
ЕФЕКТ ОТ ПРИЛАГАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ ЗА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА В БЪЛГАРИЯ

**д-р Надя Димитрова, дм¹
проф. д-р Иван Гавrilов, дм²**

¹Национален раков регистър, СБАЛО – София

²Торакална клиника, СБАЛО – София

ЕФЕКТ ОТ ПРИЛАГАНЕ НА МЕДИЦИНСКИ СТАНДАРТИ ЗА КАРЦИНОМ НА ГЪРДА В БЪЛГАРИЯ

*д-р Надя Димитрова, дм¹
проф. д-р Иван Гавrilов, дм²*

¹Национален раков регистър, СБАЛО – София

²Торакална 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 общиности по света редовно актуализират стандартите и следят за изпълнението им.

Настоящето 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 рисък от смърт.

Общата степен на спазване на стандарта е 69.2% и варира по възрастови групи (58.3-80.0%), област на местоживееене (59.1-74.3%) и вид лечебно заведение за хирургично лечение (71.2-80.1%). След стандартизация по възраст, стадий и местоживееене се установи статистически значим по-висок рисък от смърт при провели хирургично лечение в университетски и акушерогинекологични 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

Kарциномът 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.^{1, 2} 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).⁴ Злокачествените тумори на гърда са най-честият вид карцином при жени – 25.8% от всички злокачествени тумори, 3708 нови случаи за година.³ 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%. Увеличилието 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.^{9, 10} 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.^{5-8, 15}

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.¹⁶⁻¹⁹

През 2005 г. в Плевен е приет Национален консенсус *Препоръки за комплексно лечение на рак на млечната жлеза*.¹¹ Стандартът за добра клинична практика при лечение на КГ е общоприет през 2009 г.¹² 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*.^{13, 14}

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 случајна извадка от 3500 пациенти (колкото е средният годишни 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 диспансеризираните при тях. Характеристиките на пациента, болестта и лечението са кодирани по общоприети стандарти и правила за регистрация на злокачествените заболявания според протокола на проучването.²⁰ 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).²¹ 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 (≤ 5 mm), T1b (> 5 и ≤ 10 mm) и T1c (> 10 и ≤ 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 диференциирани 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 – непроведено 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 nodalen 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 отстранили 10 и повече регионални лимфни възли.

Използваните методи за статистически анализ са: описателна статистика, Хиквадрат 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	
Общо	1505	27.3	13.8	29.7	4.1	1.9	23.3	
Област								p < 0.0001
Варна и Добрич	293	20.8	10.6	20.1	4.1	1.0	43.3	
Плевен и Ловеч	194	29.9	12.9	40.2	4.6	2.1	10.3	
София-град	740	30.1	13.6	27.8	3.8	1.5	23.1	
Хасково и Кърджали	162	27.2	21.6	43.8	3.7	3.1	0.6	
Шумен и Търговище	116	21.6	12.9	28.4	6.0	4.3	26.7	
Заведение за хирургично лечение								p < 0.0001
СБАЛО – София	413	32.9	14.3	28.3	4.4	1.2	18.9	
УБ, АГ, ВМА	384	27.3	12.0	28.6	3.1	2.1	26.8	
Онкоцентрове	306	23.2	14.1	33.0	5.2	3.6	20.9	
МБАЛ и други	402	24.6	14.7	29.6	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
Общо	411	3.2	27.3	69.6
Област				
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
Заведение за хирургично лечение				
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

$T4N\pm M0$ са 62 (4.1%, 95% CI: 3.1-5.1%), $M1$ са 28 (1.9%, 95% CI: 1.2%-2.5%), с неуточнен 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 неуточнен 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 ($T4N \pm M0$) 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 неуточнен 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, привели 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 ($T4N \pm M0$) 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 неуточнен 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+	
Общо	1505	6.3	16.5	51.4	25.7	
Област						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	
<hr/>						
Заведение за хирургично лечение						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.

	BCS + RT при ранен КГ		Отстраниени ≥ 10 лимфни възли		Изследване на ER, PgR и HER-2 при оперирани		Химиотерапия при N+		Ендокринна терапия при ER+		Таргетно лечение при HER-2+	
Възрастова група	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	53.8	25.6	74.4	8.4	91.6	7.0	93.0	19.4	80.6	33.3	66.7
40-49	32	40	75	155	18	231	9	101	45	145	31	20
	44.4	55.6	32.6	67.4	7.2	92.8	8.2	91.8	23.7	76.3	60.8	39.2
50-69	121	100	204	489	66	708	41	281	134	453	116	39
	54.8	45.2	29.4	70.6	8.5	91.5	12.7	87.3	22.8	77.2	74.8	25.2
70+	59	33	121	209	80	307	87	58	66	232	54	7
	64.1	35.9	36.7	63.3	20.7	79.3	60.0	40.0	22.1	77.9	88.5	11.5
общо	224	187	422	917	172	1333	140	480	257	880	207	78
	54.5	45.5	31.5	68.5	11.4	88.6	22.6	77.4	22.6	77.4	72.6	27.4

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 аксилярно лимфно стадиране (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 лимф- ни възли		Изследване на ER, PgR и HER-2 при оперирани		Химиотера- пия при N+		Ендокрин- на 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	39.3	35.9	64.1	7.5	92.5	16.4	83.6	22.3	77.7	87.1	12.9
Плевен и Ловеч	42	16	108	86	21	173	34	72	46	100	36	7
	72.4	27.6	55.7	44.3	10.8	89.2	32.1	67.9	31.5	68.5	83.7	16.3
София-град	100	123	171	423	93	647	50	193	112	447	45	40
	44.8	55.2	28.8	71.2	12.6	87.4	20.6	79.4	20.0	80.0	52.9	47.1
Хасково и Кърджали	29	15	9	152	33	129	24	53	24	77	10	6
	65.9	34.1	5.6	94.4	20.4	79.6	31.2	68.8	23.8	76.2	62.5	37.5
Шумен и Търговище	16	9	33	76	3	113	9	45	20	64	15	10
	64.0	36.0	30.3	69.7	2.6	97.4	16.7	83.3	23.8	76.2	60.0	40.0
Общо	224	187	422	917	172	1333	140	480	257	880	207	78
	54.5	45.5	31.5	68.5	11.4	88.6	22.6	77.4	22.6	77.4	72.6	27.4

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.

	BCS + RT при ранен КГ		Отстрани ≥ 10 лимфни възли		Изследване на ER, PgR и HER-2 при оперирани		Химио- терапия при N+	Ендо- кринна терапия при ER+	Таргет- но лече- ние при HER-2+
Лечебно заведение	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	63.2	26.4	73.6	16.5	83.5	17.1	3.1	22.0
УБ. АГ. ВМА	65	40	139	190	42	342	211	128	14
	61.9	38.1	42.2	57.8	10.9	89.1	28.2	13.7	17.1
Онкоцентрове	42	29	93	204	27	279	377	731	48
	59.2	40.8	31.3	68.7	8.8	91.2	50.4	78.2	58.5
МБАЛ и други	67	32	98	267	35	364	32	47	2
	68.4	31.6	26.8	73.2	8.8	91.2	4.2	5.0	2.4
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 провелите ендокринна терапия ER+ варира от 77.2% при 50-69-годишни до 80.6% при най-млади, $p = 0.922$ и по местоживеене 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 провелите 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 провелите таргетна терапия HER-2+ варира от 11.5% при 70+ годишни до 66.7% при най-млади, $p < 0.0001$ и по местоживеене 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 стан- дарта (%)
Възрастова група			Долна граница	Горна гра- ница	
15-39	88.7	0.36	0.17	0.76	80.0
40-49	93.1	0.27	0.15	0.47	74.7
50-69	86.9	0.47	0.34	0.64	71.0
70+	73.4	1.00			58.3
Стадий					
T1N0M0	95.9	1.00			
T2-3N0M0	91.3	2.23	1.01	4.93	
T1-3N+M0	85.3	3.59	1.86	6.92	
T4N±M0	56.1	13.79	6.63	28.69	
M1	40.3	24.48	11.08	54.12	
Неуточнен	76.7	8.34	4.36	15.98	
Област					
Варна и Добрич	89.0	1.00			67.2
Плевен и Ловеч	75.8	3.38	1.87	6.12	59.1
София-град	87.8	1.65	0.97	2.80	74.3
Хасково и Кърджали	83.6	2.90	1.54	5.45	70.1
Шумен и Търговище	69.9	2.95	1.70	5.13	71.8
Лечебно заведение					
СБАЛО – София	92.1	1.00			80.1
УБ, АГ, ВМИ	80.6	1.95	1.20	3.18	71.2
Онкоцентрове	80.0	1.60	0.84	3.05	75.2
МБАЛ и други	84.3	1.85	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 ± 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 аспекти – 67.5%.

Ефект от приложение на стандарти.

Оценен е чрез анализ на преживяемостта.

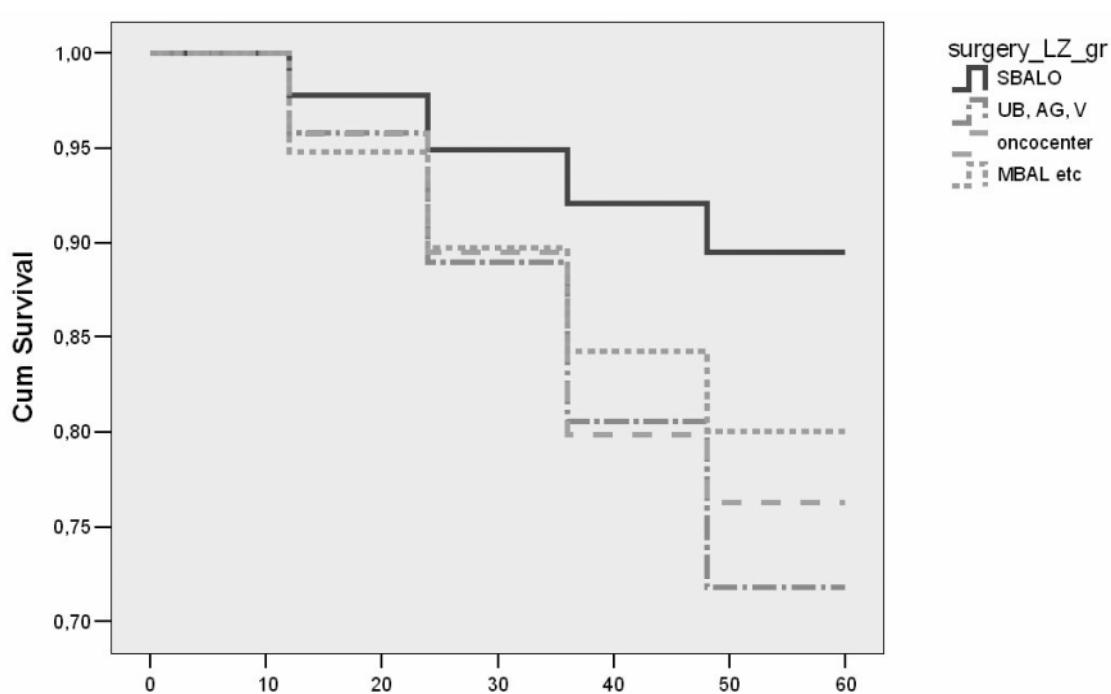
Сравнена е тригодишната преживяемост по възрастови групи, стадий, местоживеене и вид лечебно заведение за хирургично лечение. Тя е най-висока при 40-49-годишните пациенти (93.1%), при диагностицирани в ранен стадий (95.9%), при пациенти от Варна, Добрич и София-град (87.8-89.0%), при провели хирургично 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.

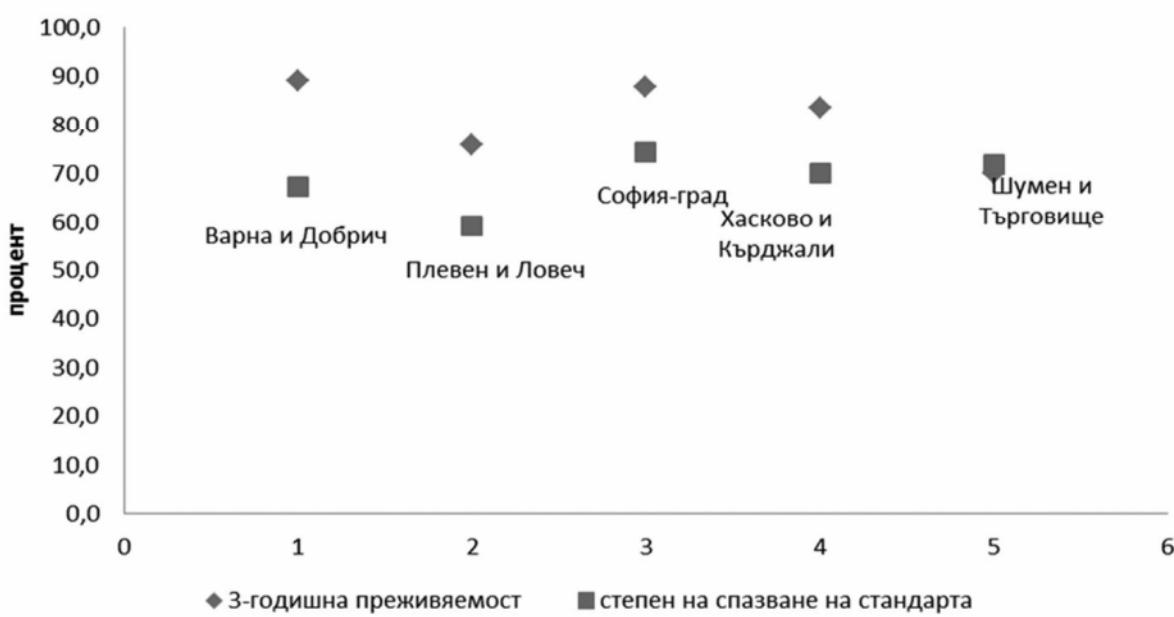
Обсъждане

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.

фиг. 2 Три-годишна преживяемост (%) и степен на спазване на стандарта (%) при пациенти с рак на млечна жлеза, според областите на местоживееене



Фигура 2. Тригодишна преживяемост (%) и степен на спазване на стандарта (%) според областите на местоживееене.

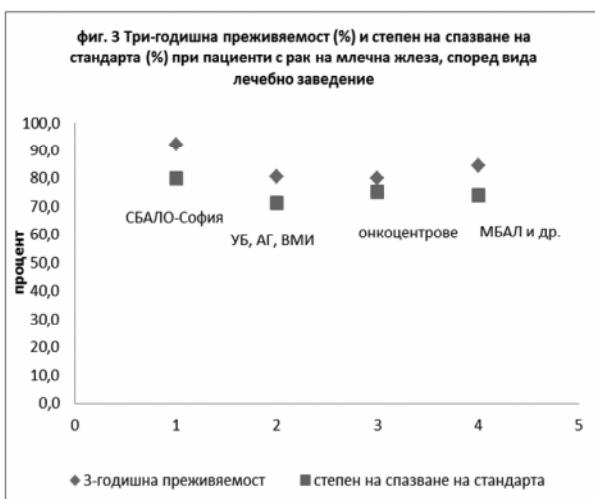
та, отнасящи се до диагностика, стадиране и комплексно лечение на пациентите с КГ. Приложени са адекватни статистически методи, осигуряващи достоверност на ре-

зултатите, така че те да бъдат отнесени към една по-ширака потенциална популация от пациенти с КГ.

Получените резултати показват значителни различия в степента на спазване на стандартите според възраст и местоживееене на пациентите и вид на лечебно заведение, където са провели лечение.

При по-малко от половината (45.5%) пациенти с ранен КГ е извършена органо-съхраняваща 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 местоживееене 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.¹⁵ Въпреки че приложението на този метод на

фиг. 3 Три-годишна преживяемост (%) и степен на спазване на стандарта (%) при пациенти с рак на млечна жлеза, според вида на лечебно заведение



Фигура 3. Тригодишна преживяемост (%) и степен на спазване на стандарта (%) според вида на лечебното заведение.

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%.²² Причините за въздържане от приложение на BCS+RT може да са наличие на противопоказания (мутифокалност, 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 събирани 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 9.²³ Дългият път от дома на пациента до лечебното заведение е фактор, който е с доказан неблагоприятен ефект върху степента на лечение.²⁴ 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. Намаляване 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 приложен в по-ниска степен поради наличие на придружаващи болести, както и по-нисък риск от прогресия на болестта.²⁵

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 местоживееще и от 63.3% (70+) до 74.4% (15-39 години) според възрастова група. Изискваният минимум за определяне на стадий според TNM6 от десет и повече лимфни възли не е изпълнен при 31.5% от пациентите, най-вероятно поради качеството на аксилярна дисекция и компетентността на извършващия 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. *Allemanni et al.*¹⁵ докладват, че при 68.8% от анализирани от тях случаи с аксилярна 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*.¹⁴ 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 получват след дехоспитализация на пациентите, те не са включени в епикризата 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, придрожаващи 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 местоживееене. Половината от пациентите са провели химиотерапия в регионални онкоцентрове (бивши онкодиспансери). *Allemani et al.*¹⁵ 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% (\geq 50 години). В друго Европейско проучване¹⁷ се представят вариации между отделни държави относно провеждане на химиотерапия при N+ пременопаузални жени, чии-то относителен дял варира от 74% в Англия до 100% в Гранада, Испания. *Barni et al.*¹⁸ докладват 100% придръжане към стандарта за провеждане на химиотерапия при N+ пациенти с КГ в Италия. *Landercasper et al.* посочват 63% придръжане към протокола за адювантна химиотерапия на NCCN (National Comprehensive Cancer Network).²⁷ Проучвания, които изучават причини за неспазване на този стандарт, посочват като най-чести решение на пациента, напреднала възраст, придрожаващи болести, несъвместими с химиотерапия или свързани с ниска очаквана продължителност на живот.²⁷ Наблюдаваните различия в приложе-

нието на химиотерапия при N+ пациенти се обяснява и с придръжане към модификации на протоколите в различни държави. Например, според препоръките, валидни в Дания, пременопаузални жени с рецептор-позитивни тумори получват химиотерапия или овариална абляция.²⁶

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 местоживееене. 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.^{15, 17, 18} 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 аксилярни 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 местоживееене. 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 събираны 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 придрожаващи 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 cT1a, T1b и T1c (от тези с T1N0M0) също се различава по области – с най-голям относителен дял T1a за Софияград, Хасково и Кърджали. За тези области е и най-висок процентът на спазване на стандарта за отстраниeni 10+ лимфни възли, кое то са признания за добра диагностична дейност. *Allemani et al.*¹⁵ представят резултати за 5.8% диагностицирани с T1a, като най-висок е относителният им дял (около 7%) в държави с най-висок процент на отстраниeni 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.²⁸ Късната диагностика е една от основните причини за снижаване на преживяемостта, потвърдена от множество изследователи.^{5-8, 15}

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 подчертава 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 описание 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 осъществяване 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.

Заключение

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 TNM6, 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). Заболяваемост 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 EUROCARE 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 EUROCARE Working Group. EUROCARE-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 EUROCARE-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 EUROCARE 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. Sabin 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