костадинова, дмн  
проф. д-р Анелия Клисарова, дмн  
д-р Борислав Чаушев, дм*

55

## ПРЕДИКТИВНИ ПАРАДИГМИ В ПАТОЛОГИЧНОТО СУБТИПИЗИРАНЕ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*доц. д-р Савелина Поповска, дм  
проф. д-р Светлана Христова, дм*

65

## АКСИЛАРНО ЛИМФНО СТАДИРАНЕ ПРИ ХИРУРГИЯ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*д-р Теофил Седлоев  
проф. д-р Иван Гаврилов, дм*

79

## ОНКОПЛАСТИЧЕН ПОДХОД ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*проф. д-р Ташко Делийски, дмн*

91

## ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ОПЕРАЦИЯ, ЗАПАЗВАЩА ГЪРДА – ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ И СОБСТВЕН ОПИТ

*проф. д-р Лена Маринова, дмн*

97

## ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕКОНСТРУКЦИЯ НА ГЪРДА СЛЕД МАСТЕКТОМИЯ

*проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн*

105

## ИЗБОР НА ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*проф. д-р Веселина Първанова, д.м.*

119



---

# **СКРИНИНГ И ДИАГНОСТИКА НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА**

---

**Д-р Иво Гергов**

Отделение по образна диагностика, СБАЛО – София



# СКРИНИНГ И ДИАГНОСТИКА НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*д-р Иво Гергов*

Отделение по образна диагностика, СБАЛО – София

## ОБЗОР

Националният скрининг на карцином на гърда (КГ) е доказана в света организирана система за ефикасна борба с най-честата сред жените онкологична болест. Карциномът на гърда е един от малкото тумори, при който чрез активно търсене могат да бъдат открити клинично неприявени форми. Откриването на ранни стадии води до ефективно лечение и намаляване на смъртността. Себестойността на лечението в начални стадии е несравнимо по-ниска в сравнение с тази на напреднали стадии, при които се налага скъпоструващо медикаментозно лечение на далечни метастази. Скринингът за КГ е с доказана икономическа ефективност и социална значимост.

Цел на статията е да представи принципите и целите на организирания национален (популационен) скрининг за КГ, чрез което да разграничи понятията *скрининг* и *профилактика* и да обобщи методите за диагностика.

## Увод

Онкологичните болести са основна причина за смърт след сърдечно-съдовите. Общеизвестен факт е, че ефективното лечение и намаляването на смъртността от онкологични болести зависи от ранното им диагностициране.

Скринингът е система от последователни дейности за по-ранно откриване с крайна цел намаляване на смъртността от онкологични болести. Съгласно дефиницията на Американската комисия по хронични болести от 1957 г. скринингът е „предполагаемо откриване на неприявена болест чрез тестове и процедури, които могат да се приложат бързо”.<sup>1</sup> Дефиницията е доразвита

през 2000 г. като „услуга от сферата на общественото здравеопазване, с която на лица от определена група от населението, без да се счита, че са с конкретен риск за определена болест, се задават въпроси или се предлага тест, за да се определят онези, които са с по-голяма вероятност да заболели”.<sup>2</sup> Независимо от различните формулировки, скринингът представлява активно търсене на обществено значима болест при безсимптомни лица от конкретна възрастова група.

За да подлежи една онкологична болест на скрининг, тя трябва да отговаря на следните критерии: (i) да води до висока болестност и смъртност; (ii) в ранни стадии да подлежи на ефективно лечение, намаляващо смъртността; (iii) да съществува из-

следване (скринингова процедура), което да е сигурно, с ниска цена и да се възприема от населението.

Карциномът на гърда е една от малкото онкологични болести, подходящи за скрининг и е най-разпространената онкологична болест сред жените. Годишната болестност в страните от Европейски съюз достига 108.8/100 000, в Европа – 94.2/100 000, а в България – 76.3/100 000. Смъртността в Европейски съюз е 22.4/100 000, в Европа – 23.1/100000, а в България – 24.1/100 000).<sup>3-5</sup>

По последни данни на Националния раков регистър през 2010 година новооткритите случаи в България са 3655 жени, което се равнява на 25% от всички новодиагностицирани онкологични болести. Смъртните случаи през 2010 година са 1106.<sup>4</sup> Диагностицирането на болестта в ранни стадии е гаранция за успешно лечение и чувствително намаляване на смъртността.

## Диагностични процедури за гърда

Началните форми на КГ могат да се открият чрез следните диагностични процедури: самоизследване, клиничен преглед и образни изследвания (ултразвуков преглед и мамография).

**Самоизследване.** То трябва да се прави веднъж месечно, в безболков период на менструалния цикъл - чрез умерен натиск с върха на пръстите без да се защипва тъканта. Търси се отграничена плътна зона, различна от нормалната паренхимна структура. Всяка жена на възраст над 20 години трябва да бъде обучена сама да преглежда гърдите си. Повечето жени се страхуват сами да вършат това, като основен проблем е преодоляването на психологическата бариера.

**Клиничен преглед.** Той е първият контакт, който се извършва от медицински спе-

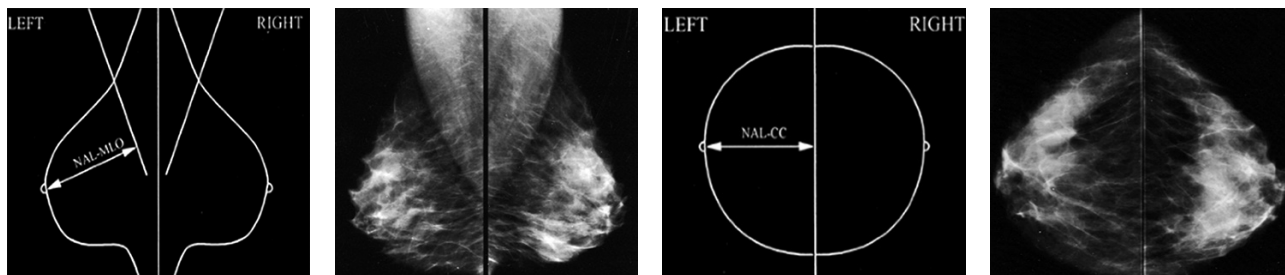
циалист при потърсена лекарска помощ или при профилактичен преглед. Техниката му трябва задължително да се владее от личния лекар. Гинекологът е лекарят, който всяка жена посещава и прегледът на гърдите е неизменна част от професионалните му задължения. Насочването към хирург - специалист в лечението на болести на гърда (мамолог), често е следваща стъпка в диагностичния процес. Клиничният преглед е част и от комплекса от изследвания, които извършва образният диагностик. Въпреки своята важност, клиничният преглед трябва да е само ориентируващ и е необходимо винаги да бъде последван от образно изследване (мамография или ултразвук – според типа гърда), защото в повечето случаи ранните форми на КГ са непалпируеми. Преобладаването на клиничния преглед води до забавяне на диагнозата и пропускане на начални форми.

### **Ултразвукова диагностика на гърда.**

Тя е водещ образен метод при жени с паренхимни гърди. Във възрастовата група до 40 години тя обикновено е първият метод на изследване, но приложението ѝ не е възрастово определено, а зависи от типа гърда. Използва се при жени от всяка възраст, при които гърдите са с висока мамографска рентгенова плътност и рентгеновият метод е недостатъчен. Ултразвуковият метод е разпространен и финансово достъпен.

За ултразвукова диагностика на гърди се използват линейарни трансдюсери с честота от 7.5 mHz. Съвременните ултразвукови апарати са с плаваща честота от 7.5 mHz до 15 mHz. Ясно и категорично се изобразяват отделните анатомични структури на гърдата; отличават се течни от солидни лезии. Диференцират се малигнени от бенигнени лезии. Основни белези за малигненост са: хипоехогенна лезия с нехомогенна структура, лобулирани, неравни, инвазивни очертания. Бенигнените формации се отличават с хомогенна структура, резки и гладки кон-

## СКРИНИНГ И ДИАГНОСТИКА НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА



Фигура 1. Схематично представяне и примери на правилно позициониране

тури, еднородна хипоехогенна зърнистост за солидните и анехогенна характеристика за течните.<sup>6,7</sup> Чрез съвременни ултразвукови апарати могат да се визуализират и категоризират като бенигнени или малигнени лезии с размери от 5-7 mm. Използването на *Doppler*-ехография дава допълнителни диагностични възможности: при малигнени лезии се отчита положителен *Doppler*-сигнал. Съществена роля при стадиране на КГ има изобразяването на лимфни възли в аксила. Овалните хипоехогенни лимфни възли с интензивен *Doppler*-сигнал дават основание да се постави диагноза за метастатично ангажиране, докато при маммография тази констатация е с по-ниска степен на достоверност.<sup>6,8,9</sup>

Под ултразвуков контрол се провеждат диагностични и терапевтични манипулации. Тънкоиглената аспирационна или неаспираторна биопсия с насочване чрез ултразвук позволява цитологична диагностика на непалпиращи се микролезии. Биопсията с режеща игла (*trucut*) с водач на трансдюсера предоставя възможност за хистологична диагноза. Използва се както при неголеми лезии в дълбочина (без клинична изява за предоперативна диагностика), така и при напреднали стадии на КГ за определяне на хистологичен тип, необходим за провеждане на неoadювантна химиотерапия.<sup>10</sup>

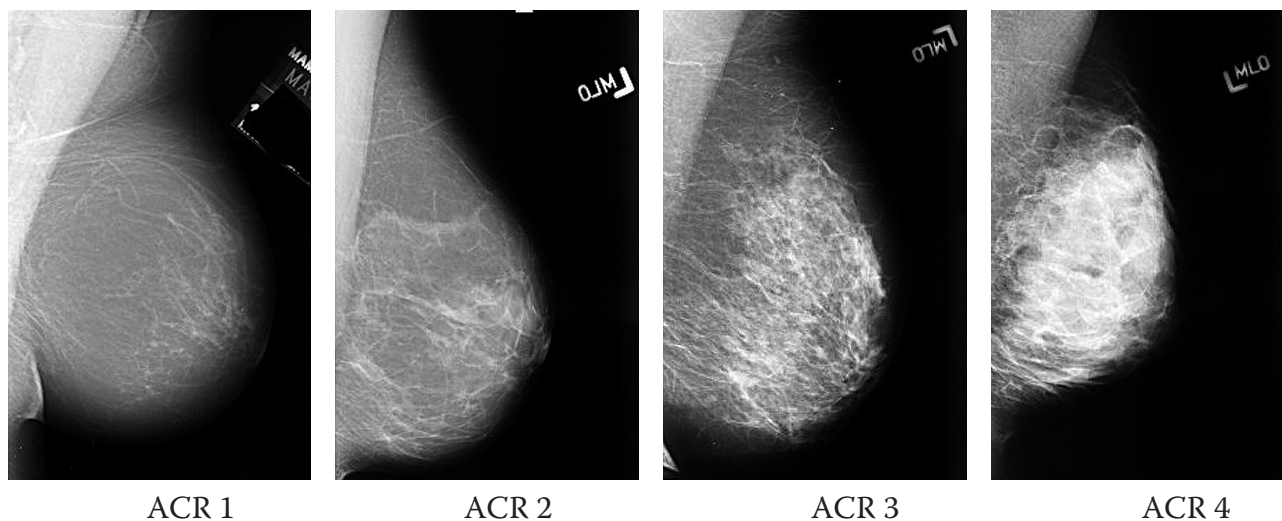
Еластографията е надграждане на стандартната ултразвукова диагностика чрез отчитане на разлики в еластичността на отделни лезии, изобразявайки ги в цвет-

на скала и позволявайки количествено измерване. Целта е по-прецизно диференциране на малигнени от бенигнени формации и по-точно определяне на локална малигнена инфилтрация (външни очертания на туморното ядро).<sup>11</sup>

**Маммография.** Тя е рентгенов метод, при който чрез ниско лъчево натоварване се изобразяват структурите на гърдата. Той е най-разпространеният и единственият сертифициран метод за скрининг на КГ. Осъществява се на специални маммографски рентгенови апарати, отговарящи на действащите нормативни наредби. Използват се две стандартни проекции – медиолатерална коса и краниокаудална. Правилно позициониране на гърдата е първото задължително условие за точна диагноза. Медиолатералната коса проекция обхваща цялата гърда – от пекторалния мускул до зърното и долния инфрамамарен ъгъл. Пекторалният мускул е в горната част на образа под ъгъл от около 20 градуса (Фиг. 1).

При краниокаудалната проекция трябва да се виждат двата странични контура (медиален и латерален) и по възможност в дълбочина да е заснета част от пекторалния мускул. И при двете проекции зърното трябва е в пълен профил извън тъканта на гърдата. Образите на лява и дясна гърда трябва да са в пълна симетрия.

Достатъчна компресия е второто задължително условие за качествен образ. Чрез компресията се намалява дебелината на гърдата, разделят се отделните структури



Фигура 2. Примери за плътност по ACR (1-4).

и се ограничава наслагването им. Намалява се разсеяното лъчение и се подобрява контраста на образа; редуцира се радиационната доза.

Паренхимната плътност е важен лимитиращ фактор за надеждност на мамографското изследване. Като самостоятелно изследване, мамографията има висока специфичност при инволютивни гърди и при гърди с ниска паренхимна плътност. Американският колеж по рентгенология (ACR) разделя плътността на паренхима при мамографии на четири: (1) плътност до 25%; (2) плътност до 50%; (3) плътност до 75% и (4) плътност над 75% (Фиг. 2). Чрез мамография е възможно откриване на малки начални форми под и около 10 mm при по-напреднала инволюция на паренхима – ACR плътност 1 и 2.

Приблизителна възрастова граница за начално мамографско изследване е 40-45 години. При голям процент от тях (дори до 50-годишна възраст) паренхимната плътност е висока и не е възможно поставяне на категорична мамографска диагноза. Рентгеновата плътност компрометира високата специфичност на мамографията. Докато при инволютивни гърди чувствителността е над 80%, при паренхимни гърди тя спада

до 30%.<sup>12</sup> В повечето страни от Европейския съюз е възприета възрастова група от 50-69 години; при нея мамографската плътност е ниска – ACR 1 и 2 при по-голям процент жени. Мамографията е достатъчна като самостоятелно изследване и честотата на откриване на КГ е по-висока. По данни на рандомизирани клинични проучвания мамографският скрининг за тази възрастова група снижава смъртността от КГ с 15-20% в сравнение с жени, невключени в скринингови програми. Започване на скрининг на всеки две години при жени от 40- или 45-годишна възраст, при които процентно плътността е по-висока (ACR 3 и 4), затруднява категоричната мамографска интерпретация, налага допълнителни изследвания, намалява чувствителността на метода, увеличава броя на „интервал-карциномите“.<sup>13, 14-16</sup>

**Мамографски белези за малигненост.** Това са лезии с висока рентгенова плътност, спикүловидни очертания, стромна реакция, лобулирани неравни и нехомогенни очертания без стромна реакция. Групираните микрокалцификати са изява на начален интрадуктален карцином и се диагностицират само чрез мамография.<sup>13, 14, 17</sup>

**Мамографски апарати.** Най-често срещаните у нас устройства използват ут-



## СКРИНИНГ И ДИАГНОСТИКА НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

върдена филм-фолийна високочувствителна комбинация чрез специфично настроени проявителни машини. Техни предимства са ниската цена и масовото разпространение. Качествен скок в мамографската диагностика се постигна с разработването и внедряването на дигитализирани устройства. Дигитализирането е два вида: (i) превръщане на аналогов образ в цифров чрез CR-касети и лазерна камера и (ii) директно заснемане на образа чрез цифров детектор. Разчитането на образите се извършва на специални високочестотни екрани. Предимствата на цифровата мамография са висока разделителна способност, възможност за обработка на образа и измервания в реално време, лесно съхранение в архивиращи системи и сравнение с предходни изследвания, бърз и лесен пренос на информация.<sup>18, 19</sup>

Надградените на базата на дигиталните мамографски апарати приставки за стереотактична биопсия дават ново измерение в образната диагностика – не само интерпретация на образ, но и възможност за получаване на морфологичен материал за изследване. Обект са микролезии с размери от няколко милиметра и групирани микрокалцификати с цел откриване на начални форми на КГ.<sup>20, 21</sup>

В помощ на рентгенолога са разработени компютърни програми за диагностика на гърда – компютър-асистирана детекция (CAD). Те подпомагат разчитания чрез насочване на вниманието му към suspectни зони и алтернативно мнение.<sup>14, 15</sup>

Основният недостатък на мамографията (интерпретация на обемен обект в двуизмерен образ с наслагане на тъкани и заличаване на граници на лезии) се избягва с последните нововъведения в дигиталната мамографска диагностика – дигитална томосинтеза – 3D мамография (Digital Breast Tomosynthesis, DBT). При тази система рентгеновата тръба се движи по траектория на

арка, заснемайки нискодозови изображения, които след това се реконструират в серии. Елиминирането на паренхимните високоплътностни засенчвания правят отчетливи лезии, невидими на двуизмерна мамография. Лъчевото натоварване е съпоставимо с две стандартни проекции поради използване на селенов детектор с високоефективност на рецептора.<sup>12, 16</sup>

**Магнитнорезонансна томография (МРТ).** Мястото на метода в скрининга на КГ все още се дооценява. В държави с дългогодишен опит се препоръчва при жени с висок риск от възникване: жени с *BRCA*-мутации, родственички от първа линия на жени с *BRCA*-мутации, торакално лъчелечение между 10- и 30-годишна възраст, лобуларен карцином *in situ* или атипична лобуларна хиперплазия, атипична дуктална хиперплазия, хетерогенна или изключително висока мамографска плътност, анамнеза за КГ, вкл. дуктален карцином *in situ*, синдром на *Li-Fraumeni* и родственици, синдром на *Cowden* и *Bannayan-Riley-Ruvalcaba* и родственици.<sup>10, 11</sup> Необходимо е изработване на отделен протокол и включващи критерии за прецизиране на контингента жени за скрининг поради високата себестойност на изследването.

### Описание на образни находки в гърда

Американският колеж по рентгенология (ACR), Националният институт по карциномите (NCI), Центърът за профилактика и контрол на болестите (CDCP), Американската медицинска асоциация (AMA), Американският колеж по хирургия (ACS) и Американският колеж по патология (CAP) създадоха система за описание на образи при гърда, наречена Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS).<sup>19</sup> Тя е система за анализ, описание и поведение за всяка категория в образната диагностика на

гърда. Системата се прилага и при двата основни метода за образна диагностика – мамография и ехография.

**BI-RADS–категории.** Находките са разделени в седем категории: 0–6. Всяка категория включва както точно заключение на описанието, така и насока за последващо поведение.

**Категория 0** – въз основа на извършеното изследване не е възможно поставяне на точна диагноза дали има малигнена лезия; необходими са допълнителни диагностични манипулации: допълнителни проекции, клиничен преглед, ултразвуков преглед, магнитнорезонансна томография, тънкоиглена аспирационна биопсия - след тях се поставя окончателна диагноза.

**Категория 1** – нормална за възрастта мамография: не се намират патологични находки, паренхимните засенчвания са симетрични, нископлътностни, равномерно разпределени, негрупираны, не създават неяснота в интерпретацията.

**Категория 2** – категорично бенигнена лезия: хомогенна структура, резки и гладки очертания, кръгла или овална форма, нелобулирани или едролобулирани контури, бенигнени калцификати (калцирани кисти, калцирани мастни жлези, едрокалибрени калцификати – самостоятелни или в бенигнена лезия при фиброаденом, пръснати на голяма площ древнокалибрени калцификати при мастна дистрофия, калцирани кръвоносни съдове и калцификати в дуктуси).

**Категория 3** – находката е с бенигнен потенциал: лека неравност, малък размер, припокрита от паренхимни засенчвания и при двете проекции, създава известна асиметрия спрямо контралатерална гърда – лезията е по-скоро бенигнена, но това не е абсолютно сигурно. Изисква проследяване след 6 месеца.

**Категория 4** – изразена суспекция за малигненост, но не позволява поставяне на диагноза *карцином на гърда*; примерите в тази категория са с най-разнообразни белези и най-много на брой. Допълнителни манипулации няма да изяснят проблема и пациентката се насочва за хирургична биопсия.

**Категория 5** – ясни, категорични малигнени белези при мамография или ултразвук, които дават основания на рентгенолога да постави диагнозата *карцином*; високо подозрение за КГ.

**Категория 6** – хистологично поставена диагноза *карцином на гърда* (след интервенционална процедура).

Използването на представените категории води на унифицирано описание на находки от образните изследвания. BI-RADS-системата представя както моментната диагноза, така дава насоки за последващо поведение. В днешно време тя е приета за медицински стандарт и трябва да е задължителна за всички образни диагностични.

## Скрининг за карцином на гърда

Първите скринингови проучвания стартират в САЩ през декември 1963 г. (Health Insurance Plan, HIP) с включване на 31000 жени на възраст 40-64 години, на които се прави ежегодно клиничен преглед и мамография. След 18 години е отчетено снижение на смъртността с 25% в изследваната група в сравнение с контролната.<sup>6</sup> В Европа, скандинавските страни първи въвеждат мамографски скрининг в края на 80-те години на ХХ век. Изследвани са жени между 50 и 70 години, на които е извършвана мамография през 3 години. Усреднените данни от рандомизирани клинични проучвания във водещи страни (Англия, Швеция, Дания и Холандия) показват намаляване на

## СКРИНИНГ И ДИАГНОСТИКА НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

---

смъртността сред жени между 50 и 69 години с 19-25% при период на провеждане на скрининг над 10 години.<sup>9</sup> Ефективността на скрининговия процес зависи от масовото участие на таргетната популация (най-малко 70% от нея) и от периода на извършване на прегледите.

Американската ракова асоциация (American Cancer Society, ACS) препоръчва самоизследване на гърдите след 20-годишна възраст, ежегоден клиничен преглед след 35 години, мамографско изследване след 40 години. Според четвъртото преработено издание на Европейските ръководни принципи за качествено осигуряване на скрининг за карцином на гърда, разработено от Европейската мрежа за карцином на гърда (EBCN) и Международната агенция за изследване на рака (IARC), на скрининг подлежат жени на възраст 50-69 години при извършване на мамография през две години. В момента 22 страни от Европейския съюз са въвели или въвеждат национални скринингови програми. Експертна група на IARC насърчава и изследване на икономическата ефективност на скрининга при помлади и по-възрастни групи.

Скрининговата програмата за КГ е сложна мултидисциплинарна инициатива. Цел на програмата е да се намали карцином-свързаната болестност и смъртност, без да оказва неблагоприятно влияние върху здравния статус на тези, които участват в скрининга. Ефективността на програмата е функция на качеството на отделните компоненти. Успехът се оценява не само от изхода на програмата и нейното въздействие върху общественото здраве, но също и от нейната организация, осъществяване, изпълнение и приемливост. Епидемиологията е основната водеща и обединяваща дисциплина през целия процес на скрининг – от организационните и административни аспекти до оценката на въздействието. Европейското

ръководство постановява, че скринингът е дълготрайна политика на общественото здраве, базирана на национални законови нормативни документи. Изисква се политическа воля за внедряване, поддържане, финансиране и надзор за гарантиране на качеството.

### *Национален скрининг за карцином на гърда.*

Националният скрининг за КГ трябва да е държавен приоритет чрез приемане на отделен закон. Организирането и управлението му е функция на Министерство на здравеопазването. Достатъчният правилно изчислен и подробно разпределен бюджет е една от задължителните предпоставки.

*Национален скринингов център.* Главен координатор е Национален скринингов център, който разработва детайлно нормативните документи, задължителни за отделните етапи на скрининговия процес и контролира неговото качествено изпълнение. Центърът осъществява цялата организация - известяване на населението, регистриране, съхраняване и анализ на резултатите. За скрининг за КГ се изпращат покани на здрави безсимптомни жени на възраст от 50 до 69 години, на които се предоставя пълна обективна информация по подходящ и безпристрастен начин с цел да се даде възможност за напълно информирано решение за участие. Чрез мащабна информационна кампания в националните медии трябва да се обяснят на населението целите на скрининга, да се пропагандира кампанията и да се предразположат жените към участие в програмата.

*Национален скринингов регистър.* Участниците в националния скрининг се регистрират в Национален скринингов регистър. Той е информационна система, където се съхраняват данни за изпратените покани, за отзовали се жени, извършени мамографски изследвания и резултати от тях. Други

функции на регистъра са да следи за спазване на периодичността на изследванията спрямо определения скринингов интервал, да съхранява и обобщава информацията от поставените диагнози и да осъществява връзка с Националния раков регистър.

Скрининговият процес по места се организира и контролира от Регионален скринингов център.

**Диагностични скринингови центрове.** Те са основното структурно звено на мамографския скрининг. Броят им по региони трябва да е съобразен с броя на жените във възрастовата група, подлежаща на скрининг. Трябва да са разположени в основни населени места с оглед лесна достъпност за изследваните. За обхващане на населението в отдалечени населени места е допустимо осигуряване на мобилни мамографи (обезпечени и действащи с мамографска апаратура) и медицински екипи, отговарящи на общите за всички центрове принципи за добра медицинска практика. В екипа се включват лекар-рентгенолог, рентгенов лаборант, хирург, патолог, медицински сестри и медицински физик.

Лекарят, разчиташ скрининговите мамографии, трябва да е рентгенолог с призната специалност по образна диагностика, да бъде регистриран като квалифициран мамо-рентгенолог след провеждане на специализирано обучение и сертифициране. Негови задължения са интерпретация на образите, попълване на резултати, съхраняване в информационната система, изпращане на отчети към Регионалния скринингов център и Националния скринингов регистър, контрол върху качеството на мамографската апаратура, участие в мултидисциплинарни срещи с хирург и патолог. Трябва да може да владее и прилага на практика допълнителни диагностични процедури – ултразвук, магнитнорезонансна томография, стереотаксична биопсия и биопсия под ултразвуков

контрол. Той носи отговорност за качеството на скрининговия процес според европейските директиви и ръководи дейността в диагностичния скринингов център.

Рентгеновият лаборант е единственият медицински специалист, който се среща с изследваната жена. Неговата роля е основна както по отношение на правилното изпълнение на мамографиите и качеството на образа, така и за информиране и предразполагане на жената към изследване и причинено неудобство. За унифициране на задълженията и тяхното прецизно изпълнение рентгеновите лаборанти в диагностичен скринингов център подлежат на обучение и сертифициране. Трябва да се придържат към следните установени норми за добра медицинска практика: (i) над 97% приемливо качество на изпълнени мамографии; (ii) по-малко от 3% повторение на мамографии; (iii) удовлетвореност на повече от 97% от жените от проведеното скринингово изследване.

Мултидисциплинарният поход в диагностичния скринингов център е задължителен. С оглед спецификата на скрининга е задължително участието на хирург и патолог. Установената при мамография суспектна находка подлежи на бързо и качествено уточняване. В повечето случаи се извършва инвазивна процедура от рентгенолог и хирург под образен контрол за вземане на биопсичен материал, който се предоставя за интерпретация на лекар-патолог. Координацията и съвместната работа на различните специалисти са основно изискване и гаранция за качествена и прецизно извършена медицинска дейност в диагностичния скринингов център.

Мамографските рентгенови апарати в диагностичния скринингов център не трябва да са по-стари от десет години (EUSOMA Guidelines). Задължителни са два фокуса: 0.3 mm и 0.1 mm, експонационен автомат с

## СКРИНИНГ И ДИАГНОСТИКА НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

няколко доминантни полета, автоматична компресия, специални мамографски касети с филм-фолийна комбинация или дигитален детектор, самостоятелна проявителна машина за мамографски филми или четири-щуп устройство при дигитални CR-касети. Устройствата трябва да са преминали задължителен годишен контрол на качество съгласно таблица 13, приложение № 8 на Наредба № 30. Дигиталните апарати подлежат на контрол спрямо Европейски протокол EUREF. Диагностичният скринингов център трябва да има програма за периодичен контрол на качеството от медицински физик според Наредба № 30.

Скрининговите мамографии се извършват задължително в четири проекции – по две за всяка гърда. И двете проекции (коса медиолатерална и краниокаудална) трябва да са изпълнени прецизно и с достатъчна компресия, съобразно европейските стандарти за добра медицинска практика. Чрез двете проекции се избягва наслагване на нормални паренхимни по-високоплътностни засенчвания, подобряват се диагностичните възможности и се снижава броят на жени, извикани за повторно изследване (recall rate) спрямо изследванията в една проекция. При интерпретацията на находките задължително се използват категориите на BI-RADS-система. Разчитането на мамографиите се извършва от квалифициран рентгенолог. Разчитане от двама специалисти е препоръчително, но не е задължително; може да бъде независимо един от друг или последователно.<sup>20</sup> При двойно независимо разчитане всеки специалист описва мамографията и поставя диагноза в една от BI-RADS категориите; при несъвпадение се търси трето мнение или постигане на консенсус чрез общо обсъждане. Разчитане от двама независими рентгенолози води до повишаване на чувствителността на скрининга с до 15%.

**Скринингови категории.** Скрининговите резултати се предоставят на жените съгласно установената практика от Националния скринингов център. Всяка една от описаните категории води до ясно последващо действие.

**Категория 1** – нормална находка; резултатът се вписва в скринингов регистър и на жената се предоставя информация, че ще бъде поканена за следващ редовен скринингов преглед чрез система за известяване в полагащ се срок – обичайно след две години.

**Категория 0** – изпраща се известие на жената, че в рамките на този скринингов преглед са необходими допълнителни диагностични процедури; след извършването им се поставя окончателна диагноза, която се вписва в скрининговия регистър.

**Категория 4** и **категория 5** – резултатът се вписва в скрининговия регистър; известието съдържа информация, че са необходими допълнителни диагностични и лечебни процедури.

**Категория 3** – резултатът се вписва в скрининговия регистър; известието съдържа информация, че е необходимо изследване в по-кратък период от определения скринингов интервал – след 6 месеца.

Диагностичният скринингов център отчита дейността си ежемесечно, на три месеца, на полугодие и годишно. Отчетите се изпращат към Регионалния скринингов център, който обобщава резултатите от всички центрове и ги предоставя на Националния скринингов център. Последният прави годишен отчет за броя на поканени и отзовали се жени. Ефективност на националната скринингова програма се очаква при отзовали се около 70-80% от поканени в целевата група.

**Процес на скрининг и по-нататъшна оценка**

Европейското ръководство за скрининг за карцином на гърда съдържа система

от критерии за оценка дейността на националните скрининг програми като цяло и на отделните диагностични центрове в частност, представени като отчетни таблици за категории карцином в целевата група и критерии за оценка на карцинома.

**Категории на карцином в целева популация.** (i) Скрининг – установен карцином: първичен КГ, който е установен чрез скринингов тест при член на целева популация, поканен и взел участие в скрининг; (ii) карцином, настъпил в интервали между планирани скринингови визити: първичен КГ, който се диагностицира при жена, преминала скринингов тест с отрицателен резултат за наличие на злокачествена болест: (a) преди следваща покана за скрининг, (b) в рамките на определен срок, равен на скринингов интервал, в случай че жената е достигнала горна възрастова граница за скрининг; (iii) карцином при неучастник: първичен КГ, който се проявява при член на целева популация, поканен за скрининг, но не взел участие и (iv) карцином при жени, които не са поканени: първичен КГ, който се проявява при член на целева популация, който не е бил или все още не е поканен за скрининг.

**Критерии за оценка на карцином в целева популация.** (i) Брой на установени тумори при иницираща визита; (ii) отношение между брой установени тумори при иницираща и последващи скринингови визити; (iii) отношение между новооткрити тумори под 10 mm в диаметър към общ брой новооткрити тумори; (iv) брой дуктални карциноми *in situ*, установени при скрининг; (v) брой негативни повторни повиквания с оглед уточняване на налична патология; (vi) честотата на допълнително уточняване; (vii) ранно повторно повикване – изследване в по-кратък срок от този, определен от скрининговата програма; (viii) брой интервал-карциноми (карцином, появил се преди следваща скри-

нингова визита).<sup>13</sup>

Задължително условие при разработването на национална скрининг програма в България е правилното съблюдаване на приетите европейски стандарти за скрининг.

Успехът на национален скрининг е в пряка зависимост и от процесите на одит и акредитация на диагностичните скринингови центрове и отделните участници в скрининговия процес. Двете дейности се организират и изпълняват от Националния скринингов център на базата на приети строги правила и критерии за редовна оценка. Всеки диагностичен център трябва да бъде акредитиран и сертифициран за период, не по-дълъг от три години. На постоянен и редовен одит трябва да се подлага дейността на всички участници – рентгенолози и рентгенови лаборанти, медицински физици, маммографска апаратура, фантоми за контрол на качеството и получените образи.

## Организация на диагноза и скрининг в България

В България заболяемостта от КГ бележи трайна тенденция за нарастване. По последни данни на Националния раков регистър броят на заболяелите се е увеличил повече от три пъти за последните 40 години – от 1021 жени през 1965 г. до 3655 жени през 2010 г. За периода 1990-2010 г. се наблюдава статистическо значимо увеличаване на заболяемостта с 1.7% годишно. Смъртността от КГ в България е 24.1/100000 и е малко по-висока от средната за Европейски съюз – 22.4/100000. Петгодишната преживяемост у нас е 72.3% и е по-ниска от средната за Европа – 81.6%. Характерен за България е и висок процент на новооткрити случаи в стадии III и IV – 27.6%.<sup>1, 2, 22</sup>

Онкологичната мрежа в България е добре развита чрез налични комплексни онкологични центрове, специализирани

## СКРИНИНГ И ДИАГНОСТИКА НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

---

онкологични и университетски болници. Тя се допълва от новите частни болници и диагностични центрове. Мамографска апаратура има в почти всички диагностично-консултативни центрове. Недостатъчната ефективност в работата им се дължи на несъобразяването със задължителните общоприети правила за добра медицинска практика, неспазване на медицински стандарти и липса на контрол върху медицинския аспект на дейността им. Извършваната в момента профилактична дейност в тях е неорганизирана и хаотична; базирана е предимно на индивидуална компетентност на отделни изпълнители. Тези тревожни факти са следствие на здравна система, неадекватна на съвременните изисквания и на липса на стратегия за онкологичните болести. България е единствената страна в Европейския съюз, която не е разработила и въвела национална скринингова програма за КГ, отговаряща на европейските изисквания.

### Заклучение

Национален скрининг на КГ е сложна система от взаимосвързани дейности, базирана на законова нормативна уредба и нуждаеща се от политическа воля за внедряване и поддържане, за чието правилно и успешно функциониране е необходим обучен мултидисциплинарен екип от координатори, програмисти, лекари и специалисти по здравни грижи.

### ЛИТЕРАТУРА

---

1. Commission on Chronic Illness. Chronic illness in the United States. Vol I. Prevention of chronic illness. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1957; 1: 45
2. Definition of screening, <http://www.screening.nhs.uk/screening/>; UK Screening Portal
3. Cardoso F, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): viii1-19
4. Заболеваемост от рак в България, 2010. Български национален раков регистър. Редактори Н. Димитрова, М. Вуков, З. Валерианова. Том XXI, София, 2012
5. Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49 (6): 1374-1403
6. Shapiro S. Periodic screening for breast cancer: The HIP randomized controlled trial. *Health Insurance Plan. J Natl Cancer Inst Monogr.* 1997; 22: 27-30
7. Bevers TB. Ultrasound for the screening of breast cancer. *Curr Oncol Rep* 2008; 10: 527-528
8. Kopans DB. Breast-cancer screening with ultrasonography. *Lancet* 1999; 354: 2096-2097
9. Sant M, Capocaccia R, et al. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. EURO CARE Working Group. *Eur J Cancer* 2009; 45: 931-991.
10. Elizabeth A, et al. MRI of occult breast carcinoma in a high-risk population. <http://www.ajronline.org/doi/full/10.2214/ajr.181.3.1810619>
11. Saslow D, et al. American Cancer Society Guidelines for Breast Screening with MRI as an Adjunct to Mammography. *Cancer J Clin* 2007; 75-89.
12. Margaret T, et al. Breast density as a predictor of mammographic detection: Comparison of Interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (13): 1081-1087
13. Perry N, et al. (eds.). European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition, European Communities, 2006
14. Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001877
15. Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997; (22): 79-86
16. European cancer observatory breast cancer screening programmes in EU Member States in 2007. BR ca screening Eu Observatory. <http://eu-cancer.iarc.fr/03.05.2011>
17. Кирова Г., Тенев В. СПРИ и се прегледай. МЗ София, 2011
18. Mammograms and Other Breast Imaging Procedures <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003178-pdf.pdf>

19. NCCN Guidelines Version 1.2012 Mammographic Evaluation, page 20
20. Anderson EDC, et al. The efficacy of double reading mammograms in breast screening, South-East of Scotland Breast Screening Service, Edinburg. *Clin Radiol* 1994; 49 (4): 248-251
21. Skaane P, et al. Mammography screening using independent double reading with consensus: Is there a potential benefit for computer-aided detection? Department of Radiology, Ullevaal University Hospital, University of Oslo, Norway. PE, RSKA@ous-hf.no 2012; 53 (3): 241-248
22. Verdecchia A, Francisci S, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 784-796



////////////////////////////////////

**СЪВРЕМЕННИ СТАНДАРТИ ЗА ОЦЕНКА  
И ТРЕТИРАНЕ НА ФАМИЛНИ ПРЕДИСПОЗИЦИИ  
КЪМ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА И ЯЙЧНИК**

////////////////////////////////////

**проф. д-р Драга Тончева, дбн<sup>1</sup>  
проф. д-р Иван Гаврилов, дм<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Катедра по медицинска генетика Медицински университет – София,

<sup>2</sup>Торакална клиника, СБАЛО – София



# СЪВРЕМЕННИ СТАНДАРТИ ЗА ОЦЕНКА И ТРЕТИРАНЕ НА ФАМИЛНИ ПРЕДИСПОЗИЦИИ КЪМ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА И ЯЙЧНИК

*проф. д-р Драга Тончева, дбн<sup>1</sup>  
проф. д-р Иван Гаврилов, дм<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Катедра по медицинска генетика, Медицински университет – София,

<sup>2</sup>Торакална клиника, СБАЛО – София

## ОБЗОР

*Молекулярната диагностика е неразделна част от рутинната клинична практика при пациенти с карцином на гърда (КГ). През последните десетилетия са разкрити в детайли много генетични промени, свързани с повишаване на риска от развитие на КГ, както и с евентуалната му прогресия. Обсъжда се ролята на мутациите в BRCA1-, BRCA2- и други гени при КГ и овариален карцином. Статията представлява обзор върху значението на фамилните предиспозиции, оценката на фамилните и генетичните фактори за развитие на КГ и овариален карцином, наследствените карциномни синдроми и поведението при доказан фамилен/генетичен риск.*

## Увод

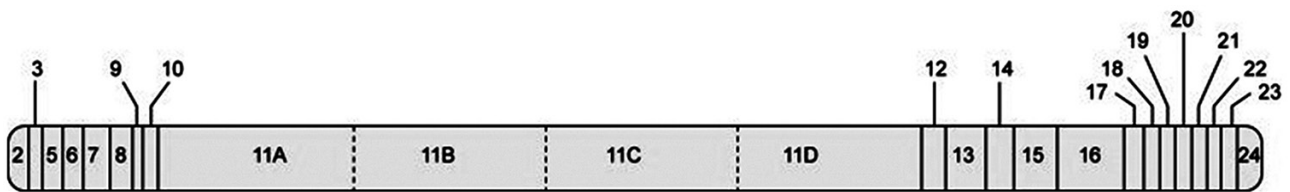
Карциномът на гърда (КГ) може да бъде спорадичен или наследствен. Спорадичните форми се развиват вследствие на фактори от околната среда, които предизвикват генетични дефекти в соматичните клетки, без конкретна генетична предразположеност към болестта. Наследствените форми се дължат на наследяване на герминативни мутации от родители, предразполагащи към формиране на карцином. Смята се, че 5-10% от всички случаи се дължат на наследствена генетична компонента. Поради наличие на патологична мутация още при раждане, наследствен

ният КГ се развива в по-ранна възраст – под 40-50 години. Установено е, че наследствените форми най-често не са по-агресивни и по-инвазивни от спорадичните.

## Наследствени карциномни синдроми

Наследствените карциномни синдроми с автозомно-доминантно наследяване на предразположеност към КГ се демонстрират в няколко форми.

*Наследствен карцином на гърда/яйчник при мутации в BRCA1- или BRCA2-гени.* Дължи се на герминативни мутации във високопенетрантните гени



Фигура 1. Структура на гена *BRCA1* (VIC, 2013). В изображението не е включен некодиращият екзон 1, както и погрешно описаният псевдоекзон 4. Размерите на всеки от екзоните са приблизителни, но дават представа за реалната големина на всеки от тях.

*BRCA1* и *BRCA2*. Патологичните мутации в двата гена се предават по доминантен път, т.е. едно наследено копие на мутирал ген е достатъчно, за да доведе до създаване на генетична предразположеност към КГ. Патологични мутации в *BRCA1* и *BRCA2* се асоциират и с овариален карцином (ОК) при близо 10% от случаите. Затова при нарушения в тези гени се говори за наследствен КГ/ОК, който е съпроводен с фамилна обремененост, включваща прояви и на двете болести в една фамилия.

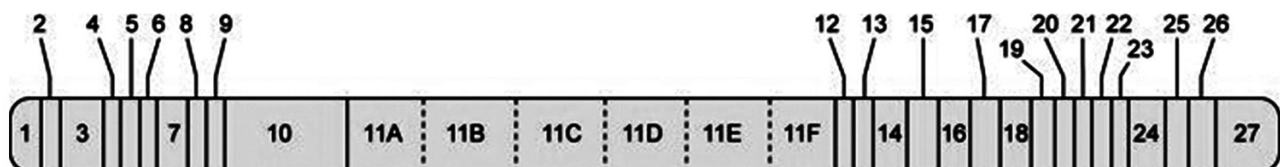
*BRCA1*-генът (breast cancer 1, early onset) е разположен в хромозомен район 17q21 и е съставен от 24 екзона (Фиг. 1). Екзон 1 не е кодиращ, тъй като старт кодонът се намира в екзон 2. Екзон 4 се смята за некодиращ и не се включва в нормални транскрипти на гена. Екзон 11 е необичайно голям и представлява почти половината дължина на *BRCA1*-транскрипта. Генът кодира белтък, съдържащ 1863 аминокиселини.

*BRCA2* (breast cancer 2, early onset) е разположен в хромозомен район 13q12.3 и е съставен от 27 екзона (Фиг. 2). Както при *BRCA1*, първият екзон на *BRCA2* също не е кодиращ, а единадесетият също е по-голям от останалите. Кодираният белтък е с доста

по-голяма дължина – 3418 аминокиселини.

*BRCA1* и *BRCA2* са тумор-супресорни гени. Главната функция на продуктите им е да поддържат геномния интегритет чрез регулация на различни клетъчни процеси, чието нарушение може да доведе до злокачествена трансформация на клетките.

Белтъкът *BRCA1* играе много важна роля в клетката. Една от основните функции на протеина е да извършва поправка на двойноверижни разкъсвания чрез хомоложна рекомбинация посредством асоцииране с *RAD51* и с други белтъци от различни репарационни механизми. Смята се, че *BRCA1* действа като транскрипционен регулатор чрез директно взаимодействие с РНК-полимераза II и с редица други транскрипционни фактори. Той влияе и на епигенетично ниво чрез ремоделиране на хроматина посредством двата си *BRCT*-домейна в близост до С-края. Регулирайки транскрипцията, *BRCA1* може да влияе и на клетъчния цикъл и да го спре при наличие на повреди в ДНК, за да бъдат успешно поправени. *BRCA1* играе роля и в убиквитинирането чрез другия си функционален домейн – силно консервиран цинк-свързващ домейн (ring finger), който осигурява на



Фигура 2. Структура на ген *BRCA2* (VIC, 2013). Размерите на всеки екзон са приблизителни, но дават представа за реалната големина на всеки от тях.

## СЪВРЕМЕННИ СТАНДАРТИ ЗА ФАМИЛНИ ПРЕДИСПОЗИЦИИ

белтъка убиквитин-лигандно действие чрез взаимодействие с BARD1. BRCA1-медираната сигнална пътека цялостно поддържа геномна стабилност и туморна супресия при наличие на повреди в ДНК.

BRCA2 участва в регулацията на RAD51-медирана поправка на двойно-верижни разкъсвания чрез хомоложна рекомбинация. Той се свързва с RAD51 чрез С-края си и осемте си BRC домейна. Тези домейни са силно консервирани между много видове и са ключови за функцията на белтъка. Чрез образуването на комплекс, BRCA2 транспортира RAD51 в ядрото и го насочва към места с двойноверижни разкъсвания (Davies et al., 2001). Друга функция на BRCA2 е да стабилизира репликационната вилка, като по този начин допълнително предотвратява разкъсвания в ДНК. Освен това белтъкът играе роля в клетъчната пролиферация и регулирането на клетъчния цикъл чрез взаимодействие с BUBR1 и BRAF35. Демонстрирано е, че BRCA2 има и транскрипционен домейн и при формиране на комплекс с друг туморен супресор SMAD2, може да регулира експресията на различни гени.

Поради важната роля за поддръжане на геномната стабилност, мутациите в BRCA1 и BRCA2 често предразполагат към туморогенеза. Патологичните мутации в BRCA1 и BRCA2 имат различна пенетрантност. Може би поради по-големия спектър от функции, мутациите в BRCA1 със загуба на функция имат по-лош ефект от тези в BRCA2. Статистическо проучване показва, че носители на патологична мутация в BRCA1 имат от 47% до 66% риск от развитие на КГ и 35% до 46% за развитие на ОК. За носители на мутации в BRCA2 рискът е съответно 40-57% за КГ и 13-23% за ОК.

Не всяка мутация в BRCA1 и BRCA2 е злокачествена. Ефектът им може да варира от безвреден до патологичен. Според зася-

гането на нормалната функционалност на белтъка, предразположеността към развитие на КГ варира. Генетичната предразположеност към КГ се доказва чрез изследване на секвенциите на BRCA1 и BRCA2, които са едни от най-често секвенираните гени в света поради широкото разпространение на болестта.

**Синдром на Li-Fraumeni.** Той е рядка автозомнодоминантна наследствена болест, известна като SBLA-синдром (sarcoma, breast, leukaemia and adrenal gland). Дължи се на мутации в TP53 ген.

**Синдром на Cowden.** Той се характеризира с карциноми на гърда, ендометриум, щитовидна жлеза, бъбреци, дебело и право черво, папиломи, хамартоми и други. Дължи се на мутации в PTEN-ген.

**Други генетични синдроми.** В Табл. 1. е представена информация за гените, асоцираните с тях синдроми, локализация на карциномите и допълнителни данни.

### Поведение при наследствен карцином на гърда

Анамнестичните данни за фамиленост са един от най-съществените рискови фактори<sup>1-5, 12</sup> при КГ – установява се при 25% от всички случаи<sup>13</sup>. Мутациите в гените BRCA1/2 се считат за отговорни в около 10% от всички случаи с КГ. Когато рискът е повишен, има по-голяма вероятност от развитие на болест за определен период от време под въздействието на сбор от рискови фактори с установен канцерогенен ефект. Жените, носители на BRCA1/2-мутации, имат доживотен риск за заболяване от КГ между 45% и 80% и доживотен риск за ОК от 10% до 40%. С оценка на индивидуалния риск се цели да се прецизира подхода на онколога при всяка жена и съобразно степента на нейния риск да се приложат активни профилактични мероприятия, гарантиращи

Таблица 1. Други генетични синдроми с различни клинични прояви, които в отделни случаи се съчетават с КГ.

Гени	Асоциирани синдроми	Локализация на карциноми	Допълнителна информация
<i>PTEN</i> Риск – 25-50% (38-46 години)	Синдром на Cowden PTEN-хамартом Карциномен синдром	Гърда Щитовидна жлеза Ендометриум Колоректален Бъбреци	G1-хамартоми и ганглионеврони; Немедуларен тироиден карцином; Лейомиоми на матка
<i>TP53</i> 2-7% < 33 години 22-38% – билатерален тумор Риск – 90%	Синдром на Li-Fraumeni	Гърда Колоректален Мозък	Меки тъкани и остеосаркоми; Мозъчни тумори; Адренокортикален карцином.
<i>STK11</i> Риск 8% (40 години) Риск 30% (65 години)	Синдром на Peutz-Jeghers	Гърда Мозък Колоректален Стомах Панкреас Яйчници	G1-хамартоматозни полипи; Цервикални тумори
<i>CDH1</i> Риск – 39-60%	Наследствен дифузен карцином на стомаха	Гърда Стомах Колоректален	Дифузен карцином на стомаха Карцином на дебело черво
<i>RAD50</i>		Гърда Яйчник	
<i>RAD51C</i>	Анемия на Fanconi	Гърда/яйчник	
<i>PALB2</i>	Анемия на Fanconi	Гърда/яйчник Панкреас	
<i>BARD1</i>		Гърда Яйчник	
<i>MRE11A</i>	Атаксия-телеангиектазия	Гърда Яйчник	Повишена чувствителност към лъчетерапия
<i>CHEK2</i> 3-5% Риск 37-59% фамилна анамнеза		Гърда Колоректален Простата	Саркоми Мозъчни тумори Карцином на щитовидна жлеза и бъбреци
<i>NBN</i>	Чуплив синдром на Nijmegen	Гърда Яйчник	
<i>ATM</i> Риск – 2-10 пъти	Атаксия-телеангиектазия	Гърда/яйчник Панкреас	Повишена чувствителност към лъчетерапия
<i>BRIP1</i>	Анемия на Fanconi	Гърда/яйчник	
<i>MUTYH</i>	Полипоза	Гърда Колоректален	Карцином на стомах, яйчник, ендометриум, черен дроб

## СЪВРЕМЕННИ СТАНДАРТИ ЗА ФАМИЛНИ ПРЕДИСПОЗИЦИИ

ранна диагностика, по-ефективно лечение и по-висока преживяемост с по-добро качество на живот.

**Оценка на риск.** Първоначален източник на информация за наследена генетична предразположеност е родословното дърво. Установяването на болни в три генерации по майчина и бащина линия (предиспозицията се унаследява автозомнодоминантно при жени и мъже) е от съществено значение за изчисляване на индивидуален риск. Следваща стъпка е оценка на генетичен риск, който може да се определи по два начина: (i) с помощта на определени математически модели за оценка на риска за развитие на карцином на гърда; (ii) чрез прилагане на молекулярногенетични методи за откриване на мутации в *BRCA1/2* и други гени, свързани с КГ и ОК. Най-често използвани модели за оценка на риск при носители на *BRCA1/2*-мутации са моделите на *Gail* и *Claus*.

Математическият модел на *Mitchell Gail* включва анамнестични данни относно седем показателя: предшестващо заболяване на гърда (инвазивен карцином, дуктален или лобуларен *in situ* карцином), настояща възраст, възраст на менархе и първо раждане, брой родственици от първа линия с КГ, брой и резултат (атипична хиперплазия) от предшестващи биопсии на гърда, расова и етническа принадлежност. При попълването на тези данни в специализиран модул, разработен от National Cancer Institute<sup>5</sup>, индивидуалният риск се отчита автоматично в проценти, което определя подхода за профилактика и диагностика.

Моделът на *Claus*<sup>6</sup> е лесен за употреба и позволява оценка на риск при фамилен КГ, като изисква и възраст на диагностициране на болестта при родственици от първа и втора линия. При установяване на автозомнодоминантен модел на наследяване, се отчита трикратно повишен риск от фамилен КГ. Моделът *BRCAPRO*<sup>7</sup> е инструмент

за оценка на риска при високорисковите семейства с доказани *BRCA1*- или *BRCA2*-мутации, резултатът от който налага медико-генетични консултации в специализирани генетични центрове.

Моделът *BOADICEA*<sup>8</sup> оценява генетичната предразположеност за КГ и ОК. Тя се обяснява с мутации в *BRCA1* и *BRCA2*, заедно с полигенни компоненти и техния общ мултипликативен ефект.

За разлика от другите математически модели, моделът на *Tyrer-Cuzick* взема предвид фамилна анамнеза, хормонални фактори, доброкачествени болести на гърда и тяхното взаимодействие. Той се явява най-пълен и точен модел за предсказване на риск от КГ.<sup>9,14</sup>

**Оценка на фамилни фактори.** Те са критерии за оценка на генетичния риск.<sup>10</sup> Първо в съображение влиза фамилна анамнеза със следните критерии: (i) два и повече случая на КГ от една и съща страна на семейство (майчина или бащина); (ii) един и повече случаи на ОК от същата страна на семейството (майчина или бащина); (iii) родственик от първа или втора линия с КГ на възраст  $\leq 45$  години; (iv) комбинация на КГ с един или повече от следните: карцином на щитовидна жлеза, сарком, адренокортикален карцином, ендометриален карцином, карцином на панкреас, мозъчни тумори, карцином на стомах, кожни болести (синдром на *Cowden*), макроцефалия или левкемия/лимфом от същата страна на семейството; (v) член на семейството с установени мутации в гени, свързани с КГ; (vi) произход от високорискови популации (евреи Ашкенази); (vii) мъже с КГ; (viii) злокачествени болести на яйчник, фалопиеви тръби и перитонеум.

Жени, които имат един или повече от посочените критерии, подлежат на допълнителна оценка на риск, базирана на медикогенетична консултация. Жени, които имат

доживотен риск > 20% (оценен по модели на *Claus*, *BOADICEA*, *BRCAPRO* и *Tyrer-Cuzick*) и генетична предиспозиция на наследници (установени мутации в *BRCA1/2*, *pTEN*, *p53* и др.), се насочват за консултация за редукция на риска, според тяхното желание. Жени, които нямат фамилна анамнеза, но имат индивидуални рискови фактори и са провеждали лъчелечение под 30-годишна възраст и/или са имали лобуларен карцином *in situ*, или имат петгодишен индивидуален риск от КГ над 1.7% (по модел на *Claus*), подлежат на консултация за редукция на риска.

**Оценка на генетични фактори.** Извършва се медикогенетична консултация и се снима детайлна фамилна, медицинска и хирургична анамнеза с физикален преглед. В зависимост от резултатите се преценява дали при жената има съмнение за наследствен КГ/ОК, ако отговаря на следните критерии: (i) фамилна анамнеза за установена *BRCA1/2*-мутация; (ii) лична анамнеза за КГ с едно или повече от следните: (a) възраст на диагноза  $\leq 45$  години; (b) диагноза  $\leq 50$  години с  $\geq 1$  близък кръвен родственик с КГ или ОК под 50 години; (c) диагноза, без значение възрастта, с  $\geq 2$  близки кръвни родственици с КГ или ОК; (d) близък кръвен родственик от мъжки пол с КГ; (e) анамнеза за епителен тумор на яйчник, фалопиева тръба или перитонеум; (f) произход от определена етническа група (евреи Ашкенази); (g) анамнестични данни за кръвни родственици от първа или втора линия с един от горните критерии.

### **Риск-базирано поведение при наследствен карцином на гърда/овариален карцином**

Ако липсват горепосочените критерии от рискови фактори за наследствен карцином, жената се насочва за скрининг според

стандарта. Ако са изпълнени критериите, се препоръчва оценка на риск и консултиране с изследване за мутации на *BRCA1/2*. При липса на такива жената се насочва за скрининг според стандартите, а при наличие – на жената се препоръчва: (i) обучение за самоизследване на гърдите от 18-годишна възраст; (ii) клиничен преглед от мамолог на всеки 6 месеца, започвайки от 25-годишна възраст; (iii) ежегодна мамография или магнитнорезонансна томография (МРТ) от 25-годишна възраст; (iv) риск-редуциращи действия (индивидуална преценка за риск-редуцираща мастектомия, салпингоовариектомия на възраст 35-40 години или след раждане и обсъждане на краткотрайна хормонозаместителна терапия).

При жени, които отказват риск-редуцираща салпингоовариектомия, се препоръчва трансвагинална ехография и изследване на СА-125 на всеки 6 месеца, започвайки от 35-годишна възраст или 5-10 години преди най-ранната възраст, на която е диагностициран ОК при член на семейството. Обсъждат се възможности за химиопревенция за КГ и ОК, както и приложение на нови методи за образна диагностика (позитронноемисионна томография/компютър-томография, магнитнорезонансна томография).

При всички случаи на жени с доказан фамилен/генетичен риск се препоръчва индивидуална риск-редуцираща интервенция<sup>11</sup>, която включва: (i) жени, които желаят риск-редуцираща терапия и имат повече от 10 години очаквана продължителност на живот, подлежат на скрининг за КГ според стандартите; (ii) при абнормна мамография се насочват за клинична диагноза; (iii) при нормална мамография има три варианта: (a) риск-редуцираща билатерална мастектомия със/без реконструкция и клинично проследяване; (b) риск-редуцираща билатерална салпингоовариектомия (прилага се



## СЪВРЕМЕННИ СТАНДАРТИ ЗА ФАМИЛНИ ПРЕДИСПОЗИЦИИ

---

само при известна или силно подозирана *BRCA1/2*-мутация) с патологоанатомична оценка на препарати и клинично проследяване; (с) риск-редуциращи агенти на пременопаузални (*tamoxifen*) и постменопаузални жени (*tamoxifen*, *raloxifen* или *exemestane*) и последващо клинично проследяване според стандартите за скрининг и диагностика на КГ (ежегодно МРТ), ежегодни гинекологични прегледи, проследяване за странични ефекти при профилактика с *tamoxifen*.

### Заклучение

Изложеният по-горе риск-базиран алгоритъм на поведение представлява стандарт (според препоръки на NCCN и ESMO), доказал ефективност относно болестност, ранна диагностика и преживяемост. Тези стандарти са приложими в България при правилен подход от страна на онколози, развита мрежа за медикогенетична консултация с възможност за генетични изследвания, правно регламентирани от Министерство на здравеопазване и финансово обезпечени от Национална здравноосигурителна каса.

### ЛИТЕРАТУРА

---

1. Barnett GC, et al. Risk factors for the incidence of breast cancer: do they affect survival from the disease? *J Clin Oncol* 2008; 26: 3310-3316
2. Гаврилов И. и съавт. Злокачествени новообразувания на млечната жлеза. В: Черноземски И, Каранов С, Валерианова З (ред.). Диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания. Българска национална асоциация по онкология, София, 2009, стр. 154-189
3. Albain KS, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 55-56
4. Li Cl, et al. Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5312-5318
5. National Cancer Institute. Breast Cancer Risk Assessment Tool. <http://www.cancer.gov/bcrisktool/about-tool.aspx#gail>
6. Friedenson B. Assessing and managing breast cancer risk: Clinical Tools for advising patients. *MedGenMed* 2004; 6(1):8
7. Bonadona V, et al. Pretest prediction of BRCA1 or BRCA2 mutation risk by risk counselors and the computer model BRCAPro. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1582
8. Antoniou AC, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 2004; 91(8):1580-1590
9. Amir E, et al. Evaluation of breast cancer risk assessment packages in the family history evaluation and screening programme. *J Med Genet* 2003; 40:807-814
10. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 1.2010. BR/OV-1, HBOC-1,2, HBOC-A1 of 2.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer Risk Reduction. Version 1.2012. BRISK1-6
12. Гаврилов И., Начева М. Рак на млечната жлеза с медико-генетична консултация. Ръководство. Издателство „Захарий Стоянов“, София, 2013
13. Balmana J, et al. ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): v20-v22
14. Evans DGR, Howell A. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Res* 2007; 9:213



---

# КАК СЕ ИЗПОЛЗВАТ МУЛТИГЕННИ СИГНАТУРИ В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

---

**Милка Георгиева, дмб**

Лаборатория по молекулярна патология  
УМБАЛ *Света Марина* – Варна



# КАК СЕ ИЗПОЛЗВАТ МУЛТИГЕННИ СИГНАТУРИ В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

*Милка Георгиева, дмб*

Лаборатория по молекулярна патология, УМБАЛ Света Марина – Варна

## ОБЗОР

*Карциномът на гърда (КГ) е хетерогенна болест с различни морфологии, молекулярни характеристики и клинично поведение. Възходът на технологиите за молекулярно профилиране доведе до ново разбиране за природата на КГ и до създаването на прогностични/предиктивни генни сигнатури. Въвеждането им в клиничната практика обаче е бавен процес, лимитиран в някои аспекти. Двадесет и един-генният Oncotype Dx и 70-генният MammaPrint са тестове, най-широко използвани като мултигенни биомаркери за идентифициране на пациенти, които нямат нужда от адювантна химиотерапия. Те са валидирани като прогностични инструменти и подпомагат решенията за провеждане на адювантна терапия в ранен стадий при пациенти с естроген-рецептор-позитивен КГ. Други тестове, които са в процес на валидиране, са мултигенен тест PAM 50 и Breast Cancer Index (BCI); те подобряват диагностиката и увеличават възможностите за персонализирана терапия при КГ.*

## Увод

Карциномът на гърда (КГ) е хетерогенна болест, като големите разлики във фенотипното разнообразие и клиничното поведение се дължат на отделни генетични, епигенетични и транскриптомни промени.<sup>1</sup> Традиционните клиникопатологични параметри, въз основа на които се вземат терапевтични решения, са размер на тумор, нодален статус, степен на диференциация, TNM-стадиране и рецепторен статус. Тези параметри са комбинирани в прогностични модели като *Adjuvant! Online* и *Nottingham prognostic index (NPI)* за определяне на адювантна системна терапия на пациенти с ранен КГ. Въпреки използване-

то на тези индикатори, е очевиден фактът, че пациенти с много сходни тумори показват различно клинично поведение (отговор към терапия или клиничен изход). Това се дължи на разлики в молекулярните характеристики на туморите.<sup>2</sup>

## Молекулярен профил на карцином на гърда

Молекулярното профилиране е нова концепция в клиничното поведение, която включва систематизиране на туморни или други тъкани в групи, базирани на множество промени на геномно и транскриптомно ниво. Новите тестове използват методи за

измерване на генна експресия – микроарейс или количествена реакция на полимерните вериги в реално време (qRT PCR). Големият брой прогностични и предиктивни мултигенни класификатори на КГ значително повлияват клиничната онкологична практика и правят възможна индивидуализирана терапия на пациентите. Първата генерация мултигенни класификатори като *Oncotype Dx* и *MammaPrint* са най-близо до клиничната практика. Втората генерация прогностични и предиктивни мултигенни тестове, включващи туморна микросреда или имунен отговор, са в процес на валидиране и стандартизиране за клинична употреба.<sup>3,4</sup> Изследване на генна експресия чрез микроарейс беше използвано в началото за

идентифициране на уникални субтипове КГ, които имат също и прогностична стойност. Например, пациенти с тумори тип *луминален А* имат по-добра прогноза от всички други типове, включително и *луминален В*, които са също естроген-рецептор (ER)-позитивни.<sup>5</sup>

Напоследък клиницистите използват няколко мултигенни теста за оценка на молекулярния профил на даден тумор, преди да препоръчат адювантна системна терапия: *Oncotype Dx*, *MammaPrint*, *PAM 50* (Таб. 1). Тези тестове са валидирани в много ретроспективни проучвания, а проспективните проучвания са в ход. Проучване TAILORx използва *Oncotype Dx* за изчисление на риск (RS), за да определи ER-по-

Таблица 1. Сравнение между мултигенни тестове *Oncotype Dx*, *PAM50* и *MammaPrint*.

	<b>Oncotype DX</b>	<b>PAM50</b>	<b>MammaPrint</b>
Number of genes	21	50 (+5 control genes)	70
Sample requirements	Formalin-fixed, paraffin-embedded tissue	Formalin-fixed, paraffin-embedded tissue	Fresh-frozen tissue
Technique	Quantitative PCR	Quantitative PCR and nCounter technology	DNA microarray
Study population used to develop the test	Patients with ER+, node-negative, breast cancer	Patients with stage I-III breast cancer	Women <61 years, with T1-T2, N0 disease
Features	Recurrence score predicts likelihood of recurrence at 10 years Identify low-risk patients who can be spared from adjuvant chemotherapy	Provides the intrinsic subtype classification Predicts distant relapse-free survival and likelihood of recurrence at 10 years in the setting of ER+ breast cancer treated with tamoxifen Identifies patients who would benefit from neoadjuvant endocrine therapy or chemotherapy	Stratifies patients into good or poor prognosis signatures
Guidelines	NCCN and ASCO CLIA assay, no formal regulatory approval	FDA and European approvals pending	FDA approved
Prospective clinical trials	TAILORx and RxPONDER	RxPONDER trial will compare PAM50 and Oncotype DX scores	MINDACT

Abbreviations: CLIA, Clinical Laboratory Improvement Amendments; ER, estrogen receptor; PCR, polymerase chain reaction.

## КАК СЕ ИЗПОЛЗВАТ МУЛТИГЕННИ СИГНАТУРИ В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

зитивни, нодалнонегативни пациенти за химиотерапия и ендокринна терапия срещу самостоятелна ендокринна терапия. Проучване RxPonder (SWOG S1007) изследва *Oncotype Dx* по сходен начин, но с нодално-позитивни пациенти и включва *PAM 50* като вторичен анализ. Проучване MINDACT включва *MammaPrint* и *Adjuvant!Online* като експериментално и контролно рамо. MINDACT има много обширни приемливи критерии и две вторични рандомизации за избор на химиотерапия или ендокринна терапия.

### ***Oncotype Dx* (21 gene recurrence score) – RS, оценка на рецидив**

Тестът *Oncotype Dx* (RS) се състои от 16 туморни гена и 5 референтни гена; дава оценка за риск от рецидив при пациенти с ER-позитивен, нодално (N)-негативен КГ и полза от добавяне на химиотерапия към ендокринна терапия. Осъществява се с количествен RT PCR на РНК, изолирана от парафинови блокчета (Табл. 1). Резултатът се изразява като изчислена оценка на риск – Recurrence Score (RS) с обхват от 0 до 100, като разделя пациентите на три рискови групи: нисък риск (RS 0-18), където RS корелира с риск за късен рецидив под 10%; среден риск (RS 19-31), т.е. риск от късен рецидив между 10% и 20%; висок риск (RS >31), т.е. риск за късен рецидив над 20%. Резултатът от RS отговаря на специфична възможност за рецидив на тумора за 10 години от началната диагноза с нисък, среден и висок риск.

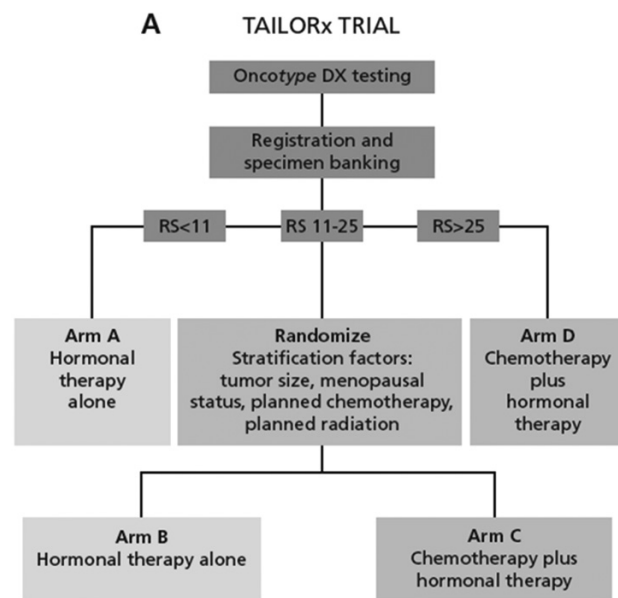
Този тест може да бъде използван при пациенти с КГ от всички възрасти, новодиагностицирани с ER-позитивен стадий I-II. В допълнение на прогностичната му информация тестът е и предиктивен за ползи от ендокринна терапия (*tamoxifen* и/или ароматазни инхибитори) и от химиотерапия.<sup>6</sup>

Основните клинични проучвания за разработка и валидиране на *Oncotype Dx* са: ретроспективни – (NSABP) B-14, (NSABP)

B-20, SWOG 8814 и проспективни – TAILORx и RxPONDER (SWOG S1007).

Около 51% от пациентите, изследвани в проучване NSABP B-20, показват нисък RS. Пациенти с висок RS, дължащ се на тумори от тип *луминален B*, най-вероятно ще имат полза от адювантна химиотерапия поради пониска ER-експресия и по-висока експресия на пролиферативни гени.<sup>7</sup> Пациенти с нисък RS нямат подобрение след провеждане на химиотерапия. Потенциалната полза от адювантна химиотерапия за пациенти със среден риск не е добре дефинирана и се оценява в проучване TAILORx (Фиг. 1А). Пациенти със среден RS са рандомизирани за провеждане на химиотерапия, последвана от ендокринна терапия, или само за ендокринна терапия.

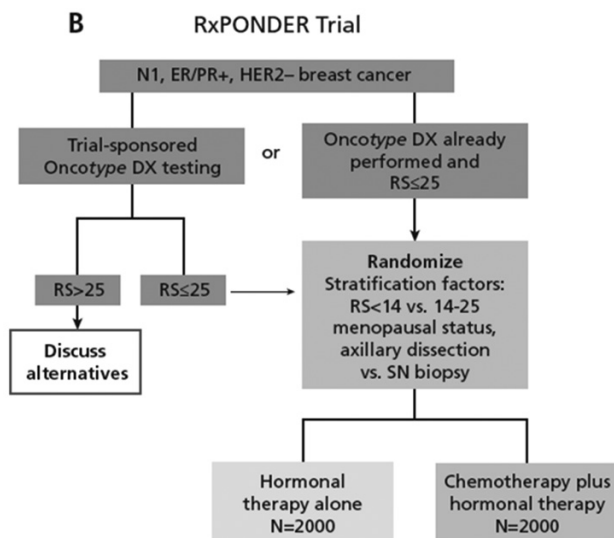
Фигура 1А. Схема на проспективно клинично проучване TAILORx.



Използването на 21-генен RS е по-добре изследван при N-негативни пациенти, отколкото при тези – с позитивни лимфни възли. Анализ на N-позитивни пациенти от фаза III клинично проучване (SWOG) 8814 при пациенти, рандомизирани между химиотерапия, последвана от *tamoxifen*, сре-

щу самостоятелен *tamoxifen*, показва, че RS е с прогностична стойност за тази популация от пациенти. Висок RS е предиктивен за полза от химиотерапия при N-позитивни пациенти.<sup>8</sup> Въпреки че N-позитивни пациенти с нисък риск имат по-малка полза от химиотерапия, сравнени с тези с висок риск, резултатите от клинично проучване RxPONDER (Rx за позитивни лимфни възли, ендокринно чувствителен КГ) ще са необходими преди да се препоръчва рутинно използване на *Oncotype Dx* при нодално позитивните популации (Фиг. 1B).

Фигура 1B. Схема на проспективно клинично проучване RxPONDER.



Цената на тест *Oncotype Dx* е около \$4000 на пациент, но в много изследвания е доказано, че е икономически изгоден.<sup>9</sup> Няколко изследвания показват също, че резултати от тест *Oncotype Dx* са променили препоръките за лечение на медицинския онколог в посока от адювантна химиотерапия, последвана от ендокринна терапия преди теста, само към ендокринна терапия.<sup>10, 11</sup> Освен че е икономически изгоден, мултигенният тест също намалява общата болестност, свързана с лечение на ранен стадий ER-позитивен КГ, тъй

като по-малко пациенти са подложени на краткосрочни и дългосрочни рискове от химиотерапия.

## Седемдесетгенна прогностична сигнатура (*MammaPrint*)

Платформата *MammaPrint* е микроарейс тест с изолиране на ДНК от замразена туморна тъкан (Табл. 1). За първи път *VantVeer et al.*, 2002, изследват чрез ДНК-микроарейс анализ на профили на генна експресия на първични тумори на гърда и откриват 70-генна сигнатура, предиктивна за развитие на далечни метастази. Тестът идентифицира кои пациенти в ранен стадий на КГ са с риск за рецидив след оперативно лечение, независимо от ER-статуса. Пациентите се групират в две рискови групи – нисък и висок риск от далечен рецидив; няма междинна рискова група. Лошата прогноза се дължи на експресия на гени, свързани с пролиферация, ангиогенеза и инвазия.<sup>12</sup> Прогностичната значимост на 70-генния тест *MammaPrint* е валидирана в отделна кохорта от пациенти. Жени с добра прогноза имат значително по-ниска честота на далечни метастази в сравнение с пациенти с лоша прогноза.<sup>13</sup> Допълнителен анализ показва, че почти всички базало-подобни (basal-like) HER-2-позитивни тумори и тип *луминален B* имат лоша прогноза.<sup>14</sup>

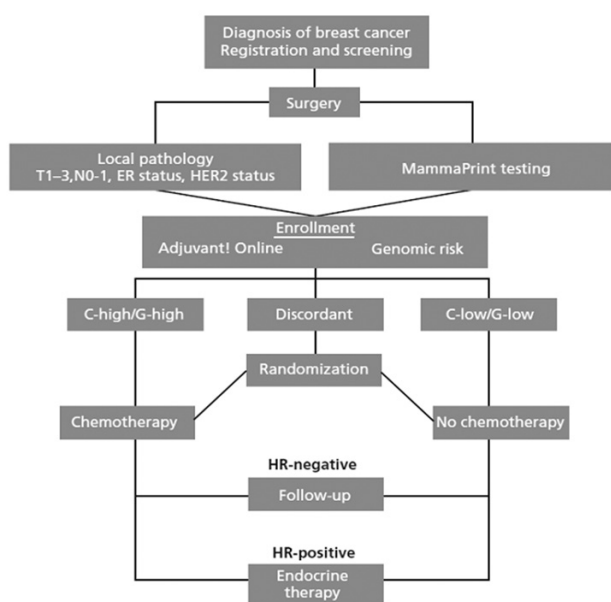
Тестът *MammaPrint* е валидиран в няколко независими проучвания на N-негативни пациенти, които не са получили адювантна химиотерапия.<sup>15-18</sup> Резултатите от провежданите клинични проучвания са необходими за проспективното валидиране на предиктивната полза от адювантна химиотерапия. В проучване MINDACT пациенти с ER-позитивен ранен стадий на КГ (N-негативни или с 1-3 позитив-



ни лимфни възли) получават препоръки за адювантна химиотерапия на базата на резултати от теста *MammaPrint* и на онлайн прогностичното средство, базирано на кликопатологични характеристики, *Adjuvant! Online*; пациенти, определени с висок риск и по двата метода, получат адювантна химиотерапия; тези с нисък риск и по двата метода получат само ендокринна терапия; несъвпадащите случаи се рандомизират за адювантна терапия на базата на резултати или от 70-генната сигнатура *MammaPrint* или от *Adjuvant! Online*. Набирането на пациенти за това многоцентрово фаза III рандомизирано проучване е приключено (Фиг. 1С). След завършване на анализа на резултатите от проучване MINDACT ще може да се даде точна препоръка, която да залегне в стандарти за работа.

През 2012 г. се разработи qRT PCR версия на теста *MammaPrint* с РНК, изолирана от фиксирани в парафин тъкани, което много улеснява използването му в клиничната практика, но е необходимо стандартизиране и валидиране.

Фигура 1С. Схема на проспективно клинично проучване на MINDACT.



### Допълнителни прогностични панели

#### Петдесетгенна сигнатура PAM 50.

Освен *Oncotype Dx* и *MammaPrint*, са създадени и налични в търговската мрежа още няколко прогностични предиктора. *PAM 50* е мултигенен тест (Predictor Analysis of Microarray), разработен за класифициране на КГ в отделни субтипове. Резултатите от него дават оценка на риск от рецидив.<sup>19</sup> Повечето изследвания на *PAM 50* са направени с количествен RT PCR, но е създадена нова версия на теста – нанотехнологична *nCounter*-платформа за дигитална гена експресия, което позволява да бъде изпълнен във всяка патологична лаборатория<sup>20</sup> (Табл. 1). *PAM 50* измерва експресията на 50 класифициращи гени и 5 контролни гена, категоризира туморите в четири уникални субтипа (луминален А, луминален В, *HER-2-обогатен* и *базалоиден*) и дава ROR-точкуване (Risk of Relapse) за изчисляване на вероятност от рецидив за пет години.<sup>21</sup> *PAM 50* дава информация, независима от стандартните критерии (стадий, диференциация, *HER-2*, *ER* и *Adjuvant! Online*), а при мултивариантни модели на лечение с *tamoxifen* на ранен стадий на *ER*-позитивен КГ остават значими само резултатът от *PAM 50* и стадия. Публикувани са и резултати от сравнения между *Oncotype Dx* и *PAM 50*: *Dowsett et al.* представят анализ TransATAC, който показва, че *nCounter-PAM 50* ROR резултатът дава повече прогностична информация за десетгодишен далечен рецидив, отколкото *Oncotype Dx*, като по-малко пациенти са категоризирани в група със среден риск. Тези резултати са потвърдени и в публикация на *Kelly et al.*, 2012, които използват RT PCR-версия на *PAM 50* с панел от 304 последователно третиранни пациенти и установяват, че въпреки доброто съответствие между *PAM 50* ROR и *Oncotype Dx*, повече пациенти са

категоризирани от PAM 50 в група с нисък риск.<sup>22</sup> Необходими са проспективни сравнения на клиничната *nCounter*-версия на PAM 50 ROR и *Oncotype Dx* и това е предмет на проучване RxPONDER.<sup>23</sup>

Разработен е и геномен индекс за чувствителност към ендокринна терапия (SET), който измерва ниво на транскрипционна активност, свързана с ER. Висок SET-индекс е предиктивен за нисък риск от късен рецидив на фона на лечение с *tamoxifen*.<sup>24</sup>

**The Breast Cancer Index (BCI).** Това е 7-генен тест, състоящ се от два независимо открити биомаркера: панел от 5 гена, свързани с клетъчния цикъл, наречени *molecular grade index*, и отношение от експресията на два гена *HOXB13:IL17BR* (Хомеобокс В13 ген и ген за интерлевкин-В рецептор). Платформата е количествен RT PCR и се използва тъкан, включена в парафин. Тестът е предиктор за рецидив и преживяемост при жени, лекувани с адювантен *tamoxifen*.<sup>25</sup> BCI разделя пациентите на три рискови групи, които предсказват риск от късен рецидив. В един скоросен анализ на кохорта пациенти в проучване ATAC, прогностичните характеристики на BCI, *Oncotype Dx* и *IHC-4* са сравнени с оценка, базирана на туморен размер, N-статус,

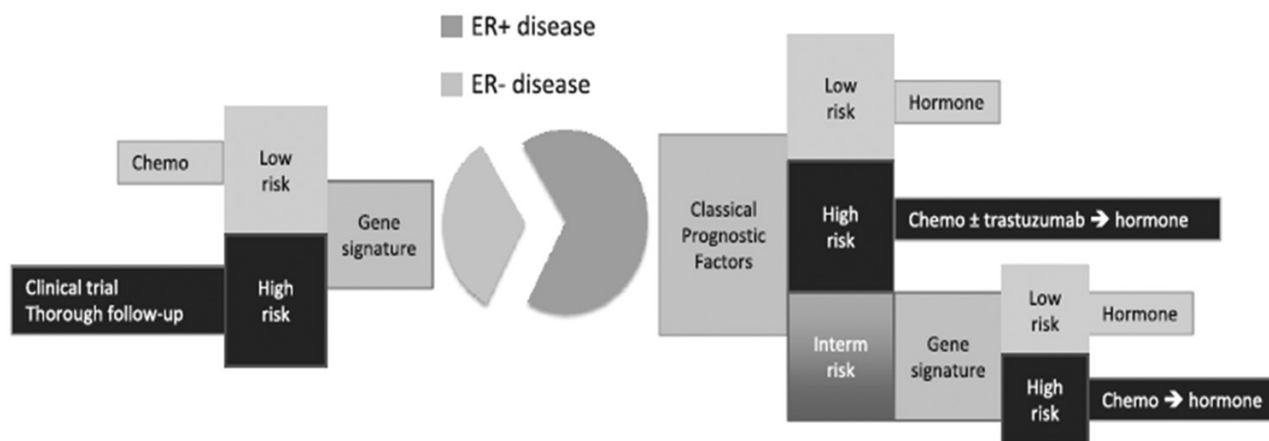
диференциация, възраст и терапия; и трите теста функционират добре при предсказване на рецидив от 1 до 5 години; единствено BCI се оказва прогностичен за късен рецидив за период от 5 до 10 години след диагноза.<sup>26</sup>

## Клинична употреба на генни сигнатури

Поради липса на единичен предиктор за полза от адювантна химиотерапия, генните сигнатури се включват в клиничната практика, ако спомагат за вземане на клинични решения. За момента тестовете *Oncotype Dx* и *MammaPrint* се използват при селектирани пациенти с ранен стадий на ER-позитивен КГ, за да се реши дали да се спести адювантна химиотерапия. Предимството на генните сигнатури е, че могат да идентифицират пациенти, които ще имат полза от ХТ. Те са допълнение към класическите прогностични фактори за по-точна прогностична информация. Тези сигнатури са сериозно изследвани и са широко използвани в Европа и САЩ.<sup>8,17, 27</sup>

Съществуват някои ограничения на 21-генната и 70-генната сигнатури:

(i) липсват достатъчно публикувани доказателства, които да показват, че тези



Фигура 2. Схема на клинично използване на генни сигнатури при ER-позитивен КГ. Класическите прогностични фактори включват размер на тумор, въвличане на лимфни възли, степен на диференциация и възраст.

## КАК СЕ ИЗПОЛЗВАТ МУЛТИГЕННИ СИГНАТУРИ В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

геномни биомаркери работят по-добре от туморната морфология и основната имунохистохимия за класифициране на пациенти за поява на рецидив или за предсказване на полза от химиотерапия; едно ново изследване показва, че оценка с четворна имунохистохимия (ИНС 4), получена от четири стандартни маркера (ER, PgR, HER-2 и Ki-67), има сходна прогностична точност с *Oncotype Dx*<sup>28</sup>;

(ii) мета-анализ на големи кохорти от КГ показва, че генните сигнатури са съставени предимно от пролиферативни гени и допринасят най-много за прогнозата<sup>29</sup>; те работят само при ER-позитивни, но не и при ER-негативни тумори; при ER-негативни тумори пролиферативните гени обикновено имат висока експресия; гените, свързани с други туморни механизми като инвазивност, метастазизиране и имунен отговор, могат да бъдат по-специфичен геномен биомаркер, особено за ER-негативни КГ;

(iii) наличие на група със среден риск, за която ползата от адювантна химиотерапия не е ясна;

(iv) тези сигнатури са предиктори за полза от обичайни химиотерапевтични режими, но имат трудности с оптимизиране на „персонализирана“ терапия, като предиктори на отговор към специфични химиотерапевтични агенти<sup>30</sup>;

(v) изискване за изпращане на проби в референтен център;

(vi) цената и на *Oncotype Dx*, и на *MammaPrint* е над \$4000 за тест; въпреки че са от полза за диференциране на тумори с добра и лоша прогноза, високата цена все още е голяма финансова бариера за много пациенти.

Има някои нерешени проблеми и при ER-позитивни тумори: генните сигнатури са създадени за дуктален инвазивен, но не и за лобуларен карцином. Известно е, че въпреки наличие на общи геномни проме-

ни при ER-позитивен дуктален и лобуларен карцином, последният има и специфични молекулярни характеристики.<sup>31, 32</sup>

На база на резултати от проспективни валидиращи проучвания на пациенти, участващи в NSABP B-20, 21-генният тест *Oncotype Dx* е включен в препоръките на NCCN, ASCO и St. Gallen за лечение на ранен стадий, ER-позитивни, N-негативни тумори с ниво на доказателственост и степен на препоръчителност 2B. Ръководството на NCCN препоръчва обсъждане на теста *Oncotype Dx* за жени с тумори, по-малки от 0.5 cm, HER-2-негативни и N0 или N1mi (микрометастази).<sup>33</sup> Препоръките на NCCN нямат предвид изследване на всички тумори с тези характеристики; лекарите трябва да изберат случаи от тези групи, ако се съмняват за необходимостта от химиотерапия. И двата теста имат предиктивна и прогностична стойност; това значи, че при жени, попаднали в групи с висок риск, адювантна химиотерапия значително ще подобри преживяемостта без болест, за разлика от тези – в групи с нисък риск.<sup>7,34</sup> Лесното използване и по-обширното валидиране са причини за много по-широко приемане на *Oncotype Dx* в клиничната практика.

Седемдесетгенната сигнатура *MammaPrint* е единственият микроарейс-тест, одобрен от FDA. Тази сигнатура е създадена като предиктор за преживяемост без болест и обща преживяемост при N-негативни и за оценка на риск от рецидив при ER-позитивни и N-негативни пациенти. Изследвана е само в ретроспективни проучвания и затова нивото на доказателственост е III. Това показва, че в случаи на несъответствие между *MammaPrint* и кликопатологични критерии, мултигенният тест е по-точен предиктор на изход.

Използването на тези мултигенни тестове води до подобряване на диагностиката, увеличаване на възможностите за пер-

сонализирана терапия и до спестяване на химиотерапия на пациенти с нисък риск, което резултира в по-високо качество на живот и по-ниски разходи за лечение.

## Нови технологии

Създаването на масивно паралелно секвениране (NGS, next generation sequencing), включително екзомно и транскриптомно, предоставя много по-обширна информация за геномните промени при КГ. Поради бързо развитие на тези технологии и снижение на цената на секвениране туморите ще могат да бъдат анализирани в реално време в болниците, когато информацията е от клинична полза. Поради огромно количество информация, която се анализира с много сложна статистика и биоинформатика, тези технологии все още не се използват в диагностичните лаборатории. Също така е необходимо събиране и анализирание на големи колекции от проби от много мултидисциплинарни колективи и консорциуми за получаване на валидни изводи. Последните резултати, публикувани от консорциуми като *METABRIC* (Molecular Taxonomy of Breast Cancer International Consortium) и *TCGA* (The Cancer Genome Atlas), са добър пример в тази насока. С нови методи на геномика и транскриптомика те са анализирали повече от 2000 проби от КГ.<sup>1</sup> Необходимостта от тяхното усъвършенстване и стандартизиране показва, че засега е по-подходящо да се използват за изследователски цели, отколкото за рутинна клинична практика и вероятно в близко бъдеще ще имат огромно приложение в патологията, медицината и биологията.<sup>35</sup>

## Заклучение

Анализите на генна експресия доведоха до сериозни постижения в класификацията на туморите, както и до няколко практи-

чески полезни клинични теста. Огромните възможности на съвременните молекулярни технологии са солидна основа за създаване на нови генерации молекулярни класификатори и идентифициране на нови таргети, но това води и до нови предизвикателства. Обучението на транслационни и клинични специалисти, които да се справят със сложната интерпретация на резултатите от масивното паралелно секвениране, заедно с техните функционални последствия, е жизнено важно, както и създаването на специалисти по биоинформатика за анализи на огромното количество данни. Няма самостоятелен изследовател, който може да се справи и да контролира всяка от множеството аналитични стъпки. Ключово е осъзнаването, че транслационната медицина е мултидисциплинарно усилие, при което обединените групи от умения са много повече, отколкото сумата от приноса на всеки индивид.

## ЛИТЕРАТУРА

1. The Cancer Genome Atlas Network, Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2012; 490: 61-70
2. Xi Zhao, Ole Christian Lingjærde and Anne-Lise Børresen-Dale (2012). Breast Cancer Prognostication and Risk Prediction in the Post-Genomic Era, The Continuum of Health Risk Assessments, Dr. Michael G. Tyshenko (Ed.), ISBN: 980-953-307-582-7, InTech
3. Reis-Filho JS, et al. Molecular profiling: moving away from tumor philately. *Sci Transl Med* 2010; 2:47ps 43
4. Borst P, Wessels L. Do predictive signatures really predict response to cancer chemotherapy? *Cell Cycle* 2010; 9: 4836-4840
5. Parker JS, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1160-1167
6. Paik S, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2817-2826
7. Paik S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3726-3734

8. Albain KS, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 55-65
9. Tsoi DT, et al. Cost-effectiveness analysis of recurrence score-guided treatment using a 21-gene assay in early breast cancer. *Oncol* 2010; 15: 457-465
10. Lo SS, et al. Prospective multicenter study of the impact of the 21-gene recurrence score assay on medical oncologist and patient adjuvant breast cancer treatment selection. *J Clin Oncol* 2010; 28:1671-1676
11. Eiermann W, et al. The 21-gene recurrence score assay impacts adjuvant therapy recommendations for ER-positive, node-negative and node-positive early breast cancer resulting in a risk-adapted change in chemotherapy use. *Ann Oncol* 2012. [Epub ahead of print]
12. van't Veer LJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530-536
13. van de Vijver MJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999-2009
14. Fan C, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 560-569
15. Bueno-de-Mesquita JM, et al. Use of 70-gene signature to predict prognosis of patients with node-negative breast cancer: a prospective community-based feasibility study (RASTER). *Lancet Oncol* 2007; 8: 1079-1087
16. Bueno-de-Mesquita JM, et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 483-495
17. Mook S, et al. The 70-gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 295-302
18. Drukker CA, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer* 2013; ahead of print
19. Bastien RR, et al. PAM50 breast cancer subtyping by RT-qPCR and concordance with standard clinical molecular markers. *BMC Med Genomics* 2012; 5: 44
20. Geiss GK, et al. Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs. *Nat Biotechnol* 2008; 26: P317-325
21. Parker JS, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1160-1167
22. Kelly CM, et al. Agreement in risk prediction between the 21 gene recurrence score assay (Oncotype Dx) and the PAM 50 Breast cancer intrinsic classifier in early stage estrogen receptor positive breast cancer. *Oncol* 2012; 17: 492-498
23. Gonzalez-Angulo AM, et al. A randomised phase III clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients with 1-3 positive nodes, ER+ and Her2-negative breast cancer with recurrence score (RS) of 25 or less: SWOG S1007 (abstract). *Cancer Res* 2011; 24 (Suppl 3): abstract OT1-03-01
24. Symmans WF, et al. Genomic index of sensitivity to endocrine therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4111-4119
25. Goetz MP, et al. A two-gene expression ratio of homeobox 13 and interleukin-17B receptor for prediction of recurrence and survival in women receiving adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res* 2006; 12(7 Pt 1): 2080-2087
26. Sgroi D, et al. Comparative performance of Breast Cancer Index (BCI) vs. Oncotype Dx and IHC4 in the prediction of late recurrence in HR-positive, LN-negative breast cancer patients: a TransATAC study. San Antonio Breast Cancer Symposium 2012: Abstr S1-9
27. Mitterpergher L, et al. Gene expression profiles from formalin fixed paraffin embedded breast cancer tissue are largely comparable to fresh frozen matched tissue. *PLoS One* 2011; 6: e17163.
28. Cuzick J, et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4273-4278
29. Wirapati P, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res* 2008; 10 (4): R65
30. Borst P, Wessels L. Do predictive signatures really predict response to cancer chemotherapy? *Cell Cycle* 2010; 9 (24): 4836-4840
31. Gruel N, et al. Lobular invasive carcinoma of the breast is a molecular entity distinct from luminal invasive ductal carcinoma. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2399-2407
32. Bertucci F, et al. Lobular and ductal carcinomas of the breast have distinct genomic and expression profiles. *Oncogene* 2008; 27: 5359-5372
33. National Cancer Comprehensive Network. Breast Cancer. [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
34. Knauer M, et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 655-661
35. Weigelt B, et al. Challenges translating breast cancer gene signatures into the clinic. *Nat Rev Clin Oncol* 2012; 9: 58-64









# МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ ЗА СКРИНИНГ И ДИАГНОЗА НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

д-р Валентин Иванов

доц. д-р Галина Кирова, дм

Клиника по образна диагностика, Токуда Болница – София

## ОБЗОР

*Магнитнорезонансната томография (МРТ) е метод за диагноза на карцином на гърда (КГ), широко използван в клиничната практика. Методът е приложим и за оценка на постоперативни усложнения и проследяване в различни специфични условия (при пациенти след реконструкция и пластика, оценка на лезии при гърда с висока паренхимна плътност и др.). В статията е направен обзор на индикациите за провеждане на МРТ метод на избор за скрининг; метод, насочващ биопсията изследване; за предоперативна оценка на локално разпространение и мултифокалност и отношение към околните структури на гърдна стена, както и за постоперативно оценка на гърда; за оценка на ефект от проведено неoadювантно лечение; за търсене на рецидив.*

## Увод

Магнитнорезонансната томография (МРТ) доказва своето място в процеса на диагностика на болести на гърдите и в частност на карцином на гърда (КГ). Благодарение на добрата си тъканна разделителна способност, липса на йонизираща радиация и възможност за едновременно изобразяване на двете гърди методът навлиза все по-широко в клиничната практика. Той остава незаменим при установяване и характеризиране на suspectни формации в плътни паренхимни гърди, при оценка на постоперативни усложнения и проследяване на пациентки с проведена пластика, при оценка на отговор на терапия и като насочващ биопсията метод.

Независимо от високата си чувствителност, МРТ не трябва да се провежда самоцелно, а при определени индикации, като резултатите се интерпретират в съответствие с тези от физикалния преглед, конвенционалната мамография и ултразвуковото изследване на гърди. Намерените находки при МРТ се описват по стандартизирания протокол на ACR (American College of Radiology) BIRADS system (Breast Imaging Reporting and Data System)<sup>1,2</sup> на базата на архитектурни черти и допълнени с лексикон, разработен от Ikeda et al., по отношение на контрастното изследване.<sup>3</sup> Тези допълнения и комбинирането на различни характеристики на находката са много важни за определяне на злокачествени промени.<sup>4</sup>

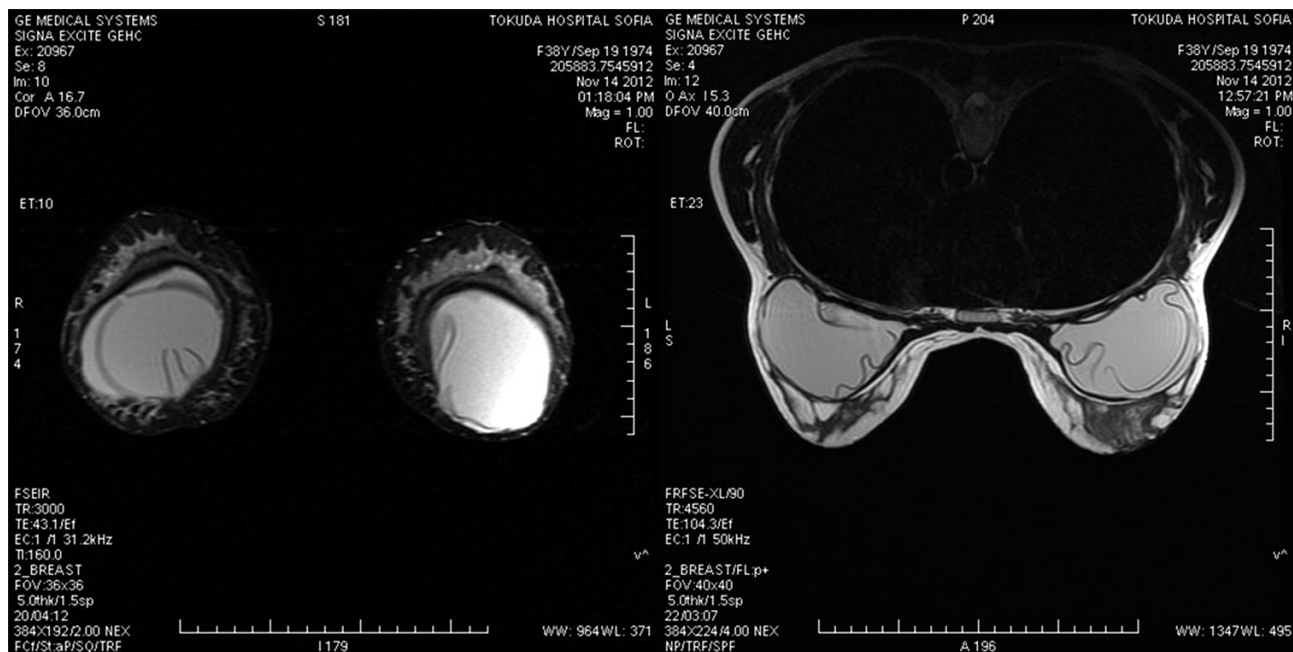
## Индикации за провеждане на магнитнорезонансна томография на гърди

Съвременните познания за мястото на МРТ при диагностика на болести на гърди се базират на многобройни резултати от отделни изследвания, рандомизирани проучвания и мета-анализи на получени резултати. В зависимост от клиничната ситуация и очакваните резултати тези показания могат да се разделят на няколко отделни групи.

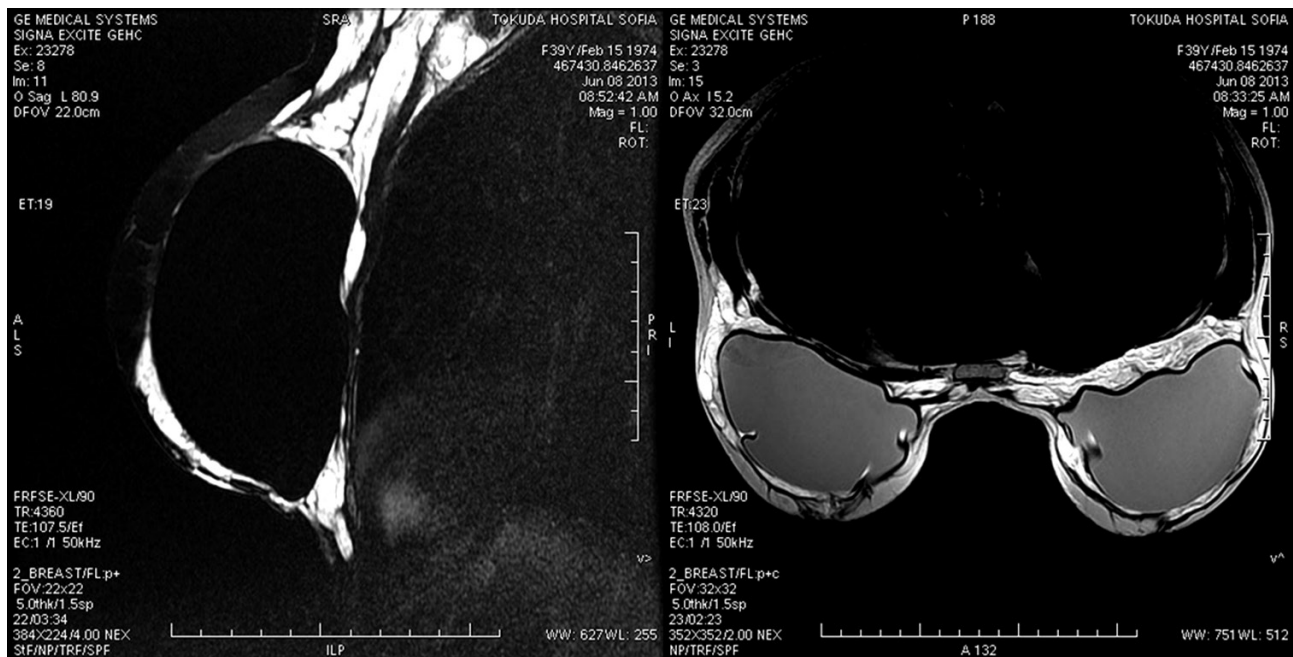
**Скрининг.** В процеса на скрининг МРТ показва обещаващи резултати. За момента не се счита за ефективно включване на метода в рутинен скрининг на популационо ниво. Ръководствата на NCCN и ACS препоръчват включване на МРТ в ежегодния скрининг, успоредно с конвенционална маммография и ултразвуково изследване при жени, определени по критериите на ACS като високорискови. Препоръките са систематизирани в три групи<sup>4</sup>: (i) група от нерандомизирани проучвания и включва носители на *BRCA*-мутация и техни нетествани наследници по

пряка линия, жени с кумулативен риск над 20%, оценен по модел *BRCAPRO*, който зависи от фамилната анамнеза; (ii) група от препоръки, свързани с експертен консенсус и включващи пациенти, получили йонизираща радиация между 10-та и 30-та си година от живота, носители на синдром на *Li-Fraumeni*, *Cowden* и *Bannayan-Riley-Ruvalcaba* и техни наследници по права линия; (iii) група препоръки, свързани с кумулативен риск от 15-20%, оценен по модел *BRCAPRO*, пациенти с хистологична диагноза за лобуларен карцином *in situ* (LCIS), атипична лобуларна хиперплазия (ALH), атипична дуктална хиперплазия (ADH), жени с плътен паренхим от маммография и пациенти с доказан дуктален карцином *in situ* (DCIS). Независимо от това, ръководството на NCCN не препоръчва провеждането на МРТ за скрининг при жени с кумулативен риск под 15%.

Независимо че в момента липсват убедителни доказателства за това, че ежегодното скениране с МРТ води до редукция на смъртност от КГ, се смята, че ранното откриване на тумора е от полза за пациента.



Фигура 1. Вътрекапсулна руптура на импланти – Cor STIR, Ax T2 frFSE.



Фигура 2. Оценка на аугментационна мамопластика с инжектиран свободен гел – Sag T2 frFSE FAT, Ax T2 frFSE.

**Оценка на промени след мамопластика или реконструктивна хирургия на гърда по повод карцином.** Методът на МРТ понастоящем е най-точен подход, достъпен за оценка на промени, настъпващи след аугментационна мамопластика (Фиг. 1) или реконструктивна хирургия на гърда. Специфичността и чувствителността на изследването са многократно по-високи от тези на конвенционална мамография: съотв. 80-90% и 90% срещу 25% и 50%.<sup>6-8</sup> Използването на специфични критерии и секвенции (потискане сигнала на силикона, мастната тъкан и водата) дава възможност за по-прецизна оценка на руптура на имплант и фиброзна капсула.<sup>9-11</sup> Технически правилно проведената МРТ позволява и оценка на промени при свободно инжектираните силикон (Фиг. 2), парафин, поликриламиден гел и липофилинг (Фиг. 3), при които мамографията е трудна за интерпретация.

Магнитнорезонансно изследване е показано при пациентки с оперативно отстранен КГ и последваща естетична реконструкция за оценка на усложнения, рецидив или

постоперативен скрининг. Наличието на имплант в този случай не намалява чувствителността на метода за установяване на рецидиви.<sup>12,13</sup>

**Предоперативна оценка на локално разпространение – мултифокалност, отношение към фасция и гръдна стена.** Според препоръки, разработени от The European Society of Breast Cancer Specialists, индикациите за предоперативна МРТ са: (i) пациенти с новооткрит инвазивен лобуларен карцином с висок риск; (ii) пациенти над 60 години с разминаване в размер над 1 cm между мамографско и ултразвуково изследване и очаквана промяна в терапевтичния план; (iii) пациенти, подходящи за интраоперативно лъчелечение на база на клиничен преглед и конвенционални методики. Предоперативната МРТ показва висока диагностична точност при оценка на мултицентричност/мултифокалност (Фиг. 4), контралатерални лезии и инфилтрация на гръдна стена (Фиг. 5). Новооткритите лезии трябва да бъдат хистологично верифицирани поради високи фалшивопозитивни резултати.<sup>14</sup>

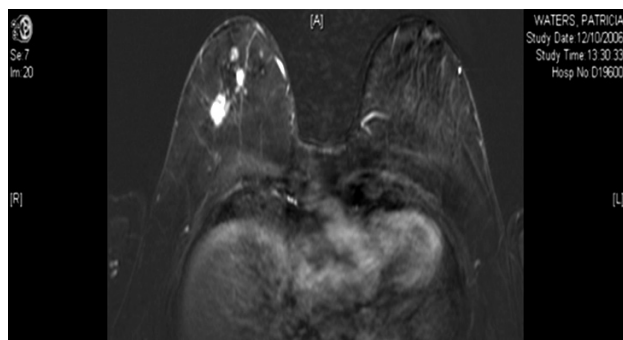


Фигура 3. Оценка на промени в гърди след аугментационна мамопластика и липофилинг с формиране на липогранулом – Sag T2 FAT.

**Оценка след оперативна интервенция и позитивни резекционни линии.** Като резултат от редица изследвания се приема, че МРТ е високоинформативен метод при рестадиране на тумори на гърда след проведена органосъхраняваща оперативна интервенция. Той намира място при оценка на обем на остатъчен тумор при позитивни резекционни линии, при оценка на суспектна персистенция или рецидив, недоказуем след провеждане на конвенционални образни методи и при проследяване/

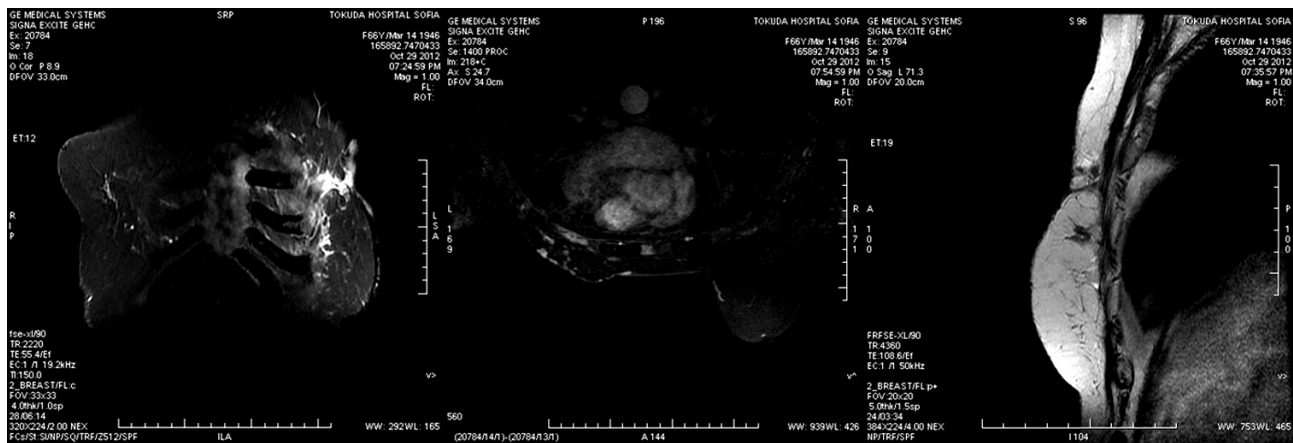
скрининг на пациенти с проведена органосъхраняваща хирургия.<sup>15</sup>

**Оценка след неоадювантна терапия.** Функционална МРТ е метод на избор при оценка на ефект от проведена неоадювантна химиотерапия, както и за оценка на разпространение на остатъчен тумор (Фиг. б). Резултатите, сравнени с тези от конвенционални методи, показват по-добра корелация с патологоанатомичния резултат. В тези случаи първото (изходно) изследване трябва да предшества химиотерапията, а стандартизираното му провеждане е задължително с оглед на екзактно сравнение на резултатите. Добрата медицинска практика предполага оценка с МРТ приблизително в средата на терапевтичния цикъл (за първоначална оценка на отговора по RECIST критерии). Невъзможността на МРТ да регистрира персистиращи малки по размери остатъчни тумори след проведена неоадювантна терапия не позволява да се приеме пълен патологичен отговор (pCR) само въз основа на резултат от об-



Фигура 4. Мултифокален тумор на дясна гърда 3 D T1 dynamic +c subtraction.

## МАГНИТНОРЕЗОНАНСНА ТОМОГРАФИЯ ЗА СКРИНИНГ И ДИАГНОЗА

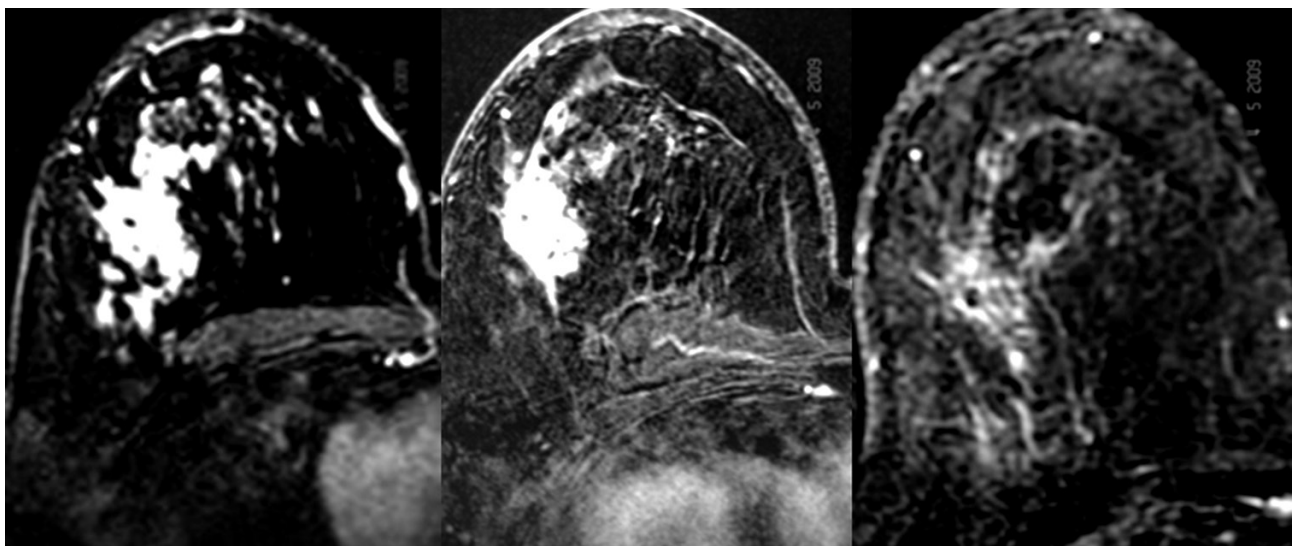


Фигура 5. Мултифокален рецидив в областта на цикатрикс с инфилтрация на гръдна стена и метастатични лезии в стернум – Cor STIR, 3D T1 +c, Sag T2 frFSE.

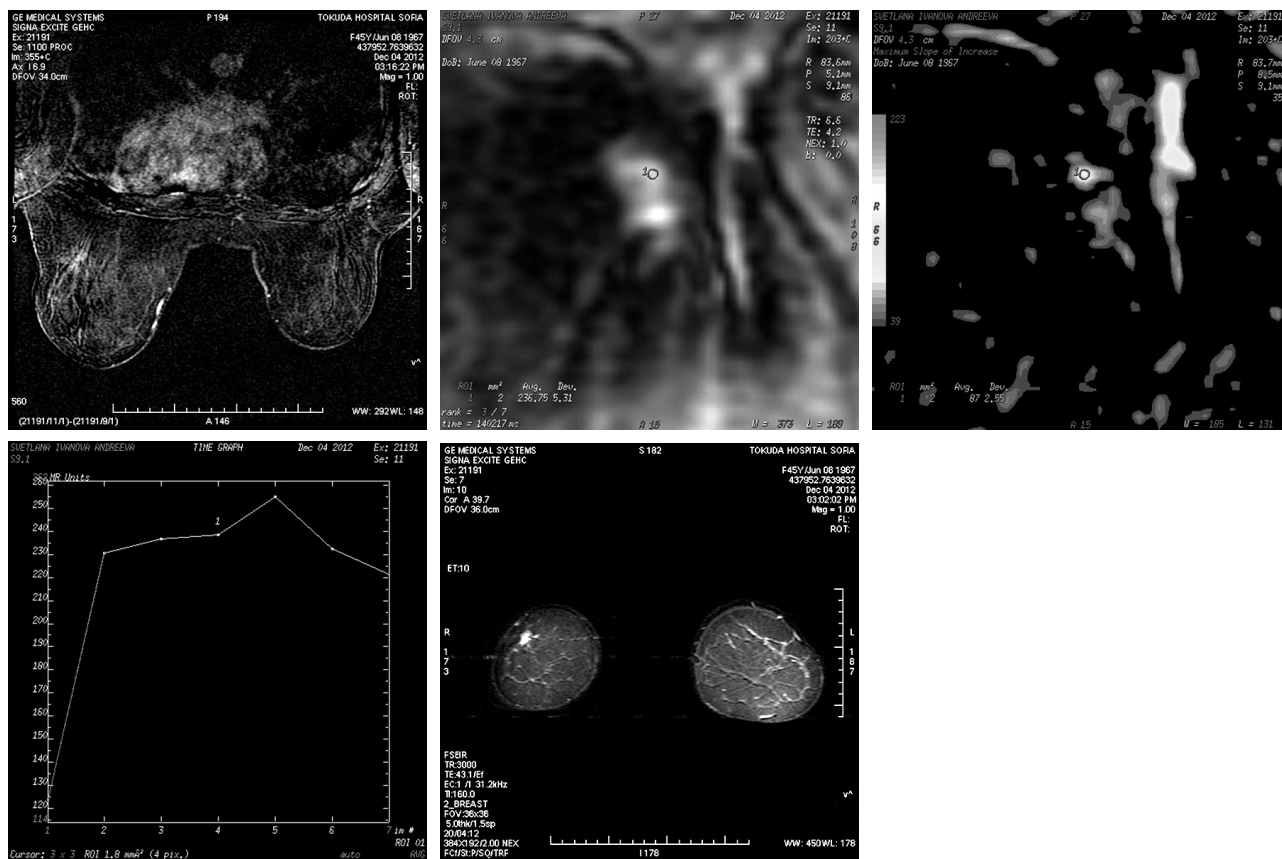
разни методи и налага резекция на туморното ложе.<sup>16</sup> Предварителното маркиране на туморната формация помага за определяне на местоположението ѝ след пълен отговор от проведено предоперативно лечение.<sup>17, 18</sup>

**Оценка на рецидив.** Чувствителността на мамографията при откриване на рецидив на КГ е ограничена и МРТ допълва диагностичните възможности за доказването му. Характеристиката на рецидива е същата както на първичен тумор и показва ранно контрастиране, представено

с първи тип крива на поглъщане на контраст, оценена при функционална МРТ (Фиг. 7). Различни изследвания доказват, че в момента МРТ е най-чувствителен метод за диагностициране на локален рецидив, като специфичността при оценка на лекувана гърда е по-голяма, отколкото на нелекувана.<sup>19,20</sup> При суспекция за рецидив от клинична находка и промени от конвенционални образни методи МРТ може да се използва за изключване с голяма сигурност на рецидив и по този начин да намали ненужни биопсии.<sup>21,22</sup>



Фигура 6. Преценка на ефект от неoadjuвантно лечение след втори цикъл и 11 седмици след лечение – T1 3D+c subtraction.



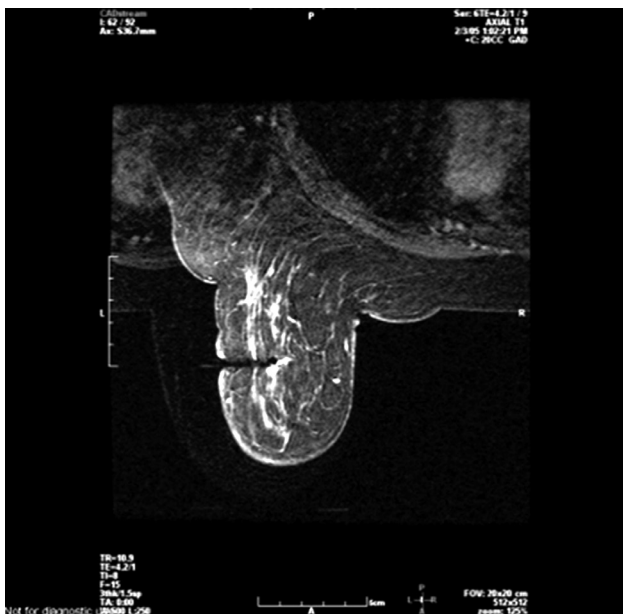
Фигура 7. Рецидив в областта на цикатрикс – 3D T1 + c subtraction, Cor STIR.

**Оценка при профилактично изследване и суспекция за карцином на гърда.** Методът на МРТ показва висока диагностична стойност в случаи на случайно диагностицирани лимфогенни метастази в аксиларни и супраклавикуларни лимфни вериги и окултен КГ. Добавена в диагностичния алгоритъм след негативен резултат от конвенционална мамография, МРТ установява наличие на тумор в 75-85% от случаите.<sup>23</sup>

**Допълнителна оценка след неопределен образ от други мамографски изследвания.** Чувствителността на МРТ при установяване на тумори на гърда е по-висока от тази на конвенционалните методи, което я определя като метод на избор при суспектни лезии от предходно проведени мамография и/или ултразвук (BI-RADS 0).<sup>24,25</sup> Приема се, че негативният резултат от МРТ е достатъчно доказателство за липса

на малигнен процес, освен в случаи на различни микрокалцификати от мамография, когато е наложителна последващата биопсия. Функционалната диагностична МРТ, включваща в протокола си перфузионна и дифузионна серии (DCE-MRI и MR-DWI), повишава специфичността на находката при първичен, метастатичен или рецидивен тумор в случаи на несигурна информация от останалите образни изследвания.<sup>26</sup> Изследването с МРТ има място и при диагностициране на интрадуктални промени, когато конвенционалната дуктография не може да бъде извършена.<sup>27,28</sup>

**Насочващ биопсията метод.** Множествените индикации за приложение на МРТ водят до откриване на лезии, които не са палпируеми или не се откриват чрез конвенционални методи (Фиг. 8). Повечето от новооткритите лезии се верифицират



Фигура 8. Биопсия под МРТ-контрол за хистологична верификация на суспектна лезия.

(second-look) и биопсират ехографски. Тези лезии се биопсират или локализируют под МРТ-контрол и е необходимо в центровете, където се извършва изследването, да има възможности за извършване на инвазивни процедури.

### Заклучение

МРТ е съвременен образен диагностичен метод с все по-широко приложение при диагностика и стадиране на карцином на гърда. Благодарение на високата си тъканна разделителна способност и възможността за допълване с техники, предоставящи функционална оценка, методът е добавен на конвенционалните техники в редица клинични ситуации. На базата на богата клинична практика и резултати от рандомизирани изследвания може да се обобща, че МРТ е показан:

- като допълнителен скринингов и диагностичен метод при жени с висок риск за карцином на гърда;
- при оценка за мултифокалност и мултицентричност;

- при оценка на ефекта от приложена неoadювантна химиотерапия;
- при оценка след орган-съхраняваща операция;
- при оценка на гърдата след аугментационна мамопластика.

### ЛИТЕРАТУРА

1. American College of Radiology: Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS); Auflage, Reston 1998.
2. Schnall MD, Ikeda DM. Lesion diagnosis working group on breast MR. *Radiol* 1999; 153: 243-244
3. Ikeda DM, et al. Development, standardization, and testing of a lexicon for reporting contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging studies. *J Magn Reson Imag* 2001; 13: 889-895
4. Sohns C, et al. Value of the BI-RADS classification in MR-Mammography for diagnosis of benign and malignant breast tumors. *Eur Radiol* 2011; 21: 2475-2483
5. NCCN Guidelines Version 1.2012; Breast Cancer Screening and Diagnosis
6. Holmich LR, et al. The diagnosis of breast implant rupture: MRI findings compared with findings at explantation. *Eur J Radiol* 2008; 53: 213-225
7. Brown SL, et al. Prevalence of rupture of silicone gel breast implants revealed on MR imaging in a population of women in Birmingham, Alabama. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 1057-1064
8. Cher DJ, et al. MRI for detecting silicone breast implant rupture: meta-analysis and implications. *Ann Plast Surg* 2001; 47: 367-380
9. Berg WA, et al. MR imaging of extracapsular silicone from breast implants: diagnostic pitfalls. *Am J Roentgenol* 2008; 178: 465-472
10. Holmich LR, et al. Prevalence of silicone breast implant rupture among Danish women. *Plast Reconstr Surg* 2001; 108: 848-858
11. Holmich LR, et al. The diagnosis of breast implant rupture: MRI findings compared with findings at explantation. *Eur J Radiol* 2005; 53: 213-225
12. Herborn CU, et al. Breast augmentation and reconstructive surgery: MR imaging of implant rupture and malignancy. *Eur Radiol* 2002; 12: 1206-2198
13. Topping A, et al. Appropriateness of MRI scanning in the detection of ruptured implants used for breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 2003; 56: 186-189

14. Plana MN, et al. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of patients with primary breast cancer: systematic review of diagnostic accuracy and meta-analysis. *Eur Radiol* 2012; 22: 26-38
15. Muller RD, et al. Assessment of local recurrence after breast-conserving therapy with MRI. *J Comp Assist Tomogr* 1998; 22: 408-412
16. Thibault F, et al. MRI for surgical planning in patients with breast cancer who underwent preoperative chemotherapy. *Am J Roentgenol* 2004; 183:1159-1168
17. Partridge SC, et al. MRI measurements of breast tumor volume predict response of neoadjuvant chemotherapy and recurrence-free survival. *Am J Roentgenol* 2005; 184: 1774-1781
18. Tardivon A, et al. Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas. *Eur Radiol* 2006; 16: 2549-2558
19. Belli P, et al. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of recurrence after breast conserving therapy. *Rays* 2002; 27: 241-257
20. Drew PJ, et al. Routine screening for local recurrence following breast-conserving therapy for cancer with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 265-270
21. Preda L, et al. Magnetic resonance mammography in the evaluation of recurrence at the prior lumpectomy site after conservative surgery and radiotherapy. *Breast Cancer Res* 2006; 8: R53
22. Rieber A, et al. Value of MR mammography in the detection and exclusion of recurrent breast carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 780-784
23. Morris EA, et al. MRI of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiol* 1997; 205: 437-440
24. Heywang-Kobrunner, et al. International investigation of breast MRI: results of a multicentric study concerning diagnostic parameters for contrast-enhanced MRI based on 519 histopathologically correlated lesions. *Eur Radiol* 2006; 11: 531-546
25. Schnall M, Orel S. Breast MRI in the diagnostic setting. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2006; 14: 329-337
26. Cardoso F, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23: 11-19
27. Kapenhas-Valdes E, et al. Mammary ductoscopy for evaluation of nipple discharge. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2720-2727
28. Tokuda Y, et al. Evaluation of suspicious nipple discharge by magnetic resonance mammography based on breast imaging reporting and data system magnetic resonance imaging descriptors. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33: 58-62







# СТАДИРАНЕ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА И ОЦЕНКА НА ТЕРАПЕВТИЧЕН ОТГОВОР ЧРЕЗ ПОЗИТРОННОЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ С КОМПЮТЪР-ТОМОГРАФИЯ

*проф. д-р Ирена Костадинова, дмн<sup>1</sup>*

*проф. д-р Анелия Клисарова, дмн<sup>2</sup>*

*д-р Борислав Чаушев, дм<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Клиника по нуклеарна медицина, УМБАЛ Александровска – София

<sup>2</sup>Отделение по нуклеарна медицина, УМБАЛ Св. Марина – Варна

## ОБЗОР

*Позитронноемисионната томография с компютър-томография (ПЕТ-КТ) е най-бързо развиващият се метод от образната диагностика през последните години. Образни методи като КТ и магнитнорезонансна томография (МРТ) онагледяват морфологичните промени в органите за подпомагане на диагнозата, определяне на стадий и проследяване ефекта от лечение при различни туморни заболявания. За разлика от тях, с ПЕТ/КТ, използвайки маркирана с флуор 18-глюкоза (<sup>18</sup>F-FDG), е възможна ранна визуализация на патологично променен метаболизъм, често преди да се регистрират анатомични изменения. Комбинирайки двете съвременни техники – ПЕТ и КТ, става възможно да бъдат онагледени промените във функцията и морфологията с едно единствено изследване, заедно с обективна качествена и количествена оценка. Така се получава комплексна диагностична информация и възможност за ранно инициране на адекватно лечение.*

## Увод

Приложението на позитронноемисионна томография с компютър-томография (ПЕТ/КТ) за диагноза на карцином на гърда (КГ) е минимално, тъй като чувствителността на изследването е в зависимост от размер и хистологичен вариант

на тумора. Водеща роля в тези случаи имат мамографията, ехографията с тънкоигленна биопсия и магнитнорезонансната томография (МРТ). При стадиране и рестадиране на болестта ПЕТ/КТ е с по-висока точност от други образни методи, като с нея може да се определи и ефекта от прилагана терапия.

## Роля на ПЕТ/КТ при диагностика и първично стадиране на карцином на гърда

Възможността за онагледяване на тумора с ПЕТ/КТ е в зависимост от размера и хистологията му. Чувствителността на изследването е едва 68% при малки тумори (< 2 cm), достига до 92% при по-големи огнища (2-5 cm), а при диагноза на карциноми *in situ* е много ниска и варира между 2% и 25%.<sup>1</sup> Причина са ограниченията на технологията при визуализация на малки лезии под 5 mm, както и при неинвазивни хистологични варианти, където липсва или е налице минимално повишена метаболитна активност. Така например, инвазивните дуктални карциноми натрупват по-интензивно маркираната глюкоза (<sup>18</sup>F-FDG) и изследването е с по-висока чувствителност, отколкото при лобуларни видове (Фиг. 1).<sup>2</sup>

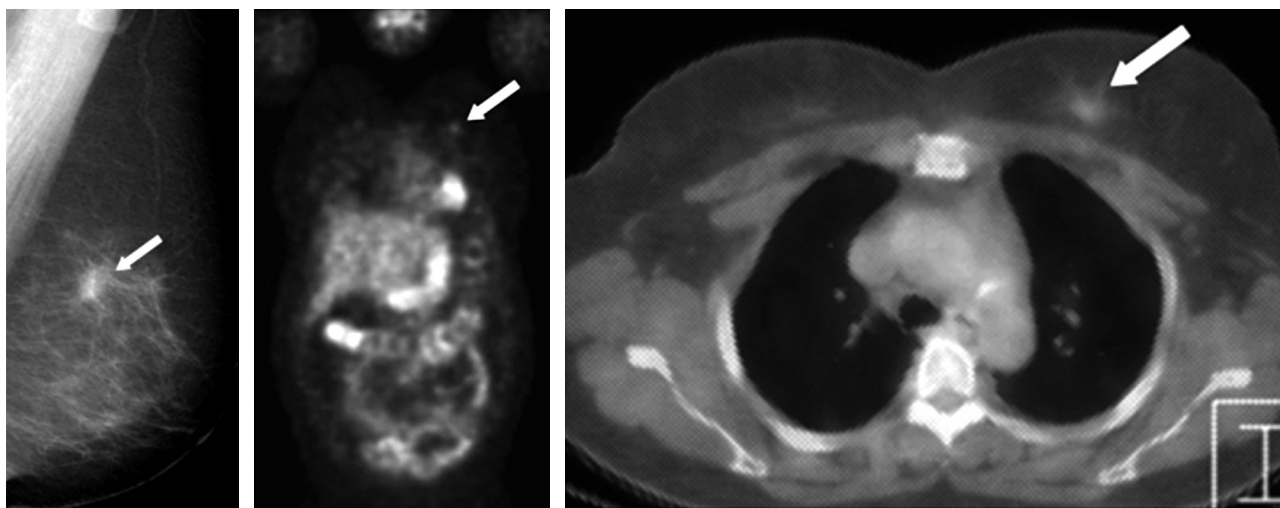
По този начин основни методи за диагноза на КГ остават мамография и ехография с тънкоиглена биопсия, които са с висока чувствителност, а при нужда и МРТ, която обаче е с недостатъчна специфичност. Надежди се възлагат на нова техника – позитронноемисионна мамография<sup>3</sup>, която

е със сравнима чувствителност (83%), но с по-висока специфичност от МРТ (83% срещу 63%), като все още предстоят обобщения на клиничните резултати.

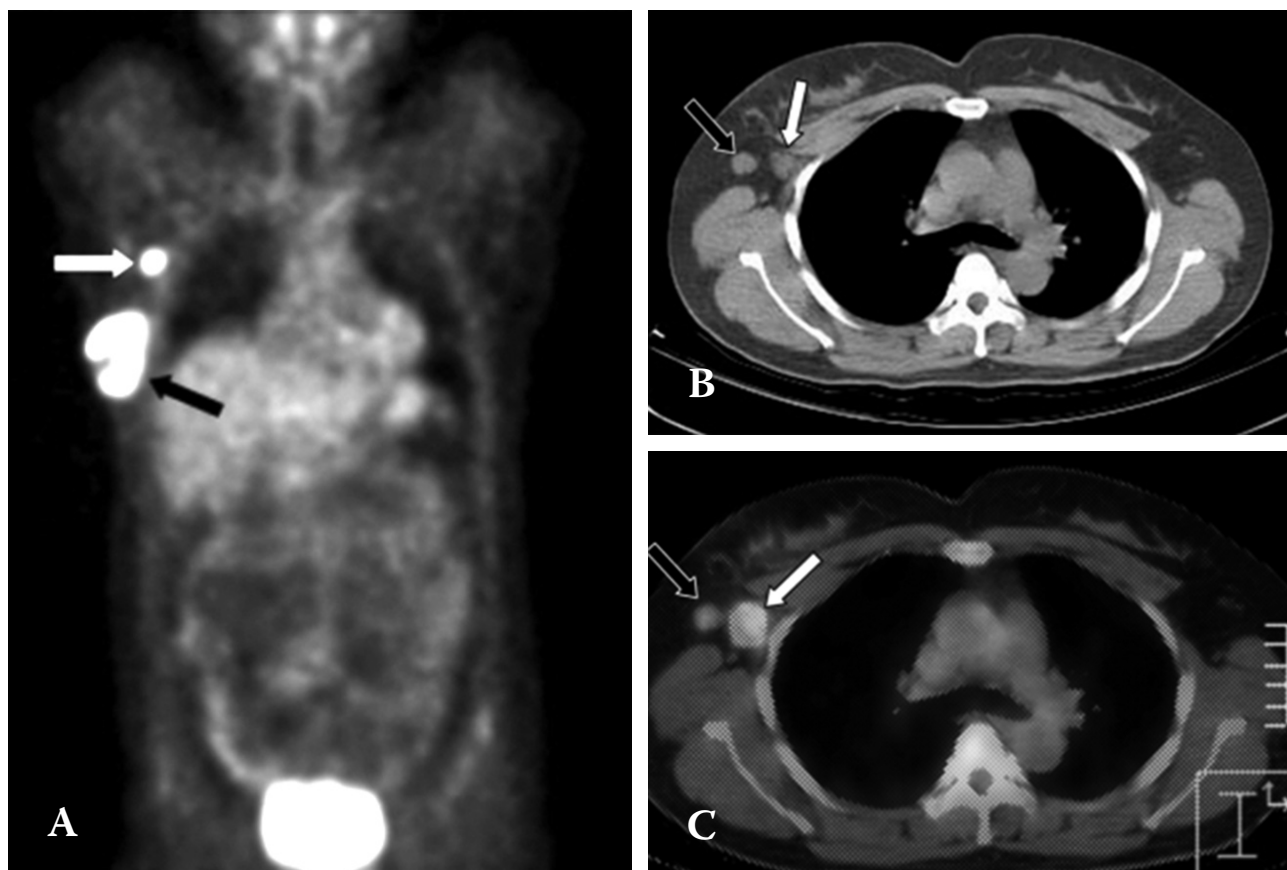
Трябва да се има предвид, че ПЕТ/КТ има диагностична стойност при онагледяване на първични тумори при определени пациенти – с плътни гърди или импланти, при визуализация на туморна мултифокалност или такива с несигурни резултати от мамография и/или МРТ.<sup>3</sup>

Както е известно, наличието на аксиларни метастази е важен прогностичен фактор. Така например, пациенти с повече от четири метастатични лимфни възли имат сигнификантно по-висок риск от рецидив.<sup>4</sup> Чувствителността и специфичността на ПЕТ/КТ за визуализация на метастатични аксиларни лимфни възли варира съответно между 79-94% и 86-92%.<sup>5</sup> Методът може поточно да онагледява и да локализира лимфни възли, обхванати от метастази, когато предварително са налице данни от КТ за лимфаденопатия (Фиг. 2).

Според натрупан клиничен опит ПЕТ/КТ не се препоръчва рутинно при стадиране на аксила при новооткрит КГ поради невъз-



Фигура 1. Инвазивен дуктален карцином на гърда с размер под 2 cm при пациентка на 48 години: (А) мамография, (В) целотелесна ПЕТ-сцинтиграфия, (С) аксиален срез от ПЕТ/КТ – визуализира се леко повишена метаболитна активност в първичния тумор на лява гърда.



Фигура 2. Пациентка на 45 години с инвазивен дуктален карцином (4 ст) в дясна гърда и аксиларна метастаза: (А) цялостелсна ПЕТ/КТ, (В) КТ - аксиален срез – визуализират се два уголемени лимфни възела в дясна аксила, (С) ПЕТ/КТ - аксиален срез – по-медиалният лимфен възел натрупва интензивно  $^{18}\text{F}$ -FDG и е обхванат от метастаза (бяла стрелка).

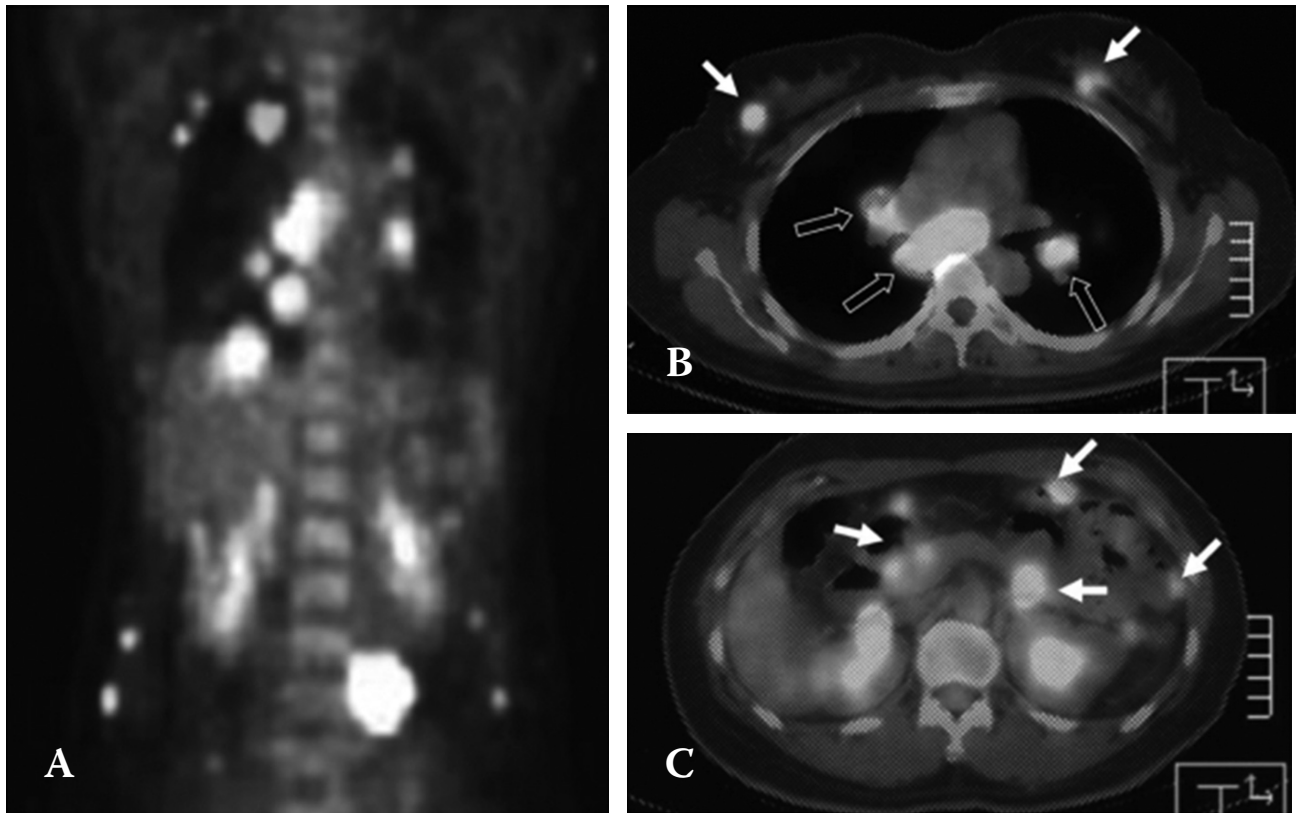
можност за визуализиране на микрометастази. Възможно е обаче да се детектират и обхванати от метастази неуголемени лимфни възли. При визуализиране на медиастинални и вътрешни мамарни лимфни възли точността на ПЕТ/КТ е 88% и е по-висока от тази на самостоятелно прилаганата КТ, която е 73%.<sup>6</sup>

### Роля на ПЕТ/КТ при рестадиране на карцином на гърда

Локален рецидив се явява при 7-35% от пациентите с КГ, като ранната му диагноза и локализирането му са от основно значение за избор на терапевтична стратегия. При безсимптомни пациенти с покачващи се тумор-

ни маркери, когато е необходимо рестадиране, точността на ПЕТ/КТ е 87-90%, сравнена с 50-78% от конвенционални образни методи<sup>7</sup>, което води до промяна на терапевтичния подход при 32-50% от пациентите.<sup>8</sup> Според *E. Piperkova, et al.* точността при диагноза на рецидив е 97% и е по-висока, ако се прилага рентгенов контраст, спрямо самостоятелното КТ-изследване (82%).<sup>9</sup> Фалшивонегативни резултати могат да се получат при малки по големина лезии, а фалшивопозитивни – при възпалителни процеси.

Много висока е точността на МРТ за диагноза на локални рецидиви при КГ, достигаща 95%, с относително по-ниска специфичност (90%) и прогностична негативна стойност – 100%. В тези случаи само специ-



Фигура 3. Пациентка на 44 години с билатерален карцином на гърда: (А) цялостелесна ПЕТ/КТ показва множество лезии с повишено натрупване на FDG в гръден кош и корем, (В, С) на ПЕТ/КТ образите е налице повишено натрупване в двете гърди (бели стрелки в В), медиастинални лимфни възли (черни стрелки в В) и вътрешни органи (бели стрелки в С).

фичността на ПЕТ/КТ е по-висока – 94%.<sup>10</sup> От литературни данни става ясно, че ПЕТ/КТ може да е метод на избор (заедно с МРТ) при пациенти със съмнение за рецидив, като най-често точността е по-висока в сравнение с конвенционални образни методи.

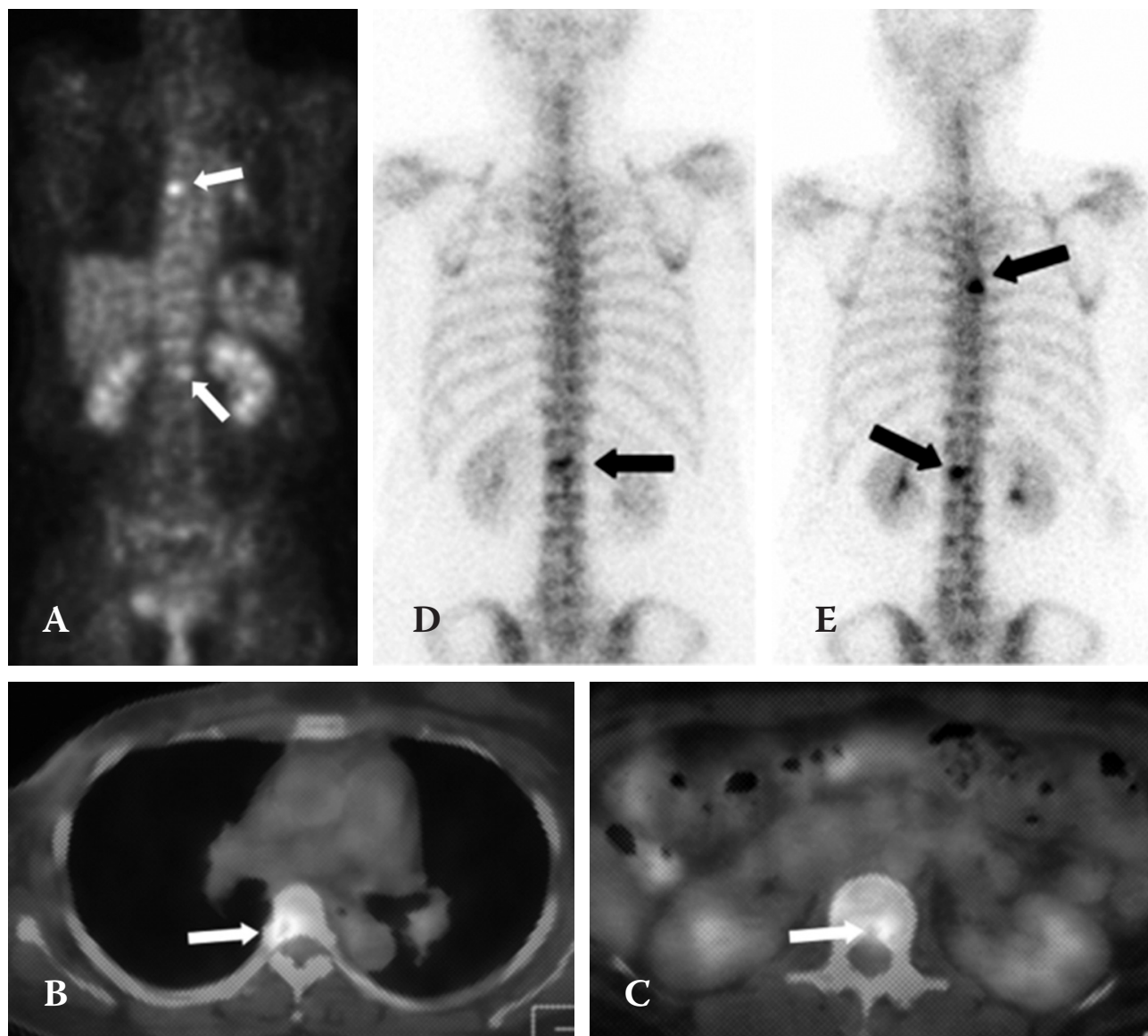
По отношение на далечни метастази чувствителността и специфичността на <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ са също високи и варират съответно между 80-97% и 75-94%<sup>11</sup>, като голямо предимство на метода спрямо конвенционални образни техники е възможността за визуализиране на метастази – цялостелесно, само с едно инжектиране на радиофармацевтик (Фиг. 3).

Установено е, че след благоприятен ефект от лечение, остеолитичните метастази, натрупващи <sup>18</sup>F-FDG, стават остеобластни (без натрупване на радиофармацевтик), дока-

то при прогресия на болестта липсва разлика в натрупване на <sup>18</sup>F-FDG и често е налице увеличение и на КТ-размера на лезията.<sup>11, 12</sup>

Карциномът на гърда най-често метастазира в скелета, като костната скintiграфия с <sup>99</sup>mTc-MDP е с висока чувствителност при остеобластни метастази и с по-ниска при остеолитични или тези в костен мозък. *Nakai et al.* доказват чувствителност на ПЕТ/КТ от 100% за диагноза на литични метастази, а на костна скintiграфия – 70%, докато за остеобластни метастази чувствителността на тези техники е в полза на костната скintiграфия (съотв. 56% и 100%) (Фиг. 4).<sup>12</sup>

Скintiграфията с <sup>18</sup>F-FDG ПЕТ/КТ е с най-висока чувствителност за едновременно остеобластни и остеолитични метастази, но е с по-ниска специфичност, тъй като се натрупва и в доброкачествени лезии.



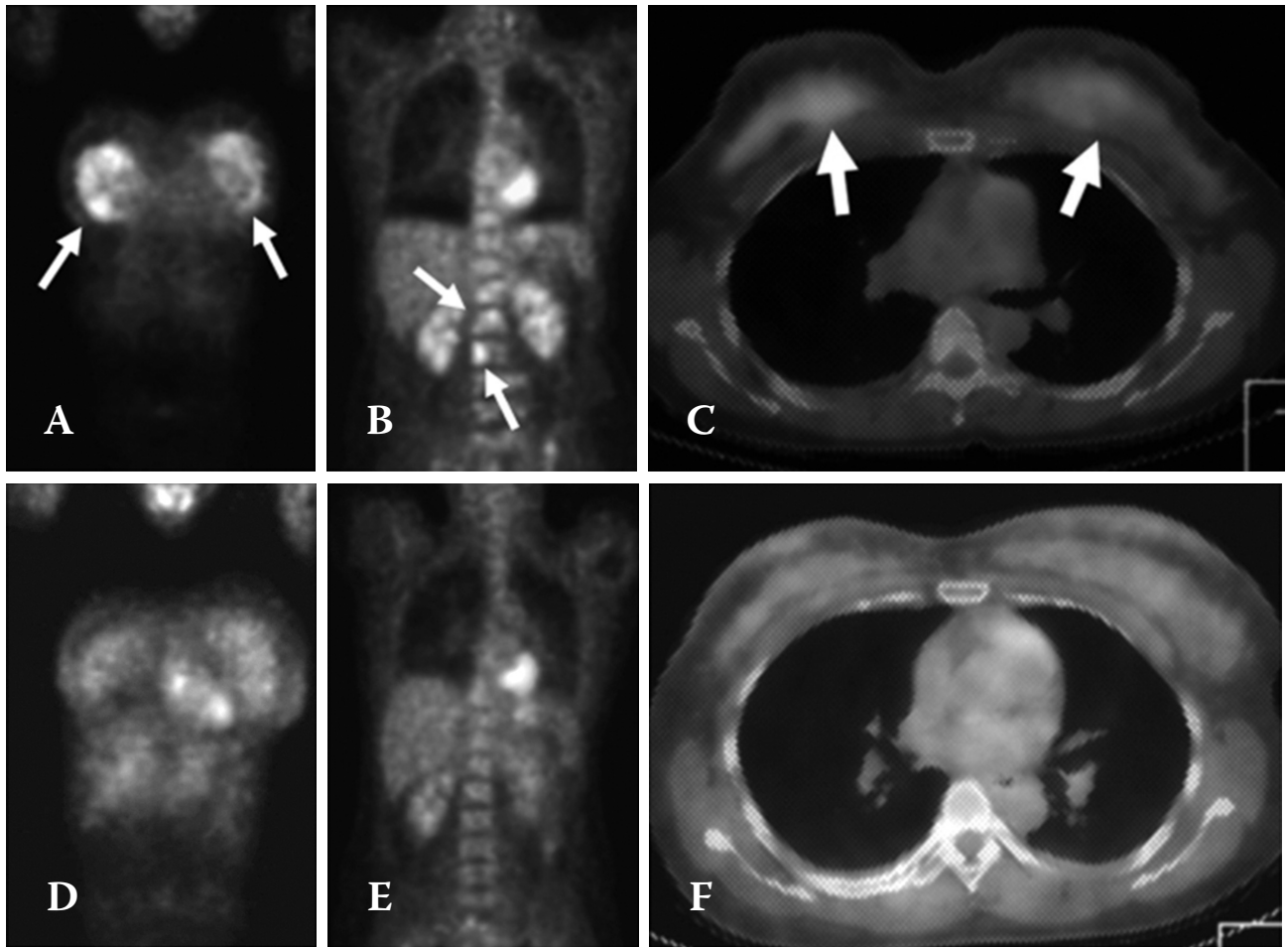
Фигура 4. Костни метастази при 47-годишна жена с карцином на гърда: (A-C) от ПЕТ и ПЕТ/КТ образи е налице повишено натрупване на  $^{18}\text{F}$  FDG в V торакален (B) и в I лумбален прешлен (C)(стрелки); на КТ-образите се визуализират остеолитични промени, съмнителни за метастази; (D) цялостелната костна сцинтиграфия с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  показва леко повишено натрупване на радиофармацевтика в I лумбален прешлен (стрелка) без да е налице такова в областта на V торакален прешлен; (E) последваща костна сцинтиграфия, проведена 3 месеца по-късно, показва повишено натрупване и в двете огнища (стрелки).

### Роля на ПЕТ/КТ за оценка на терапевтичен отговор

Понастоящем за проследяване на ефект от прилагана химиотерапия или лъчелечение най-често се използват конвенционални образни методи, с които се оценява промяна в размера на тумора, което обаче

не позволява да се онагледят ранните промени. Вече съществуват доста проучвания, които доказват ролята на ПЕТ/КТ в тези случаи.

Налице са повече литературни данни за проследяване ефект от химиотерапията (Фиг. 5), отколкото от лъчелечение, където евентуалните съпътстващи въз-



Фигура 5. Проследяване на терапевтичен отговор към химиотерапия при жена на 35 години с билатерален карцином на гърди и костни метастази (стрелки).

палителни промени могат да доведат до фалшивопозитивен резултат. Установява се, че точността на ПЕТ е по-висока от тази на други образни методи и достига 90%.<sup>13</sup> Обичайно количествената оценка на отговора към терапия, както и прогнозата, се измерва със стандартизираното отношение на натрупване (SUV), отразяващо степен на натрупване на радиофармацевтика в тумора и неговите метастази. Сигнификантното му намаление след първи или втори цикъл на химиотерапия в сравнение с изходното изследване е характерно за пациенти с добър терапевтичен отговор и по-добра прогноза, докато тези без отговор и по-лоша прогноза за-

пазват по-високите си изходни стойности.<sup>14</sup>

Методът ПЕТ/КТ може много успешно да подпомогне и лъчелечебното планиране при пациенти със suspectен рецидив – за по-точно определяне на таргетен туморен обем, водещо до по-добри лечебни резултати.

### Заклучение

Основната роля на ПЕТ/КТ при КГ е за стадиране и рестадиране на болестта, с по-висока точност от известните образни методи, както и за мониториране на отговор от прилагана терапия.



### ЛИТЕРАТУРА

---

1. Avril N, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3495-3502
2. Quon A, Gambhir SS. FDG-PET and beyond: Molecular breast cancer imaging. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1664-1673
3. Schirrmeister H, et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 351-358
4. Bar-Shalom R, et al. Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 2003; 44: 1200-1209
5. Schirrmeister H, et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 351-358
6. Wahl R, et al. A prospective multicentre study of axillary nodal staging by PET in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 277-285
7. Zanheri B, et al. PET-CT and breast cancer. *JNMMI* 2004; 31: 135-142
8. Radan L, et al. The role of FDG PET-CT in suspected recurrence in breast cancer. *Cancer* 2006; 107: 2545-2551
9. Piperkova E. PET/CT vs CT-EC and diagnostic impact using combination of PET/CT+ CT-EC. *Clin Nuc Med* 2007; 32(6):429-433
10. Goerres G, et al. Follow up of women with breast cancer. *Eur Radiol* 2003; 13: 1635-1644
11. Ben-Haim S, Prakash V. Breast cancer, in „Hybrid PET-CT and SPECT-CT imaging”, ed. by D. Delberke, O. Izrael, Springer, 2010, 217-222
12. Nakai T, et al. Pitfalls of FDG PET for the diagnosis of skeletal metastases in patients with breast cancer. *JNMMI* 2005; 32: 1253-1258
13. Cardoso F, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): 11-19
14. Vranjevic D, et al. Whole body PET and conventional imaging for predicting outcome in previously treated breast cancer patients. *JNM* 2002; 43: 325-329



---

**ПРЕДИКТИВНИ ПАРАДИГМИ В ПАТОЛОГИЧНОТО  
СУБТИПИЗИРАНЕ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА**

---

**доц. д-р Савелина Поповска, дм<sup>1</sup>  
проф. д-р Светлана Христова, дм<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Отделение по клинична патология, УМБАЛ *Георги Странски* – Плевен  
<sup>2</sup>Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ *Александровска* – София



# ПРЕДИКТИВНИ ПАРАДИГМИ В ПАТОЛОГИЧНОТО СУБТИПИЗИРАНЕ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

доц. д-р Савелина Попова, дм<sup>1</sup>

проф. д-р Светлана Христова, дм<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Отделение по клинична патология, УМБАЛ Георги Странски – Плевен

<sup>2</sup>Клиника по обща и клинична патология, УМБАЛ Александровска – София

## ОБЗОР

*Карциномът на гърда (КГ) е комплексна болест, представяща се с разнообразна клинична, морфологична и молекулярно-биологична характеристика. Неговата хетерогенност е трудно обяснима единствено чрез стандартни клинични и морфологични белези, вкл. възраст, туморен размер, хистологично степенуване (G), експресия на рутинни биомаркери (естроген/прогестерон и HER-2), чрез които понастоящем се определя диагностиката и лечението на пациентите. През последното десетилетие научните изследвания са насочени към търсене и въвеждане на нови морфологични стандарти за определяне на класификационни субтипове в съответствие с изискванията за лечение. Познанията за КГ претърпяват развитие въз основа на молекулярно-биологични, генетични и фармакогенетични проучвания. В резултат на това се натрупват данни, че туморната хетерогенност се дължи на различна морфологична характеристика на първичния тумор, на разнообразие от генетични, епигенетични и транскриптомни абнормалитети, както и на разнообразен молекулярен профил и имунофенотип на тумора. Достиженията на молекулярно-аналитичните методи създадоха нова таксономия на КГ и намират приложение като прогностични и предиктивни тестове. Използването на сурогатен имунохистохимичен (ИХХ) панел от маркери, който ефективно замества молекулярното субтипизиране на КГ и е приложим в рутинната практика, е цел, към която се стремят редица автори. В статията се разглеждат имунохистохимични маркери, дефиниращи вътрешните молекулярни типове, морфологичните особености и корелацията им с молекулярните субтипове на КГ.*

## Увод

**К**ласификацията на карцином на гърда (КГ) по традиция е морфологично-базирана. Въз основа на описателен

принцип Световната здравна организация (СЗО) обособява около 18 хистологични варианта на инвазивни карциноми. Това разнообразие от типове затруднява избора на прецизно лечение, базирано предимно

на основни биологични характеристики на тумора. Към настоящия момент рецепторният статус за естрогенов рецептор (ER  $\alpha$ ), прогестеронов рецептор (PgR) и HER-2 са рутинно използвани за стратификация на пациенти, които се очаква да имат полза от приложение на таргетна терапия, но могат да се приемат за показатели с относително ниско прогностично значение. Като такива, те могат също да се вземат предвид при определяне на пациенти, подходящи за приложение на адювантна химиотерапия, в комбинация с други характеристики на пациента, параметри на тумора и състояние на регионални лимфни възли, използвайки прогностичния индекс *Nottingham* или други прогностични и/или предиктивни характеристики.

### Молекулярно-базирана таксономия на карцином на гърда

С навлизането на високотехнологични експресионни генетични анализи, даващи възможност за изследване на множество гени, се направиха опити за създаване на нова, молекулярно-базирана таксономия на КГ, която да преодолее недостатъците на морфологично-базираната и да е клинично значима и полезна в прогностичен и най-вече – в предиктивен аспект. В резултат на все по-значимо доближаване на морфологията до молекулярната патология и генетика и в резултат на концепцията, че различни гени са алтерирани при различни субгрупи, стана възможно извършване на генотипно-фенотипни корелации.

В предложената молекулярна таксономия на КГ, създадена на базата на транскриптомен анализ, се описва корелация между молекулярни и морфологични характеристики на първичния тумор, което е съотнесено и към т. нар. „специални” хистологични

типове. Независимо че морфологичната находка се асоциира с характерна молекулярна алтерация, в повечето случаи едни и същи хистологични видове КГ показват значимо различно биологично поведение и различен отговор към проведено лечение в неoadювантен или адювантен план. Обичайно се касае за инвазивни дуктални карциноми, класифицирани като обикновени, „неспециални” типове (*No Special Type - NST, NOS*), срещащи се в до 70 % от спорадичния КГ.<sup>1,2</sup>

За пръв път изследователи от Университета Станфорд идентифицират пет различни субтипове КГ, произхождащи от два различни клетъчни вида – луминален и базален. *Perou et al.* изследват генна експресионна характеристика на КГ и демонстрират хетерогенност на тази неоплазма, поставяйки основи на нова молекулярна класификация.<sup>3</sup> По метода на йерархично струпване на селектирани гени и сравняване с нормална експресия на контролни гени са обособени два основни субтипа, съответно наречени *подобен на луминален* и *естроген-рецептор (ER)-негативен*. Според авторите първият се характеризира с експресия на групата на ER и други гени, свързани с луминалния фенотип на нормалния жлезен епител и се характеризира с най-благоприятна обща преживяемост и най-дълъг период без рецидив. Естроген-рецептор-негативният субтип е разделен на три групи, базирани на струпване на гени в значими категории: (i) сходен с базални клетки (*basal-like*, базалоиден), (ii) характеризира се с негативност за хормонални рецептори и позитивност за базални цитокератини и (iii) други гени (СК 5 и 17, интегрин-4, ламинин, с-KIT,  $\alpha$ 6-интегрин, металотионеин IX, протеин, свързващ мастни киселини-7, Р-кадхерин, EGFR и NF- $\kappa$ B). Подобно на базалния тип, който показва тенденция за негативност за ER, HER-2-позитивният тип се асоциира със свръхекспресия на ERBB-2+ ампликон (17q11), с ак-

## ПАТОЛОГИЧНО СУБТИПИЗИРАНЕ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

тивация на гени като *HER-2*, *GRB7*, *GATA4* и високи нива на NF-κB. Последният описан вид, сходен с нормален тип на КГ, е асоцииран с ниски нива на експресия на ER и на гени за луминален фенотип и високи нива за базални цитокератини. В последващи проучвания авторите потвърждават гореописаните молекулярни субкласове и разделят луминалния субтип на няколко подтипа: *луминален А*, *В* и *С*.<sup>4</sup> Най-важното заключение е, че определените групи имат различна преживяемост и прогноза, като най-благоприятна е прогнозата при тип *луминален А*, а най-неблагоприятна – при базалоиден и HER-2+ групите.

Класификацията на КГ в микроарейс формат с генетичен експресионен анализ се приема за стандарт. Високата цена и изискването към материала (нефиксиран) за повечето платформи прави приложението на този метод до голяма степен ограничено извън рамките на експериментални лаборатории.<sup>5-7</sup>

### Репродуцируемост на молекулярната класификация на карцином на гърда

Независимо че тази класификация първоначално е базирана на ограничен набор от гени и случаи и показва разминаване в дефиницията и наименованието на вътрешните субтипове, тя привлича вниманието на онколози, патолози, генетици и молекулярни биолози. Повторяеми във всички транскриптомни проучвания са две големи молекулярни субтипове на КГ – ER-позитивни и ER-негативни. Допълнителни проучвания, анализиращи по-обширни данни, доведоха до идентификация и на нови молекулярни видове от група на ER-негативни вътрешни субтипове, като например: (i) подтип, обогатен с гени, показващ свръхекспресия за

интерферон, (ii) подтип с ниска експресия на клаудини с молекулярна характеристика, типична за мезенхимни и стволови клетки, демонстрираща хистологичен фенотип на метапластичен карцином.<sup>8,9</sup> Вътрешният подтип, характеризиращ се с ниски нива на експресия на клаудин е имунохистохимично тройнонегативен, с ниски нива на експресия на адхезионни молекули, като е-кадхерин<sup>10</sup> и е богат на стромална лимфоцитна инфилтрация.<sup>11</sup>

Друг важен подтип, описан напоследък, е т.нар. *апокринен молекулярен тип*, който се дефинира като ER/PgR-негативен, но експресиращ андрогенов рецептор (AR), HER-2 и ген за GCDP-15. В повечето случаи се асоциира с апокринна мофрология – еозинофилна цитоплазма с апикални протрузии, грануларност и големи ядра с проминентни нуклеоли.<sup>12-14</sup> Позитивност за AR-рецептор, установен с методи на имунохистохимия (ИХХ), се доказва в 58%, независимо от високи нива на генна експресия. Самостоятелната AR-експресия, обаче (като ИХХ-позитивен маркер), заедно с HER-2, не би могла да определи апокринен подтип (в съчетание с негативност за ER, PgR) и да го разграничава от базалоиден подтип, характеризиращ се с негативност за AR.<sup>14</sup> Негативната ИХХ-реакция би могла да се обясни с ниска чувствителност на анти тялото или с деградация на белтъка поради неговата активация.<sup>14</sup>

Имунохистохимична позитивност за GCDP-15 е високоспецифична, но маркерът е с ниска чувствителност за дефиниране на този субтип. *Niemeier et al.*<sup>15</sup> приемат, че тумори с имунен профил ER (-) HER2 (3+) AR(+) или ER(-) HER2(-) AR(+) би могло да бъдат от апокринен молекулярен тип, но само на базата на този имунофенотип е вероятно да се пропуснат други тумори (ако дефиницията се фокусира единствено върху AR-експресия). Това налага използване

на комплексни подходи в дефиниране на тези тумори, т.е. ИХХ-определяне трябва да се допълва от молекулярни изследвания за генна експресия във фамилията на андрогенни рецептори с цел точна идентификация на таргет за терапия.

### **Имунохистохимични маркери, дефиниращи вътрешни молекулярни подтипове и корелация с молекулярни подтипове**

Имунохистохимичният метод се прилага успешно от 25 години и е основен стандарт при определяне на два типа КГ – ER-позитивни и ER-негативни – и е с предиктивна стойност за отговор към терапия – 30-60%. *In situ* хибридизационните методи (CISH, SISH, FISH) се прилагат рутинно от 15 години за определяне на HER-2-статуса. От практическа гледна точка, приблизително разграничаване на молекулярните подтипове на КГ може да се получи като се използват и някои клиникопатологични характеристики на първичния тумор, вместо данни от генното профилиране. В литературата преобладават данни за използване на различни сурогатни имунохистохимични маркери (базални цитокератини и EGFR) за дефиниране на луминален, базален и другите молекулярни подтипове. Използването на сурогатен ИХХ-панел от маркери, който ефективно да замести молекулярното субтипизиране на КГ, е цел, към която се стремят редица научни колективи.

В зависимост от използвания ИХХ-панел, съществуват различни дефиниции на молекулярни подтипове. А. Onitilo *et al.* разделят КГ на базата на използване на ER, PgR и HER-2 в следните групи: *луминален А и В, HER-2-свързхекспресиращ и тройнонегативен*.<sup>16</sup> Според концепцията, предложена от А. Spitale *et al.*, съществува идентичност

между тройнонегативния карцином и базалоидния тип, дефиниран само по негативни хормонални рецептори и HER-2. Авторите отбелязват, че молекулярната класификация на КГ е от полза за клиничната практика и превъзхожда класификацията на СЗО по отношение на краткосрочната прогноза.<sup>18</sup> Използвайки панел от пет ИХХ-маркера (ER, PgR, HER-2, цитокератин 5/6 и EGFR), Carey *et al.* обособяват молекулярния подтип *базалоиден* на база на негативни хормонални рецептори и HER-2 и позитивност за цитокератин (СК) 5/6 и/или EGFR; тумори, негативни за всички пет използвани маркери, приемат за „некласифицируеми“.<sup>19</sup> Според О. Torsten *et al.* фенотипът при използване на панел от ИХХ-маркери за идентифициране на базалоиден подтип трябва да включва: ER-негативен, HER-2-0/1+ и СК 5/6+ и/или EGFR; установено е, че повечето тумори с базалноклетъчен фенотип експресират EGFR.<sup>20</sup> М. Cleang *et al.* определят базалоидния тип като „тройнонегативен“; авторите използват и ИХХ-панел за субкласифициране, базиран на пет маркера: според констелацията тумори, идентифицирани като тройнонегативни (случаи с имунофенотип ER/PgR- и HER-2-негативен, които експресират EGFR и/или СК5/6), се определят като същински базални (corebasal), а тумори, негативни за всички пет изследвани маркера, са с петорно негативен фенотип. Разширеният панел от сурогатни маркери, идентифициращ базалоидни карциноми, позволява определяне на преживяемостта при тройнонегативен КГ.<sup>21</sup> Подобна дефиниция за тройнонегативен и базалоиден карцином приемат М. Tischkowitz *et al.*<sup>22</sup> Панелите от маркери и дефиницията на посочените автори е систематизирана на Табл. 1.

М. Laakso *et al.* предлагат ИХХ-класификация на тумори на гърда, базирана на интратуморната хетерогенност на експресия на базални цитокератини. Съгласно



## ПАТОЛОГИЧНО СУБТИПИЗИРАНЕ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

Таблица 1. Панели от маркери и дефиниция на вътрешни молекулярни подтипове при карцином на гърда.

Маркери	Подгрупи, обособени според използван панел	Литературен източник
ER, PgR и HER-2	<p>Луминален А (ER и/или PgR+, HER-2- )</p> <p>Луминален В (ER и/или PgR+, HER-2+ )</p> <p>HER-2 тип (ER и PgR-, HER-2+ )</p> <p>Тройнонегативни (ER и PgR-, HER-2-)</p>	<i>Onitilo AA, et al. Clin Med Res 2009; 7(1-2):4-13</i>
ER, PgR и HER-2	<p>Луминален А (силно ER+, HER-2 -)</p> <p>Луминален В (слабо до умерено ER/PgR+, HER-2-)</p> <p>HER-2 тип (ER/PgR -, HER-2+)</p> <p>Тройнонегативен (ER/PgR -, HER-2-)</p> <p>Луминален А-HER-2 хибриден (силно ER+, HER-2+)</p> <p>Луминален В-HER-2 хибриден (слабо до умерено ER/PgR+, HER2+)</p>	<i>Bhargava R, et al. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2010; 18(2):113-118</i>
ER, PgR и HER-2	<p>Луминален А (ER+ и/или PgR+, HER-2-)</p> <p>Луминален В (ER+ и/или PgR+, HER2+)</p> <p>HER-2 тип (ER-, PgR-, HER2+)</p> <p>Базалоиден тип (ER-, PgR-, HER-2-)</p>	<i>Spitale, et al. Ann Oncol 2009; 20 (4): 628-635</i>
ER, PgR, HER-2, CK 5/6 и EGFR	<p>Луминален А (ER и/или PgR +, HER2-)</p> <p>Луминален В (ER и /или PgR +, HER2+)</p> <p>HER-2 тип/ER-негативен подтип (HER-2+, ER-, PgR-)</p> <p>Базалоиден (ER-, PgR-, HER-2-, CK5/6 и/или HER-1+</p>	<i>Carey LA, et al. JAMA 2006; 295(21):2492-2502</i>
ER, PgR, HER-2, CK 5/6 и EGFR	<p>Луминален А (ER+ и/или PgR+ и HER-2-)</p> <p>Луминален В (ER+ и/или PgR+ и HER-2+)</p> <p>HER-2-свърхекспресиращ (ER-, PgR- и HER-2+)</p> <p>Базалоиден (ER-, PgR-, HER-2-, CK5/6+ и/или HER-1+ „Normal like,, (негативен за всички маркери)</p>	<i>Torsten O, et al. Clin Cancer Res 2004; 10: 5367-537.</i>
ER, PgR, HER2, CK 5/6 и EGFR	<p>Луминален (ER+ и/или PgR+ и HER-2-)</p> <p>Луминален, експресиращ HER-2 (ER+ и/или PgR+ и HER-2+)</p> <p>HER-2 свърхекспресиращ (ER-, PgR- и HER-2+)</p> <p>Тройнонегативен (ER-, PgR-, HER-2-)</p> <p>Базалоиден тип „core basal“ (ER-, PgR-, HER-2-, CK5/6+, и/или EGFR+)</p> <p>Петорно негативни тумори (негативен за всички маркери)</p>	<i>Cheang M, et al. Clin Cancer Res 2008; 14: 1368</i>
ER-/PR-/HER-2 CK 5/6 и EGFR	<p>Тройнонегативен (ER-, PgR-, HER-2-)</p> <p>„Core Basal“ (ER-, PgR-, HER-2-, CK5/6+ и/или EGFR+)</p>	<i>Tischkowitz M. BMC Cancer 2007; 7:134</i>

тази концепция, базалните карциноми демонстрират фенотип, подобен на незрели прогениторни клетки, докато луминалните тумори – имунофенотип, близък с този на диференцирани епителни клетки на нормални канали на гърда. Авторите описват т.нар. базолуминални карциноми, които

представяват тумори с междинни характеристики, с хетерогенна експресия на базални цитокератини и честа експресия на c-kit и виментин. Базолуминалните и базалоидните подтипове притежават значими разлики в нивата на пролиферативна активност, експресия на биомаркери, онкогенен профил и

преживяемост.<sup>23</sup> Според *M. Junttinen, et al.* имунопозитивността за базални цитокератини може да предсказва възникване на ранни рецидиви. Имунопозитивните за базални цитокератини КГ почти винаги демонстрират базалоидна генна експресия.<sup>24</sup> Както става ясно от разгледаните панели, използвани като ИХХ-сурогат за определяне на молекулярни подгрупи, се използва широк набор от различни маркери и липсва консенсус или ясна дефиниция за всеки от тях.

Обект на сериозни дискусии е дефинирането на категориите *тройнонегативен* и *базалоиден* тумор на гърда.

#### **Пролиферативен статус (Ki-67).**

Ядреният Ki-67 антиген е ДНК-свързан нехистонен протеин, откриващ се през всички фази на клетъчния цикъл, с изключение на фазата G0; той е с доказани регулаторни функции по отношение на клетъчната пролиферация.<sup>38</sup> Максимални нива на експресия антигенът достига по време на митоза.<sup>41, 42</sup> В зависимост от броя на Ki-67-позитивни клетки се определя количествено Ki-67-пролиферативен индекс (Ki-67-ПИ). Процентът на оцветени ядра се използва за измерване на пролиферация и като прогностичен фактор за различни тумори в много проучвания.<sup>41, 42</sup> Ki-67 е независим фактор с предиктивно и прогностично значение при пациенти с КГ.<sup>43, 44</sup> Високи стойности на Ki-67 (> 10% или 20%) имат неблагоприятно прогностично значение за общата преживяемост. Повечето проучвания намират обратна корелация между високи нива на експресия на Ki-67 и тази – на ER и PgR.<sup>45-47</sup> Връзката между HER-2/neu-статус и Ki-67 е противоречива, с преобладаващи данни за позитивна корелация.<sup>48-50</sup>

За количествено имунохистохимично определяне на Ki-67 съществуват различни гранични стойности, като най-честа стойност, позволяваща дихотомно разделяне,

е 10% или 20%, т.е. за ниска пролиферативна активност се приема под 10% или 20%.<sup>51</sup> Според консенсуса от St. Gallen, за гранична стойност към момента е приета 15%, т.е. 14% и под тази стойност пролиферативна активност се определя като слаба.<sup>52</sup> Ki-67 е стратегически маркер за разграничаване на подтип *луминален А* от *луминален В*. Освен това, Ki-67 е независим предиктивен фактор при пациенти с предстояща неoadювантна химиотерапия: високи нива на експресия предсказват добър отговор. Ki-67 е и значим фармакодинамичен маркер за ефикасност на проведено краткосрочно предоперативно ендокринно лечение. Ролята му като предиктивен маркер за отговор към неoadювантна ендокринна и химиотерапия е доказана в проучвания, в които се установява, че намаляването на нивото на експресия корелира с благоприятен клиничен изход. Високи нива на пролиферация след лечение са доказан неблагоприятен фактор.<sup>53-56</sup> Освен прогностично значение, определянето на промяна в нивата на експресия на Ki-67 след проведено ендокринно лечение може да се използва и за предсказване на безрецидивен период.<sup>57</sup> Тези проучвания показват, че молекулярният профил на един тумор е по-показателен, ако се изследва след лечение. Независимо от краткия терапевтичен период, в първичния тумор настъпват посттранслационални промени, които променят редица биомаркери и експресията на много гени. Поради тези причини се препоръчва ретестване на биомаркери след проведена терапия. Интерпретация на ИХХ за Ki-67 следва да се извършва съгласно препоръките на Работната група за карцином на гърда.<sup>58</sup> Изискванията за фиксиране на материалите и преаналитичната фаза са идентични на тези за стероидни хормони и HER-2. През аналитичната фаза за цялостни срези се подбират най-малко три полета на голямо увеличение (× 40 обектив) с минимум 500 и оптимум 1000 клетки.

## ПАТОЛОГИЧНО СУБТИПИЗИРАНЕ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

При намиране на “горещи” зони (hot spots) те влизат в общия сбор за изчисляване на Ki-67-пролиферативен индекс.

### Дефиниция на вътрешни молекулярни подтипове

С практическа цел на XII Международна конференция в St.Gallen, 2011, експерти от работната група за стратифициране и определяне на подходяща терапия дефинират различни подтипове, базирани на различни биологични характеристики на първичния тумор (Табл.2).<sup>27</sup>

**Подтип луминален А.** Установява се в 50-60% от подтиповете. По-чест е при лобуларните неоплазии – всички *in situ* и повечето от инвазивните лобуларни карциноми. Включва и високо диференцирани инвазивни дуктални карциноми от тубуларен и крибриформен хистологичен тип. Прогнозата е добра с 27.8% честота на рецидиви, две трети от които са представени от костни метастази (Фиг.1).<sup>28, 29</sup>

**Подтип луминален В.** Той е с честота между 10% и 20%, притежава по-агресивен клиничен ход и по-лоша прогноза, сравнен с луминален А, за него са характерни по-чести рецидиви с костни и чернодробни метастази. Хистологично се представя с по-ниска степен на туморна диференциация (G2, 3) и висок пролиферативен индекс (Ki-67 над 14%). Разликата между двата подти-

па не е напълно дефинирана и е обект на проучвания. Подтип луминален В може да се прояви и със свръхекспресия на HER-2 и EGFR (хибриден подтип В), а до 6% от случаите може да има ER/HER-2-негативен фенотип.<sup>29</sup> Разграничаването на двата молекулярни подтипа не е напълно дефинирано, особено ако се има предвид липсата на точен стандарт за ИХХ-отчитане на експреси-ята на Ki-67 (Фиг. 2).<sup>30</sup>

**Подтип HER-2-позитивен.** Хистологично са предимно умерено/нискодиференцирани инвазивни дуктални карциноми (G2, G3) с фокални туморни некрози и свръхекспресия на HER-2 (ИХХ 3+ и/или доказана амплификация на HER-2-ген чрез *in situ* хибридизация) при негативни хормонални рецептори (Фиг.3).

**Подтип базалоиден (basal-like).** Представени са с честота 10-20%. Тази класификационна група е определена въз основа на генетични и ИХХ-характеристики, сходни с тези на нормални миоепителни клетки в гърда. Развиват се в по-ранна възраст като бързо нарастващи тумори и при диагностициране се представят с голям туморен обем и висока честота на регионални лимфни метастази. Имат много по-лоша прогноза и агресивен биологичен потенциал, независимо от първоначално добър отговор към химиотерапия. Метастазите са висцерални и ангажират множество органи, основно бял дроб и централна нервна система (ЦНС).

Таблица 2. Подтипове карциноми, дефинирани по имунофенотип на първичен тумор.

Подтипове	Клиникопатологична дефиниция
Луминален А	ER+ и/или PgR+, HER-2-, нисък Ki-67 (<14%)
Луминален В1 (HER-2-негативен)	ER+ и/или PgR+, HER-2-, висок Ki-67 (>14%)
Луминален В2 (HER-2-хибриден/позитивен)	ER+ и/или PgR+, всякакъв Ki-67, HER-2+ (ИХХ 3+ или амплифициран HER-2)
HER-2-позитивен (нелуминален)	HER-2+ (ИХХ 3+ или амплифициран HER-2), ER- и PgR-
Базалноклетъчен фенотип (basal-like, базалоиден), тройнонегативен карцином	ER/PgR/HER-2-

Установява се ИХХ-експресия на високомолекулни цитокератини (СК 5/6), Р-кадхерин, кавеолин 1/2, нестин, CD44 и EGFR. Групата се определя въз основа на имунофенотипен профил и се идентифицира чрез шест основни маркера: ER, PgR, HER-2, EGFR и/или СК 5/6. Тези маркери класифицират този подтип със специфичност 100% и чувствителност 76%.<sup>31-32</sup> Една от основните характеристики е ER/PgR/HER-2-негативност при имунохистохимично изследване. Морфологично те са предимно инвазивни дуктални карциноми с висок митотичен индекс, ниска степен на диференциация (G3), солиден хистологичен строеж, липса на тубуларни структури и минимален или липсващ *in situ* карциномен компонент, „географски“ тип зони на некрози и добре представена лимфоцитарна стромна реакция (Фиг. 4).<sup>29, 33</sup>

### Терапия според вътрешни молекулярни подтипове

Препоръките за вида на последващата системна терапия следват класификацията за молекулярно субтипизиране. Според участниците в експертния панел на St. Gallen, 2011 е препоръчително да се извършва определяне на статуса на ER, PgR и HER-2, както и на пролиферативна активност на базата на Ki-67-индекс за определени групи тумори. За целите на клиничната практика авторите не подкрепят изследване на експресия на цитокератин 5/6 или онкоген EGFR при дефиниране и определяне на базалоидния подтип. Според експертите използването на мултигенни сигнатури за туморно субтипизиране не е необходимо и се ограничава до отделни случаи.

Подтип *луминален А* е подходящ за лечение само с ендокринна терапия, с изключение на случаи с позитивни аксиларни лимфни възли.

Подтип *луминален В*, негативен за

HER-2 експресия/амплификация и по-слабо позитивен за ER и/или PgR, е с висока пролиферативна активност и предполага лечение, освен с ендокринна терапия, и с химиотерапия, в зависимост от характеристиките на пациента.<sup>13, 25, 26</sup>

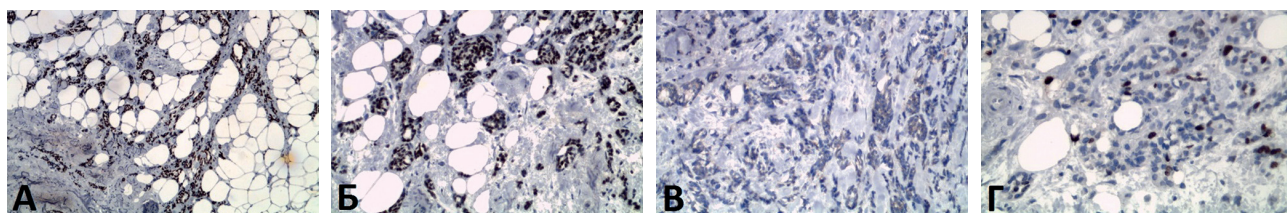
Подтип *луминален В*, позитивен за HER-2-експресия/амплификация и позитивен за ER и/или PR, без значение от стойности на Ki-67-индекс, налага лечение, освен с ендокринна терапия, и с химиотерапия плюс анти-HER-2-агент.

Подтип *нелуминален*, показващ HER-2-експресия/амплификация, е подходящ за лечение със системна химио- и анти-HER-2-терапия поради негативност за хормонални рецептори, независимо от пролиферативен индекс.

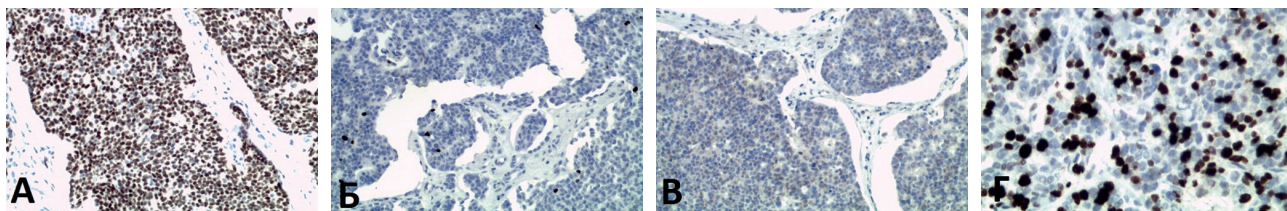
Съгласно препоръките, според дефинираните кликопатологични показатели и субтипове е възможен избор на терапевтичен подход. Особено внимание се обръща на т. нар. специални видове КГ, които се разделят на естроген-зависими (ендокринно отговарящи) и естроген-независими (ендокринно неотговарящи). От втората група без последваща химиотерапия могат да бъдат третирани аденоиднокистичният и нискостепенният аденосквамозен карцином, нискостепенните тройнонегативни тумори, подобни на слюнчена жлеза, типичният медуларен карцином при пациенти с негативен нодален статус.<sup>27</sup>

*L. Harris et al.*, използвайки 50-генен предиктивен вътрешен класификаторен набор от селектирани гени за идентифициране на прогнозни и предиктивни параметри (PAM 50), установяват, че не всички тройнонегативни карциноми са базалоидни и обратно – не всички базалоидни тумори, определени с методите на генно профилиране, са с тройнонегативен имунофенотип. Авторите намират също, че 6% от клинично HER-2-позитивните групи са класифи-

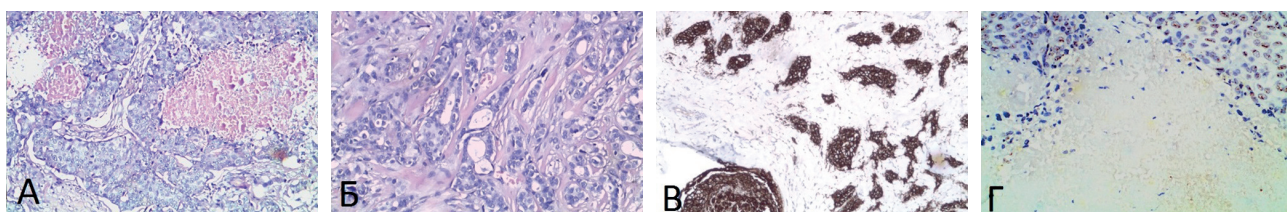
## ПАТОЛОГИЧНО СУБТИПИЗИРАНЕ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА



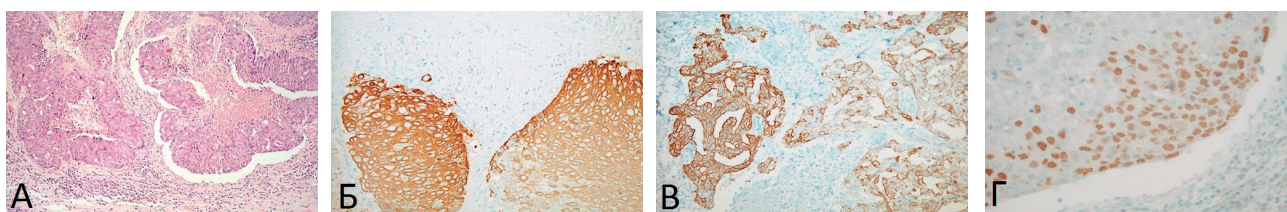
Фигура 1. Подтип луминален А: (А) инвазивен дуктален карцином, NST, G1, ER позитивен; (Б) PgR-позитивен; (Б) HER-2-негативен; (Г) ниска пролиферативна активност, определена с Ki-67 (под 10%).



Фигура 2. Подтип луминален В: (А) инвазивен дуктален карцином, NST, ER-позитивен; (Б) PgR-позитивен в 10% от туморните ядра; (В) HER-2-негативен; (Г) висока пролиферативна активност с Ki-67 50%.



Фигура 3. Подтип HER-2-позитивен/амплифициран: (А, Б) инвазивен дуктален карцином, NST, G3, зони на комедонекрози; (В) имунофенотип с ИХХ-3+(силно и пълно мембранно оцветяване на туморни клетки); (Г) амплификация на HER-2-ген, установена с CISH.



Фигура 4. Подтип тройнонегативен: (А) инвазивен G3 карцином с обширни зони на “географски” некрози; (Б) позитивно имунооцветяване за СК 5/6; (В) позитивно имунооцветяване за EGFR; (Г) позитивно имунооцветяване за p53 в ядрата на туморни клетки.

цирани като базалоидни с методите на генетичен анализ и по литературни данни тази група е с лош отговор при лечение с *trastuzumab* и *vinorelbine*.<sup>34</sup> Според *Parker et al.* базалоидни тумори, определени от една страна с ИХХ-методи и *in situ* хибридизация, и от друга страна – с методи на генно профилиране, не са синоними и се припо-

криват само в 70-80%.<sup>35</sup> Някои бавно растящи базалоидни тумори, които не показват експресия на пролиферативни гени, могат да бъдат причислени към субтип с нисък клаудин.<sup>36</sup> Преобладаваща група от клинично HER-2-негативни тумори са дефинирани с методите на генетично профилиране като луминални (56%), 9% са класифицирани като

HER-2-”обогатени” и 24% – като базалоиден тип. Използвайки двата метода (генетичен анализ за субтипизиране и ИХХ), в групите, определени като ER-позитивна, ER-негативна, HER-2-позитивна и HER-2-негативна, се установява, че разпределението на молекулярните подтипове в ИХХ-категории е вариабилно. Налага се изводът, че само хормоналният и HER-2 статусът, определени самостоятелно с ИХХ и/или с метод на *in situ* хибридизация, не могат еквивалентно да заместят молекулярните субтипове и не са точен сурогат по отношение на молекулярната таксономия на КГ.

### Заклучение

Използваната настояща класификация на КГ е описателна и по-скоро притежава прогностично значение. В бъдеще ще се развиват предиктивни класификационни модели с цел стратификация на пациенти и формиране на клинично значими групи. Молекулярната класификация в настоящия момент не е готова за приложение в клиничната практика поради икономически, технически и други проблеми, свързани със стандартизация и липса на унифицирани дефиниции на отделни субтипове, на брой и набор от използвани гени.

Първото поколение прогностични сигнатури допълват хистологията и са детерминирани от определяне на пролиферация, с по-голямо значение за групата на естроген-позитивните тумори. Групата на естроген-негативни тумори е хетерогенна, с лоша прогноза и е необходимо да се използва второ поколение сигнатури, с определяне на гени, свързани с имунния отговор, които към настоящия момент са с предимно прогностично клинично значение и не могат да бъдат решаващи за избор на лечение.

Молекулярните подтипове могат да бъдат приблизително определени, използвайки имунохистохимични сурогати. С по-

мощта на новите технологии независимо от постигнатия напредък в разбирането на КГ като хетерогенна болест, липсва припокриване между вътрешни молекулярни подтипове и тези – определени с методите на ИХХ.<sup>37</sup> Препоръчва се използване на съставни молекулярни и имунохистохимични сигнатури с цел по-точно установяване на туморния подвид и съвместно използване на двата метода, които да се допълват в процеса на вземане на решение за подходящо лечение.

Молекулярните сигнатури и ИХХ субтипове позволяват селекция на пациенти, подходящи за индивидуализирана терапия, а задълбочените изследвания в тази област ще позволят и намиране на нови таргети за лечение.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Geyer FC, et al. The role of molecular analysis in breast cancer. *Pathol* 2009; 41(1): 77-88
2. Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 6(12): 718-730
3. Perou CM, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406(6797): 747-752
4. Sørlie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 11; 98(19): 10869-74.
5. Reid J, al. Limits of predictive models using microarray data for breast cancer clinical treatment outcome. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 927-930
6. Park PJ, et al. Current issues for DNA microarrays: platform comparison, double linear amplification, and universal RNA reference. *J Biotechnol* 2004; 112: 225-245
7. Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet* 2011; 378: 1812-1823
8. Hennessy BT, et al. Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer Res* 2009; 69(10): 4116-4124
9. Prat A, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12(5): R68. Epub

## ПАТОЛОГИЧНО СУБТИПИЗИРАНЕ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

10. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *The Oncologist* 2011; 16: 61-70
11. Harrell JC, et al. Genomic analysis identifies unique signatures predictive of brain, lung, and liver relapse. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 132 (2): 523-535
12. Farmer P, et al. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene* 2005; 24(29): 4660-4771
13. Hu Z, et al. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics* 2006; 7: 96
14. Lehmann JC, et al. Molecular apocrine breast cancers are aggressive estrogen receptor negative tumors overexpressing either HER2 or GCDP15. *Breast Cancer Res* 2013; 15: R37
15. Niemeier LA, et al. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod Pathol* 2010; 23: 205-212
16. Onitilo AA, et al. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: Comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res* 2009; 7 (1-2): 4-13
17. Bhargava R, et al. Breast cancer molecular class ERBB2: preponderance of tumors with apocrine differentiation and expression of basal phenotype markers CK5, CK5/6, and EGFR. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010; 18 (2) :113-118
18. Spitale A, et al. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Ann Oncol* 2009; 20 (4): 628-635
19. Carey LA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA* 2006; 295 (21): 2492-2502
20. Torsten ON, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5367-5374
21. Cheang M, et al. Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1368. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1658
22. Tischkowitz M, et al. Use of immunohistochemical markers can refine prognosis in triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007; 7:134 doi:10.1186/1471-2407-7-134
23. Laakso M, et al. Basoluminal carcinoma: A new biologically and prognostically distinct entity between basal and luminal breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4185-4191
24. Jumppanen M, et al. Basal-like phenotype is not associated with patient survival in estrogen-receptor-negative breast cancers. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R16 doi: 10.1186/bcr1649
25. Desmedt C, et al. Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5158-5165
26. Rouzier R, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-5685
27. Goldhirsch A, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736-1747
28. Kennecke H, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2010; 28(20): 3271-3277
29. Eroles P, et al. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 698-707
30. Dowsett M, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011; doi: 10.1093/jnci/djr393
31. Bosch A, et al. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev* 2010; 36 (3): 206-215
32. Nielsen TO, et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (16): 5367-5374
33. Diaz LK, et al. Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype: from expression profiling to clinical practice. *Adv Anat Pathol* 2007; 14: 419-430
34. Harris LN, et al. Predictors of resistance to preoperative trastuzumab and vinorelbine for HER2-positive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 13: 1198-1207
35. Parker JS, et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1160-1167
36. Herschkowitz JI, et al. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol* 2007; 8: R76
37. Guiu S, et al. Molecular subclasses of breast cancer: how do we define them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Ann Oncol* 2012; 23 (12) :2997-3006. doi: 10.1093/annonc/mds586

38. Gerdes J, et al. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31: 13-20
39. Kill IR. Localisation of the Ki-67 antigen within the nucleolus. Evidence for a fibrillar-deficient region of the dense fibrillar component. *J Cell Sci* 1996; 109 (6): 1253-1263
40. Starborg M, et al. The murine Ki-67 cell proliferation antigen accumulates in the nucleolar and heterochromatic regions of interphase cells and at the periphery of the mitotic chromosomes in a process essential for cell cycle progression. *J Cell Sci* 1996; 109 (1): 143-53
41. Urruticoechea A, et al. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7212-7220
42. de Azambuja E, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96: 1504-1513
43. Viale G, et al. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 207-212
44. Rudolph P, et al. Correlation between p53, c-erbB-2, and topoisomerase II alpha expression, DNA ploidy, hormonal receptor status and proliferation in 356 node-negative breast carcinomas: prognostic implications. *J Pathol* 1999; 187: 207-216
45. Spyrtos F, et al. Correlation between MIB-1 and other proliferation markers: clinical implications of the MIB-1 cutoff value. *Cancer* 2002; 94: 2151
46. Brown RW, et al. Prognostic value of Ki-67 compared to S-phase fraction in axillary node-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 585-592
47. Liu S, Edgerton SM, et al. Measures of cell turnover (proliferation and apoptosis) and their association with survival in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1716-1723
48. Trihia H, et al. Ki-67 expression in breast carcinoma: its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors – a surrogate marker? *Cancer* 2003; 97: 1321-1331
49. Bottini A, et al. Relationship between tumour shrinkage and reduction in Ki67 expression after primary chemotherapy in human breast cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 1106-1112
50. Nicholson RI, et al. Relationship between EGF-R, c-erbB-2 protein expression and Ki67 immunostaining in breast cancer and hormone sensitivity. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 1018-1023
51. Nielsen TO, et al. International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (22): 1656-64
52. Goldhirsch A, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22 (8): 1736-4177
53. Chieng DC, et al. Assessment of biomarker expression in predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Breast J* 2007; 13: 534-535
54. Keam B, et al. Prognostic impact of clinicopathologic parameters in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel and doxorubicin chemotherapy: paradoxical features of the triple negative breast cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 203
55. Smith IE, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5108-5116
56. Dowsett M, et al. Prognostic value of Ki 67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 167-170
57. Dowsett M, et al. IMPACT Trialists Group. Prognostic value of Ki 67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (2): 167-170
58. Dowsett M, et al. International Ki-67 in Breast Cancer Working Group. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (22): 1656-1664



////////////////////////////////////

**АКСИЛАРНО ЛИМФНО СТАДИРАНЕ  
ПРИ ХИРУРГИЯ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА**

////////////////////////////////////

**д-р Теофил Седлоев<sup>1</sup>  
проф. д-р Иван Гаврилов, дм<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Клиника по хирургия, УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ – София

<sup>2</sup>Торакална клиника, СБАЛО – София



# АКСИЛАРНО ЛИМФНО СТАДИРАНЕ ПРИ ХИРУРГИЯ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

д-р Теофил Седлоев<sup>1</sup>  
проф. д-р Иван Гаврилов, дм<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по хирургия, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

<sup>2</sup>Торакална клиника, СБАЛО – София

## ОБЗОР

*Статията представлява обзор върху мястото, целите и техниките за провеждане на аксиларна лимфна дисекция. Предложен е алгоритъм за аксиларно стадиране и са обсъдени предимствата на различните подходи за хирургичната диагностика и лечение на аксила при карцином на гърда, както и тяхното прогностично значение.*

## Увод

Повече от 130 години аксиларната лимфна дисекция (АЛД) е неразделна част от хирургичното лечение на карцином на гърда (КГ). В началото на XVII век става ясно, че само отстраняване на туморното ядро е недостатъчно за лечение на КГ. Запазени от този период скици и описания илюстрират проста форма на мастектомия, като в някои от тях се описват и наченки на АЛД.<sup>1</sup> *Ambroise Paré* (1510-1590) и *Severinus* (1580-1659) са едни от първите учени, разбрали, че аксиларните лимфни възли са част от злокачествения процес. *Valsalva* (1704) представя схващането, че метастазирането настъпва по лимфни пътища към регионални лимфни възли.<sup>2,3</sup> *Charles Moore* (1821-1879), хирург в *Middlesex Hospital London*, който и до днес е считан от мнозина за основоположник на

модерната онкохирургия, предлага пълно и широко отстраняване на гърда, заедно с регионалните лимфни възли.<sup>4,5</sup> Крайна стъпка в продължителната еволюция на хирургичното лечение на КГ е направена през 1882 г. от *William S. Halsted* с извършването на неговата радикална мастектомия (РМ) в *Roosevelt Hospital*. При тази операция той премахва цялата кожа и принадлежащата подкожна тъкан над гърдата, с изключение на триангуларната част на кожата над предна аксиларна част. Включената в препарата гърда се премахва заедно с подлежащия *m. pectoralis major* и всички аксиларни лимфни възли. С прилагането на РМ е започната нова ера в лечението на КГ и повече от 60 години този похват е метод на избор при лечението навсякъде по света.<sup>6-8</sup>

От началото на 40-те години на XX век постепенно, като алтернатива на РМ започва да се налага т.нар. модифицирана ради-

кална мастектомия (МРМ). Първоначално е извършена от английският хирург *Richard Handley* и за пръв път е описана подробно от *Patey* и *Dyson* в публикацията им *The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of mastectomy performed* от 1948г. в *British Journal of Cancer*. Започва тенденция за намаляване обема на оперативното лечение, но при приеманата понастоящем за “златен стандарт” МРМ, с която се сравняват всички останали лечебни методи, пълната АЛД се запазва.

През 1965г. *Bernard Fisher* започва обстойни експериментални изследвания върху ролята на лимфните възли, като в последствие доказва, че те не са ефективна бариера за туморната дисеминация, така както е постулирал *Virchow* през 1863 г. Резултатите от всички тези детайлни проучвания позволяват формулиране на нова алтернативна хипотеза, която заляга в основата на съвременното лечение на КГ. Парадигмата се доминира от схващането, че операбилният карцином е системна болест, за разлика от постулата в теорията на *Halsted*, че той е локорегионална болест. Парадигмата на *Fisher* изпраща в историята свръхрадикалните операции на *Dahl Iversen*, *Wangensteen* и *Lewis Urban*, при които ненужно разширеният обем на лимфна дисекция извън аксилата (в супраклавикуларна, медиастинална и парастернална посока) с нищо не допринася за подобряване преживяемостта на болните с КГ.<sup>9-11</sup>

В съвременната наука сериозно място намират и други две хипотези – първа (хипотеза на *Helman*) и втора спектрална хипотеза. Макар и с някои различия, основното, което ги обединява с парадигмата на *Fisher*, е, че по-големият и агресивен обем на хирургично лечение не оказва съществено влияние върху преживяемостта. Новите хипотези научно обосновават въведените от *Umberto Veronesi* и *Bruno Salvadori* орга-

носъхраняващи операции, превърнали се в „стандарт“ за лечение на стадии I и II.<sup>12,13</sup>

Средата на 90-те години на XX век е белязана от друго важно постижение – възможност за прецизиране на обема на АЛД чрез маркиране и биопсиране на сентинелни лимфни възли.<sup>14</sup>

## Аксиларна лимфна дисекция

**Съременно значение и цели на аксиларната лимфна дисекция.** Като етап от съответния вид мастектомия или като част от органосъхраняващи хирургични процедури, АЛД е изключително важен аспект на локорегионалното лечение.<sup>15</sup> При болните с КГ методът има следните цели: (i) стадираща и прогностична; (ii) рационална основа за адювантно лечение; (iii) лечебна при значителна част от пациентите; (iv) превантивна по отношение на аксиларни рецидиви.

Хирургично аксиларно стадиране се извършва при болни с КГ в стадии I, II и III. Две са основните цели при извършването му: (i) да се идентифицират и отстранят по хирургичен път метастатичните лимфни възли; (ii) да се осигури достатъчно пълна и достоверна, хистологично верифицирана информация за степен на разпространение на болестта, за да се постигне окончателно стадиране за определяне на прогноза, вид и обем на адювантна терапия.

Стадирането на аксилата е комплексен процес, който включва клиничен преглед, правилна интерпретация на образни изследвания, извършване на съответна хирургична процедура за осигуряване на достатъчен тъканен материал за окончателна хистологична верификация. В международен и национален мащаб е приет ясен алгоритъм за хирургично аксиларно стадиране при КГ<sup>16-18</sup>:

(i) определяне на нодален статус (позитивен или негативен) с клиничен преглед в момента на поставяне на диагноза;

## АКСИЛАРНО ЛИМФНО СТАДИРАНЕ ПРИ ХИРУРГИЯ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

(ii) извършване на необходими образни изследвания (мамография, ехография на аксила, магнитнорезонансна томография, СПЕСТ-СТ, РЕТ/СТ);

(iii) иглена биопсия на аксиларни лимфни възли (самостоятелно или под ехографски контрол);

(iv) при позитивен резултат – хирургична аксиларна лимфна дисекция на I и II ниво, а по показания (масивно метастазирание) – и на III ниво;

(v) при негативен резултат – биопсия на сентинелни лимфни възли (СЛВ);

(vi) при негативен резултат от биопсия на СЛВ не се препоръчва допълнителна лимфна дисекция;

(vii) при положителни един или два СЛВ – хирургична аксиларна лимфна дисекция на I и II ниво, а при показания – и на III ниво;

(viii) при липса на идентификация на СЛВ – хирургична аксиларна лимфна дисекция на I и II ниво;

(ix) при дуктален карцином *in situ* (DCIS) с доказана микро- и/или инвазивна компонента от окончателен хистологичен резултат – биопсия на СЛВ или хирургична аксиларна лимфна дисекция на I ниво.

**Оперативна техника при аксиларна лимфна дисекция.** Оперативната техника при РМ и органосъхраняващи операции няма съществени различия, с изключение на избора на разрез, който при последните може да е отделен. От тактически аспект са познати различни по обем дисекции: от сентинелна лимфаденектомия, през ендоскопска АЛД, до класическа пълна по обем дисекция (ниво I, II и III). Въведената през 1994 г. от *F. Suzanne* ендоскопска АЛД със или без липосукция, даваща възможност да се отстранят до 14 лимфни възела, е в процес на усъвършенстване, но не е онкологично сигурна и е по-дълга по времетраене от класическата лимфна дисекция.

Класическата АЛД на три нива е представена с няколко технически етапа: избор на разрез, мобилизиране на предна стена на аксиларна ямка, представяне на краниални граници на аксиларна дисекция, непосредствено пред и каудално от *v. axillaris* и отстраняване *en block* на лимфоматна тъкан от стените на аксиларна ямка, последователно от ниво III към I. Първи етап от предната мобилизация на *fossa axillaris* е да се проникне плътно зад *mm. pectoralis major et minor* и да се влезе ретромускулно до клавипекторалната фасция. Последните два мускула се екартират. Проверяват се интерпекторални лимфни възли, отчита се при предварителен оперативен план дали при дисекцията на ниво III е необходимо, освен запазване, частично или цялостно отстраняване на *m. pectoralis minor* (в зависимост от състоянието на лимфните възли). Чрез инцизия на клавипекторалната фасция успоредно и под *v. axillaris* от върха до *m. latissimus dorsi* се открива достъп до аксиларното съдържимо, което се отделя с прерязване и лигиране на артерии и вени под аксиларната вена до цялостно отделяне на съдържимото на *fossa axillaris*. По този начин от върха (ниво III) се дисецира *en block* лимфоматната тъкан с всички или с част от съдовонервните структури. Задължително се запазва *n. thoracicus longus* и ако няма ангажиране – *n. thoracalis lateralis*, които осигуряват добра адаптивност и сетивност. Важен елемент за борба с лимфореята е лигиране или електрокоагулиране на клончетата към лимфоматната тъкан. На аксиларната ямка се поставя дренаж, следва интракутанен шев и компресивна превръзка. От съществено значение е точната преценка за окончателно отстраняване на аксиларния дрен (пасивен или активен) с цел предотвратяване на образуване на сероми с всички последствия от това.

**Дискусионни проблеми на аксиларната лимфна дисекция.** Наличието на

световни консенсусни стандарти не значи, че е постигната пълна яснота в поведението при АЛД, а дори напротив. Съвременните подходи към аксиларни лимфни възли се превърнаха в една от най-дискуссионните теми в съвременната онкология. Те варират от опити за отказ от всякакъв вид лимфна дисекция, през минимизиране, до извършване на пълна аксиларна дисекция. Противоречията в тази област са свързани, от една страна, с продължаващите различия за ролята на дрениращите лимфни възли в процеса на локално разпространение на тумора и поява на далечни метастази, а от друга страна са закономерно следствие на общата тенденция за миниинвазивност на хирургичните интервенции. Последната е пряко повлияна от утвърждаването на сентинелната биопсия като стандартна хирургична процедура при ранен КГ.

Малка част от многобройните дискуссионни въпроси за ролята на АЛД най-вече по отношение на стадиране на болестта са: (i) остава ли необходимост от извършване на хирургична АЛД за стадиране на болестта при КГ; (ii) какво е мястото и ролята на класическата АЛД и СЛД и какви са предимствата и недостатъците на двата вида дисекция?

Какви доказателства могат да дадат отговор на първия поставен въпрос? Определението на стадия на болестта при всеки конкретен клиничен случай с КГ е отправна точка за вземане на най-правилно решение за вид, обем и последователност на прилагано лечение. Въпреки идентифициране през последните години на голям брой прогностични и предиктивни фактори и определяне на тяхното значение за общата преживяемост и време без болест, големината на тумора и нодалният статус остават неизменно двата най-важни прогностични фактора в TNM-системата за класификация и стадиране на малигнени тумори. Развитието на тази вече общоприета система пре-

минава през пионерското начало на *Pierre Denoix* между 1943 г. и 1952г., публикуване на първите препоръки за клинично стадирани класификация на карциномите на гърда и ларинкс от комисията на International Union Against Cancer (UICC) през 1958 г., до Седма ревизия на AJCC Cancer Staging Manual, 2009г., имаща одобрение на всички национални TNM-комитети.<sup>23,24</sup>

Статусът на аксиларните лимфни възли остава сред най-важните прогностични и предиктивни фактори за КГ, които според College of American Pathologist (CAP)<sup>25</sup>, са:

- (i) статус на аксиларни лимфни възли;
- (ii) размер на тумор;
- (iii) инвазия в лимфни/кръвоносни съдове;
- (iv) възраст;
- (v) диференциация на тумора;
- (vi) хистологичен подтип;
- (vii) отговор към проведена неоадювантна терапия;
- (viii) ER/PgR-статус;
- (ix) HER-2-гена амплифицираност или свръхекспресия на рецептора.

Брой метастатични лимфни възли, заедно с големина и диференциация на тумора, са трите прогностични фактора, формиращи прогностичния индекс *Nottingham* – най-използваният през последните 30 години инструмент при първично операбилен КГ.<sup>26, 27</sup> Почти във всички стадийни и прогнозни класификации водещо място заема аксиларният лимфен статус.

Стадиращата роля на АЛД е обосновавана от факта, че хистологичното състояние на лимфните възли е главен независим прогностичен критерий при болни с КГ. Опитите да бъде заменена информацията от аксиларните лимфни възли с тази от други прогностични фактори засега се оказват не толкова успешни. Проучванията върху прогностичната

## АКСИЛАРНО ЛИМФНО СТАДИРАНЕ ПРИ ХИРУРГИЯ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

стойност на различни биологични маркери, като патологична степен на диференциация (G), съдова инвазия, S-фаза, HER-2, катеписин D, Ki-67 и др. показана, че получената информация може да допълни данните от хистологичния статус на аксиларните лимфни възли, но тя не е еквивалентна. Съществува пълен консенсус по отношение на разбирането, че аксиларният нодален статус е един от най-важните фактори за стадиране на КГ.<sup>28-30</sup>

Отговорът на втория въпрос за мястото, ролята, предимствата и недостатъците на класическата АЛД и СЛД не е толкова еднозначен. В литературата могат да бъдат открити понякога и крайни становища, които недоказано фаворизират или подценяват значението на съответен вид аксиларна лимфна дисекция, а нерядко и ненужно ги противопоставят. Основно предимство на класическата АЛД е, че тя надеждно идентифицира лимфни метастази и същевременно поддържа локорегионален контрол над болестта. Според *De Witt* регионалните лимфни възли действат като филтър или бариера в локалното разпространение на КГ, а аксиларните метастази означават тенденция за лоша прогноза, но не са определящи. Този възглед беше подкрепен от редица наблюдения върху болни с позитивна аксила, лекувани с радикална мастектомия по *Patey*, а добрата преживяемост след радикално лечение се дължи именно на аксиларна дисекция. Резултатите на *Carter* в проучване за петгодишна преживяемост, обхващащо 24 740 случая с КГ (Surveillance, Epidemiology and End Results Program), показват обратна връзка между преживяемост и брой на засегнати лимфни възли във всяка група.<sup>31</sup> В проучване на American College of Surgeons, обхващащо голям брой случаи на пациенти с 10 или повече позитивни лимфни възли, докладвани от *Nemoto et al.*, очакваната преживяемост намалява линейно с повишаване на броя на позитивни възли до намиране на най-много 21 метастатични лимфни възли.<sup>32</sup> Резултати

в наше проучване показват, че за 13-годишен период на проследяване броят на метастатични лимфни възли има статистически значимо влияние върху обща преживяемост в стадий II и III.<sup>33</sup> Сходни резултати съобщават и *Michaelson, Silverstein* (2003)<sup>30</sup>; според тях при размер на тумора от 10-19 mm с два позитивни лимфни възела се открива статистически значима повишена смъртност (6%). Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group синтезира констатации от 78 рандомизирани контролирани проучвания, като заключава, че локорегионалният контрол на КГ е свързан с подобряване на преживяемостта.<sup>34</sup> Данните от тези изследвания определят АЛД като важен фактор за преживяемост при КГ.

Според противното мнение имунните механизми на организма имат водеща роля за развитие на болестта. Те могат да задържат и елиминират неотстранени аксиларни метастази. През 70-те години на XX век някои проучвания лансираха убеждение, че лечението на регионални лимфни възли нито е вредно, нито е полезно за преживяемостта. Това беше демонстрирано от данни на Cancer Research Campaign, Манчестърското проучване и особено от NSABP-04. Десетгодишните резултати от последното проучване показаха, че отлагането на АЛД до поява на клинично изяви аксиларни метастази не променя негативно преживяемостта. Тези данни формираха становището, че АЛД като терапевтична процедура има ограничено влияние върху преживяемостта. В действителност обаче три-и петгодишни резултати на NSABP-04 установяват подобрене на преживяемостта във връзка с локорегионален контрол, без статистически значима разлика. Последните данни от мета-анализ на четири проучвания установяват 4.7% по-висока преживяемост в група с АЛД ( $p < 0.01$ ). Освен това, около 25-30% от преживели 20 години след РМ са имали позитивни лимфни възли. Всичко това доказва ползата от терапевтична АЛД.

Ако се направи обобщение на данните от тези проучвания, те не потвърждават хипотезата, че хирургичното лечение потиска имунната защита, нито възгледа, че АЛД е съществена част от лечението на КГ. Възможна е обаче и друга интерпретация на получените данни: вместо допускане, че цялата популация е идентична по своите имунни механизми и туморна биология, може да се допусне, че са налице разлики в това отношение. При някои болни лечението на аксиларните лимфни възли чрез хирургична дисекция или лъчелечение ще подобрява преживяемостта, премахвайки местата за метастатично разпространение, докато при други ще потисне имунните сили на организма, които биха спрели развитието на метастатичен процес. Ако пропорциите на тези две групи пациенти са приблизително еднакви, би било възможно подобряване на преживяемостта чрез идентифициране на болните, подходящи за регионално лечение.

Понастоящем, въпреки различните становища за полза от АЛД за преживяемостта, тя остава един значим ефективен етап от лечението на КГ. Лечебният характер на дисекцията е обоснован от обстоятелството, че аксиларните лимфни възли са главен регионален колектор, в който се дренира лимфата от всички зони на гърдата. Приблизително 40-50% от болните с КГ имат метастатични лимфни възли. Аксиларни метастази се откриват и в 12-37% от карциномите с размер под 1 cm; честотата на метастатична инвазия в аксила не намалява и при минимални инвазивни карциноми с размери под 0.5 mm. Само една малка група с микроинвазивни тумори и тези с чист тубуларен карцином имат честота на метастази в аксила под 5%. Тези данни показват, че за преобладаващата част от болни с КГ необходимостта от терапевтична АЛД, както и ползата от нея, са неоспорими.

Известен е ходът на болестта при една нелекувана аксила. Описаните единични случаи на спонтанна регресия на аксиларни метастази след ТМ не са правило; те трябва да се оценяват като резултат от активизиране на защитни механизми след отстраняване на тумора, което променя отношенията организъм/тумор в благоприятна посока. Логичното продължение на това съждение е, че радикалното отстраняване на тумора увеличава активността на имунната защита. Следователно, дори да приемем, че АЛД не повлиява преживяемостта, а имунните механизми са водещи в развитието на болестта, то тя е необходима, за да се стимулират защитните сили.

Може да се предполага, че дисекцията има терапевтичен характер и при болни с микрометастази в аксиларни лимфни възли и туморни емболи в аксиларни лимфни пътища. По-нови проучвания промениха възгледа, според който микрометастазите нямат значение за хода на болестта, поради неспособност да нарастват и да се трансформират в метастази. Те доказаха снижаване на преживяемостта на болни с микрометастази в сравнение с тези, които имат негативна аксила. На фона на съществуващите противоречия този факт придоби особена значимост, тъй като показва, че и при начален стадий АЛД обслужва реални терапевтични цели.

Освен лечебна, АЛД има и профилактична стойност срещу поява на регионални рецидиви. Известно е, че те възникват в около 15% от болните с клинично негативни лимфни възли. Рецидиви в лимфни възли са голям терапевтичен проблем; за разлика от локалните рецидиви, те са асоциирани с висока честота на далечни метастази, което определя изключително тежката им прогноза. Поради това, рецидивите в лимфни възли се възприемат като сигурен белег за последваща дисеминация. От друга страна, голям брой изследвания



## АКСИЛАРНО ЛИМФНО СТАДИРАНЕ ПРИ ХИРУРГИЯ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

показват, че ограничаване в обема на АЛД е етиологичен фактор за поява на регионални рецидиви. Следователно високата честота на аксиларни метастази, включително и при тумори T1, крайно тежката прогноза на регионални рецидиви и етиологичната роля на обема на дисекция оправдава прилагането на АЛД, дори само като профилактична процедура. Тези фактори обясняват по-агресивното поведение към регионалните лимфни възли в противовес на все по-лимитираните подходи към първичния тумор.

**Предимства и недостатъци на аксиларна лимфна дисекция.** Основно предимство на класическата АЛД е нейната доказана прецизна стадираща и прогностична роля, което е рационална основа за определяне на адювантно лечение. Донякъде относително и дискутабилно остава значението ѝ по отношение на превенцията на аксиларни рецидиви и лечебния ефект за част от болните с КГ.

Основни недостатъци на класическата АЛД са постоперативни ранни (еритем на кожа, серома, инфекция на рана, непреднамерено увреждане на съдови и нервни структури) и късни усложнения (следоперативна болка, ограничения на движения в рамо, парестезии, изтръпване на горна част на ръка и лимфедем). Според проучване на *Giuliano* (2011) приблизително 31% от болните имат скованост и изтръпване на ръка и 10% развиват синдром на карпалния тунел. При жени, които са имали операция на гърда преди АЛД, вероятността за рецидивиращо инфектиране на рани, стягане и тежест в ръка и прогресиране на лимфедема е значителна.<sup>35</sup>

### Сентинелна аксиларна лимфна дисекция

**Оперативна техника при сентинелна аксиларна лимфна дисекция.**

Радиофармацевтиктът (радионуклид <sup>99m</sup>Tc с кит *Nanocoll*) се инжектира 18-24 часа преди операция перитуморно или субареоларно, с обща активност 40-50 MBq. Извършва се сканиране със СПЕКТ-СТ за картографиране и идентификация на СЛВ. Проекционното им място може да се маркира върху кожата. Непосредствено преди операция се инжектира багрило (*Patent blue*). Няма единно приети стандарти за технически детайли при изпълнение на метода – време на маркиране, количество и място на инжектиране.<sup>19, 20</sup> Предоперативно с гама сонда се локализира проекционното място на СЛВ. Разрезът се съобразява с местоположението на СЛВ, като може да бъде продължение на извършваната квадрантектомия или отделен в аксила, според локализацията на тумора. След експлорация на аксилата СЛВ се идентифицират по оцветяването им с багрило и по уловения от гама-сондата радиоактивен сигнал, като най-често се откриват на ниво I. Следва хирургично отстраняване на СЛВ (най-често 1 до 3), след което се измерва радиоактивността им извън оперативното поле. С гама-сонда се проверява повторно за неотстранени радиоактивни лимфни възли в аксила. Отстранените СЛВ се изпращат за хистологична верификация по установените стандарти.<sup>21,22</sup>

**Дискуссионни проблеми на сентинелна аксиларна лимфна дисекция (САЛД).** Понастоящем САЛД е приета като стандартен начин за аксиларна оценка на лимфен статус във всички по-големи центрове за КГ. В проучване на над 490 000 жени с ранен КГ от National Cancer Database използването на САЛД в САЩ се е увеличило с 27-66% между 1998 г. и 2005 г.<sup>36</sup> Подобни тенденции са съобщени от Канада и Обединеното кралство.<sup>37,38</sup>

САЛД е одобрена като алтернатива на АЛД за диагностика на аксиларни метастази при пациенти с клинично негативна акси-

ла при ранен КГ в препоръките на American Society of Clinical Oncology (ASCO)<sup>39</sup>, International Expert Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer<sup>40</sup> и други.<sup>41,42</sup> Въпреки разнообразието в критериите за подбор и техника, със САЛД е постигнато идентифициране в около 96% от случаите и прогнозиране на състояние на останалите аксиларни лимфни възли при  $\geq 95\%$  в повечето серии.<sup>43</sup> Първоначално докладваните 5-10% фалшивонегативни резултати (чувствителност 90-95%) непрекъснато намаляват.<sup>44</sup>

В проучване на NSABP B-32 с 5611 пациенти с клинично негативни аксиларни лимфни възли лимфното картографиране е успешно в 97%, а фалшивоотрицателни резултати се регистрират в 9.8%.<sup>45-47</sup>

Не са установени значими различия в постигнатите нива на регионален контрол, обща преживяемост и време без болест между групи с АЛД и САЛД при средно проследяване от осем години.<sup>48,49</sup> Подобни резултати са съобщени от проучване KiSS (German Clinical Interdisciplinary Sentinel Study).<sup>50</sup>

**Предимства и недостатъци на сентинелна лимфна дисекция.** Основно предимство на САЛД е миниинвазивност на подхода, съчетан с доказано висока стадираща и прогностична достоверност при болни с КГ с хистологично негативен аксиларен статус или наличие само на микрометастази. По-малката агресивност на САЛД като хирургичен подход превръща недостатъците на АЛД в нейни предимства със значително намаляване на постоперативни усложнения.

Сравнително проучване между АЛД и САЛД на American College of Surgeons Oncology Group Z0011 не открива статистически достоверни разлики по отношение на петгодишната обща преживяемост (91.8% срещу 92.5%), времето без болест (82.2% срещу 83.9%) и времето без локален рецидив (95.7% срещу 96.7%).<sup>51</sup>

Основни недостатъци на САЛД са лимитирана възможност за приложение при строго индицирана група от болни, възможни алергични реакции към прилагани багрилни и радионуклидни препарати, недостатъчна сигурност на резултатите при извършване от недостатъчно подготвен и квалифициран екип.

Накратко: САЛД е миниинвазивен хирургичен подход с висока степен на достоверност за стадиране на КГ при строго определена група болни.<sup>53</sup> Наличието на хистологично доказани метастази в сентинелни лимфни възли или липса на идентификация на такива изисква извършване на АЛД, която остава стандарт на поведение при аксиларно лимфно стадиране и лечение на пациенти с КГ.

## Заклучение

Сегашната практика на рутинна аксиларна дисекция има четири цели: осигурява локорегионален контрол, подобрява преживяемостта, доставя важна информация за последващата следоперативна терапия и спомага за дефиниране на прогноза. Предвид значителната болестност на аксиларните възли, този подход е агресивен, но има има немалък брой проблеми, които трябва да бъдат разрешени, преди да се стандартизира най-добрата техника. Това би се случило, когато големи проспективни проучвания с дългосрочно проследяване докажат, че лимфното картиране на аксила е определящо при КГ. Около 60% от пациентите биха могли да бъдат пощадени от АЛД, ако се докаже, че не се нуждаят от нея поради липса на метастази, без, разбира се, да се компрометира локорегионалният контрол и прогностичната информация. Това би означавало значително снижение на следоперативната болестност и медицински разходи. Търсенето на модерни технологии осигурява по-точна прогностична информация въз основа на първични ту-

## АКСИЛАРНО ЛИМФНО СТАДИРАНЕ ПРИ ХИРУРГИЯ НА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

морни характеристики. Прилагането на тези технологии спрямо сентинелни лимфни възли може да направи в бъдеще аксиларната хирургия още по-значима.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Rayter Z. History of breast cancer therapy. Bristol Royal Infirmary, Bristol, UK, 2003
2. Margotta R. The Story of Medicine, New York: Golden Press. 1968
3. Mattingly DS, Potter DJ. Life, death, and entertainment in the Roman Empire. (1999). University of Michigan Press. p.63. ISBN 0-472-08568-9
4. Moore C. On the influence of inadequate operations on the theory of cancer. *R Med Chir Soc London* 1867; 1: 244-280
5. Gross SW. Practical Treatise on Tumors of the Mammary Gland. New York: Appleton & Co, 1880, p. 225
6. Halsted WS. Operations for carcinoma of the breast. *J Hopkins Hosp Rep* 1890-1; 2: 277-280.
7. Halsted WS. I. The Results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894; 20 (5): 497-555
8. Fisher B. The evolution of paradigms for the management of breast cancer: A personal perspective. *Cancer Res* 1992; 52: 2371-2383
9. Halsted WS. A clinical et histological study of certain adenocarcinoma of the breast. *Ann Surg* 1898; 28: 557-576
10. Andreassen M, et al. Extended exeresis of the regional lymph nodes at operation for carcinoma of the breast and the result of a 5-year follow-up of the first 98 cases with removal of the axillary as well as the supraclavicular glands. *Acta Chir Scand* 1954; 107 (2-3): 206-213
11. Wangenstein OH, et al. The extended or super-radical mastectomy for carcinoma of the breast. *Surg Clin North Am* 1956; 36: 1051-1063
12. Urban JA, Baker HW. Radical mastectomy in continuity with en bloc resection of the internal mammary lymph node chain. *Cancer* 1952; 5: 992
13. Veronesi U, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Longterm results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A (10): 1574-1579
14. Veronesi U, 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 (16): 1227-1232
15. Giuliano AE, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391-401.
16. Гаврилов И. Радикални операции при рак на млечната жлеза – съвременен стандарт. Онкологична хирургия - Съвременен стандарт за лечение на рака на млечната жлеза, Медарт, 2009
17. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines Version 2013)
18. Делийски Т., Д. Дамянов, Г. Байчев, Препоръки за комплексно лечение на рака на млечната жлеза – Национален консенсус, УМБАЛ – Плевен ЕАД, 2005, стр. 112
19. Онкологична хирургия. Съвременен стандарт за лечение на рака на млечната жлеза, Медарт, 2009
20. Clarke D, et al. The learning curve in sentinel node biopsy: The ALMANAC experience. *Ann Surg Oncol* 2003; 11 (3): 211-215
21. Cox CE, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 645-653
22. Harlow SP, Weaver DL. Sentinel lymph node dissection for breast cancer: Indications and outcomes. Apr 10, 2013
23. Herdert-Croteau N, et al. Compliance with consensus recommendations for the treatment of early stage breast carcinoma in elderly women. *Cancer* 1999; 85 (5): 1104-1113
24. Singletary SE, et al. Revision of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Breast Cancer 2002 by American Society of Clinical Oncology
25. American Joint Committee on Cancer, TNM classification help. Manual for cancer staging, 2009
26. Fitzgibbons PL, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124 (7): 966-978
27. Galea M, et al. The Nottingham prognostic index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 1992; 22 (3): 207-219
28. Haybittle JL, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer* 1982; 45(3):361-366
29. Vidaurre T, et al. Prognostic value of the ratio of positive axillary lymph node after neoadjuvant chemotherapy in Peruvian patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (15): e11521

30. Chen LL, et al. The impact of primary tumor size, lymph node status, and other prognostic factors on the risk of cancer death. *Cancer* 2009; 115 (21): 5071-5083
31. Michaelson JS, et al. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. *Cancer* 2003; 98 (10): 2133-2143
32. Carter C, et al. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63: 181-187
33. Nemoto T, et al. Management and survival of female breast cancer: results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980; 45: 2917-2924
34. Седлов Т. и съавт. Прогностично значение на аксиларния нодален статус при болни с карцином на гърдата във втори и трети стадий на заболяването след комплексно лечение – неoadjuвантна химиотерапия, хирургично лечение и адjuвантна терапия. Тематичен сборник „Рак на млечната жлеза – онкопластичен подход“, СУБ Медарт, 2012, стр. 70-80
35. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339 (8785): 71-85
36. Giuliano AE. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. A randomized clinical trial FREE. *JAMA* 2011; 305 (6): 569-575
37. Ivens D, et al. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66 (1): 136-138
38. Lucci A, et al. American College of Surgeons Oncology Group. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group trial Z0011. *J Clin Oncol* 2007; 25 (24): 3657-3663
39. Lyman GH, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (30): 7703-7720
40. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the "seed and soil" hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003; 3 (6): 453-458
41. Abrams JS. Adjuvant therapy for breast cancer – results from the USA consensus conference. *Breast Cancer* 2001; 8 (4): 298-304
42. Goldhirsch A, et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (21): 1601-1608
43. Sørlie T, et al. Gene-expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (19): 10869-10874
44. van de Vijver MJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347 (25): 1999-2009
45. Albain KS, et al. Breast Cancer Intergroup of North America. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 (1): 55-65
46. Fleissig A, et al. Post-operative arm morbidity and quality of life: results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95 (3): 279-293
47. Veronesi U, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 (6): 546-553
48. Giuliano AE, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252 (3): 426-433
49. Veronesi U, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005; 16 (3): 383-388
50. Martelli G, et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg* 2005; 242 (1): 1-9
51. Rudenstam CM, et al. International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006; 24 (3): 337-344
52. Krag DN, et al. NSABP-32: Phase III, Randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: A Description of the Trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (3): 208-210
53. Shah-Khan M, Boughey JC. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: clinical implications of the ACOSOG Z0011 trial. *Cancer Control* 2012; 19 (4): 267-276
54. Oliveira M, et al. Management of the axilla in early breast cancer patients in the genomic era. *Ann Oncol* 2013; 24: 1163-1170

---

# **ОНКОПЛАСТИЧЕН ПОДХОД ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА**

---

**проф. д-р Ташко Делийски, дмн**

Клиника по хирургия, СБАЛАГ *Света Марина* – Плевен



# ОНКОПЛАСТИЧЕН ПОДХОД ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*проф. д-р Ташко Делийски, дмн*

Клиника по хирургия, СБАЛАГ Света Марина – Плевен

## ОБЗОР

*Онкопластичният подход се наложи като интегрирана част от процеса на лечение на карцином на гърда. Неговите добри резултати в онкологичен, козметичен и естетичен аспект стимулираха бързото му развитие. Вече са изяснени спецификата на диагнозата и лечението на пациентките. Най-голяма е ролята на хирургичния екип, който трябва да е в състояние да извърши аблативния етап от операцията в онкопластичен план, а реконструктивния етап да проведе в светлината на съвременните постижения на естетичната хирургия на гърда, пречупени през специфичността на онкопластиката. Въпреки явните положителни страни на онкопластичния подход, приложението му все още не е много широко поради необходимостта от съобразяване с много клинични и анатомични фактори, както и от потребността от координация между специалисти с различни профили.*

## Увод

Онкопластичният подход при карцином на гърда (КГ) е ценно постижение на съвременната медицина с голяма значимост. Чрез него се постига онкологична сигурност с добър козметичен резултат. Голямото многообразие от възможни нехирургични и хирургични тактики, оперативно-технически изпълнения и необходимостта от координация между специалисти с различни профили прави трудно даване на най-подходящото определение за онкопластичен подход. Добър вариант е следната дефиниция: онкопластичният подход представлява комплекс от оперативни и неоперативни процедури при КГ, целящи постигане

на локален контрол на болестта, добър козметичен резултат и съхраняване на функционалността на женската гърда.<sup>3</sup> Необходимо е да се има предвид, че функцията на гърдата не се свежда само до кърмене, а и до участие в изграждане и поддържане на самосъзнание за женственост и красота.

## Специфика на диагностиката и лечението при онкопластичния подход

Онкопластичният подход при КГ включва специфични дейности на всички етапи от диагностично-лечебния процес.

В претерапевтичния период образната диагностика трябва да определи точно голе-

мината на палпиращите се и непалпиращи лезии, съмнителни за карцином.<sup>1-3</sup> Необходимо е извършване на интервенционална морфологична биопсия, която да бъде направена чрез биопсична техника с режеща игла, за да се избегне диагностична хирургична ексцизия, компрометираща онкопластичния подход.<sup>2-4</sup>

Морфологичните изследвания преди лечение са решаващи за избор на най-целесъобразен подход в онкопластичен аспект.<sup>2,3,5</sup> Генетичните изследвания имат решаваща роля при вземане на решения за естетично издържани профилактични (риск-редуциращи) мастектомии.<sup>2,3</sup>

Неoadювантната лекарствена терапия е важен елемент от онкопластичния подход, тъй като създава по-благоприятни взаимоотношения между туморната големина и тази на гърдата.<sup>2,3</sup>

По време на аблативния (резекционен) етап от онкопластичната операция се прилагат целесъобразни на онкопластичната идея кожни разрези, щадящи по обем резекции и малко травматични в техническо отношение хирургични намеси.<sup>1-4</sup> С идеята за малка травматичност е и аксиларната лимфна дисекция, включваща дисекция на ниво I и II или сентинелна лимфаденектомия при подходящи индикации.

Адювантното лъчелечение трябва да бъде съобразено с изискванията на онкопластичния подход и да се използва съвременна апаратура (линейни ускорители, интраоперативно лъчелечение), за да се редуцира неблагоприятното въздействие на лъчите върху тъканите и имплантите.<sup>3</sup>

По време на пластично-реконструктивния етап от онкопластичната операция, в най-многообразния си вид и обем се разгъва онкопластичната идея чрез приложението на многобройни оперативни техники за ремоделиране при операции, запазващи гърда и за възстановяване на отстранения орган при различните видове мастекто-

мия.<sup>1-4</sup>

Етапите на пластичните хирургични похвати при операции, запазващи гърда и при мастектомии са с различна специфика. При операции, запазващи гърда, те следват определена последователност.<sup>4, 5</sup> Кожният разрез (инцизия) е листовиден или с форма на по-сложна фигура. Резекцията (туморектомия, по-рядко квадрант-ектомия) изисква атравматично сециране и достатъчно, но икономично отстраняване на здрава тъкан за постигане на чисти резекционни линии. Възстановяването на гърдата може да бъде извършено по различни начини: от вариант, неизискващ налагане на шев на паренхима, до приложение на сложни пластично-реконструктивни прийоми, които са обект на разработване от пластично-реконструктивни хирурзи.

Онкопластичните операции при мастектомия в различните ѝ видове също носи своята специфика. Кожните разрези не рядко са с форма на сложни фигури. Строгото следване на епифасциален план на сециране е важно за естетичния резултат. При всички видове мастектомия реконструирането на гърдата се осъществява по един от следните три метода: чрез имплантопластика, чрез автоложна пластика или чрез комбинация от двете. Техният начин на приложение във времето и в техническо отношение е различен. Очакваните резултати също са различни; най-добри са при запазващи-папилата мастектомии.

Симетризиращите операции на неоперирана гърда не са онкопластични операции в тесен смисъл, но представляват интегрална част от онкопластичния подход, тъй като финализират резултатите на стремежа към естетичен вид и на двете гърди. Тук мястото на опитния пластичен хирург с насоченост към естетични операции на гърда е от изключително голяма важност.<sup>3,5</sup>



### Дискусионни проблеми на онкопластичната идея

Онкопластичният подход с неговите добри козметични и естетични резултати и с разнообразието на решенията стана привлекателен както за пациентките, така и за лекарите. Голямото предизвикателство пред внедряването и широкото му разпространение в клиничната практика се оказва преодоляването на редица организационни проблеми, които дават възможност да се изяснят условията за неговото приложение. Необходимостта от участие на различни специалисти при реализиране на онкопластичния подход при всяка отделна пациентка е обективна трудност за съвременно и компетентно приложение на всички етапи от този процес. За да се преодолее това, се изисква наличие на функциониращ екип от хирург на гърда, пластичен хирург, образен диагностик, медицински онколог, лъчетерапевт, патологоанатом и психотерапевт. Освен че трябва да е профилно компетентен в областта на онкопластичния подход, този екип трябва да е и добре координиран. Националната конференция по онкопластичен подход при КГ, Плевен 2012, прави препоръка такъв екип да се сформира на базата на онкологични комитети или като обособен тим – т.нар. *колегиум по онкопластичен подход*.<sup>3</sup>

С особена комплексност на дейността е хирургичната част на екипа (колегиум). Сложността идва от невъзможността да се постави и изисква точно определена граница между общохирургичния и пластично-реконструктивния етап на операцията. В страни с развита хирургия за КГ съществуват различни варианти на регламентиране на компетенциите на хирурга и пластичния хирург: вариант I – хирургът извършва етапите до възстановяване на тъканния дефект чрез мобилизиране на съседни жлез-

ни ламба, без да използва по-сложни пластично-реконструктивни прийоми; вариант II – пластичният хирург извършва реконструкциите само след мастектомия.<sup>4</sup> Какъв подход ще бъде следван, се решава в рамките на всеки онкопластичен екип.

### Заклучение

Онкопластичният подход е с голяма медицинска и социална значимост, но това постижение на съвременната медицина е сравнително малко прилагано в клиничната практика. За широката медицинска общност терминът вече е познат, но не и същността му. Много от специалистите, третиращи КГ, в повечето случаи го отъждествяват единствено с отделни сложни реконструктивни операции след мастектомия, които представляват само част от него. В хирургическо отношение той включва следните компоненти: избор на кожен разрез, избор на реконструкция след операция, запазваща гърда, избор на реконструкция след мастектомия и избор на симетризиращата операция. Владеенето на максимален брой от възможните тактически и технически решения на всеки от тези компоненти е най-сигурната предпоставка за избор на най-подходящо съвременно третиране, персонализирано за всяка отделна пациентка.

### ЛЕТЕРАТУРА

---

1. Chaundry M., C Winster. Surgical oncology. Oxford press 2009. p. 667
2. El-Tamer M.B. Oncoplastik breast cancer surgery. World Scientific. 2013. p. 227
3. Дамянов Д., Т. Делийски (редактори). Рак на млечната жлеза. Онкопластичен подход. Национална конференция Плевен. Медарт 2012, стр. 128
4. Rovere GQ, et al. Oncoplastic and reconstructive surgery of the breast. Informa Health Care 2011. p. 311
5. Делийски Т. и съавт. Карцином на млечната жлеза. В: Делийски Т. (редактор). Хирургия на гърдата. Акад. Издателство "Проф. Марин Дринов", София, 2012; стр. 53-188



---

**ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ОПЕРАЦИЯ, ЗАПАЗВАЩА  
ГЪРДА – ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ И СОБСТВЕН ОПИТ**

---

**проф. д-р Лена Маринова, дмн**

Катедра по образна диагностика и лъчелечение,  
Медицински университет – Варна



# ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ОПЕРАЦИЯ, ЗАПАЗВАЩА ГЪРДА – ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ И СОБСТВЕН ОПИТ

*проф. д-р Лена Маринова, дмн*

Катедра по образна диагностика и лъчелечение, Медицински университет – Варна

## ОБЗОР

*Изложени са данни от доказателствената медицина, отчитащи ефекта от лъчелечение при ранен карцином на гърда (КГ) след операция, запазваща гърда (ОЗГ). Настоящата статия представя световен и собствен опит в областта на лъчелечение на ранен КГ след ОЗГ, незаменима част от оптималното комплексно лечение. Акцентира се върху показания, принципи и клиничен мишенен обем (КМО) на лъчелечение при ранен КГ след ОЗГ. Отчита се значим ефект от следоперативното лъчелечение по отношение на локален туморен контрол и дългогодишна преживяемост без рецидив. Основен акцент на текста е утвърждаване на лъчелечение след ОЗГ при ранен КГ като основен локален метод, оптимизиращ лечебните и козметичните резултати.*

## Увод

Карциномът на гърда (КГ) е най-честата онкологична болест при жени. През последните 10 години в България и света се отчита нарастваща фактическа и стандартизирана нова заболяемост при повишен абсолютен брой на пациенти с КГ. Установява се корелационна зависимост на заболяемост във времето при 50% диагностицирани пациенти в млада възраст – факт, определящ КГ като социално-значима онкологична болест.

Операция, запазваща гърда (ОЗГ) с обем на квадрантектомия, бе въведена в България още през 80-те години на ХХ век. Недостатъчно проученият ефект на следоперативното лъчелечение след ОЗГ по отношение на локален туморен контрол (ЛТК), далечна преживяемост без рецидив

и обща преживяемост, както и козметични резултати, бе основание през 2000г. в България да се разработят две дисертационни тези.<sup>1,2</sup> Дългогодишният български лъчетерапевтичен опит отчете лечебни резултати, сравними със световните.<sup>1,2</sup> Статистически бяха доказани редица значими прогностични фактори по отношение на ЛТК и далечно метастазиране след комплексно лечение при КГ след ОЗГ, впоследствие потвърдени чрез проспективни и мултицентрични проучвания в света.<sup>2</sup>

## Проучвания и терапевтични резултати

От проспективни и мултицентрични проучвания се доказват еквивалентни лечебни резултати при ранен КГ (стадий I-II) след мастектомия с аксиларна лимфна ди-

секция и след ОЗГ с обем на лумпектомия, аксиларна дисекция и следоперативно лъчелечение (ЛЛ) на цялата остатъчна гърда.<sup>3-6</sup> Планираното чрез компютър-томография ЛЛ осигурява оптимална лъчева доза в следоперативния клиничен мишенен обем (КМО) (цяла гърда или туморно ложе) при едновременно минимизирана лъчева доза в критични органи (бял дроб и сърце). Оптималното следоперативно ЛЛ е модулирано по интензитет (МИЛЛ).<sup>7</sup> Следоперативно ЛЛ на цяла гърда до 50 Gy в 25 фракции за 35 дни и до 42.5 Gy в 16 фракции за 22 дни при ранен КГ (стадий pN0) постига сравнима преживяемост без болест и обща преживяемост.<sup>8</sup> Рандомизирани проучвания доказват достоверна редуция на честотата на локалните рецидиви след туморно свръхдозирание с високоенергийни фотони, брахитерапия или електрони.<sup>9-10</sup> Отчита се сравнима редуция на локални рецидиви след свръхдозирание в туморно ложе при болни под 40 години и над 60 години. Абсолютната стойност на локални рецидиви при млади пациентки е значително по-висока. Сюрдозажът е ефективен при ранен КГ в стадий pN1, лимфосъдова туморна инвазия и/или гранични резекционни линии. Проучване на EORTC върху 1729 пациенти след туморно свръхдозирание при позитивни резекционни линии отчита достоверна редуция на честотата на локални рецидиви за десетгодишен период (4% срещу 13%,  $p = 0.0001$ ). Сюрдозажът при негативни резекционни линии не намалява достоверно локалните рецидиви.<sup>11</sup> Рандомизирано проучване NCIC-CTG MA.20 провежда ЛЛ на цяла гърда след лумпектомия със или без ЛЛ на регионални лимфни възли; след ЛЛ на регионални лимфни възли при среден 62-месечен период на наблюдение се отчита достоверна редуция на локорегионални рецидиви ( $p=0.02$ ) при повишена преживяемост без болест ( $p = 0.003$ ) и обща преживяе-

мост ( $p = 0.07$ ).<sup>12</sup>

Операция, запазваща гърда, е противопоказана при предшестващо ЛЛ със средни или високи лъчеви дози в остатъчна гърда или гръдна стена, при бременни или при налагащо се ЛЛ по време на бременност, при дифузни малигнени калцификати на мамография, локално авансирала болест или при позитивни резекционни линии. Позитивните резекционни линии след туморна резекция налагат мастектомия, постигаща максимален туморен контрол. Пациенти с туморна инфилтрация на резекционни ръбове, непоказани за резекция, подлежат на свръхдозирание в туморно ложе с по-висока лъчева доза. Редица проучвания определят младата възраст при ранен КГ след ОЗГ като рисков фактор за хомолатерален рецидив.<sup>13-16</sup> След ОЗГ и мастектомия при млади пациентки се отчита сходна преживяемост.<sup>17</sup>

Акцелерирано частично ЛЛ след ОЗГ с КМО в туморно ложе се предлага при подбрани пациенти с ранен КГ; след него се регистрира локален туморен контрол, сходен с този след стандартно ЛЛ на цяла гърда.<sup>16</sup> Времето за проследяване все още е недостатъчно и проучването продължава.

Лъчелечение на цяла гърда след ОЗГ не се препоръчва за болни на възраст > 70 години, стадий pT1N0, естроген-позитивен инвазивен карцином с негативни резекционни линии. След тази селекция липсата на следоперативно ЛЛ не влошава преживяемостта без болест и общата преживяемост.<sup>19-21</sup> При показания за адювантна химиотерапия след ОЗГ следоперативното ЛЛ се провежда след нея.<sup>22, 23</sup>

### Собствени наблюдения и терапевтични резултати

Обект на проучване са 341 жени с ранен КГ (клиничен стадий I и II) след ОЗГ с

## ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ОПЕРАЦИЯ, ЗАПАЗВАЩА ГЪРДА

обем на квадрантектomia и аксиларна дисекция при среден период на наблюдение 6.5 години (максимален – 11.5 и минимален – 1.5 години). Следоперативното ЛЛ е проведено на телегаматерапевтичен апарат с 60 Co при КМО, включващ цяла гърда до 50 Gy. След случаен подбор 120 пациентки са подложени на перкутанно свръхдозирание в туморно ложе до сумарни 60 Gy. При ранен КГ в клиничен стадий pN1 е проведено регионално ЛЛ на аксиларни и надключични лимфни възли до 50Gy, последвано от химиотерапия. При хормон-позитивни тумори е назначена ендокринна терапия за период от 3-5 години.

**Принципи на следоперативно лъчелечение в стадий I-III.** След квадрантектomia, сегментна резекция и лумпектомия с аксиларна лимфна дисекция на ниво I и II е приложено ЛЛ при следните категории и норми:

(i) при pN0 – ЛЛ на цяла гърда със или без сюрдозаж (с високоенергийни фотони, електрони или брахитерапия) в туморно ложе или парциално ЛЛ на избрани пациенти;

(ii) при 1-3 метастатични лимфни възли – ЛЛ на цяла гърда със или без сюрдозаж (с високоенергийни фотони, електрони или брахитерапия) в туморно ложе; въпреки недостатъчните наблюдения и отчетените резултати, се препоръчва облъчване на над- и подключични лимфни възли; при медиални тумори, G3 и негативен хормонален статус се препоръчва преценка за ЛЛ на парастернални лимфни възли;

(iii) при повече от 4 метастатични лимфни възли – ЛЛ на цяла гърда със или без сюрдозаж (с високоенергийни фотони, електрони или брахитерапия) в туморно ложе, както и регионално ЛЛ на над- и подключичните ЛВ; при медиални тумори pT2, G3 и негативен хормонален статус се препоръчва ЛЛ на парастернални лимфни възли;

(iv) възможно е непровеждане на следоперативно ЛЛ след ОЗГ при пациентки

над 70-годишна възраст при хормон-позитивен тумор в клиничен стадий pT1N0 и с чисти резекционни линии;

(v) акцелерирано частично ЛЛ след ОЗГ – внимателно се препоръчва при пациентки  $\geq$  60-годишна възраст при липса на BRCA1/2-мутация, pT1N0, хормон-позитивен тумор, без мултифокалност, чисти резекционни линии; тази селекция се отнася за инвазивен интрадуктален карцином или благоприятен подвид на дуктален карцином без наличие на екстензивна интрадуктална компонента (EIC) и без лобуларен карцином *in situ* (LCIS); облъчването се провежда два пъти дневно чрез брахитерапия (10 фракции по 3.4 Gy до 34 Gy) или перкутанно фотонно лъчение (10 фракции по 3.8 Gy до 38.5 Gy);

(vi) при показание за химиотерапия след ОЗГ следоперативно ЛЛ се провежда след системната лекарствена терапия.

**Резултати от наблюдавани показатели.** Локален рецидив. Отчетените 3.5% локални рецидиви (при 12 от 341 болни) след ЛЛ на цяла гърда със или без свръхдозирание в туморно ложе обосновават следните изводи: (i) 58% от болните с локални рецидиви са от група със стадий pN1; (ii) отчетен е рисков период за развитие на локален рецидив до втора година след комплексно лечение; (iii) потвърждава се тезата на *U. Veronesi* и *B. Fisher* за липса на достоверно влияние на локалния рецидив върху общата преживяемост.<sup>6,5</sup>

**Локален туморен контрол.** При случаен подбор за свръхдозирание в туморно ложе не се отчита достоверна разлика между локален туморен контрол при болни със или без сюрдозаж (100% срещу 99.7%). При туморно свръхдозирание до 60 Gy след квадрантектomia се оформят следните изводи:

(i) локалният туморен контрол достоверно се влошава след трета година, въпреки свръхдозирание при пациенти със стадий pN1 ( $p < 0.001$ );

(ii) въпреки комплексното лечение, локалният туморен контрол достоверно се влошава при G3 и негативен хормонален статус;

(iii) след регионално ЛЛ при стадий pN1 не се наблюдават аксиларни рецидиви;

(iv) липсата на свръхдозирание в туморно ложе след квадрантектомия има достоверно неблагоприятно влияние върху локалния туморен контрол при стадий pT2 ( $p=0.01$ ), G3 ( $p=0.0000$ ) и негативен хормонален статус ( $p=0.0068$ ).

*Далечно метастазиране.* При 341 пациентки са отчетени 6.7% далечни метастази (при 23 от 341 болни). Анализът на далечно метастазиране оформя следните изводи:

(i) една трета от пациентките с далечни метастази са в млада възраст < 45 години със стадий pT2 (инвазивен карцином с диаметър 3 cm);

(ii) при половината от метастазиралите карциноми се касае за стадий pN1, G3 и негативен хормонален статус;

(iii) рискови времеви периоди за хематогенно метастазиране са до втора и след четвърта година от проведено комплексно лечение.

*Преживяемост без болест според pN-статус.* След пета година при групата със стадий pN1 се отчита 83% преживяемост без болест и без рецидив, а при стадий pN0 преживяемостта се задържа до десета година на 98%.

*Козметични резултати.* След комплексно лечение, включващо квадрантектомия с аксиларна лимфна дисекция, следоперативно ЛЛ, химиотерапия при pN1 и ендокринна терапия при положителен хормонален статус, се отчитат следните фактори, влошаващи козметичните резултати: pT2-тумор с диаметър 3 cm ( $p=0.008$ ), големи по обем гърди над 100 cm<sup>3</sup> ( $p=0.0002$ ), нехомогенно разпределение на лъчева доза в цялата остатъчна гърда над +12% ( $p=$

0.005), адювантна химиотерапия, последваща следоперативно ЛЛ ( $p=0.04$ ).

*Качество на живот.* Чрез оценка на качеството на живот при 341 болни се установява, че ЛЛ след ОЗГ не влошава комплексното усещане за жизнен комфорт.

## Изводи

*Изводи за лъчелечение след квадрантектомия:*

(i) след квадрантектомия на ранен КГ с последващо ЛЛ са доказани пет достоверни рискови фактори за локален рецидив – G3, pN1, туморна некроза, лимфосъдова туморна инфилтрация и туморна метаплазия;

(ii) след квадрантектомия се налага свръхдозирание в туморно ложе до 60 Gy при фактори, влошаващи локалния туморен контрол: pT2, G3 и негативен хормонален статус;

(iii) доказани са достоверни рискови фактори за далечно метастазиране след комплексно лечение на КГ: тумор от 2-3 cm в диаметър, G3, pN1, негативен хормонален статус, туморна некроза, туморна инвазия в кръвоносни съдове и туморна метаплазия;

(iv) отчита се достоверно влошена преживяемост без рецидив след комплексно лечение при тумори G3 и негативен хормонален статус ( $p<0.01$ );

(v) големите по обем гърди (над 100 cm<sup>3</sup>) са причина за незадоволителни козметични резултати след квадрантектомия с последващо ЛЛ;

(vi) при големи по обем гърди (над 100 cm<sup>3</sup>) след ЛЛ на цяла остатъчна гърда се отчитат незадоволителни козметични резултати поради лъчева нехомогенност (над +12%); този факт е основание за определяне на големите по обем гърди като относително противопоказание за ОЗГ с обем на квадрантектомия.

*Изводи за оптимално следоперативно лъчелечение:*



## ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ СЛЕД ОПЕРАЦИЯ, ЗАПАЗВАЩА ГЪРДА

(i) при лъчелечение на цяла гърда КМО включва голяма част от паренхимата и се планира чрез компютър-томография; цел е хомогенно дозиметрично разпределение при минимална лъчева токсичност на нормални тъкани; постига се чрез компенсатори/клинове, предварително сегментно планиране, МИЛЛ, ЛЛ, съобразено с дихателни движения, индивидуализирана позиция на пациента (по гръб или по корем); лъчевата доза в цяла гърда е 45-50 Gy при дневна огнищна доза (ДОД) 1.8-2 Gy или 42.5 Gy при ДОД 2.66 Gy;

(ii) свръхдозирание в туморно ложе – налага се при висок риск от локални рецидиви: пациентки < 50 години, стадий pN1, лимфосъдова туморна инфилтрация и гранични резекционни линии; собствени наблюдения отчитат значимост при тумори pT2/G3 с негативен хормонален статус; туморно свръхдозирание се провежда чрез брахитерапия, ускорени електрони и/или високоенергийни фотони; при конвенционално фракционирание се предлагат лъчеви дози до 10-16 Gy при ДОД 2 Gy 5 пъти седмично;

(iii) при показания за адювантна химиотерапия следоперативно ЛЛ при ОЗГ се провежда, след нея;

(iv) при следоперативно ЛЛ на регионален лимфен басейн КМО се дефинира чрез компютър-томографско планиране; при всеки пациент дълбочината на регионалните лимфни възли (под-, надключични и аксиларни) е индивидуална; парастернални лимфни възли не се визуализират на компютър-томографски образ, което налага идентифициране на парастернални мазарни артерии и вени, по хода на които се разполагат лимфни възли; следоперативната регионална лъчева доза е 50-50.4 Gy при ДОД 1.8-2 Gy, с преценка за свръхдозирание на оперативен цикатрикс при ДОД 2 Gy до максимална ООД 60 Gy 5 пъти седмично; при клинично или патохистологично по-

ложителни (метастатични) парастернални лимфни възли се налага включването им в обема на следоперативно регионално ЛЛ; максималната редукция на лъчевата доза в сърце и бял дроб изисква компютър-томографско планирано регионално облъчване при всички случаи, налагащи ЛЛ на парастернални лимфни възли.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Първанова В. Разширяване на терапевтичния интервал при консервативно лечение на ранния карцином на млечната жлеза. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен "доктор", 2000.
2. Маринова Л. Лъчевата терапия след консервативна хирургия на ранния рак на млечната жлеза. Дисертация за присъждане на образователна и научна степен "доктор", 2000.
3. Arriagada R, et al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1558-1564
4. Clarke M, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 years survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106
5. Fisher B, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233-1241
6. Veronesi U, 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: 1227-1232
7. Pignol J, et al. Plenary 1: Phase III randomized study of intensity modulated radiation therapy versus standard wedging technique for adjuvant breast therapy [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66 (Suppl1): S1
8. Whelan T, et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1143-1150
9. Antonini N, et al. Effect of age and radiation dose on local control after conserving treatment: EORTC trial 22881-10882. *Radiother Oncol* 2007; 82: 265-271

- 
10. Bartelink H, et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standart radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345:1378-1387
  11. Jones H, et al. The impact of boost dose and margins on the local recurrence rate in breast conserving therapy result from the EORTC boost- no boost trial [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69 (Suppl1): Plenary 4: S2-S3
  12. Whelan TJ, et al. NCIN- CTG MA.20: An intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl 18): LBA1003
  13. Fourquet A, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 719-725
  14. Komoike Y, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer: risk factors and impact on distant metastases. *Cancer* 2006; 106: 35-41
  15. Pierce LJ, et al. Outcome following breast conservation versus mastectomy in BRCA ½ carriers with early-stage breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl 15): Abstract 536
  16. Zhou P, et al. Factors affecting outcome for young women with early stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 101: 51-57
  17. Kroman N, et al. Effect of breast conserving therapy versus radical mastectomy on prognosis for young woman with breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 688-693
  18. Smith BD, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 987-1001
  19. Hughes KS, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in woman 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 971-977
  20. Hughes KS, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in woman 70 years of age or older with early breast cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl 15): Abstract 507
  21. Fyles AW, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in woman 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 963-970
  22. Bellon JR, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy in early-stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1934-1940
  23. Recht A, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 1996; 334: 1356-1361

---

**ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕКОНСТРУКЦИЯ НА ГЪРДА  
СЛЕД МАСТЕКТОМИЯ**

---

**проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн**

Клиника по лъчелечение, УМБАЛ *Царица Йоанна–ИСУЛ* – София



# ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕКОНСТРУКЦИЯ НА ГЪРДА СЛЕД МАСТЕКТОМИЯ

*проф. д-р Татяна Хаджиева, дмн*

Клиника по лъчелечение, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

## ОБЗОР

*Категорично е доказано, че следоперативното лъчелечение след мастектомия при негативни прогностични фактори има голям принос: на всеки двеста облъчени жени се спестяват двацет рецидива, водещи до пет спасени живота. Органопластичният подход в онкологията е съвременно поведение за запазване качеството на живот без да се компрометират дългосрочните лечебни резултати. Обсъждат се различни реконструктивни техники и тяхното влияние върху прецизността на лъчелението. Описани са ранни и късни лъчеви реакции и усложнения върху различните видове реконструкции за гърда.*

## Увод

Съществуват много причини от медицинско и етично естество, поради които липсват рандомизирани проспективни проучвания, сравняващи пациенти с едномоментна и отложена реконструкция по повод карцином на гърда (КГ). Те са свързани с различен риск за рецидив, респективно – за адювантно лечение (лъчелечение и химиотерапия) след радикална мастектомия. В опит да намерят високо ниво на доказателствена медицина Souza et al. от Cochrain Breast Cancer Group публикуват обзор на литература в MEDLINE, EMBASE и WHO International Clinical Trials Registry Platform 2008-2010, като намират само едно рандомизирано проучване върху 64 жени с много ниска степен на достоверност и данните от него са противоречиви.<sup>1</sup> Прегледът на литературата показва, че преди 2005 г. са извършвани много повече едномоментни реконструкции, съобразявани по-мал-

ко с прогностични фактори за адювантно лечение, отколкото с психологическите желания на пациентите. Предвид ранни и късни усложнения все още има много противоречия около този въпрос.<sup>2</sup> Съществуват различни мнения и практики на различните институции относно времето на извършване и видовете реконструктивни техники. Прогресът в пластичната хирургия увеличи броя и сложността на реконструктивните техники. Развитието на онкологичната наука и по-специално на геномиката също усложни подхода към избор на адювантно лечение след мастектомия.

## Принос на следоперативно лъчелечение към дългосрочните лечебни резултати

Мета-анализ на EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist's Cooperative Group) върху

78 проучвания при 42000 болни доказва, че следоперативно лъчелечение (СЛЛ) намалява риска от локални рецидиви, което се отразява върху общата преживяемост при всички пациенти, независимо от възраст и TNM-стадиране. Обаче с незначителното намаляване на риска от локорегионарен рецидив от провеждане на СЛЛ под 10%, рискът от смърт на 15-та година се повлиява незначително - 1%. Категоричните данни показват, че пациенти със стадии pT1pN0M0, pT2 (под 3 cm) и pN0M0 след мастектомия нямат индикации за СЛЛ. В тези случаи след мастектомия (при желание на пациента) може да се направи едномоментна реконструкция. Все още са противоречиви данните за принос на СЛЛ върху смъртността при пациенти с 1-3 метастатични аксиларни лимфни възли, при липса на маркери за висока биологична агресивност.<sup>3-5</sup>

Доказателствената медицина от първо ниво показва, че СЛЛ намалява честотата на локорегионалните рецидиви при всички пациенти с риск за рецидив над 10% (Табл. 1). Снижението на риска от локални рецидиви след СЛЛ с 10-20% води до намаляване на смъртността на 15-та година с 4.5%. Най-голяма полза от СЛЛ е при пациенти с над

20% снижаване на риск от локален рецидив, тъй като петнайсетгодишната смъртност се намалява с 5.2%, което означава, че с елиминиране на всеки четвърти рецидив се спасява един живот (Фиг. 1).<sup>3-5</sup>

#### Реконструкция на гърда след мастектомия

Реконструкцията на гърда след мастектомия подобрява вида на пациентите, тяхното усещане за пълноценност и качество на живо. Това важи както за млади пациенти, така и за болни над 65 години и води до висока степен на психологически комфорт.<sup>6,7</sup>

Понастоящем съществуват следните възможности за пациента<sup>2</sup>:

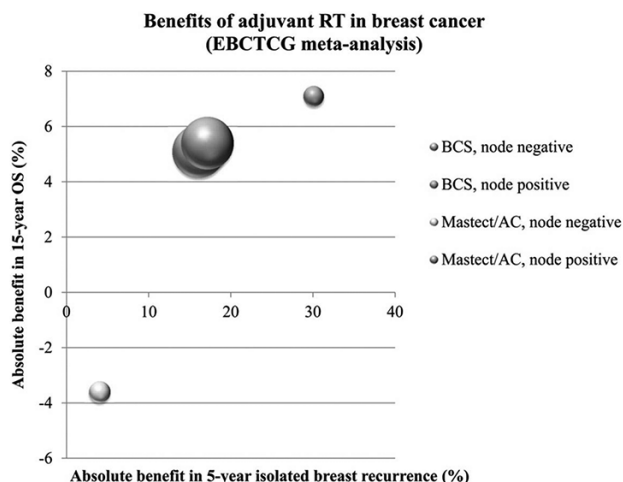
- (i) мастектомия без реконструкция;
- (ii) отложена реконструкция;
- (iii) отложена реконструкция с едномоментно поставяне на временен тъканен експандер;
- (iv) едномоментна автоложна реконструкция със или без тъканен експандер;
- (v) запазваща кожата мастектомия и едномоментен имплант.

Автоложната реконструкция на гърда има множество естетически и психологиче-

Таблица 1. Честота на локални рецидиви след едномоментна реконструкция и СЛЛ в избрана група с най-много проследени пациенти (по Rosenetal.<sup>16</sup>).

Проучване	Брой болни	Проследяване (месеци)	Рецидиви (%)
Savin 1994	161	65	10.6
Noon 1994	306	57	3.2
Carson 1997	187	38	4.8
Brown 2003	151	58	2.0
Carson 2003	532	65	5.8
Howard 2006	419	59	3.8
Langstein 2003	1497	80	2.3
Snoj 2007	128	66	0.6

## ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕКОНСТРУКЦИЯ НА ГЪРДА СЛЕД МАСТЕКТОМИЯ

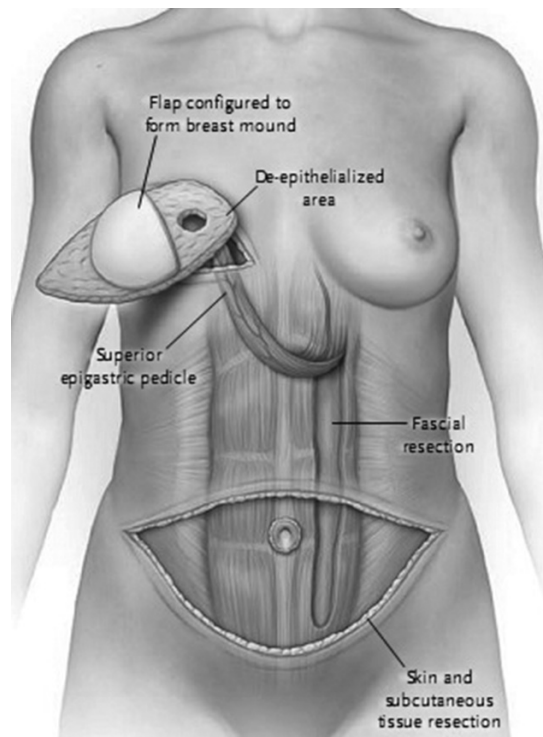


Фигура 1. Ефект на следоперативно лъчелечение след ограносъхраняваща операция и мастектомия при различни рискови групи: без (малки сфери) и с метастази в лимфни възли (големи сфери). (С любезното разрешение на Chargari C. *Ann Oncol* 2012).

ски предимства върху качеството на живот. Едномоментна автоложна реконструкция не предизвиква дозиметрични проблеми при СЛЛ, нито поставя пациентите под повишен онкологичен риск за рецидив. Свързана е обаче с лъчеви промени, нарушаващи козметиката на гърдата и налагащи реоперация, които разочароват пациентите.<sup>10</sup>

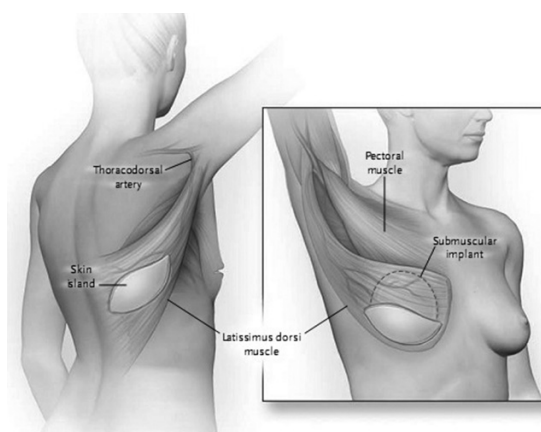
От гледна точка на лъчелечението разделянето на техниките следва да се направи според времето на провеждане на СЛЛ, което е и най-голям извор на противоречия. Дискутират се следните видове реконструкции: (i) едномоментна, заедно с операцията и (ii) отложена (след проведено лъчелечение и/или химиотерапия). Реконструкцията на гърда може да бъде автоложна (от собствени тъкани) или чрез експандери, или импланти, или и двете.

**Автоложна реконструкция.** Прилага се пластика чрез ламбо-техники, като се използва собствен мускул. Най-често срещаното и предпочитано е TRAM-ламбо (Transverse rectus abdominis myocutaneous) от долна част на корема. Тази техника води до отлични резултати при реконструкция,



Фигура 2. Автоложна реконструкция на гърда от трансверзален ректус абдоминус мускулокутанеус (TRAM) (С любезното разрешение на P. Codeiro et al. *N Engl J Med* 2008; 359: 1590-601).

тъй като текстурата на кожата е съвместима с гърдата, а същевременно се извършва и абдоминопластика, която е необходима за повечето пациенти. Този имплант може да е педикулиран или свободен (Фиг. 2).

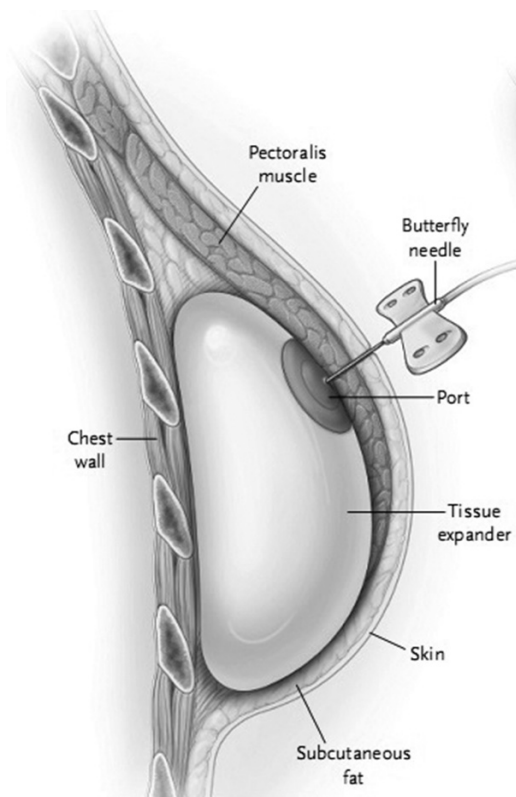


Фигура 3. Автоложна реконструкция на гърда чрез ламбо от *m. latissimus dorsi*, при която е необходим силиконов имплант. (С любезното разрешение на P. Codeiro et al. *N Engl J Med* 2008; 359:1590-601).

Друга възможност е използване на правия коремен мускул чрез свободно ламбо. Втора по популярност техника е ламбо от *m. latissimus dorsi*, при която, обаче, също е необходим силиконов имплант. Недостатъкът на това ламбо е, че при него трябва да се модифицира задният ъгъл на подмишницата, която този мускул поддържа (Фиг. 3).

Автоложните техники се прилагат едновременно, като в екипа предварително има пластичен хирург. В България първичната реконструкция на гърдата след мастектомия за първи път е въведена от доц. д-р Димитър Трифонов, ръководител на Катедра по хирургия и Втора хирургична клиника на УМБАЛ Александровска в периода 1999-2005 г. През 2012 г. в Плевен бе проведена конференция за органопластичен подход в лечението на КГ и бе изготвен стандарт по този въпрос.

Алопластика чрез експандери или импланти, или и двете. Те могат да се поставят едновременно с мастектомия или отложено след проведено лъчелечение/химиотерапия. Най-съвременен метод представлява т. нар. нов двустепенен подход (отложена незабавна реконструкция на гърда с тъканен експандер).<sup>8-10</sup> Извършва се субкутанна мастектомия с поставяне на експандер с физиологичен разтвор, която да запази кухината на гърдата за последващата реконструкция. Последва окончателно стадиране – хистология, имунохистохимични изследвания, молекулярни биомаркери и решение за адювантно лечение. Ако не се налага СЛЛ се извършва реконструкция с траен имплант; ако се налага СЛЛ, източва се експандерът, за да стане обемът плосък и да се улесни модерното ЛЛ. Две седмици след СЛЛ експандерът отново се напълва, а след три месеца се премахва и се извършва трайна реконструкция. В MD Anderson Cancer Centre се предпочита реконструкция на гърда като автоложна трансплантация.<sup>8-10</sup> Използват се различни марки тъканни експандери, които са налични и у нас.



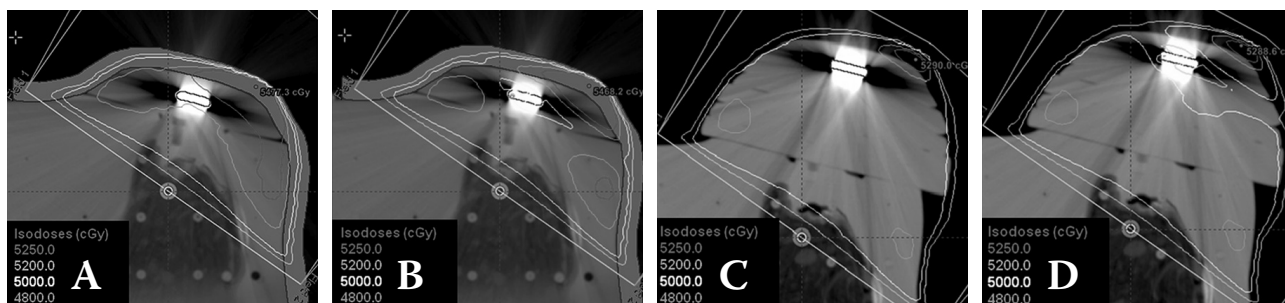
Фигура 4. Поставяне на магнитна клапа на експандер за отложена реконструкция с тъканен експандер. (С любезното разрешение на P. Codeiro et al. *N Engl J Med* 2008; 359:1590-601).

Практиката за реконструкция на гърда е по-популярна в развитите страни, в сравнение с развиващите се.<sup>11</sup> Най-новите временни тъканни експандери имат вътрешна магнитна клапа за откриваемост (Фиг. 4), тъй като външна клапа влошава качеството на живот, води до инфекции и др.<sup>12</sup> Магнитната клапа е свързана с компромиси в СЛЛ, но в рамките на 7-15% (Фиг. 5).<sup>12</sup>

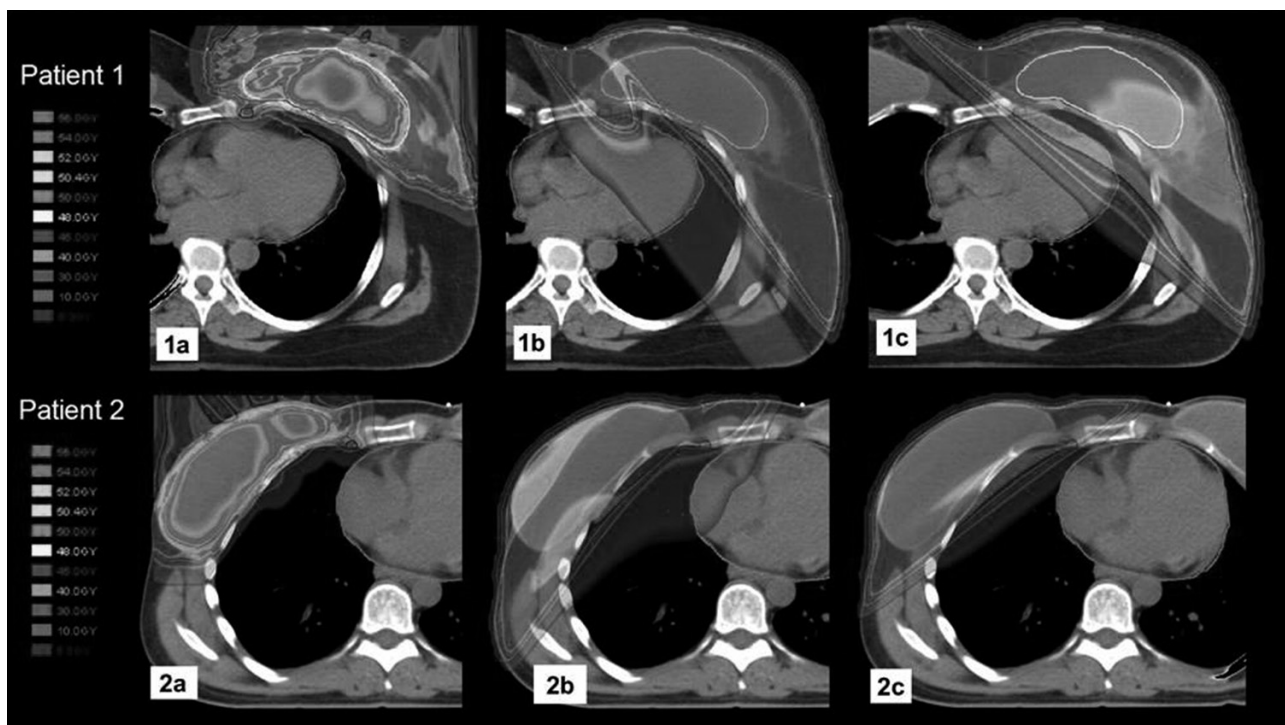
Въпросът с времето за извършване на реконструкция е особено дискутабилен. *Kronovitz et al.* публикуват обзор на 46 публикации от 1985-2009 г. и доказват, че дори с най-модерни материали за имплант и най-съвременна лъчелечебна техника усложненията при едновременно реконструкция са над 40%, с отстраняване на имплант в 15%.



## ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕКОНСТРУКЦИЯ НА ГЪРДА СЛЕД МАСТЕКТОМИЯ



Фигура 5. Разпределение на дозата без и със софтуерна корекция за магнитна клапа на експандер. (С любезното разрешение на Susie A. Chen, *Int J Rad Onco Biol Phys* 2013; 85 (3): 630-635).



Фигура 6. Двустранни импланти и разпределение на дозата при различни ЛЛ техники: (1) модулирано по интензитет лъчелечение (МИЛЛ), особено за лява гърда; (2) комбинирано ЛЛ с фотони и електрони – при необходимост за облъчване на парастернални хомолатерални лимфни вериги; (3) две тангенциални полета – стандартна техника. (С любезното разрешение на Rachel Jimenez, *Radiotherapy and Oncology* 2013).

### Зависимост на реконструкция на гърда от стадий и адювантно лечение

За да се вземе решение за времето и вида на реконструкция на гърда, е необходимо прецизно стадиране на аксила и определяне на биологията на тумора от тъканната биопсия, включително и молекулярни маркери. Възможен избор е извършване на

сентинелна биопсия преди операция. При доказване на аксиларна метастаза е желателно да се предпочете отложена реконструкция поради нуждата от адювантни химиотерапия и СЛЛ.<sup>10</sup>

Пациенти в стадий II имат граничен риск за СЛЛ след мастектомия. При тях е най-трудно да се вземе решение за срок на реконструкцията. Допълнителни фактори в полза на СЛЛ са стадий pT2 над 3 cm, въз-

раст под 50 години и лимфоваскуларна инвазия в биопсичен материал.<sup>10,23</sup>

При пациенти в стадий III (локално авансирал) се предпочита отложена реконструкция след мастектомия и СЛЛ.<sup>10,23</sup> С това се избягват потенциални проблеми върху извършване на СЛЛ в дозиметричен план и намаляват козметичните усложнения.

### **Влияние на вида реконструкция върху клиничните резултати**

Съществуват проучвания, които адресират проблема за СЛЛ към различни видове реконструкция – автоложна или с имплант. Анализирани са различни фактори: възраст, стадий, СЛЛ, тютюнопушене, затлъстяване, диабет. В ретроспективни проучвания върху 146 болни *Nahabedian et al.* описват повишен брой рецидиви (27%) при болни с предварителна реконструкция и последващо СЛЛ в сравнение със случаи, когато СЛЛ е извършено преди реконструкция на гърда (14.9%). Смъртността също е повишена при болни с предлъчева реконструкция (11.9%) в сравнение с отложената (6.9%).<sup>15</sup> Повишеният процент рецидиви в групата с предлъчева реконструкция е налице както за автоложната, така и за техника с имплант.<sup>15</sup> Тези данни показват, че лечебните резултати се влошават от СЛЛ, проведено след реконструкция на гърда. Авторите подчертават необходимостта от проспективно проучване.<sup>15</sup> Обобщавайки резултати от 32 ретроспективни проучвания, *Rosen et al.* показват обратното – няма повишена честота на рецидиви след едновременно реконструкция на гърда и СЛЛ.<sup>16</sup> Процентът на рецидиви варира от 0.6% до 10.8% и не се различава от този с мастектомия без СЛЛ (0-11%).<sup>16</sup> Описани са някои затруднения за диагностика при рецидиви,

дълбоко разположени зад импланта. Спекулациите с повишен процент на рецидиви след реконструкция, предшестваща СЛЛ, категорично се осветляват от проведен мета-анализ върху 1190 болни от 8 проучвания (*M. Barry et al.*)<sup>17</sup>: отложено СЛЛ вследствие реконструкция на гърда не влошава резултатите спрямо облъчване, извършено веднага след мастектомия (OR = 1.22; 95% CI, 0.7-2.1).<sup>17</sup> Американското дружество на пластичните хирурзи прави подробен анализ на база-данни от 2731 публикации в PubMed за периода 2000-2011 г. и не приема, че реконструкцията на гърда затруднява откриване на локални рецидиви. Те не считат, че при ЛЛ, проведено след реконструкция, има повишаване на честотата на локални рецидиви и влошаване на обща преживяемост (ниво на достоверност III, степен на препоръчителност B).<sup>23</sup>

### **Лъчеви реакции и усложнения от лъчелечение при предшестваща реконструкция**

Промените са непредсказуеми и имат бифазен характер: започват като ранни реакции още дни до седмици след СЛЛ и могат да се появят късно, месеци и години, след завършване на СЛЛ. Ранната фаза представлява възпалителни промени с десквамиране и дори некроза на тъкани.<sup>18, 19</sup> Късната фаза води до фиброза, атрофия и затрудняване на нормалното зарастване на раната.<sup>19</sup> Променя се геометрията на гръдната стена.

Мета-анализ на ASCO от 2010 г. категорично доказва, че усложнения от СЛЛ върху реконструкция на гърда са четири пъти повече (OR= 4.2; 95% CI).<sup>17</sup> Други проучвания установяват повишаване до шест пъти на тези усложнения (95% CI 1.6-25.0) (Табл. 2).

## ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕКОНСТРУКЦИЯ НА ГЪРДА СЛЕД МАСТЕКТОМИЯ

Таблица 2. Спектър на сериозни усложнения с проведено и пропуснато лъчелечение при едномоментна реконструкция с имплант или експандер (по Barryetal<sup>17</sup>).

Автор	Метод	Брой болни	СЛЛ	Контрактура на капсула(%)	Инфекция (%)	Некроза (%)	Реоперация (%)
Tallet et al. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2003; 57 (1): 136-142	Експ/импл	55	Да	29	9	12.7	3.6
	Експ/импл	22	Не	0	9	0	4.5
Krueger et al. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2001; 49 (3): 713-721	Експ/импл	19	Да	26	37	0	37
	Експ/импл	62	Не	10	19	-	8
Cordeiro. <i>Plast Reconstr Surg</i> 2004; 113 (3)	Експ/импл	81	Да	1.2	3.7	-	5
	Експ/импл	75	Не	3.7	0.9	-	0.7
Whithfield et al. <i>Radiother Oncol</i> 2009; 90: 141-147	Експ/импл	41	Да	19.5	-	-	-
	Експ/импл	69	Не	0	-	-	-

Проучването включва 1105 болни от 11 проучвания в MEDLINE и EMBASE до 2010 г.<sup>17</sup> Доказва се, че при автоложна реконструкция на гърда лъчевите реакции са по-ниски в сравнение с алопластична реконструкция (OR = 0.21; 95% CI, 0.1-0.4).<sup>17</sup> За предпочитане е когато се провежда СЛЛ, да се направи алопластична ТРАМ, при която времето на облъчване не причинява голяма разлика в козмезиса (едномоментна и отложена реконструкция на гърда) (Табл. 3).<sup>17</sup>

Значително по-висока честота на усложнения се доказва, когато СЛЛ е върху

реконструирана гърда. Регистрат се контрактура на капсула, инфекция, некроза на мастна тъкан (всички налагат реоперация) (Табл. 3).<sup>17</sup> Засягане на капсулата на импланта е често усложнение след СЛЛ, тъй като след операция около капсулата на импланта се образува фиброза. Облъчването допълнително усложнява фиброзата и води до тежко сбръчкване с изкривяване и деформация на имплантираната гърда. Класификация на *Spear-Baker* степенува усложненията от степен IA до IV; последната налага капсулотомия или премахване на целия им-

Таблица 3. Негативен ефект на лъчелечение върху козмезиса при едномоментна и отложена реконструкция на гърда, когато е приложено автоложно ТРАМ-ламбо (по Barryetal.<sup>17</sup>).

Автор	Време на реконструкция	Брой болни	Вид на реконструкцията	Усложнения (%)
William et al. <i>Plast Reconstr Surg</i> 1997; 100 (5): 1153-1160	едномоментна	19	Педикულიрана	31
	отложена	108	Педикულიрана	25
Tran et al. <i>Plast Reconstr Surg</i> 2001; 108(1): 78-82	едномоментна	32	Свободно ламбо	9,4
	отложена	70	Свободно ламбо	14.3
Spear et al. <i>Plast Reconstr Surg</i> 2005; 115(1): 84-95	едномоментна	34	Педикულიрана	50
	отложена	38	Педикულიрана	57

плант.<sup>18</sup> В проучванията честотата на контрактура варира от 0% до 40% при липса на СЛЛ, от 17% до 68% при СЛЛ, като в 9-31.5% се е наложила реоперация.<sup>18-21</sup>

По данни на MD Anderson cancer Centre 87% от пациентите получават някакъв вид усложнения след СЛЛ и едномоментна автоложна реконструкция в сравнение само с 8.6% от болните със СЛЛ и отложена реконструкция на гърда.<sup>8-10</sup>

Пластичните хирурзи подчертават множество хирургични, естетически и психологически предимства на едномоментната реконструкция на гърда върху качество на живот и козметика. Автоложната реконструкция не създава дозиметрични проблеми, нито поставя пациентите под повишен онкологичен риск за рецидив. Свързана е обаче с лъчеви промени, които разочароват пациентите.<sup>23</sup>

### Лъчелечебни ограничения при налична реконструкция

Понастоящем няма единно становище сред лъчетерапевтите относно взаимоотношенията между СЛЛ и реконструкция. През 2010 г. е направено проучване в САЩ, като са изпратени електронни запитвания за практиката на лекари в цял свят, касаещи фактори, които влияят върху решението за реконструкция на гърда преди СЛЛ.<sup>11</sup> Получени са отговори от 358 лекари: 64% са категорични, че извършената реконструкция затруднява СЛЛ, а 57% считат за предизвикателство да провеждат СЛЛ в условия на извършена реконструкция. Най-разпространена техника е т.нар. отложена незабавна реконструкция на гърда с тъканен експандер, прилагаща се в 52% от случаите в САЩ, 23% в Англия, Швейцария и Турция ( $p=0.01$ ). В САЩ под 20% от болните след мастектомия получават едномоментна реконструкция, вероятно поради страх от ус-

ложнения след ЛЛ. В протокола на болниците се включва предварителен разговор с пациентката за информиране относно нейните предпочитания, като се обяснят предимства и недостатъци на реконструкция на гърда, ако се провежда СЛЛ.<sup>11</sup>

Влиянието на реконструкция, предшестваща СЛЛ, е оценено в проучвания на редица параметри на лъчеви техники.<sup>12</sup> Оценени са 112 дозиметрични планове за СЛЛ в условия на извършена реконструкция на гърда; установено е, че в 52% се наблюдават компромиси на дозиметричното осигуряване, когато облъчването се извършва с реконструкция, в сравнение с 7% без реконструкция ( $p < 0.0001$ ). Около 33% от компромисите са умерени, а в 19% се откриват големи компромиси в начина на облъчване. Влошава се облъчването на гръдна стена (79%) спрямо случаите без имплант (100%), ако няма поставен имплант. Облъчването на парастернална лимфна верига се компрометира в 45% в сравнение с 93% без реконструкция. Дозите в белия дроб следва да бъдат минимални, но това се реализира в 84% при реконструкция на гърда. Избягване на облъчване на сърцето е абсолютно изискване, което се осъществява в 84% поради реконструкция, т.е. в 26% е незадоволително ( $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.0015$  и  $p = 0.1435$ ). Около 67% от сериозните компромиси са при облъчване на реконструирана лява гърда.

Тези данни са сериозен аргумент срещу извършване на предварителна реконструкция на гърда, когато се налага СЛЛ и сериозно притеснява лъчетерапевта (Фиг. 5 и 6). Около 59% от лъчетерапевтите предпочитат средно напълнен имплант (с 150-250cc физиологичен разтвор) пред 13% изпълнен докрай и 28% изцяло източен имплант по време на СЛЛ. Около 49% от експертите никога не използват болус. Лъчетерапевтите от САЩ предпочитат да повишават до-

## ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕКОНСТРУКЦИЯ НА ГЪРДА СЛЕД МАСТЕКТОМИЯ

зата със сюрдозаж до 60Gy, докато колеги от други части на света ограничават дозата при реконструкция на гърда до 50Gy.<sup>11</sup>

### **Влияние на химиотерапия и ендокринна терапия върху реконструкция**

Не е установено негативно влияние на химиотерапия върху реконструкция на гърда, независимо от време на провеждането (адювантна или неоадювантна). Разбира се, обикновено тя се провежда адювантно заедно със СЛЛ, така че е трудно да се отдиференцират ефектите само от химиотерапия. Затова резултати за липса на негативно влияние върху козметиката са доказани само при неоадювантна химиотерапия. Не е доказано негативно влияние на дългосрочна ендокринна терапия върху козметиката при КГ.<sup>23</sup>

### **Фактори, влошаващи козметичния резултат, независимо от следоперативно лъчелечение**

Установено е, че пациенти със затлъстяване (индекс на телесна маса (BMI) над 25) имат по-лош козметичен резултат, който се влошава особено при стойности над 30.<sup>21</sup> Размер на гърда преди мастектомия, равен и над чашка С, също води до по-лоши козметични резултати, особено при поставяне на имплант или експандер (ниво на доказателственост III-IV, степен на препоръчителност А). От 9 проучвания – 6 доказват, че никотинът има негативно влияние върху постоперативните усложнения при КГ (препоръчителност II А). Американското дружество на пластичните хирурзи не представя категорични препоръки, че наличието на диабет е влошаващ показател за козметиката, както и при коморбидност по типа на колагенози (II-IVB).<sup>23</sup>

Няма достатъчно проучвания, които да сравнят негативни ефекти на СЛЛ върху имплант спрямо тези при тъканен експандер. И при двете техники се наблюдават влошени козметични резултати от добавяне на СЛЛ.<sup>23-25</sup> Според опита на Memorial Sloan-Kettering Cancer Center се използва отложена реконструкция на гърда с поставяне на експандер, който да бъде заменен от автоложна реконструкция.<sup>8-10</sup> Това препоръчва и American Cancer Society: в около 50% от пациентите, които се нуждаят от СЛЛ, да се направи отложена реконструкция на гърда. Оптималното време на смяна на експандера след СЛЛ с постоянен имплант не е уточнено от Дружеството на американските пластични хирурзи. Препоръчва се допълнително образование на пациентите чрез детайлна информация (препоръчителност III D).

### **Заклучение**

Следоперативното лъчелечение след мастектомия с негативни прогностични фактори има голям принос: на всеки 200 облъчени жени се спестяват 20 рецидива и 5 смъртни случая. Тези доказателства налагат решението за провеждане на СЛЛ да има предимство пред това за реконструкция на гърда (препоръчителност IA).

Следоперативното лъчелечение има негативно влияние върху реконструкцията на гърда, причинявайки контрактура на капсула, инфекция, некроза, хематом, сером и др. Допълнителното влошава козметичните резултати от четири до шест пъти, налагайки в някои случаи експлантация или друг вид реоперация. Затова съществуват различни реконструктивни техники за оптимизиране на козметичните резултати (препоръчителност II-IVB).

Реконструкцията на гърда е свързана с известни компромиси в дозиметричното осигуряване на СЛЛ, особено по отношение на критични органи – сърце и бял дроб

при левостранна локализация (препоръчителност IIIС).

Пациенти с реконструкция на гърда и СЛЛ нямат по-лоши онкологични резултати в сравнение с тези – без реконструкция (препоръчителност IIА). Липсват доказателства, че реконструкцията затруднява откриване на локалните рецидиви.

Химиотерапия и ендокринна терапия не влошават козметичните резултати след реконструкция (препоръчителност III-IVС, D).

Отчетени са по-лоши козметични резултати при пациенти със затлъстяване и/или тютюнопушене. Те се считат за относителна контраиндикация за реконструкция на гърда (препоръчителност IIА).

Най-добри козметични резултати се получават, когато СЛЛ се извърши преди и последва отложена автоложна реконструкция (препоръчителност IIВ). Съществуват противоречия в различните практики – някои препоръчват поставяне на тъканен експандер веднага след мастектомия, премахване след СЛЛ и тогава провеждане на реконструкция, а други предпочитат той да бъде премахнат и да се извърши автоложна реконструкция преди СЛЛ.

Оптимизирането на показателите за СЛЛ и решението за време на реконструктивни операции (едномоментни или отложени) трябва да се съобразят с прогностични фактори при КГ и да бъде обсъдено на съвместни онкологични срещи.

Мотивацията и очакванията на пациента, заедно с усложнения от СЛЛ, трябва да бъдат детайлно обсъдени за постигане на максимално удовлетворение от качество на живот след лечение.

## ЛИТЕРАТУРА

1. ND'Souza, et al. Immediate versus delayed reconstruction following surgery for breast cancer <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008674.pub2/abstract>
2. Chen S, et al. Breast reconstruction and post-mastectomy radiation practice. *Rad Oncol* 2013; 8: 45 <http://www.ro-journal.com/content/8/1/45>
3. Collins R, et al. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106
4. Clarke M, et al. High local recurrence risk is not associated with large survival reduction after postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: a subgroup analysis of DBCG 82 b&c. *Radiother Oncol* 2009; 90: 74-79
5. Giroto JA, et al. Breast reconstruction in the elderly: preserving excellent quality of life. *Ann Plast Surg* 2003; 50 (6): 572-578
6. Rowland JH, et al. Role of breast reconstructive surgery in physical and emotional outcomes among breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (17): 1422-1429
7. Prabhu R, et al. The impact of skin-sparing mastectomy with immediate reconstruction in patients with Stage III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82 (4): e587-593
8. Kronowitz SJ, Kuerer HM. Advances and surgical decision-making for breast reconstruction. *Cancer* 2006; 107 (5): 893-907
9. Kronowitz, SJ. Delayed-immediate breast reconstruction: technical and timing considerations. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125 (2): 463-467
10. Kronowitz S. et al. Multidisciplinary protocol for planned skin-preserving delayed breast reconstruction for patients with locally advanced breast cancer requiring postmastectomy radiation therapy: 3-year follow-up. *Plast Reconstr Surg* 2011; 127 (6) : 2154-2166
11. Jagsi R, et al. Coordination of breast cancer care between radiation oncologists and surgeons: a survey study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82 (5) :2072-2078
12. Chen SA, et al. Impact of internal metallic ports in temporary tissue expanders on postmastectomy radiation dose distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85 (2): 309-314
13. Petit J, et al. The oncologic outcome and immediate surgical complications of lipofilling in breast cancer patients: A multicenter study – Milan-Paris-Lyon experience of 646 lipofilling procedures. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128 (2): 341-346

## ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РЕКОНСТРУКЦИЯ НА ГЪРДА СЛЕД МАСТЕКТОМИЯ

---

14. Wood BC, et al. Impact of sentinel lymph node biopsy on immediate breast reconstruction after mastectomy. *Am Surg.* 2009; 75 (7): 551-556
15. Nahabedian MY, Momen B. The impact of breast reconstruction on the oncologic efficacy of radiation therapy: a retrospective analysis. *Ann Plast Surg* 2008; 60 (3): 244-250
16. Rosen W, et al. Defining the role of autologous breast reconstruction after mastectomy – social and oncologic implication. *Clin Breast Cancer* 2008; 8 (2): 134-142
17. Barry M, Kell M. Meta-analysis on the impact of post-mastectomy radiotherapy on breast reconstruction outcome. *J Clin Oncol* 2010; 28 (Suppl.15): Abstr 622
18. Behranwala KA, et al. The influence of radiotherapy on capsule formation and aesthetic outcome after immediate breast reconstruction using biodimensional anatomical expander implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59 (10): 1043-1051
19. Spear S, Baker Jr J. Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1119-1123 [discussion 24]
20. Whitfield G, et al. Incidence of severe capsular contracture following implant-based immediate breast reconstruction with or without postoperative chest wall radiotherapy using 40 Gray in 15 fractions. *Radiother Oncol* 2009; 90: 141-147
21. Chang DW, et al. Effect of obesity on flap and donor site complications in free transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 1640-1648
22. Chang DW, et al. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 2374-2380
23. American Society of Plastic Surgeons. Evidence-Based Clinical Practice Guideline: Breast reconstruction with expanders and implants. American Society of Plastic Surgeons. 2011 Reconstructive Plastic Surgery Statistics. Arlington Heights: American Society of Plastic Surgeons. <http://www.plasticsurgery.org>
24. Prabhu R, et al. The impact of skin-sparing mastectomy with immediate reconstruction in patients with Stage III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and postmastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82 (4): e587-593
25. Behranwala KA, et al. The influence of radiotherapy on capsule formation and aesthetic outcome after immediate breast reconstruction using biodimensional anatomical expander implants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006; 59 (10): 1043-1051





---

**ИЗБОР НА ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕНИЕ  
ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА**

---

**проф. д-р Веселина Първанова, д.м.**

Клиника по лъчелечение, СБАЛО – София



# ИЗБОР НА ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*проф. д-р Веселина Първанова, д.м.*

Клиника по лъчелечение, СБАЛО – София

## ОБЗОР

*Стандартното цялостно облъчване на гърда с продължителност от 5 до 7 седмици е неизменна част от органосъхраняващото лечение при карцином на гърда (КГ). С прилагане на скринингови програми и подобряване на ранната диагностика, както и поради желанието на болните за запазване на гърдата пред извършване на мастектомия, се повиши натовареността на уредбите за лъчелечение и се създаде проблем за равнопоставено и навременно лъчелечение. Склоността на КГ за рецидиви предимно в туморното ложе, както и използването на радиобиологичния постулат за безвредно прилагане на високи дневни дози (хипофракционирание) в малки обеми, мотивираха изследователите за прилагане на частично лъчелечение на гърда (ЧЛЛГ) за кратко време (акцелерирано) в рамките на 10 дни при селектирана група от болни. С прецизното определяне на малък клиничен мишенен обем (КМО) в условия на съвременно планиране и прилагането на нови техники на облъчване се очаква (без компрометиране на лечебните резултати) да се редуцират късните усложнения от страна на критичните органи като пневмофиброза, кардиопатия, лимфедем на гърда и хомолатерален горен крайник. Далечните лечебни и козметични резултати ще дадат отговор за предимствата на прилаганите техники, размер на дневната доза, ритъм на облъчване при прецизен подбор на болните.*

## Увод

**Б**лизо 30 години се прилага органосъхраняващо лечение при ранен карцином на гърда (КГ) – квадрантектомия/лумпектомия, аксиларна дисекция/сентинелна биопсия, последвани от цялостно лъчелечение на гърда (ЦЛЛГ), подлежаща гръдна стена и по показания – облъчване на регионални лимфни възли. При болни с висок риск, лъчелечението (ЛЛ) е отложено поради прилага-

не на химиотерапия (ХТ). Стандартно лъчелечение се провежда в рамките на 25-33 дни, пет пъти седмично, при дневна доза 1.8-2 Gy до обща доза 45-50 Gy за 25 дни. При болни < 35 години или при наличие на два негативни прогностични признака (размер на тумор > 2 cm, степен на патологична диференциация G3, лимфоваскуларна инвазия (LVI), хормон-рецептор негативни тумори (ER/PgR-), независимо от възрастта), се прилага свръхдозирание (буст) в туморното ложе още 10-16 Gy

за 5-8 дни. Така общото лечебно време трае от 5 до 7 седмици, което е обременяващо както за болните в активна възраст, така и за възрастните пациенти. Чрез съвременните техники на модулирано по интензитет лъчелечение (МИЛЛ, IMRT), обемно модулирано ротационно ЛЛ (ОМРОТ) или спирална томотерапия стана възможно прилагане на интегриран буст, като в хода на стандартното ЦЛЛГ ежедневно се добавя доза за областта на туморното ложе с цел съкращаване на лъчелечебния курс и повишаване на дозата в най-рисковата за рецидиви зона.<sup>1</sup>

Съкращаване на общото време след операция, запазваща гърда (ОЗГ), се проучва с цел удобство за болните и достъпност до съвременна апаратурата за ЛЛ. Медицинските съображения за прилагане на частично лъчелечение на гърда (ЧЛЛГ) се дефинират в резултат на дългосрочни резултати от проучвания на локални рецидиви след ОЗГ (със и без прилагане на ЛЛ), на тяхната локализация, хистология, биология и повлияване на общата преживяемост и процент на последваща мастектомия.<sup>2</sup>

### **Биология на рецидивите след операция, запазваща гърда – мотиви за частично лъчелечение**

При анализ на 20-годишни резултати след ОЗГ със или без ЛЛ локалните рецидиви намаляват от проведеното облъчване с повече от 50%, сравнени с необлъчените болни.<sup>3,4</sup> Така наречените „истински” рецидиви са разположени предимно в мястото на резекционната линия на първичния тумор (със същата хистология) и „нови” тумори в други части на гърдата с хистология, различна от първичния тумор, по-често при жени < 45 години, като абсолютният брой е много малък (< 1% на година) и е близък до честотата на тумори в контралатералната

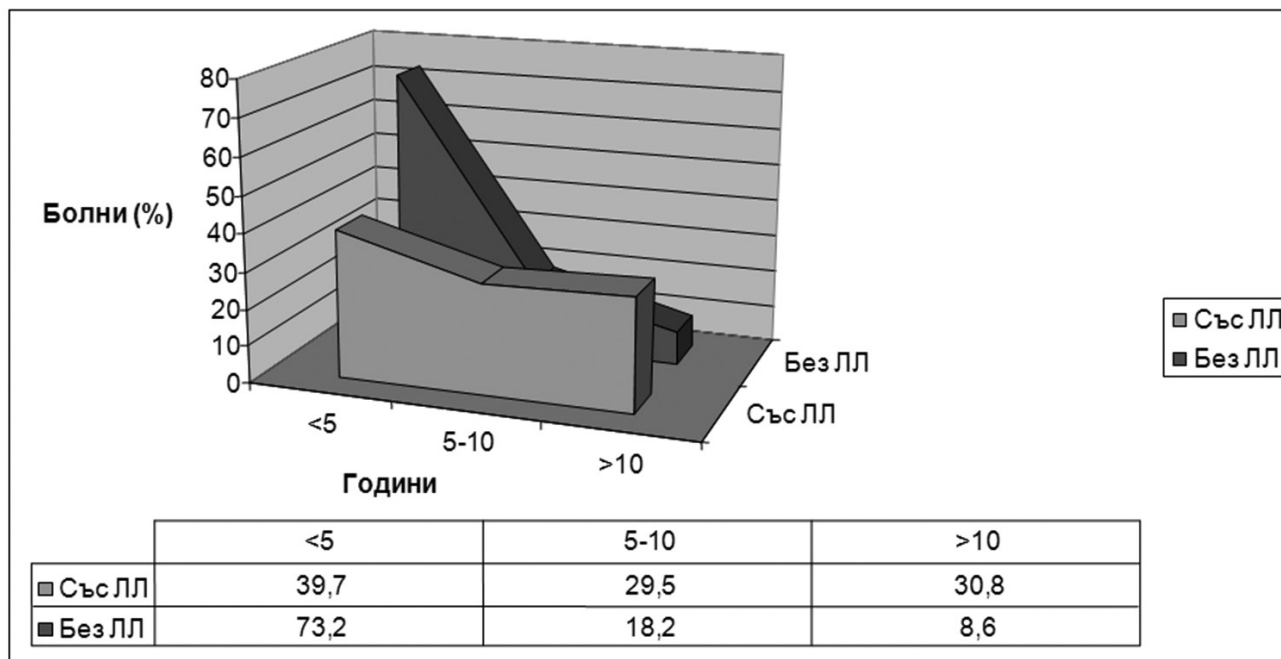
гърда.<sup>3-5</sup>

Големите изследователи на консервативно лечение при ранен карцином на гърда, като *U. Veronesi* в Европа и *B. Fisher* в Северна Америка, докладват успешни лечебни и козметични 20-годишни резултати от прилагане на ОЗГ със или без ЛЛ, сравнени с мастектомия. Така бе преодолян скептицизмът на *J. Urban*, че ранните резултати от консервативно лечение на ранния КГ могат да дадат „погрешна картина и да ни въведат в сериозни заблуди в лечението, тъй като историята на болестта е дълга”. И двете проучвания показват еволюция в лечебното поведение при КГ, като докладваха за локални рецидиви при *B. Fisher, et al., 2002*<sup>3</sup>, предимно след лумпектомия в 14.3% от болните и при 8.8 % според *U, Veronesi et al., 2002*<sup>4</sup>, след кавадрантектomia, при еднаква преживяемост в двете школи в сравнение с мастектомирани болни. Приложилите химиотерапия болни с позитивни аксиларни лимфни възли (N+) и в двете проучвания показват с 50% по-малко локални рецидиви, в сравнение с N– болни, които са без химиотерапия. При значителна част (около 20% от рецидивиралите N– болни) се установяват неблагоприятни молекулярни маркери, определени от туморния рецидив или метастаза, което налага извършване на проспективни проучвания в посока за изследване на първичния тумор.<sup>6</sup>

В ерата на лекарствено лечение според молекулярните подтипове на КГ и прецизиране на мамографското изследване се постига редуциране на десетгодишните локални рецидиви след ОЗГ до 10% при провеждане на ЦЛЛГ и е отчетен достоверен принос с 8.6% към общата преживяемост; възрастта на пациентката стана независим прогностичен фактор.<sup>7-9</sup>

Поради неудобството от продължителността на стандартното ЦЛЛГ близо 20% от болните отказват облъчване, като една от

## ИЗБОР НА ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА



Фигура 1. Разпределение на локални рецидиви за дваисетгодишен период след операция, запазваща гърда, със и без лъчелечение.

причините за това при професионално ангажираните е свързана с отсъствието им от работа. В по-бедните райони на САЩ този процент достига до 40%, а при болни над 80 години достига 50%. Допълнителни фактори за отказ от ЦЛЛГ са социалният статус и здравноосигурителният пакет, ежедневно-то пътуване до лъчетерапевтични центрове и не на последно място – страхът от лъчеви увреждания, които при възрастни болни са по-чести. Проучванията в посока по-кратко облъчване са подкрепени и от здравноосигурителните системи на развитите страни за изследване на ползата и риска при прилагане на ЧЛЛГ, сравнено с ЦЛЛГ.

Основният дебат е в посока: какъв обем от тъкани на запазената гърда да бъде профилактиран с ЛЛ? През 1985 г. *E. Holland* провежда уникалното проучване при 282 жени с КГ, преценени за ОЗГ, при които се извършва лумпектомия и последваща мастектомия с прицелно хистологично изследване на маркираните съмнителни участъ-

ци за тумор от мамографско изследване на срезове през 1 cm. Резултатите са подробно описани в стандартите за консервативно лечение на ранен КГ: при 90% от болните около резекционната линия в квадранта на първичния тумор се установява остатъчен инвазивен или *in situ* карцином и в 28 – наличие на окултни карциноми над 2 cm от резекционната линия. Това проучване доказва мултифокалност на КГ главно в квадранта на първичния тумор и отрича теориите за мултицентричност в целия паренхим.<sup>10</sup>

Характерно е разпределението на честотата на локални рецидиви във времето след ОЗГ в зависимост от приложение или не на ЛЛ. Дваисетгодишното проследяване на *B. Fisher et al.*, чиито резултати са публикувани през 2002 г.<sup>3</sup>, обхваща 1137 жени със и без облъчване и докладва следните резултати (Фиг. 1.): в първите пет години локален рецидив е регистриран при 39.7% от пациентките, получили ЛЛ, срещу 73.2% за непровелите ЛЛ; от пет до десет години ре-

злататите са съответно 29.5% и 18.2%, а след десет години локалните рецидиви са 30.8% и 8.6%. Прилагането на лъчелечение след ОЗГ отлага появата на локални рецидиви равномерно във времето на целия изследван период, без сигнификантна разлика в общата преживяемост на болните със и без лъчелечение.

В проучване на M. D. Anderson Cancer Center, 2002 г.<sup>2</sup>, при 1339 жени, провели консервативно лечение при КГ, се установяват „истински“ локални рецидиви до 3 cm от първичния тумор при 62% от болните и „нови“ тумори извън туморното ложе – при 38%. Времето за поява на локални рецидиви е по-кратко за болни с „истински“ рецидиви в сравнение с „новите“ тумори. Десетгодишната обща преживяемост е достоверно по-благоприятна ( $p = 0.0002$ ) за локални рецидиви извън туморното ложе (77 %) в сравнение с „истинските“ (46%); преживяемостта без далечно метастазиране е също в полза на локалните рецидиви извън туморното ложе (77% срещу 26%,  $p < 0.0001$ ). При болни с „нови“ тумори, независимо че по-често развиват карцином на контралатерална гърда, прогнозата е много по-добра както по отношение на локалните рецидиви, така и на общата преживяемост.

V. Vinh-Hung *et al.*, 2004, сравняват болни над 70 години, провели лечение с *tamoxifen* и ЛЛ, спрямо болни, провели лечение само с *tamoxifen*<sup>9</sup>. На пета година локалните рецидиви са съответно 1% и 4%, а на осма година – 1% и 7%; не е наблюдавана разлика в общата преживяемост. Това проучване доказва нисък риск за локални рецидиви при възрастни болни и след петата година, което се потвърждава в проучване на M. Smith *et al.*, 2006<sup>7</sup>, сравняващо две групи възрастни болни със и без локални рецидиви след ОЗГ.

Разпределението на локалните рецидиви по хистологичен вид не се различава достоверно от това при първичните тумо-

ри: инвазивен дуктален – 72-81%, инвазивен лобуларен – 5-7%, едновременно инвазивен дуктален и лобуларен карцином – 4-6%, дуктален карцином *in situ* (DCIS) – 7-16%, „Други“ хистологични видове – 1-13%.

„Истинските“ рецидиви корелират с по-лоша прогноза, ранна поява, близост до мястото на първичния тумор и по-често инфилтрират кожата, което е свързано с напредване на болестта. Подобни резултати се установяват в дисертационен труд на Клиниката по лъчелечение, 2001 г., като при локални рецидиви с инфилтрация на кожата в рамките на три месеца се установи далечно метастазиране.<sup>11</sup> Проучване на I. Gage *et al.*, 1998<sup>12</sup>, разделя локални рецидиви, разположени в паренхимата, независимо от локализацията в гърдата, от тези с инфилтрация на кожа; последните са близо 100% в областта на кожата над туморното ложе. Локалните рецидиви като „нови“ тумори се свързват по-често с *BRCA1/2*-мутации според M. Smith *et al.*, 1995<sup>7</sup>, разположени са далече от туморното ложе и са с друга хистология, като прогнозата при тези болни е същата както при новодиагностициран първичен карцином. Тази хипотеза ги определя като напълно различни тумори и се подкрепя и от U. Veronesi<sup>4</sup>, който свързва локалните рецидиви в областта на туморното ложе с неprecизна оперативна техника и интраоперативна контаминация на съседните здрави тъкани, несъвършенна диагностична апаратура за оценка на резекционни линии. В ретроспективен материал за ранните проучвания на Миланския раков институт при болни със ОЗГ, оценени като N-, при близо 20% са диагностицирани метастази в лимфни възли и инфилтрация в резекционна линия. За постигнатите лечебни и козметични резултати се подчертава опита на хирургичната школа, обема на секторална операция (туморектомия, лумпектомия или квадрантектomia), размера на тумора, състоянието

## ИЗБОР НА ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

на резекционната линия, присъствието на екстензивна дуктална *in situ* компонента, статус на лимфните възли, продължителността на прием на *tamoxifen* и др.

Прилагането на ЛЛ след ОЗГ не само достоверно редуцира, но и отлага във времето появата на „истински“ и „нови“ локални рецидиви в облъчваната гърда, което се сумира с добрите резултати на антиестрогенната терапия и възрастта. Така нуждата от цялостно облъчване на гърдата за профилактика на окултна болест след ОЗГ стана противоречива и се потърси потенциалът на таргетно (частично) облъчване на най-рисковите за рецидиви области за по-кратко лечебно време.

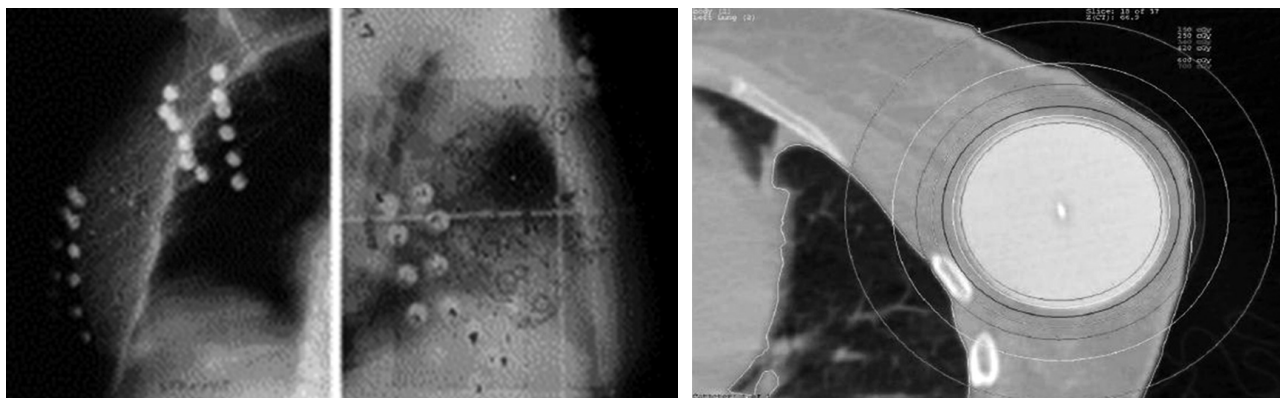
Методът на ЧЛЛГ се дефинира като малък „частичен“ клиничен мишенен обем (КМО) само за областта на туморното ложе с редуциране на фракциите на облъчване от 25-33 на 5-10 (хипофракционирание, НРВІ), което води до съкращаване на общото лечебно време (акцелериране, АРВІ) при различни съкращения в литературата. В началото при въвеждане на методиката се използва главно брахитерапия (БТ), след това – интраоперативно лъчелечение (ИОЛЛ), а в последно време – различни съвременни техники на перкутанно ЛЛ като МИЛЛ, спирална томотерапия, кибернож, протони.<sup>13-15</sup> *Visini et al., 2008*<sup>13</sup>, докладват при ЧЛЛГ незадоволителни резултати при жени < 46 години – 5.0%, които се редуцират до 2.2% при възраст < 54 години, а след 63 години – под 1%, като спадат прогресивно до 0.6% при болни > 80 години. Локалните рецидиви, диагностицирани до пета година, достоверно редуцират общата преживяемост ( $p < 0.001$ ), докато късните рецидиви, които са по-често извън туморното ложе, не показват такава зависимост ( $p = 0.4$ ). Показателят на КМО при ЧЛЛГ е ясно дефиниран: включва туморното ложе-сером, маркирано с клипси и осигурителна зона от

2-2.5 cm при перкутанно ЛЛ, като при брахитерапия има допълнително изискване за отстояние на апликаторите на > 1-1.5 cm от кожа и ребра.<sup>15-17</sup> Големината на дневната фракция и ритъмът на облъчване в голяма степен са в зависимост от прилаганата техника и са съобразени с апаратните възможности и опита на центъра.<sup>16, 18</sup>

### Техники за прилагане на частично лъчелечение при ранен карцином след операция, запазваща гърда

Началото на проучванията датират от 1990 г., когато се изследва безопасността и ефективността на метода на ЧЛЛГ и в последствие се сравняват постигнатите лечебни резултати и токсичност с ЦЛЛГ. Използван е основният постулат в радиобиологията за „безопасно прилагане на големи дози в малък обем“.

**Брахитерапия при частично лъчелечение на гърда.** Методът стартира с традиционната интерстициална брахитерапия (ИБТ), използвана тогава за свръхдозирание (буст) в туморното ложе след ОЗГ, съчетавана с перкутанно ЦЛЛГ. Предимството на брахитерапията е в реализиране на високи дози в малки обеми поради стръмно спадане на дозата с разстоянието от източника на йонизиращо лъчение и възможността за редуциране на дозата в здравите тъкани – бял дроб, сърце и др. Утвърди се като самостоятелен метод при ОЗГ и тумори с размер до 2 cm, при някои автори – до 4 cm. Прилагането на ИБТ се извършва по време на лумпектомия, при реексизия или като отделна процедура. Когато се използва брахитерапия с ниска мощност на дозата (LDR), болната се облъчва непрекъснато в рамките на четири-пет дни, като се реализира доза от 45-50 Gy при мощност на дозата 30-70 Gy/h. При брахитерапия с висока мощност на до-



Фигура 2. Двуплоскостен имплант при интерстициална брахитерапия и интракавитарна брахитерапия с балон-катетър.

зата (HDR) лечението е амбулаторно, реализира се доза от 35 Gy, като източниците на йонизиращи лъчения се поставят в кухи катетри на импланта два пъти дневно с дозова фракция от 3.4 Gy за пет дни. Локалните рецидиви, проследени за период от 77-91 месеца, са в рамките на 1-4%, като при тумори до 4 cm, с позитивна резекционна линия или N+ достигат до 16-37%.<sup>5</sup>

Първото проспективно проучване при ЧЛЛГ е на *Beaumont Hospital* при болни с негативни резекционни линии и инвазивен дуктален карцином, сравнявайки три групи болни: с HDR 32 Gy в осем фракции, с LDR 50 Gy – 96 h и стандартно ЦЛЛГ; липсват разлики в локалните рецидиви – около 2%, проследени за 65 месеца.<sup>5</sup> Унгарското проучване прави най-добра селекция на болните с T < 2 cm, негативни резекционни линии и N0, като сравнява две схеми на HDR (30 Gy в 7 фракции и 36 Gy в 7 фракции) при еднаква поносимост и без локални рецидиви след проследяване от 57 месеца и преминават към фаза III проучване, използвайки втората схема с HDR, сравнявана със стандартно перкутанно ЦЛЛГ.<sup>19</sup>

Въпреки добрите лечебни и козметични резултати, потенциалът на ИБТ е малък поради трудността на техниката и ограничен брой специалисти в тази област на лъчелечението.

Голям е интересът към брахитерапия

с балон-апликатор (MammoSite), който напомня на *Foley*-катетър с дължина 18.7 cm и диаметър 6 mm. Предлага се за два обема на туморното ложе – 70 cm<sup>3</sup> (диаметър 4-5 cm) и 125 cm<sup>3</sup> (диаметър 5-6 cm). Изпълва се със солеви разтвор и рентгенопозитивен контраст, като има два канала (за запълване с течност и постигане на желанния обем и друг – за източника на йонизиращо лъчение). Техниката е лесна, болната е в амбулаторни условия и поддържа катетъра със сигурност, но липсват проучвания за сравняване на резултатите с перкутанно ЦЛЛГ. Покриването на КМО от 90% изодоза е по-добро в сравнение с ИБТ, но хомогенността на дозовото разредение е по-нездоволителна. Предписаната доза е на +1 cm от контура на балона, а ефективната дълбочина е до 2 cm. Докладва се за влошаване на козметичните резултати при прилагане на *doxorubicin* при HDR 34 Gy в 10 фракции за 5 дни, при отлични петгодишни лечебни резултати – 0% локални рецидиви. Недостатък на брахитерапия с балон-апликатор е зависимостта от обема на туморното ложе.<sup>17</sup>

Докладваните в последната година резултати от ретроспективни проучвания при ЧЛЛГ с брахитерапия за високи нива на симптоматична мастна некроза, достигащи до 13-27% от болните, налагащи при 50% реексцизия, бяха категорично отхвърлени от *C. Shah*,



## ИЗБОР НА ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

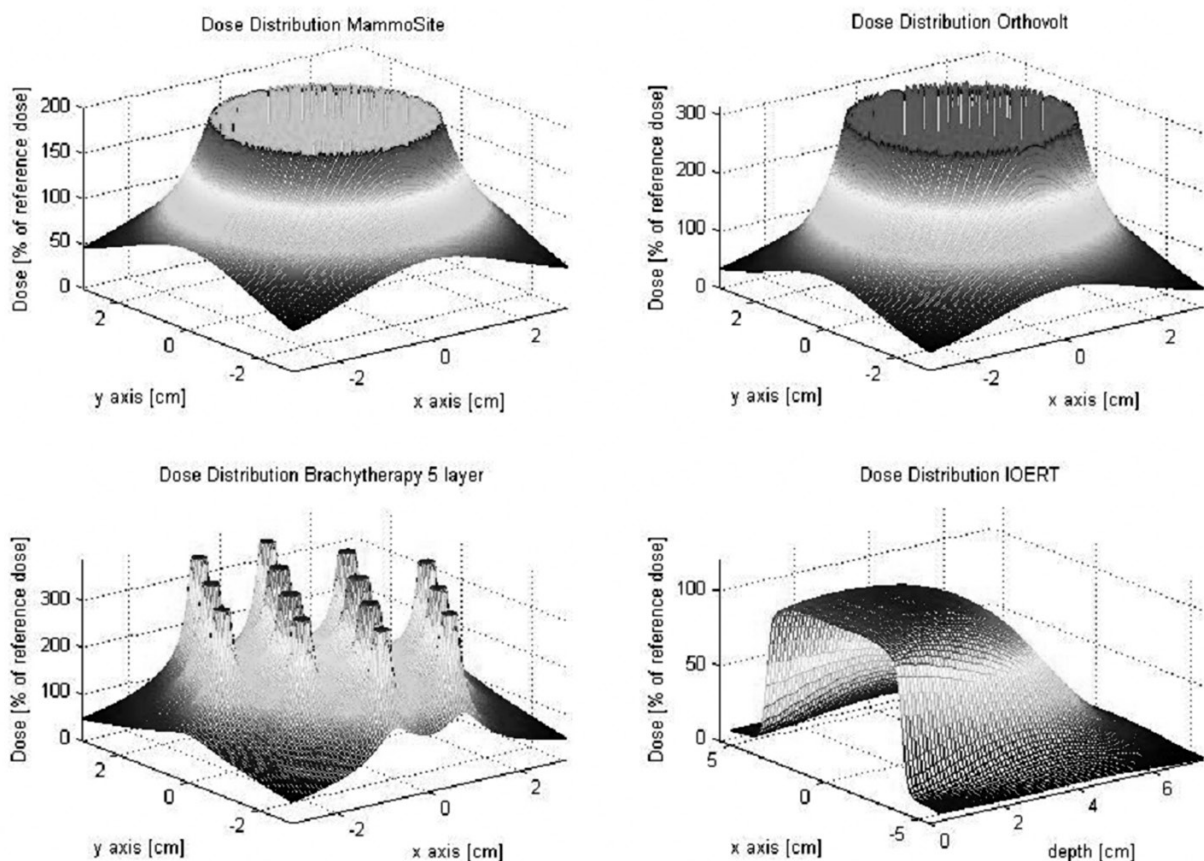
*et al.*, 2013.<sup>18</sup> Аргументите са от проспективно проучване на 1449 болни с балон-апликатор (34 Gy при фракция от 3.4 Gy), проследени 84 месеца: установяват се ниски нива на симптоматична мастна некроза (2.5%) и възпалителни усложнения (9%). Критиката на резултатите се свързва с ретроспективния характер на проучванията, прилагането на брахитерапия в центрове с малък опит и недобро дозиметрично планиране.

**Интраоперативно лъчелечение на гърда (ИОЛЛ).** В последните години напредва използването на този метод с два вида подвижни уредби в операционната зала, които не изискват изграждане на лъчезащита, прилагат се лесно чрез визуално насочване на източник за ЛЛ директно в оперативното поле, което удължава времето с 20-30 минути. Теоретично при ИОЛЛ се избягва проблемът с неадекватно покриване на КМО, облъчването на подлежащите критични органи и ненужното облъчване на кожата.<sup>5, 15</sup> Техниките са различни по отношение инвазивността и продължителността на метода, както и на източниците на йонизиращо лъчение. При нискоенергийното ИОЛЛ (intrabeam) се използва миниатюрен подвижен рентгенов източник на електрони (50 kV) с размери 10 cm на 3.2 mm, който се поставя в сферичен тубус (4π-геометрия) с диаметър от 2.5 до 5 cm, съобразно обема на кухината след ОЗГ.<sup>5, 15</sup> Облъчването е в един сеанс от 5 Gy до 20 Gy, изчислено на дълбочина 1-2 cm. Най-често се предписва доза 20 Gy на 0.2 cm от източника и 5 Gy на 1 cm.<sup>5, 15</sup>

Най-голямото фаза III проучване с нискоенергийно ИОЛЛ при 2232 болни на *J. Vaidya*, 2010<sup>20</sup>, (TARGIT-A, University College, London), проведено в 28 центъра, е с кратък период на проследяване от три години, като при 14% от болните, освен ЧЛЛГ, са получили и облъчване на цяла гърда, докато в проучването на *U. Veronesi et al.*, 2003<sup>21</sup> с ус-

корени електрони е проведено само ЧЛЛГ. Докладва се за по-малка степен 3 токсичност в групата с ИОЛЛ – 0.3% в сравнение с перкутанното облъчване – 2.1% ( $p = 0.002$ ); поради различие в трайния хистологичен отговор (наличие на лобуларен карцином или гранична резекционна линия) допълнително е проведено перкутанно ЦЛЛГ след ЧЛЛГ при 2.5% от болните.<sup>22</sup>

Нискоенергийното ИОЛЛ е критикувано поради бързото спадане на дозата в дълбочина и ниската ефективност на облъчването по отношение на окултния карцином в резекционната линия.<sup>14</sup> Дозата на 0.5 cm от края на апликатора е 10-6 Gy и е недостатъчна за унищожаване на резидуалната болест, като тумороцидната доза се реализира на 2-3 mm от апликатора. Хипотезата за недостатъчна доза (спрямо историческите контроли за канцерцидна доза) и по-висок риск за локални рецидиви се опровергава поради краткия период на наблюдение и средното време за появата им след ОЗГ – между 40 и 65 месеца; това означава, че ЧЛЛГ би трябвало да се прилага само в рамките на клинични проучвания.<sup>17</sup> Съображенията за това са на *B. Smith* и *T. Buchholz* (ASTRO, 2009)<sup>17</sup> и се подкрепят от факта, че отлагането на локални рецидиви при нисък риск е наблюдавано при селектирани болни с прием на *tamoxifen*, който замъглява истинския принос на ЛЛ; друг факт е този, че биологично еквивалентната доза на 1 cm от апликатора е само 24 Gy, което е с 50% пониска тумороцидна доза от исторически наложилата се стандартна доза от 50 Gy. Оперативното време при нискоенергийно ИОЛЛ се удължава главно поради поставяне на защитна пластина между паренхимата на гърдата и пекторалните мускули с цел предпазване на подлежащите структури от облъчване; използва се и оловна гума за защита на съседната кожа.



Фигура 3. Хомогенност при разпределение на дозата с нискоенергийно интраоперативно лъчелечение и по-добро разпределение при ускорени електрони и два вида брахитерапия: с балон-апликатор и интерстициална.

Конструирани за целите на ИОЛЛ линейни ускорители на електрони са в енергийния интервал от 4, 6, 9 и 12 MeV. Особеностите са свързани с въвеждане в операционна зала и монтиране върху количка със собствено електрозадвижване. Ускоряването на електроните е двустепенно (първа степен от 0-4 MeV и втора степен от 4-12 MeV) при честота на електромагнитната вълна 9.3 GHz, което води до скъсяване на ускорителната секция до около 30 cm. Посоката на директния електронен лъчев сноп е надолу, а рамото може да се отклонява до  $\pm 45^\circ$  в ляво-дясно и  $\pm 30^\circ$  в предно-задна посока, с транслационно придвижване в границите на  $\pm 5$  cm по протежение на оперативния достъп. Снопът на електрони се ограничава с помощта на отворени тубуси с диаметър от 2 до 10 cm.

Планирането на ЛЛ се свежда до определяне на диаметъра на дозовото поле, заключено в 80% изодозовата повърхнина на туморното ложе, за да се получи погълнатата доза от високоенергийни електрони и да бъде хомогенно разпределена в границите на  $\pm 10\%$  (от 80% до 100%) при аплицирана стойност от 10 до 25 Gy в една фракция. Проучването ELIOT на Европейския раков център в Милано<sup>21</sup> се провежда от 1999 г. до 2008 г. при 1800 болни, като веднага след извършване на квадрантектомия се реализират 21 Gy в едно облъчване с еквивалентна доза, оценена на 60 Gy; установяват се същински локални рецидиви в 2.3% от болните, при 1.3% – в другите квадранти и при 1.4% – далечни метастази, сравними със стандартно ЦЛЛГ. Твърде стръмната зави-

## ИЗБОР НА ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

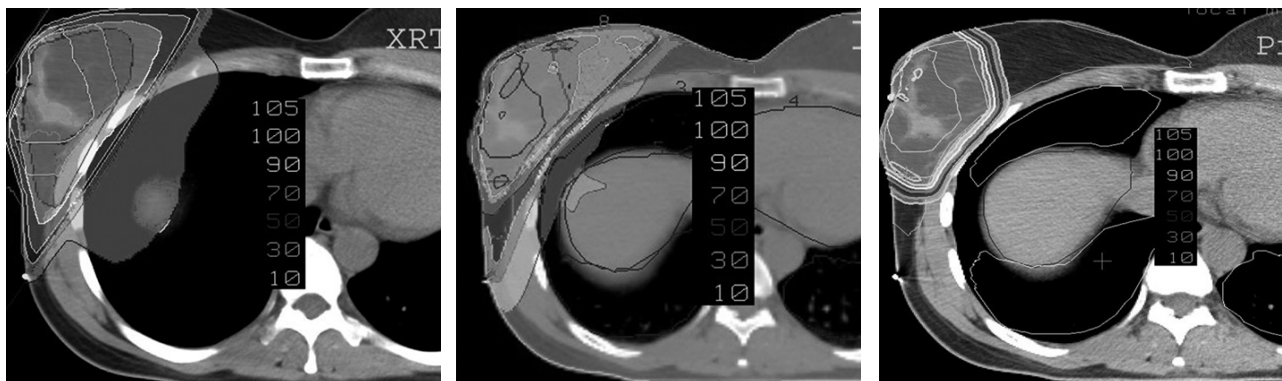
симост между дълбочината на реализиране на дозата и енергията на ускоряване определя предпазването на подлежащите критични органи от облъчване. Докладва се минимална токсичност и локални рецидиви в 1.4%, супраклавикуларни метастази в 0.5%, далечни метастази в 0.5% и 1% рецидиви в контралатерална гърда.

Критичните бележки за прилагане на брахитерапия или ИОЛЛ, посочени от *H. Bartelink, et al., 2012*<sup>14</sup>, са свързани с недостатъчни данни от гефрирно хистологично изследване на тумора по отношение на вида му, състоянието на резекционните линии и лимфните възли (разбира се, в противовес винаги може да се премине към следоперативно ЦЛЛГ); авторите подчертават предимството на ЧЛЛГ, приложено в следоперативен план чрез МИЛЛ, спирална томотерапия или протони, по отношение на по-добра хомогенност на дозата на КМО при прецизно стадиране и селекция на болни за ЧЛЛГ.

**Перкутанно частично лъчелечение на гърда.** Проучванията с този метод са доста в началото. По отношение на КМО се постига по-хомогенно облъчване и се очаква редуция на риска за симптоматична некроза, докладвана от използваните методи на брахитерапия.<sup>15</sup> Предимство е, че повечето центрове разполагат с апаратура и обучен персонал, а облъчването е хомогенно, което предполага добри и отлични козметични резултати; дозата в бял дроб и сърце е минимизирана и поради дихателните движения осигурителната доза се увеличава и интегралната доза е по-висока. Техниките са неинвазивни, не се налага повторна оперативна интервенция и анестезия и се допуска по-малък риск от усложнения.

Прилагат се различни техники: конвенционално триизмерно ЛЛ с множество фотонни или електронни лъчеви снопа, МИЛЛ, спирална томотерапия, ОМРОТ ЛЛ

или протонотерапия. Прилага се ранообразно фракциониране, което е проследено от 15 до 54 месеца и са оценени добри и отлични козметични резултати. Прилагат се 25-30 Gy при дневна фракция от 5 Gy, 5.5 Gy или 6 Gy през ден в рамките на десет дни. Протоколите на NSBBP B-39/RTOG 0413 III 2006<sup>23</sup> включват 3.85 Gy два пъти дневно през 6 часа до 38.5 Gy за 10 дни, като на трета година се отчита 4% *степен 3* кожна токсичност. Гърдата е периферен орган и покриването на КМО с 95% изодоза е хомогенно, но поради дихателните движения на гръдната стена се облъчват по-голям обем здрави тъкани, още повече при малки гърди и при повърхностно разположени тумори.<sup>24</sup> Използвайки  $\alpha/\beta$ -отношението за 10 Gy, *B. Rosenstein et al., 2004*<sup>25</sup> уточняват, че схемата до ООД от 38.5 Gy е биологично ефективна на 53 Gy, а тази с ООД 32 Gy е с биологична ефективност от 45 Gy. *L. Cuttino et al., 2006*<sup>26</sup>, използвайки широки радиобиологични параметри и опит от проспективни проучвания, определят максималния размер на дневната фракция при конвенционално триизмерно ЛЛ на 3.82 Gy. Рискът от лъчеви пневмонити нараства с възрастта над 60 години и с обема на облъчвания бял дроб, което според *A. Recht, et al., 2009*<sup>27</sup>, налага следните ограничения при лечебно планиране: 20 Gy – 3%, 10 Gy – 10%, 5 Gy – 20%. Въвеждането на МИЛЛ се счита за потенциален метод при перкутанно ЧЛЛГ поради редуциране на дозиметричните нехомогенности и запазване на здравите тъкани. Използването на множество лъчеви снопове резултира в голям облъчван обем на здрави тъкани с ниска и умерена доза, което увеличава интегралната доза. Резултати от фаза III проучване на *L. Livi, et al., 2010*<sup>28</sup>, установяват значително по-ниска остра токсичност при ЧЛЛГ в сравнение с ЦЛЛГ: *степен 1* – 5% и *степен 2* – 0.8% срещу съотв. 22% и 19%. *R. Jagsi et al., 2010*<sup>29</sup> докладват за незадово-



Фигура 4. Разпределение на дозата в КМО и критичните органи при различни техники на перкутанно частично лъчелечение със стандартно конвенционално триизмерно лъчелечение, модулирано по интензитет лъчелечение и протони.

лителни козметични резултати след 2.5 години, достигащи до 20.6% след перкутанно ЧЛЛГ, несъобразено с дихателните движения на гръдната клетка.

Използването на спиралната томотерапия е метод на интегриране на МИЛЛ със система за визуално контролирано ЛЛ (IGRT), което дава възможност за бързи корекции при промени в позиционирането и е подходящо за целите на ЧЛЛГ, с ограничение за тумори, разположени до гръдната стена.<sup>15</sup>

Обемно модулираното ротационно лъчелечение използва МИЛЛ чрез ротация на гентрито с динамичен многолистен колиматор, като при всяка арка се използват полетата с различни размери – отлична възможност за провеждане на ЧЛЛГ с минимално засягане на критичните органи.<sup>30</sup>

Протонната терапия е изключитено скъпа. Предлага ниска входяща доза, запазваща кожата, най-добро хомогенно облъчване на КМО с предписаната лечебна доза и максимално запазване на здравите подлежащи сруктури поради рязко изчерпване на изходящата доза.<sup>15</sup>

Посочените по-горе техники, сравнени с конвенционално триизмерно ЛЛ за ЧЛЛГ, показват редуциране на излишното облъчване на здравия паренхим на гърдата с близо 25%. Лечебните резултати зави-

сят и от уменията на хирурга за постигане на еднакво широка резекционна линия във всички посоки, което осигурява по-висока точност и сигурност при очертаване на КМО, независимо от поставените рентген-позитивни клипси в четирите посоки и един в дълбочина на туморното ложе.<sup>31</sup> *C. Bourcier, et al., 2010*<sup>32</sup> проучват използването на смесени малки полета с фотонно лъчение и електрони при ЧЛЛГ и предлагат прилагането им в стадий IV на КГ с олигометастази с цел циторедукция при намален риск за критичните органи.

### Подбор на пациенти за частично лъчелечение на гърда

През 2009 г. бяха публикувани препоръките на GES ESTRO и ASTRO за подбор на пациентки за ЧЛЛГ; препоръчва се при строго селектирани групи болни с инвазивен дуктален карцином без екстензивна интрадуктална компонента (EIC) и негативна постоперативна мамография, възраст  $\geq 50$  години, размер на тумор  $\leq 2$  cm, който е хормонално зависим, негативни резекционни линии във всички посоки, негативни аксиларни лимфни възли след дисекция или сентинелна биопсия.<sup>16, 17</sup> На конференцията

## ИЗБОР НА ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

---

в *St. Gallen*, 2011<sup>10</sup> се възприема прилагане на ЧЛЛГ извън проучвания само при болни на възраст  $\geq 70$  години и показания, посочени по-горе, с несигурност от прилагане след предшестващо мантелно облъчване за лимфоми (по-висок очакван риск за тумори в другите квадранти на гърда в сравнение с необлъчвани преди това болни). Публикувани са сравнителни резултати между проучвания с различни показания, където болните, провели ЧЛЛГ, се разделят в три групи: (i) подходящи, отговрящи на критериите на ASTRO, (ii) с един недопускащ критерий от първа група, главно по-млада възраст и (iii) с няколко негативни прогностични фактора за локални рецидиви; основните лечебни резултати (локални рецидиви, далечни метастази, обща и специфична преживяемост и смъртност) са с достоверна разлика между трите групи в полза на добре селектираните болни, като за регионални рецидиви се установява само тенденция за достоверност.<sup>13-15</sup>

### Бъдещи насоки

Все още ЧЛЛГ не е стандарт, макар да се прилага масово. В Северна Америка желанието за ЧЛЛГ достига до 40% от болните след ОЗГ, но се изискват далечни резултати от рандомизирани проспективни проучвания. През 2009 г. в Мериленд<sup>33</sup> започна проспективно проучване за приноса на предоперативното ЧЛЛГ, приложено с перкутанно ЛЛ след дебелоиглена режеща биопсия и имунохистохимично изследване на тумора, магнитнорезонансна томография и последваща пауза от три седмици за извършване на ОЗГ. Авторите очакват, че по-точното очертаване на КМО и редуцираният риск от интраоперативна туморна контаминация на здравия паренхим, посочена от *U. Veronesi, et al.*, 2002<sup>4</sup> за съществена причина за локални рецидиви след ОЗГ, ще доведат до по-добри локални лечебни

резултати от тези с интра- и следоперативно ЧЛЛГ.<sup>33</sup> Чакат отговор въпросите за оптималната техника при съответен размер на гърда и локализация на лумпектомията, които ще определят избора за най-добра техника и фракциониране на дозата. Необходимо е да се оптимизират клиничните и патологични критерии при селекция на болни за ЧЛЛГ.

### Заклучение

Методът за ЧЛЛГ е нов стандарт и добър подход при строго подбрани болни под 70 години след ОЗГ. Прилагането му при селектирани болни скъсява пет-седемседмичния курс на стандартно перкутанно ЧЛЛГ до четири-пет дни и поради малкия КМО снижава максимално облъчването на критичните органи и контралатералната гърда. Провеждане на ЧЛЛГ с какъвто и да е апаратен метод изисква добра колаборация между хирург, лъчетерапевт и хистопатолог. Тези метод е създаден за удобство на болните, а лечебният му принос очаква определяне на дългосрочните резултати от проспективни проучвания и отговор дали хипофракционирането води до еквивалентен късен отговор, базиран на линейноквадратичен ефект (доза-ефект).

### ЛИТЕРАТУРА

---

1. Scorsetti M, et al. Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost using volumetric modulated arc therapy for adjuvant radiation therapy in breast cancer patients: a report of feasibility and early toxicity results in the first 50 treatments. *Radiat Oncol* 2012; 7: 145
2. Huang E, et al. Classifying local disease recurrences after breast conservation therapy based on location and histology: new primary tumors have more favorable outcomes than true local disease recurrences. *Cancer* 2002; 95: 2059-2067
3. Fisher B, 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: 1233-1241
4. Veronesi U, 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: 1227-1232
  5. Pawlik T, et al. The biologic rationale for and emerging role of accelerated partial breast irradiation for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 479-492
  6. Goldhirsch A, et al. Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22: 1736–1774
  7. Smitt M, et al. The importance of the lumpectomy surgical margin status in long-term results of breast conservation. *Cancer* 1995; 76: 259-267
  8. Peterson M, et al. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast-conserving surgery and radiation therapy: the University of Pennsylvania experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 1029-1035
  9. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast conserving surgery with or without radiotherapy: Pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 115-121
  10. Morrow M, et al. Standard for breast conservation therapy in the management of invasive breast carcinoma. *CA, Cancer J Clin* 2002; 52: 277-300
  11. Първанова В. Разширяване на лъчетерапевтичния интервал при ранен карцином на млечната жлеза. Дисертация, 2001, София.
  12. Gage I, et al. Skin recurrences after breast-conserving therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 480-486
  13. Vicini F, et al. Three-year analysis of treatment efficacy, cosmesis, and toxicity by the American Society of Breast Surgeons MammoSite Breast Brachytherapy Registry Trial in patients treated with accelerated partial breast irradiation (APBI). *Cancer* 2008; 112: 758-766
  14. Bartelink H, et al. Has partial breast irradiation by IORT or brachytherapy been prematurely introduced into the clinic. *Radiother Oncol* 2012; 104: 139-142
  15. Njeh C, et al. Accelerated partial breast irradiation using external beam conformal radiation therapy: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 81 (1): 1-20
  16. Polgár C, et al. Patient selection for accelerated partial-breast irradiation (APBI) after breast-conserving surgery. Recommendations of the Groupe Europeen de Curiterapie-European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (GEC-ESTRO) breast cancer working group based on clinical evidence. *Radiother Oncol* 2010; 94: 264-273
  17. Smith B, et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 987-1001
  18. Shah C, et al. Brachytherapy-based partial breast irradiation is associated with low rates of complications and excellent cosmesis. *Brachytherapy*. 2013; 12 : 278-284
  19. Polgar C, et al. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol* 2010; 94: 274-279
  20. Vaidya J, et al. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 165-173
  21. Veronesi U, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. *Arch Surg* 2003; 138: 1253-1256
  22. Vaidya J, et al. Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1091-1097
  23. NSABP B-39, RTOG 0413: A Randomized Phase III Study of conventional whole breast irradiation versus partial breast irradiation for women with stage 0, I, or II breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 10: 719-721
  24. Vicini F, et al. A phase I/II trial to evaluate threedimensional conformal radiation therapy confined to the region of the lumpectomy cavity for Stage I/II breast carcinoma: initial report of feasibility and reproducibility of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Study 0319. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1531-1537
  25. Rosenstein B, et al. Biologic comparison of partial breast irradiation protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 1393-1404
  26. Cuttino L, et al. Threedimensional conformal external beam radiotherapy (3D-CRT) for accelerated partial breast irradiation (APBI): what is the correct prescription dose? *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 474-478
  27. Recht A, et al. Lung dose–volume parameters and the risk of pneumonitis for patients treated with accelerated partial-breast irradiation using three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3887-3893

## ИЗБОР НА ЧАСТИЧНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ РАНЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

---

28. Livi L, et al. Accelerated partial breast irradiation with IMRT: new technical approach and interim analysis of acute toxicity in a phase III randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 509-515
29. Jagsi R, et al. Unacceptable cosmesis in a protocol investigating intensity-modulated radiotherapy with active breathing control for accelerated partial-breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 71-78
30. Qiu J, et al. Impact of volumetric modulated arc therapy technique on treatment with partial breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 288-296
31. Njeh C, et al. Accelerated partial breast irradiation using external beam conformal radiation therapy: a review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012; 81: 1-20
32. Bourcier C, et al. A mixed-modality 3d-conformal accelerated partial breast irradiation technique using opposed mini-tangent photon fields and en face electrons to minimize the lung exposure to radiation: in regard to Jain et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 82-88. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 6: 956-967
33. Preoperative Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) for Women With Stage I and Select IIA Breast Cancer (APBIPre-Op), <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01014715>.





////////////////////////////////////

**НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ, БАЗИРАНА  
ВЪРХУ ПАТОЛОГИЧНО СУБТИПИЗИРАНЕ**

////////////////////////////////////

**Д-р Красимир Койнов**

Отделение по медицинска онкология, МБАЛ *Сердика* – София



# НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ, БАЗИРАНА ВЪРХУ ПАТОЛОГИЧНО СУБТИПИЗИРАНЕ

д-р Красимир Койнов

Отделение по медицинска онкология, МБАЛ Сердика – София

## ОБЗОР

*Неоадювантната химиотерапия (НАХТ) е един от основните методи на лекарствено лечение на локално авансиралите злокачествени тумори. В настоящия обзор са разгледани основните принципи и доказателства за мястото на НАХТ при карцином на гърда (КГ) въз основа на патологичното субтипизиране. Анализът на резултатите от два мета-анализа и едно клинично проучване показват ролята на постигането на пълна патологична ремисия и обема на резидуалния тумор след НАХТ по отношение прогнозата и преживяемостта на пациентите. Данните показват статистически значима зависимост на получените лечебни резултати след НАХТ по отношение на туморния подтип на болестта. Следователно НАХТ осигурява ценна информация, която дава допълнителни възможности за постигане на адекватно терапевтично поведение при пациенти с КГ.*

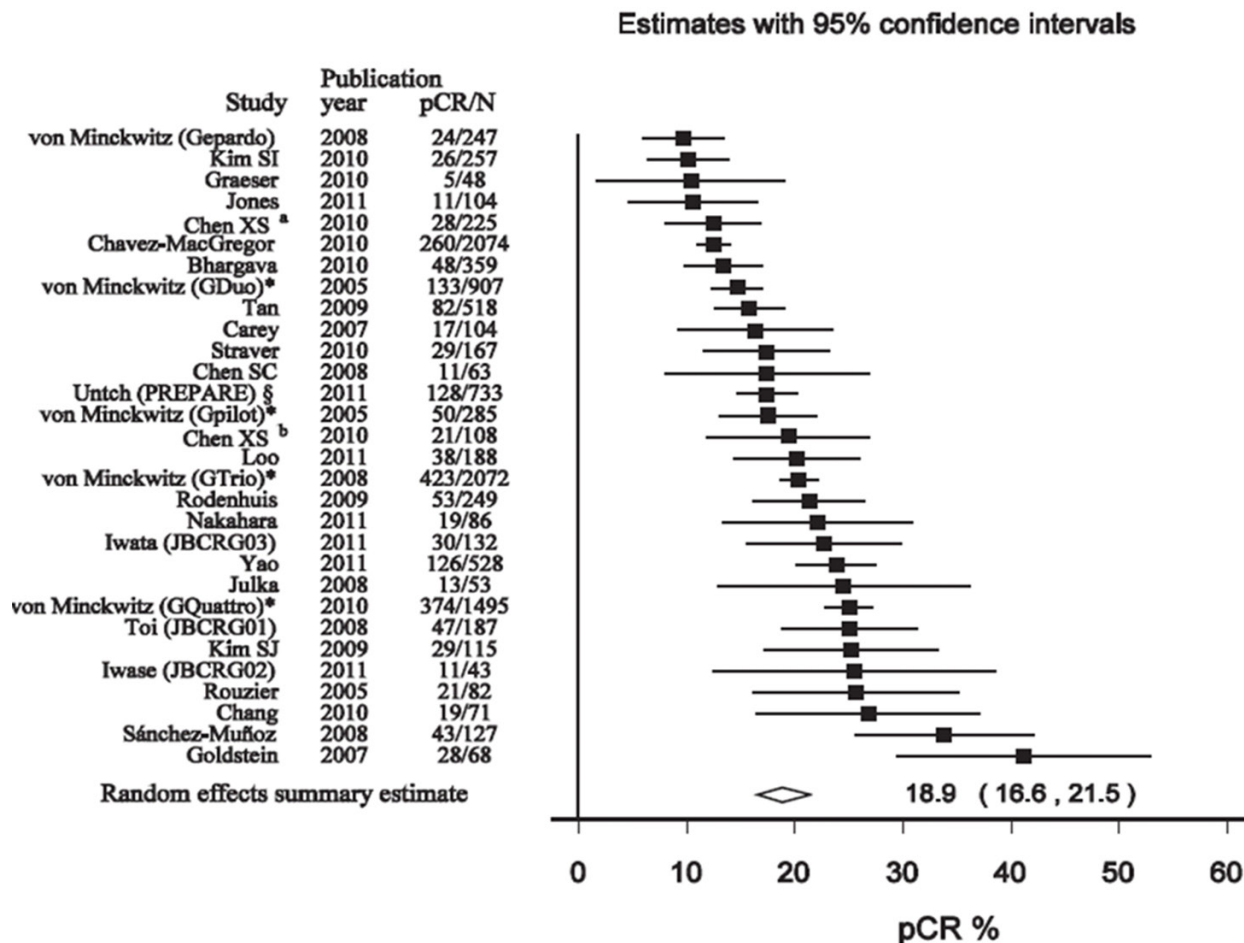
## Увод

През последното десетилетие неоадювантната химиотерапия (НАХТ) се наложи като стандартен метод за лечение на неоперабилен и локално авансирал операбилен карцином на гърда (КГ).<sup>1,2</sup> Все повече болни с операбилен КГ получават НАХТ, след като се установи, че ефектът е сравним с този на адювантната химиотерапия (АХТ).<sup>3</sup> Към този ефект се добавят и допълнителни потенциални ползи: намаление на размера на първичния тумор при пациенти, подлежащи на мастектомия, позволяващо провеждане на органосъхраняваща операция; намаление на стадия по отношение на аксиларни лимфни възли и възможност за провеждане на сентинелна лимфна би-

опсия вместо аксиларна лимфна дисекция; оценка на обективния отговор от НАХТ с възможност за коригиране на неефективно лечение; корелация между постигане на патологична пълна ремисия (пПР) след НАХТ и дългосрочни лечебни резултати; анализ на молекулярни промени на тумора по време на НАХТ като средство за оценка на отговор към специфична химиотерапия и откриване на бъдещи лекарствени таргети.

## Основни принципи и доказателства за неоадювантна терапия

Няколко клинични проучвания с НАХТ установяват връзка между постига-



Фигура 1. Специфична честота на пПР в проучвания, включени в мета-анализ за туморен подтип и пПР след проведена НАХТ (forest plot).

не на пПР и подобрени дългосрочни лечебни резултати<sup>1-3</sup>, поради което пПР се счита за важен заместителен показател по отношение прогнозата на болестта, както и за оценка на нови терапевтични агенти. Все пак, честотата на пПР в проучвания с НАХТ варира в широки граници и зависи от вид на използваните лекарствени агенти и прилагане на анти-HER-2-терапия, от продължителност и дозиране на НАХТ, от различни тумор-свързани фактори и от подтип на тумора. Хетерогенността в различните проучвания по отношение на тези фактори води до различия в съобщаваната честота

на пПР, особено когато пПР се отчита в зависимост от туморен подтип. Много от клиничните проучвания включват малък брой болни, което води до несигурни резултати по отношение на подтип-специфична пПР.

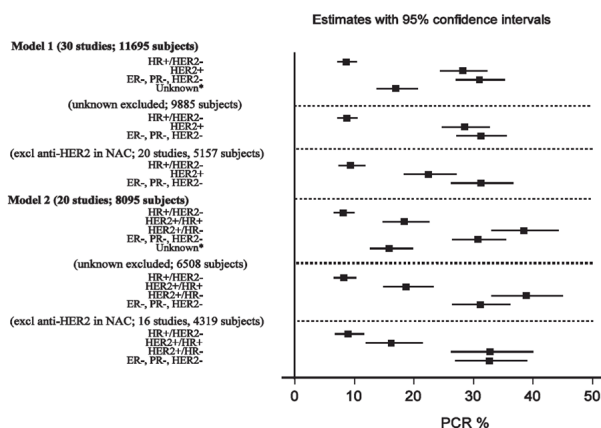
N. Houssami et al.<sup>4</sup> публикуват през 2012 г. резултати от проведен мета-анализ, целящ оценка честотата на постигнати пПР в зависимост от туморния подтип, както и сравняване честота на пПР сред различни туморни подтипове чрез използване на методи, преобладаващи до голяма степен хетерогенността сред проучванията. Целта на публикацията включва и отговор на въпроса дали съществу-

## НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

ва независима връзка между туморен подтип и постигната пПР след проведена НАХТ. В мета-анализа са включени проучвания с НАХТ, чиито данни позволяват отчитане на брой на пациенти с пПР в зависимост от туморния подтип при задължително условие да фигурират всички туморни подтипове. Използвана е следната класификация за подтипове: (i) хормон-рецептор-положителен [HR+ (ER+ и/или PgR+)/HER-2-], (ii) HER-2-положителен (HER2+) и (iii) тройнонегативен (ER-, PgR- и HER2-), а класификацията на HER-2 положителната група включва две категории – HER-2+/HR+ и HER2+/HR-. В мета-анализа са включени 30 клинични проучвания, отговарящи на включващите критерии<sup>5-34</sup>, с данни за 11695 пациенти. Тринадесет от проучванията са фаза II и III<sup>5-10, 13, 21, 23, 24, 30, 32, 34</sup>, а останалите 17 са наблюдателни<sup>11, 12, 14-20, 22, 25-29, 31, 33</sup>. Средната честота на пПР е 19.8%, а средната възраст на пациентите – 49.4 години. Болшинството от пациентите са с тумори T2 или T3, с хистология инвазивен дуктален карцином, степен на туморна диференциация G2 или G3 и в 54.8% от тях са с данни за метастази в аксиларни лимфни възли. Органосъхраняваща операция е извършена при 58.1%, а мастектомия – при 39.4%. На *Фиг. 1* е показана специфичната за проучването честота на пПР и общата честота на пПР за всички 30 проучвания, включени в мета-анализа (11695 пациента).<sup>5-34</sup> На *Фиг. 2* е отразена честотата на пПР в зависимост от туморен подтип.

Биологичната хетерогенност на КГ е известна отдавна, но през последното десетилетие тя бе потвърдена научно с изследване на генна експресия, показваща различни вътрешни туморни подтипове.<sup>35</sup> В този мета-анализ е проучена честотата на пПР в зависимост от туморния подтип, определен по рецепторния статус (ER-, PgR- и HER-2-рецептори), при условие, че пПР е установен заместителен показател на прогнозата. Изглежда в бъдеще, при създаване на кон-

N. Houssami et al. / European Journal of Cancer 48 (2012) 3342–3354



Фигура 2. Честота на пПР в зависимост от туморен подтип за модел 1 и 2 (неизвестни са пациентите без определен туморен подтип, но с установена пПР; третата колона показва честота на пПР без проучвания с прилагана анти-HER-2-терапия при НАХТ).

венционални адювантни проучвания, включително и за определяне на предиктивни маркери, ще се разчита много на данни, получени от неoadювантни проучвания.<sup>36</sup> Общата честота на пПР в мета-анализа е 18.9%, а при изключване на пациенти с неизвестен туморен тип – съотв. 19.2%. Резултатите показват, че туморният подтип е достоверно свързан с честотата на пПР ( $p < 0.0001$ ): (HR+/HER2-)- 8.3%, (HER2+/HR+) – 18.7%, тройнонегативни – 31.1% и (HER2+/HR-) – 38.9%. Тези резултати имат клинично, биологично и изследователско приложение: от клинична гледна точка – получените данни ще помогнат за адекватното лечение на кандидати за НАХТ и същевременно ще са от полза при определяне на подходящи пациенти за НАХТ спрямо традиционната АХТ; от биологична гледна точка – относително ниската честота на пПР приподтип (HR+/HER2-) потвърждава съществуващите доказателства, че повечето от тези тумори са резистентни на химиотерапия, което налага използване на алтернативни методи на лечение, както и търсене на пътища за преодоляване на резистентността.

Наскоро проведени проучвания показват, че лечебните резултати при подтип (HR+/HER2-) са сравнително добри, независимо дали се постига пПР или не; това означава, че пПР може би не е прогностичен фактор за преживяемост при тази категория.<sup>2,37</sup> Сравнително високата честота на пПР за пациенти с тройнонегативен и HER-2-положителен КГ потвърждават становището, че НАХТ е предпочитан метод на лечение за тези подгрупи болни. Въпреки че редица клинични проучвания установяват сравнимост на дългосрочните лечебни резултати на НАХТ и АХТ, резултатите от проучване NSABP B-18 показват, че ползата за пациентите под 50 години е по-голяма с НАХТ, докато при възраст на и над 50 години ползите са по-големи от първоначално оперативно лечение.<sup>38</sup> Приемайки, че възрастта под 50 години е свързана с по-висок процент на пациенти с хормон-негативни и HER-2-положителни тумори и по-висока пролиферация, напълно логично е при тази популация да се постигат по-добри лечебни резултати с НАХТ спрямо АХТ. Наскоро публикувани резултати от проучването GeparTrio<sup>39</sup> предполагат, че НАХТ подобрява общата преживяемост, което допълнително потвърждава ползата от приложение на НАХТ при пациенти, имащи голяма вероятност да постигнат пПР. Все пак, тази полза е установена главно при пациенти с хормон-положителни тумори и не е зависима от пПР.<sup>39</sup>

Мета-анализът показва най-висока честота на пПР в подгрупа с HER-2+ тумори, като честотата на пПР е по-висока в подтип (HER-2+/HR-) спрямо подтип (HER2+/HR+) и тройнонегативни тумори. Броят на проучванията в мета-анализа с проведена неоадювантна анти-HER-2-терапия е сравнително малък. Въпреки това, авторите установяват, че честотата на пПР е достоверно по-висока за проучвания, използващи *trastuzumab*

в НАХТ при HER-2-положителни тумори (пПР – 46.4%), спрямо проучвания, които не прилагат *trastuzumab* в НАХТ (пПР – 25.4%) или го прилагат само при отделни пациенти (пПР – 27.4%). За пациенти с HER-2+ тумори по-високата честота на пПР с добавяне на *trastuzumab* затвърждава резултатите на адювантните проучвания. Тази честота е сравнима с наскоро докладвана честота на пПР при НАХТ с *trastuzumab* във фаза III клинично проучване GeparQuinto (пПР – 44.6%).<sup>40</sup> Следователно резултатите от мета-анализа, от проучване GeparQuinto<sup>40</sup>, както и от наскоро съобщени други неоадювантни рандомизирани проучвания<sup>41,42</sup>, доказват висока ефективност на анти-HER-2-терапии в неоадювантен аспект.

Данни от мета-анализа показват, че по-продължително приложение на НАХТ е свързано с по-висока вероятност за постигане на пПР. По-добрите резултати, наблюдавани при пациенти, провеждащи последователна терапия с антрациклини/таксани, спрямо тези, провеждащи комбинирана химиотерапия със същите лекарства, се приема от авторите също за резултат от по-продължително приложение на НАХТ, а не от последователността на приложение на лечението. По-висока честота на пПР е установена при пациенти, провели НАХТ през последните години, което може да се обясни с подобрения в НАХТ (вид на лекарства, продължителност, дозировка или комбиниране на фактори), въвеждане на анти-HER-2-терапии в НАХТ, както и вероятност по-скорошните проучвания да включват по-подходящи кандидати.

През 2012 г. *L. Esserman et al.* публикува резултати от мултицентрично неоадювантно клинично проучване I-SPY 1.<sup>43</sup> Основната му цел е да установи дали терапевтичният отговор, измерен с образни методи (магнитнорезонансна томография, МРТ) и пПР, е предиктор за преживяемост

## НЕОАДУВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

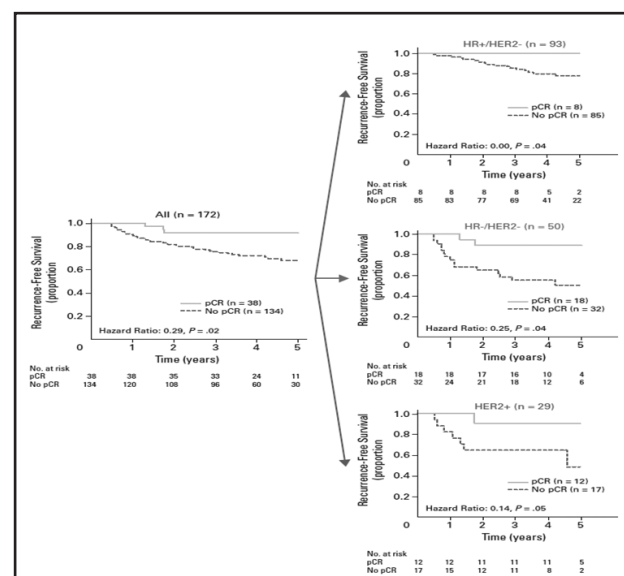
Таблица 1. Честота на пПР в зависимост от Ki-67 и рецепторен статус.

Рецепторен статус	Ki-67 нисък/среден (106 болни)						Ki-67 висок (61 болни)					
	Хормонално чувствителен		Хормонално нечувствителен		Общо		Хормонално чувствителен		Хормонално нечувствителен		Общо	
	брой	%	брой	%	брой	%	брой	%	брой	%	брой	%
<b>HER-2-статус:</b>												
- положителен	4/12	33	4/10	40	8/22	36	1/7	14	4/10	40	5/17	29
- отрицателен	2/67	3	2/16	13	4/83	5	3/15	20	13/29	45	16/44	36
<b>Общо</b>	<b>6/79</b>	<b>8</b>	<b>6/26</b>	<b>23</b>	<b>12/105</b>	<b>11</b>	<b>4/22</b>	<b>18</b>	<b>17/39</b>	<b>44</b>	<b>21/61</b>	<b>34</b>

без прогресия в обща популация и в отделни подгрупи. На Табл. 1 е показана честота на пПР в зависимост от стойността на Ki-67 и рецепторната група. Честотата на пПР е достоверно по-висока в общата група с висок Ki-67 (34% срещу 11%), като Ki-67 се явява значим предиктор на пПР в зависимост от хормонален и HER-2-рецепторен статус ( $p = 0.02$ ). При оценка на влиянието на Ki-67 върху пПР в отделни рецепторни подгрупи данните показват, че висок Ki-67-индекс е свързан със значим ефект само в подгрупа с HER-2-положителни рецептори. Влиянието на HER-2-положителния статус върху пПР се наблюдава само в подгрупа с нисък/среден Ki-67 (+31%), но не и в подгрупа с висок Ki-67 (-7%). Тези данни предполагат, че добавянето на Ki-67 към стандартното определяне на рецепторния статус, ще подобри още повече предиктивността на пПР.

На Фиг. 3 е представена преживяемостта без прогресия, стратифицирана чрез пПР за цялата популация и за отделните подгрупи болни според хормонален и HER-2-рецепторен статус. Наблюдаваният тук парадокс на Симисън е свързан с добре позната биологична характеристика на КГ: от трите туморни подтипа най-слабо чувствителни на адювантна или неoadювантна химиотерапия са тези с (HR+/HER-2-)<sup>15, 44, 45,</sup>

които имат и най-добра прогноза без приложение на химиотерапия. Въпреки че в тази подгрупа се отчита най-ниска честота на пПР (9% срещу 36%, и 41%), болните имат по-добра преживяемост без прогресия в сравнение с тези с тройнонегативни или HER-2-позитивни тумори. Авторите<sup>43</sup> наблюдават по-ниска честота на пПР в подтип (HR+/HER-2+) спрямо подтип (HR-/HER-2+), което отговаря на данни от други неoadювантни клинични проучвания.



Фигура 3. Преживяемост без прогресия според пПР за обща популация болни и според хормонален и HER-2-статус.

През 2012 г. *von Minckwitz et al.* публикуваха мета-анализ на седем рандомизирани клинични проучвания, включващи 6377 пациента с КГ, получаващи неoadювантна антрациклин-таксан-базирана химиотерапия.<sup>2</sup> Авторите изтъкват необходимостта от стандартизиране на дефиницията за пПР, както и включване на всички туморни подтипове. В мета-анализа са използвани следните подгрупи в зависимост от резидуалния тумор след НАХТ: урТ0 урN0, урТis урN0, урТ0/is урN+, урТ1mic урN0/+, урТ>1mic урN0/+, както и следните туморни подгрупи в зависимост от хистологичен вид, степен на диференциация, хормонален и HER-2-рецепторен статус: *луминален А*-подобни тумори (ER+ и/или PgR+, HER-2-, G1 или G2), *луминален В/HER-2*-подобни тумори (ER+ и/или PgR+, HER-2-, G1 или G2), *луминален В/HER2+*-подобни тумори (ER+ и/или PgR+, HER-2+, всяко G), *HER-2+(нелуминален)*-подобни тумори (ER- и/или PgR-, HER-2+, всяко G) и *тройнонегативни тумори* (ER-, PgR-, HER-2-, всяко G). Прогнозата варира между различните дефиниции за пПР (Фиг. 4). Пациенти с тумори урТ0 урN0 са с по-добра преживяемост без прогресия спрямо пациенти с тумори урТis урN0 ( $p < 0.001$ ) и тенденция за по-добра обща преживяемост. Тяхната прогноза е по-добра в сравнение с пациенти с тумори урТ0/is урN+ ( $p < 0.001$ ) или урТ1mic урN0/+ ( $p < 0.001$ ). Най-ниски преживяемост без прогресия и обща преживяемост се наблюдават при пациенти с тумори урТ0/is урN+ (Фиг. 4А и 4В). Туморният стадий (урТ) след НАХТ корелира сигнификантно с прогнозата ( $p < 0.001$ ) (Фиг. 4Е и 4F), особено за пациентите със стадии урТ3, урТ4а-с и урТ4, които имат най-слаби резултати.

Анализът на данни показва, че пПР е предиктор на по-добри лечебни резултати, независимо от възраст, големина на тумор, нодален статус или HER-2-статус. Автори-

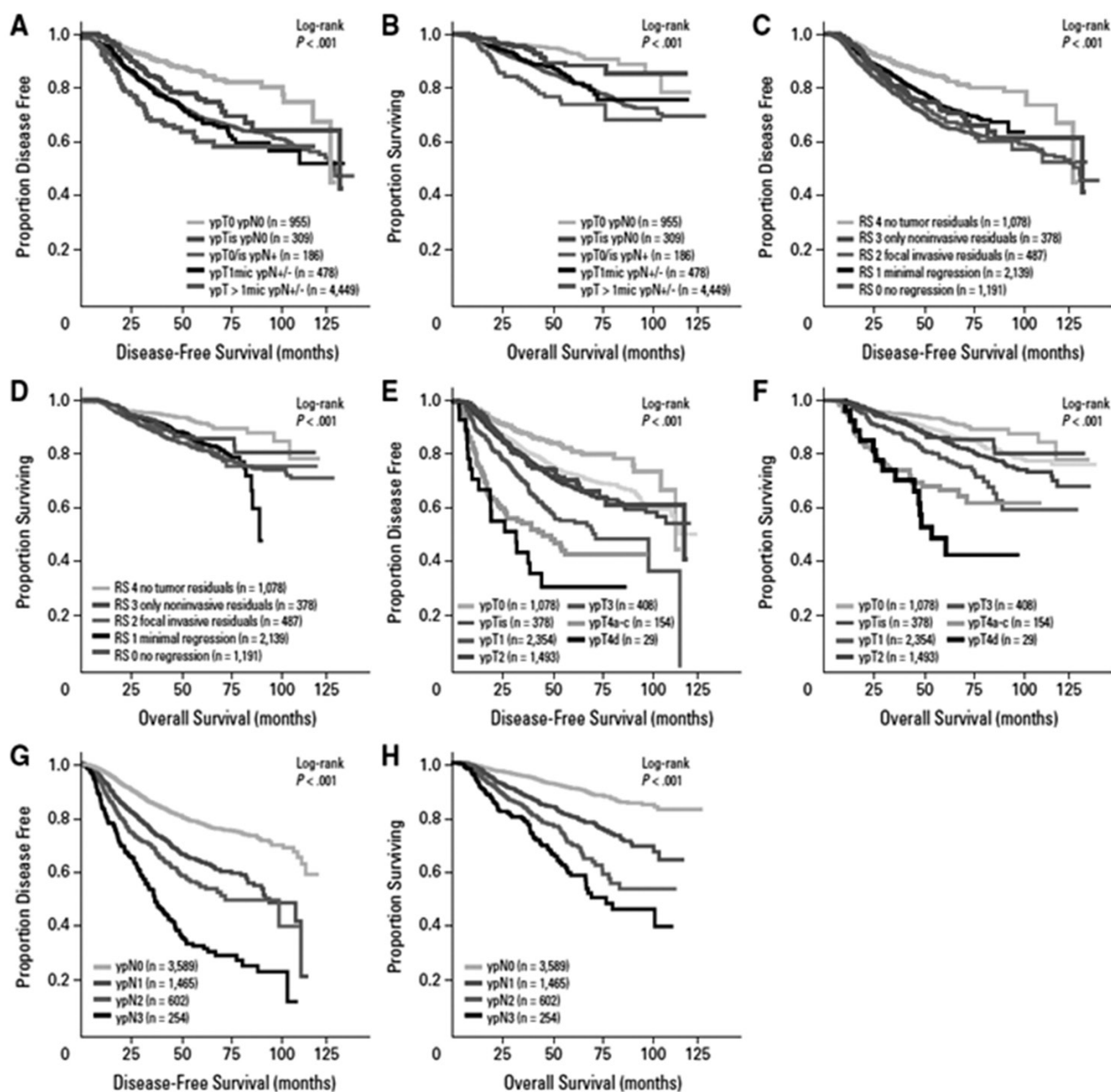
те установяват, че пПР няма предиктивна стойност по отношение на преживяемост без прогресия и обща преживяемост в подгрупи с ниска пролиферативна активност на тумора, като лобуларен тип, G1 и с позитивни хормонални рецептори. Обратно, пПР е предиктор за преживяемост без прогресия и обща преживяемост при инвазивен дуктален и друг хистологичен вид тумори, G2 или G3 и негативни хормонални рецептори. При нископролиферативни *луминален А*-подобни тумори не се установява прогностично значение на пПР, докато при високоагресивни HER-2-позитивни (нелуминален) и тройнонегативни тумори се установява достоверно прогностично значение на пПР. За *луминален В*-подобни тумори се установяват различни форми на зависимост: докато пПР има прогностична стойност за *луминален В/HER2-*-подобни тумори, то при *луминален В/HER2+*-подобни тумори тя не корелира с прогнозата (Фиг. 5А до 5Е).

Прогнозата в зависимост от вътрешният подтип е анализирана при пациенти със и без пПР. При болни без пПР тя е сравнима с тази при пациенти, получаващи АХТ (тумори *луминален* тип показват по-добра прогноза в сравнение с HER-2+ или тройнонегативни тумори<sup>35</sup> (Фиг. 5А до 5Е). Все пак, при пациенти, постигнали пПР, прогнозата не е достоверно различна в зависимост от вътрешен подтип ( $p = 0.70$ ). Всъщност, преживяемостта без прогресия за болни с HER-2+ или тройнонегативни тумори е по-добра спрямо тази на пациенти с тумори *луминален В/HER2+* ( $p < 0.02$ ) (Фиг. 5Е).

Мета-анализът на *von Minckwitz et al.* е първият масов анализ, изготвен индивидуално за всеки пациент според различни варианти на пПР и тяхното прогностично значение за преживяемостта при пациенти с КГ, третирани с неoadювантна антра-



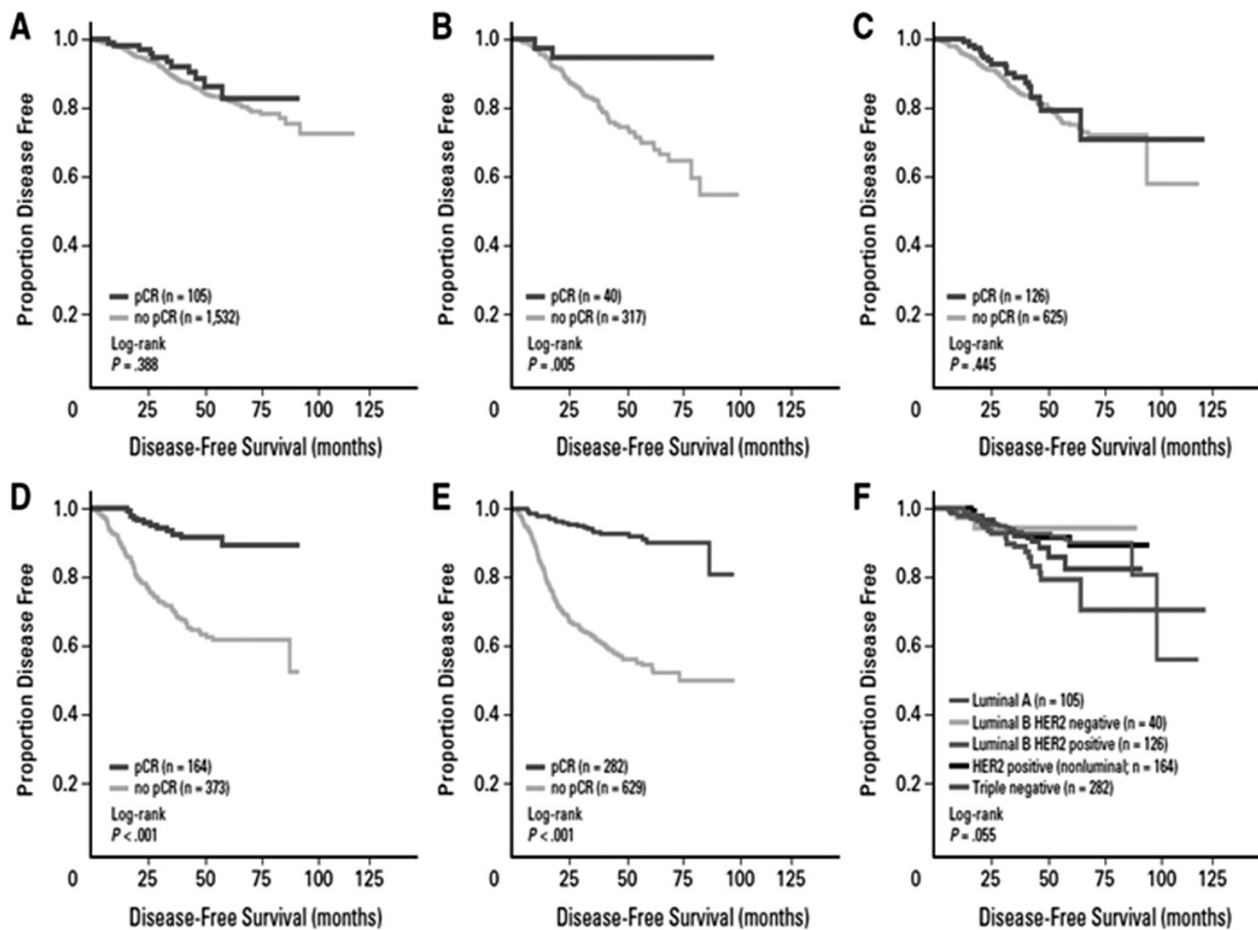
## НЕОАДУВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ



Фигура 4. Прогностично значение на различни дефиниции за пПР върху преживяемост.

циклин-таксан-базирана химиотерапия. За първи път авторите установяват, че субпопулация с малък резидуален тумор (само неинвазивен остатък, фокално инвазивна болест <5 mm или липса на инвазивен тумор в гърда, но ангажирани лимфни възли), който досега се приемаше за пПР, имат повишен риск от рецидив и смърт в сравнение с болни със стадий ypT0 ypN0. Резултатите от

мета-анализа потвърждават, че обемът на резидуалния тумор и наличието на туморна регресия предоставят полезна допълнителна прогностична информация. Показателят пПР е удобен заместителен маркер за пациенти с подтип *HER2+* (нелуминален тип), *тройнонегативен* и *луминален B/HER2-*, но не и за подтипове *луминален B/HER2+* и *луминален A*.



Фигура 5. Прогностично значение на пПР за преживяемост без болест.

## Заклучение

Неoadювантна химиотерапия при КГ заема важно място в лечението на жени с неоперабилна болест и за тези, при които цел на лечението е извършване на органосъхраняваща операция. Ранни рандомизирани проучвания установяват, че пПР се явява заместителен маркер на преживяемостта, докато по-скорошни проучвания обогатяват познанията за тази зависимост по отношение на различни молекулярни подтипове на болестта. Клиничната дейност за снижение на честотата на локални рецидиви продължава да се развива с наскоро проведени проучвания за полза от оценка на сентинелен лимфен възел след НАХТ и за значение

на нодален отговор като предиктор на лечебни резултати. Провеждат се проучвания и за оптимизиране на лъчелечението.

От изследователска гледна точка, НАХТ създава няколко важни допълнителни възможности за лекарствено развитие. Стартираха фаза II рандомизирани „скринингови“ клинични проучвания, целящи подобряване честотата на пПР при високорискови пациенти с добавяне на таргетни терапии към стандартна химиотерапия. Анализът на резултатите от тези проучвания ще осигури важна информация за лекарствена активност и биомаркерите и ще позволи идентифициране на пациенти с най-голяма вероятност за лечебен отговор. С прилагане на пПР като заместителен лечебен маркер

## НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

---

тези клинични изследвания ще допринесат за по-правилен избор на препарати за фаза III клинични проучвания и за ускорено одобрение на успешни терапии чрез използване на новите изисквания. Те ще позволят провеждане на по-малки по обем проучвания с дизайн, фокусиран върху специфични биологично-определени подгрупи пациенти за оценка на преживяемостта.

Молекулярното и генетичното профилиране на остатъчната болест след НАХТ е активно направление за изследване на потенциални таргети на резистентна болест, а проучвания с лекарства срещу тези таргети ще имат потенциал да подобрят лечебните резултати при пациенти с лоша прогноза след стандартна терапия. Фактът, че ER+ и нископролиферативни тумори се повлияват слабо от химиотерапия (ниска честота на ППР), доведе до изследвания в областта на неoadювантна ендокринна терапия, при която Ki-67 е валидиран като маркер за лечебен отговор. Следователно напредъкът, постигнат при НАХТ в стандартната и изследователската дейност, води до по-високо персонализирано поведение в лечението на КГ. Постиженията осигуряват, от една страна, възможност за редуциране на токсичността и честотата на рецидивна болест, а от друга - дават възможност за подобряване на преживяемостта.

### ЛИТЕРАТУРА

---

1. Fisher B, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-2685
2. von Minckwitz G, et al. Definition and impact of pathological complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. Results from the German neoadjuvant trials analysis. *J Clin Oncol*; 2012; 30: 1796-1804.
3. van der Hage JH, et al. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1
4. Houssami N, et al. Meta-analysis of the association of breast cancer subtype and pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2012; 48: 3342-3354
5. von Minckwitz G, et al. In vivo chemosensitivity-adapted preoperative chemotherapy in patients with early-stage breast cancer: the GEPARTRIO pilot study. *Ann Oncol* 2005; 16: 56-63
6. von Minckwitz G, et al. Clinical response after two cycles compared to HER2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res* 2008; 10: R30
7. von Minckwitz G, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2676-2685
8. von Minckwitz G, et al. Intensified neoadjuvant chemotherapy in early-responding breast cancer: phase III randomized GeparTrio study. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 552-562
9. von Minckwitz G, et al. Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III Gepar-Quattro study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2015-2023
10. Untch M, et al. PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel +/- darbepoetin alfa in primary breast cancer - results at the time of surgery. *Ann Oncol* 2011; 22: 1988-1998
11. Sanchez-Munoz A, et al. Tumour molecular subtyping according to hormone receptors and HER2 status defines different pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2008; 10: 646-653
12. Chavez-Macgregor M, et al. Pathologic complete response in breast cancer patients receiving anthracycline- and taxane-based neoadjuvant chemotherapy: evaluating the effect of race/ethnicity. *Cancer* 2010; 116: 4168-4177
13. Toi M, et al. Phase II study of preoperative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110: 531-539

14. Rodenhuis S, et al. A simple system for grading the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21: 481-487
15. Carey LA, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2329-2334
16. Straver ME, et al. Feasibility of FDG PET/CT to monitor the response of axillary lymph node metastases to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1069-1076
17. Tan MC, et al. Predictors of complete pathological response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Am J Surg* 2009; 198: 520-525
18. Bhargava R, et al. Immunohistochemical surrogate markers of breast cancer molecular classes predicts response to neoadjuvant chemotherapy: a single institutional experience with 359 cases. *Cancer* 2010; 116: 1431-1439
19. Yao L, et al. HER2 and response to anthracyclinebased neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Oncol* 2011; 22: 1326-1331
20. Nakahara H, et al. MR and US imaging for breast cancer patients who underwent conservation surgery after neoadjuvant chemotherapy: comparison of triple negative breast cancer and other intrinsic subtypes. *Breast Cancer* 2011; 18: 152-160
21. Chen SC, et al. High pathologic complete response in HER2-positive locally advanced breast cancer after primary systemic chemotherapy with weekly docetaxel and epirubicin. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 99-105
22. Chen XS, et al. Molecular subtype can predict the response and outcome of Chinese locally advanced breast cancer patients treated with preoperative therapy. *Oncol Rep* 2010; 23: 1213-1220
23. Chen XS, et al. Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline-containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 961-967
24. Chang HR, et al. Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment. *Cancer* 2010; 116: 4227-4237
25. Graeser M, et al. A marker of homologous recombination predicts pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 6159-6168
26. Goldstein NS, et al. Molecular classification system identifies invasive breast carcinoma patients who are most likely and those who are least likely to achieve a complete pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2007; 110: 1687-1696
27. Loo CE, et al. Magnetic resonance imaging response monitoring of breast cancer during neoadjuvant chemotherapy: relevance of breast cancer subtype. *J Clin Oncol* 2011; 29: 660-666
28. Kim SJ, et al. Good response to paclitaxel predicts high rates of pathologic complete response for breast cancer patients treated preoperatively with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide. *Oncol* 2009; 77: 134-139
29. Kim SI, et al. Molecular subtypes and tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Oncol* 2010; 79: 324-330
30. Julka PK, et al. A phase II study of sequential neoadjuvant gemcitabine plus doxorubicin followed by gemcitabine plus cisplatin in patients with operable breast cancer: prediction of response using molecular profiling. *Br J Cancer* 2008; 98: 1327-1335
31. Rouzier R, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5678-5685
32. Iwata H, et al. Docetaxel followed by fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide as neoadjuvant chemotherapy for patients with primary breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41: 867-875
33. Jones RL, et al. Nuclear NF-kappaB/p65 expression and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Pathol* 2011; 64: 130-135
34. Iwase S, et al. Phase II trial of preoperative chemotherapy for breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN)-02 trial. *Anticancer Res* 2011; 31: 1483-1487
35. Perou CM, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752
36. Chia SK. Don't pick the loser: lessons from the GeparQuinto trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 112-113
37. Liedtke C, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1275-1281
38. Rastogi P, et al. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol* 2008; 26: 778-785
39. von Minckwitz G, et al. Neoadjuvant chemotherapy adapted by interim response improves overall survival of primary breast cancer patients – results of the GeparTrio trial. *Cancer Res* 2011; 71 (Suppl. 24): 103s
40. Untch M, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 135-144

## НЕОАДЮВАНТНА СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ

---

41. Gianni L, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 25-32
42. Baselga J, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 633-640
43. Esserman L, et al. Pathologic complete response predicts recurrence-free survival more effectively by cancer subset: results from the I-SPY 1 Trial – CALGB 150007/150012, ACRIN 6657. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3242-3249
44. Berry DA, et al. Estrogen-receptor status and outcomes of modern chemotherapy for patients with node-positive breast cancer. *JAMA* 2006; 295: 1658-1667
45. Hayes DF, et al. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1496-1506









# ЕНДОКРИННИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ ПРИ ЛОКАЛНО РЕЦИДИВИРАЛ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

д-р Светлана Ганчева

Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ Царица Йоанна–ИСУЛ – София

## ОБЗОР

*Ендокринната терапия (ЕТ) е предпочитана терапевтична възможност при пациенти с рецидивирал или метастазирал карцином на гърда (КГ), които експресират рецептори за естроген и/или прогестерон. В практиката се използват селективният естроген-рецепторен модулатор *tamoxifen*, ароматазните инхибитори *anastrozole*, *letrozole* и *exemestane*, естроген-рецепторният антагонист *fulvestrant* и прогестините – *medroxyprogesterone acetate* и *megestrol acetate*. Секвенциалното приложение на налични хормонални препарати дава възможност за осигуряване на контрол над болестта и поддържане на добро качество на живот при минимална токсичност. Въпреки доказана ефективност към ЕТ, около 25-30% от пациентите с метастазирала болест са първично резистентни, а на практика почти всички развиват вторична резистентност, механизмите на която не са напълно установени. Решението за избор на ЕТ се определя от редица биологични, клинични и свързани с пациента фактори. Масовото използване на нестероидни ароматазни инхибитори в адювантен аспект и като първа линия при метастазирала болест оставя открит въпроса за оптимална терапевтична последователност след прогресия на фона на нестероидни ароматазни инхибитори, която до момента не е дефинирана.*

## Увод

Всяка година при над един милион жени се диагностицира карцином на гърда (КГ) и независимо от усъвършенстването на диагностичните методи, въвеждането на скринингови програми и повишената здравна култура, около 6-10% от тях са с метастазирала болест. Около 20-50% от диагностицираните в ранен стадий развиват метастази в зависимост от характеристиките на тумора и пациента.<sup>1</sup> Въпре-

ки повишените терапевтични възможности в последните години, метастазираният КГ все още е нелечима болест и основните цели на лечението в този стадий са палиация, поддържане на добро качество на живот и удължаване на преживяемостта.

## Теоретични основи на ендокринната терапия

Разкриването на хормоналната зависимост на КГ се свързва с името на *George*

*Beatson*, който през 1896 г. установява, че овариектомия при пременопаузални пациентки с метастазирала болест в някои случаи води до регресия на болестта.<sup>2</sup> През 1936 г. *Antoine Lacassagne* идентифицира естрогена като продукт на яйчниковата функция и връзката му с възникване на КГ, а през 1962 г. *Jensen* и *Jacobson* разкриват един от основните прогностични и предиктивни фактори – естрогенния рецептор (ER), който е първата молекула, повлияла в най-голяма степен лечението на КГ.<sup>3</sup>

Около 75% от КГ при постменопаузални и при 50% от пременопаузалните пациентки експресират рецептори за естроген (ER) и прогестерон (PgR) и при липса на доказана резистентност и необходимост от бърз отговор ендокринната терапия (ЕТ) трябва да бъде предпочитана терапевтична възможност.<sup>4,5</sup> Изборът на най-подходящ подход при пациенти с метастазирала болест (химиотерапия или ЕТ), както и видът на ЕТ, се определя от редица клинични, биологични и свързани с пациента фактори, представени на *Табл. 1*.

Разлика в експресията на ER, PgR, и HER-2 между първичен тумор и метастази често се докладва в литературата и се интерпретира като доказателство за промяна в биологията на КГ в хода на туморната прогресия.<sup>6</sup> В проспективно проучване върху 121 пациентки се установява разлика в

експресията на биологични фактори между първичен тумор и метастази в 37.6%, като в 16% промяната е в ER, при 40% – в PgR и при 10% – в HER-2.<sup>7</sup> Тази дисоциация се обяснява с ограничения в точност и възпроизводимост на методите за определяне на рецепторен статус и HER-2 (разлика във фиксация на проби, оцветяващи методи и т.н), вътретуморна хетерогенност и експресия на различни молекулярни маркери от различни участъци на тумора, генетични промени и промени в туморната биология в хода на прогресия.<sup>8</sup> Понастоящем се приема, че водещата роля на биологичните фактори за определяне на терапевтично поведение и вероятността за промяна на рецепторния статус и HER-2 в хода на прогресия налагат биопсия на метастатично огнище, особено в случаи на изолирани метастази.<sup>9</sup>

### Първа линия ендокринна терапия при постменопаузални пациенти

Притежавайки предимство да осигурява добро качество на живот при съчетаване на ефективност и минимална токсичност, ЕТ е един от най-важните компоненти в комплексното лечение на КГ. Естроген и ER са ключови регулатори на пролиферация, диференциация и апоптоза на епителните клетки на гърда. Стимули-

Таблица 1. Фактори за избор на ендокринна терапия при метастазирала болест.

Фактори, свързани с пациента	Клинични фактори	Биологични фактори
Възраст	Предхождащо лечение и отговор	ER-статус
Коморбидност	Преживяемост без прогресия	PgR-статус
Пърформанс статус	Развитие на болестта	Експресия на HER-2
Менопаузален статус	Туморен растеж	Пролиферативен индекс
Социално-икономически фактори	Наличие или не на симптоми, налагащи бърз контрол	
Предпочитания на пациента		

## ЕНДОКРИННИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ

рането на ER е един от основните фактори за растежа и развитието на КГ и понастоящем съществуват редица възможности за неговото блокиране.

Селективният естроген-рецепторен модулатор *tamoxifen* е конкуритивен антагонист на естрогена за връзката му с ER, повлиявайки транскрипцията на естроген-зависимите гени. Освен антагонистичен ефект, *tamoxifen* притежава и естроген-агонистичен ефект, който предотвратява костната деминерализация, намалява нивото на липиди с ниска плътност (LDL) и стимулира пролиферацията на ендометриални клетки.<sup>10</sup>

При постменопаузални пациентки, естрогените се синтезират чрез ароматизация на андростендион до естрон и на тестостерона – до естрадиол. Конверсията на адренални андрогени в естрогени се медира от ензима ароматаза, продукт на *CYP19*-гена и се осъществява в надбъбреци, подкожната мастна тъкан, мускули, черен дроб и гърда, което осигурява ниво на циркулиращи естрогени, независимо от загубата на овариална функция.

Ароматазните инхибитори редуцират плазменото естрогенно ниво чрез инхибиция или инактивация на ароматазата и за разлика от *tamoxifen* не притежават естроген-агонистичен ефект.<sup>11</sup> Наличните ароматазни инхибитори се класифицират като I, II и III генерация както в зависимост от специфичността и потентността, с която инхибират ензима ароматаза, така и в зависимост от хронологичния ред на тяхното разработване и въвеждане в клиничната практика. Допълнително ароматазните инхибитори се класифицират като тип 1 и 2 според вида на своята инхибиторна активност. Тип 1 инхибиторите, наречени *суицидни инхибитори*, са стероидни аналози на андростендион и се свързват необратимо с ароматазата. Инактивацията персис-

тира и след преустановяване на лечение, докато периферните тъкани синтезират нов ензим. Нестероидните тип 2 инхибитори се свързват обратимо с ензима ароматаза, което води до конкуритивна инхибиция. В практиката рутинно се използват представители на III генерация ароматазни инхибитори – *anastrozole*, *letrozole* и *exemestane*, които са с висока ефективност, селективност, ниска токсичност и редуцират серумното ниво на естрогена над 95%.<sup>12</sup>

Няколко фаза III клинични проучвания сравняват ефективността на трета генерация ароматазни инхибитори и *tamoxifen* при нелекувани постменопаузални пациентки с метастазирал КГ. TARGET е мултицентрично рандомизирано проучване, което е проведено в Европа и Северна Америка и сравнява *tamoxifen* с *anastrozole* като първа терапевтична линия. В провеждания в Европа TARGET само около 50% от пациентките са рецептор-позитивни, а резултатите показват еднакъв отговор към лечението в двете групи – 33 % и липса на сигнификантна разлика във време до прогресия (8.3 срещу 8.2 месеца,  $p = 0.941$ ).<sup>13</sup> В проучването, провеждано в Северна Америка, около 90% от включените пациентки са рецептор-позитивни, а приложението на *anastrozole* води до достоверна разлика в степента на клинична полза (59.1 % срещу 45.6 %,  $p = 0.0098$ ) и времето до прогресия (11.1 срещу 5.6 месеца,  $p = 0.005$ ).<sup>14</sup> В ретроспективен анализ на двете проучвания само при пациентки с позитивен рецепторен статус *anastrozole* показва по-висока ефективност по отношение на време до прогресия (10.7 срещу 6.4 месеца,  $p = 0.22$ ), но не подобрява общата преживяемост. В този анализ и двата медикамента имат добър токсикологичен профил, но по-ниска честота на вагинално кървене (1% срещу 2.5 %) и тромбоемболизъм (5.3% срещу 9.0%) е регистриран при приложение на *anastrozole*.<sup>15</sup>

Един от най-широко дискутираните в научната литература неблагоприятни странични ефекти, свързани с употребата на *tamoxifen*, е рискът от развитие на ендометриален карцином. След първото съобщение на Killackey et al. през 1985 г. различни автори докладват за неколккратно увеличаване заболяемостта от ендометриален карцином в зависимост от кумулативната доза на приетия *tamoxifen*.<sup>16-18</sup> Други автори доказват, че употребата на *tamoxifen* не повишава риска от развитие на ендометриален карцином.<sup>19, 20</sup> Противоречиви са също клиноморфологичните характеристики и прогнозата на карцином, развил се у пациентки, приемащи *tamoxifen*. В ретроспективно проучване на Magriples et al. тези карциноми са с по-висока степен на диференциация (G) в сравнение с карциномите на нелекувани с *tamoxifen* пациентки.<sup>21</sup> Екипът на van Leeuwen установява, че малигнените лезии на ендометриума, развили се след употребата на *tamoxifen* за две и повече години, по-често са малигнени смесени Мюлерови тумори или саркоми в стадий III или IV, p53-позитивни и ER-негативни.<sup>22</sup> Barakat et al., обаче, не откриват неблагоприятни хистологични белези при *tamoxifen*-асоцираните ендометриални карциноми.<sup>23</sup> В ретроспективно проучване, осъществено в България, са анализирани кюретажни и материали от хистеректомия, изследвани по повод генитално кървене от пациентки с КГ, лекувани с обичайната доза от 20 mg *tamoxifen* дневно за различен период от време; установява се, че най-често хистологично се диагностицира ендометриален полип.<sup>24, 25</sup> Откриват се 17 случая на ендометриален карцином – 14 ендометриоидни (G1-2, FIGO stage IA-IIA), един смесен аденокарцином (ендометриоиден G2 и светлоклетъчен G3, FIGO stage IB) и два малигнени смесени Мюлерови тумори (карциносаркоми).<sup>25</sup> Имунопозитивност за

p53 се установява само в светлоклетъчната компонента на смесения аденокарцином и в двете компоненти (карциномна и саркомна) на карциносаркомите.<sup>25, 26</sup> Резултатите от това проучване подкрепят съществуващия днес консенсус, че през първите пет години от лечението с *tamoxifen* ползата от него за намаляване рецидивите и смъртността от КГ надхвърлят риска от развитие на ендометриален карцином, който може да се класифицира като тип I по Бохман – предимно ендометриоиден, с ниска степен на малигненост, в ранен клиничен стадий, респективно – с добра прогноза и лечим оперативно, ако бъде открит навреме.

Едно фаза III рандомизирано клинично проучване сравнява *letrozole* с *tamoxifen* като първа линия на лечение при 916 постменопаузални пациентки с авансирал КГ, с позитивна или неизвестна експресия на ER и PgR, при разрешено прекръстосване на рамена в случай на прогресия. *Letrozole* осигурява сигнификантно по-високи отговор към лечение (32% срещу 21%,  $p < 0.001$ ), степен на клинична полза (50% срещу 38%,  $p = 0.001$ ), време до прогресия (9.4 срещу 6.0 месеца,  $p < 0.001$ ) и обща преживяемост за първа и втора година.<sup>27</sup>

Аналогични са резултатите за приложение на нестероидния ароматазен инхибитор *exemestane* като първа линия на лечение. Във фаза III клинично проучване 371 постменопаузални пациентки с метастазирал КГ и позитивен или неизвестен рецепторен статус са рандомизирани да получат *exemestane* или *tamoxifen*. След 29 месеца период на проследяване отговорът към лечение (43 срещу 31%,  $p = 0.005$ ) и преживяемост без прогресия (9.9 срещу 5.8 месеца,  $p = 0.121$ ) са достоверно по-високи при лечение с *exemestane*, но липсва разлика в обща преживяемост.<sup>28</sup>

В мета-анализ на 9 рандомизирани клинични проучвания се докладва статис-

## ЕНДОКРИННИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ

тически значимо удължаване на обща преживяемост в полза на III генерация ароматазни инхибитори, приложени като първа линия спрямо *tamoxifen* (11% RH, 95% CI 1-19%;  $p = 0.03$ ).<sup>29</sup> Ароматазните инхибитори превъзхождат *tamoxifen* по отношение на редица показатели за ефективност, което ги утвърди като стандартна първа линия на лечение при рецептор-позитивни постменопаузални пациентки с метастазирал КГ. Към момента липсват доказателства за предимство на конкретен ароматазен инхибитор пред останалите.

Прогестините (*medroxyprogesterone acetate* и *megestrol acetate*) инхибират хипофизарната функция, снижавайки продукцията на лутеинизиращ хормон и естроген и са едни от първите хормонални препарати, използвани в лечението на КГ. В редица клинични проучвания прогестините показват ефективност, сравнима с тази на *tamoxifen*, по отношение на отговор към лечение и обща преживяемост, но имат по-неблагоприятен токсикологичен профил в стандартна дозировка, поради което сега се използват като по-късни терапевтични линии.<sup>30</sup>

Естроген-рецепторният антагонист *fulvestrant* компетитивно инхибира свързването на естрадиол с ER със сигнификантно по-висок афинитет в сравнение с *tamoxifen*.<sup>31</sup> *Fulvestrant*-естроген-рецепторният комплекс е нестабилен, което води до бързо разрушаване на ER-протеин и пълно блокиране на сигналния път на рецептора.<sup>32</sup> Ефективността на *fulvestrant* в доза 250 mg/месечно, приложен като първа линия на лечение при постменопаузални пациенти с метастазирал КГ, е сравнена с тази на *tamoxifen* във фаза III рандомизирано проучване. След 14.5-месечно проследяване липсва статистически значима разлика във време до прогресия между *fulvestrant* и *tamoxifen* (6.8 срещу 8.3 месеца,  $p = 0.088$ ).

Степента на обективен отговор също е сравнима между двете терапевтични групи (31.6% срещу 33.9%).<sup>33</sup> След първоначално одобрение на ниската доза резултатите от редица клинични проучвания дават основание да се предположи, че по-висока доза *fulvestrant* би могла да доведе до по-висока противотуморна активност. Деградацията на ER е дозо-зависим процес, а по-висока степен на деградация предполага по-висока ефективност.<sup>34</sup> Във фаза II рандомизирано проучване (FIRST) *fulvestrant* (доза 500 mg в ден 0, 14 и 28, с последващи апликации веднъж месечно) е сравнен с *anastrozole* при 205 нелекувани пациентки с авансирал КГ и позитивен рецепторен статус. Средното време до прогресия е сигнификантно по-дълго при лекувани с *fulvestrant* (23.4 срещу 13.1 месеца; HR 0.66, 95% CI 0.47-0.92;  $p = 0.01$ ), като две години без прогресия са 50% от пациентките в това рамо.<sup>35</sup> Резултатите от това проучване показват по-висока ефективност за *fulvestrant* спрямо *anastrozole* при нелекувани пациентки и поставят въпрос за оптимално използване на *fulvestrant* при авансирал рецептор-позитивен КГ.

### Втора линия ендокринна терапия при постменопаузални пациенти

В резултат на усъвършенстване на лечението на КГ и утвърден стандарт в адювантна ендокринна терапия все повече жени получават ароматазни инхибитори и/или *tamoxifen* в адювантен аспект, което повлиява в значителна степен подхода при метастазирала болест. Ароматазни инхибитори III генерация първоначално са изследвани като втора линия на лечение в сравнение с *megestrol acetate*. Резултати от клинични проучвания показват, че ароматазните инхибитори превъзхождат *megestrol acetate* по отношение на време до прогресия и

обща преживяемост, което ги утвърди като стандартна втора линия след прогресия на фона на *tamoxifen*.<sup>36,37</sup> В тези случаи *letrozole*, *anastrozole* и *exemestane* осигуряват еднакви време до прогресия и обща преживяемост при постменопаузални пациентки с авансирал КГ.<sup>38,39</sup>

Липсата на кръстосана резистентност между нестероидни и стероидни ароматазни инхибитори се потвърждава в резултати от няколко клинични проучвания, които показват ефект от приложение на *exemestane* след предхождащо лечение с нестероидни ароматазни инхибитори.<sup>40</sup> Въпреки че отговорът към втора линия ароматазни инхибитори не е висок (0-26%), клинична полза се наблюдава при 20-62 % от пациентите, което е независимо от вида на терапевтична последователност (приложение на стероидни след нестероидни ароматазни инхибитори и обратно). По правило след прогресия на нестероидни ароматазни инхибитори се очаква ефект от приложение на стероидни ароматазни инхибитори и обратно.<sup>41</sup> Две фаза III рандомизирани клинични проучвания сравняват ефективност на *fulvestrant* 250 mg месечно спрямо *anastrozole* при 851 постменопаузални пациентки, прогресирали на фона на предхождаща ендокринна терапия, предимно с *tamoxifen*. Степента на клинична полза и времето до прогресия са напълно сравними между двете рамена, което потвърждава не по-малка ефективност на *fulvestrant* в сравнение с *anastrozole*.<sup>42,43</sup> Клинично проучване EFECT сравнява *fulvestrant* (доза 250 mg в ден 1 и 14, и веднъж месечно) с *exemestane* при 693 постменопаузални рецептор-позитивни пациентки, прогресирали на лечение с нестероидни ароматазни инхибитори. Липсва статистически значима разлика във време до прогресия (3.7 месеца) между двете терапевтични рамена.<sup>44</sup>

В клинично проучване CONFIRM (Comparison of Faslodex in Recurrent or

Metastatic Breast Cancer) са сравнени два режима на приложение на *fulvestrant*: 250 mg месечно и 500 mg в ден 1, 14 и 28, с последваща месечна апликация на 500 mg при 736 постменопаузални пациентки, прогресирали на първа линия ендокринна терапия с антиестроген или ароматазни инхибитори. *Fulvestrant* 500 mg удължава статистически значимо преживяемостта без прогресия, редуцирайки риска от смърт с 20% (6.5 срещу 5.5 месеца,  $p = 0.004$ ). Обективният отговор и степента на клинична полза са сравними между двете рамена.<sup>45</sup> Резултати от ретроспективен анализ показват, че след прогресия на фона на *fulvestrant*, ендокринната чувствителност към ароматазни инхибитори се запазва.<sup>46</sup>

Очакваното време до прогресия след първа линия ендокринна терапия е около 10-11 месеца и около 3-6 месеца след втора линия. Оптималната терапевтична последователност след прогресия на фона на лечение с ароматазни инхибитори не е определена и възможните алтернативи включват приложение на *tamoxifen*, ароматазни инхибитори, *fulvestrant* и прогестини.<sup>9</sup>

## Ендокринна терапия при пременопаузални пациенти

При пременопаузални пациентки с рецидивирал и метастазирал КГ, които са подходящи за ендокринна терапия, комбинацията на LHRH-агонист и антиестроген е предпочитан терапевтичен подход.<sup>5</sup> Метаанализ на четири рандомизирани клинични проучвания показва, че след 6.8-годишно проследяване комбинираният режим осигурява статистически значимо удължаване на преживяемост без прогресия ( $p = 0.0003$ , HR = 0.70) и обща преживяемост ( $p = 0.02$ , HR = 0.78). Въпреки това, самостоятелното приложение на антиестроген остава валидна терапевтична алтернатива в зависимост

## ЕНДОКРИННИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ

от предпочитанията на пациента и съпътстващата коморбидност.<sup>47</sup> Основната част от пременопаузалните пациентки са получавали *tamoxifen* в адювантен аспект, което поставя въпрос за вид на ендокринната терапия при наличие на доказана резистентност към *tamoxifen*. Основната продукция на естроген при тези пациентки се осъществява в яйчници, а поради механизма си на действие ароматазните инхибитори, приложени самостоятелно, не могат да осъществят адекватна естрогенна супресия и потенциално могат да стимулират яйчниковата продукция чрез увеличаване на секрецията на гонадотропини.<sup>48</sup>

Липсват достатъчно доказателства за използване на ароматазни инхибитори в комбинация с LHRH-агонист при пременопаузални пациентки. В няколко фаза II нерандомизирани проучвания с малък брой пациенти комбинацията на *anastrozole* с LHRH-агонист като първа линия води до отговор към лечение в 35-55% и време до прогресия – 8.3-13 месеца.<sup>49-51</sup> Във фаза II проспективно проучване е сравнена ефективност на комбинация *letrozole* и *goserelin* при 35 пременопаузални пациентки срещу *letrozole*, приложен при 38 постменопаузални пациенти с метастазирал КГ като първа линия на лечение. Резултатите са сравними между двете групи по отношение на степен на клинична полза – 77% срещу 74% и време до прогресия – 9.5 срещу 8.9 месеца.<sup>52</sup> Във фаза II проучване *anastrozole* в комбинация с LHRH-агонист е приложен като втора терапевтична линия при 37 пременопаузални пациентки, прогресирали на лечение с LHRH-агонист и *tamoxifen*. Общият отговор към лечението е 18.9%, степента на клинична полза – 62.2%, а времето до прогресия – 7.2 месеца.<sup>53</sup>

В едно обсервационно проучване *fulvestrant* в доза 250 mg и *goserelin* са прилагани при 26 пациентки с метастазирал КГ

като първа до четвърта линия на лечение. С *tamoxifen* са лекувани 81% от пациентките, 69% са получавали ароматазни инхибитори и *goserelin*, като по-голяма част (69%) са с висцерални метастази. При тази претретирана група се отчита степен на клинична полза – 58%, време до прогресия – 6 месеца и обща преживяемост – 32 месеца.<sup>54</sup>

Въпреки липса на категорични доказателства от фаза III рандомизирани клинични проучвания, се приема, че поведението при пременопаузални пациентки с метастазирал КГ и резистентност към *tamoxifen* следва поведението при постменопаузални пациентки: ароматазни инхибитори и ER-антагонисти, задължително в комбинация с LHRH-агонист или прогестини.<sup>5</sup>

### Ендокринна терапия при свръхекспресия на HER-2

Свръхекспресия на HER-2 се регистрира в около 15-25% от пациентите с КГ, а около 50% от тях са с позитивен рецепторен статус. В няколко клинични проучвания е доказана полза от комбинация на ароматазни инхибитори с таргетиращи HER-2-моноклонални антитела (*trastuzumab*) или тирозинкиназни инхибитори (*lapatinib*). Във фаза III рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване TAnDEM (Trastuzumab in Dual HER2 ER-positive Metastatic breast cancer) 208 постменопаузални пациентки с позитивен рецепторен статус и свръхекспресия на HER-2 са рандомизирани да получат *anastrozole*, самостоятелно или в комбинация с *trastuzumab*, до прогресия на болестта. Комбинацията на *anastrozole* с *trastuzumab* е със сигнификантно по-висока ефективност по отношение на отговор към лечение (20% срещу 7%,  $p = 0.018$ ) и преживяемост без прогресия (4.8 срещу 2.4 месеца;  $p = 0.0016$ ). Липсва достоверна разлика в общата преживяемост (28.5 сре-

щу 23.9 месеца,  $p = 0.325$ ), но трябва да се има предвид разрешеното прекръстосване на рамена и фактът, че 70% от пациентите, получавали само *anastrozole*, след прогресия са лекувани с комбиниран режим.<sup>55</sup> Рандомизираното проучване eLECTRA (Study of the Efficacy and Safety of Letrozole Combined With Trastuzumab in Patients With Metastatic Breast Cancer) сравнява ефективността на *letrozole* спрямо комбинация с *trastuzumab* при 57 пациентки. Времето до прогресия е 3.3 месеца при *letrozole* спрямо 14.1 месеца при комбиниран режим (HR = 0.67;  $p = 0.23$ ).<sup>56</sup> Подобни резултати са получени за комбинация на *lapatinib* с *letrozole* в сравнение с *letrozole* като първа линия на лечение при 1286 рецептор-позитивни пациентки с метастазирал КГ. При 219 свръхекспресиращи HER-2 пациентки добавяне на *lapatinib* към *letrozole* сигнификантно удължава преживяемост без прогресия (8.2 срещу 3.0 месеца;  $p = 0.019$ ), но не повлиява обща преживяемост (33.3 срещу 32.3 месеца;  $p = 0.113$ ).<sup>57</sup>

Комбинацията на ароматазни инхибитори и таргетна терапия е утвърден подход при хормон-рецептор- и HER-2-позитивни болни с метастазирал КГ и дава възможност за отлагане на химиотерапия при пациенти, които са подходящи за това. Към момента липсват рандомизирани проучвания, които да сравняват комбиниран режим със самостоятелно приложение на таргетна терапия, както и проучвания, които сравняват ефективност на таргетна терапия, комбинирана с ЕТ, спрямо комбинация с химиотерапия.

### Ендокринна резистентност

Въпреки доказана ефективност на ЕТ, около 30% от пациентките с метастазирала болест са с първична резистентност, т.е. развиват рецидив през първите две години от адювантното си лечение или прогресия до шест месеца от началото на ЕТ за метастазирала болест. Освен това, част от па-

циентите, инициално чувствителни към ЕТ, придобиват резистентност, която се дефинира с прогресия след повече от 6 месеца от започването на лечение.<sup>58</sup>

Хормоналната резистентност е мулти-факторен процес с редица потенциални механизми като:

- (i) неефективна инхибиция на ароматазата;
- (ii) алтернативни източници на естрогени;
- (iii) промяна в експресия или функция на ER;
- (iv) лиганд-независима активация на ER-сигнален път;
- (v) повишена клетъчна преживяемост и пролиферация на хормонално-нечувствителни клетъчни линии.<sup>59</sup>

Един от доказаните участници в механизмите на резистентност към ЕТ е свръх-активация на клетъчния сигнален път PI3K/АКТ и неговата връзка с ER: mTORC1, наречен киназа S6, активираща домейн 1 на ER, който е отговорен за лиганд-независимата рецепторна активация. Пероралният тирозин-киназен инхибитор *everolimus* инхибира mTOR чрез алостерично свързване именно с mTORC1 субстрата. Съществуват достатъчно предклинични и клинични доказателства, че инхибиране на PI3K/АКТ/mTOR на фона на естрогенна супресия може да възстанови хормоналната чувствителност.<sup>60</sup> Във фаза II клинично проучване TAMRAD (Tamoxifen Plus Everolimus) добавяне на *everolimus* към *tamoxifen* при пациентки, прогресирали след приложение на нестероидни ароматазни инхибитори, сигнификантно удължава времето до прогресия (4.5 срещу 8.6 месеца; HR 0.54; 95% CI 0.36-0.81) и общата преживяемост (HR = 0.45; 95% CI 0.24-0.81,  $p = 0.007$ ), редуцирайки риска от смърт с 55%. По-значима полза от комбинация на *tamoxifen* с *everolimus*



## ЕНДОКРИННИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ

---

имат пациенти с вторична хормонална резистентност, при които рискът от прогресия се редуцира с 54% (HR = 0.46; 95% CI 0.26-0.83).<sup>61</sup>

Резултати от фаза III клинично проучване BOLERO-2 (Breast Cancer Trials of Oral Everolimus-2) осигуриха място на комбинацията *exemestane* и *everolimus* в ендокринната последователност. В проучването са включени 724 рецептор-позитивни, HER-2-негативни жени с метастазирал КГ, прогресирали на лечение с нестероидни ароматазни инхибитори, рандомизирани 2:1 да получат *exemestane* и *everolimus* или само *exemestane*. Комбинираният режим удължава сигнификантно преживяемостта без прогресия – 10.6 срещу 4.1 месеца (HR 0.36; 95% CI 0.27-0.47;  $p < 0.001$ ), редуцирайки риска от прогресия с 57%. Ползата от добавянето на *everolimus* е независима от вида на дисеминация. Токсикологичният профил на комбинацията е представен предимно от профила на токсичност на *everolimus*: стоматит, астения, диария, кашлица и хипергликемия.<sup>62</sup> Резултатите от проучването доведоха до одобрението на комбинацията *exemestane* и *everolimus* за лечение на постменопаузални пациентки с метастазирал КГ, позитивен рецепторен статус и негативна HER-2-експресия, прогресирали на терапия с нестероидни ароматазни инхибитори.

Допълнителен генетичен анализ показва, че пациенти с повече от две алтерации на *PIK3CA*-, *PTEN*-, *CCND1*- и *FGFR1*-гени имат по-ниска полза от инхибиране на mTOR.<sup>63</sup> През тази година бяха докладвани предварителни резултати от фаза III рандомизирано, плацебо контролирано проучване HORIZON за приложението на *letrozole* и *temsirolimus* спрямо *letrozole* и плацебо, като първа линия на лечение при постменопаузални пациенти с метастазирал и локалноавансирал КГ. Като цяло, резултатите са негативни: добавяне на *temsirolimus* към

*letrozole* не повлиява преживяемостта без прогресия при нелекувани с ароматазни инхибитори пациенти (средно 9 месеца; HR 0.90; 95% CI 0.76-1.07;  $p = 0.25$ ). Експлораторен субгрупов анализ показва значителна полза за преживяемост без прогресия при пациенти  $\leq 65$  години (9.0 срещу 5.6 месеца; HR = 0.75, 95% CI 0.60-0.93;  $p = 0.009$ ).<sup>64</sup>

Резултатите от тези клинични проучвания показват, че инхибиране на mTOR може да преодолее вторичната ендокринна резистентност, но все още не е ясна ролята и мястото на тази стратегия при пациенти с първична ендокринна резистентност.

### Заклучение

Лечението при рецептор-позитивен авансирал и метастазирал КГ е палиативно и водеща цел в този аспект е контрол над болестта при поддържане на добро качество на живот. За постигането на тази цел са необходими допълнителни клинични проучвания със следните цели: (i) да определят най-ефективна последователност на наличните хормонални препарати и възможности за техни комбинации, (ii) да разкрият механизмите на ендокринна резистентност и да идентифицират начини за нейното преодоляване, (iii) да определят предиктивни биомаркери за отговор към лечение и да позволят избор на най-подходящ индивидуален подход към всеки пациент.

### ЛИТЕРАТУРА

---

1. Lu J, et al. Breast cancer metastasis: challenges and opportunities. *Cancer Res* 2009; 69: 4951-4953
2. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104-107
3. Jensen E, Jacobson H. Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent Prog Horm Res* 1962; 18: 387-414
4. Rugo HS, et al. The breast cancer continuum in hormone-receptor-positive BC in

- postmenopausal women: evolving management options focusing on aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 2008; 19: 16-27
5. Cardoso F, et al. 1<sup>st</sup> International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC1). *Breast* 2012; 21: 242-252
  6. Pusztai L, et al. Estrogen and HER-2 receptor discordance between primary breast cancer and metastasis. *Oncol* 2010; 15: 1164-1168
  7. Amir E, et al. Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 20: 587-592
  8. Macfarlane R, et al. Molecular alteration between the primary breast cancer the subsequent locoregional/ metastatic tumor. *Oncol* 2012; 17: 172-178
  9. Cardoso F, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5 ): v15-19
  10. Riggs BL and LC Hartmann. Selective estrogen-receptor modulators – mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348 (7): 618-629
  11. Santen RJ, et al. Use of aromatase inhibitors in breast carcinoma. *Endocrine-Related Cancer* 1999; 6: 75-92
  12. Goss PE, et al. Aromatase inhibitors in the treatment and prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 881-89
  13. Bonnetterre J, et al. Anastrozol versus Tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3748-3757
  14. Nabholz JM, et al. Anastrozol is superior to Tamoxifen as first line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicentre randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3758-3767
  15. Nabholz JM, et al. Anastrozol versus Tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: survival analysis and updated safety results. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1684-168
  16. Killackey MA, et al. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 237-238
  17. van Leeuwen FE, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 448-452
  18. Fisher B, et al. Endometrial cancer in tamoxifen treated breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 527-537
  19. Cuenca RE, et al. Endometrial carcinoma associated with breast carcinoma. Low incidence with tamoxifen use. *Cancer* 1996; 77: 2058-2063
  20. Katase K, et al. The incidence of subsequent endometrial carcinoma with tamoxifen use in patients with primary breast carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 1698-1703
  21. Magriples U, et al. High-grade endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 485-490
  22. Bergman L, et al. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Lancet* 2000; 356: 881-887
  23. Barakat RR, et al. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histological features. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 164-168
  24. Иванова В, и съавт. Патология на ендометриума при лечение с Тамохифен (Nolvadex) по повод карцином на млечната жлеза. *Акушерство и гинекология* 2003; 42 (5): 3-8
  25. Иванова В, и съавт. Ендометриален карцином при пациентки с карцином на гърдата, лекувани с Тамохифен. *Списание на Българското онкологично дружество* 2012; 3: 60-64
  26. Ivanova V, et al. Endometrial carcinoma in Tamoxifen – treated breast cancer patients: histological and immunohistochemical investigation. *Clin Appl Immunol* 2002; 1: 42-46
  27. Mauridsen H, et al. Phase III study of Letrosol versus tamoxifen as first line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrosol Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2101-2109
  28. Paridaens RJ, et al. Phase III study comparing exemestane with tamoxifen as first –line therapy of metastatic breast cancer in postmenopausal women: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4883-4890
  29. Mauri D, et al. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (18): 1285-1291
  30. Espie M, et al. Megestrol acetate in advanced breast carcinoma. *Oncol* 1995; 51: 8-12
  31. Wakeling AE, Bowler J. Steroidal pure antioestrogens. *J Endocrinol* 1987; 112: R7-R12

## ЕНДОКРИННИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ

---

32. Wardley AM. Fulvestrant: a review of its development, pre-clinical and clinical data. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 305-309
33. Howell A, et al. Comparison of Fulvestrant versus Tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: A multinational, double-blind, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22 (9): 1605-1613
34. Robertson J. Fulvestrant (Faslodex) – How to make a good drug better. *The Oncologist* 2007; 12: 774-784
35. Robertson JFR, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: follow-up analysis from the randomized 'FIRST' study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136: 503-511
36. Buzdar AU, et al. Anastrozole versus megestrol acetate in the treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma: results of a survival update based on a combined analysis of data from two mature phase III trials. Arimidex Study Group. *Cancer* 1998; 83: 1142-1152
37. Kaufmann M, et al. Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomised trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1399-1411
38. Rose C, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. Comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2318-2327
39. Campos SM, et al. A comparative study of exemestane versus anastrozole in patients with postmenopausal breast cancer with visceral metastases. *Clin Breast Cancer* 2009; 9: 39-44
40. Lonning PE. Lack of complete cross-resistance between different aromatase inhibitors; a real finding in search for an explanation? *Eur J Cancer* 2009; 45: 527-535
41. Bertelli G, et al. Sequential treatment with exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer. *Oncol* 2005; 69: 471-477
42. Howell A, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3396-3403
43. Osborne CK, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3386-3395
44. Chia S, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1664-1670
45. Di Leo A, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4594-4600
46. Vergote I, et al. Postmenopausal women who progress on fulvestrant ('Faslodex') remain sensitive to further endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79: 207-211
47. Klijn JM, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: A meta-analysis of four randomised trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 343-353
48. Dowsett M, Haynes BP. Hormonal effects of aromatase inhibitors: focus on premenopausal effects and interaction with tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 255-263
49. Cheung KL, et al. Suppression of ovarian function in combination with an aromatase inhibitor as treatment for advanced breast cancer in premenopausal women. *Eur J Cancer* 2010; 46 (16): 2936-2942
50. Carlson RW, et al. Phase II trial of anastrozole plus goserelin in the treatment of hormone receptor-positive, metastatic carcinoma of the breast in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2010; 28 (25): 3917-3921
51. Roche H, et al. Anastrozole and goserelin combination as first treatment for premenopausal receptor positive advanced or metastatic breast cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl. 15): Abstr 1079
52. Park IH, et al. Phase II parallel group study showing comparable efficacy between premenopausal metastatic breast cancer patients treated with letrozole plus goserelin and postmenopausal patients treated with letrozole alone as first-line hormone therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28 (16): 2705-2711
53. Nishimura R, et al. A multicenter phase II trial of the LH-RH analogue and an aromatase inhibitor combination in premenopausal patients with advanced or recurrent breast cancer refractory to an LH-RH analogue with tamoxifen: JMTO BC08-01. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl.): Abstr 588

- 
54. Bartsch R, et al. Ovarian function suppression and fulvestrant as endocrine therapy in premenopausal women with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48 (13): 1932-1938
  55. Kaufman B, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5529-5537
  56. Huober J, et al. Higher efficacy of letrozole in combination with trastuzumab compared to letrozole monotherapy as first-line treatment in patients with HER2-positive, hormone-receptor-positive metastatic breast cancer – results of the eLEcTRA trial. *Breast* 2012; 21: 27-33
  57. Johnston S, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5538-5546
  58. Bedard PL, et al. Overcoming endocrine resistance in breast cancer: are signal transduction inhibitors the answer? *Breast Cancer Res Treat* 2008; 108: 307-317
  59. Miller W, et al. Understanding the mechanisms of aromatase inhibitor resistance. *Breast Cancer Res* 2012; 14(1): 201
  60. Baselga J., et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 520-529
  61. Bachelot T, et al. Randomized phase II trial of Everolimus in combination with Tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2718-2724
  62. Beaver JA, et al. The BOLERO-2 trial: the addition of everolimus to exemestane in the treatment of postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Future Oncol* 2012; 8 (6): 651-657
  63. Hortobagyi GN, et al. Correlation of molecular alterations with efficacy of everolimus in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from BOLERO-2. 2013 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA509. Presented June 3, 2013
  64. Wolff AC, et al. Randomized phase III placebo-controlled trial of letrozole plus oral temsirolimus as first-line endocrine therapy in postmenopausal women with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (2): 195-202





# ТЕРАПЕВТИЧНИ АЛГОРИТМИ ЗА КОНТРОЛ НА HER-2-ПОЗИТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*проф. д-р Галина Куртева, дм\*<sup>1</sup>*

*д-р Ася Консулова\*<sup>2</sup>*

*д-р Ирина Трифонова\*<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Клиника по химиотерапия, СБАЛО – София

<sup>2</sup>Клиника по медицинска онкология, УМБАЛ Света Марина – Варна

## ОБЗОР

*Статията дискутира ролята на рецептора на HER-2 и неговата свръхекспресия при карцином на гърда (КГ). Обсъждат се механизмите за блокиране на сигналния път и тяхното място при лечение на ранен и напреднал КГ, както и оптималната продължителност на провежданото лечение. Дискутира се възможността за промяна в HER-2-статуса при прогресия на болестта и необходимостта от извършване на повторна оценка на метастатично огнище с оглед адекватно последващо лечение. Описан е и алгоритъм за провеждане на анти-HER-2-лечение и възможните терапевтични комбинации с други анти-HER-2-агенти, химиотерапия или ендокринна терапия.*

## Увод

Рецепторът на човешкия епидермален растежен фактор 2, известен още като HER-2 (neu, c-erbB 2) рецептор, има ключова роля при пациенти с карцином на гърда (КГ). Неговото определяне е от изключителна важност, тъй като популацията на пациенти със свръхекспресия на HER-2 е значима: новодиагностицирани пациенти за 2008 г. с КГ са почти 1.5 милиона само в САЩ и Европа, а 20-30% от тях са с HER-2-генна амплификация или свръхекспресия.<sup>1</sup> Известен факт е, че болни с КГ, свръхекспресиращ HER-2, имат по-лоша прогноза спрямо пациентите с HER-2-негативна болест.<sup>2</sup>

Физиологичното значение на HER-2-сигналния път е свързано с регулация на

клетъчния цикъл, докато свръхекспресия на HER-2 при КГ определя агресивен растеж.<sup>3</sup> През последната декада редица моноклонални антитела бяха разрешени от Food and Drug Administration (FDA) за лечение на различни тумори. Една от първите регистрирани молекули бе *trastuzumab* (*Herceptin*, Genentech Inc., CA) за лечение на HER-2-амплифициран КГ. До момента над 420 000 болни са лекувани с *trastuzumab*.

## HER-2-сигнален път и свръхекспресия

Семейството на рецепторите за човешки епидермален растежен фактор се състои от четири трансмембранни тирозин-кинази

\* Автори с еднакъв принос за публикацията.

рецептори, наричани за краткост HER-1 (известен и само като EGFR), HER-2, HER-3 и HER-4. Тези рецептори участват в регулация на клетъчния растеж и оцеляване. Всеки от тях се състои от екстрацелуларен свързващ домейн, трансмембранна част (с изключение на HER-3) и вътрецелуларен домейн, който притежава тирозин-киназна активност. Димеризацията на тези рецептори (хетеро- или хомодимеризация) е есенциална за сигналната активност към ядрото и обикновено се индуцира от свързване с лиганд. За разлика от останалите три рецептора, екстрацелуларният домейн на HER-2 може да придобие фиксирана конформация, приличаща на тази след свързване с лиганд, която да му позволи да димеризира и без свързване. Свърхекспресия или мутация също могат да доведат до димеризация с последваща активация на предаването на сигнали.<sup>4-6</sup>

### Механизъм на действие на *trastuzumab*

*Trastuzumab* е създаден преди повече от 20 години и по структура представлява моноклонално антитяло, което се свързва с екстрацелуларния домейн на HER-2-рецептора. В резултат на блокиране на рецептора се наблюдава антитяло-свързана клетъчно-медирана цитотоксичност и постоянна инхибиция на медираните от рецептора сигнални пътища<sup>4</sup>, водещи до арест на клетъчния цикъл, редукция на тумор-индуцирана ангиогенеза, както и до увеличаване на индуцираните от химиотерапия и лъчелечение ДНК-увреждания.<sup>5</sup> *Trastuzumab* предизвиква рецепторна ендоцитоза, доказвайки, че механизмите на обратна регулация не са определящи за противотуморна ефективност.<sup>6</sup> *Trastuzumab* таргетира HER-2-свърхекспресирани клетъчни линии, като приложението му е с доказан синергизъм с редица цитостатични агенти в предклинични<sup>7</sup> и клинични модели.<sup>8-11</sup>

### Лечение на метастатична болест с *trastuzumab*

Във фаза II клинични изпитвания *trastuzumab* е доказал ефективност като монотерапия за първа и последваща линия на лечение.<sup>8</sup> Във фаза III клинични изпитвания комбинирано приложение на *trastuzumab* с химиотерапия (антрациклин и *cyclophosphamide* или *paclitaxel*, в зависимост от предхождащо лечение), като първа линия лечение, значително удължава времето до прогресия и общата преживяемост в сравнение със самостоятелно цитостатично лечение.<sup>9</sup> Приложение на *trastuzumab* като първа линия промени съдбата на тези болни и данните от медицината, базирана на доказателства, показват, че рискът от смърт се редуцира с 44%.<sup>10</sup>

*Trastuzumab* е изследван широко в различни цитостатични комбинации, както включващи таксани, така и в комбинация с *gemcitabine* и *vinorelbine*.<sup>11,12</sup> Тройната комбинация *trastuzumab*, таксан и платина, известна като TCH, показва клиничен отговор в 52% до 81%.<sup>13</sup> В клинично изпитване BCIRG 007 обаче не се доказва статистическа разлика в преживяемостта при болни, лекувани с *trastuzumab* и *docetaxel* със или без *carboplatin*.<sup>14</sup>

Кръстосване на сигналните пътища на естроген и HER-2 обяснява рационалността на тази комбинация. Клиничната полза на комбинация *letrozole* и *trastuzumab* е при 52% от болните; добавянето на *anastrozole* към *trastuzumab* подобрява прогнозата при 42.7% в сравнение със самостоятелно приложение на *anastrozole*.<sup>15</sup>

Противотуморната активност и синергизъм с други видове системно лечение обясняват рационалността на приложение на *trastuzumab* и след прогресия.<sup>16</sup> Предклинични изследвания доказват необходимост от продължаваща туморна инхиби-



## КОНТРОЛ НА HER-2-ПОЗИТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

ция, като спирането на *trastuzumab* води до рязка туморна прогресия.<sup>17</sup> В един ретроспективен анализ болни, провели лечение с *trastuzumab* на фона на продължаващи цитостатични режими, отговарят на лечение на втора, трета и четвърта линии съответно в 51%, 43% и 35%, като средната обща преживяемост достига 20 месеца.<sup>18</sup>

Три клинични проучвания изучават тази индикация: GBG-26 (MO17038; *capecitabine* и *trastuzumab*), THOR (ML18741; химиотерапия, *trastuzumab*) и PANDORA (ML19944; химиотерапия, *trastuzumab*). Резултатът от GBG-26 демонстрира, че добавянето на *trastuzumab* към *capecitabine* достоверно подобрява отговора на лечение и времето до прогресия.

### Лечение на ранен карцином на гърда с *trastuzumab*

Ползите от лечение в метастатичен стадий определят и рационалност за търсене на ефективност в ранни стадии. Четири големи клинични проучвания при пациентки с HER-2-позитивни ранни КГ доказват полза от това лечение: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-31, North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) N9831, HERceptin Adjuvant (HERA) и Breast Cancer International Research Group (BCIRG) 006.

В клинично изпитване NSABP B-31 болните в контролното рамо получават химиотерапия по режим AC (*doxorubicin* 60 mg/m<sup>2</sup> и *cyclophosphamide* 600 mg/m<sup>2</sup>), последвана от *paclitaxel* (80 mg/m<sup>2</sup> седмично или 175 mg/m<sup>2</sup> на 3 седмици), а в експерименталното рамо – AC, последвано от *paclitaxel* плюс *trastuzumab* (4 mg/kg натоварваща доза, последвана от 2 mg/kg седмично). В изпитване NCCTGN 9831 пациентите в контролното рамо получават химиотерапия по режим AC, последван от *paclitaxel* седмично в гореописаните дози,

а експерименталните рамена са две – AC, *paclitaxel* и последващ *trastuzumab* или AC, последвани от едновременно приложение на *paclitaxel* и *trastuzumab*. Резултати от анализа показват, че 52-седмично приложение на *trastuzumab* достоверно удължава време до прогресия и средна обща преживяемост в сравнение със самостоятелно цитостатично лечение.<sup>19</sup> В проучване HERA се сравнява неоадювантна и адювантна химиотерапия, последвани от едногодишно или двегодишно адювантно лечение с *trastuzumab* или наблюдение. При анализ на резултатите се доказва, че едногодишното лечение достоверно удължава време до прогресия и обща преживяемост в сравнение с наблюдение; също така двугодишно приложение на *trastuzumab* не показва предимства пред едногодишно.

Проучване BCIRG 006 сравнява три терапевтични рамена: *doxorubicin* и *cyclophosphamide*, последвани от *docetaxel* (AC-T); добавяне на *trastuzumab* към *docetaxel* (AC-TH) и *docetaxel*, *carboplatin* и *trastuzumab* (TCH). Идеята на проучването е да се проследи сърдечната функция, когато се добавя *trastuzumab* към антрациклин, както и да се изследва ефективност и безопасност на добавяне на платина към *trastuzumab* и таксан.<sup>20</sup> Двете рамена (AC-TH и TCH) показват достоверно удължаване на време до прогресия и обща преживяемост.

### Профил на безопасност на *trastuzumab*

*Trastuzumab* е добре поносим, като нежеланата лекарствена токсичност е със средна и ниска степен на изява. Инфузионни реакции се наблюдават рядко и в ниска степен. Сърдечна дисфункция е описана за първи път във фаза III клинично проучване в метастатичен стадий.<sup>21</sup> В това проучване инциденти на сърдечна дисфункция са наблюда-

давани при 16% от болните на *trastuzumab*, успоредно с АС, и при двама болни, получили *paclitaxel* плюс *trastuzumab*.<sup>22</sup> Фракцията на изтласкване на лява камера се нормализира след адювантно или след приложение в метастатичен стадий. Тези данни се обясняват с факта, че антрациклин- и *trastuzumab*-свързаната сърдечна токсичност са различни: *trastuzumab*-свързаната сърдечна дисфункция не е дозозависима, терапевтично лесно се мониторира и не се свързва с морфологични промени на кардиомиоцити.<sup>23</sup> Дългосрочно проследяване на тези болни ще даде отговор за късни увреждания, дължащи се на проведено лечение.

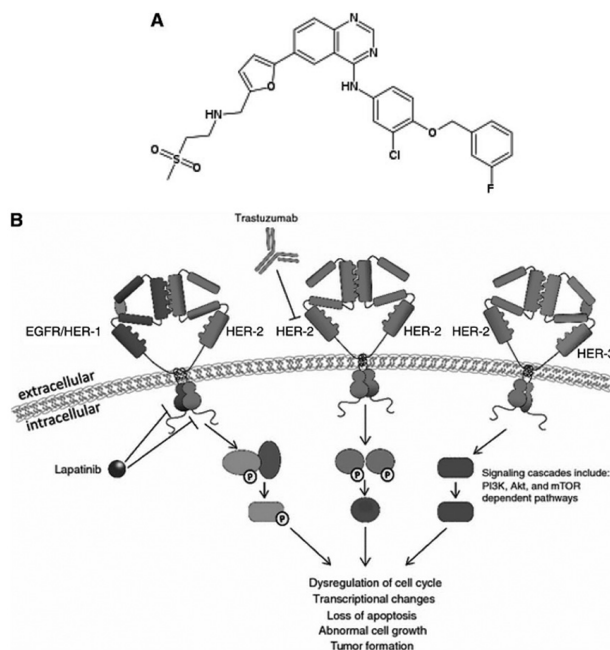
### Дефиниране на болни, показани за лечение с *trastuzumab*

При доказани ползи от лечение с *trastuzumab* в ранен и метастатичен стадий е необходим точен валидиран тест за изследване на HER-2-статус. Според NCCN, ASCO и College of American Pathologists (CAP) при всички болни с инвазивен карцином е необходимо неговото изследване. Докладвани са различия при изследвания в различни лаборатории, което изисква качествен контрол в референтни центрове. Редица изследователи докладват за възможна промяна на HER-2-статус на изследван материал при рецидив на болестта. Тези данни довеждат до становище, че е необходима ребиопсия и ново определяне на HER-2-статус при прогресия. Многобройни публикации анализират хетерогенността на туморната болест и недостатъчността на материал, взет с режеща игла, за точно определяне на HER-2-статус.<sup>24</sup> Различията между закрыта и открита биопсия по отношение на ER, PgR, HER-2 са съотв. 0.5% до 5.0%, 11.0% до 16.6% и 0% до 12.0%.

### *Lapatinib* при авансирал и метастазирал HER-2-позитивен карцином на гърда

*Lapatinib* е реверзибилен селективен инхибитор на тирозин-киназия домейн на рецептора за HER-2 и HER-1, който се свързва интрацелуларно с АТФ (Фиг. 1). Показан е за лечение на метастазирал авансирал HER-2 позитивен КГ в комбинация с *capecitabine* и за КГ с позитивни хормонални рецептори в комбинация с ароматазен инхибитор.<sup>25</sup> Прилага се перорално и най-чести нежелани лекарствени реакции са гастроинтестинална и кожна токсичност.

В проучвания за ефикасност липсва директно сравнение между *lapatinib* и *trastuzumab*. Очакват се резултати от фаза III рандомизирано изпитване на *lapatinib* или *trastuzumab* в комбинация с таксани, като първа линия лечение на метастатичен КГ, както и в адювантен и неoadювантен аспект. Болни с HER-2-позитивен КГ са с по-къси време до прогресия и обща преживяемост.<sup>26</sup>



Фигура 1. (А) Химична структура на *lapatinib*; (В) инхибиране на HER-1 и HER-2-сигнални пътища.

## КОНТРОЛ НА HER-2-ПОЗИТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

Първата регистрация на *lapatinib* е базирана на фаза III рандомизирано, отворено клинично изпитване за сравняване ефективността на *lapatinib* и *capecitabine* срещу монотерапия с *capecitabine* при 324 болни с метастатичен КГ, HER-2-позитивен, прогресирал на лечение с антрациклини, таксани и *trastuzumab*. Първична цел на проучването е време до прогресия, а вторични са обща преживяемост, отговор на лечение и поносимост. Болните получават *lapatinib* в доза 1250 mg дневно и *capecitabine* в доза 2000 mg/m<sup>2</sup>, ден 1-14, или провеждат монотерапия с *capecitabine* в доза 2500 mg/m<sup>2</sup> дневно. Междинният анализ показва достоверна разлика в полза на комбинираното рамо – 8.4 срещу 4.4 месеца. Не е наблюдавана разлика в преживяемостта.<sup>27</sup> През периода на спиране на набиране на болни е съобщено за намаляване на времето до прогресия с 50% (1.9 срещу 4.3 месеца при сравнима обща преживяемост 15.6 срещу 15.3 месеца).<sup>28</sup>

През юни 2010 г. ЕМЕА одобри приложение на *lapatinib* в комбинация с ароматазен инхибитор за първа линия при постменопаузални болни с метастатичен КГ, свръхекспресиращ HER-2. Във фаза III двойно сляпо, рандомизирано плацебо-контролирано изпитване се сравнява *lapatinib* в доза от 1500 mg дневно, комбиниран с *letrozole* в доза от 2.5 mg дневно, срещу самостоятелен *letrozole*; докладвано е статистически значимо удължаване на преживяемост без болест – 8.2 срещу 3.0 месеца. При анализ на 50% случаи на смърт средната обща преживяемост в двете рамене е сравнима – 33.3 срещу 32.3 месеца.<sup>29</sup>

При 296 болни с метастатичен хормон-рецептор-негативен КГ, прогресирал след последен *trastuzumab*-съдържащ режим, продължаване на лечение с *lapatinib* в доза 1000 mg дневно, комбиниран с 2 mg/kg *trastuzumab* седмично, отчита удължаване на време до прогресия, без разлика в обща преживяемост – 51.6 срещу 39.0 седмици.<sup>30</sup>

### Първа линия лечение с *paclitaxel* и *lapatinib*

Заради двойната инхибиция на EGFR и HER-2 от *lapatinib* е изследвана ефективност на *lapatinib* при болни с HER-2-позитивен и неизвестен HER-2-статус. Лекувани са 597 болни с метастатичен КГ, при които добавяне на *lapatinib* към първа линия лечение с *paclitaxel* не показва достоверна разлика по отношение време до прогресия и обща преживяемост.<sup>31</sup>

### Бъдещи направления при лечение с *lapatinib*

Комбинирана екстрацелуларна и интрацелуларна блокада на HER-2 от *trastuzumab* и *lapatinib* в ранен стадий на КГ е нова терапевтична стратегия. Предварителните резултати от изпитването Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation (NEO-ALLTO), което е рандомизирано, отворено, мултицентрово, фаза III за сравняване на ефикасност на неoadювантен *lapatinib* и *paclitaxel* спрямо *trastuzumab* и *paclitaxel* или едновременното приложение на *lapatinib* и *trastuzumab* плюс *paclitaxel* показва по-висока честота на пълна хистопатологична ремисия и обективен отговор в комбинираното анти-HER-2-рамо в сравнение със самостоятелно приложение на *trastuzumab* или *lapatinib*.<sup>32</sup> Крайните резултати от това проучване ще определят мястото на *lapatinib* в лечението на ранен КГ.

### *Trastuzumab emtansine* при авансирал HER-2-свръхекспресиращ карцином на гърда

*Trastuzumab emtansine* (T-DM1) представлява конюгат от антитяло и цитостатик, инкорпориращ се в HER-2. Цитостатичната

ефективност се дължи на микротубулен инхибитор DM1. Връзката между анти тяло и цитотоксичен агент е стабилна.<sup>7, 8</sup> T-DM1 позволява интрацелуларен ефект на DM1 при свръхекспресия на HER-2, подобрявайки терапевтичния отговор при минимална експозиция в нормални клетки. Едно фаза II клинично изпитване доказва клинична ефективност на T-DM1 при пациенти с HER-2-свръхекспресиращ КГ в авансирал стадий.<sup>33-35</sup>

Проучване EMILIA е фаза III и оценява ефективност и безопасност на T-DM1 в сравнение с *lapatinib* плюс *capecitabine* при пациенти с авансирал HER-2-свръхекспресиращ КГ, при които е проведено лечение с *trastuzumab* и таксани. Лекувани са общо 991 пациенти в 213 центъра от 26 страни: 496 болни са получили *lapatinib* плюс *capecitabine*, а 495 са били на лечение с T-DM1. Анализ на данни от 13-месечно проследяване показва, че лечение с T-DM1 достоверно удължава време до прогресия – 9.6 срещу 6.4 месеца. Междинен анализ след съобщени 223 случая на смърт показва съотношение на шансове (HR) на риск от смърт за рамо T-DM1 срещу *lapatinib* плюс *capecitabine* – 0.62 (95% CI 0.48-0.81;  $p = 0.0005$ ). В това клинично изпитване се доказва достоверно удължаване на времето до прогресия и средната обща преживяемост при пациенти, лекувани с T-DM1, спрямо тези на лечение с *lapatinib* и *capecitabine*. Наблюдаваната полза е независимо от брой и вид на предходни линии на лечение, като полза е наблюдавана и при пациенти с време до прогресия по-малко от 6 месеца.<sup>36,37</sup>

### ***Pertuzumab, trastuzumab* и *docetaxel* при метастатичен карцином на гърда**

Редица нови терапевтични възможности, таргетиращи HER-2, са в процес на изслед-

ване за търсене на ефективност.<sup>38</sup> *Pertuzumab* е хуманизирано моноклонално анти тяло, свързващо HER-2 в различен епитоп от този за свързване с *trastuzumab* – субдомейн II.<sup>39</sup> *Pertuzumab* не позволява HER-2-димеризация с други лиганди, активиращи HER-рецептори, особено с HER-3.<sup>40</sup> Подобно на *trastuzumab*, *pertuzumab* стимулира анти тяло-зависимата клетъчно-медирана цитотоксичност. *Pertuzumab* и *trastuzumab* свързват различни HER-2-епитопи и имат различен механизъм на действие; те могат да бъдат прилагани едновременно, осигурявайки по-цялостно блокиране на HER-2-сигналния път, в резултат на което се повишава противотуморната активност.<sup>41</sup> Наблюдаваната полза от лечение с *pertuzumab* е свързана с биологичната характеристика на HER-фамилията и трансмембранната природа на тирозин-киназните рецептори, които са близки по структура. Всеки рецептор е съставен от екстрацелуларна част с място за свързване с лиганд и интрацелуларна тирозин-киназна част. HER-2 няма лиганд, а HER-3 няма тирозин-киназна активност. Рецепторната димеризация е необходимо условие за функциониране на HER и може да се осъществи между два различни HER-рецептори (хетеродимеризация) или между две молекули на същия рецептор (хомодимеризация). Рецепторната димеризация активира трансмембрания домейн, като всеки рецептор фосфорилира съответния домейн. Съществуват редица хомо- и хетеродимерни комплекси, но HER-2/HER-3 хетеродимеризацията е определяща сигнална двойка.<sup>42-44</sup> Свързването на лиганд към HER-3, димеризацията на HER-2 с HER-3 и HER-2 трансфосфорилира HER-3, в резултат на което се активира важният PI3K-път.

Две фаза II изпитвания на *pertuzumab-trastuzumab* режими показват активност при пациенти с HER-2-свръхекспресиращ КГ в метастатичен стадий<sup>45,46</sup>, както и при пациенти с ранен карцином.<sup>47</sup>

## КОНТРОЛ НА HER-2-ПОЗИТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

Проучване CLEOPATRA оценява ефективност и поносимост на добавяне на *pertuzumab* към *trastuzumab* и *docetaxel* като първа линия при пациенти с метастатичен HER-2-свъръхекспресиращ КГ. Изпитването е фаза III с рандомизация 1:1 – включени са 808 болни в 204 центъра от 25 страни; 406 са рандомизирани да получат *trastuzumab* и *docetaxel* и 402 – *pertuzumab*, *trastuzumab* и *docetaxel*. Лечение с тройна комбинация (*pertuzumab*, *trastuzumab* и *docetaxel*) достоверно удължава време до прогресия – 12.4 срещу 18.5 месеца (HR за прогресия или смърт е 0.62; 95% CI 0.51-0.75;  $p < 0.001$ ). Наблюдаваната полза е във всички групи. От 288 болни, получили адювантна и неoadювантна терапия с *trastuzumab*, времето до прогресия е 12.6 месеца в контролната група и 21.6 месеца в групата с *pertuzumab* (HR 0.60; 95% CI 0.43-0.83).

### Алгоритъм за първа линия системно лечение при HER-2-свъръхекспресиращ карцином на гърда

*Trastuzumab* + *pertuzumab* + *docetaxel*

*Trastuzumab* – 8 mg/kg IV ден 1 натоварваща доза, след което – поддържаща доза от 6 mg/kg IV

*Pertuzumab* – 840 mg IV ден 1, след което – поддържаща доза от 420 mg IV

*Docetaxel* – 75-100 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1

Цикълът се повтаря през 21 дни.

*Trastuzumab* + *pertuzumab* + *paclitaxel*

*Trastuzumab* – 4 mg/kg IV ден 1 натоварваща доза, след което – поддържаща доза от 2 mg/kg IV седмично или 8 mg/kg IV ден 1 натоварваща доза, след което – поддържаща доза от 6 mg/kg IV през 21 дни

*Pertuzumab* – 840 mg IV ден 1, след което – поддържаща доза от 420 mg IV

*Paclitaxel* – 80 mg/m<sup>2</sup> IV седмично.

Добавяне към *trastuzumab*, приложен седмично или през 21 дни по гореописаната схема, на:

#### *Paclitaxel/carboplatin*

*Carboplatin* – AUC 6 IV ден 1

*Paclitaxel* – 175 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1

Цикълът се повтаря през 21 дни.

#### Седмичен *paclitaxel/carboplatin*

*Paclitaxel* – 80 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1, 8 и 15

*Carboplatin* – AUC 2 IV ден 1, 8 и 15

Цикълът се повтаря през 28 дни.

#### *Paclitaxel*

175 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 на всеки 21 дни или 80-90 mg/m<sup>2</sup> IV седмично.

#### *Docetaxel*

80-100 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 на всеки 21 дни или 35 mg/m<sup>2</sup> IV седмично.

#### *Vinorelbine*

25 mg/m<sup>2</sup> IV ден 1 седмично.

#### *Capecitabine*

1000-1250 mg два пъти дневно PO, ден 1-14, през 21 дни.

### Алгоритъм за последваща линия системно лечение при HER-2-свъръхекспресиращ карцином на гърда, прогресирал на фона на или след лечение с *trastuzumab*

#### *T-DM1*

3.6 mg/kg IV ден 1

Цикълът се повтаря през 21 дни.

#### *Lapatinib* + *capecitabine*

*Lapatinib* – 1250 mg дневно PO през 21 дни

*Capecitabine* – 1000-1250 mg два пъти дневно PO, ден 1-14, през 21 дни

Цикълът се повтаря през 21 дни.

#### *Trastuzumab* + *capecitabine*

*Capecitabine* – 1000-1250 mg два пъти дневно PO, ден 1-14, през 21 дни

*Trastuzumab* – 4 mg/kg IV ден 1 натоварваща доза, след което – поддържаща

доза от 2 mg/kg IV седмично или 8 mg/kg IV ден 1 натоварваща доза, след което – поддържаща доза от 6 mg/kg IV през 21 дни.

#### **Lapatinib + trastuzumab**

*Lapatinib* – 1000 mg дневно PO

*Trastuzumab* – 4 mg/kg IV ден 1 натоварваща доза, след което – поддържаща доза от 2 mg/kg IV седмично или 8 mg/kg IV ден 1 натоварваща доза, след което – поддържаща доза от 6 mg/kg IV през 21 дни.

### **Заклучение**

HER-2-сигналният път е свързан с регулация на клетъчния цикъл и свръхекспресията на HER-2 при КГ се смята, че определя агресивно клинично поведение на този подтип тумори, които имат по-лоша прогноза спрямо пациенти с HER2-негативна болест. В резултат на блокиране на рецептора вътре- или извънклетъчно се наблюдава антияло-свързана клетъчно-медирана цитотоксичност и постоянна инхибиция на медираните от рецептора сигнални пътища. Описаните фаза III проучвания доказват рационалност на добавяне на анти-HER-агенти към цитотоксично или ендокринно лечение, което дава основа за множество терапевтични комбинации. Подобряването на времето до прогресия, повишаването на честотата на обективен отговор и неговата продължителност, увеличаването на общата преживяемост и приемливият профил на безопасност доведе до изпитване и въвеждане на тези медикаменти в по-ранна фаза (адювантна и неoadювантна) и до прецизиране на необходимата продължителност на лечение.

Установено е, че двойно таргетиране блокира по различни механизми HER-2-димеризацията и прекъсва сигналния път. Резултати от тези проучвания инициират адювантно проучване на комбинирано анти-HER-лечение – *pertuzumab* и *trastuzumab* при HER-2-позитивен КГ след регистриране на прогресия от лечение с *trastuzumab*.<sup>45-47</sup>

От проведени рандомизирани изпитвания при пациенти, прогресирали след лечение с *trastuzumab*, се демонстрира, че ефикасността и безопасността на продължаващо анти-HER-лечение, комбинирано с ендокринна терапия, като втора линия е приемлив избор за лечение при регистриране на прогресия от първа линия с *trastuzumab*.<sup>24</sup>

Известна е възможност за промяна на HER-2 статуса при рецидив на болестта, налагаща ребиопсия и ново определяне на HER-2-статус при възможност.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Jemal A, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96
2. Press M, et al. Her-2/neu expression in node-negative breast cancer: direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. *Cancer Res* 1993; 53: 4960-4970
3. Slamon DJ, et al. Studies of the HER-2/neu protooncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-712
4. Carter P, et al. Humanization of an anti-p185 HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4285-4289
5. Clynes RA, et al. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* 2000; 6: 443-446
6. Austin CD, et al. Endocytosis and sorting of ErbB2 and the site of action of cancer therapeutics trastuzumab and geldanamycin. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 5268-5282
7. Pegram MD, et al. Trastuzumab and chemotherapeutics: drug interactions and synergies. *Semin Oncol* 2000; 27 (Suppl 11): 21-25; discussion 92-100
8. Vogel CL, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719-726
9. Slamon DJ, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-792

## КОНТРОЛ НА HER-2-ПОЗИТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

---

10. Dawood SS, et al. Prognosis of women with stage IV breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional based review (Abstract 1018). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl. 5s): 45s
11. Bontenbal M, et al. Randomized study comparing efficacy/toxicity of monotherapy trastuzumab followed by monotherapy docetaxel at progression, and combination trastuzumab/docetaxel as first line chemotherapy in HER2-neu positive, metastatic breast cancer (MBC) (HERTAX study) (Abstract 1014). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl. 15s): 44s
12. Christodoulou C, et al. Gemcitabine and trastuzumab combination as salvage treatment in patients with HER 2-positive metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 42
13. Robert N, et al. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2786-2792
14. Pegram M, et al. BCIRG 007: First overall survival analysis of randomized phase III trial of trastuzumab plus docetaxel with or without carboplatin as first line therapy in HER2 amplified metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2007; 25: 18S. (Abstract LBA1008)
15. Marcom PK, et al. The combination of letrozole and trastuzumab as first or second-line biological therapy produces durable responses in a subset of HER2 positive and ER positive advanced breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102: 43-49
16. Mackey JR, et al. Trastuzumab prolongs progression-free survival in hormone-dependent and HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100 (Suppl. 1): 3a
17. Stemmler HJ, et al. Prolonged survival of patients receiving trastuzumab beyond disease progression for HER2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC). *Onkologie* 2005; 28: 582-586
18. Pietras RJ, et al. Remission of human breast cancer xenografts on therapy with humanized monoclonal antibody to HER-2 receptor and DNA-reactive drugs. *Oncogene* 1998; 17: 2235-2249
19. Montemurro F, et al. Outcome of patients with HER2-positive advanced breast cancer progressing during trastuzumab based therapy. *Oncologist* 2006; 11: 318-324
20. Perez EA, et al. Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25: 6s
21. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004; 22: 322-329
22. Seidman A, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1215-1221
23. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2900-2902
24. Arnedos M, et al. Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for ER, PgR and HER2 status in early breast cancer. Poster presented at: The Breast Symposium 2007:abstract 91. Available at: [http://www.asco.org/ASCO/Abstracts\\_%26\\_Virtual\\_Meeting/Abstracts?&vmview\\_abst\\_detail\\_view&confID\\_52&abstractID\\_40180](http://www.asco.org/ASCO/Abstracts_%26_Virtual_Meeting/Abstracts?&vmview_abst_detail_view&confID_52&abstractID_40180). Accessed September 22, 2008
25. U.S. Food and Drug Administration. Tykerb Approval Letter 29 – 01-2010. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2010/022059s007ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2010/022059s007ltr.pdf), accessed July 20, 2011
26. Pegram MD, et al. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52: 65-77. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-2743
27. Cameron D, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: Updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112: 533-543
28. Johnston S, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5538-5546
29. Blackwell KL, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1124-1130
30. Di Leo A, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5544-5552
31. ClinicalTrials.gov. Neo ALTTO (Neoadjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) Study. Available at: [http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00553358?term=NEO-ALTTO&rank\\_1](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00553358?term=NEO-ALTTO&rank_1), accessed July 20, 2011

32. Baselga J, et al. First Results of the NeoALTTO Trial (BIG 01-06 / EGF106903): A phase III, randomized, open label, neoadjuvant study of lapatinib, trastuzumab, and their combination plus paclitaxel in women with HER2-positive primary breast cancer [abstract S3-3]. SABCS, San Antonio, Texas, December 8-12, 2010
33. Beeram M, et al. A phase I study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), a first-in-class HER2 antibody-drug conjugate (ADC), in patients (pts) with advanced HER2\_ breast cancer (BC). *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl. 15s): 48s. (Abstract 1028)
34. Beeram M, et al. A phase I study of weekly dosing of trastuzumab-DM1 (T-DM1) in patients with advanced HER2 breast cancer. *Cancer* 2012; 118 (23): 5733-5740
35. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 463-475
36. Rabindran SK, et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Res* 2004; 64: 3958-3965
37. Burris HA III, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy. *J Clin Oncol* 2011; 29: 398-405
38. Franklin MC, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell* 2004; 5: 317-328
39. Agus DB, et al. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer Cell* 2002; 2: 127-137
40. Scheuer W, et al. Strongly enhanced antitumor activity of trastuzumab and pertuzumab combination treatment on HER2-positive human xenograft tumor models. *Cancer Res* 2009; 69: 9330-9336
41. Lee-Hoeflich ST, et al. A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy. *Cancer Res* 2008; 68: 5878-5887
42. Hsieh AC, Moasser MM. Targeting HER proteins in cancer therapy and the role of the non-target HER3. *Br J Cancer* 2007; 97: 453-457
43. Soltoff SP, et al. ErbB3 is involved in activation of phosphatidylinositol 3-kinase by epidermal growth factor. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 3550-3558
44. Sliwkowski MX, et al. Coexpression of erbB2 and erbB3 proteins reconstitutes a high affinity receptor for heregulin. *J Biol Chem* 1994; 269: 14661-14665
45. Baselga J, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1138-1144
46. Portera CC, et al. Cardiac toxicity and efficacy of trastuzumab combined with pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2710-2716
47. Gianni L, et al. Neoadjuvant pertuzumab (P) and trastuzumab(H): antitumor and safety analysis of a randomized phase II study ("NeoSphere"). SABCS 2010, Abstr. S3-2



---

**ОПТИМИЗИРАНЕ НА ЦИТОТОКСИЧНА ТЕРАПИЯ  
ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ТРОЙНОНЕГАТИВЕН  
КАРЦИНОМ НА ГЪРДА**

---

**д-р Красимир Койнов**

Отделение по медицинска онкология, МБАЛ *Сердика* – София



# ОПТИМИЗИРАНЕ НА ЦИТОТОКСИЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ТРОЙНОНЕГАТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

д-р Красимир Койнов

Отделение по медицинска онкология, МБАЛ Сердика – София

## ОБЗОР

*Метастатичният тройнонегативен карцином на гърда (ТНКГ) е голямо предизвикателство в медицинската онкология, поради липсата на адекватно ефективно лечение. В настоящия обзор са разгледани молекулярните и клинични характеристики на ТНКГ, съвременните възможности на химиотерапията, както и настоящото развитие на таргетните терапии в тази насока. Оптимизирането на цитотоксичната терапия при метастатичния ТНКГ изисква още по-задълбочено изучаване на комплексната биологична същност на тази болест, както и провеждането на редица клинични проучвания с цел създаване на нови терапевтични възможности. Развитието на генетиката, молекулярната биология и лекарственото лечение в бъдеще ще осигурят условия за по-ефективно лечение на тази прогностично неблагоприятна група пациенти.*

## Увод

Тройнонегативният карцином на гърда (ТНКГ) представлява високо агресивен и метастазиращ тип на карцином на гърда (КГ) и се характеризира с липса на експресия на естрогенни рецептори (ER), прогестеронови рецептори (PgR) и липса на свръхекспресия на рецептора на човешкия епидермален растежен фактор 2 (HER-2).<sup>1</sup> Съставлява около 15-20% от всички случаи на КГ и е с особено висока честота при жени от афроамерикански произход.<sup>2-5</sup> Хистологично 77-90% от ТНКГ е със степен на диференциация G3 при поставяне на диагнозата<sup>6-9</sup>, а възрастта на повечето пациенти е под 50 години.<sup>10-13</sup> Тройнонегативният карцином на

гърда се свързва с лоша прогноза, обусловена от по-високата честота на ранни рецидиви и далечни метастази в мозък и бели дробове в сравнение с другите подтипове на КГ.<sup>8, 12</sup> Неблагоприятният изход на болестта се обяснява отчасти с наличие на агресивни патологични фактори, включващи по-висока степен на диференциация и митотичен индекс.<sup>4</sup>

## Молекулярни и клинични характеристики на тройнонегативен карцином на гърда

Карциномът на гърда представлява хетерогенна група, която може да се разде-

Таблица 1. Субкласификация на карцином на гърда.<sup>1, 19</sup>

Класове	ER	PgR	HER-2	G	Прогноза
Луминален А	(+)	(+)	(-)	Ниска	Добра
Луминален В	(+/-)	(+/-)	(-)	Среден/висок	Междинна
HER-2-свърхекспресиращ	(-)	(-)	(+)	Висока	Лоша
Базалоиден	(-)	(-)	(-)	Висока	Лоша

ли в четири групи (Табл. 1) в зависимост от молекулярния профил и генната експресия: луминален А, луминален В, HER-2-свърхекспресиращ и базалоиден.<sup>13, 14</sup>

Тройнонегативният карцином на гърда е подтип на КГ, който съвместява много от характеристиките и маркерите на базалоидния подтип, включително експресия на базални цитокератини 5/6, 14 и 17, както и EGFR и виментин.<sup>14</sup> Въпреки че 60-80% от ТНKG се определя като базалоиден, той също представлява хетерогенна група с различия по отношение на хистология, молекулярен профил и лечебен отговор.<sup>14</sup> Допълнително се подразделя на шест подгрупи в зависимост от ПГЕ: базалноклетъчен 1, базалноклетъчен 2, имуномодулаторен, мезенхимален, мезенхимален стволовоподобен и луминален андроген-рецепторен.<sup>14</sup> Тройнонегативният карцином на гърда също така е свързан с BRCA-обусловения КГ, въпреки че честотата на BRCA-мутации варира от 16% до 42%.<sup>16, 17</sup>

Лошата прогноза при пациенти с ТНKG се дължи отчасти на висока честота на рецидиви и метастази в първите пет години<sup>18, 19</sup>, както и на липса на таргетни терапии.<sup>20, 21</sup> Болестта не се повлиява от анти-HER-2 лечение или ендокринна терапия<sup>22</sup> и пациентите разчитат предимно на химиотерапия, базирана на антрациклини, комбинирани с *cyclophosphamide* и последвани от *docetaxel* или на комбинация от *docetaxel*, *doxorubicin* и *cyclophosphamide*.<sup>21</sup> Химиотерапията остава основно лечение

при пациенти с ТНKG. Липсват научни доказателства, които препоръчват използване или изключване на определени химиотерапевтични агенти. Въпреки хипотезата, че ТНKG трябва да отговоря добре на химиотерапия поради липса на HER-2-свърхекспресия, пациентите имат по-лоша обща преживяемост в сравнение с тези с HER-2-положителни тумори.<sup>23</sup> Парадоксален е фактът, че независимо от химиосензитивността си, туморът има бързо развитие на рецидиви и метастази, определящи лоша прогноза. Честотата на петгодишната преживяемост на пациенти с метастатичен ТНKG е под 30%.<sup>24</sup> Пациентите с ТНKG се повлияват по-добре от неоадювантна химиотерапия спрямо другите подтипове<sup>24</sup>, но при липса на добър отговор е налице висок риск от рецидив на болестта в първите две години и по-лоша обща преживяемост (тригодишна преживяемост – 68% срещу 94% за отговорили).<sup>3, 4, 26, 27</sup>

Създаването и въвеждането в клиничната практика на специфични и по-ефективни таргетни терапии за пациенти с ТНKG продължава да бъде важно клинично предизвикателство. Посредством молекулярнопатологични и генетични анализи в ТНKG са идентифицирани множество молекулярни маркери, които могат да послужат като потенциални таргети за специфични терапии. Групата на тези молекулярни маркери включва рецептори на растежни фактори, протеин-кинази, ДНК-репараторни ензими и тумор-супресорни гени.

## ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ТРОЙНОНЕГАТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

Честотата на *BRCA1/2*-герминативни и соматични мутации при неселектирани пациенти с ТНКГ е 20%<sup>17</sup>, докато в селектирана популация честотата им се движи от 11% до 39%.<sup>17, 28-30</sup> Тъй като *BRCA1/2* са важни регулатори на ДНК-репарацията и поддържането на геномна стабилност<sup>31, 32</sup>, предполага се, че ТНКГ може да бъде особено чувствителен към агенти, които причиняват нарушения на ДНК. Такива са платина-съдържащи съединения, които предизвикват синтетичен леталитет на клетки с дефектна репарация чрез инхибиране на пътищата на поли (АДФ-рибоза) полимераза (*PARP1/2*).<sup>33, 34</sup>

### Химиотерапевтични избори при метастатичен тройнонегативен карцином

Няколко клинични проучвания изследват ДНК-увреждащи агенти, като платина-базирани режими и *PARP*-инхибитори в лечението на пациенти с ТНКГ. Във фаза II рандомизирано клинично проучване добавяне на *cisplatin* към метрономен *methotrexate* и *cyclophosphamide* води до подобрене на средното време до прогресия (с 6 месеца) и на общата преживяемост (с 4 месеца) като втора линия лечение при пациенти с метастатичен ТНКГ.<sup>35</sup> Друго фаза II рандомизирано клинично проучване демонстрира подобрене на обективен отговор (17% срещу 6%) с добавяне на *carboplatin* към монотерапия с *cetuximab* при претретирани пациенти с авансирал ТНКГ.<sup>36</sup>

В неoadювантен план с добавяне на платинови агенти към антрациклинови и/или таксанови режими във фаза II клинични проучвания се постигат обещаващи резултати с отчитане на пълна патологична ремисия (пПР) в 30% до 62% от пациентите.<sup>37-41</sup> Резултати от приложение на комбинация от седмична *cisplatin* и седмичен антрациклин и *paclitaxel* показват честота

на пПР в 62% и петгодишна преживяемост без болест съотв. 76% и 89%.<sup>38</sup> Въпреки обещаващите резултати с платинови съединения, в проучване GEICAM добавянето на *carboplatin* към антрациклин-таксановото лечение не подобрява честотата на пПР или на органосъхраняващите операции при пациенти с базалоиден тип.<sup>37</sup> Различните резултати на платина-базирана терапия може да се обясни с по-слаб ефект на *carboplatin* спрямо *cisplatin*, с хетерогенност на ТНКГ или с липса на ефективност на платиновите съединения при ТНКГ.

Фаза I и II клинични проучвания с *PARP*-инхибитори *olaparib* и *veliparib* демонстрират обещаваща активност при напреднал КГ от всякакъв подтип, но свързан с *BRCA*-мутации.<sup>42-44</sup> Наблюдаван е обективен отговор *olaparib* в 54% при малък брой болни (13 пациента) с *BRCA*-мутации-свързан ТНКГ<sup>43</sup>, докато при липса на *BRCA*-мутации (15 пациента) приложението на *olaparib* отчита нулев обективен отговор.<sup>45</sup> Резултатите от фаза II рандомизирано клинично проучване с *iniparib*, комбиниран с *gemcitabine* и *carboplatin*, при лечение на пациенти с ТНКГ показва 41% редукция на риск от прогресия (средна преживяемост без прогресия – 3.6 срещу 5.9 месеца,  $p = 0.01$ ) и 43% редукция на риск от смърт (средна обща преживяемост – 7.7 срещу 12.3 месеца,  $p = 0.01$ ), с минимално увеличение на токсичността.<sup>31</sup> Проведено в последствие фаза III рандомизирано клинично проучване със същата комбинация неочаквано не потвърди тези резултати.<sup>36</sup> Следователно, въпреки доказаната активност на *PARP*-инхибиторите при КГ, свързан с *BRCA*-мутации, при неселектирана популация с ТНКГ те не демонстрират достоверна полза както самостоятелно<sup>43</sup>, така и в комбинация със стандартна химиотерапия.<sup>46-51</sup> Въз основа на тези данни може да се направи извод, че понастоящем клиничната полза от прило-

жение на *PARP*-инхибиторите е несигурна. Текущите в момента клинични проучвания вероятно ще дадат отговор и по-точна преценка на ефективността на *iniparib*, комбиниран с *gemcitabine* и *carboplatin* в лечение на напреднал КГ (NCT01045304), както и комбиниран с *PF-01367338* при адювантна (NCT01204125) и неoadювантна терапия (NCT01074970).

### Таргетна терапия при метастатичен тройнонегативен карцином

Таргетни агенти, прилагани при ТНКГ, блокират функцията на ключови сигнални пътища, които регулират туморната микросреда, растежа, преживяемостта и метастазирането. Тези пътища включват VEGF-медирана ангиогенеза, EGFR-медирана диференциация и mTOR-медирана пролиферация.

Вътретуморната експресия на VEGF е сигнификантно по-висока при ТНКГ в сравнение с други подтипове<sup>52</sup>, което прави таргетирането на този път биологично обосновано. Три клинични проучвания за първа линия терапия при метастазирала болест изследват добавяне на *bevacizumab* (моноклонално антитяло срещу VEGF) към химиотерапия. Проучване E2100 установява, че добавяне на *bevacizumab* към *paclitaxel* редуцира риска от прогресия с 51% и удвоява преживяемостта без прогресия (5.3 срещу 10.6 месеца)<sup>53</sup>; тези резултати са потвърдени и в проучване AVADO (47%)<sup>53</sup> с комбиниране на *bevacizumab* с *docetaxel*. Същевременно обаче, в проучване RiBBOп-1 не се установява ясна полза от добавяне на *bevacizumab* към химиотерапия.<sup>53</sup> Мета-анализ на тези три проучвания за първа линия при метастазирал ТНКГ (621 пациента) показва, че добавянето на *bevacizumab* към химиотерапия редуцира риска от прогресия с 35% спрямо

самостоятелна химиотерапия (HR -0.65) и отчита полза за средна преживяемост без болест от 2.7 месеца ( $p < 0.0001$ ).<sup>54</sup> Подобни резултати се наблюдават и при втора линия на лечение. Анализ на подгрупа с ТНКГ (159 пациента) във фаза III клинично проучване RiBBOп-2<sup>55</sup> демонстрира редукция на риск от прогресия с 51% и удвояване на преживяемост без прогресия при пациенти на комбинирано лечение с *bevacizumab* спрямо самостоятелна химиотерапия (2.7 срещу 6.0 месеца,  $p = 0.0006$ ); отчита се и тенденция за подобряване на общата преживяемост (средно 17.9 срещу 12.6 месеца,  $p = 0.534$ ). Рискът от приложение на *bevacizumab* при напреднала болест включва четирикратно увеличение на честотата на застойна сърдечна недостатъчност,<sup>56</sup> повишена честота на артериална хипертония, протеинурия, невротоксичност, фебрилна неутропения и кървене.<sup>57</sup>

Две клинични проучвания оценяват приложението на *bevacizumab* в неoadювантна терапия, като включват и анализ на подгрупи с ТНКГ. Проучвания GeparQuinto и NSABP-B40 комбинират *bevacizumab* с неoadювантна антрациклин-таксанова химиотерапия при HER-2-негативни пациенти и демонстрират общо подобрене на честотата на пПР за пациенти, получаващи *bevacizumab*, спрямо самостоятелна химиотерапия (GeparQuinto – 18.4% срещу 14.9%,  $p = 0.04$ ; NSABP-B40 – 34.5% срещу 28.4%,  $p = 0.027$ ).<sup>58, 59</sup> Подгрупов анализ на пациенти с ТНКГ (663 пациента) в проучване GeparQuinto показва достоверно подобрене на честотата на пПР (39.3% срещу 27.9%,  $p = 0.003$ ) в полза на пациенти, получаващи *bevacizumab*, спрямо самостоятелна химиотерапия<sup>58</sup>, докато в проучване NSABP-B40 данните не показват сигнификантност (51.3% срещу 47.3%,  $p = 0.44$ ).<sup>59</sup>

Проучени са два VEGF-тирозин-киназни инхибитора за лечение на пациенти с ТНКГ. Начално фаза II и последващи ран-

## ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ТРОЙНОНЕГАТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

домизирани клинични проучвания показват ниска активност на самостоятелно приложение на *sunitinib*<sup>69-62</sup> и сигнификантна токсичност за комбинацията на *sunitinib* с химиотерапия,<sup>64-66</sup> включително увеличен брой на смъртни случаи.<sup>60</sup> *Sorafenib* демонстрира скромна активност при самостоятелно приложение,<sup>66, 67</sup> въпреки че резултатите от три фаза II В рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания показват подобрене на общите резултати за комбинация на *sorafenib* с химиотерапия на първа и втора линия при метастазирал КГ.<sup>68-70</sup> Предварителен субгрупов анализ на пациенти с ТНКГ в проучване SOLTI-0701 показва подобрене на средна преживяемост без прогресия с почти 2 месеца в групата с добавяне на *sorafenib* към *capecitabine* (2.5 срещу 4.3 месеца, HR 0.596)<sup>71</sup>, докато в проучване AC01B07 резултатите демонстрират само тенденция към подобрене на този показател.<sup>69</sup> Комбинациите със *sorafenib* са свързани с по-висока честота на странични явления степен 3/4, като синдром ръка-крак, стоматит и умора.<sup>69-71</sup>

Рецепторът EGFR представлява потенциален молекулярен таргет за лечение на пациенти с ТНКГ поради честа имунохистохимична експресия (27-57%).<sup>3, 72-74</sup> Налице са данни от рандомизирани проучвания с прилагане на EGFR-инхибитори, включващи моноклонално антитяло *cetuximab* и тирозин-киназни инхибитори *erlotinib* и *lapatinib*. Най-голямото проучване с *cetuximab* (BALI-1) изследва добавяне на *cetuximab* към *cisplatin* като първа и втора линия лечение на пациенти с ТНКГ (173 пациенти).<sup>75</sup> Резултатите показват достоверно подобрене на средната преживяемост без прогресия с комбинация, включваща *cetuximab*, спрямо самостоятелна *cisplatin*, но без подобряване на обективен отговор и обща преживяемост. Добавяне на *cetuximab* към *irinotecan* и *carboplatin* като първа и

втора линия лечение в проучване USOR-04-070 води до подобрене на честота на обективен отговор при пациенти с ТНКГ (30% срещу 49%).<sup>76</sup> Липсва обаче подобрене на преживяемостта без прогресия и обща преживяемост при пациенти с ТНКГ, а комбинацията с *cetuximab* причинява по-висока честота на диария степен 3/4 в сравнение със самостоятелна химиотерапия (11% срещу 25%). Трето клинично проучване добавя *carboplatin* към *cetuximab* при претретиранни пациенти с ТНКГ (102 пациента) и постига обективен отговор от 17% и удължаване на преживяемостта без прогресия (2 срещу 8 месеца).<sup>77</sup>

Рандомизирано фаза II проучване оценява комбинацията на *erlotinib* с *carboplatin* и *docetaxel* като неoadювантна терапия при пациенти с ТНКГ и демонстрира скромна активност (пПР – 40%).<sup>78</sup> Ретроспективни данни от две фаза II рандомизирани клинични проучвания показват скромна активност за *gefitinib* (82 пациента), комбиниран със стандартна неoadювантна химиотерапия, и липса на ефект от *lapatinib* (131 пациента), комбиниран с *paclitaxel*, при пациенти с напреднал ТНКГ.<sup>2, 78</sup>

Ролята на EGFR-инхибитори в лечение на ТНКГ е все още в областта на проучвания, като натрупаните досега данни са непоследователни. Провеждащи се проспективни клинични проучвания с EGFR-инхибитори [комбинация на *cetuximab* с *ixabepilone* в ранен (NCT01097642) и напреднал стадий (NCT00633464)] ще определят по-добре мястото и ролята на тези агенти в лечението на ТНКГ.

Предклинични данни предполагат, че свръхрегулиран mTOR или аберантни PI3K/Akt пътища създават чувствителност към mTOR-инхибитори като *everolimus*.<sup>80, 81</sup> Въпреки че началните резултати от клинични проучвания с *everolimus* и *paclitaxel* са обещаващи<sup>82, 83</sup>, едно фаза II рандомизи-

рано неoadювантно клинично изпитване при пациенти с базалоиден ТНKG (50 пациента), изследващо добавяне на *everolimus* към стандартна химиотерапия, не показва достоверно подобрене на честотата на пПР.<sup>84</sup> Провеждащи се проучвания ще определят ролята на *everolimus* за неoadювантна терапия (NCT 00930930), ще оценят и други mTOR-инхибитори (*temsirolimus* и двойни mTOR/PI3K-инхибитори, като *NVP-BEZ235*) при напреднала болест (NCT 01272141, NCT 01111825, NCT 01337765).

Проучвания за търсене на ефективни терапии при пациенти с ТНKG продължават в различни насоки и нива. Изпитват се редица нови препарати, като инхибитори на *Src* (*dasatinib*, *saracatinib*), HDAC-инхибитори (*etinostat*, *vorinostat*), Hsp90-инхибитори (*genetespib*), MET-инхибитори (*onartuzumab*, *foretinib*), MEK-инхибитори (*GSK1120212*), CDK-инхибитори (*danaciclub*), FNS-kit-инхибитори (*PLX3397*), Wnt-инхибитори (*LGK974*), aurora kinase-инхибитори (ENMD2076), апоптозни инхибитори (*LCL161*), ангиогенезни инхибитори [*cediranib* (+*olaparib*), *IMC18F1*, *ramucirumab*, *foretinib*, *sorafenib*], антиандрогени (*bicalutamide*, *enzalutamide*), ваксини и др.<sup>85</sup>

Търсенето на нови терапевтични таргети се усложнява от изключително голяма комплексност на тази болест, която се демонстрира чрез пълния геном на базалноклетъчен KG. На ниво гена експресия групата на ТНKG се състои от отделни подтипове с напълно различна биологична характеристика. Необходимо е всички те да бъдат задълбочено анализирани на генетично, епигенитично и протеомно ниво.

## Заклучение

Понастоящем се провеждат десетки клинични проучвания, фокусирани върху ТНKG. От съществено значение при при-

лагане на таргетна терапия са подтиповете на ТНKG. Въпреки това, повечето клинични проучвания се провеждат върху неселективни пациенти и не са структурирани върху определени предиктивни маркери или хипотези. Ако при този голям брой клинични проучвания не се постигне "пробив" в лечението на ТНKG, би трябвало да се преосмисли изследователският подход към тази хетерогенна група на KG. Развитието на т.нар. подходи с начален геномен анализ (*genome-first approaches*)<sup>86</sup>, при който пациентите се стратифицират от самото начало и проспективно се включват в клинични проучвания, чийто дизайн отговоря на терапевтични хипотези, създадени въз основа на анализ на индивидуални туморни профили, е може би най-логичният път за търсене на нови и по-ефективни лечебни стратегии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fornier M, Fumoleau P. The paradox of triple negative breast cancer: Novel approaches to treatment. *Breast J* 2012; 18: 41-51
2. Rakha EA, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer. *Cancer* 2007; 109: 25-32
3. Carey LA, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina breast cancer study. *JAMA* 2006; 295: 2492-2502
4. Dent R, et al. Triple-negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4429-4434
5. Cleator S, et al. Triple-negative breast cancer: Therapeutic options. *Lancet Oncol* 2007; 8: 235-244
6. Rakha EA, et al. Basal-like breast cancer: A critical review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2568-2581
7. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumors: A critical review. *Histopathology* 2008; 52: 5846-5853
8. Sørlie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10869-10874
9. Sørlie T, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent geneexpression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8418-8423



## ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ТРОЙНОНЕГАТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

10. Thike AA, et al. Triple-negative breast cancer: Clinicopathological characteristics and relationship with basal-like breast cancer. *Mod Pathol* 2010; 23: 123-133
11. Banerjee S, et al. Basal-Like breast carcinomas: Clinical outcome and response to chemotherapy. *J Clin Pathol* 2006; 59: 729-735
12. Dent R, et al. Pattern of metastatic spread in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115 (2): 423-428
13. Banerji S, et al. Sequence analysis of mutations and translocations across breast cancer subtypes. *Nature* 2012; 486: 405-409
14. Rakha EA, Ellis IO. Triple-negative/basal-like breast cancer: Review. *Pathol* 2009; 41: 40-47
15. Perou CM, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752
16. Atchley DP, et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4282-4288
17. Gonzalez-Angulo AM, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1082-1089
18. Oakman C, et al. Management of triple negative breast cancer. *Breast* 2010; 19: 312-321
19. Hudis CA, Gianni L. Triple-negative breast cancer: An unmet medical need. *Oncologist* 2011; 16: 1-11
20. Gril B, et al. Effect of lapatinib on the outgrowth of metastatic breast cancer cells to the brain. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1092-1103
21. Chitnis MM, et al. The type 1 insulin-like growth factor receptor pathway. *Mol Pathol* 2008; 14: 6364-6370
22. Jones SE, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 24: 5381-5387
23. Lehmann BD, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121: 2750-2767
24. Liedtke C, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1275-1281
25. Haffty BG, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5652-5657
26. Bauer KR, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population based study from the California Cancer Registry. *Cancer* 2007; 109: 1721-1728
27. Millikan RC, et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109: 123-139
28. Perou CM. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist* 2011; 16 (Suppl 1): 61-70
29. Dowsett M, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the arimidex, tamoxifen, alone or in combination trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1059-1065
30. Comen E, et al. Relative contributions of BRCA1 and BRCA2 mutations to "triple-negative" breast cancer in Ashkenazi women. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129: 185-190
31. O'Shaughnessy J, et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 205-214
32. Thompson LH, Schild D. Homologous recombinational repair of DNA ensures mammalian chromosome stability. *Mutat Res* 2001; 477: 131-153
33. Dantzer F, et al. Base excision repair is impaired in mammalian cells lacking Poly(ADP-ribose) polymerase-1. *Biochemistry (Mosc)* 2000; 39: 7559-7569
34. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411: 366-374
35. Bhattacharyya GS, et al. Single institute phase II study of weekly cisplatin and metronomic dosing of cyclophosphamide and methotrexate in second line metastatic breast cancer triple-negative. *Eur J Cancer* 2009; 7: 18 (Abstr 41LBA, presented data—ECCO 15-ESMO 34 2009)
36. Carey LA, et al. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: (Abstr 1009, presented data – ASCO Annual Meeting 2008)
37. Alba E, et al. Chemotherapy (CT) with or without carboplatin as neoadjuvant treatment in patients with basal-like breast cancer: GEICAM 2006-03-A multicenter, randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2011; 29: (Abstr 1015, presented data – ASCO Annual Meeting 2011)
38. Frasci G, et al. Preoperative weekly cisplatin–epirubicin–paclitaxel with G-CSF support in triple-negative large operable breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1185-1192

39. Torrisi R, et al. Tailored preoperative treatment of locally advanced triple negative (hormone receptor negative and HER2 negative) breast cancer with epirubicin, cisplatin, and infusional fluorouracil followed by weekly paclitaxel. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 667-672
40. Chen XS, et al. Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline-containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 961-967
41. Miranda AA, et al. Phase II open, single-arm trial: cisplatin combined with paclitaxel and doxorubicin in operable or locally advanced triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: (Abstr 1135, presented data – ASCO Annual Meeting 2011)
42. Fong PC, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361: 123-134
43. Tutt A, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010; 376: 235-244
44. Isakoff SJ, et al. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolomide for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: (Abstr 1019, presented data – ASCO Annual Meeting 2010)
45. Gelmon KA, et al. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 852-861
46. O'Shaughnessy J, et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2011; 29: (Abstr 1007, presented data – ASCO Annual Meeting 2011)
47. Dent RA, et al. Safety and efficacy of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with paclitaxel for the first- or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer: results from the safety cohort of a phase I/II multicenter trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: (Abstr 1018, presented data – ASCO Annual Meeting 2010)
48. Rajan A, et al. A phase I combination study of AZD2281 and cisplatin plus gemcitabine in adults with solid tumors. *Ann Oncol* 2009; 20: (Abstr G04, presented data – 7th International Symposium on Targeted Anticancer Therapies)
49. Giaccone G, et al. A phase I combination study of olaparib (AZD2281; KU-0059436) and cisplatin (C) plus gemcitabine (G) in adults with solid tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28: (Abstr 3027, presented data – ASCO Annual Meeting 2010)
50. Tan AR, et al. Preliminary results of a phase I trial of ABT- 888, a poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor, in combination with cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2010; 28: (Abstr 3000, presented data – ASCO Annual Meeting 2010)
51. Kummar S, et al. A phase I study of ABT-888 (A) in combination with metronomic cyclophosphamide (C) in adults with refractory solid tumors and lymphomas. *J Clin Oncol* 2010; 28: (Abstr 2605)
52. Linderholm BK, et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1639-1646
53. O'Shaughnessy J, et al. Comparison of subgroup analyses of PFS from three phase III studies of bevacizumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res* 2009; 69: (Abstr 207, presented data – SABCs 2009)
54. O'Shaughnessy J, et al. Meta-analysis of patients with triple-negative breast cancer (TNBC) from three randomized trials of first-line bevacizumab (BV) and chemotherapy treatment for metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res* 2010; 70: (Abstr P6-12-03, presented data – SABCs 2010)
55. Brufsky A, et al. Impact of bevacizumab (BEV) on efficacy of second-line chemotherapy (CT) for triple negative breast cancer (TNBC): analysis of RIBBON-2. *J Clin Oncol* 2011; 29: (Abstr 1010, presented data – ASCO Annual Meeting 2011)
56. Choueiri TK, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2011; 29: 632-638
57. Cuppone F, et al. Magnitude of risks and benefits of the addition of bevacizumab (BEVA) to chemotherapy (CT) for patients (pts) with advanced breast cancer (ABC): metaregression analysis of randomized trials (RCT). *J Clin Oncol* 2010; 28: (Abstr 1045, presented data – ASCO Annual Meeting 2010)
58. von Minckwitz G, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 299-309
59. Bear HD, et al. The effect on pCR of bevacizumab and/or antimetabolites added to standard neoadjuvant chemotherapy: NSABP protocol B-40. *J Clin Oncol* 2011; 29: (Abstr LBA 1005, presented data – ASCO Annual Meeting 2011)

## ТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕН ТРОЙНОНЕГАТИВЕН КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

60. Curigliano G, et al. A randomized phase II study of sunitinib vs. standard of care for patients with previously treated advanced triple-negative breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70: (Abstr P6-12-02, presented data – SABCS 2010)
61. Wildiers H, et al. Multicenter phase II randomized trial evaluating antiangiogenic therapy with sunitinib as consolidation after objective response to taxane chemotherapy in women with HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 463-469
62. Burstein HJ, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1810-1816
63. Mayer EL, et al. SABRE-B: an evaluation of paclitaxel and bevacizumab with or without sunitinib as first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 2370-2376
64. Crown J, et al. Phase III trial of sunitinib (SU) in combination with capecitabine (C) versus C in previously treated advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2010; 28: (Abstr LBA1011, presented data – ASCO Annual Meeting 2010)
65. Bergh J, et al. Sunitinib (SU) in combination with docetaxel (D) versus D alone for the first-line treatment of advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2010; 28: (Abstr LBA1010, presented data – ASCO Annual Meeting 2010)
66. Moreno-Aspitia A, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer previously exposed to anthracyclines or taxanes: North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic Trial N0336. *J Clin Oncol* 2009; 27: 11-15
67. Bianchi G, et al. Phase II multicenter, uncontrolled trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 2009; 20: 616-624
68. Gomez P, et al. Overall survival data from SOLTI-0701: a multinational, double-blind, placebo-controlled, randomized phase 2b study evaluating the oral combination of sorafenib and capecitabine in patients with locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70: (Abstr P2-16-01, presented data – SABCS 2010)
69. Hudis C, et al. Sorafenib (SOR) plus chemotherapy (CRx) for patients (pts) with advanced (adv) breast cancer (BC) previously treated with bevacizumab (BEV). *J Clin Oncol* 2011; 29: (Abstr 1009, presented data – ASCO Annual Meeting 2011)
70. Bondarde S, et al. Sorafenib in combination with paclitaxel as a first-line therapy in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: overall survival results from a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2b trial. *Cancer Res* 2010; 70: (Abstr P2-16-03, presented data – SABCS 2010)
71. Baselga J, et al. SOLTI-0701: a multinational double-blind, randomized phase 2b study evaluating the efficacy and safety of sorafenib compared to placebo when administered in combination with capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer (BC). *Cancer Res* 2009; 69: (Abstr 45, presented data – SABCS 2009)
72. Kreike B, et al. Gene expression profiling and histopathological characterization of triple-negative/basal-like breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2007; 9: R65
73. Tan DSP, et al. Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 27-44
74. Viale G, et al. Invasive ductal carcinoma of the breast with the “triple-negative” phenotype: prognostic implications of EGFR immunoreactivity. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 317-328
75. Baselga J, et al. Cetuximab + cisplatin in estrogen receptor-negative, progesterone receptor-negative, HER2-negative (triple-negative) metastatic breast cancer: results of the randomized phase II BALI-1 trial. *Cancer Res* 2010; 70: (Abstr PD01-01, presented data – SABCS 2010)
76. O’Shaughnessy J, et al. Preliminary results of a randomized phase II study of weekly irinotecan/ carboplatin with or without cetuximab in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106: S32 (Abstr 308, presented data – SABCS 2007)
77. Carey LA, et al. TBCRC 001: EGFR inhibition with cetuximab added to carboplatin in metastatic triple-negative (basal-like) breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: (Abstr 1009, presented data – ASCO Annual Meeting 2008)
78. Sharma P, et al. Results of a phase II study of neoadjuvant platinum/taxane based chemotherapy and erlotinib for triple negative breast cancer. *Cancer Res* 2010; 70: (Abstr P1-11-07, presented data – SABCS 2010)
79. Finn RS, et al. Estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and epidermal growth factor receptor expression and benefit from lapatinib in a randomized trial of paclitaxel with lapatinib or placebo as first-line treatment in HER2-negative or unknown metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3908-3915
80. Noh WC, et al. Determinants of rapamycin sensitivity in breast cancer cells. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1013-1023

- 
81. Yu K, et al. mTOR, a novel target in breast cancer: the effect of CCI-779, an mTOR inhibitor, in preclinical models of breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8: 249-258
  82. Mayer I, et al. A phase Ib trial of RAD001, an mTOR inhibitor, with weekly cisplatin and paclitaxel in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69: (Abstr 3093, presented data – SABCS 2009)
  83. Andre F, et al. Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5110-5115
  84. Gonzalez-Angulo AM, et al. Open label, randomized clinical trial of standard neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel followed by FEC (T-FEC) versus the combination of paclitaxel and RAD001 followed by FEC (TR-FEC) in women with triple receptor-negative breast cancer (TNBC). *J Clin Oncol* 2011; 29: (Abstr 1016, presented data – ASCO Annual Meeting 2011)
  85. Таушанова М, и съавт. Биологична и молекулярна характеристика, диагностика и лечение на тройно негативния карцином на млечната жлеза. *Studia Oncologica* 2013; 1: 62-92
  86. Parvin F, et al. Molecular Basis of Triple Negative Breast Cancer and Implications for Therapy. *Int J Breast Cancer* 2012; Article ID 217185, p. 7

---

# ОЦЕНКА И КОНТРОЛ НА ДИСТРЕС ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

---

**Вероника Иванова<sup>1</sup>**  
**доц. д-р Силвия Шопова, дм<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Кабинет по медицинска психология, СБАЛО – София

<sup>2</sup>Кабинет по невропсихология, МБАЛНП *Свети Наум* – София



# ОЦЕНКА И КОНТРОЛ НА ДИСТРЕС ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

*Вероника Иванова<sup>1</sup>*

*доц. д-р Силвия Шопова, дм<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Кабинет по медицинска психология, СБАЛО – София

<sup>2</sup>Кабинет по невропсихология, МБАЛНП Свети Наум – София

## ОБЗОР

*Дистресът е често явление, което се развива при пациенти с карцином на гърда (КГ) и е разбираем отговор на травматични преживявания, причинени от болестта и лечението ѝ. Психологичните симптоми често не се разпознават и онкологично болните не могат да получат необходимата помощ. Познаване и разбиране на психологичните симптоми и на ефектите от травматичните въздействия от КГ е важно за профилактика на психичните кризи и намаляване на психосоциалната болестност. Изследване и разбиране на генезиса на ефектите от травматичните въздействия са необходима основа за оказване на целенасочена психосоциална помощ за тяхното преодоляване. Идеята да се събира информация за идентифициране на фактори, които създават висок риск за развитие на дистрес, е ключова за превенция и профилактика на психичното здраве при онкологично болни. Важна е позицията за динамиката на психичните и соматичните процеси, която се изразява в двупосочност на тяхното взаимодействие и се проявява както в психогенната събусловеност на соматичната болест, така и в психичните ефекти от телесно нарушение.*

## Увод

Разпространението на психични нарушения при онкологични пациенти е приблизително 50%, като най-чести симптоми, открити при пациенти в напреднал стадий се сочат: умора (74%), тревожност (71%), тъга (66%), болка (63%) и сънливост (61%). Изследвания на разпространението на дистрес, депресия и психиатрични разстройства установяват, че 20-47% от новодиагностицирани болни и тези с данни за рецидив показват значими нива на дистрес, 30-40%

от пациенти с различен тип карцином проявяват разстройства на настроението<sup>1</sup>, в над 20% стойностите на дистрес съответстват на критерии за посттравматично стресово разстройство при жени с КГ.<sup>2</sup>

## Психосоциална помощ: дефиниране и скрининг на карциномен дистрес

Дистресът е рисков фактор, който оказва негативно влияние върху основно-

то лечение, качеството на живот и може да повлияе негативно върху преживяемостта. Факт е, че по-малко от половината онкологични пациенти с дистрес в действителност са идентифицирани и насочени за психосоциална помощ поради пренебрегване и омаловажаване на психологичните потребности на пациента, липсата на информация за наличните средства и възможности в сферата на психосоциалната помощ, стигмата от „психологични/психитрични проблеми“ при пациента.<sup>3</sup>

Психосоциалната помощ е част от новите стандарти за качествени онкологични грижи. В Канада емоционалният дистрес е приет за шести жизнен показател.<sup>5</sup> Клиничната практика изисква обособяване на мултидисциплинарни психоонкологични екипи, чиито членове биват лекуващи лекари, научни работници, психолози, социални работници, медицински сестри и духовници, предоставящи консултации на пациенти и техни семейства, служат за връзка с персонала в онкологията, сътрудничат с изследователи, изучаващи влиянието на терапевтичните интервенции върху качеството на живот и върху докладваните от пациентите резултати.<sup>4</sup>

Американската колегия на хирурзите (Commission on Cancer of the American College of Surgeons) реализира през 2012 г. нов акредитационен стандарт за болнична програма в онкологичната практика, който включва персонализиран скрининг на всеки пациент с карцином за психосоциален дистрес. NCCN предлагат модел за ефективно развитие на психосоциалното здраве, който да бъде предоставян във всички общности, практикуващи онкология.<sup>6</sup>

Рамката за оценка и контрол на дистрес при пациенти с КГ, осъществяван от онкологичен екип, включва:

(i) скрининг на дистрес и психосоциални потребности;

(ii) изготвяне на лечебен план, насочен към нуждаещите се, и осъществяването му;

(iii) пренасочване на нуждаещите се към специализирана психосоциална помощ;

(iv) преоценка на плана за приспособяване като подходящ.

Скринингът трябва да осигурява разпознаване, мониториране, доказване и своевременно лечение на дистреса във всеки стадий на болестта и при всякакви условия.

Дистресът се дефинира като многофакторно негативно емоционално преживяване от психологически (когнитивен, поведенчески, емоционален), социален и/или духовен характер, което може да попречи на способността за ефективно справяне със злокачествената болест, произлизащите от нея физически симптоми и лечение. Протича като непрекъснат процес, който се разпространява по посока на един континуум – от изпитване на обичайни чувства на уязвимост, тъга и страхове до развитие на депресия, тревожност, паника, социална изолация, екзистенциална и духовна криза.<sup>7</sup> Тази дефиниция разширява определението на дистреса отвъд депресивност и тревожност, включвайки всички сфери и диапазон от симптоми (изтощение, умора, нарушения в съня, хранителни проблеми, качество на живот, практически и финансови проблеми, проблеми, засягащи социални, семейни, екзистенциални духовни отношения и аспекти). Дистресът се повишава при наличие на проблеми като изтощение, болка, неустойчивост и други физикални симптоми.

Съществуват редица инструменти за измерване на дистрес (Distress Thermometer, PDI, ESAS, HADS, BSI-18, PSSCAN – Psychosocial Screen for Cancer). Предложеният от NCCN *Дистрес-термометър* е кратък скринингов инструмент за определяне на ниво и причини за дистрес. Сходен е с успешната скала, използвана за измерване на болка. Служи като начален са-



## ОЦЕНКА И КОНТРОЛ НА ДИСТРЕС ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

---

мостоятелен айтем-анализ за определяне на настъпващ дистрес. Скринингът с разширение включва т.нар. *Списък на проблемите*, съдържащ 39 айтема, разпределени в пет различни категории (практически, семейни, емоционални, физически, духовни/религиозни). Валидиран е и показва добра чувствителност и специфичност.<sup>8</sup>

Специалисти по здравни грижи предоставят на всеки пациент скрининг при първоначално посещение, през подходящ период от време и при клинични индикации, особено при промяна в статуса на болестта (ремисия, рекурентност или прогресия).

### Първоначална оценка и лечение на дистрес

Тези дейности се осъществяват от онкологичен екип, включва скриниране на всеки пациент с *Дистрес-термометър* и *Списък на проблемите*, за да се определи ниво и причини за дистрес. Ако пациентът показва клинично значима степен на дистрес, онкологичният екип трябва да разглежда този резултат като индициран за втората част на въпросника. Според получените данни пациентът своевременно се пренасочва към съответен специалист, в зависимост от идентифицирания проблем.

Когато няма данни за клинично значимо ниво на дистрес, онкологичният екип осигурява обичайни поддържащи грижи, рутинно овладяване на симптоми, неспецифични интервенции и проследяване през редовни интервали или в преходни точки на болестта.

Симптоми, които подлежат на интервенции от онкологичния екип, са: страх, тревожност, несигурност в бъдещето по отношение на болестта, скръб заради влошено здраве, гняв и чувство за загуба на контрол върху живота, проблеми със сън и апетит, слаба концентрация, прекомерна

загриженост и вкопчване в мисли за болестта, лечението, страничните му ефекти и смъртта, социалните роли. Повечето пациенти преживяват тези симптоми през диагностичния период и през тежкия цикъл на лечение. Симптомите могат да персистират дълго след приключване на лечението. От съществено значение е разбирането за това, че дистресът е трудно преживяване за пациентите, което е очаквана и нормална реакция от тяхна страна. Клиницистите трябва да са наясно с възможните подкрепящи интервенции за грижа и овладяване на дистреса.

### Психосоциална оценка и контрол на дистрес

Пациент с клинично значимо ниво на дистрес по скалата на дистрес-термометъра се пренасочва към съответен специалист, базирайки се върху конкретни проблеми, посочени от него (в *Списъка на проблемите*). Специалисти по психично здраве осъществяват последваща оценка, която включва: причини за дистрес, поведение и психологични симптоми, анамнестични данни за психиатрични проблеми, използвани медикаменти, болка, изтощение, нарушения на съня, други физически симптоми, когнитивни увреждания, представа за собственото тяло и сексуалност, способност за вземане на решения, физическа сигурност.

На базата на тази оценка психологът развива стратегия с пациента, чрез която той да се справи и адаптира към настоящата ситуация. Иницирирана от оценка и оценяване, психодиагностиката се занимава с детерминиране на необходимост от психосоциални интервенции, а резултатите от нея се използват като индикация за употреба на медикаменти.

Психодиагностични методи и техники, използвани в онкологичната практика,

са: (i) обективни методи за изследване на интелигентност и когниция (имат спомагателен характер); (ii) стандартизирани въпросници за оценка на психично състояние на пациента в синдромална категория и профил на личността; (iii) клинични тестове и проективни техники (самата техника на изследване преминава в терапевтичен процес): оценяват се емоционални реакции, мотивация и нагласи, интернализирани отношения, природа на потребностите, траектория на проблемното поле, качества на междуличностни отношения, самооценка, идентичност, характеристики на субекта, вътрешни конфликти, несъзнавани психични процеси; прилагат се за клинична диагностика, консултиране, оценка на ефекта от терапия.

Международната класификация на болестите (МКБ 10) се използва за идентифициране на психични и поведенчески разстройства, които се срещат при пациенти с КГ.

### **Психосоциални интервенции при карциномен дестрес**

Психосоциалните интервенции имат редуциращ ефект върху дистреса и като цяло подобряват качеството на живот при пациенти с карцином.<sup>9,10</sup> Проучвания в областта на интервенциите (психосоциални, фармакологични и социални) показват тяхното въздействие върху някои аспекти на качество на живот, симптоми и адаптация. Психосоциални интервенции с доказана ефективност са когнитивно-поведенческа терапия, екзистенциална, семейна или брачна психотерапия.

*Когнитивно-поведенческа терапия (КПТ).* Тя е съвременен метод с научно доказана ефективност при различни състояния, както психично-здравни, така и соматични.

Тя е комбинация от когнитивна и поведенческа терапия. Двата аспекта в този подход често се съчетават, защото поведението често отразява мислите за определени неща или ситуации. Приёмът на КПТ се фокусира върху решаване на конкретен проблем (симптом в краткосрочен план). Тя помага в разбирането за това как проблемът се случва и поддържа; включва идентифициране на ирационалните и дисфункционални мисли, тяхната трансформация в по-реалистични и полезни, както и развиване на умения за разбиране и преодоляване на симптомите. Методът може да се използва самостоятелно или в комбинация с медикаментозно лечение, в зависимост от вида и тежестта на състоянието. Рандомизирани клинични проучвания показват ефективност на КПТ за намаляване на депресия, тревожност<sup>11,12</sup>, физически симптоми (болка и изтощение)<sup>13</sup>, овладяване на когнитивни дисфункции, свързани с адювантна химиотерапия при жени с КГ.<sup>14</sup>

*Екзистенциална психотерапия.* Този метод е ефективен в процеса на приспособяване към промени, настъпили вследствие болест; подобрява качеството на живот, психологичните симптоми, настроението и контрола на болката при пациенти с метастазирал КГ.<sup>15,16</sup>

*Семейна терапия и терапия в двойката.* Болестта е семеен проблем. Диагнозата карцином на гърда е причина за дистрес при партньор и семейство. Психосоциалните интервенции целят да намалят дистреса при пациента и неговото семейство заедно. В лонгитудинално изследване на двойки, където жените са с КГ в ранен стадий, е установено, че тренингът в конструктивна комуникация е ефективна интервенция, намаляваща негативните ефекти и дистреса.<sup>17</sup> Психосоциалните интервенции в двойки, засегнати от карцином, са толкова ефективни, колкото и индивидуална терапия.<sup>18,19</sup>

## ОЦЕНКА И КОНТРОЛ НА ДИСТРЕС ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

В клиничната практика преобладава еkleктичният подход на психотерапия при онкологични пациенти, което се обяснява с факта, че различните аспекти на психически и психологични нарушения при онкологични пациенти се поддават по-ефективно на различни видове терапии. Например, страхът от рецидив по-успешно се овладява с КПТ, докато работа със загубата – с междуличностна терапия, а семейната терапия е подходящ терапевтичен избор при работата с направление на гнева, с адаптивното справяне и с устойчивостта на пациента.<sup>20</sup>

### **Оценка и лечение на най-често срещаните психоповеденчески разстройства при пациенти с карцином на гърда**

Деменцията е трайно когнитивно увреждане, което може сериозно да наруши способността за вземане на решения при пациентите. Често присъства при по-възрастните като придружаващо състояние.<sup>21</sup> Третира се с когнитивна рехабилитация, със или без медикаменти, макар че лечението е предимно овладяване на поведението.

Делириумът е краткосрочно когнитивно нарушение и обикновено е обратимо. Среща се по време на антитуморното лечение, свързано е с някои токсични състояния и с прием на медикаменти, особено опиати.<sup>22</sup> Третира се с медикаменти, семейна подкрепа и обучение; особено внимание е насочено към безопасността на пациента.<sup>23</sup>

Афективни разстройства като депресия и разстройства в адаптацията са чести при пациенти с КГ и могат да бъдат мъчителни и омаломощаващи. Пациенти с персистиращо настроение и разстройство в адаптацията могат да развият суицидни тенденции. Афективните разстройства обикновено се овладяват с психотерапия,

със или без медикаментозно лечение.<sup>24</sup> Засиленият мониторинг трябва да се приема като възможност за предотвратяване на усложнения. Психиатрично лечение и хоспитализация понякога са наложителни.

Диагнозата, ефектите от болестта и лечението на КГ са явни източници на безпокойство. Тревожността може да е свързана с психологически аспекти на болестта, като хормон-зависим тумор, болка или друг изтощителен физически симптом. След уточняване на медицинските причини се оценяват симптомите, за да се определи конкретният характер на тревожното разстройство. Патологичната тревожност подлежи на медикаментозно лечение и психотерапия.<sup>25</sup>

Психични и поведенчески разстройства, дължащи се на употреба на психоактивни вещества, са рядкост при пациенти с КГ, които нямат в миналото си активна злоупотреба или пристрастяване към опиати, алкохол или тютюн. Злоупотреба или зависимост, развиваща се по време на курса на лечение, може да се появи вследствие на недостатъчно контролиран симптом и да бъде лекувана чрез подобряване на контрола върху симптомите. При пациенти с данни за злоупотреба в миналото въздействието ѝ върху антитуморното лечение трябва да се оцени. Лечението включва детоксикационни режими, психологическо обучение, КПТ и медикаменти.

Стресът от онкологичната болест и нейното лечение могат да изострят вече съществуващо разстройство на личността.<sup>26</sup> Препоръчителна е оценка на състояние, сигурност, способност за вземане на решения. Ако съществува потенциална възможност за утежняване на състоянието от лекарства или други фактори, те трябва да бъдат променени. Лекуващият екип изготвя лечебен план, съгласуващ психологически и медицински интервенции.

Психотични разстройства и шизофрения могат да съществуват като придружаваща болест при пациенти с КГ, която може да бъде обострена от карцинома и свързания с него стрес и лечение. При диагностицирана шизофрения и/или психотично разстройство се препоръчва медикаментозно лечение и психиатричен режим. Използването на електроконвулсивна терапия (ЕКТ) при пациенти с карцином не е добре изследвано, но някои случаи показват, че тя може да е ефективна и безопасна.<sup>27</sup>

## Заклучение

Рутинното използване на скрининг на дистрес последващо пренасочване за психосоциална помощ намалява нивото на дистрес при пациенти с КГ.<sup>28</sup> Психологически ефективните интервенции водят до подобрене на преживяемостта на пациенти с карциноми.<sup>29</sup> Ранното откриване и лечение на дистреса води до по-стриктно придържане към лечението, по-добра комуникация, снижава броя на посещенията при онколог, предотвратява изпитването на гняв и развитаето на тежка депресия и тревожност при пациенти с КГ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Mitchell AJ, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings : a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2011; 12: 160-174
- Richard J. McNally P. Posttraumatic Stress Disorder, Comprehensive Textbook of Psychiatry, Kaplan & Sadock's, 9th Edition , Vol.II, 28.9
- Fallowfield L, et al. Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer. *Br J Cancer* 2001; 84: 1011-1015
- William S. et al. Psycho-Oncology, Comprehensive Textbook of Psychiatry, Kaplan & Sadock's, 9th Edition, Vol.II, Psychosomatic medicine, 24.8
- Bultz BD, Carlson LE. Emotional distress : the sixth vital sign in cancer care. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6440-6441
- Holland JC, et al. Distress management. *J Natl Compr Canc Netw* 2010; 8: 448-485
- NCCN Guidelines. Version 2.2013 Distress Management
- Tuinman MA, et al. Screening and referral for psychosocial distress in oncologic practice: use of Distress Thermometer. *Cancer* 2008; 113: 870-878
- Adler NE, Page NEK. Institute of Medicine (IOM). 2008. Cancer Care for the Whole Patient: Meeting Psychosocial Health Needs. 2008
- Jacobsen PB, Jim HS. Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients : achievements and challenges. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 214-230
- Greer JA, et al. A pilot randomized controlled trial of brief cognitive-behavioral therapy for anxiety in patients with terminal cancer. *Oncologist* 2012; 17 (10): 1337-1345
- Moorey S, et al. A comparison of adjuvant psychological therapy and supportive counseling in patients with cancer. *Psycho-Oncology* 1998; 7: 218-228
- Gielissen MF, et al. Cognitive behaviour therapy for fatigued cancer survivors: long-term follow-up. *Br J Cancer* 2007; 97: 612-618
- Ferguson RJ, et al. Cognitive-behavioral management of chemotherapy – related cognitive change. *Psycho-Oncology* 2007; 16: 772-777
- Goodwin PJ, et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1719-1726
- Kissane DW, et al. Supportive-expressive group therapy for women with metastatic breast cancer: survival and psychosocial outcome from a randomized controlled trial. *Psycho-Oncology* 2007; 16: 277-286
- Manne SL, et al. Cancer-related relationship communication in couples coping with early stage breast cancer. *Psycho-Oncology* 2006; 15: 234-247
- Breitbart W, et al. Pilot randomized controlled trial of individual meaning-centered psychotherapy for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30 (12): 1304-1309
- Manne SL, et al. Cancer-related relationship communication in couples coping with early stage breast cancer. *Psycho-Oncology* 2006; 15: 234-247
- Folkman S, Moskowitz JT. Coping: pitfalls and promise. *Annu Rev Psychol* 2004; 55: 745-774
- Legler A, et al. The effect of comorbidity burden on health care utilization for patients with cancer using hospice. *J Palliat Med* 2011; 14: 751-756

## ОЦЕНКА И КОНТРОЛ НА ДИСТРЕС ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

---

22. Lawlor PG, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 786-794
23. Young J, et al. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 341: c3704
24. Li M, et al. Evidence-based treatment of depression in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1187-1196
25. Traeger L, et al. Evidence-based treatment of anxiety in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 11197-1205
26. Meyer F, Block S. Personality disorders in the oncology setting. *J Support Oncol* 2011; 9: 44-51.
27. Sutor B, et al. Steroid-induced depressive psychosis responsive to electroconvulsive therapy. *Convuls Ther* 1996; 12: 104-107
28. Carlson LE, et al. Screening for distress in lung and breast cancer outpatients: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28 (33): 4884-4891
29. Spiegel D. Mind matters in cancer survival. *Psycho-Oncology* 2012; 21: 588-593



////////////////////////////////////  
**ПОДХОДИ ЗА РЕХАБИЛИТАЦИЯ СЛЕД ХИРУРГИЯ  
НА ГЪРДА – МЕДИЦИНСКИ И СОЦИАЛЕН АСПЕКТ**  
////////////////////////////////////

**д-р Кристина Павлова**

МБАЛ *Люлин* – София





# ПОДХОДИ ЗА РЕХАБИЛИТАЦИЯ СЛЕД ХИРУРГИЯ НА ГЪРДА – МЕДИЦИНСКИ И СОЦИАЛЕН АСПЕКТ

*д-р Кристина Павлова*

МБАЛ Люлин – София

## ОБЗОР

*Развитето на онкологичната медицина в последното десетилетие и успехите в лечението на карцином на гърда (КГ) оформиха нова все по-многобройна група от пациенти, преживяли основната болест, в клинична ремисия по отношение на карцинома и с влошено качество на живот. Качеството на живот се определя от способността на индивида да се върне към първоначалните си социални и физически дейности в добро физическо и психично здраве. Състоянието на здраве на организма може да бъде променено от ятрогенно предизвикани нарушения вследствие хирургия, химиотерапия и лъчелечение на онкологичната болест. Преките и косвени последици от това пораждаат различни медицински, психологически и социални последици, предмет на рехабилитацията. Същевременно някои усложнения от хирургия на гърда (контрактура в раменна става, лимфостаза след лимфна дисекция) могат да попречат за прецизно и навременно изпълнение на последващи етапи от лечението – лъчелечение с центраж при максимално отведено и ротирано навън рамо.*

*Статията представлява литературен обзор и собствен опит върху структурирането на рехабилитационна програма при пациенти след операция за КГ с цел възстановяване на състоянието на здраве и подобряване на качеството на живот, преодоляване на медицинските и социални проблеми, до които води хирургията и последващото лечение.*

## Увод

През 2008 г. проследените случаи с карцином на гърда (КГ) в Европа (40 държави) са 88.4/100000, а смъртността е 24.3/100000. Отчетените инциденти се увеличават благодарение на мамографски скрининг и застаряваща популация; постменопаузалната ендокринна терапия, западноевропейският хранителен

режим, наднорменото тегло, консумацията на алкохол и цигари също допринасят за ръст в анализираниите случаи.<sup>1, 8</sup> Предвид развитието на онкологичната медицина и повишената честота на заболяемост ежегодно се увеличава броят на пациенти, които са преживели и които се нуждаят от рехабилитация за постигане на състояние на здраве (според определението на Световната здравна организация, СЗО) и добро

качество на живот. Здраве се дефинира като състояние на комплексно физическо, психическо, емоционално, интелектуално и социално благополучие, а не само отсъствие на болест или недъг (СЗО, 1978).

### **Рехабилитация – дефиниция, принципи и прийоми**

Определението за рехабилитация е възвръщане към състояние на здраве; тя е медицинска, социална и психологическа (СЗО, 1978).<sup>1, 3, 8</sup>

Навременната и компетентна медицинска рехабилитация е предпоставка за правилното провеждане на по-нататъшно лечение, профилактира усложненията и инвалидизацията на пациентите, подобрява качеството на живот.<sup>7</sup> От 2003 г. насам усилията на специалистите, работещи в областта на рехабилитацията, са в следните посоки: комплексен подход, мултидисциплинарен екип, индивидуални програми за рехабилитация, без риск от метастатична болест, преодоляване на медицинските и социални аспекти на влошено здраве у преживели пациенти, търсене на високо качество на живот. От направения литературен обзор, базиращ се на принципа на доказателствената медицина с проведени рандомизирани проучвания,<sup>10-16</sup> двойно слепи опити и клинично проследяване,<sup>8-11</sup> се налага изводът, че медицинска рехабилитация е необходима на всеки етап от клиничното лечение на оперирани от КГ.<sup>10-14, 16</sup> Тя трябва да бъде безвредна, навременна, индивидуална, под контрол на мултидисциплинарен екип от медицински специалисти. Изисква проследяване и верифициране на резултатите с методи на класическото изследване и диагностика, с които работи физикалната и рехабилитационна медицина, а именно: обем движение в стави и гръбначен стълб;

мануално мускулно тестване, измерване на мускулната сила, измерване на дължина и обем на крайници (сантиметрия), оценка на стойка и походка.

Основен медицински проблем на оперираните от КГ пациенти е синдромът ръка-рамо с контрактура в раменна става, съсяване на мускули и сухожилия, цикатрикс, намален обем на ставно движение, лимфостаза от страната на операцията (в ръка, аксила или дорзално от аксила, както и в гърда при органосъхраняващи операции).<sup>10-12, 20, 21, 23</sup>

Лимфостазата е понятие, което описва състояние на затруднен оток на лимфа от определен участък на кожата. Само 3-5% от лимфостазата е вродено състояние, останалите над 90% са резултат от външно въздействие. Честотата на лимфостазата се покачва при въздействие на няколко различни по характер лечебни манипулации: оперативна намеса, лъчелечение, лекарствено лечение. Като се има предвид, че лечението на злокачествени болести на гърда включва и трите по-горе посочени лечебни въздействия, то възможността за проява на лимфостазата е налице. Това състояние се наблюдава най-често след края на активното лечение в периода на проследяване на пациентите.<sup>3, 6</sup> Лимфостазата претърпява обратно развитие, когато се третира в по-ранен стадий. Методите на повлияване на лимфостазата са мануален лимфен дренаж, компресивни превръзки,<sup>5</sup> кинезитерапия със стречинг техники с цел увеличаване обема на движение в раменна става и облекчаване на отока,<sup>10, 15, 19</sup> апаратен лимфодренаж (пресотерапия).<sup>6, 16, 17</sup> Едно от най-честите усложнения от лимфостазата е еризипел.

Инструментите и конкретните техники, които се използват при структуриране на рехабилитационни програми, са индивидуално преценени - задължителни процедури са активна и пасивна кинезитерапия, стречинг на мускули и сухожилия, работа

## РЕХАБИЛИТАЦИЯ СЛЕД ХИРУРГИЯ НА ГЪРДА

върху оперативен цикатрикс, дихателна гимнастика, тренировка на кардиореди в аеробен режим,<sup>2, 13</sup> климатолечение, плуване, спортове и развлекателни дейности, целящи рехабилитация на синдрома ръка-рамо, възстановяване на фините движения в ръка и пръсти, подобряване микроциркулацията в засегнатия крайник след хирургия на гърда и лимфна дисекция,<sup>4,8, 11-13</sup> както и на показателите на сърдечносъдовата система (насищане с кислород, хемоглобин, артериално налягане и др.)<sup>2, 13</sup>

Лимфодренажните техники се преценяват индивидуално, като биват задължителни (мануален лимфодрениращ масаж и компресивни превръзки), а след оценка на метастатичен риск или болести на сърдечносъдова система (артериална хипертония, ритъмни нарушения) могат да се прилагат незадължителни техники като апаратна пресотерапия или апаратен лимфодрениращ масаж.<sup>6, 15</sup>

Физиотерапевтични процедури (високочестотни полета, лазер, ниско- и средночестотни токове, парафин, сауна, джакузи, парна баня) с доказан канцерогенен ефект или вредности са забранени, както и процедури, увеличаващи рязко движението на телесни течности, кръвоток и лимфа (нискочестотно импулсно магнитно поле, вибромасажи с масажори, колани, горещи вани, тангентор, джакузи, перлени вани, масажи с горещи продукти и обвивания с цел отслабване или антицелулитен ефект).<sup>3, 11-14</sup>

По същността си рехабилитационната програма трябва да обхваща медицински, социални и психологически аспекти на влошено здраве.<sup>7, 14</sup> Информираността на пациентите е част от социалните аспекти на рехабилитацията. Личното участие на пациента като активна страна подпомага по-бързото възстановяване.<sup>7, 10-12, 14</sup> Инвалидизацията и ятрогенно предизвиканите болести също са медицински и социален проблем.

Конкретните медицински подходи за рехабилитация се определят от лекари-специалисти по физикална медицина и рехабилитация, под контрол и съдействие на специалисти онколози и хирурзи (за изключване на риск от метастатична болест), с изпълнителен рехабилитационен екип, включващ кинезитерапевти, ерготерапевти, рехабилитатори, психолози, социални работници, специалисти по арттерапия.<sup>3, 4</sup> Важно е да се отбележи, че на всеки етап от лечението (хирургия, химиотерапия, лъчелечение) рехабилитацията има своето място. Тя се ръководи от няколко цели – общи и конкретни, според целите на лечението и периода, изминал след операция.

### Цели на рехабилитацията

Общите цели на рехабилитацията включват:

- (i) възвръщане състоянието на здраве и психологическо равновесие;
- (ii) подпомагане на активното лечение – лъчелечение, химиотерапия;
- (iii) профилактика на негативните последици от хирургичното, химио- и лъчелечение и усложненията от тях – контрактура в раменна става, болки в гръбнака, тензионно главоболие, лимфостаза, еризипел, анемия, пневмофиброза, кардиофиброза, хипертония, исхемична болест на сърцето<sup>2-4, 14, 21</sup>;
- (iv) профилактика и лечение на ятрогенно предизвикани състояния, болести и усложнения от тях – полиневропатия,<sup>18</sup> остеопороза, диабет, затлъстяване, менопауза, депресия, стерилитет.<sup>22</sup>

Конкретните цели на рехабилитацията се определят за всеки пациент, предвид налагане на придружаващи болести, съществуващи преди откриване на онкологичното страдание и взаимодействащи към нарушение на равновесието в организма и влошено качество на живот. Конкретните цели и инструменти на медицинската рехабилитация се определят индивидуално, по преценка на

лекуващия екип, съобразно стадий на лечение и време, изминало след операция.<sup>9, 11, 14, 16</sup>

## **Периодизация на рехабилитация след операция за карцином на гърда**

Проблеми, непосредствено след операция (в първите 10 дни), се явяват скъсени мускулни тела и сухожилия, болка, аддукторна контрактура<sup>4, 11, 12, 16</sup>, кашлица, задръжка на секрети в дихателна система след интубация, оперативен разрез, дренажи, вертикализация на болния, застойни явления в бели дробове. Подходът е ранна рехабилитация в болнична обстановка. Извършва се от рехабилитационни екипи в болниците, където е проведена операцията.

Медицинската рехабилитация след 10-ти до 30-ти ден от операцията цели:

(i) възстановяване на двигателната активност на засегнатия горен крайник следствие хирургичната интервенция – мускулна сила, разтегливост и еластичност, обем на движение в раменна става, фини движения в ръка и пръсти, преодоляване на болката<sup>4, 11, 19, 23</sup>;

(ii) профилактика на лимфния застои и свързаните с него последици – при нарушена двигателна активност, тежест и болка в ръката; извършва се индивидуална и групова кинезитерапия, лимфодренаж (апаратен и ръчен), дават се съвети за дейности от ежедневието (препоръчителни или противопоказани) с оглед профилактика на усложнения<sup>5, 6, 15, 17, 19</sup>;

(iii) възстановяване на обща двигателна активност и на добро състояние на организма, преодоляване на негативни ефекти от химиотерапия и лъчелечение върху сърдечносъдова, дихателна, кръвотворна и имунна системи (чрез дихателна гимнастика, разходки и теренно лечение на открито, климатолечение<sup>3, 4, 14</sup>, тренировка на кардио-

уреди в аеробен режим и субмаксимално натоварване.<sup>2, 4, 13</sup> Осигуряването на сигурност и информираност на пациентите по отношение на болестта им, препоръчителни и противопоказани професии, дейности от ежедневието, подходящи и неподходящи процедури за лечение и профилактика, отдих и развлечение, хранене и др. са част от психологическата и социална рехабилитация, подобряваща качеството на живот.<sup>3</sup> Лекар-физиотерапевт прави преценка на рехабилитационния потенциал (мануално мускулно тестване, сантиметрия, ъглометрия) и определя рехабилитационната програма по време на престоя в рехабилитационна клиника, който трябва да е поне десетдневен. Рехабилитацията се извършва обикновено в рехабилитационни центрове със съобразени природни фактори, климат на средновисока планина, паркови площи с чист въздух, водоеми, места за разходка и провеждане на заниманията на открито в обстановка, далече от болничната, с наблюдаване на развлекателен момент, т.е. на психологическа и социална рехабилитация. Използват се други специалисти (художници, музиканти) и се прилагат нетрадиционни подходи за релаксация, отдих и психотерапия (рисуване, музикотерапия, йога).<sup>3, 4, 14</sup>

Цели и проблеми на медицинската рехабилитация след 6 месеца са късните последици от хирургия на гърда (лимфостаза, адювантно лечение), химиотерапия и лъчелечение – ятрогенно предизвикани хронични болести, като пневмофиброза, остеопороза, диабет, затлъстяване, полиневропатия.<sup>22</sup> Извършва се амбулаторно или в специализирани заведения за онкологична рехабилитация – извън града, където се използва климатолечение, природни фактори, психологическа рехабилитация, трудотерапия, арт-терапия с откъсване от стереотипа и извън усещането за болнична обстановка.<sup>3, 4, 14, 22</sup>

### **Рехабилитационна програма *Виктория***

Програма *Виктория* е първата систематизирана, медицински обоснована и контролирана програма за комплексна рехабилитация на пациенти, оперирани за КГ в България.<sup>3</sup> Тя стартира през 2010 г. Програмата комплексно съчетава подбор на професионалисти и консултанти, място на изпълнение, апаратура, методики, техники, обучен персонал, природни и климатични фактори, за да постигне целта си – физично и психично здраве. Провежда се в неформална обстановка, изведена от болничната, което също има лечебен ефект. Чисто медицинските техники за рехабилитация са представени под форма на игри, дейности на ежедневиия живот, арт-терапия, рисуване, свирене на инструменти.

Със съдействието на клинични психолози и част от рехабилитационния екип се прилага групова и индивидуална психотерапия, чиято крайна цел е стимулиране на реадaptационния процес, понижаване на тревожността, овладяване на депресивната симптоматика, овладяване на кризисни ситуации, подобряване на психичното функциониране и емоционално стабилизиране. Работи се за намаляване на съпътстващите лечението симптоми (свръхчувствителност), за по-добро възприемане на промяната след оперативна интервенция, подобряване на самочувствието, възстановяване на ежедневиия ритъм, мобилизиране на личностните ресурси по време на криза. Насърчава се към изразяване на негативните емоции (емоционално вентилиране). Цели се по-бързо възвръщане към дейностите на ежедневиия живот, подобряване на качеството на живот, подпомага се подборът на подходящи професии и заетост (ресоциализация).

Основните отличими професионални характеристики на Програма *Виктория* са:

(i) мултидисциплинарен подход при рехабилитацията, колаборация на всички медицински специалисти, които са включени в алгоритъма на лечение на КГ от момента на операция, през химио- и лъчетелечение, до пълна ремисия и оздравяване, през профилактика на рецидиви и състояние на психично равновесие, здраве и стабилност на потърпевшите;

(ii) медицински контрол на изпълнението и резултатите, както и периодично следене на състоянието на пациентите и систематизиране на данните; използват се методи на обективизация на резултатите чрез измерване на обиколка на крайника (сантиметрия), измерване на обем на движения в става (ъглометрия) и измерване на мускулна сила (мануално-мускулен тест);

(iii) комплексен подход към проблематиката, изпълващ рехабилитацията с медицински, социални и психологически смисъл и приравняващ я към стандартите и начина на мислене на добрите медицински практики във водещи медицински болници и университети в Европа и по света, работещи в областта на онкологията и онкологичната рехабилитация (Балтимор, Милано, Барселона, Виена, Хановар, Хайделберг и др.).

За периода август 2010 до декември 2011 г. през Програма *Виктория* са преминали 100 пациентки, всички селектирани според предварително зададен подбор по отношение на стадий на болестта и възраст (между 28 и 67 години). От тях 52 са с давност повече от пет години след операция, 48 са по време на адювантно или активно лечение. Всичките 100 жени са с лимфостаза, стадий 1-3а (по класификация на *Leduc et al.*). При 61 от тях е нарушен обемът на движение в раменен пояс с дефицит, намалена е мускулната еластичност, като при някои пациентки са налични контрактури. При 65 жени се отчита признаване на необходимост от психотерапия, при 5 –негатив-

на настройка и отказ, а 30 са със скептично отношение. От пациентките 98% имат социални проблеми, проблеми в адаптацията, на работното място, в семейната среда и двойката. В края на десетдневния период при 100% от жените се отбелязва подобрение в обема на движение в раменна става, мускулна еластичност и разтегливост. При 98% се регистрира подобрение в обиколките на засегнатата от лимфостаза ръка, с подобрение на обема на движение в лакетна става. Без динамика по този показател са 2 жени, които попадат в стадий 3а на лимфостаза, с давност повече от пет години. Забелязана е корелация между давност на лимфостаза и степен на повлияване с методи на кинезитерапия и пресотерапия. При всички преминали пациентки е отчетена динамика в психологическия статус с тенденция към продължаване на амбулаторна работа с психолози и за по-дълъг период от време. При 80% е постигнат напредък по отношение на адаптивните способности и психоемоционалния статус, както и за признаване на болестта и желание да се говори за нея. В рамките на този едногодишен период 23 от жените са провели престой по програмата за втори път; при тях се отчита подобрение на показателите спрямо първия престой. През периода 2012-2013 г. през Програма *Виктория* са преминали 268 пациентки.

Със заповед РД-28-70/12.03.2013 на министъра на здравеопазването Д. Атанасова и с изменение на заповед РД-28-27/15.02.13 за утвърждаване на методика за субсидиране на лечебни заведения, Програма *Виктория* в нейната социална и психорехабилитационна дейност се субсидира от Министерството на здравеопазването, а медицинските рехабилитационни дейности се финансират от здравното осигуряване по клинични пътеки 244 и 241. Програмата се изпълнява на територията на МБАЛ *Люлин* – София и специализирани болници

за рехабилитация – *Национален комплекс АД* с филиали в гр. Баня, Карловско и гр. Банкя.

В заключение може да се обобщи, че резултатите не показват влошаване на обективни медицински показатели, общо състояние, кръвна картина, контролни ехографски изследвания и туморен маркер (критерий за активност на основната онкологична болест). Цели на рехабилитацията (медицински, психологически и социални) са изпълнени с успеваемост над 80%, което дава основание да се заключи, че работата върху оперирани пациенти в рамките на Програма *Виктория* е навременна, успешна, с принос за състоянието на здраве, психосоциален комфорт и равновесие и е абсолютно безрискова по отношение онкологичната болест.

## Заклучение

Провеждането на медицинска рехабилитация е необходимо на всеки етап от лечението на КГ, най-вече след хирургия на гърда. Рехабилитацията трябва да бъде безвредна, навременна и индивидуална, под контрол и проследяване от мултидисциплинарен екип.<sup>4,10,16, 20</sup> Тя трябва да обхваща медицински, социални и психологически проблеми.<sup>3, 4, 7, 14</sup> Необходимо изискване е да бъде достатъчно продължителна и да се повтаря във времето до преодоляване на медицинските и социалнопсихологическите аспекти на влошено здраве и за постигане на високо качество на живот.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Димитрова Н., М. Вуков, З. Валерианова. Заболеваемост от рак в България, 2010. Български национален раков регистър. Том XXI, София, 2012
2. Илиева Е., Владимирова-Китова Л. Възможности на физикалната и рехабилитационна медицина за модулация на кардиотоксичността, причинена

## РЕХАБИЛИТАЦИЯ СЛЕД ХИРУРГИЯ НА ГЪРДА

---

- от цитостатично лечение. *Физикална медицина, рехабилитация, здраве* 2012; 10 (2): 6-15
3. Павлова К., Колева М., Георгиев А. Програма *Виктория* – модел за комплексна рехабилитация при оперирани от рак на гърда. Университетско издателство *Паисий Хилендарски*, Пловдив, 2013. стр. 10-40
  4. Andrew R, et al. FACSМ, The effect prior physical activity has on physiological and psychological outcomes in cancer survivors, 1. Rocky Mountain Cancer Rehabilitation Institute, University of Northern Colorado, Greeley, CO. 2. North Colorado Family Medicine, Greeley, CO
  5. Belgrado JP, et al. Pressure's variation during 24h at the interface skin-multilayered bandages in lymphedema, European Society of Lymphology [abstract]. *Eur J Lympholog Relat Probl* 2009; 19 (54): 6-11
  6. Benda K, Bendova M. Patients self-treatment – Why and how? [abstract] *Eur J Lympholog Relat Probl* 2008; 19 (54): 6-11
  7. Cardoso F, et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 7): viii11-19
  8. Cheville AL, et al. Cost considerations regarding the prospective surveillance model for breast cancer survivors. *Cancer* 2012; 118 (Suppl. 8): 2325-2330
  9. Forner-Cordero I, et al. Physical therapies in the treatment of lymphedema: Preliminary results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, controlled study [abstract]. *Eur J Lympholog Relat Probl* 2008; 19 (54): 6-11
  10. Galli T, Sudati R. Adequate post-surgery physiotherapy for women with breast cancer in evidence based medicine. Review [abstract]. *Eur J Lympholog Relat Probl* 2008; 19 (54): 6-11
  11. Hayes SC, et al. Upper-body morbidity following breast cancer: incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of rehabilitation. *Cancer* 2012; 118 (Suppl. 8): 2237-2249
  12. Hydock DS, et al. Exercise preconditioning provides long-term protection against early chronic doxorubicin cardiotoxicity. *Integrative Cancer* 2011; 10: 47-57
  13. Jessica M. et al. Physiological and psychological responses to a longitudinal rehabilitation program, Rocky Mountain Cancer Rehabilitation Institute, University of Northern Colorado, Greeley, CO. 2 North Colorado Family Medicine, Greeley, CO
  14. Leduc A, et al. Physical treatment of edema: proposal for an European Consensus, European Society of Lymphology. *Eur J Lympholog Relat Probl* 2008; 19 (54): 6-11 (presented data – XXXIV congress of ESL, 2008)
  15. McNeely ML, et al. A prospective model of care for breast cancer rehabilitation: postoperative and postreconstructive issues. *Cancer* 2012; 118 (Suppl. 8): 2226-2236
  16. Belgrado GP, et al. Pneumatic compression in the treatment of lymphedema: peer review, European Society of Lymphology [abstract]. *Eur J Lympholog Relat Probl* 2008; 19 (54): 8
  17. Betcker C. Treatment of plexitis after radiotherapy. European Society of Lymphology [abstract]. *Eur J Lympholog Relat Probl* 2008; 19 (54): 11
  18. Michelini S, et al. Muscular and articular involvement in primary and secondary lymphedema, European Society of Lymphology [abstract]. *Eur J Lympholog Relat Probl* 2008; 19 (54): 8
  19. Schmitz BM, et al. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2010; 42(7): 1409-1426
  20. Schneider CM, et al. In exercise physiology: from a cellular to an integrative approach. Eds. Philippe Connes, Olivier Hue, Stéphane Perrey. IOC Press, 2010
  21. Sprod LK, et al. Three vs. six months of exercise training in cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121: 412-419
  22. Stout NL, et al. Prospective surveillance model for rehabilitation for women with breast cancer. *Cancer* 2012; 118 (Suppl. 8): 2191-2200





////////////////////////////////////  
**ПОВЛИЯВАНЕ НА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ  
ПРИ ЖЕНИ, ОПЕРИРАНИ ЗА КАРЦИНОМ  
НА ГЪРДА, СЛЕД ПРОВЕЖДАНЕ НА  
ПСИХОРЕХАБИЛИТАЦИОННА ПРОГРАМА**  
////////////////////////////////////

**д-р Атанас Петков<sup>1</sup>**  
**д-р Костадин Георгиев<sup>1</sup>**  
**д-р Яна Кашилска<sup>1</sup>**  
**д-р Добринка Баева<sup>2</sup>**  
**Евгения Адърска<sup>3</sup>**  
**д-р Анелия Хубенова<sup>4</sup>**  
**д-р Петя Василева<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Еднодневна хирургия – Пловдив

<sup>2</sup>Специализирана болница за рехабилитация – Баня, Карловско

<sup>3</sup>АПОЗ – София

<sup>4</sup>МБАЛ *Централ Хоспитал* – Пловдив

<sup>5</sup>Дом за стари хора *Св. Василий Велики* – Пловдив



# ПОВЛИЯВАНЕ НА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ ПРИ ЖЕНИ, ОПЕРИРАНИ ЗА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА, СЛЕД ПРОВЕЖДАНЕ НА ПСИХОРЕХАБИЛИТАЦИОННА ПРОГРАМА

Д-р Атанас Петков<sup>1</sup>

Д-р Костадин Георгиев<sup>1</sup>

Д-р Яна Кашилска<sup>1</sup>

Д-р Добринка Баева<sup>2</sup>

Евгения Адърска<sup>3</sup>

Д-р Анелия Хубенова<sup>4</sup>

Д-р Петя Василева<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Еднодневна хирургия – Пловдив

<sup>2</sup>Специализирана болница за рехабилитация – Баня, Карловско

<sup>3</sup>АПОЗ – София

<sup>4</sup>МБАЛ Централ Хоспитал – Пловдив

<sup>5</sup>Дом за стари хора Св. Василий Велики – Пловдив

## ОБЗОР

*Специализираната болница за рехабилитация – Баня, Карловско, е лечебно заведение, в което се прилага Психорехабилитационна програма за жени, оперирани от карцином на гърда (КГ). Програмата е десетдневна и се провежда в групи от по осем жени. Извършва се от мултидисциплинарен екип от специалисти, който включва: лекари по физикална и рехабилитационна медицина, физиотерапевти (кинезитерапевти, рехабилитатори, ерготерапевти), онколози, диетолози, клинични психолози и арттерапевти.*

*Целите на настоящото проучване са свързани с медицинската и психологическата рехабилитация, както и с подобряване на качеството на живот на онкоболните с КГ. За обективизиране на поставените цели са създадени специални оригинални формуляри за измерване (кинезиологичен анализ на горен крайник, лимфодренажен анализ на горен крайник, мускулно тестване на горен крайник, онкохематологичен анализ), които се попълват при посъстване и при изписване на пациента. Тези обективни показатели са групирани и оценени така, че да се измери качеството на живот на пациентите в абсолютни стойности.*

## Увод

Специализираната болница за рехабилитация – Баня, Карловско, е лечебно заведение, в което успешно се развива Психорехабилитационна програма за жени, оперирани от карцином на гърда (КГ). Програмата е десетдневна и се провежда в групи от по осем жени. Извършва се от мултидисциплинарен екип от специалисти, който включва: лекари по физикална и рехабилитационна медицина, физиотерапевти (кинезитерапевти, рехабилитатори, ерготерапевти), онколози, диетолози, клинични психолози и арттерапевти.

Психорехабилитационната програма стартира през м. май 2012 г. и до 31 декември 2012 г. чрез нея са рехабилитирани 58 жени, претърпели операция по повод КГ. Критериите за включване в програмата са: (i) жени след операция на КГ, приключили активно лечение; на адювантна терапия, най-рано 3 месеца след оперативно лечение; (ii) жени с класификация на тумора според TNM както следва: T1-T4, със или без лимфна дисекция L0-L1, без далечни метастази M0; (iii) десетдневният период на лечение да е поне 20 дни след лъчелечение или 10 дни след поредната химиотерапия; (iv) показни за лечение по програмата са пациентки с давност на оперативното лечение максимум до 5 години.

## Цели

**Медицинска рехабилитация:** (i) възстановяване на двигателната активност на засегнат горен крайник, следствие от хирургична интервенция: мускулна разтегливост и еластичност, мускулна сила, обем на движения в раменна става, фини движения на ръката и пръстите; (ii) профилактика на лимфния застои и свързаните с него последици – нарушена двигателна активност, тежест и болка в ръката, еризипел на

засегнатия крайник или гърда; (iii) възстановяване на общата двигателна активност и на доброто състояние на организма, преодоляване на негативните ефекти от химиотерапията и лъчечението; (iv) осигуряване на пациентите на сигурност и информираност по отношение на болестта, социалния и правния статус; (v) повишаване на качеството на живот.

**Психологическа рехабилитация:** (i) в рамките на програмата се извършват клинични и консултативни сесии с психолози (аналитична парадигма и позитивна психотерапия), които осигуряват навременна психологическа помощ; психологическата работа е диференцирана в две индивидуални консултации с всяка пациентка и в четири групови (една група от осем души) за десетдневния престой; (ii) стимулиране на реадaptационния процес – възприемане на болестта като част от собствения живот, възприемане на промяната след оперативната интервенция, емоционално стабилизиране; (iii) понижаване на тревожността – редуциране и премахване на страха от влошаване на състоянието и от неблагоприятен изход; (iv) овладяване на депресивната симптоматика – липса на енергия, потиснато настроение, снижени подтици, загуба на интереси; (v) овладяване на кризисни ситуации – мобилизиране на личностни ресурси по време на криза; (vi) поставяне на обективна психологична оценка – възстановяване на ежедневния ритъм, подобряване на самочувствието, повишаване качеството на живот.

## Материали и методи

За обективизиране на поставените цели са създадени специални оригинални формуляри за измерване (кинезиологичен анализ на горен крайник, лимфодренажен анализ на горен крайник, мускулно тестване на горен крайник, онкохематологичен анализ), които се попълват при постъпване

## КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ СЛЕД ПСИХОРЕХАБИЛИТАЦИОННА ПРОГРАМА

Таблица 1. TLQ-скала и таблица за определяне на качеството на живот при жени с операция за карцином на гърда.

	Критерий	Показател	Точки
1	Обем на движение в раменната става (SFTR)	Без изменение	0
		Повишаване с до 50%	1
		Повишаване с повече от 50%	2
2	Оток на крайник	Без промяна	0
		Функционално подобрене	1
		Функционално и козметично подобрене	2
3	Мускулен тонус	Без промяна	0
		Повишение с 0.5	1
		Повишение с 1	2
4	Мускулна сила	Без промяна	0
		Повишение с до 30%	1
		Повишение с повече от 30%	2
5	Фини движения	Засегнати	0
		Незасегнати	1
		С подобрене	2
6	Психологична оценка	Лоша (1-3)	0
		Добра (4-6)	1
		Много добра (7-10)	2
			Общо:

и изписване на пациента. Проучването към момента е извършено при 141 жени.

За обективно измерване качеството на живот на пациентите е създадена таблица с точково оценяване на шест критерии, изследвани при започване и приключване на програмата. Оценката на всеки критерий дава възможност за обективното включване на пациентите в създадена оригинална скала – Total Life Quality (TLQ-скала) (Табл. 1). Според нея всеки критерий може да бъде оценен с три отговора, които носят съответно 0, 1 или 2 точки. При сбор от 0 до 4 точки липса подобрене в качеството на живот; при сбор от 5 до 8 точки оценката за подобренieto в качеството на живот е *добра*; *много добра* е оценката за подобряване качеството на живот при сбор от 9 до 12 точки.

В проведеното проучване са обхванати 141 жени с КГ. Възрастта им варира между 34 и 82 години, средната възраст – 49 години.

Таблица 2. Разпределение на пациентите според TNM-стадиране.

Стадий	TNM	Брой	%
I – 63 жени (45%)	pT1 pN0 M0	63	44%
IIA – 40 жени (28%)	pT1 pN1 M0	8	5%
	pT2 pN0 M0	32	22%
IIБ – 14 жени (10%)	pT2 pN1 M0	14	22%
IIIA – 23 жени (16%)	pT1 pN2 M0	16	3%
	pT3 pN1 M0	7	2%
IIIB – 1 жена (1%)	pT4 pN0 M0	1	2%

При 93 жени (66%) е била извършена тотална мастектомия с лимфна дисекция. Други 51 жени (34%) са претърпели квадрантектomia с лимфна дисекция. От оперираните и включените в програмата 141 жени няма извършена оперативна интервенция без лимфна дисекция. При включването стадият на пациентките варира според международната TNM-класификация (Табл. 2).

При 31 жени (22%) е проведена химиотерапия, а при други 39 жени (28%) е проведено лъчелечение. Останалите 71 жени (50%) са провели химиотерапия и лъчелечение. При 101 пациентки (72%) имунохистохимията показва хормон-рецепторна позитивност и при тях е проведена ендокринна терапия.

*Статистически анализ.* Данните са обработени и анализирани с SPSS за Windows, версия 13.0 (SPSS Inc, Чикаго, Илинойс, САЩ). Честотата на разпределение за всяка променлива се проверява чрез тест  $\chi^2$ . За статистически значима се приема стойност на  $p < 0.05$ .

## Резултати

Увеличаването на обема на движение в засегнатата раменната става до 50% се наблюдава при 34 пациентки (24%), а при 107 жени (76%) – и над 50%, което довежда до референтни стойности на движението в ставата.

Лимфен застои на горен крайник е възникнал хомолатерално при 131 (93%) от оперираните 141 жени. Проведеният апаратен и мануален лимфен дренаж (според указанията на онколога) при 141 пациентки с лимфен застои води до подобрене при всички тях (100%). В 26 от случаите (16%) се наблюдава намаляване на обиколката на засегнатия крайник с 1 cm – функционално подобрене, а при останалите 115 жени (84%) намалението в оточния крайник е с 1.5 до 3 cm, при което е постигната съразмер-

ност в двата крайника – функционално и козметично подобрене.

Възстановяване на мускулен тонус се наблюдава също при всичките 141 пациенти (100%). При 30 от тях (21%) възстановяването е с 0.5 единици, а при останалите 111 жени (79%) мускулният тонус се повишава с 1 единица и се изравнява с този на контралатералния горен крайник. Резултатите тук корелират с подобрене на лимфостазата.

Изравняване на мускулната сила с до 30% се наблюдава при 120 (85%), а при 21 (15%) липсва промяна. Разминаването в резултатите между мускулна сила, от една страна, и тези при подобрене в лимфостазата и възстановяването на мускулния тонус, от друга страна, се отдава на способността на всеки пациент да си служи различно с лява и дясна ръка.

Засегнати фини движения се наблюдават при 23 жени (16%). При всички се отчита възстановяване или подобрене на фините движения на ръката и пръстите.

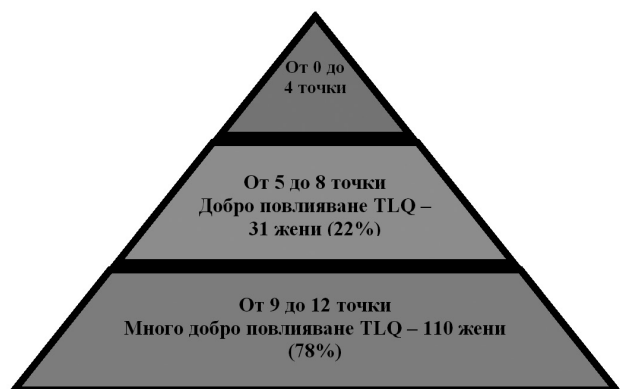
Изходната психологическа оценка (в началото на десетдневната психорехабилитационна програма) е следната: *лоша* – 70 (50%), *добра* – 68 (48%) и *много добра* – 2 (2%). В края на програмата се отчита подобрене при 78 (55%) от жените и оценките се изменят както следва: *добра* – 32 (23%) и *много добра* – 109 (77%). Липсват *лоши* психологически оценки след края на терапията.

След анализ на постигнатите резултати по TLQ-скала 31 жени (22%) са с *добро* повлияване, а други 110 жени (78%) са с *много добро* повлияване на качеството на живот (Фиг. 1). Липсват пациенти без подобрене в качеството на живот.

## Обсъждане

Резултатите от настоящото изследване показват, че психорехабилитационната програма може значително да ускори възстановяването и ресоциализацията на па-

## КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ СЛЕД ПСИХОРЕХАБИЛИТАЦИОННА ПРОГРАМА



Фигура 1. Схема за подобро качество на живот при изследвания контингент, провел психорехабилитационна програма.

циентите, като същевременно води до намаляване на следоперативните усложнения. Анализираните показатели демонстрират, че обучението на пациентите, информираността им за болестта, понижаването на тревожността и премахването на страха от влошаване и от неблагоприятен изход са важни предиктори за възстановяване след операции за КГ.

Психологическата работа с пациентите се счита за един от най-важните фактори на психорехабилитационната програма. Необходимо е да се състави и обясни подробен план за поведение в различните етапи от лечението, включително и за рехабилитационния етап, както и съответни мерки за възстановяване на пациентите. Чрез възстановяване на двигателната активност на засегнат горен крайник, на мускулната разтегливост и еластичност, мускулната сила, обема на движения в раменна става, фините движения на ръката и пръстите, чрез профилактика на лимфен застой, възстановяване на общата двигателна активност и на доброто състояние на организма психорехабилитационната програма в своята медицинска част води до преодоляване на негативните ефекти от химиотерапията и лъчечението, както и до повишаване на качеството на живот.

В момента повечето проучвания за

употреба на рехабилитационни терапии при пациенти с КГ са с напречно сечение. Нашето проучване е първа група за рехабилитация, изследвана надлъжно. Освен това в настоящия труд за първи път паралелно се разглеждат както медицинска, така и психологическа рехабилитация на пациенти с КГ. В програмата всеки пациент се проследява с течение на времето. Предишни изследвания доказват, че при проследяване болката в рамото се наблюдава при 30-40% от пациентите, ограничена подвижност на рамото – при 15-30%, а лимфен застой – при 10-40% в зависимост от метода за оценка.<sup>2</sup>

В настоящото проучване рехабилитация при пациенти с КГ е 100% през първите пет години след диагностициране. Наблюдава се значително по-ниска степен на усложнения след лечение на КГ. За разлика от различните социални и здравни системи в различните страни<sup>3</sup>, услугите за психорехабилитационна програма в специализирана болница за рехабилитация са по-евтини и по-удобни както за пациентите, така и за държавата ни.

През първите няколко години след поставяне на диагноза пациентите с КГ трябва да прекарват значителна част от времето си в грижи за следоперативния цикатрикс, провеждане на химиотерапия и лъчелечение.<sup>5</sup> Други проблеми, като умора след лечение и психосоциални смущения, също влияят на възможността на пациентите да потърсят рехабилитационни услуги.<sup>1</sup> Двигателни проблеми (последствия от инсулт или метастази) са примери за физически бариери, които пречат на пациентите да участват в програми за възстановяване.<sup>4</sup> Много от тези бариери представляват вид показания за извършване на рехабилитационни услуги.

Много от болните с КГ търсят алтернативни или допълващи терапии за облекчаване на дискомфорта<sup>4,5</sup>, участват във

взаимопомощни групи, които се състоят предимно от пациенти, лекари – онколози и социални работници. Такива групи са безплатни за хора, преживели карцином, или техни семейства. Чрез насърчаване и подкрепа групите за взаимопомощ може индиректно да се постигне увеличаване на броя на пациентите, търсещи рехабилитационни услуги. Образованието и информацията, предоставена от клиницистите на такива пациенти, са крайно недостатъчни.<sup>5</sup>

Нашите резултати, представени на Табл. 2, показват, че най-голям брой пациенти, използвали възстановителна терапия, са в стадий I на болестта. Тогава болните се нуждаят от повече помощ в сравнение с тези, които са оперирани в стадии II и III. Тяхните субективни оплаквания са повече поради това, че много малко време са „съжителствали“ с болестта си.

Търсенето на рехабилитационна помощ може да бъде свързано с обостряне на симптоми като лимфостаза след операция или лъчелечение в първите три години. Значението на ранната диагностика и лечение на лимфостазата в начален стадий, особено през първата година след операция за КГ, са с неотложен характер. В началния етап на лимфостаза първите симптоми са субективни усещания за стягане в засегнатата ръка (в дълбочина или подкожно). Тези симптоми могат да са обратими чрез консервативно лечение, включително компресивна превръзка, лимфодренажен масаж, пневматични процедури. Без лечение обемът на отока по правило се увеличава, болката се изостря и може да разрастне мастна тъкан, което да доведе до фиброза; това се счита за хронична лимфостаза, която често е необратима. Според нашите резултати пациентите с КГ забавят използването на

рехабилитация. Ето защо по-голям акцент трябва да бъде поставен на „златното“ време и навременната намеса. Според нас „златният“ стандарт за психорехабилитационна програма е до 12 месеца след операция.

Голяма част от пациентите с КГ получават рехабилитационни услуги през първите пет години след поставяне на диагнозата. Средният брой на рехабилитационни посещения на потребител достигат връх през третата година след поставяне на диагноза. Здравните специалисти трябва да признаят нуждите на пациенти с КГ и да осигурят своевременно информация за възстановителна терапия за облекчаване на техните симптоми. Основна цел на лекарското съсловие трябва да бъде по-ранно насочване на жените, оперирани за КГ. По-доброто сътрудничество на хирурзи, физиотерапевти, психолози и арттерапевти може да доведе до по-добри резултати за програмата.

В заключение: психорехабилитационната програма играе важна роля при възстановяване на жени след операция за КГ, а ускорява ресоциализацията на пациентите, намалява техните следоперативни усложнения и повишава качеството им на живот.

## Изводи

Психорехабилитационната програма на Специализирана болница за рехабилитация – Баня, Карловско, при участието на добре прецизирани специалисти, работени в екип, както и при залегналата последователност на работа и консултации с жени, оперирани за КГ, води до следните ефекти:

- (i) много-добро повлияване на качеството на живот в 78% и добро повлияване – в 22%;
- (ii) подобряване на двигателната активност на засегнатия горен



## КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ СЛЕД ПСИХОРЕХАБИЛИТАЦИОННА ПРОГРАМА

---

- крайник, на общата двигателна активност и общото състояние на организма; подобряване на мускулния тонус и мускулната сила; подобряване на засегнатите фини движения на ръка и пръсти;
- (iii) премахване на тежест и болка в ръка, еризипел на засегнат крайник или гърда, лимфен застой;
  - (iv) стимулиране на реадaptационния процес и социализирането в обществения живот и емоционално стабилизиране;
  - (v) повлиява негативните ефекти от химиотерапия и лъчелечение;
  - (vi) мобилизира личността;
  - (vii) осигурява сигурност и информираност на пациента за болестта му;
  - (viii) понижава тревожността, премахва страха от влошаване и от неблагоприятен изход;
  - (ix) овладява депресивността, липсата на енергия, потиснатото настроение и загубата на интереси.

Проведеното проучване и доказателственият материал са в подкрепа на подобряване на качеството на живот на пациентите с КГ след лечение по Програмата за психорехабилитация.

*Благодарност.* Изказваме благодарността си към националния консултант по абдоминална и висцерална хирургия акад. д-р Дамян Дамянов, дмн, националния кон-

султант по физикална и рехабилитационна медицина проф. д-р Елена Илиева, дмн, за положителните им становища относно психорехабилитационната програма, както и на г-жа Евгения Адърска, председател на Асоциацията на пациентите с онкологични заболявания и на д-р Кристилина Павлова, чиито усилия направиха възможно изменение в Методиката на Министерство на здравеопазването за 2013 г. за дофинансиране на Психорехабилитационната програма, провеждана в Специализирана болница за рехабилитация – Баня, Карловско.

### ЛИТЕРАТУРА

---

1. Mary Y, et al. Perspectives in Rehabilitation. Rehabilitation following cancer treatment. Research Institute, Ottawa; University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada; Sunnybrook Research Institute, Toronto; University of Toronto, Toronto, ON, Canada. *Intern J Rad Oncol Biol Phys* 2013; 85 (4): 891-1150
2. Bricou A, et al. Mobile gamma cameras in breast cancer care. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39 (5): 409-416
3. Moadel AB, et al. Randomized controlled trial of yoga among a multiethnic sample of breast cancer patients: Effects on quality of life. *J Clin Oncol* 2007; 25 (28): 4387-4395
4. Linda E, et al. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress, and immune parameters in breast and prostate cancer outpatients. *Psychosomatic Medicine* 2003; 65 (4): 571-581
5. Eifel P, et al. The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA. *J Natl Cancer Instit* 2001; 93 (13): 979-989



---

# **ЕФЕКТ ОТ ПРИЛАГАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ ЗА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА В БЪЛГАРИЯ**

---

**д-р Надя Димитрова, дм<sup>1</sup>**  
**проф. д-р Иван Гаврилов, дм<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Национален раков регистър, СБАЛО – София

<sup>2</sup>Торакална клиника, СБАЛО – София



# ЕФЕКТ ОТ ПРИЛАГАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ ЗА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА В БЪЛГАРИЯ

*д-р Надя Димитрова, дм<sup>1</sup>  
проф. д-р Иван Гаврилов, дм<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Национален раков регистър, СБАЛО – София

<sup>2</sup>Торакална клиника, СБАЛО – София

## ОБЗОР

*Спазването на стандартите за комплексно лечение на карцином на гърда (КГ) осигурява по-добър изход от лечението, намалява вероятността за рецидиви, снижава смъртността и увеличава преживяемостта на пациентите. Затова здравните институции и онкологичните общности по света редовно актуализират стандартите и следят за изпълнението им.*

*Настоящото проучване има за цел да оцени ефекта от прилагане на медицинските стандарти за комплексно лечение на КГ в България. Дизайнът на проучването е ретроспективно популационно. Критериите за включване са жени с първичен КГ, диагностицирани през периода 2009-2011 г., без данни за други злокачествени болести, провели оперативно лечение и регистрирани в Българския национален раков регистър. Анализирани са 1505 случая, отговарящи на посочените критерии, информацията за които е предоставена от регионални ракови регистри в София-град, Варна, Плевен, Шумен и Хасково. Всички пациенти са с актуализиран витален статус към 01.01.2013 г. Използвани методи са: описателна статистика, хи-квадрат тест чрез точен критерий на Fisher, методи за анализ на преживяемостта – life table, тест на Wilcoxon за оценка на статистически значими разлики в преживяемостта, Cox-регресия за оценка на риск от смърт.*

*Общата степен на спазване на стандарта е 69.2% и варира по възрастови групи (58.3-80.0%), област на местоживееие (59.1-74.3%) и вид лечебно заведение за хирургично лечение (71.2-80.1%). След стандартизация по възраст, стадий и местоживееие се установи статистически значим по-висок риск от смърт при провели хирургично лечение в университетски и акушеро-гинекологични болници (HR = 1.95), както и в МБАЛ (HR = 1.85), в сравнение със СБАЛО-София, приета за референтна. Наблюдава се синхронно изменение на тригодишната преживяемост и степента на спазване на стандарта според област и вид лечебно заведение, което насочва към наличие на зависимост между спазване на стандарта и преживяемост на пациентите.*

*Съществува необходимост от постоянно мониториране на степента на спазване на общоприетите стандарти за комплексно лечение на КГ с цел осигуряване на по-висока преживяемост.*

## Увод

Карциномът на гърда (КГ) е най-разпространената злокачествена болест при жени по цял свят. Годишно се диагностицират около 1.4 млн. нови случаи, 450 000 са починалите.<sup>1, 2</sup> В България стандартизираната заболяемост (европейски стандарт, 2012 г.) е 76.3/100000 жени и е по-ниска от средната за Европейски съюз (108.8/100000 жени).<sup>4</sup> Злокачествените тумори на гърда са най-честият вид карцином при жени – 25.8% от всички злокачествени тумори, 3708 нови случаи за година.<sup>3</sup> Те са и най-честа причина за смърт от карцином при тях (1106 починали през 2010 г.). За последните четири десетилетия броят на новите случаи значително се е увеличил и през 2010 г. те са 3.7 пъти повече от регистрираните през 1965 г. (1021). Средното годишно увеличение на заболяемостта е с 1.7%. Увеличението на смъртността е по-плавно – през последните 20 години тя варира от 14.5 до 16.4 на 100000 жени. Относителната петгодишна преживяемост при жени с КГ в България е 71.1% и е по-ниска от средната за Европа (79.4%). За разлика от България, в европейските държави се наблюдава тенденция за стабилизиране и понижаване на заболяемостта и смъртността, както и по-висока преживяемост при жени с КГ.<sup>9, 10</sup> Сред основните фактори, които оказват влияние върху преживяемостта, са: стадий, в който се диагностицира болестта; достъп до квалифицирана медицинска помощ, диагностична и лечебна апаратура; социално-икономически статус, степен, до която се спазват стандартите за комплексно лечение и др.<sup>5-8, 15</sup>

Спазването на стандартите за комплексно лечение на КГ осигурява по-добър изход от лечението, намалява вероятността за рецидиви, снижава смъртността и увеличава преживяемостта на пациентите. Затова здравните институции и онкологичните

общности по света редовно актуализират стандартите и следят за спазването им.<sup>16-19</sup>

През 2005 г. в Плевен е приет Национален консенсус *Препоръки за комплексно лечение на рак на млечната жлеза*.<sup>11</sup> Стандартът за добра клинична практика при лечение на КГ е общоприет през 2009 г.<sup>12</sup> Решението за комплексното лечение на пациентите се взема от онкологичен комитет/комисия. Изискването за консултация с онкологичен комитет е включено в медицински стандарт *Медицинска онкология* и клинична пътека № 179 *Оперативно лечение на онкологично заболяване на гърдата*.<sup>13, 14</sup>

Лечебни заведения, в които се провежда лечение на КГ, са:

- (i) Специализирана болница за активно лечение по онкология (СБАЛО), гр. София;
- (ii) комплексни онкологични центрове (КОЦ) и специализирани болници за активно лечение на онкологични заболявания (СБАЛОЗ) в страната (бивши онкодиспансери) – Благоевград, Бургас, Варна, Велико Търново, Враца, Пловдив, Русе, София, Стара Загора, Хасково и Шумен;
- (iii) университетски болници (УБ) – в София, Плевен, Пловдив, Стара Загора и Варна;
- (iv) специализирани болници по акушерство и гинекология (АГ), Военномедицинска академия (ВМА), МВР болница и Транспортна болница в гр. София;
- (v) други лечебни заведения – областни и общински многопрофилни болници (МБАЛ).

Българският национален раков регистър (БНРР) поддържа национална база-данни за пациенти със злокачествени болести от цялата страна. Информацията е структурирана в над 75 отделни характеристики: за пациента, злокачественото заболяване и лечението, което позволява използването ѝ за статистически и научни цели. Данните в БНРР са с добро качество по отношение на сравнимост, пълнота и валидност.

### Цел на проучването

Да се оцени ефектът от прилагане на медицинските стандарти за комплексно лечение на КГ в България.

### Материали и методи

Дизайнът на проучването е ретроспективно-популационен. Критериите за включване са: жени с първичен КГ, диагностицирани през периода 2009-2011 г., без данни за други злокачествени болести, провели оперативно лечение и регистрирани в БНРР. От всички, регистрирани за този период 10300 жени, е направена случайна извадка от 3500 пациенти (колкото е средният годишени брой оперирани за КГ в страната). Списъци на тези пациенти са изпратени до тринадесетте регионални ракови регистри за попълване на допълнителна информация, извлечена от медицинските досиета на диспансеризирани при тях. Характеристиките на пациента, болестта и лечението са кодирани по общоприети стандарти и правила за регистрация на злокачествените заболявания според протокола на проучването.<sup>20</sup> В настоящия анализ участват 1505 случая, отговарящи на посочените критерии, информацията за които е предоставена от регионалните ракови регистри в София-град, Варна (обслужващ областите Варна и Добрич), Плевен (области Плевен и Ловеч), Шумен (области Шумен и Търговище) и Хасково (области Хасково и Кърджали). Всички пациенти са с актуализиран витален статус към 01.01.2013 г.

Стадият на болестта е определен според Шеста ревизия на TNM-класификация (TNM6).<sup>21</sup> За целите на анализа случаите са групирани по следния начин:

- (i) ранен карцином – T1N0M0;
- (ii) по-голям тумор, без засягане на регионални лимфни възли – T2-3N0M0;
- (iii) засягане на лимфни възли, независимо от размер на тумора – T1-3N+M0;
- (iv) локалноавансирал – T4N±M0;

(v) метастатичен – M1;

(vi) неуточнен – NS.

В групата с ранен карцином е анализирано разпределение на T1a ( $\leq 5$  mm), T1b ( $> 5$  и  $\leq 10$  mm) и T1c ( $> 10$  и  $\leq 20$  mm).

Възрастовите групи са разделени на 15-39, 40-49, 50-69 и 70+ годишни, за да са сравними резултатите с други подобни проучвания, давайки възможност да се разгледат показателите за спазване на стандарта при пре- и постменопаузални жени, както и при най-млади (15-39 години) и тези, подлежащи на скрининг (50-69 години).

Според статуса за естроген-, прогестерон- и HER-2-рецептори са диференцирани четири групи – положителен, отрицателен, не е изследван, няма данни. За HER-2-рецепторите има още една категория – гранична стойност.

Групите, които се сравняват при анализа, са:

(i) случаи с ранен карцином T1N0M0 се разделят на две групи: (a) I група, при които е извършена органосъхраняваща операция, последвана от лъчелечение (BCS + RT); (b) II група, при които е проведен друг вид хирургично лечение със или без лъчелечение, включително органосъхраняваща операция без лъчелечение;

(ii) видове лечение (лъче-, химио-, ендокринно и таргетно) се разделя на две групи: (a) I група – проведено; (b) II група – не-проведено или неизвестно;

(iii) случаи с отстранени лимфни възли се разделят на две групи: (a) I група – с отстранени 10 и повече регионални лимфни възли; (b) II група – по-малко от 10 отстранени лимфни възли или неизвестен брой;

(iv) морфологичната диагноза се разделя на две групи: (a) I група – с начин на доказване цитология, хистология на първичен тумор и хистология на метастази; (b) II група – с начин на доказване клиничен преглед, клинично изследване, специфични туморни маркери и неуточнен;

(v) рецепторите (ER, PgR, HER-2) се разделят на две групи: (a) I група – положителен, отрицателен и гранична стойност; (b) II група – неизследван и няма данни.

Показателите, които се анализират (по възрастови групи, области и видове лечебни заведения), са:

(i) относителен дял на случаи с ранен карцином T1N0M0, при които е извършена органосъхраняваща операция, последвана от лъчелечение (BCS + RT);

(ii) относителен дял на случаи с микроскопски начин на доказване на диагноза (цитология, хистология на първичен тумор, хистология на метастаза) от всички, провели хирургично лечение;

(iii) относителен дял на случаи с изследване на ER, PgR и HER-2 от всички, провели хирургично лечение;

(iv) относителен дял на случаи с позитивен нодален статус (N+), провели химиотерапия;

(v) относителен дял на случаи с ER+, провели ендокринна терапия;

(vi) относителен дял на случаи с HER-2+, провели таргетно лечение;

(vii) относителен дял на случаи с отстранени 10 и повече регионални лимфни възли.

Използваните методи за статистически анализ са: описателна статистика, Хи-квадрат тест чрез точен критерий на Fisher, методи за анализ на преживяемостта – *life table*, тест на Wilcoxon за оценка на статистически значими разлики в преживяемостта, Cox-регресия за оценка на риск от смърт (Hazard Ratio – HR). Резултатите са обработени статистически с MS Excel и SPSS 13.0.

## Резултати

Пациентите с ранен КГ в проучването са 411 (27.3%, 95% CI: 25.1-29.6%), T2-3N0M0 случаите са 207 (13.8%, 95% CI: 12.0-15.5%), T1-3N+M0 са 447 (29.7%, 95% CI: 27.4-32.0%),

Таблица 1. Брой случаи и разпределение по стадий (%), област и вид на лечебно заведение за хирургично лечение.

	Брой	T1N0M0	T2-3N0M0	T1-3N+M0	T4N±M0	M1	NS	
<b>Общо</b>	1505	27.3	13.8	29.7	4.1	1.9	23.3	
<b>Област</b>								p < 0.0001
Варна и Добрич	293	20.8	10.6	20.1	4.1	1.0	<b>43.3</b>	
Плевен и Ловеч	194	29.9	12.9	<b>40.2</b>	4.6	2.1	10.3	
София-град	740	<b>30.1</b>	13.6	27.8	3.8	1.5	23.1	
Хасково и Кърджали	162	27.2	21.6	<b>43.8</b>	3.7	3.1	0.6	
Шумен и Търговище	116	21.6	12.9	<b>28.4</b>	6.0	4.3	26.7	
<b>Заведение за хирургично лечение</b>								p < 0.0001
СБАЛО – София	413	<b>32.9</b>	14.3	28.3	4.4	1.2	18.9	
УБ, АГ, ВМА	384	27.3	12.0	<b>28.6</b>	3.1	2.1	26.8	
Онкоцентрове	306	23.2	14.1	<b>33.0</b>	5.2	3.6	20.9	
МБАЛ и други	402	24.6	14.7	<b>29.6</b>	4.0	1.0	26.1	



## ЕФЕКТ ОТ ПРИЛАГАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ

Таблица 2. Брой случаи с ранен стадий (T1N0M0) и разпределение по размер на тумора T (%), област и вид лечебно заведение за хирургично лечение.

	Брой	T1a	T1b	T1c
<b>Общо</b>	411	3.2	27.3	69.6
<b>Област</b>				
Варна и Добрич	61	0.0	34.4	65.6
Плевен и Ловеч	58	0.0	24.1	75.9
София-град	223	4.5	24.2	71.3
Хасково и Кърджали	44	4.5	29.5	65.9
Шумен и Търговище	25	4.0	40.0	56.0
<b>Заведение за хирургично лечение</b>				
СБАЛО – София	136	5.1	27.2	67.6
УБ, АГ, ВМА	105	1.0	26.7	72.4
Онкоцентрове	71	2.8	33.8	63.4
МБАЛ и други	99	3.1	23.5	73.5

T4N±M0 са 62 (4.1%, 95% CI: 3.1-5.1%), M1 са 28 (1.9%, 95% CI: 1.2%-2.5%), с неуточен стадий са 350 (23.3%, 95% CI: 21.1-25.4%). Разпределението на случаите по стадий и област е представено в Табл. 1.

От 350 пациенти с неуточен стадий 142 (40.6%) са с неизвестен размер на тумора (T), 147 (42%) – с неизвестен брой засегнати регионални лимфни възли (N), 175 (50%) са с неизвестни далечни метастази (M).

Стадийното разпределение се различава между отделните области ( $p < 0.0001$ ) – относителният дял на случаи с ранен стадий е най-висок при пациенти от София (30.1%), най-нисък – при тези от Варна и Добрич (20.8%); стадий T2-3N0M0 е най-често диагностициран при пациенти от Хасково и Кърджали (21.6%) и най-рядко при тези от Варна и Добрич (10.6%). Пациенти с T1-3N+M0 са с най-голям относителен дял (29.7%), който варира от 20.1% (Варна и Добрич) до 43.8% (Хасково и Кърджали). Локалноавансиралите тумори (T4N ± M0) са с най-голям относителен дял при пациенти от Шумен и Тър-

говище (6.0%), при които и метастатичният карцином (M1) е най-чест (4.3%). С неуточен стадий са 43.3% от пациентите от Варна и Добрич и 0.6% от Хасково и Кърджали.

Стадийното разпределение се различава и между отделни видове лечебно заведение за хирургично лечение ( $p < 0.0001$ ) – относителният дял на случаи с ранен стадий е най-висок при оперирани в СБАЛО – София (32.9%), най-нисък – в онкоцентровете (23.2%); T2-3N0M0 е най-често диагностициран при пациенти, провели хирургично лечение в МБАЛ (14.7%) и най-рядко при тези в УБ, АГ, ВМА (12.0%). Пациенти с T1-3N+M0 са с най-голям относителен дял (29.7%), който варира от 28.3% (СБАЛО – София) до 33.0% (онкоцентрове). Локалноавансиралите тумори (T4N±M0) са с най-голям относителен дял при пациенти, оперирани в онкоцентрове (5.2%), при които и метастатичният карцином (M1) е най-чест (3.6%). С неуточен стадий са 26.8% от пациентите, оперирани в УБ, АГ, ВМА и 18.9% – в СБАЛО – София.

Таблица 3. Брой случаи и разпределение по възрастови групи (%), област и вид лечебно заведение за хирургично лечение.

	Брой	15-39	40-49	50-69	70+	
<b>Общо</b>	1505	6.3	16.5	51.4	25.7	
<b>Област</b>						p < 0.0001
Варна и Добрич	293	4.8	16.7	56.0	22.5	
Плевен и Ловеч	194	7.2	19.1	51.5	22.2	
София-град	740	5.4	16.8	50.4	27.4	
Хасково и Кърджали	162	9.3	14.8	48.1	27.8	
Шумен и Търговище	116	10.3	12.9	50.9	25.9	
<b>Заведение за хирургично лечение</b>						p < 0.0001
СБАЛО – София	413	7.0	17.7	51.3	24.0	
УБ, АГ, ВМА	384	6.0	18.8	51.3	24.0	
Онкоцентрове	306	8.8	11.4	50.0	29.7	
МБАЛ и други	402	4.0	17.2	52.7	26.1	

Сред пациенти с ранен стадий (T1N0M0) T1a са 3.2% (с вариации по области от 0.0% до 4.5% и по видове лечебни заведения от 1.0% до 5.1%), T1b са 27.3% (по области: 24.1-40.0%, по видове лечебни заведения: 23.5-33.8%), T1c са 69.6% (по области: 56.0-75.9%, по видове лечебни заведения: 63.4-73.5%) (Табл. 2).

От пациентите в проучването най-голям е относителният дял на 50-69-годишните – 51.4% (774) и най-малък – на най-младите (15-39 години) – 6.3% (95) (Табл. 3). Възрастовото разпределение се различава между отделните области ( $p < 0.0001$ ) – относителният дял на най-младите пациенти е най-висок в Шумен и Търговище (10.3%), най-нисък – при тези от Варна и Добрич (4.8%); 40-49-годишните са най-често от Плевен и Ловеч (19.1%) и най-рядко – от Шумен и Търговище (12.9%). Относителният дял на 50-69-годишните варира от 48.1% в Хасково и Кърджали до 56.0% във Варна и Добрич, а на най-възрастните (70+) – от

22.2% в Плевен и Ловеч до 27.8% в Хасково и Кърджали.

Възрастовото разпределение се различава и между отделните видове лечебни заведения за хирургично лечение ( $p < 0.0001$ ) – относителният дял на най-младите пациенти е най-висок сред оперирани в онкоцентрове (8.8%), най-нисък – при тези в МБАЛ (4.0%); 40-49-годишните са оперирани най-често в УБ, АГ, ВМА (18.8%) и най-рядко – в онкоцентрове (11.4%). Относителният дял на оперираните 50-69-годишни варира от 50.0% в онкоцентрове до 52.7% в МБАЛ, а на най-възрастните (70+) – от 24.0% в СБАЛО – София, УБ, АГ, ВМА до 29.7% в онкоцентрове.

### Анализ на аспекти на стандартно лечение

Приложение на органосъхраняващи операции, последвани от лъчелечение (BCS+RT) при пациентите с ранен карцином на гърда (T1N0M0). При 187 (45.5%) от

## ЕФЕКТ ОТ ПРИЛАГАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ

Таблица 4. Сравнителен анализ на показателите за стандартно лечение на КГ по възрастови групи.

Възрастова група	BCS + RT при ранен КГ		Отстранени ≥ 10 лимфни възли		Изследване на ER, PgR и HER-2 при оперирани		Химиотерапия при N+		Ендокринна терапия при ER+		Таргетно лечение при HER-2+	
	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да
	брой	брой	брой	брой	брой	брой	брой	брой	брой	брой	брой	брой
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
15-39	12	14	22	64	8	87	3	40	12	50	6	12
	46.2	<b>53.8</b>	25.6	<b>74.4</b>	8.4	<b>91.6</b>	7.0	<b>93.0</b>	19.4	<b>80.6</b>	33.3	<b>66.7</b>
40-49	32	40	75	155	18	231	9	101	45	145	31	20
	44.4	<b>55.6</b>	32.6	<b>67.4</b>	7.2	<b>92.8</b>	8.2	<b>91.8</b>	23.7	<b>76.3</b>	60.8	<b>39.2</b>
50-69	121	100	204	489	66	708	41	281	134	453	116	39
	54.8	<b>45.2</b>	29.4	<b>70.6</b>	8.5	<b>91.5</b>	12.7	<b>87.3</b>	22.8	<b>77.2</b>	74.8	<b>25.2</b>
70+	59	33	121	209	80	307	87	58	66	232	54	7
	64.1	<b>35.9</b>	36.7	<b>63.3</b>	20.7	<b>79.3</b>	60.0	<b>40.0</b>	22.1	<b>77.9</b>	88.5	<b>11.5</b>
общо	224	187	422	917	172	1333	140	480	257	880	207	78
	54.5	<b>45.5</b>	31.5	<b>68.5</b>	11.4	<b>88.6</b>	22.6	<b>77.4</b>	22.6	<b>77.4</b>	72.6	<b>27.4</b>

пациентите с ранен карцином е извършена органосъхраняваща операция, последвана от лъчелечение (BCS+RT). Относителният дял на BCS+RT намалява с напредване на възрастта – от 55.6% при 40-49-годишни до 35.9% при 70+ ( $p = 0.068$ ) (Табл. 4). Той е най-голям при пациентите от София (55.2%) и най-малък при пациентите от Плевен и Ловеч (27.6%),  $p < 0.0001$  (Табл. 5). Относителният дял на BCS+RT е най-голям при оперирани в СБАЛО (63.2%) и най-малък в МБАЛ и други лечебни заведения – 31.6%,  $p < 0.0001$  (Табл. 6).

Комбинираното лечение BCS+RT е извършено най-често при пациенти с T1a (76.9%). С нарастване на размера на тумора относителният дял на BCS+RT достоверно намалява – 52.7% (T1b), 41.3% (T1c),  $p = 0.008$ . От всички, провели BCS+RT, при 12 (3.1%) пациенти е налице T>30 mm и 32 (8.2%) пациенти са с неуточнен размер на

тумора; 238 (61.2%) са с N0, 76 (19.5%) – N1, 35(9%) – N2, 9(2.3%) – N3, 31(8%) – с неуточнен брой регионални лимфни възли. От всички пациенти с ранен КГ 27 (6.5%) са с органосъхраняваща операция без данни за лъчелечение.

Отстраняване на 10 и повече лимфни възли при пациенти с аксиларно лимфно стадирание (дисекция). Данни за лимфна дисекция има при 1339 (89%) от пациентите. При 917 (68.5%) са отстранени 10 и повече лимфни възли. Относителният дял на отстранените 10+ лимфни възли е най-висок при най-младите пациенти (74.4%) и най-нисък при най-възрастните (63.3%),  $p = 0.076$  (Табл. 4). Той е достоверно най-висок при пациенти от Хасково (94.4%) и най-нисък при тези от Плевен (44.3%),  $p < 0.0001$  (Табл. 5) и варира според вида на лечебно заведение от 57.8% (УБ) до 73.6% (СБАЛО),  $p < 0.0001$  (Табл. 6). Относителният дял на

Таблица 5. Сравнителен анализ на показателите за стандартно лечение на КГ по области.

Област	BCS+RT при ранен КГ		Отстранени ≥ 10 лимфни възли		Изследване на ER, PgR и HER-2 при оперирани		Химиотерапия при N+		Ендокринна терапия при ER+		Таргетно лечение при HER-2+	
	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Не	Да
	брой	брой	брой	брой	брой	брой	брой	брой	брой	брой	брой	брой
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Варна и Добрич	37	24	101	180	22	271	23	117	55	192	101	15
	60.7	<b>39.3</b>	35.9	<b>64.1</b>	7.5	<b>92.5</b>	16.4	<b>83.6</b>	22.3	77.7	87.1	<b>12.9</b>
Плевен и Ловеч	42	16	108	86	21	173	34	72	46	100	36	7
	72.4	<b>27.6</b>	55.7	<b>44.3</b>	10.8	<b>89.2</b>	32.1	<b>67.9</b>	31.5	<b>68.5</b>	83.7	<b>16.3</b>
София-град	100	123	171	423	93	647	50	193	112	447	45	40
	44.8	<b>55.2</b>	28.8	<b>71.2</b>	12.6	<b>87.4</b>	20.6	<b>79.4</b>	20.0	<b>80.0</b>	52.9	<b>47.1</b>
Хасково и Кърджали	29	15	9	152	33	129	24	53	24	77	10	6
	65.9	<b>34.1</b>	5.6	<b>94.4</b>	20.4	<b>79.6</b>	31.2	<b>68.8</b>	23.8	<b>76.2</b>	62.5	<b>37.5</b>
Шумен и Търговище	16	9	33	76	3	113	9	45	20	64	15	10
	64.0	<b>36.0</b>	30.3	<b>69.7</b>	2.6	<b>97.4</b>	16.7	<b>83.3</b>	23.8	<b>76.2</b>	60.0	<b>40.0</b>
Общо	224	187	422	917	172	1333	140	480	257	880	207	78
	54.5	<b>45.5</b>	31.5	<b>68.5</b>	11.4	<b>88.6</b>	22.6	<b>77.4</b>	22.6	<b>77.4</b>	72.6	<b>27.4</b>

отстранени 10+ лимфни възли е най-висок при пациенти, диагностицирани в ранен стадий (71.6%) и намалява с нарастване на стадия – 66.2% (T2-3N0M0), 70.5% (T1-3N+M0), 63.8% (T4N±M0), 60.0% (M1), 62.4% (неуточнен стадий),  $p = 0.155$ .

Изследване на ER, PgR и HER-2-рецептори при оперирани. Естрогенни рецептори са изследвани при 93.2% (1402) от пациентите, PgR – при 93.0% (1400), HER-2 – при 89.2% (1343). Трите рецептора едновременно са изследвани при 88.6% (1333) от пациентите. Трите рецептора са изследвани при 79.3% (70+ годишни) до 92.8% (40-49 годишни) от пациентите,  $p < 0.0001$ ; при 79.6% (Хасково) до 97.4% (Шумен) от пациентите,  $p < 0.0001$ ; при 83.5% (СБАЛО) до 91.2% (онкоцентрове, МБАЛ и други лечебни заведения) от пациентите,  $p = 0.002$  (Табл. 4, 5, 6). От 1343 пациенти, които са изследвани за HER-2, най-често използваният метод е

имунохистохимия (76.3%), следван от CISH (21.9%). При 18 пациенти (1.3%) не е известен методът, 2 пациентки са изследвани със SISH, а 4 – с FISH.

Морфологична диагностика на туморите. При 98.2% (1478) от случаите диагнозата е поставена след хистологично изследване на първичен тумор, при 1.1% (16) – хистология на метастази и при 0.7% (11) – цитология. Всички случаи са морфологично доказани.

Приложение на химиотерапия при позитивни регионални лимфни възли (N+). При 620 (41.2%) от пациентите са установени N+. При 480 (77.4%) от тях е проведена химиотерапия. Относителният дял на провели химиотерапия N+ варира от 40% при най-възрастни до 93% при най-млади,  $p < 0.0001$  и по местоживееене на пациентите от 67.9% (Хасково) до 83.6% (Варна),  $p = 0.011$  (Табл. 4, 5). Химиотерапия е проведена общо при 748

## ЕФЕКТ ОТ ПРИЛАГАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ

Таблица 6. Сравнителен анализ на показателите за стандартно лечение на КГ по видове лечебни заведения.

Лечебно заведение	BCS + RT при ранен КГ		Отстранени $\geq 10$ лимфни възли		Изследване на ER, PgR и HER-2 при оперирани		Химиотерапия при N+	Ендокринна терапия при ER+	Таргетно лечение при HER-2+
	Не	Да	Не	Да	Не	Да	Да	Да	Да
	брой	брой	брой	брой	брой	брой	брой	брой	брой
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
СБАЛО – София	50	86	92	256	68	345	128	29	18
	36.8	<b>63.2</b>	26.4	<b>73.6</b>	16.5	<b>83.5</b>	<b>17.1</b>	<b>3.1</b>	<b>22.0</b>
УБ. АГ. ВМА	65	40	139	190	42	342	211	128	14
	61.9	<b>38.1</b>	42.2	<b>57.8</b>	10.9	<b>89.1</b>	<b>28.2</b>	<b>13.7</b>	<b>17.1</b>
Онкоцентрове	42	29	93	204	27	279	377	731	48
	59.2	<b>40.8</b>	31.3	<b>68.7</b>	8.8	<b>91.2</b>	<b>50.4</b>	<b>78.2</b>	<b>58.5</b>
МБАЛ и други	67	32	98	267	35	364	32	47	2
	68.4	<b>31.6</b>	26.8	<b>73.2</b>	8.8	<b>91.2</b>	<b>4.2</b>	<b>5.0</b>	<b>2.4</b>
Общо	224	187	422	917	172	1333	748	935	82
	54.5	45.5	31.5	68.5	11.4	88.6	100.0	100.0	100.0

(49.7%) от всички пациенти; най-често в онкоцентрове (50.4%), следвани от УБ (28.2%) и СБАЛО (17.1%) (Табл. 6). От пациентите, провели химиотерапия, N+ са 480 (64.2%). Без засегнати лимфни възли (N0) са 203 (27.1%) и с неизвестно N – 65 (8.7%).

Приложение на ендокринна терапия при пациенти с естроген-положителни тумори (ER+). При 1137 (75.5%) от пациентите са установени ER+. При 880 (77.4%) от тях е проведена ендокринна терапия. Относителният дял на провели ендокринна терапия ER+ варира от 77.2% при 50-69-годишни до 80.6% при най-млади,  $p = 0.922$  и по местоживее на пациентите от 68.5% (Плевен) до 80.0% (София),  $p = 0.07$  (Табл. 4, 5). Ендокринна терапия е проведена общо при 935 (62.1%) от всички пациенти; най-често в онкоцентрове (78.2%), следвани от УБ (13.7%)

и СБАЛО (3.1%) (Табл. 6). От провели ендокринна терапия 756 (80.9%) са ER+/PR+, 122 (13.0%) са ER+/PR-, 22 (2.3%) са ER-/PR+.

Приложение на таргетна терапия при свръхекспресия на HER-2-рецептори (HER2+). При 285 (18.9%) от пациентите са установени HER-2+. При 78 (27.4%) от тях е проведена таргетна терапия. Относителният дял на провели таргетна терапия HER-2+ варира от 11.5% при 70+ годишни до 66.7% при най-млади,  $p < 0.0001$  и по местоживее на пациентите – от 16.3% (Плевен) до 47.1% (София),  $p < 0.0001$  (Табл. 4, 5). Таргетна терапия е проведена общо при 82 (5.4%) от всички пациенти; най-често в онкоцентрове (58.5%), следвани от СБАЛО (22.0%) и УБ (17.1%) (Табл. 6). От провели таргетна терапия 3 пациенти са HER-2-отрицателни и един е с гранична стойност. За 76 пациенти (92.7% от

Таблица 7. Наблюдавана преживяемост и риск от смърт по отделни характеристики.

Характеристика	Тригодишна преживяемост (%)	Риск от смърт (HR)	95% CI		Спазване на стандарта (%)
			Долна граница	Горна граница	
<b>Възрастова група</b>					
15-39	88.7	<b>0.36</b>	0.17	0.76	<b>80.0</b>
40-49	<b>93.1</b>	<b>0.27</b>	0.15	0.47	74.7
50-69	86.9	<b>0.47</b>	0.34	0.64	71.0
70+	73.4	1.00			58.3
<b>Стадий</b>					
T1N0M0	<b>95.9</b>	1.00			
T2-3N0M0	91.3	<b>2.23</b>	1.01	4.93	
T1-3N+M0	85.3	<b>3.59</b>	1.86	6.92	
T4N±M0	56.1	<b>13.79</b>	6.63	28.69	
M1	40.3	<b>24.48</b>	11.08	54.12	
Неуточнен	76.7	<b>8.34</b>	4.36	15.98	
<b>Област</b>					
Варна и Добрич	<b>89.0</b>	1.00			67.2
Плевен и Ловеч	75.8	<b>3.38</b>	1.87	6.12	59.1
София-град	<b>87.8</b>	1.65	0.97	2.80	<b>74.3</b>
Хасково и Кърджали	83.6	<b>2.90</b>	1.54	5.45	70.1
Шумен и Търговище	69.9	<b>2.95</b>	1.70	5.13	71.8
<b>Лечебно заведение</b>					
СБАЛО – София	<b>92.1</b>	1.00			<b>80.1</b>
УБ, АГ, ВМИ	80.6	<b>1.95</b>	1.20	3.18	71.2
Онкоцентрове	80.0	1.60	0.84	3.05	75.2
МБАЛ и други	84.3	<b>1.85</b>	1.10	3.11	74.0

провели таргетна терапия) са известни дати на начало на лечение и на последно приложение към 31.05.2013 г. Средната продължителност на таргетно лечение е  $11.4 \pm 5$  месеца. По-малко от 12 месеца са били лекувани 39 (54.2%) пациенти. От тях 26 (66.6%) са започнали лечение преди януари 2012 г.

**Степен на спазване на стандарти.** Този показател е изчислен като средна стойност от относителни дялове на пациенти, при които е изпълнен съответен аспект от стандарта. Общата степен на спазване на всички седем аспекта е 69.2%, а степента на спазване на първите четири „хирургични”

## ЕФЕКТ ОТ ПРИЛАГАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ

аспекта е 75.6%. В най-висока степен стандартът е спазен при пациенти на 15-39 години (80.0%), от София-град (74.3%), провели хирургично лечение в СБАЛО – София (80.1%) (Табл. 7). Ако степента на спазване на стандартите се изчисли само въз основа на шест аспекта, без морфологична диагностика на туморите (която е 100%), тя е 64.1%, а степента на спазване на първите три аспекта – 67.5%.

### Ефект от приложение на стандарти.

Оценен е чрез анализ на преживяемостта.

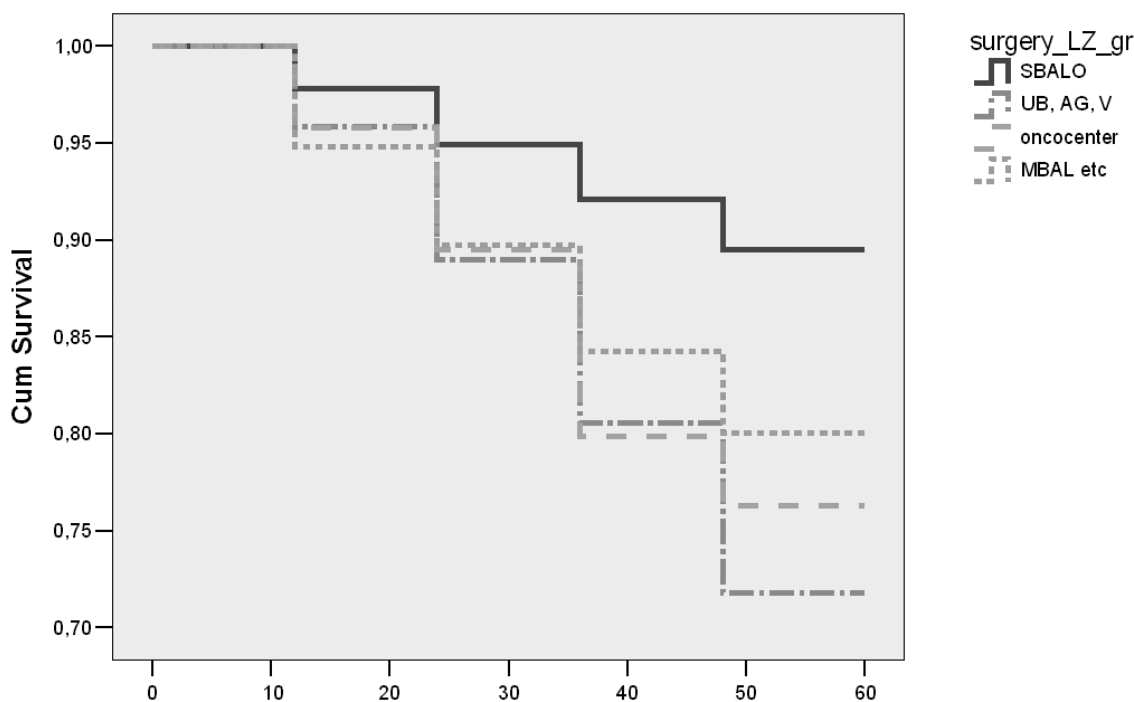
Сравнена е тригодишната преживяемост по възрастови групи, стадий, местоживеене и вид лечебно заведение за хирургично лечение. Тя е най-висока при 40-49-годишните пациенти (93.1%), при диагностицирани в ранен стадий (95.9%), при пациенти от Варна, Добрич и София-град (87.8-89.0%), при провели хирургично лечение в СБАЛО – София (92.1%) (Табл. 7, Фиг. 1).

След стандартизация по възраст, стадий и местоживеене се установи достоверно

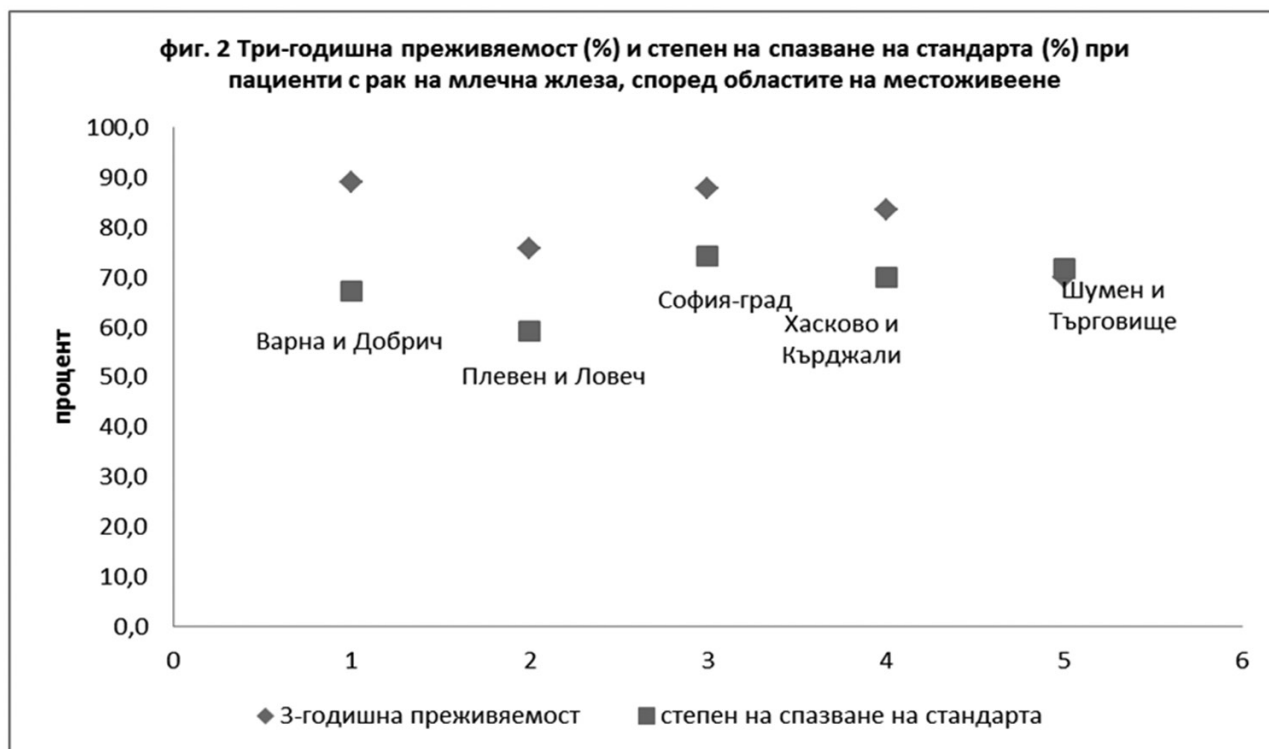
по-висок риск от смърт при провели хирургично лечение в университетски и АГ-болници (HR = 1.95), както и в МБАЛ (HR = 1.85), в сравнение със СБАЛО – София, приета за референтна (Табл. 7). Наблюдава се синхронно изменение на тригодишна преживяемост и степен на спазване на стандарта според област и вид на лечебно заведение (Фиг. 2 и 3). Това насочва към наличието на зависимост между спазване на стандарта и преживяемостта на пациентите.

### Обсъждане

Това е първото за България популационно проучване за оценка на ефекта от прилагане на стандарти за комплексно лечение на КГ при жени. Използвани са данни с много добро качество, събрани и обработени от квалифицирани регистратори според международните стандарти за регистрация на злокачествени болести. Анализирани са седем от най-важните аспекти на стандар-



Фигура 1. Наблюдавана преживяемост на пациенти с карцином на гърда за периода 2009-2011, проследени до края на 2012 г.

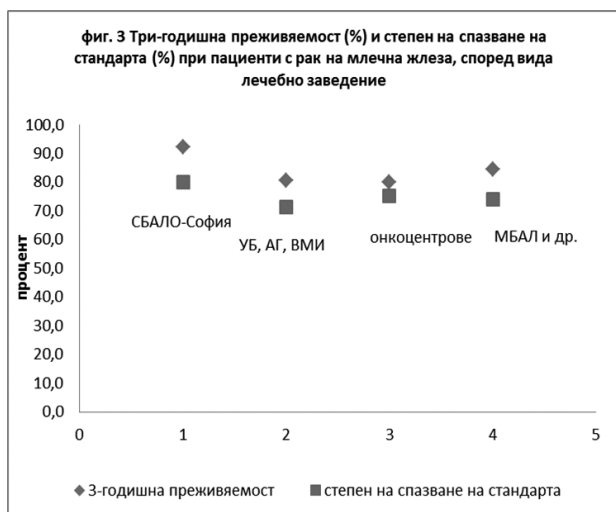


Фигура 2. Тригодишна преживяемост (%) и степен на спазване на стандарта (%) според областите на местоживеене.

та, отнасящи се до диагностика, стадиране и комплексно лечение на пациентите с КГ. Приложени са адекватни статистически методи, осигуряващи достоверност на ре-

зултатите, така че те да бъдат отнесени към една по-широка потенциална популация от пациенти с КГ.

Получените резултати показват значителни различия в степента на спазване на стандартите според възраст и местоживеене на пациентите и вид на лечебно заведение, където са провели лечение.



Фигура 3. Тригодишна преживяемост (%) и степен на спазване на стандарта (%) според вида на лечебното заведение.

При по-малко от половината (45.5%) пациенти с ранен КГ е извършена органосъхраняваща операция с последващо лъчелечение (BCS+RT), с вариации от 31.6% (МБАЛ) до 63.2% (СБАЛО) при отделни видове лечебни заведения, от 27.6% (Плевен и Ловеч) до 55.2% (София-град) според местоживеене и от 35.9% (70+) до 55.6% (40-49 години) според възрастова група. Резултатите от подобно проучване за спазване на стандартите при лечение на КГ в Европа показват, че този процент е 55.0%, с вариации от 9.0% в Естония до 78.0% във Франция.<sup>15</sup> Въпреки че приложението на този метод на



## ЕФЕКТ ОТ ПРИЛАГАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ

лечение при пациентите с ранен КГ се увеличава след 1990 г., авторите отчитат сравнително малък относителен дял на провели това лечение в Европа. Американско проучване, използващо данни от програма SEER (Surveillance Epidemiology and End Results), показва, че през периода 1985-1989 г. около 35% от жените в стадий I са провели BCS+RT, а през 1995 г. този процент достига 60%.<sup>22</sup> Причините за въздържане от приложение на BCS+RT може да са наличие на противопоказания (мултифокалност, мултицентричност или обширна интрадуктална компонента около тумора) или ограничен достъп до лъчетерапевтична апаратура (малък брой отделения за лъчелечение за брой население или голямо разстояние, което пациентът трябва да пропътува). В настоящето проучване не са събрани данни за тези фактори, но резултатите на други автори показват, че страни с най-висок относителен дял на провели BCS+RT са и тези, които имат най-голям брой лъчетерапевтични отделения на 1 млн. население – от 6 до 9.<sup>23</sup> Дългият път от дома на пациента до лечебното заведение е фактор, който е с доказан неблагоприятен ефект върху степента на лечение.<sup>24</sup> Това се наблюдава и от резултатите на нашето проучване – пациенти от София, които имат най-лесен достъп до лъчелечение в три лъчетерапевтични звена, имат и най-висок относителен дял на BCS+RT. Намалване на относителния дял на BCS+RT с напредване на възрастта е докладвано и от други автори и вероятно се обяснява с това, че при най-възрастни пациенти, като цяло, стандартът за комплексно лечение е приложим в по-ниска степен поради наличие на придружаващи болести, както и по-нисък риск от прогресия на болестта.<sup>25</sup>

Десет и повече лимфни възли са отстранени при 68.5% от пациентите с лимфно стадиране чрез дисекция, с вариации от 57.8% (УБ) до 73.6-73.7% (МБАЛ и СБАЛО)

при отделни видове лечебни заведения, от 44.3% (Плевен и Ловеч) до 94.4% (Хасково и Кърджали) според местоживеене и от 63.3% (70+) до 74.4% (15-39 години) според възрастова група. Изискваният минимум за определяне на стадий според TMN6 от десет и повече лимфни възли не е изпълнен при 31.5% от пациентите, най-вероятно поради качеството на аксиларна дисекция и компетентността на извършващия я хирург, незнание и неспазване на съответния стандарт или осъществяването на сентинелна биопсия, за която липсват данни в настоящето проучване. Това обяснява сравнително малък брой отстранени лимфни възли при пациентите от Плевен и Ловеч, където принципите на сентинелна биопсия са най-често прилагани. *Allemani et al.*<sup>15</sup> докладват, че при 68.8% от анализирани от тях случаи с аксиларна дисекция са отстранени 10 и повече лимфни възли, като при пациенти в ранен стадий (T1N0M0) те са 67.9% (от 24.1% в Естония до 87.5% в Словения). В настоящето проучване при пациенти в ранен стадий този процент е 71.6% (от 46.6% за Плевен и Ловеч до 95.5% за Хасково).

Изследване на ER, PgR и HER-2-рецептори при оперирани е включено като задължително изискване в Клинична пътека № 179 *Оперативно лечение на онкологично заболяване на гърдата*.<sup>14</sup> Рецептори ER и PgR са изследвани при 93% от пациентите, докато HER-2 – при 89.2%. Висок е процентът изследвани и с трите рецептора едновременно – 88.6%. Възможно е този процент да е реално по-висок, но поради това, че резултатите от изследването се получават след дехоспитализация на пациентите, те не са включени в епикриза им. За целите на настоящето проучване регистраторите са прегледали отново медицинските досиета на диспансеризирани при тях пациенти, за да извлекат максимално пълна информация за изследвани рецептори. Причината за това,

че не е открита информация за изследване на рецептори при останалите 11.4%, може да е непълна медицинска документация, преценка на онкологичната комисия, че не е необходимо такова изследване (поради напреднала възраст, придружаващи болести) или териториално-технически трудности за достъп до специализирана лаборатория.

При 41.2% от пациентите са установени метастази в регионални лимфни възли (N+). Химиотерапия е проведена при 77.4% от тях с вариации от 40.0% (70+) до 93.0% (15-39 години) според възраст и от 67.9% (Плевен и Ловеч) до 83.6% (Варна и Добрич) според местоживеене. Половината от пациентите са провели химиотерапия в регионални онкоцентрове (бивши онкодиспансери). *Allemani et al.*<sup>15</sup> докладват, че при 40.5% от пациентите с КГ са установени N+ и при 63.0% е проведена химиотерапия (90.7% при пременопаузални 52.1% при постменопаузални жени). В настоящето проучване разликата в относителния дял на провели химиотерапия пре- и постменопаузални жени е по-малка – 92.2% (< 50 години) и 72.6% (≥ 50 години). В друго Европейско проучване<sup>17</sup> се представят вариации между отделни държави относно провеждане на химиотерапия при N+ пременопаузални жени, чиито относителен дял варира от 74% в Англия до 100% в Гранада, Испания. *Barni et al.*<sup>18</sup> докладват 100% придържане към стандарта за провеждане на химиотерапия при N+ пациенти с КГ в Италия. *Landercasper et al.* посочват 63% придържане към протокола за адювантна химиотерапия на NCCN (National Comprehensive Cancer Network).<sup>27</sup> Проучвания, които изучават причини за неспазване на този стандарт, посочват като най-чести решение на пациента, напреднала възраст, придружаващи болести, несъвместими с химиотерапия или свързани с ниска очаквана продължителност на живот.<sup>27</sup> Наблюдаваните различия в приложе-

нието на химиотерапия при N+ пациенти се обяснява и с придържане към модификации на протоколите в различни държави. Например, според препоръките, валидни в Дания, пременопаузални жени с рецептор-позитивни тумори получават химиотерапия или овариална аблация.<sup>26</sup>

При 75.5% от пациентите са установени ER+. Ендокринна терапия е проведена при 77.4% от тях с вариации от 76.3% (40-49 години) до 80.6% (15-39 години) според възраст и от 68.5% (Плевен и Ловеч) до 80.0% (София-град) според местоживеене. Почти 80% от пациентите са провели ендокринна терапията в регионални онкоцентрове (бивши онкодиспансери). Според други автори относителният дял на ER+ пациенти, провели ендокринна терапия, варира от 55.5% до 90% в различни проучвания.<sup>15, 17, 18</sup> При ER+ постменопаузални пациенти този процент е от 33-39% (Финландия, Дания и Холандия) до 91.2% (Англия). Ниският относителен дял на провели ендокринна терапия във Финландия, Дания и Холандия може да се дължи на политиката в тези държави да не се предписва *tamoxifen* на пациенти с негативни аксиларни лимфни възли, независимо от ER+ статус.

При 18.9% от пациентите е установен HER-2 позитивност. Таргетна терапия е проведена при 27.4% от тях с вариации от 11.5% (70+) до 66.7% (15-39 години) според възраст и от 12.9% (Варна и Добрич) до 47.1% (София-град) според местоживеене. Повече от половината от пациентите са провели таргетна терапия в регионални онкоцентрове (бивши онкодиспансери). Стандартът за продължителност на таргетно лечение от поне 12 месеца е спазен при 45.8% от пациентите. От останалите 39 жени при 26 (66.6%) лечението е започнало преди януари 2012 г., но е било с по-малка продължителност поради различни причини, за които не са събирани данни в настоящето проучване. При някои HER-2+

## ЕФЕКТ ОТ ПРИЛАГАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ

пациенти не е проведено таргетно лечение поради това, че са починали до три месеца след операция. Данни за проведена таргетна терапия при HER-2+ пациенти липсват при 69.8% от случаите. Причината за това може да е непълна медицинска документация или решение на онкологичната комисия да не се провежда такава поради напреднала възраст и придружаващи болести.

Стадийното разпределение на случаите с КГ се различава между отделни области. За повечето от тях (Плевен, Ловеч, Шумен, Търговище, Хасково и Кърджали) е най-висок относителният дял на диагностицирани с T1-3N+M0, за София – с ранен карцином T1N0M0, за Варна и Добрич – с неуточнен стадий. От стойностите на 95% CI се вижда, че и за цялата страна се очаква да се наблюдава най-висок относителен дял на диагностицирани с ранен карцином (25.1-29.6%) и T1-3N+M0 (27.4-32.0%). Разпределението на случаи с T1a, T1b и T1c (от тези с T1N0M0) също се различава по области – с най-голям относителен дял T1a за София-град, Хасково и Кърджали. За тези области е и най-висок процентът на спазване на стандарта за отстранени 10+ лимфни възли, което са признаци за добра диагностична дейност. *Allemani et al.*<sup>15</sup> представят резултати за 5.8% диагностицирани с T1a, като най-висок е относителният им дял (около 7%) в държави с най-висок процент на отстранени 10+ лимфни възли (над 80% спазване на стандарта) – Италия и Испания. Причините за сравнително голям относителен дял на диагностицирани в напреднал стадий в повечето области в България вероятно са свързани с недостатъчна информираност на жените, ограничен достъп до компетентни диагностични центрове, нисък социалноикономически статус.<sup>28</sup> Късната диагностика е една от основните причини за снижаване на преживяемостта, потвърдена от множество изследователи.<sup>5-8,15</sup>

Преживяемостта (тригодишна) на пациенти, използвана като мярка за ефект от спазване на стандарти, варира по възрастови групи, области и видове лечебно заведение за хирургично лечение. По-висока преживяемост се наблюдава при подгрупи, при които стандартът е спазен в по-голяма степен. От друга страна, според повечето изследователи, различията в преживяемостта се обясняват предимно с различия в стадийното разпределение, а приложението на стандартите зависи от стадий и възраст, които в изследваната група показват статистически значими разлики по области и видове лечебни заведения. Затова в настоящето проучване оценката на риск от смърт (HR) за провели хирургично лечение в отделни видове лечебни заведения е направена след стандартизация по възраст, стадий и област. Статистически значимо по-висок риск от смърт (HR = 1.85, HR = 1.95) се наблюдава в лечебни заведения, при които стандартът е спазен в по-ниска степен.

Важно е да се подчертае популационният характер на това първо по рода си проучване за България, с всички предимства и недостатъци на този дизайн, които трябва да се имат предвид при интерпретация на резултатите. Достоверността на резултатите от такъв вид проучвания зависят до голяма степен от пълнотата на информация в медицинските документи. В процеса на събиране на данни се установиха несъответствия в епикризите между описани от патолога размер на тумор и брой засегнати лимфни възли и стойностите за T-и N-категории, а оттам – грешно стадиране според изискванията на TNM6-класификация. При статистическата обработка на данните стойностите на T и N се определиха според описанието на патолога, вместо да се използват отбелязаните в епикризите. Непълнота в най-голяма степен се установи за видовете проведено системно лечение

(35-60%). Възможно е стандартът за лечение да се спазва в по-голяма степен, но това не може да се твърди със сигурност поради липса на по-точни данни. Информация за фамилната обремененост, която е много важна при жени с КГ, липсва в епикризите на 65% от тях.

Недостатъци на проучването, които не могат да бъдат избегнати на този етап, са: липса на данни за причини, поради които не е проведен даден вид лечение; липса на данни за придружаващи болести и резултати от изследвания, които са определили решението за терапевтичния курс. Потенциално отражение върху резултатите би могло да има и това, че не се събират данни (поради оскъпяване на проекта) за нива на лимфна дисекция, за сентинелна биопсия и за приложени медикаменти, режими и дози за лечение.

Предимство на проучването е, че дава обща картина за степента на спазване на стандарти за лечение на КГ в страната, което може да послужи за идентифициране на конкретни проблеми и предприемане на мерки за подобряване на спазването на стандартите с цел по-добра прогноза.

Анализът на тригодишната преживяемост и оценката на риск от смърт (HR) показват краткосрочни резултати от спазването на стандартите.

Приложената методика за оценка на степента на спазване на стандарти може да бъде адаптирана и използвана и в други области на медицината. Добавяне на още адекватни показатели може да даде по-детайлна оценка на ситуацията, както и съпоставяне на сравними показатели от други подобни проучвания. Разработеният за целите на проекта модул за събиране на данни, свързан с информационната система на БНРР, може успешно да се използва и в бъдещи проекти, свързани с КГ.

Проучването би могло да се разшири

на следващ етап и със събиране на данни за използвани диагностични методи, оценка на фамилна обремененост, влияние на социалноикономически фактори, анализ на време до започване на лъчелечение, химио-, ендокринна- и таргетна терапия след проведено хирургично лечение, което да се използва за по-ефективно планиране на ресурси и др.

### Заклучение

Спазването на стандартите гарантира качествено лечение, водещо до висока преживяемост при пациенти с КГ. Установената достоверна разлика при прилагане на едни и същи стандарти в различни видове лечебни заведения, осъществяващи онкологично лечение (от 71.2% до 80.1%), и в различни области (от 59.1% до 74.3%) би могло да се дължи на липса в познаване и прилагане на ТНМб, недостатъчно познаване на основни хирургични стандарти, липса на интерес за стриктно спазване на стандартите, които имат пожелателен, а не задължителен характер, липса на ефективен контролен орган за осъществяване и спазване на стандартите и липса на основния показател – преживяемост при акредитиране на лечебното заведение, осъществяващо онкологично лечение (хирургично или комплексно).

Съществува необходимост от постоянно мониториране на степента на спазване на общоприетите стандарти за комплексно лечение на КГ с цел осигуряване на по-висока преживяемост.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Curado MP, et al. Cancer Incidence in Five Continents. *IARC Scientific Publications* 2007; Vol. IX.
2. Althuis MD, et al. Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 405-412
3. Димитрова Н, Вуков М, Валерианова З. (редактори). Заболяемост от рак в България, 2010. Национален раков регистър, том XX, гр. София, 2012

## ЕФЕКТ ОТ ПРИЛАГАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ

4. Steliarova-Foucher E, et al. European Cancer Observatory: Cancer incidence, mortality, prevalence and survival in Europe. Version 1.0 (September 2012). European Network of Cancer Registries, International Agency for Research on Cancer. Available from <http://eco.iarc.fr> (accessed on 15.07.2013)
5. Coleman M, CONCORD Working Group. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol*, 2008; 9 (8): 730-756
6. Moller H, et al. Breast cancer survival in England, Norway and Sweden: a population-based comparison. *Int J Cancer* 2010; 127: 2630-2638
7. Sant M, et al., the EURO CARE Working Group. Stage at diagnosis is a key explanation of differences in breast cancer survival across Europe. *Int J Cancer* 2003; 106: 416-422
8. Sant M, et al., the EURO CARE Working Group. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *EJC* 2009; 45: 931-991
9. Botha JL, et al. Breast cancer incidence and mortality trends in 16 European countries. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1718-1729
10. Bray F, et al. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004; 6: 229-239
11. Делийски Т, Дамянов Д, Байчев Г. (редактори). Препоръки за комплексно лечение на рака на млечната жлеза. Национален консенсус. Плевен, 2005
12. Дамянов Д. (ред.) Онкологична хирургия – съвременен стандарт: рак на млечната жлеза, рак на стомаха, рак на колон и ректум. София, 2009
13. Министерство на здравеопазването. Наредба 30/2010 г. за утвърждаване на медицинския стандарт „Медицинска онкология“
14. НРД 2012. КП 179 Оперативно лечение на онкологично заболяване на гърдата: стадии Tis 1-4, N 0-2, M0-1
15. Allemani C. et al. Variation in “standard care” for breast cancer across Europe: A EURO CARE-3 high resolution study. *EJC* 2010; 46: 1528-1536
16. Aebi S, et al., ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2011; 122 (Suppl. 6): 12-24
17. Sant M and the EURO CARE Working Group. Differences in stage and therapy for breast cancer across Europe. *Int J Cancer* 2001; 93: 894-901
18. Barni S, et al. Importance of adherence to guidelines in breast cancer clinical practice. The Italian experience (AIOM). *Tumori* 2011; 97(5): 559-563
19. Jackisch C, et al. Adherence to Treatment Guidelines in Breast Cancer Care – a retrospective analysis of the “Organgruppe Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie”. *Breast Care* 2008; 3: 87-92
20. Tyczynski JE, et al. Standards and guidelines for cancer registration in Europe. IARC Technical Publication No. 40. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2003
21. Sobin LH, Wittekind C. (eds.) TNM Classification of Malignant Tumours. Sixth Edition. UICC, 2002
22. Lazovich D, Solomon CC, Thomas DB, et al. Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 628-637
23. Siesling S, et al. Explanatory factors for variation in the use of breast conserving surgery and radiotherapy in the Netherlands, 1990-2001. *Breast* 2007; 16: 606-614
24. Jones AP, et al. Travel time to hospital and treatment for breast, colon, rectum, lung, ovary and prostate cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44: 992-999
25. Ballard-Barbash R, et al. Factors associated with surgical and radiation therapy for early stage breast cancer in older women. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 716-726
26. Moller S, et al. The clinical database and the treatment guidelines of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG); its 30-years experience and future promise. *Acta Oncol* 2008; 47: 506-524
27. Landercasper J, et al. A Breast Center review of compliance with National Comprehensive Cancer Network Breast Cancer guidelines. *Am J Surg* 2006; 192: 525-527
28. Димитрова Н, Гаврилов И, Вуков М. Рак на гърдата: анализ на факторите, свързани с късното диагностициране при жените в България. *Онкология* 2011; 3: 5-13





**МОРЕ**  
**2013**  
**ЭКСПЕРТЕН БОРД**

**Д-р Ана ЧАКЪРОВА**

*СБАЛО – София*

**Проф. д-р Анелия КЛИСАРОВА**

*УМБАЛ Св. Марина – Варна*

**Доц. д-р Асен ДУДОВ**

*УМБАЛ Царица Йоанна – София*

**Д-р Борислав ЧАУШЕВ**

*УМБАЛ Св. Марина – Варна*

**Д-р Валентин ИВАНОВ**

*МБАЛ Токуда – София*

**Вероника ИВАНОВА**

*СБАЛО – София*

**Д-р Веселина КОЛЕВА**

*МБАЛ Токуда – София*

**Проф. д-р Веселина ПЪРВАНОВА**

*СБАЛО – София*

**Доц. д-р Галина КИРОВА**

*МБАЛ Токуда – София*

**Проф. д-р Галина КУРТЕВА**

*СБАЛО – София*

**Проф. д-р Данаил ПЕТРОВ**

*СБАЛББ Св. София – София*

**Доц. д-р Димитър КАЛЕВ**

*УМБАЛ Св. Марина – Варна*

**Проф. д-р Драга ТОНЧЕВА**

*Медицински университет – София*

**Проф. д-р Иван ГАВРИЛОВ**

*СБАЛО – София*

**Д-р Иво ГЕРГОВ**

*СБАЛО – София*

**Проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА**

*УМБАЛ Александровска – София*

**Д-р Красимир КОЙНОВ**

*МБАЛ Сердика – София*

**Д-р Кристина ПАВЛОВА**

*МБАЛ Люлин – София*

**Проф. д-р Лена МАРИНОВА**

*Медицински университет – Варна*

**Д-р Милка ГЕОРГИЕВА**

*УМБАЛ Св. Марина – Варна*

**Д-р Надя ДИМИТРОВА**

*СБАЛО – София*

**Доц. д-р Петър ГЕНЕВ**

*УМБАЛ Св. Марина – Варна*

**Д-р Румен ЛАЗАРОВ**

*МБАЛ Токуда – София*

**Доц. д-р Савелина ПОПОВСКА**

*УМБАЛ Георги Странски – Плевен*

**Д-р Светлана ГАНЧЕВА**

*УМБАЛ Царица Йоанна – София*

**Проф. д-р Светлана ХРИСТОВА**

*УМБАЛ Александровска – София*

**Доц. д-р Силвия ШОПОВА**

*МБАЛНП Св. Наум – София*

**Проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА**

*УМБАЛ Царица Йоанна – София*

**Проф. д-р Ташко ДЕЛИЙСКИ**

*СБАЛАГ Св. Марина – Плевен*

**Доц. д-р Тошко ПЕТРОВ**

*УМБАЛ Александровска – София*

**Д-р Теофил СЕДЛОЕВ**

*УМБАЛ Царица Йоанна – София*

**Д-р Яна БОЧЕВА**

*УМБАЛ Св. Марина – Варна*





# КЛИНИЧНО ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДА

Текстове за продължаващо медицинско обучение

Българска. Първо издание

Редактор: *доц. д-р Димитър Калев, д.м.*  
Стилистична редакция: *д-р Ася Консулова*

Графичен и компютърен дизайн: *Петър Желев*

"АРТ ТРЕЙСЪР" ООД  
Варна, 2013

ISBN 978-619-7094-04-6



9 786197 094046

БЪЛГАРСКО  
ОНКОЛОГИЧНО  
ДРУЖЕСТВО



МЕДИЦИНСКИ  
УНИВЕРСИТЕТ  
ВАРНА



УМБАЛ  
"СВ. МАРИНА"  
ВАРНА



МОРЕ  
2014

[www.more-conference.com](http://www.more-conference.com)

МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНИ  
ОНКОЛОГИЧНИ  
РАЗГОВОРИ И  
ЕКСТРАКТИ



ПЕТА  
НАЦИОНАЛНА  
КОНФЕРЕНЦИЯ

ПОВЕДЕНИЕ  
ПРИ ОВАРИАЛЕН  
КАРЦИНОМ

---

9–11 октомври 2014, Варна



GlaxoSmithKline  
Oncology



NOVARTIS

*caring and curing*



Bayer



9 786197 109404 6