

**СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО ОНКОЛОГИЯ –  
СОФИЯ**

**ТОРАКАЛНА КЛИНИКА**

**Д-р Зинаида Анатоли Гаранина**

**ОЦЕНКА НА ИНДИВИДУАЛИЗИРАН ДИАГНОСТИЧЕН ПОДХОД ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕНИ  
ОБРАЗУВАНИЯ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА И РИСК ОТ МАЛИГНИЗАЦИЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на Дисертационен труд за присъждане на образователна и  
научна степен „Доктор”

**Област на висшето образование „Здравеопазване и спорт”**

**Професионално направление „Медицина” (шифър 7.1)**

**Научна специалност „Онкология” (шифър 03.01.46)**

**Научни ръководители:**

**Доц. Д-р Иван Гаврилов, дм**

**Проф. Д-р Елена Пиперкова, дмн**

**СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО ОНКОЛОГИЯ –  
СОФИЯ**

**ТОРАКАЛНА КЛИНИКА**

**Д-р Зинаида Анатоли Гаранина**

**ОЦЕНКА НА ИНДИВИДУАЛИЗИРАН ДИАГНОСТИЧЕН ПОДХОД ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕНИ  
ОБРАЗУВАНИЯ НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА И РИСК ОТ МАЛИГНИЗАЦИЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на Дисертационен труд за присъждане на образователна и  
научна степен „Доктор”

**Област на висшето образование „Здравеопазване и спорт”**

**Професионално направление „Медицина” (шифър 7.1)**

**Научна специалност „Онкология” (шифър 03.01.46)**

**Научни ръководители:**

**Доц. Д-р Иван Гаврилов, дм**

**Проф. Д-р Елена Пиперкова, дмн**

**Научно жури:**

**Акад. д-р Дамян Дамянов**

**Проф. д-р Иван Черноземски**

**Проф. д-р Александър Червеняков**

**Доц. д-р Галина Чакалова**

**Доц. д-р Иван Гаврилов**

**София 2013**

## СЪДЪРЖАНИЕ

I. Въведение.....	4
II. Цел и задачи.....	5
III. Материал и Методи	
3.1. Клиничен материал.....	5
3.2. Приложени Методи.....	9
IV. Резултати	
4.1. Съпоставяне на първичната с хистопатологичната диагноза.....	16
4.2. Формиране на групи с оглед наблюдение за развитие на рак след хирургична биопсия.....	23
4.3. Съпоставяне на PCNA експресията при доброкачествените образувания и при рака на млечната жлеза и съпоставяне на стойностите на пролиферативния индекс (PI).....	24
4.4. Изследване на хормоналните рецептори.....	26
V. Обсъждане.....	30
VI. Изводи.....	46
VII. Приноси.....	46
VIII. Списък на научните публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд.....	48
IX. Благодарност.....	50

## Съкращения

ER - Естроген рецептори	МГ - Мамография
PR - Прогестерон рецептори	MPT - Магнитно-резонансна томография
PCNA - Пролиферативно клетъчен ядрен антиген	ОД – Окончателна диагноза
PI - Пролиферативен индекс	ПД – Първична диагноза
ДОМЖ – Доброкачествени образувания на млечната жлеза	РМЖ – Рак на млечната жлеза
ИДА – Индивидуализиран диагностичен алгоритъм	СДА – Стандартен диагностичен алгоритъм
КТ - Рентгенова компютърна томография	СМГ - Сцинтимамография
	ТАБ - Тънкоиглина аспирационна биопсия
	УЗД - Ултразвукова диагностика

*„Доброкачествените образувания на млечната жлеза са цяла една галактика“.*

*L.Hughes*

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Доброкачествените изменения и заболявания на млечната жлеза са били пренебрегвани дълги години, тъй като вниманието на учените и клиницистите е било фокусирано върху рака на млечната жлеза.

Неглижирането им е видно от факта, че от всички публикации за млечната жлеза само 5% са свързани с тях (L.Hughes).

Sir Astley Cooper е първият автор, направил опит да опише доброкачествените изменения на млечната жлеза в своята монография "ILLUSTRATIONS OF DISEASES OF THE BREAST" през 1829 г. Cooper описва клиничната находка на кистичната болест, фиброаденома и масталгията, като дава и макроскопско описание. За първи път P.Reclus описва клиничния и хистопатологичен аспект на кистичната болест през 1893 год.

В началото на XX век редица автори съобщават за единични изменения и заболявания на млечната жлеза (P.Koenig, C. Shimmelbush, R.Cabot, C.Semb). Описанията им имат принос в проучванията на доброкачествените заболявания и изменения на млечната жлеза, но те са спорадични, без прецизна терминология и хистологична характеристика.

Едва през 80-те години на миналия век се появяват публикации, в които се говори за връзка между доброкачествените заболявания на млечната жлеза и риска от рак.

D.Page, W.Dupont, S.Huston, E.Anderson и др. установяват, че някои доброкачествени заболявания - фиброаденом, пролиферативни изменения, папиломатоза, склерозираща аденоза, дуктална и лобуларна хиперплазия, атипична хиперплазия са свързани с риск от развитие на рак на млечната жлеза.

В края на XX век други автори (E.Ashbek, G.Kabat, A.Brett, M.Worsham, T.Jacobs) съобщават, че след биопсия по повод доброкачествено образуване на млечната жлеза съществува риск между 5-тата и 25-тата година след биопсията да се развие рак.

Понякога диференциалната диагноза между доброкачествено и злокачествено образуване е трудна за маммографско изобразяване, поради плътността на паренхимата на млечната жлеза - диагностичните методи дават фалшиво положителни или фалшиво отрицателни резултати.

В хистопатологичен аспект доброкачествените лезии са съчетани и рядко се установява само един хистологичен вид. Най-често е съчетанието на фиброкистозна мастопатия с аденоза, фиброаденом с пролиферативни изменения, аденоза с папиломатоза и фиброкистозна мастопатия. Пролиферативните изменения, папиломатозата и хиперплазията са с висок потенциал на малигнизация. Затова се препоръчва тяхното оперативно лечение с активно наблюдение на пациентките, тъй като рядко измененията са локализирани само в един участък на млечната жлеза.

Според M.Worsham доброкачествените заболявания включват широк спектър от хистопатологични варианти на патологичните лезии. На повечето от тях окончателната диагноза се поставя от патолозите.

Проучванията на тези изменения са фокусирани върху риска от развитието на рак на млечната жлеза. За съжаление, в исторически аспект информацията, свързана с този риск, е твърде ограничена.

## **II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

### **2.1. ЦЕЛ**

Изучаване съответствието между първичната и хистопатологичната диагноза при доброкачествени образувания на млечната жлеза, разпределяне на пациентките по групи според риска от развитие на рак в зависимост от възрастта, хистологичния вариант, експресията на пролиферативно-клетъчния ядрен антиген и хормоналните рецептори или след хирургична биопсия и изграждане на модул за проследяване.

### **2.2. ЗАДАЧИ**

- 2.2.1. Индивидуализиране на първичния диагностичен подход, с анализиране на съответствието между първичната и окончателната хистологична диагноза, с разпределяне на пациентките в групи по възраст и хистологични резултати.
- 2.2.2. Формиране на групи пациентки с оглед проследяване и оценяване на риска от малигнизация след хирургична биопсия.
- 2.2.3. Изследване експресията на пролиферативно-клетъчния ядрен антиген (PCNA) и съпоставяне на стойностите му при различните доброкачествени образувания и рака на млечната жлеза за отдиферициране на групите доброкачествени образувания с риск от малигнизация.
- 2.2.4. Определяне на хормоналните рецептори при доброкачествените образувания в сравнение с тези при рак на млечната жлеза.
- 2.2.5. Предложение за създаване на модул на наблюдение на болни с доброкачествени образувания на млечната жлеза.

## **Глава 3**

### **III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

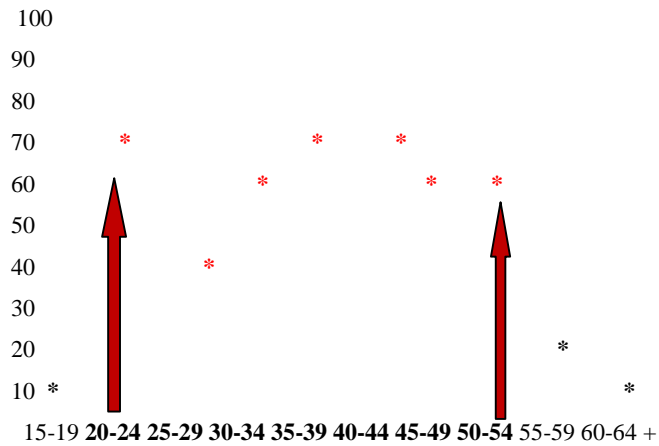
#### **3.1 Клиничен материал**

Обект на проучването бяха 517 пациентки (табл. 1), оперирани в Торакална клиника на СБАЛО-ЕАД-София, правопреемник на Националния онкологичен център за периода 27.01.1999 – 8.06.2010 гг. на възраст от 15 до 81 години (средна възраст  $46.6 \pm 2.15$ ) (фиг. 1).

От тях 8 (1.55%) бяха диагностицирани с първична диагноза рак на млечната жлеза, а 509 (98.45%) - с доброкачествено образувание.

**Таблица 1:** Предоперативна диагноза:

Рак на млечната жлеза	8	1,55
Доброкачествени образувания	509	98.45
<b>Общ брой</b>	<b>517</b>	<b>100</b>



**Фиг.1:** Възрастово разпределение на оперираните пациентки.

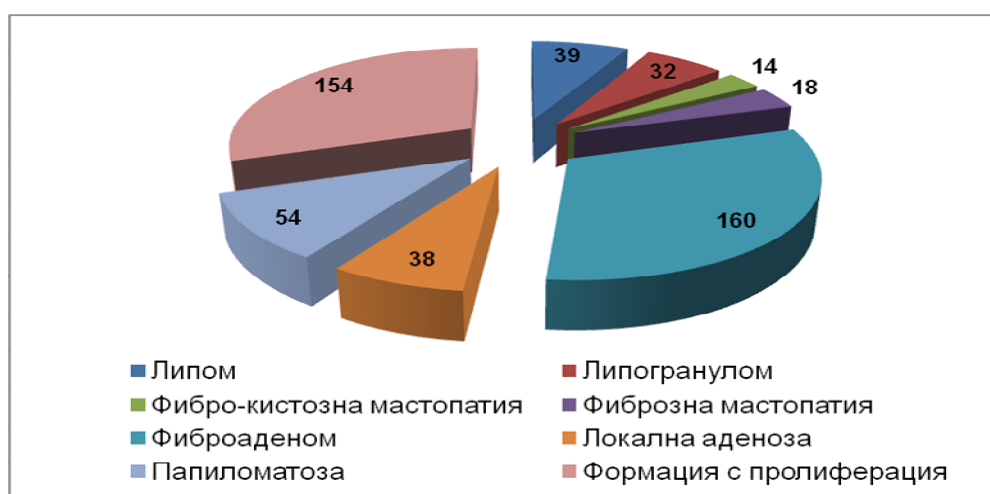
Най-честата възраст на оперираните жени беше в интервала 20-49 г. при пременоузалните и 50-54 г. при постменопаузалните.

Пациентките с първична клинична диагноза доброкачествено образувание на млечната жлеза бяха разпределени по възраст и диагноза (табл.2):

**Таблица 2:** Разпределение на пациентките по първична диагноза – доброкачествени заболявания на млечната жлеза и възраст.

Първична диагноза	Брой болни	%	Средна възраст
Липом	39	7,66	49,2
Липогранулом	32	6,29	56,7
Фибро-кистозна мастопатия	14	2,75	55,7
Фиброзна мастопатия	18	3,54	48,7
Фиброаденом	160	31,43	37,6
Локална аденоза	38	7,48	40,3
Папиломатоза	54	10,6	48,5
Формация с пролиферация	154	30,25	45,3
<b>Общо</b>	<b>509</b>	<b>100</b>	<b>47,7</b>

Най-често поставяната първична диагноза беше фиброаденом - при 160 (31.43%) жени и образувание с пролиферативни изменения - при 154 (30.25%) изследвани.

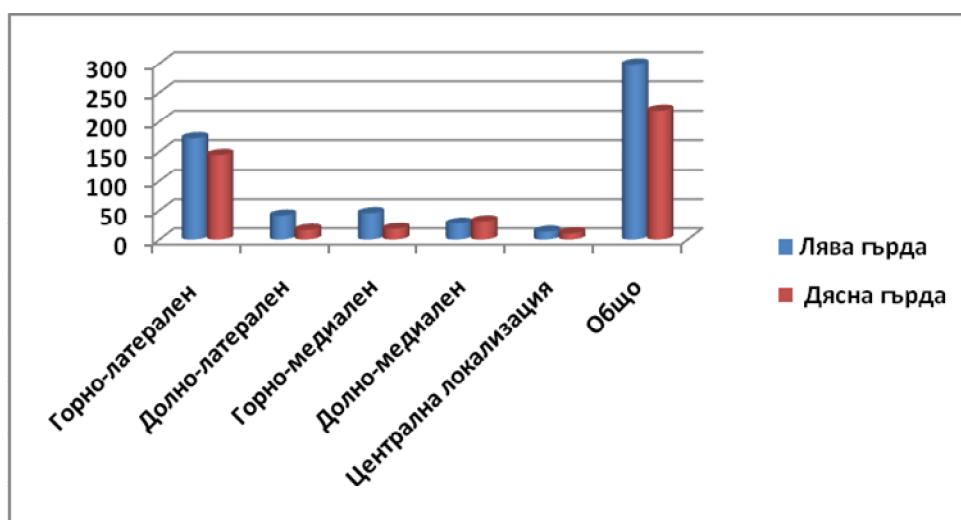


**Фиг. 2:** Разпределение на 509 пациентки с първична диагноза доброкачествени образувания на млечната жлеза.

Лезиите се установяваха по-често в лявата гърда, в горно-латералния квадрант (табл.3).

**Таблица 3:** Локализация на образуванията

Лява млечна жлеза	Брой болни	%	Дясна млечна жлеза	Брой болни	%
Горно-латерален	172	57,72	Горно-латерален	144	65,75
Долно-латерален	41	13,76	Долно-латерален	16	7,30
Горно-медиален	45	15,10	Горно-медиален	18	8,22
Долно-медиален	27	9,06	Долно-медиален	31	14,16
Централна локализация	13	4,36	Централна локализация	10	4,57
<b>Общо</b>	<b>298</b>	<b>100,00</b>	<b>Общо</b>	<b>219</b>	<b>100,00</b>



**Фиг. 3:** Локализация на ДОМЖ.

Лявата млечна жлеза беше по-често засегната в 298 случая в сравнение с дясната – при 219, с най-честа локализация на образуванията в горнолатерален квадрант и при двете млечни жлези.

В комплекса на първичната диагноза, след клиничния преглед, при 237 жени беше проведена мамография: в СБАЛО-ЕАД при 213, а в друго лечебно заведение - при 24.

Мамографските изследвания бяха разчетени от специалист рентгенолог, придържайки се към предложената от American College of Radiology (1998) система на описание - Breast imaging Reporting and Data System (BI-RADIS). При 8 от всички 517 изследвани и проследени пациентки мамографската находка беше определена като category BI-radis 5 - с голяма вероятност формацията да е злокачествена.

При останалите пациентки рентгенографската диагноза беше поставена по BI-RADIS от категория 2-4.



Дуктография беше направена на 54 пациентки с кръвенист секрет от мамилата с цитологични данни за папиломатозни образувания.

Ехографско изследване беше извършено при 225 пациентки на възраст до 39 години с клинична диагноза фиброаденом и мастопатични изменения. Съчетанието на мамография и ехография беше подход на уточняваща диагностика при 42 пациентки с хипердензни млечни жлези. По същата причина, при 18 пациентки бяха извършени мамография + ехография + сцинтимамография.

Цитологично изследване на секрет от мамилата и материал от ТАБ беше извършено при 449 жени.

За гефрирно изследване изпратихме 434 материала, като макроскопски преценените липоми и фиброаденоми при пациентки до 25-годишна възраст изпращахме за траен препарат и окончателна хистологична диагноза.

С оглед проучването на риска от развитие на рак след биопсия по повод доброкачествено образувание бяха обособени 2 групи от 59 и 117 пациентки (общо 176) с хистологично доказани пролиферативни изменения и съчетание на 2 и повече хистологични лезии, които бяха наблюдавани от 2.5 до 14.1 години (средно 6.6 години) и проследени до 1.12.2012 г. с оглед развитие на рак на млечната жлеза след хирургична биопсия.

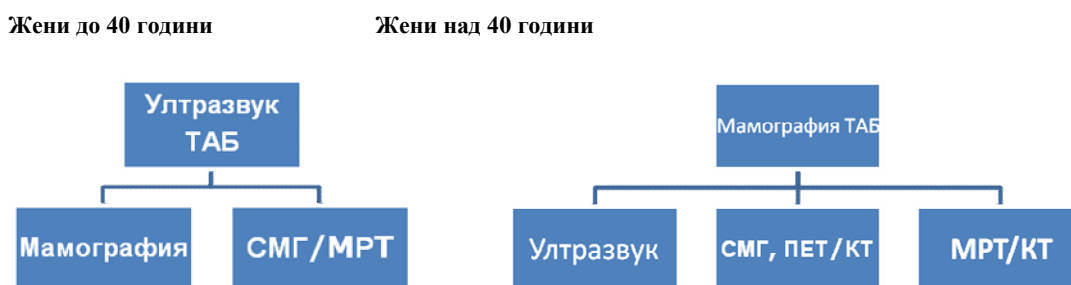
При група от 51 пациентки с доброкачествени образувания и рак беше изследвана и сравнена експресията на PCNA. В групата бяха включени 26 пациентки с доброкачествени образувания и 25 с РМЖ.

Хормоналните рецептори бяха изследвани при 62 от оперираните със същата характеристика и бяха съпоставени при доброкачествени образувания и случаи с РМЖ.

## 3.2. МЕТОДИ

### 3.2.1. Клиничен преглед.

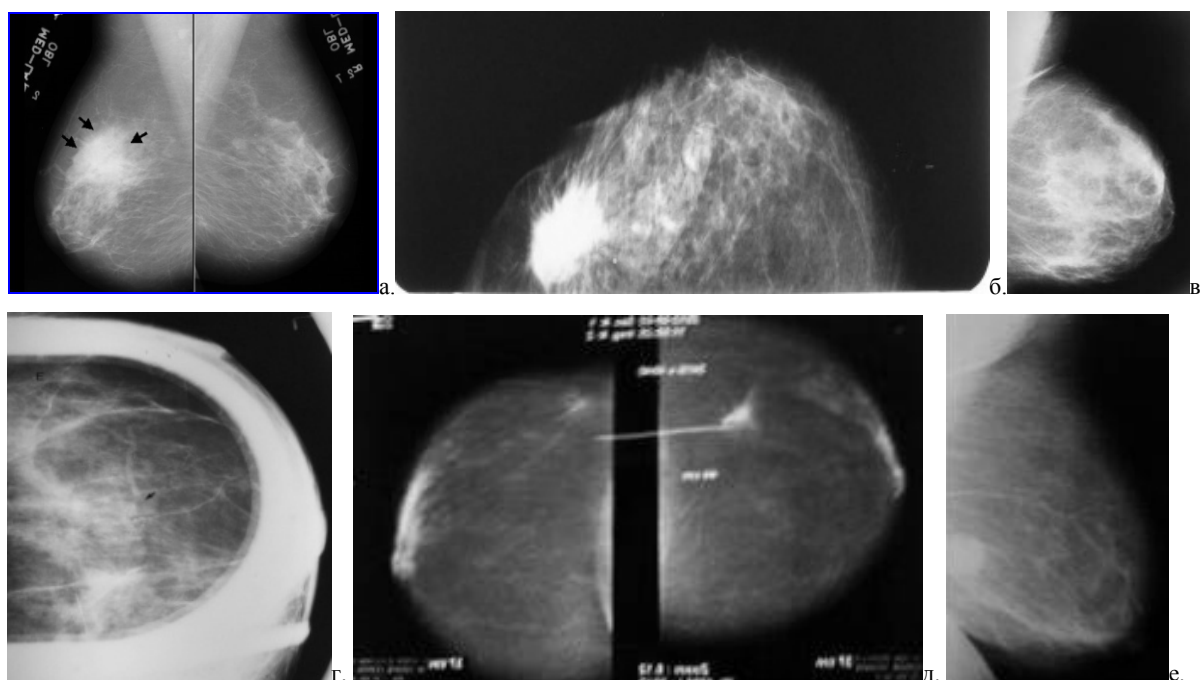
Клиничен преглед извършвахме, като пациентките бяха прегледани в право положение, с вдигнати и после поставени на кръста ръце, последвано от легнало положение, като се оглеждаха и палпираха млечните жлези, аксиларните и надключични области. С натиск на мамилата проверявахме наличието на секрет. При клинично опипваща се лезия предприемахме осъществяване на други диагностични процедури (фиг.4), съобразени и с възрастта на пациентките:



Фиг.4: Алгоритъм на приложение на диагностичните процедури.

### 3.2.2. Мамография.

Мамографията се правеше след клиничен преглед и съобразно възрастта на пациентката, най-често след 40-години. Провеждаха се стандартни рентгенографски проекции – коса медиолатерална с включване на аксиларните области и краниокаудална, както и при необходимост допълнително строго медиолатерална с или без уголемени прицелни графии или локална компресия (фиг. 5а-е).



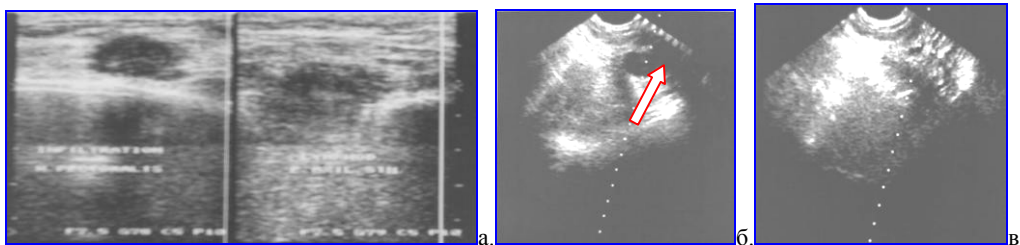
Фиг. 5: а-б). Стандартни латерална и кранио-каудална проекции на МГ с наличие на уплътнение в лявата млечна жлеза; в-г). Нарушена структура и наличие на възловидна сянка с разнородна плътност, доуточняване на диагнозата след приложена дозирана компресия с поява на микрокалцификати в зоната с нарушената архитектура. д).

Изобразява се формация със спикубли и висока рентгенова плътност, диагностицирана като суспектна за карцином. На гефрирното изследване диагнозата беше фиброза. На фиг.5е е видна кръгла сянка с мамографска характеристика на доброкачествена лезия. Цитологичното изследване на материал, взет с ТАБ беше безструктурна материя. Гефрирното изследване и трайният хистопатологичен резултат дадоха диагноза желатинозен карцином.

При суспектна или по-сложна за интерпретация диагностична находка, резултатът се обсъждаше със специалиста по образна диагностика и се вземаше решение за прилагане на допълнителни диагностични методи, най-често ехографско с цитологично изследване и функционална оценка чрез сцинтимамографско изобразяване.

### 3.2.3. Ехография.

Ехографията се извършваше след клиничен преглед с установена палпаторна находка или с цел доуточняване находката от мамографското изследване. Най-често ехографски се изследваха пациентки на възраст до 39 години с клинична диагноза фиброаденом, като образно-диагностичният резултат се обсъждаше със специалиста по образна диагностика с оглед преценка за допълнителни изследвания (фиг. ба-в.), контролно наблюдение или хирургична биопсия.



**Фиг.6:** а).Хипоехогенна формация пристенно без дистално „ехо“ подлежаща на ТАБ; б-в).Пункция на киста под УЗ-контрол за диагностично уточняване.

### 3.3.3. Дуктография.

Дуктография се извършваше с въвеждане на контрастна материя в секретирещото каналче, като преди това отделящият се от мамилата секрет се изпращаше за цитологично изследване.

### 3.4.3 Тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ).

ТАБ извършвахме със спринцовка и игла, като се пунктиреше клинично палпиращата се формация или ехографски маркиран участък, отбелязан с маркер върху кожата на млечната жлеза. Извършваше се и под ехографски контрол, като се наблюдаваше посоката на иглата до достигане на пространствозаемащия процес (фиг.6б).

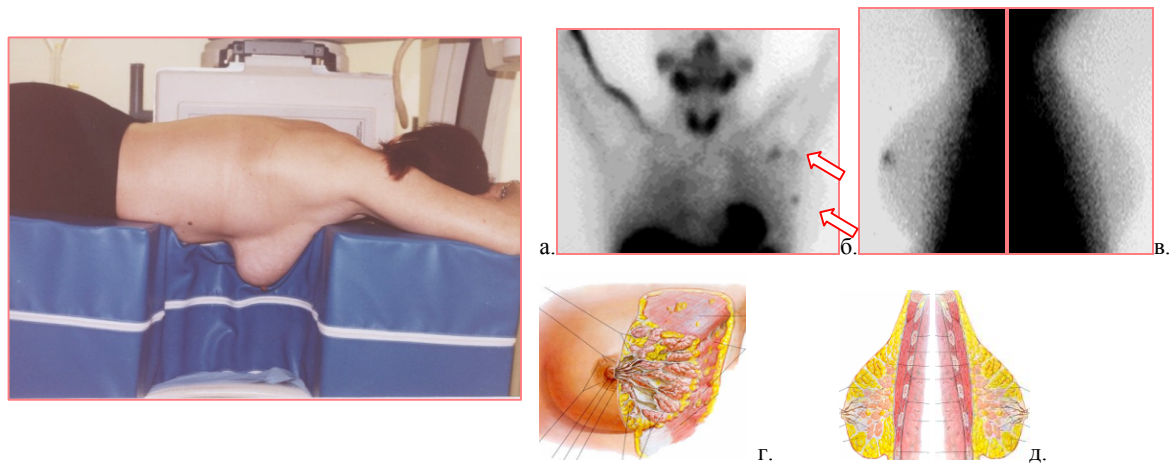
Аспирираният материал се шприцоваше върху две предмети стъкла със спазване на изискванията по медицинския стандарт.

Секрет от мамилата за цитологично изследване се вземаше, като мамилата се притискаше и при появата на секрет се допираше предметното стъкло и се изпращаше за изследване.Така взетите материали, добре обозначени в изискванията на добрата медицинска практика, се изпращаха за изследването.

### 3.5.3. Сцинтимамография на млечна жлеза.

Сцинтимамография (СМГ) се извършваше в клиниката по нуклеарна медицина към СБАЛО-ЕАД на гама камера в три планарни проекции: предна с вдигнати нагоре над главата ръце и две профилни-лява и дясна. При необходимост се извършваше SPECT (Single photon emission computed tomography) за 3D-изображение при малки

дълбоко разположени в паренхима на млечните жлези огнища. Изследването не изискваше специална подготовка на пациентките. След венозно инжектиране на радиофармацевтика на противоположната на патологично-променната млечна жлеза ръка или във венозен съд на гърба на стъпалото при промени в двете млечни жлези, се отчиташе степента на натрупването (СН) му с описание на функционални огнищни промени в млечните жлези и количествени определения на СН на радиофармацевтика в посочените от клиничния преглед, ехографската и мамографска картина патологично-променени структури (фиг. 7 а-д).



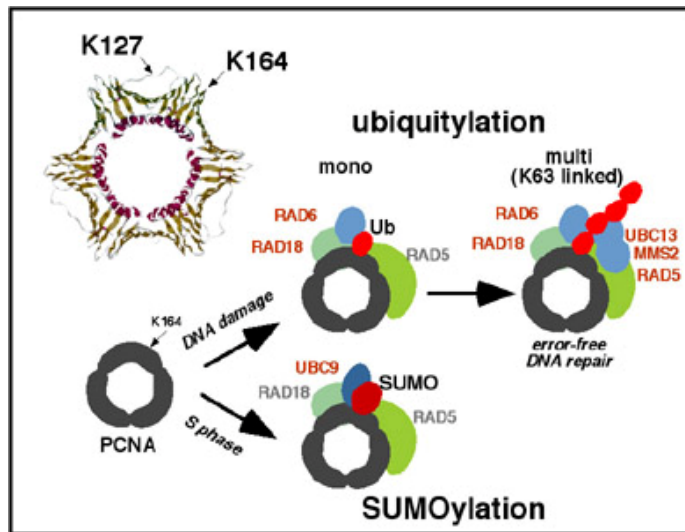
**Фиг.7:** Позиция на пациентката при провеждане на СМГ (а) в три стандартни проекции: (б) фасова предно-задна и (в) две латерални-дясна и лява, с изобразяване биоразпределението на РФ в паренхима на млечните жлези и на функционално-паренхимни и съдови промени. На фасовата проекция се изобразява добре отграничено с равен контур огнище на хиперфиксация в горно-латералния квадрант на лявата млечна жлеза със СН 1.58-стойност, гранична между малигненост и бенигненост. Наличието на огнище на хиперфиксация на радиомаркера на I-во ниво клинично не проявен аксиларен лимфен възел, насочва към РМЖ с позитивен ЛВ -  $N \neq 0$ ; (г-д) Анатомичен модел за анализ на проекциите на огнищата на патологична хиперфиксация на радиомаркерите в млечната жлеза и регионалните аксиларни области.

Според целта на изследването се прилагаха следните радиофармацевтични препарати:  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (Methoxy-isobutyl-isonitrile),  $^{99m}\text{Tc}$ -TF (Tetrofosmin-1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl)phosphino]-ethan) за диференциална диагноза между доброкачествени и злокачествени изменения или  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP (Methylene diphosphonate) за изобразяване и количествено определение на степента на васкуларизация на паренхимните промени и лезии. СН на радиофармацевтика под 1.6 насочваше към бенигнен процес.

Образните изследвания и количествените оценки за степен на пролиферна активност на патологичните находки се обсъждаха със специалист по нуклеарна онкология.

### 3.6.3. Изследване експресията на PCNA.

PCNA е нехистонов протеин, който активира ДНК полимеразата и ускорява делението на клетките (Фиг. 8).



Фиг. 8: Схама на PCNA активиране на ДНК.

Изследването на PCNA се извършваше след получаване на хистологичния резултат, като от парафиновото блокче се изследваше експресията на антигена. Имунохистохимично беше изследвана клетъчната пролиферация по Foley-маркиране за PCNA. За нормална стойност на експресията се приема пролиферативен индекс до 10.

### 3.7.3. Изследване на хормоналните рецептори.

Хормоналните рецептори се изследваха по радиоимунолигандния метод при пациентките с доброкачествени образувания и по радиоимунолигандния и имунохистохимичния методи при тези с рак на млечната жлеза. За позитивни стойности по радиоимунолигандния метод са приети стойности над 10 fmol/ml, а по имунохистохимичния метод - над 1+.

### 3.8.3. Оперативно лечение.

Оперативното лечение се извършваше след диагностициране на образувание в млечната жлеза и преценка на индикациите за това.

След въвеждане в анестезия, интервенцията се осъществяваше в обем на секторална резекция. С листовиден или дъговиден разрез на кожата се достигаше до диагностицираната лезия, която се отстраняваше заедно със съседната тъкан, отстояща на 1-2 см от нея.

При пациентки с папиломатоза се извършваше кунеиформена резекция, като се отстраняваше дуктографски маркираният участък. При доказан на гефривно изследване рак, оперативната интервенция се разширяваше до обем на квадрантectoмия с аксиларна дисекция или мастектомия.

### 3.9.3. Гефривно изследване.

За гефривно изследване се изпращаха лезии, диагностицирани първично като липогрануломи, папиломатоза, пролиферативни изменения и фиброаденоми при пациентки над 30-годишна възраст. Отстранените формации и макроскопски суспектни лезии се маркираха с игла, за да улеснят патолога при преценката му за изследване на спесимента.

### 3.9.4. Следоперативно наблюдение.

Следоперативното наблюдение се извършваше на определен период от време: 3 месеца, 6 месеца и 1 година съобразно хистопатологичната диагноза, като се извършваше клиничен преглед, съчетан с необходимия обем образно-диагностични изследвания: ехография, мамография и/или сцинтимамография, ТАБ.

### 3.9.5 Дизайн на проучването.

Като дизайн на нашето проучване използвахме кохортния метод. Кохортата се състоеше от 176 пациентки с хирургична биопсия по повод доброкачествено образуване на млечната жлеза, оперирани през периода 27.01.1999 -8.06.2010 г. и проследени за развитие на рак до 1.12.2012 г. Средното време на проследяване е 6.6 години(от 2.5 до 14.1години).

Пациентките от кохортата бяха разделени на 2 групи: според хистопатологичния вид на образуванията и възрастта на пациентките - под 40 г. и над 40-годишна възраст (табл. 4).

В групите бяха включени пациентки с хистопатологична диагноза 1 хистологична лезия и със съчетание на 2 и повече хистологични лезии.

**Таблица 4:** Характеристики на пациентките с доброкачествени образувания на млечната жлеза.

	висок риск N=59		междинен риск N=117		p
	брой	%	брой	%	
възраст					
<40	21	35,6	46	39,3	0,743
>=40	38	64,4	71	60,7	
фамилна обремененост					
не	58	98,3	107	91,5	0,102
да	1	1,7	10	8,5	

## Разпределение на пациентки по хистопатологична диагноза

**Таблица 5:** Пациентки с междинен риск от малигнизация

Хистология	< 40	> 40	брой	%
Аденоза	2	5	7	5,98
Дукто-лобуларна хиперплазия	4	8	12	10,26
Дуктална хиперплазия	9	18	27	23,08
Лобуларна хиперплазия	7	15	22	18,81
Интрадуктална папиломатоза	1	9	10	8,55
Пролиферативна мастопатия	2	6	8	6,83
Фиброаденом с пролиферации	16	8	24	20,52
Пролиферации в съседна на фиброаденом тъкан	5	2	7	5,97
<b>Общо:</b>	<b>46</b>	<b>71</b>	<b>117</b>	<b>100</b>

**Таблица 6:** Пациентки с висок риск от малигнизация.

Хистология	< 40	> 40	брой	%
Атипична дуктална хиперплазия	2	3	5	8,47
Атипична лобуларна хиперплазия	2	3	5	8,47
Атипична дукто-лобуларна хиперплазия	-	2	2	3,39
Пролиферативна мастопатия с аденоза	15	11	26	44,08
Пролиферативна мастопатия с папиломатоза	2	10	12	20,34
Пролиферативна мастопатия с аденоза и папиломатоза	1	8	9	15,25
<b>Общо:</b>	<b>22</b>	<b>37</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

За разпределение на пациентките в групите за проследяване използвахме критериите на M.Worsham за риск след хирургична биопсия-категиорите доброкачествени образувания,разделени по хистопатологична диагноза.

**Таблица 7:** Средно време на проследяване на пациентките

Брой	средно	медианно	минимум	максимум
176	6,6г.	6,23 г.	2,5 г.	14,1г.

### 3.9.6. Статистически методи

Изчисляване вероятността на събитията се осъществи чрез класическата формула  $P(A)=M/N$ , където  $A$  е честотата на събитието,  $M$  е броят на съдъжалите се събития, а  $N$  е общия брой на включените в проучването. Честотата на събитията  $A$  се нарича статистическа вероятност.

Получените резултати за първичната и окончателната диагноза, както и данните от измерените нива на PI на PNCA бяха обработени статистически, използвайки SPSS/PC+v.10 Windows с ниво на достоверност на доверителния интервал 95%  $p<0.05$ . Статистическата значимост на рисковете в 2-те групи беше изчислена чрез  $Z$ -критерий за статистически значима разлика на риска. Цифровите изрази на PI на PNCA при различните групи пациентки с непролиферативни, пролиферативни, атипични изменения и малигнени хистопатологични резултати бяха обработени статистически, като се приложи тестът на Kolmogorov-Smirnov при променливата PCNA. При  $p=0.862$  се приема, че разпределението е нормално и е възможно прилагането на дисперсионен анализ, чрез който бяха обработени данните от стойностите на PCNA.

Дисперсионният анализ беше приложен, за да се изчисли зависимостта между хистопатологичния вид на лезиите и количественото измерване на експресията на PCNA.

Данните от проучванията, които проведохме са представени в табличен Microsoft Excel или в различни графични модели.

Диагностичната стойност на инвидуализирания диагностичен подход при формиране на първичната диагноза, сравнявана с окончателната след патоморфологично верифициране, беше определяна чрез изчисляване на чувствителност, специфичност, точност, положителна прогностична стойност - ППС (PPV-positive predictive value) и отрицателна прогностична стойност-ОПС (Negative predictive value) по съответните формули на R. Ganatra:

- Чувствителност =  $[\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ФО})] \times 100\%$
- Специфичност =  $[\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ФП})] \times 100\%$
- Точност =  $[(\text{ИП}+\text{ИО})/(\text{ИП}+\text{ИО}+\text{ФП}+\text{ФО})] \times 100\%$
- ППС (PPV) =  $[\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ФП})] \times 100\%$
- ОПС (NPV) =  $[\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ФО})] \times 100\%$

Всички лезии, оценени по формулите бяха клинично-диагностично проследени и хистологично верифицирани като ИП-истински положителни, ИО-истински отрицателни, ФП-фалшиво положителни или ФО-фалшиво отрицателни.

За илюстриране на някои резултати използвахме графични методи-кръгови, стълбцови и точкови диаграми.



## Глава 4

### IV. РЕЗУЛТАТИ.

При анализиране на различните групи пациентки, съобразно поставената цел на проучването и прилагане на гореописаните методи, получихме следните резултати:

#### 4.1. Съпоставяне на първичната с хистопатологичната диагноза.

Несъвпадение на първичната с хистопатологичната диагноза се установи при 50 от всички 517 изследвани пациентки (9,67%). При 8 (1.55%) от тях предоперативната диагноза беше рак, а хистопатологичната - доброкачествено образуване (таблица 8 и фигура 9а-в). При 42 пациентки (8.12%) изградената първична диагноза беше доброкачествено образуване на млечната жлеза, но следоперативно окончателната хистопатологична диагноза показва различни варианти на карцином. Средната възраст на пациентките беше 49,6 години.

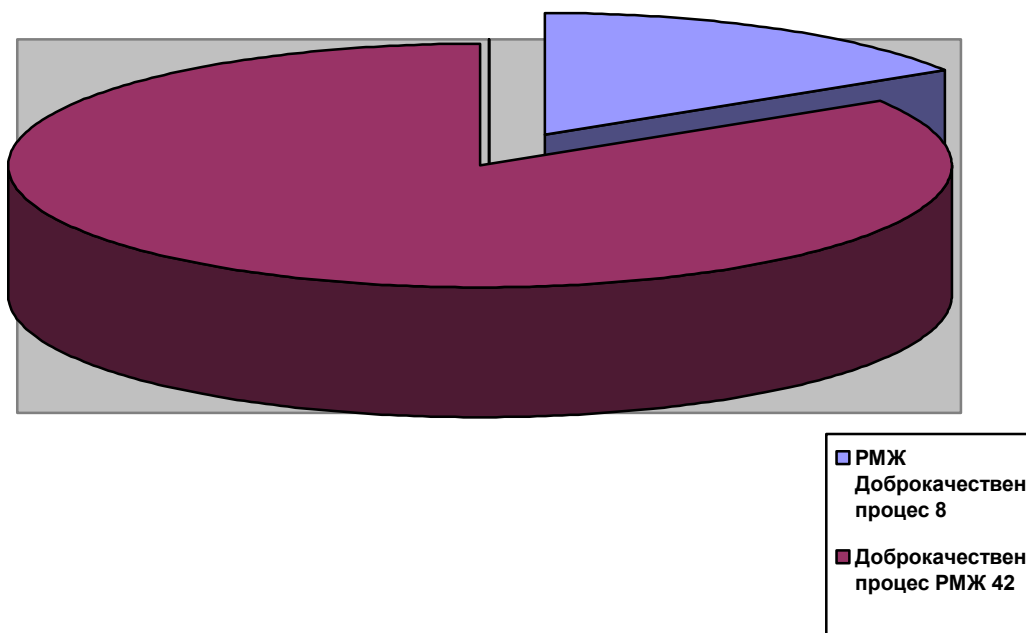
**Таблица 8:** Съпоставяне на първичната (ПД) с окончателната хистопатологичната диагноза (ОХД).

Съответствие между ПД и ОХД	брой	%
Съвпадение	467	90,33
Несъвпадение	50	9,67

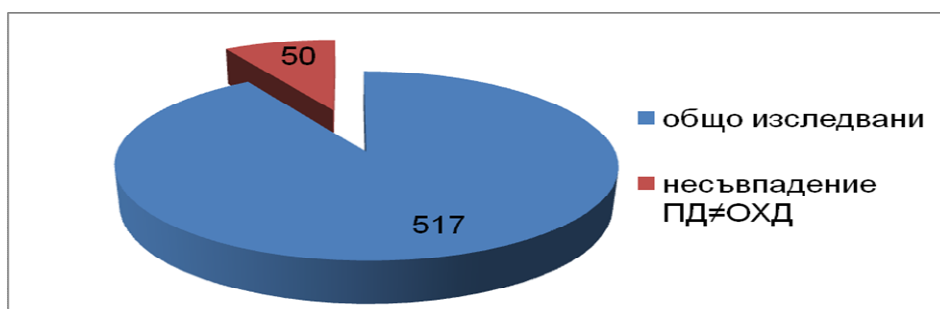
Несъвпадение на първичната с окончателната хистопатологичната диагноза се установи при **9.67%** от всички пациентки. От тях фалшиво положителни бяха 1.55% и фалшиво отрицателни - 8.22%.



**Фиг. 9а:** Схема на броя съвпадения и несъвпадения между първичната и окончателната диагноза при 517 жени.



Фиг. 9б: Схема на броя на несъвпадения между първичната и окончателната диагноза при 50 жени.



Фиг. 9в: Несъвпадение ПД≠ОХД от общо 517 изследвани жени.

Първичната диагноза при 8-те пациентки (1.55%) беше подкрепена след suspectната при клиничния преглед находка от образно-диагностичните изследвания: мамография и ехография с тънкоиглена аспирационна биопсия с цитологичния резултат - клетки с умерен до тежък атипизъм (табл. 9).

Таблица 9: Хистопатологична диагноза при пациентки с първична диагноза рак на млечната жлеза (РМЖ):

Хистологична диагноза	Брой	Средна възраст-години
Липогранулом	2	46 (39 и 53)
Фиброаденом	2	44 (36 и 52)
Склерозираща аденоза	2	59,5 (57 и 62)
Епителна хиперплазия	2	49 (46 и 52)
<b>общо</b>	<b>8</b>	<b>49,6</b>

При другата група от 42 пациентки (8.12%) с първична диагноза доброкачествено образуване също имаше несъвпадение на първичната с окончателната диагноза (табл.10 и 11).

**Таблица 10:** Първична и несъвпадение с хистопатологична диагноза при 42 пациентки (P=0.08).

Първична диагноза	Окончателна диагноза - РМЖ- несъответствие	Несъответ- ствие %	Възраст
Фиброаденом	16/160	10	40,03(28-56)
Липогранулом	3/32	9,38	56,7(43-73)
Папиломатоза	6/54	11,11	48,5 (43-81)
Пролиферативни изменения	17/73	23,9	35,2 (35-64)
<b>Общо</b>	<b>42/509</b>		<b>51,5 (28-81)</b>

**Таблица 11:** Окончателна диагноза РМЖ при 42 пациентки с първична диагноза бенигнен процес - несъответствие.

Хистологична диагноза	Окончателна диагноза несъответствие	Несъответ- ствие %	Възраст
Инвазивен дуктален карцином	19	45,24	50,7 (28-70)
Инвазивен лобуларен карцином	12	28,57	50,8 (38-60)
Инвазивен дуктолобуларен карцином	2	4,76	67 (61-73)
Муцинозен карцином	1	2,39	59
Карцином "in situ"	8	19,04	56,5 (29-81)
<b>Общо</b>	<b>42</b>	<b>100</b>	<b>51,5 (28-81)</b>

Средната възраст на пациентките в тази група беше 51,5г. Първичната диагноза беше поставена от клиничния преглед, образнодиагностичните методи и цитологичните данни от ТАБ.

При 16 от тези 42 пациентки на възраст 28-60г., с несъответствие между първичната и хистопатологичната диагноза, първичната диагноза беше фиброаденом, хистопатологично след операцията се установи злокачествен процес на млечната жлеза.

Първичната диагноза беше изградена от клиничния преглед, образните изследвания: мамография и ехография с тънкоиглена аспирационна биопсия. Цитологичното изследване на пунктата от формациите в млечната жлеза посочи фиброаденом. След получаване на резултата от гефрирното изследване при пациентките бяха извършени квадрантектомии с аксиларна дисекция, тъй като размерът на тумора беше до 1,5 см. Следоперативното хистопатологично изследване определи различни варианти на рак на млечната жлеза (табл.12).

**Таблица 12 :** Хистопатологична диагноза при пациентки с първична диагноза фиброаденом.

Хистопатологична диагноза	Брой	Средна възраст-години
Инвазивен дуктален карцином (ИДК)	6	39,3 (28 - 60)
Инвазивен лобуларен карцином (ИЛК)	6	46,5 (38 - 60)
Инвазивен дукто-лобуларен к-м	1	61
Муцинозен карцином	1	59
Карцином "in situ"	2	44,5 (29 - 59)
<b>общо</b>	<b>16</b>	<b>49,6</b>

С първична диагноза **липогранулом** бяха оперирани 3 пациентки. Първичната диагноза беше подкрепена от образното изследване-мамография и цитологичното изследване - цитологични данни за липогранулом. И трите пациентки имаха анамнестични данни за травма на млечната жлеза. Окончателната хистопатологична диагноза бе злокачествен процес (табл.13).

**Таблица 13:** Хистопатологична диагноза при пациентки с първична диагноза липогранулом:

Хистопатологична диагноза	Брой	Средна възраст-години
Инвазивен лобуларен карцином	2	58,5 (58 и 59)
Инвазивен дукто-лобуларен к-м	1	73
<b>общо</b>	<b>3</b>	<b>63,3</b>

След получаване на резултата от гефрирното изследване, оперативните интервенции приключиха в обем квадрантектomia с аксиларна дисекция. Размерът на тумора беше до 2 см.

Първична диагноза **папиломатоза** беше поставена на 6 пациентки с кръвнист секрет от мамилата и негативна клинична находка за формация в млечната жлеза. Направените дуктографии и цитологичното изследване на секрета от мамилата поткрепиха първичната диагнозата. На таблица 14 е представена окончателната хистопатологична диагноза за малигнен процес.

**Таблица 14:** Хистопатологична диагноза за малигненост при пациентки с първична диагноза папиломатоза:

Хистопатологична диагноза	Брой	Средна възраст-години
Инвазивен дуктален карцином	3	61 (43-70)
Карцином "in situ"	3	77 (74-81)
<b>общо</b>	<b>6</b>	<b>69</b>

След получаване на резултата от гефрирното изследване при 3 от пациентките беше извършена квадрантектomia с аксиларна дисекция-туморът беше с големина до 1 см,а при останалите 3 във възрастовата група 74-81г-широка ексцизия.

С първична диагноза фиброкистозна мастопатия с клинична находка палпиращо се уплътнение, негативно за малигнен тумор образнодиагностично изследване и цитологични данни за пролиферативни изменения бяха оперирани 17 пациентки на възраст от 43 до 58г. Окончателната диагноза беше в несъответствие с първичната. Хистопатологичното изследване верифицира следоперативно рак на млечната жлеза (табл. 15).

**Таблица 15 :** Хистопатологична диагноза при пациентки с първична диагноза фиброкистозна мастопатия с пролиферативни изменения и верифициран рак на млечната жлеза:

Хистопатологична диагноза	Брой	Средна възраст-години
Инвазивен дуктален карцином	10	51,8 (46-57)
Инвазивен лобуларен карцином	4	47,5 (43-53)
Карцином "in situ"	3	48 (43-58)
<b>общо</b>	<b>17</b>	<b>49,1</b>

От гефрирното изследване беше поставена диагнозата рак на млечната жлеза, разположен в мастопатична тъкан. Бяха извършени 15 квадрантектонии, при които туморът беше с диаметър до 1 см. При 2 пациентки се пристъпи към мастектоми, тъй като в съседство на тумора микроскопски бяха установени фокуси на инвазивен карцином. И при 17-те пациентки се извърши регионална аксиларна лимфна дисекция с негативни лимфни възли (N<sub>0</sub>).

След гефривно изследване бяха диагностицирани 19 (45.24% ) инвазивни дуктални карциноми, 12 (28.57%) лобуларни карциноми, 2 (4.76%) дуктално-лобуларни карцинома, 8 (19.04%) карцинома „in situ” и 1 (2.38%) муцинозен карцином. При 36 (85.71%) от оперираните пациентки след квадрантектомия, в изследвания квадрант беше установена пролиферативна мастопатия в комбинация с папиломатоза и аденоза или хиперплазия.

При останалите 467 (90.32%) пациентки имаше съвпадение на първичната с хистопатологичната диагноза.

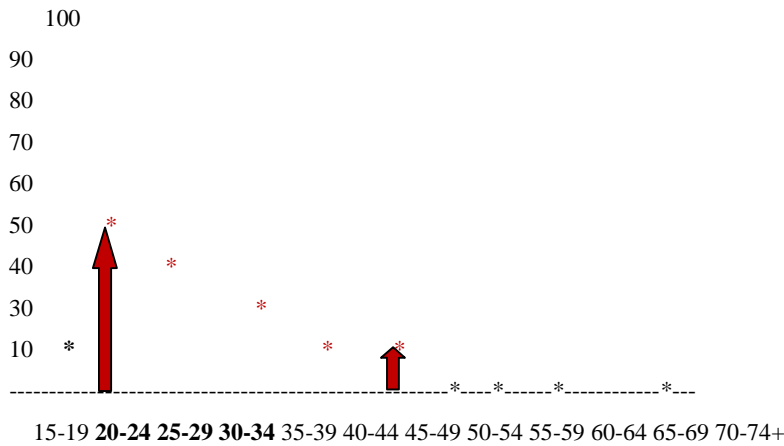
**Таблица 16:** Разпределение на 467 пациентки според окончателната хистологичната диагноза:

Хистопатологична диагноза	брой	%
непролиферативни изменения	248	53.10
пролиферативни изменения	207	44.30
атипична хиперплазия	12	2.60
<b>Общ брой</b>	<b>467</b>	<b>100.00</b>

С непролиферативни изменения се оказаха 248 от 467-те пациентки със съвпадение между първичната и патоморфологичната диагнози (53.10%), с пролиферативни изменения – 207 (46.30%) и с атипична хиперплазия – 12 (2.60%) (табл.16).

Най-голям дял от непролиферативните изменения имаха фиброаденомите във всичките им хистологични варианти – 148 от 248 жени (59.68%) на възраст 15-74 г. (средна възраст 28.3 години). Тези доброкачествени образувания се срещат във всички възрастови групи, но най-често - във възрастта между 20 и 34 години (фиг. 10).

Пациентките във възрастовата група 15-59 години сами са открили фиброаденомите, а тези над 60 год. най-често бяха диагностицирани на профилактични прегледи с мамографско изследване.



**Фиг.10:** Възрастово разпределение на честотата на фиброаденомите.

Най-често срещани бяха смесените фиброаденоми, следвани от интраканаликуларните и периканаликуларните (Табл. 17).

**Таблица 17:** Хистологична характеристика на пациентки с фиброаденом на млечната жлеза:

Хистопатологична диагноза	Брой	Средна възраст-години
Смесен фиброаденом	98	36,2
Интраканаликуларен фиброаденом	28	18,9
Периканаликуларен фиброаденом	22	27,8
<b>общо</b>	<b>148</b>	<b>33,33</b>

Хистопатологичната характеристика на фиброаденомите показва връзка с възрастта - смесените фиброаденоми се срещат във всички възрастови групи, интраканаликуларните бяха по-характерни за възрастовата група 15-29 години, а периканаликуларните - за групата 20-39 години.

Сравнително по-рядко оперирахме пациентки от следващите групи непролиферативни изменения, представени на таблица 18.

**Таблица 18:** Хистологично верифицирани непролиферативни изменения при 100 пациентки:

Хистопатологична диагноза	Брой	Средна възраст-години
Фиброзна мастопатия	18	48,7 (45-59)
фибро-кистозна мастопатия	14	51,7 (40-54)
Липогранулом	29	56,7 (50-69)
Липом	39	49,2 (39-74)
<b>общо</b>	<b>100</b>	<b>52,6</b>

При 207 (46.30%) пациентки беше поставена окончателна хистопатологична диагноза пролиферативни изменения (табл.19).

Средната възраст на включените в тази група беше 45.2 години. Най-често срещаната хистопатологична диагноза в тази група беше епителиалната хиперплазия - 28.50% от всички изменения.

Дуктална хиперплазия беше установена при 27 (44.26%) от 61 пациентки, лобуларна - при (36.07%) и дуктолобуларна - при 12 (19.67%) пациентки. Дукталната хиперплазия се срещаше в широк възрастов диапазон от 39 до 64 години, лобуларната и дуктолобуларната - в по-тясна възрастова група от 44 до 49 години .

**Таблица 19:** Хистологично пролиферативни изменения при 207 жени.

Хистопатологична диагноза	Брой	Честота%	Средна възраст-години
Аденоза	7	3.42	39,8 (35-49)
Интрадуктална папиломатоза	10	4.84	51,6 (50-54)
Епителиална хиперплазия	61	29.62	44,8 (40-54)
Фибро-кистозна мастопатия (ФКМ) с аденоза	14	6.82	38,2 (30-57)
КМ с папиломатоза	25	12.17	48,5 (40-54)
ФКМ с аденоза+папиломатоза	11	5.31	42,9 (40-59)
Пролиферативна мастопатия	7	3.42	48,5 (44-49)
Пролиферативна мастопатия+аденоза	26	12.56	39,8 (35-49)
Пролиферативна мастопатия+папиломатоза	13	6.28	50,3 (40-54)
Пролиферативна мастопатия с аденоза+папиломатоза	9	3,84	49,5 (39-64)
Фиброаденом пролиферативни изменения	24	11.60	35,4 (20-45)
<b>общо</b>	<b>207</b>	<b>100</b>	<b>45,2</b>

При 146 пациентки първичната диагноза беше поставена като единична клинична находка и цитологична диагноза единична хистологична лезия. При хистопатологичното изследване на препаратите се установи съчетание на 2 и повече хистологични диагнози.

Съчетанието на няколко хистологично доказани лезии се установи при 70.53% от всички пациентки с пролиферативни изменения.

Хистопатологична диагноза атипична епителална хиперплазия беше поставена на 12 (2.60%) пациентки (табл.20).

**Таблица 20:** Хистопатологична диагноза атипична хиперплазия при 12 пациентки.

<b>Хистопатологична диагноза</b>	<b>Брой</b>	<b>%</b>	<b>Средна възраст-години</b>
Атипична дуктална хиперплазия	5	41,67	38,8 (16-51)
Атипична лобуларна хиперплазия	5	41,67	47,8 (21-81)
Атипична дуктална и лобуларна хиперплазия	2	16,66	44,5 (44-45)
<b>общо</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>43,5</b>

Атипичната хиперплазия най-често се среща във възрастта над 40 години. Средната възраст на пациентките е 43.5 години.

Вследствие прилагания от нас подход за изграждане на първичната диагноза при всички 517 изследвани пациентки получихме 467 съвпадения с 2 ИП и 465 ИО за злокачествен процес резултата, а при 50 болни с несъвпадение бяха отчетени 8 ФП и 42 ФО резултата. Бяха постигнати 90,3% диагностична точност и 91,1% отрицателна прогностична стойност.

#### **4.2. Формиране на групи с оглед проследяване риска от развитие на рак след хирургична биопсия:**

С цел проследяване на оперирани по повод доброкачествени образувания и риск от развитие на рак, след оперативното лечение формирахме 2 групи пациентки - 59 с пролиферативни изменения и съчетание на 2 и повече хистологични лезии и 117 пациентки с единични хистологични лезии (Табл.4,5,6).

Пациентките бяха подбрани по 2 показателя - възраст и следоперативна диагноза.

Методите на наблюдението включваха клиничен преглед, ехографско изследване, съобразно възрастта, мамография и при необходимост - ТАБ.

Пациентките от тези групи бяха наблюдавани на 6 месеца, като се извършваше клиничен преглед, ехографско изследване на млечните жлези и на 2 години - мамографско изследване при пациентки над 40 годишна възраст, а при неясна находка – се провеждаше и сцинтимамография. Периодът на наблюдение беше от 2,5 години до 14,1 - средно 6,6 години.



**Таблица 21:** Заболяемост от рак на гърдата в проследяваните групи.

	Висок риск	Междиен риск	
	N=59	N=117	
<b>Брой случаи с рак на гърдата</b>	2	0	
<b>Човекогодици</b>	374,79	732,92	
<b>Заболяемост на 1000.</b>	5,34	0	p< 0,05

Една пациентка, оперирана по повод доброкачествено образуване на лявата млечна жлеза на 38 годишна възраст, през месец април 1999 г. и хистопатологична диагноза пролиферативна мастопатия с аденоза, разви рак в близост до оперативния цикатрикс след 8 години и 6 месеца. Формацията беше открита на поредния контролен преглед чрез ехографско изследване и беше с диаметър 8 мм, разположена в мастопатичен участък. Извършена бе квадрантектomia с аксиларна дисекция след потвърждаване на диагнозата рак от гефрирното изследване. Хистопатологичният резултат беше тубулолобуларен карцином.

При друга пациентка на 63 години, оперирана през март 2001 г. по повод доброкачествено образуване на лявата гърда, с хистопатологична диагноза пролиферативна мастопатия с папиломатоза, след 5 години и 2 месеца на гефрирно изследване в съседство до стария оперативен цикатрикс беше диагностициран рак. Пациентката се яви по-рано на контролен преглед от определения 6-месечен срок, тъй като забелязала кръвенист секрет от мамилата на лявата гърда. След цитологично изследване на секрета, който потвърди диагнозата папиломатоза, се направи дуктография. Дуктографски се видя интрадуктален папилом. След направената кунеиформена резекция на диагностицирания участък материалът се изпрати за гефрирно изследване, което потвърди диагнозата рак. Хистопатологичната диагноза беше интрадуктален карцином,развил се на базата на папилом,съчетан с интрадуктална папиломатоза и огнища на склерозираща аденоза. При пациентката беше извършена квадрантектomia с аксиларна дисекция.

#### **4.3.Съпоставяне на PCNA експресията при доброкачествените образувания и при рака на млечната жлеза и съпоставяне на стойностите на пролиферативния индекс (PI).**

Нормалната стойност на пролиферативния индекс при здрави тъкани е до 10. При група от 51 пациентки беше изследвана експресията на PCNA. Първата група включваше 26 пациентки с верифицирани доброкачествени образувания на млечната жлеза (табл. 22), а втората – 25 пациентки с рак на млечната жлеза в различни хистологични варианти (табл. 23).

**Таблица 22:** Стойности на PI за PCNA при 26 пациентки с доброкачествени образувания на млечната жлеза.

Хистопатологична диагноза	Брой	%	Средни стойности на PI		Средна възраст -години
Непролиферативни ДОМЖ	5	19.23	16,80	(9,80-40,30)	39,5 (30-63)
Пролиферативни ДОМЖ	18	69.23	40,69	(11,20-80)	36,5 (21-48)
Атипична хиперплазия	3	11.54	67,67	(65-70)	41,7 (16-65)

<b>общо</b>	<b>26</b>	<b>100</b>	<b>39.2</b>
-------------	-----------	------------	-------------

При пациентките с непролиферативни изменения беше установено леко завишение на антигенната експресия и стойностите на PI за PCNA, докато при тези с пролиферативни изменения и атипична епителална хиперплазия стойностите PI бяха близки до тези при рака на млечната жлеза и показаха сигнификантни статистически данни от дисперсионния анализ за риск от малигнено развитие на процеса.

**Таблица 23:** Стойности на PI на PCNA при 25 пациентки с рак на млечната жлеза.

<b>Хистопатологична диагноза</b>	<b>брой</b>	<b>%</b>	<b>Средни стойности на PI</b>	<b>Средна възраст – години</b>
Инвазивен дуктален карцином	10	40	67,49 (33,1-95)	45,9 (38-71)
Инвазивен лобуларен карцином	5	20	68,86 (44,3-95)	55,6 (47-64)
Инвазивен дукто-лобуларен карцином	9	36	64,87 (20,03-90)	44,1 (37-72)
Morbus Paget	1	4	50,01	66,00
<b>общо</b>	<b>25</b>	<b>100</b>	<b>69.08</b>	<b>52.9</b>

**Таблица 24:** Стойности на PCNA при всякакъв вид лезии

<b>Групи</b>	<b>N</b>	<b>Средна</b>	<b>Медианна</b>	<b>Минимум</b>	<b>Максимум</b>
<b>1.Непролиферативни изменения</b>	5	16,8	11,4	9,8	40,3
<b>2.Пролиферативни изменения</b>	18	40,69	42,5	11,2	80
<b>3. Карцином in situ</b>	3	67,67	68	65	70
<b>4.Рак всякакъв вид</b>	25	69,07	70	20,3	95
<b>Общо</b>	<b>51</b>	<b>53,85</b>	<b>53,4</b>	<b>9,8</b>	<b>95</b>

Установихме тенденция - зависимост между експресията на PCNA и степента на малигненост при пациентките с рак. При болните с установена втора степен на малигненост G2, стойностите на PI бяха от 20.03 до 75.20 (средно 47.28 ), а при тези с трета степен G3 - от 60 до 95 (средно 82.2).

**Таблица 25:** Стойности на PCNA по групи – дисперсионен анализ.

Сравнение между средните стойности на PCNA в отделните групи морфологии			
морфологичен вид		разлика между средните стойности на PCNA в отделните групи	p-стойност
непролиферативни	пролиферативни без атипизъм	-23,9	0,09
	атипична хиперплазия	-50,9	0,003*
	карцином	-52,3	< 0,0001*
пролиферативни без атипизъм	непролиферативни	23,9	0,09
	атипична хиперплазия	-26,9	0,152
	карцином	-28,4	< 0,0001*
атипична хиперплазия	непролиферативни	50,9	0,003*
	пролиферативни без атипизъм	26,9	0,152
	карцином	-1,4	1
карцином	непролиферативни	52,3	< 0,0001*
	пролиферативни без атипизъм	28,4	< 0,0001*
	атипична хиперплазия	1,4	1

#### 4.4. Изследване на хормоналните рецептори

Хормоналните естроген и прогестерон рецептори (по отделно за ER и PR) бяха изследвани при 62 жени, разделени в 2 групи по 31 пациентки. Първата група включваше пациентки с доброкачествени образувания на млечната жлеза, а втората с различни хистологични варианти на рак на млечната жлеза.

Данните от изследването на ER и PR за всяка една от изследваните групи болни са представени в таблици 16 и 17.

На таблица 26 са представени получените от нас обобщени данни за наличие и отсъствие на естроген-рецептори (ER+/ER-) за всяка от двете групи изследвани: с ДОМЖ или с РМЖ.

**Таблица 26:** Хормонални рецептори при 31 пациентки с доброкачествени образувания на млечната жлеза:

Хистопатологична диагноза	Брой болни	Средна възраст - години	ER+		ER-		PR+	
			брой	%	брой	%	брой	%
Фиброаденом	19	35,05	12	63,16	7	36,84	10	52,63
Интрадуктална папиломатоза	3	55,5	3	100	/	/	/	/
Пролиферативна мастопатия	9	51,9	6	66,6	3	33,3	3	33,3
<b>Общо</b>	<b>31</b>	<b>49</b>	<b>21</b>		<b>10</b>		<b>13</b>	

**Таблица 27:** Хормонални рецептори при 31 пациентки с рак на млечната жлеза:

Хистопатолог. диагноза	Брой болни	Средна възраст години	ER+		ER-		PR+	
			Бр.	%	Бр.	%	Бр.	%
Инвазивен дуктален карцином	18	45,5	11	61,1	7	38,89	6	33,3
Инвазивен лобуларен карцином	13	52,5	9	69,9	4	30,77	5	38,4
<b>Общо</b>	<b>31</b>	<b>49</b>	<b>20</b>		<b>11</b>		<b>11</b>	

**Таблица 28:** Съпоставяне на наличие и отсъствие на естроген-рецептори при ДОМЖ и РМЖ.

Хистопатологична диагноза	Брой болни	Средна възраст - години	ER+		ER-	
			брой	%	брой	%
Доброкачествени образувания на МЖ	31	47,5	24	77,42	7	22,58
Рак на млечната жлеза	31	48,5	20	64,52	11	35,48
<b>Общо</b>	<b>62</b>	<b>48</b>	<b>44</b>		<b>18</b>	

При 2-те групи изследвания по-голям дял имат естроген позитивните рецептори. Прогестерон позитивните са по-чести при пациентите с фиброаденоми – 52,63%, докато при тези с рак на млечната жлеза са средно 35,89%.

При 467-те пациентки пълното съвпадение на първичната с окончателната диагноза беше постигнато, след като при всички болни с неубедителни данни от стандартния диагностичен алгоритъм - анамнеза, клиничен преглед, ехография с ТАБ и мамография, бяха включени и допълнителни мамографски проекции, дуктуграфия или сцинтимамография, компютърна томография или позитронно-емисионна томография (ПЕТ/КТ).

При 430 (92,1%) жени първичната диагноза, напълно съвпадаща с окончателната, беше изградена от стандартния диагностичен алгоритъм (СДА), докато при 37 (7,9%) пациентки с неубедителни данни от СДА, се проведоха допълнителни изследвания, които бяха в полза на началната и хистологично-верифицираната окончателна диагноза.

Солитарни хистологични лезии бяха установени при 42 (8,99%) от всички оперирани с доброкачествени образувания.

**Таблица 29:** Солитарни пролиферативни лезии при 42 пациентки със съвпадение на ПД и ОД, след прилагане на СДА = МГ+УЗ+ТАБ при 25 и СДА+СМГ при 18 с неубедителни данни от СДА.

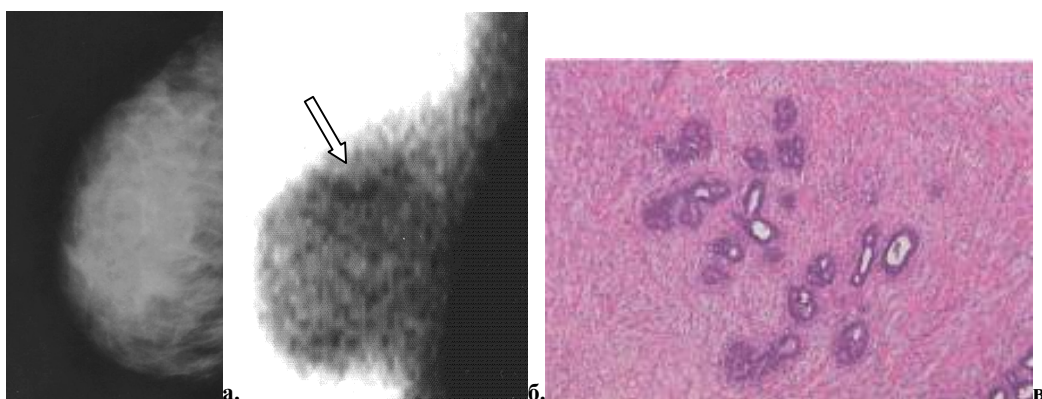
Хистологична диагноза	Брой болни	%	Средна възраст
Аденоза	7	16.67	39,8 (35-49)
Интрадуктален папилом	4	9.52	51,6 (50-54)
Пролиферативна мастопатия	7	16.67	48,5 (44-49)
Фиброаденом с пролиферация	24	57.14	35,4 (20-44)
<b>Общо</b>	<b>42</b>	<b>100</b>	<b>43.8</b>

При 18 от тези пациентки в диагностичния алгоритъм включихме, мамография+ехография, съчетана с сцинтимамография и се постигна 100% диагностично съвпадение на първичната и окончателната хистопатологична диагноза.

Пациентките бяха над 40-годишна възраст. Клиничната находка беше палпираща се маса, цитологичния резултат от ТАБ показва пролиферативни изменения. Мамографското изследване беше разчетено като категория 4 BI-RADIS - нямат характеристика на злокачествени образувания, не е изключена малигеност, но е препоръчителна хирургична верификация. Ехографското изследване също даде резултат с препоръчване на биопсия. Извършената сцинтимамография отхвърли наличие на злокачественост - индексът на натрупване СН на радиофармацевтика беше до 1.2 - характерен за доброкачествено образувание.

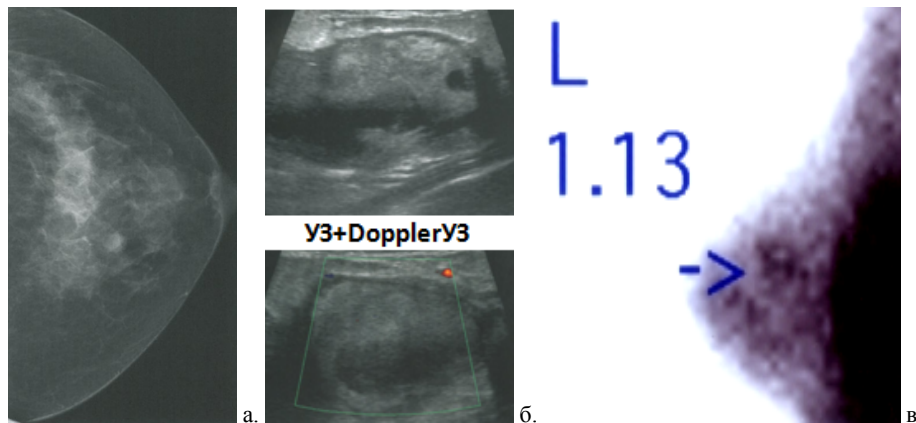
Сцинтимамографията отхвърли съмнението за злокачествен процес от клиничния преглед с приложения стандартен диагностичен алгоритъм при 18 от пациентките. Хистопатологичната диагноза потвърди бенигнен процес (фиг.11-12). Стойността на натрупване (СН) на радиофармацевтика бяха под 1,35. Само при една пациентка с филоиден тумор (фиг. 13), СН беше 2,19, което може да се срещне при остри възпалителни процеси и има бързо „отмиване” след 2-рия – 4-тия часове на скениране.

При 2 пациентки с хипердензни млечни жлези и с първична диагноза за бенигнен процес, СМГ насочи към ранен карцином, тъй като нуклеарно-медицинските образни методи не се влияят в такава степен от плътността на паренхима на млечната жлеза, в каквата се влияе рентгеновото изобразяване.

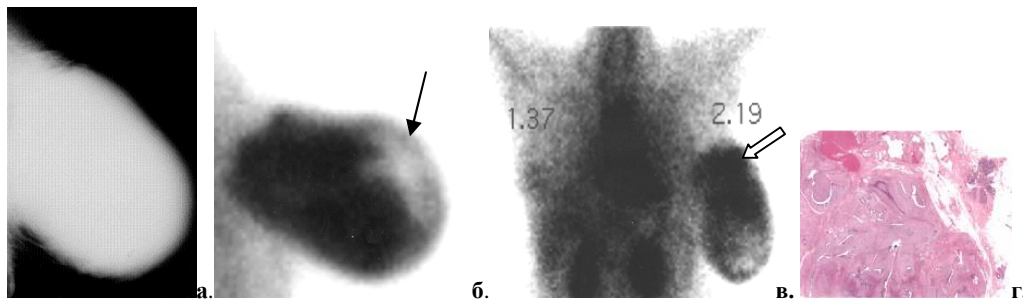


**Фиг.11:** Пременопаузална пациентка с а.) хипердензна млечна жлеза, с повишена МГ-плътност, която затруднява диагнозата. б). На СМГ се изобрази нехомогинно включване на  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI в паренхима с три дребни огнища на хиперфиксация с индекси 1.23, 1.31 и 1.34 в лявата с данни за ДОМЖ от типа на фиброаденом. г).

Първоначалната диагноза мастопатия с фиброаденом беше уточнена с помощта на СМГ с туморотропен радиофармацевтик и беше потвърдена хистопатологично след отстраняване на формацията.



**Фиг.12а-в:** а). Некатегорични мамографски данни за лезия с характеристика на киста; б). УЗ данни насочващи към киста; в). На СМГ в горно-латералния квадрант на лявата млечна жлеза се очертава контурирано огнище, с централна фотопения и нискостепенна периферна хиперфиксация на  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ , с Т/Ф 1.13. СМГ - отхвърля рак.



**Фиг. 13:** Тумор, обхващащ ЛМЖ с екстреман размер и хиалинна плътност на МГ (а). На профилна (б) и фасова (в) СМГ проекции се визуализира съдова перфузия с Т/Ф 2.19, равна по плътност на кръвния пул в сърдечните кухини и магистрални съдове. Изобразява се периареоларна фотопения, съответстваща на некроза. В дясната гърда лекостепенна нехомогенна хиперфиксация на  $^{99m}\text{Tc-MDP}$  характерна за мастопатични изменения с индекс 1.37 и нехомогенно разпределение на РФ в двете аксиларни и клавикуларни области, без патологична огнищност. г). Хистопатологично беше установен филоиден тумор.

При 2 от пациентките, дуктуграфията беше решаваща за съпадението между първичната и окончателната диагноза за доброкачествено образуване на млечната жлеза.

При 17 от пациентките, включването на допълнителни мамографски проекции подобриха мамографската диагноза и доведоха до съвпадение (ПД = ОД).

## Глава 5.

### V. Обсъждане

#### 5.1.1. Съпоставяне на първичната с хистопатологичната диагноза

Според P.Fitzgibbon диференциалната диагноза между доброкачествените заболявания и рака на млечната жлеза е истинско предизвикателство.

Нашите проучвания дадоха възможност да установим, че клиничният преглед може да постави диагнозата при фиброаденом, характерно образувание за младите жени до 30-34-годишна възраст. Формацията бе с характерна клинична находка -окръглено образувание, с твърдоеластична консистенция, добре отграничена от съседните тъкани. Някои фиброаденоми, разположени дълбоко в паренхима бяха трудни за палпиране или непалпируеми (около 10%). Те се установяваха по-добре на ехографско, мамографско и/или на сцинтимамографско изследване.

Палпаторно се диагностицираше липомът, който и при нашето проучване се срещаше във възрастта над 30 годишна възраст, с характерна находка на образувание и всякаква форма - окръглена, елипсовидна, издължена, капсулирана формация с мека консистенция. Понякога т.н. гигантските липоми проминират над кожата и предизвикват деформация на млечната жлеза.

Клиничният преглед допринесе за диагностицирането на липогранулом - формация с плътна консистенция, понякога болезнена. В помощ на диагнозата бе анамнезата за травма. Липогрануломът може да ретрахира кожата на млечната жлеза и да имитира рак, поради което за уточняване на първичната диагноза, клиничният преглед бе разширяван с включване и на допълнителни образни и цитологични изследвания.

Солитарният папилом беше диагностициран палпаторно, в близост до ареолата и повърхностно разположен като мека формация. При натиск на формацията от мамилата изтчае кръвенист секрет.

Фиброкистозните изменения също в повечето от случаите бяха диагностицирани от клиничния преглед. Най-често се срещаша във възрастта 20-50 години. Обичайно те са мултифокални, двустранни и с макро- и микрокисти. Палпаторната находка при тези изменения установява нодуларитет и в повечето случаи болезненост.

Аденозата имаше клинична находка на палпираща се маса с твърда консистенция, която в някои случаи деформираше кожата. Тук, както и при липогранулома клиничната находка е индикатор за доуточняване на диагнозата - чрез образнодиагностични методи и цитологично изследване на материал от ТАБ или „core” биопсия. Разбира се, никой от диагностичните методи няма 100% точност. Съчетаването на МГ+СМГ може да повиши диагностичната точност до 100% (Е.Пиперкова).

При прилагане на СМГ, доброкачествените образувания на млечната жлеза показват стойност на натрупване (СН) на туморотропните радиофармацевтици под 1,65 (Е. Пиперкова). СН характеризира степента на пролиферация в изобразяваните лезии, което подпомагаше отхвърлянето на малигнен пролиферативен процес при пациентките с неизяснена първична диагноза. Развитие и прилагането на съвременните хибридни образни технологии като SPECT/CT, PET/КТ и PET/MPT също биха подобрили чувствителността и специфичността при изграждане на първичната диагноза, съчетавайки приносите на различни образни методи, което повишава диагностичната точност и ще намали броя на излишните биопсии.

Целта на хирургичната биопсия е преди всичко да бъде изключен злокачествен процес – рак на млечната жлеза. Геффрирното изследване е "златен стандарт" и окончателната диагноза се поставя от патолога.

Чувствителността на допълнително приложените в съчетание диагностични методи беше 91%, специфичността - 98%, точността – 90.3%, положителната прогностична стойност - 98%, отрицателната прогностична стойност – 91,1%.

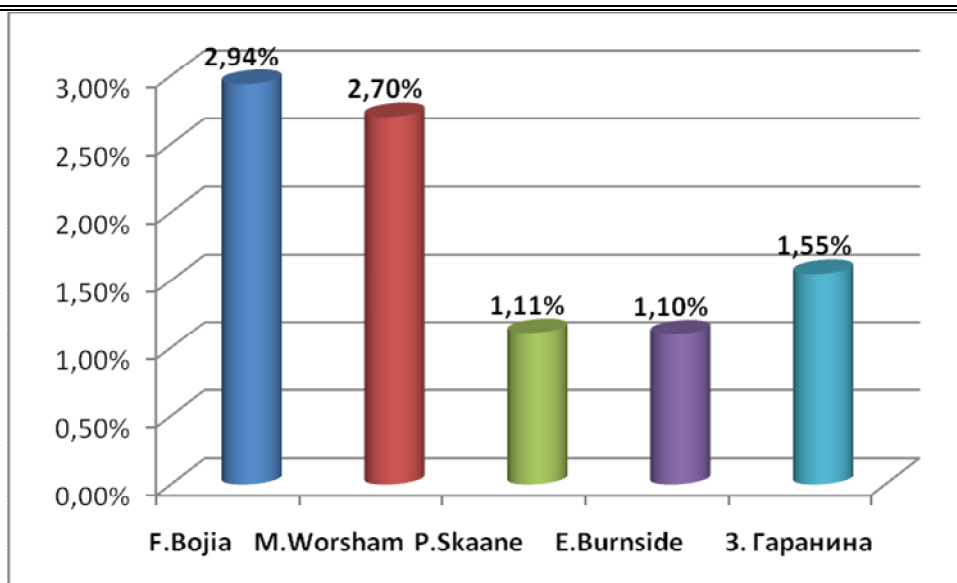
Вследствие прилагания от нас подход за изграждане на първичната диагноза при всички 517 изследвани пациентки беше постигната много висока диагностична точност до 90,3% и отрицателна прогностична стойност (ОПС) до 91,1%, което показва свеждане до минимум на фалшиво положителните резултати. Разширяването на стандартния диагностичен алгоритъм с допълнителни структурно-анатомични и функционални неинтервенционални образни изследвания, подобри диагностичната ни точност в сравнение с литературните данни.

При съпоставяне на първичната с хистопатологичната диагноза на оперираните от нас 517 пациентки установихме несъвпадение при 50 (9.67%) от болните, а най-ниският процент на несъвпадение - 8.20% е съобщен в научната литература от M.Worsham и U.Raju.

От тези 50 пациентки с първична диагноза рак бяха 8 (1.55%) на възраст от 36-62години (средна възраст 49.6 г.). Нашите резултати показват съизмеримост с резултатите на P.Skaane и E.Burnside и са съществено по-добри от тези на F.Vojia и M.Worsham (таблица 30 и фиг. 14).

**Таблица 30 с прилежаща диаграма-фиг.14:** Сравнителни данни за несъответствие на първична диагноза рак на млечната жлеза:

Автори	%
F.Vojia	2,94%
M.Worsham	2,70%
P.Skaane	1,11%
E.Burnside	1,10%
<b>Собствени резултати</b>	<b>1,55%</b>



фиг.14

Предоперативната диагноза беше поставена след клиничен преглед - палпираща се маса с плътна консистенция. Мамографската находка беше представена по BI-RADIS категория 5-голяма вероятност формацията да е злокачествена, цитологичните резултати от ТАБ бяха клетки с умерен до тежък атипизъм. Ехографското



изследване също потвърди голяма вероятност за злокачественост на формациите и препоръката беше хирургична верификация.

Интерпретацията на мамографската находка се затрудняваше от липсата на съществено различие в плътността на доброкачествените и злокачествените пространствозаемащи процеси (D.Page), което ни накара да включим СМГ в случаите на неизяснена МГ-находка и този наш подход увеличи диагностичната точност до 98-100%.

Хистопатологичната диагноза показва доброкачествени образувания, които с изключение на липогранулома и липома са с премалигнен потенциал.

Базирайки се на 10-годишно наблюдение на клинични прегледи и диагностични методи при 2 400 жени на възраст 40-69 години, J.Elmoг отчита следните резултати:

Мамография - фалшиво положителни резултати - 23.80%

Клиничен преглед - фалшиво положителни резултати - 13.40%

Други методи-фалшиво положителни резултати - 31.70%.

Сцинтимамография – фалшиво-положителни резултати - 0-7%

При приложения от нас подход в изграждането на първичната диагноза, **да допълваме СДА при необходимост със сцинтимамография имамхе само 8 фалшиво-положителни резултата от 517 изследвани – 1,55%.**

При следващата група от 42 (8,12%) пациентки беше поставена първична диагноза доброкачествено образувание на млечната жлеза - при палпиращите се формации клиничната находка беше водеща, за да се вземе решение за оперативно лечение. Средната възраст на включените в тази група беше 51,5г. (от 28-81 г.).

Първичната диагноза беше изградена от клиничния преглед, образно-диагностичните изследвания и цитологичния резултат от ТАБ. При обсъждане на резултатите съвместно със специалист по образна диагностика и нуклеарна медицина също беше препоръчано провеждане на сцинтимамография и хистологична верификация на образуванията.

Най-често поставяната диагноза преди оперативното лечение беше фиброаденом - при 16 пациентки на възраст 28-60г. (средна 43г.). Образнодиагностичните методи и цитологичния резултата от ТАБ потвърдиха диагнозата. Макроскопската находка при срязването на формациите беше характерна за фиброаденом - капсулирано образувание с хомогенна структура и белезникав цвят.

Първичната диагноза ни даде основание да предположим, че малигнизация на фиброаденомите е твърде възможен процес, тъй като при 11 пациентки цитологичният резултат беше фиброаденом с пролиферативни изменения.

Оскъдна е информацията в литературата относно малигнизирването на фиброаденомите. Според D.Page и W.Dupont малигнизацията настъпва в период до 20-25 години след поставяне на диагнозата фиброаденом. При нашите пациентки срокът на анамнезата беше от няколко дни до 3 месеца, преди да отидат на преглед.

Според горепосочените автори най-често малигнизират смесените фиброаденоми и тези с пролиферативни изменения.

P.Pick I.Iossifides съобщават за 62 случая с първична дагноза фиброаденом над 40-г възраст, при които в 65% от пациентките хистопатологичната диагноза е била carcinoma in situ.

N.Diaz съпоставя предоперативната с хистопатологичната диагноза при 105 пациентки, оперирани по повод фиброаденом. От тези пациентки 44(41.90%) са били с окончателна диагноза рак, предимно carcinoma in situ.

M.Shabati съобщава за 147 пациентки, оперирани по повод първична диагноза фиброаденом, при които в 5.40% окончателната диагноза е била инвазивен дуктален карцином и в 4%-carcinoma in situ.

C.Naagensen сравнява предоперативната с окончателната диагноза при 105 пациентки на средна възраст 44 г., при които в 95% хистопатологичният резултат е carcinoma in situ.

Нашите резултати показват откриване на РМЖ при 10% от 160 пациентки с първична диагноза фиброаденом (табл.31)

**Таблица 31:** Първична диагноза фиброаденом и окончателна-рак при различни проучвания.

Автори	Брой изследвани болни с първична диагноза Фиброаденом	РМЖ - %
P.Pick	62	65
N.Diaz	105	41,9
M.Shabati	147	9,4
C. Naagensen	105	95
C. Markopoulos	310	2,9
<b>Собствени резултати</b>	<b>160</b>	<b>10</b>

В нашето проучване от 160 пациентки с първична диагноза фиброаденом при 16 (10%) се установи несъвпадение на предоперативната и хистопатологичната диагноза (P=0,1) (табл 20).

Чрез гефривно изследване бяха диагностицирани 6 (37.50%) инвазивни дуктални карцинома, 6 (37.50%) инвазивни лобуларни карцинома, 1 (6.25%) инвазивен дуктолобуларен карцином, 1 (6.25%) муцинозен карцином и 2 (12.50%) carcinoma in situ. Бяха извършени квадрантектомии с аксиларна дисекция,тъй като големината на тумора беше до 1,5 см.

Инвазивният дуктален карцином се срещаше при пациентките на по-млада възраст-средна 39.3години, инвазивният лобуларен - при тези на средна възраст 46.5 години. С хистопатологична диагноза carcinoma in situ бяха 2 пациентки на възраст 29 и 59г.

Според C.Chinayama все още няма консенсус по въпроса дали фиброаденомът е свързан с риск от рак, въпреки, че някои автори (C.Markopoulos, D.Page, G.Smith, L.Hartmann) изказват категорично становище, че фиброаденомът е свързан с риск от рак.

Различни са и становищата за лечение на фиброаденома. В.Cupencansou предлага хормонотерапия на фиброаденомите с Тамоксифен, Даназол или прогестогени. Според други автори - M.Sklair-Levi могат да бъдат наблюдавани 1-2 години.

L.Hughes препоръчва лазерна енуклеация при пациентки до 20г. и оперативно лечение във възрастта над 30г. J.Sainsbury е на мнение, че фиброаденомите трябва да бъдат оперирани след 35-40 годишна възраст. T.Jacobs препоръчва хирургично лечение при фиброаденоми със стромална хиперплазия. G.Smitt смята, че пациентките до 25г. с фиброаденом не трябва да бъдат оперирани, а трябва да се самонаблюдават и да ходят на преглед, ако открият промяна в находката при самопреглеждане. Според този автор ехографското изследване при пациентките с фиброаденом дава достатъчно информация за диагностициране и наблюдение.

Нашето становище е, че фиброаденомите до 1 см могат да бъдат наблюдавани във възрастта до 24г. за период от 6 месеца до 1 година и да бъдат отстранени оперативно, а при пациентки над 25 г. да бъдат оперирани. Основание за това становище ни даде фактът, че при пациентка на 28 г. с първична диагноза фиброаденом бе установен инвазивен дуктален карцином и при друга на 29 г. - carcinoma in situ.

В групата от 32 пациентки на средна възраст 56.7г. първичната диагноза беше липогранулом, подкрепена от образното изследване и цитологичния резултат. При 3 (9,38%) от тях на възраст от 59г. до 73г. (средна възраст - 63.3г.), с анамнестични данни за травма на гърдата, имаше несъвпадение на първичната с хистопатологичната диагноза (P=0.09). На гефрирно изследване бяха диагностицирани 2 лобуларни карцинома и 1 дуктолобуларен карцином. Операциите, извършени при тези пациентки, бяха квадрантектомии с аксиларна дисекция, тъй като туморите бяха с размер до 2 см.

Според M.Gugaу диференциалната диагноза между липогранулом и карцином е трудна, тъй като маммографски, ехографски и с ядреномагнитен резонанс не винаги може да бъде поставена точна диагноза. Клинично също е трудно диагностицирането - опипва се плътна формация, понякога може да има и придърпване на кожата. От друга страна, туморът може да бъде "маскиран" като липогранулом. Макроскопски не винаги може да бъде преценено естеството на формацията. Липогрануломът може да бъде асоцииран с тумор, който нарушава трофиката и архитектурата на съседните тъкани. Тази констатация обяснява нашата цитологична диагноза - попаднали сме при ТАБ в липогранулома.

Оперативното лечение на тези образувания е метод на избор, тъй като окончателната диагноза се поставя след гефрирно изследване. Според W.Dupont липогрануломът не е свързан с риск от рак.

При следващата група от 54 пациентки с кръвенист секрет от мамилата беше поставена първична диагноза интрадуктална папиломатоза - средна възраст 48.5 години. При тях нямаше клинична находка. Дуктографското и цитологично изследване потвърди диагнозата. При 6 (11.11%) от тях се установи несъвпадение на първичната с хистопатологичната диагноза (P=0.11).

Пациентките бяха на възраст от 43 до 81 години. (средна възраст 69 години).

На гефрирното изследване се установиха 3 инвазивни дуктални карцинома и 3 карцинома in situ. Бяха извършени 3 квадрантектомии с аксиларна дисекция, тъй като големината на тумора беше до 1см, а при пациентките с диагноза carcinoma in situ на възраст 74 – 81 г. се извърши широка ексцизия.

Според H.Gutman от 70 пациентки, оперирани по повод папиломатоза инвазивен карцином е установен при 7(10%). N.Ohuchi, изследвайки 25 спесимента с интрадуктална папиломатоза, в 6 (24%) установява карцином in situ. Според автора диагностицирането на карцином е еднакво сред солитарния папилом и папиломатозата.

Рискът от малигнизация при тези изменения е 3.5 пъти по-висок отколкото при пациентки без наличие на папиломатоза (D.Page). При операции по повод папиломатоза по-често се диагностицират карциноми във възрастта над 50г. В нашето проучване 5 от пациентките бяха на възраст над 50г.

В групата с първична диагноза фиброкистозна мастопатия с пролиферативни изменения, която включваше 73 пациентки, несъвпадение на първичната с хистопатологичната диагноза установихме при 17 (23.29%),  $P=0.23$ . Средната възраст на включените в тази група беше 45.2 години (от 30 до 64г.).

Образнодиагностичните изследвания потвърдиха находката от клиничния преглед - фиброкистозни изменения - мамографските изследвания бяха разчетени като BI-RADIS категория 3-4, цитологичното изследване беше с резултат пролиферативни изменения, СМГ насочи към бенигненост. Клиничната находка даваше повод за изследванията, тъй като на фона на фиброкистозните изменения се опираваше по-плътен участък. Затрудненията в диагностиката в тази група произтичаха от хиперденсни млечни жлези. При такива пациентки СМГ имаше водеща роля, тъй като скитинграфските образи не се влияят в такава степен от плътността на жлезния паренхим, както е при мамографията. Хистопатологично бяха диагностицирани 10 дуктални инвазивни карцинома, 4 инвазивни лобуларни карцинома и 3 карцинома *in situ*. Пациентките бяха на възраст от 43 до 58 г. (средна възраст 49.1 г.). Диагностицираният на гефривно изследване тумор беше разположен в мастопатичен участък, с размер до 1 см. Извършени бяха 15 квадрантектомии с аксиларна дисекция и 2 мастектомии - в съседство на тумора микроскопски бяха установени множество фокуси на инвазивен карцином.

Според M.Darling и D.Smith с негативна за тумор мамографска находка и цитологичен резултат пролиферативни изменения при 139 пациентки след хирургична биопсия карцином е установен при 38(27.34%). J.Harvey съпоставя първичната с хистопатологичната диагноза при 46 оперирани с цитологичен резултат пролиферативни изменения и мамографски негативна за тумор находка-при 20 (43.47%) окончателната диагноза е карцином.

Пролиферативните изменения на млечната жлеза са свързани с риск от рак. Според L.Hartmann те съставляват 30% от всички образувания, по данни на S.Duffy са 50%. В нашето проучване установихме, че пролиферативните изменения са 44.33% .

При тези изменения рискът варира от 2.2 до 13 (C.Bodian, M.Guray), като се увеличава при съчетание на 2 и повече хистологични лезии. При проучване на 4544 спесимента M.Worsham установява, че при над 70% се установява повече от една доброкачествена лезия. С напредване на възрастта, съчетана с множествеността, се увеличава рискът. В нашето проучване установихме също, че пролиферативните изменения са над 70%.

При 36 (85.71%) от оперираните 42 пациентки с окончателна диагноза рак в изследвания квадрант бяха установени 2 и повече доброкачествени лезии, съчетани с пролиферативни изменения. Тази находка кореспондира с факта, че съчетанието на 2 и повече хистологични лезии е с висок малигнен потенциал.

Най-често срещаният хистологичен вид беше инвазивен дуктален карцином, срещан във възрастовата група 28-70г., но предимно засягащ възрастта над 39 години, следван от лобуларния карцином, който се диагностицираше най-често във възрастовата група 38-60г., засягащ предимно възрастта над над 44г. Carcinoma *in situ* се установи в групата 29-81г., предимно във възрастта над 60 години.

При останалите 467 (90.32% от всички оперирани) имаше съвпадение на първичната с хистопатологичната диагноза,  $P=0.9$ .

Непролиферативни изменения в тази група се установиха при 248 (53.10%) от 467-те пациентки. Най-често оперирани в групата бяха фиброаденомите 148 (59.68%) - предимно във възрастта 20-34 г. Възрастовата честота на тези образувания е свързана с активния хормонален статус на пациентките в тази възраст. След тях по честота бяха оперирани липогрануломите-39(15.72%).

Като хистологичен вид преобладаваха сред фиброаденомите смесените - 98 (66.22%), характерни за всички възрасти, докато интраканаликуларните - 28(18.92%) се установиха във възрастта 15-29 години, а периканаликуларните – 22 (14.86%) бяха характерни за възрастовата група 20-39 години.

Според R. Bessler фиброаденомите са 8,20% от всички доброкачествени образувания на млечната жлеза. В нашето проучване те бяха 31,69%.

Различни са становищата за терапевтично поведение по отношение на фиброаденома. Според едни автори-М.Levi,D.Page, те могат да бъдат наблюдавани,тъй като рискът от развитие на рак е след 20-тата година от диагностицирането.Според L.Hughes при пациентки до 20-г.възраст може да се извърши лазерна енуклеация,а над 30-40г.възраст да бъдат оперативно отстранявани.G.Smith смята,че пациентки до 25г.възраст не трябва да бъдат оперирани,а проследявани,тъй като според него ехографското изследване е достатъчно информативно.

Нашето становище е, че фиброаденомите могат да бъдат наблюдавани до 6 месеца или 1 година и подлежат на оперативно лечение, особено ако се отчете разлика в размера в сравнение с предходното изследване. Пациентките над 25-годишна възраст трябва да бъдат оперирани. Основание за това становище е, че при 2 пациентки на възраст 28 и 29г. първичната диагноза беше фиброаденом, а окончателната - карцином.

Фиброзната мастопатия беше поставена като хистопатологична диагноза при 18 (3.85%) от всички доброкачествени образувания. Средната възраст на пациентките беше 47.8 години (от 45-59 г.). Причината за оперативно лечение беше наличие на плътна формация с мамографска находка и твърда консистенция на образуването при клиничния преглед, както и възрастта на пациентките. Оперативното лечение целеше изключване на карцином.

С окончателна диагноза фиброкистозна мастопатия бяха оперирани 14 (3%) от всички пациентки с доброкачествени образувания на средна възраст 51.7 г.(от 40-54 г.). Решението за оперативно лечение беше взето, поради клиничната находка - палпиращо се уплътнение, мамографски наличие на локализиран участък и цитологични данни за фиброкистозни изменения. Мамографската находка беше разчетена по BI-RADIS категория 3. В съображение за оперативно лечение беше и възрастта на пациентките,както и изключване на диагноза карцином. СМГ подпомогна бенигнената първична диагноза, тъй като съчетанието на МГ+СМГ подобряваше мамографската диагноза при жени с хипердензни млечни жлези.

Мастопатичните изменения са с нисък премалигнен потенциал-според редица автори (R.Mansel,S.Love) те дори не са изменения,а нормални състояния на цикличния нодуларитет.

K.Prechtel определя мастопатичните изменения по-скоро като белег за риск,отколкото директна премалигнена лезия.

Към неспителниалните доброкачествени образувания се причисляват липомът и липогрануломът.

В нашето проучване бяха включени 39 пациентки с липом на млечната жлеза - 8.35% от всички, оперирани по повод доброкачествени образувания.Решение за оперативно лечение беше взето поради големината на формациите-от 3 до 5 см и болката, от която някои се оплакваша.Средната възраст на оперираните беше 49.2години (от39-74г.). Според M.Guray липомите могат да бъдат наблюдавани, тъй като не са свързани с риск от рак.Нашите наблюдения съвпадат с тези на автора.

С диагноза липогранулом бяха оперирани 29 пациентки - 6.20% от всички доброкачествени образувания, на средна възраст 56.7 години (от 50-69 г.). От тях 17 бяха с анамнестични данни за прекарана травма. Анамнезата за травма,мамографската находка и цитологичното изследване потвърдиха диагнозата.

Според M.Guray и A.Sahin липогрануломът задължително трябва да бъде опериран, тъй като предоперативно не може да бъде изключен карцином. Известно е, че предоперативната диференциална диагноза е трудна.

Липогрануломът подлежи на оперативно лечение - в проучването имахме 2 пациентки с първична диагноза карцином и хистопатологична-липогранулом, както и 3 с първична диагноза липогранулом и хистопатологична карцином. Оперативното лечение е метод на избор, съчетано с геффрирно изследване. Окончателната диагноза се поставя от патолога.

При следващата група от 207 (44.33%) пациентки беше поставена хистопатологична диагноза пролиферативни изменения.

В тази група имахме 100% съвпадение от цитологичната диагноза при извършване на ТАБ, сравнена с окончателната.

Солитарни хистологични лезии бяха установени при 42 пациентки – 8.99% от всички оперирани с доброкачествени образувания.

При 18 от тези пациентки в диагностичния алгоритъм включихме, мамография+ехография, съчетана с сцинтимамография и се постигна 100% диагностично съвпадение на първичната и окончателната хистопатологична диагноза.

Пациентките бяха над 40-годишна възраст. Клиничната находка беше палпираща се маса, цитологичния резултат от ТАБ показва пролиферативни изменения. Мамографското изследване беше разчетено като категория 4 BI-RADIS - нямат характеристика на злокачествени образувания, не е изключена малигеност, но е препоръчителна хирургична верификация. Ехографското изследване също даде резултат с препоръчване на биопсия. Извършената сцинтимамография отхвърли наличие на злокачественост - индексът на натрупване СН на радиофармацевтика беше до 1.2 - характерен за доброкачествено образувание.

Окончателната диагноза беше аденоза - при 6 пациентки, пролиферативна мастопатия - при 6 и фиброаденом с пролиферативни изменения - при 6. Сцинтимамографията се оказа водещият диагностичен метод за отхвърляне на малигнен процес.

Според M.Worsham солитарните пролиферативни лезии са свързани с 2 пъти по-висок риск от рак, отколкото непролиферативните. Рискът се увеличава след 10-тата година от диагностицирането.

За аденозата нямаме данни да е свързана с повишен риск от малигнизация. Описани са 2 основни форми - микрогландуларна и склерозираща. Според G.Simpson и R.Jensen склерозиращата аденоза е най-често диагностицирана мамографски като т.н radial scar и рискът от рак съществува, когато е съчетана с други пролиферативни изменения.

H.Gutman смята, че папиломите са с риск от малигнизация, като той е еднакъв за солитарните и множествените форми на измененията. Рискът се увеличава с възрастта.

F.Tavassoli и T. Norris изказват становище, че солитарните и множествените папиломи са един аспект на широката клинична картина на атипичната дуктална хиперплазия, която според тях е нискостепен карцином "in situ".

В нашето проучване при 6 (11.11%) от 54 пациентки с първична диагноза папиломатоза, окончателната беше за карцином, развил се на базата на папиломатоза - най-често във възрастта над 70 г.

Според K.Pretchel този тип лезия е свързана с риск от рак в репродуктивната възраст най-малко 15 г. след диагностицирането ѝ.

Фиброаденомите с пролиферативни изменения са срещани предимно във възрастта 20-44г.Те са с-по висок риск от малигнизация при фамилно обременените пациентки.Тяхното оперативно лечение е метод на избор.

Пролиферативната мастопатия при нашите проучвания беше във възрастта 20-50 години, което съвпада с възрастовата честота, съобщена в литературата.

Най-често срещаната хистопатологична диагноза в групата с пролиферативни лезии беше епителиалната хиперплазия-61 пациентки. Според някои автори хиперплазията е свързана с риск от рак,който нараства с възрастта над 50 години (J.Wang). Авторът публикува 10-годишно наблюдение на 27 пациентки на възраст над 50 години, от които през периода на наблюдение 3 (11.11%) развиват рак. W.Dupont установява, че при жените над 55 години с дуктална хиперплазия рискът от развитие на рак е 2.2 пъти по-висок отколкото при тези, при които изменението не е установено.

Според други автори тя по-скоро е предиктор за риск с преминаването ѝ в атипична хиперплазия.

W.Kraemer изследва аутопсионен материал при 70 жени над 70-г.възраст и установява дуктална хиперплазия в 69% от спесиментите.Според гореспоменатите автори тя се установява предимно при възрастните. Дукталната хиперплазия е по-често срещаният хистологичен тип.

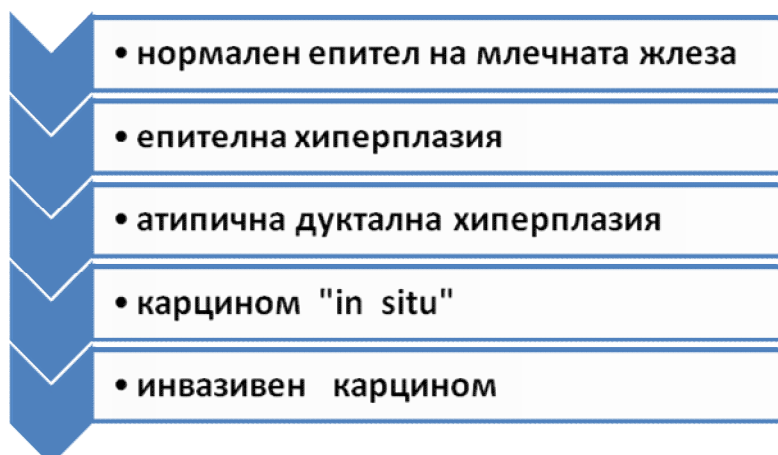
Авторите смятат, че този вид лезия трябва да бъде оперирана, за да се избегне малигнизация във времето. Според тях при тези изменения се развива рак след 10-тата година.

При хиперплазията от всякакъв тип окончателната диагноза се поставя от патолога.

Следващата група са пациентките с хистопатологична диагноза атипична епителиална хиперплазия-12. Те съставляват 2.56% от всички оперирани по повод доброкачествено образуване.Според S.Gotlieb честотата на този вид лезия е 4%,по данни на E.Marfin-26.5%, а според D.Page-3.6%.

По данни на D.Page в 2.1% се установява атипична дуктална хиперплазия,а в 1.6%- лобуларна атипична хиперплазия.

Молекулярната патология на дукталната атипична хиперплазия показва следните етапи на трансформация на фигура 13:



**Фиг.15:** Етапи на трансформация на дукталната атипична хиперплазия.

При пациентки с дуктална атипична хиперплазия се препоръчва широка ексцизия с изследване на маргиналните линии и активно проследяване. Някои автори препоръчват двустранна превантивна мастектомия.

При проследяване на група с тази хистопатологична лезия, чрез биопсия с мамотом, W.Dupont и D.Page установяват, че след 10-15 години пациентките развиват рак.

Според M.Koerner и H.Maluf за атипичната лобуларна хиперплазия и лобуларния карцином „in situ” могат да бъдат назовани с общия термин лобуларна неоплазия, тъй като в повечето случаи хистологичната разлика между тях е минимална.

Двата типа атипична хиперплазия нямат типична мамографска находка. Най-често се откриват случайно, в смисъл хистологично асоциирани с други лезии, по повод на които се извършва хистологична биопсия. Според T.Jacobs наличието на атипична дуктална хиперплазия е свързано с 5 пъти по-висок риск от рак, а по данни на D. Page и 2-та вида предполагат 4 пъти по-висок риск.

L.Marshall установява атипична дуктална хиперплазия в 2.40% от изследваните спесименти и при 5.30%-атипична лобуларна хиперплазия. Според автора вторият вид лезия е свързана с риск от рак предимно при пременопаузални пациентки, докато първият почти не се влияе от менопаузалния статус.

Все още няма яснота по въпроса дали атипичната хиперплазия е прекурсорна лезия или маркер на генерална тенденция за развитие на рак, каквато ние установяваме. Само около половината от карциномите се развиват в същата гърда, в която е диагностицирана атипична хиперплазия. Този факт навежда на мисълта, че лезията е индикатор за генерализиран риск (I. de Mascarel).

#### **5.1.2. Формиране на групи пациентки с оглед наблюдение за развитие на рак след хирургична биопсия.**

В България все още няма национална скринингова програма.

Нашето проучване направи опит да диференцира 2 групи с индикации за активно наблюдение - пациентки над и под 40 -годишна възраст с пролиферативни изменения и атипична хиперплазия, според класификацията на M.Worsham за риск II и III ниво (риск първо ниво са непролиферативни изменения). С риск второ (МЕЖДИНЕН РИСК) и трето ниво (ВИСОК РИСК) се определят представените на табл.19,20 и 21 хистологични лезии. Ние не включихме пациентки с непролиферативни изменения, тъй като при тях рискът след биопсия е НИСЪК- те развиват рак след 10-тата до и след 25-тата година след операцията. Основание за селекцията на пациентките ни даде фактът, че 2 от тях с пролиферативни изменения, съчетани с 2 хистопатологични лезии, развиха рак след хирургична биопсия. Установихме, че в групата пациентки с висок риск статистическите методи на изчисление показаха, че в тази група рискът след операция е 5 пъти по-висок, отколкото в групата с междинен риск. Създадохме електронна карта за активно наблюдение и я доразвихме на основание на получените от нас резултати. Тази карта би дала възможност за натрупване на достатъчно информация за всяка рисковата пациентка с доброкачествено заболяване на млечната жлеза с оглед активното наблюдение и ранното откриване на малигнен процес, с по-добра прогноза за онкологичното заболяване на млечната жлеза, по-малък обем противотуморна терапия с по-малко странични инвалидизиращи ефекти, при по-ниски икономически разходи.

Следващата група пациентки, която би трябвало да се наблюдава активно, е групата на пациентките с пролиферативни изменения, високи стойности на експресия на PCNA и ER+.



В последните години някои автори съобщават за развитие на рак след оперативно отстраняване на доброкачествено образуване. Рискът се увеличава след 5-тата година. M.Worsham установява при 4.50% от наблюдаваните 42 пациентки развитие на рак средно 7.1 години след хирургична биопсия. Според A.Vtett рискът се увеличава след 15-тата година. В Mayo Clinic авторът и колектив наблюдават 9087 пациентки след оперативно лечение по повод доброкачествено образуване на млечната жлеза за среден период 15 г. През това време развиват рак 6.30% от пациентките с непролиферативни изменения, 9.80% от тези с пролиферативни и 19% с атипична хиперплазия. Рискът персистира до 25-тата година след операцията.

M.Groenendijk и P.Kochen наблюдават 188 пациентки с биопсия по повод доброкачествено образуване на млечната жлеза за период средно 7.4 години и установяват, че 7(3.72%) от оперираните развиват рак.Средната възраст на пациентките е била 58г.

Механизмите на този процес предстои да бъдат изяснени. Според E.Ashbek те са свързани с увреждането на ДНК в съседните клетки,което предизвиква процесите на малигнизация.

Пациентките бяха наблюдавани през 6 месеца. Извършваше се клиничен преглед, ехографско изследване, през 2 години, съобразно възрастта и мамографско изследване.

На пореден контролен преглед при 2 (%) пациентки беше диагностициран рак (P=0.05).

При пациентката, оперирана от ДОМЖ на 38 г. на поредния контролен преглед с ехографско изследване, след 8 години (на 47-годишна възраст) беше диагностицирана туморна формация с диаметър 8мм в мастопатичен участък. Геффрирното изследване потвърди диагнозата. Това позволи органосъхраняваща оперативна интервенция в обем квадрантектomia с аксиларна дисекция.

#### **КАРТА ЗА НАБЛЮДЕНИЕ НА ПАЦИЕНТКИ С ДОМЖ И РИСК ОТ РМЖ**

ИМЕ	.....
ВЪЗРАСТ	.....
ПЪРВА МЕНСТРУАЦИЯ	.....
РАЖДАНИЯ	.....
КЪРМЕНЕ	.....
МЕНСТРУАЛЕН СДТАТУС	.....
ФАМИЛНА АНАМНЕЗА	.....
ПЪРВИЧНА ДИАГНОЗА	.....
ОПЕРАЦИЯ	.....
ХИСТОЛОГИЧЕН РЕЗУЛТАТ	.....
ОКОНЧАТЕЛНА ДИАГНОЗА	.....
ХОРМОНАЛНИ РЕЦЕПТОРИ	.....

ПЕРИОД НА НАБЛЮДЕНИЕ	6 мес	6 мес	6 мес	6 мес	6 мес	.....
КЛИНИЧЕН ПЕГЛЕД						
МАМОГРАФИЯ						
ЕХОГРАФИЯ						
ТАБ С ЦИТОЛОГИЯ						
±СЦИНТИМАМОГРАФИЯ						
ВИСОКО-ТЕХНОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ: КТ, МРТ,SPECT/CT, ПЕТ/КТ						

При пациентката с ДОМЖ от 63-годишна възраст, след 5 години беше направена дуктография по повод скоро появил се кръвенист секрет от мамилата. Дуктографията показва интрадуктален папилом. Цитологичното изследване на секрета от мамилата потвърди диагнозата. Диагнозата интрадуктален карцином беше поставена на геффрирното изследване. Оперативната интервенция беше квадрантектомия с аксиларна дисекция. В един от лимфните възли беше открита микрометастаза.

Операциите по повод доброкачественото образуване при 2-те пациентки баха на лявата млечна жлеза, а туморите се бяха развили в съседство на оперативния цикатрикс.

Нашите наблюдения потвърдиха тезата, че съчетаването на 2 и повече хистологични лезии с пролиферативни изменения увеличават риска от развитие на рак след биопсия. Тези наши резултатаи съвпадат с проучванията на M. Worsham, че съчетанието на 2 и повече хистологични лезии носи по-висок риск от малигнизация.

Резултатите, които получихме, имат статистическа значимост, тъй като проучването показва статистическа достоверност-рискът при пациентките със съчетани пролиферативни лезии лезии е 5 пъти по-висок от контролната група(табл.21).

**Таблица 32:** Риск и период на поява на РМЖ при пациентки с пролиферативни изменения сполед различни проучвания

Автори	Период на поява на РМЖ	Честота в %
M. Worsham	7,1 г.	4,5
A. Brett	15	9,8
M. Groenendijk	7,4	3,72
<b>Собствени резултати</b>	<b>6,6</b>	<b>3,39</b>

Според други автори(Е. Ashbek) рискът от развитие на рак след хирургична биопсия е свързан с комбинацията на аденоза с апокринна метаплазия и дуктална хиперплазия, като при съчетанието на тези хистологични лезии той е 3 пъти по-висок, отколкото при тези с нисък риск (фиброаденом, кисти).

Все още няма натрупана достотъчно информация за процеса на малигнизация след хирургична диагностика на доброкачествените образувания на млечната жлеза.

***Тук възниква въпросът кога и защо трябва да бъдат оперирани доброкачествените образувания на млечната жлеза?***

Неоперативните методи на диагностика - резултат от ТАБ и core биопсията, съчетани с клинична, мамографска или ехографска находка предполагат хирургична биопсия, която поставя окончателната диагноза след хистопатологично изследване. Мамографска находка с непалпираща се лезия също предполага хирургична биопсия. Оперативна интервенция се извършва и с цел да се изключи или потвърди малигнизация във вероятно доброкачествено образувание. От друга страна, нехирургичните диагностични методи минимализират необходимостта от оперативно лечение- например пунктиране на киста с аспириране на съдържимото и цитологично изследване на пунктата е достатъчна интервенция при неусложнените кисти.

Целта на неоперативните методи е не само да се постави диагнозата и да се минимализират излишните биопсии. Не на последно място това е важен и от финансова гледна точка момент. Следоперативната фиброза и изменението на тъканите при тези пациентки създават понякога проблеми при разчитането на рутинните мамографии и съществува риск от развитие на рак след биопсия.

Препоръката на Европейската асоциация по мамология (EUSOMA) е да се сведат до минимум излишните биопсии. С. ciatto дефинира необходимостта от биопсиране - главната причина е да се изключи рак.

Друга причина за извършване на оперативна интервенция е желанието на пациентките да бъдат оперирани с оглед на тяхното психологическо спокойствие. В този аспект P.Cant обсъжда със 124 пациентки с доказан фиброаденом възможността да бъдат наблюдавани, като само 8 (7%) се съгласяват на наблюдение- останалите предпочитат оперативно лечение.

***Хирургична биопсия се препоръчва в следните случаи:***

- ✚ несъвпадение на клиничната с образнодиагностичната находка; несъвпадение на цитологичния с образнодиагностичния резултат;
- ✚ малки формации, недостъпни за ТАБ;
- ✚ лезии с цитологичен резултат атипия или пролиферативни изменения;
- ✚ лезии с неизвестен малигнен потенциал-папиломатоза, аденоза, атипична епителиална хиперплазия, фиброаденом;
- ✚ клинично суспектна находка с негативен цитологичен и образнодиагностичен резултат;
- ✚ доброкачествени образувания при пациентки, оперирани от рак на млечната жлеза;

**5.1.3. Изследване на PCNA експресията при доброкачествените образувания и рака на млечната жлеза и съпоставяне стойностите на PI.**

През 90-те години на миналия век някои автори съобщиха, че изследването на PCNA може да бъде индикатор за пролиферативната активност на клетките при рака на млечната жлеза. Според H.Jankang експресията на PCNA е с различни стойности при степените на малигненост. M.Cardillo отчита при 92% от карциномите високи нива на експресията на PCNA и при 75% от атипичната хиперплазия. Според автора високите стойности на PI са ранен индикатор за начална клетъчна пролиферация. A.Kalogeraki сравнява стойностите при карцином и

фиброаденом без пролиферативни изменения и установява средни стойности на PI 56 при първите и 21.25 при вторите. Авторите смятат, че PCNA е съществен индикатор за биологичното поведение на лезиите на млечната жлеза.

За да установим и сравним PI на този протеин, участващ в делението на клетките, формирахме 2 групи- 26 пациентки с доброкачествени образувания и рак на млечната жлеза, като в групата с доброкачествените лезии включихме пациентки с непролиферативни, пролиферативни изменения и атипична лобуларна хиперплазия.

В групата оперирани с доброкачествени лезии установихме, че при 6 от пациентките с непролиферативни изменения PI имаше стойности от 9.1 до 18.4 (средна стойност 12.86). При 16 пациентки с пролиферативни изменения PI варираше от 12.4 до 80 (средна стойност 40.28) и при тези с атипична епителална хиперплазия-3 на брой-стойностите му бяха от 58 до 70 (средна стойност 64.33). При норма на PI до 10, в нашето проучване установихме, че при пролиферативните изменения и атипичната хиперплазия стойностите му за завишени 4-6 пъти (P=0.12).

При следващата група от 25 пациентки с рак на млечната жлеза установихме значително завишение на PI. При 10 с инвазивен дуктален карцином стойностите бяха от 33,1 до 95 (средна стойност 67,94), при 5 пациентки с инвазивен лобуларен карцином - от 44.3 до 95 (средна стойност 68,96), 9 с дуктолобуларен карцином PI беше със стойности от 20,03 до 90 (средна стойност 64,87) и при 1 пациентка с Morbus Paget - 50.01.

Стойностите при пролиферативните изменения се доближават до тези при рака на млечната жлеза (P=0.6), а тези при атипичната хиперплазия са почти идентични с тях (P=0.99). Пациентките с високи стойности на PI трябва да бъдат активно проследявани. Лезиите в млечната жлеза рядко са изолирани и това предполага наблюдение.

В нашето проучване установихме тенденция-зависимост между експресията на PCNA и степента на малигненост при пациентките с рак-при тези с 2 степен стойностите са от 20.03 до 75.20 - средно 47.28, докато при тези с 3 степен -от 60 до 95 (средна стойност 82.2).

#### **5.1.4. Изследване на хормоналните рецептори рецептори при пациентки с доброкачествени образувания и рак на млечната жлеза.**

За да установим стойностите на хормоналните рецептори и да ги съпоставим, формирахме 2 групи по 31 пациентки. В групата с доброкачествени образувания установихме следните зависимости: От всички 31 пациентки, с ER+ бяха 24 (77,42%).

При 19 пациентки с фиброаденом и средна 35,05-годишна възраст, ER+ се констатираха при 12 (63,16%), ER- при 7 (22,58%) и при 10 (52,63%) - PR+. Нашите резултати показваха, че пациентките с фиброаденом имат увеличен дял на PR+ в сравнение с тези с пролиферативни изменения.

В следващата група от 3 пациентки с интрадуктална папиломатоза на средна възраст 55,5 години установихме, че и трите са с ER+.

При 9 пациентки с пролиферативна мастопатия и средна възраст 51.9 години, ER+ бяха установени при 6 (66.67%), ER- при 3 (33.33%) PR+ при 3 (33.33%).

Пациентките с рак на млечната жлеза имаха по-нисък дял на ER+. От общо 31 болни, с ER+ бяха 20 (64.52%) от болните. От тях, 18 на средна възраст 45,5 години, бяха с диагноза инвазивен дуктален карцином. ER+ бяха установени при 11 (61.11%), ER- при 7 (38.89%), а PR+ бяха констатирани при 6 (33.33%) пациентки. При 13 болни с диагноза инвазивен лобуларен карцином на средна възраст 52,5 години, 9 (69.93%) бяха с ER+, 4 (30.77%) с ER- и 5 (38.46%) с PR+.

ER+ установихме в по-големия брой пациентки с доброкачествени образувания, но стойностите на рецептора са по-високи в сравнение с тези при рака. Това явление се дължи на пролиферативния ефект на естрогена (E.Anderson)

C. Giani установява 19% с ER+ и 71% с PR+ от изследвани 31 фиброаденома и при 8 спесимента с пролиферативни изменения 4(50%) са с ER+ и всички с PR+ (табл.32).

A.Seema сравнява хормоналните рецептори при 51 пациентки с рак и 69 с доброкачествени образувания на млечната жлеза. При тези с рак 84% са с ER+, а 15% с ER-. С PR+ са 86%. При доброкачествените образувания ER+ са установени при 56%, ER- при 43%, а PR+ при 44%.

**Таблица 33:** Сравнение на нашите резултати с тези на горепосочените автори при доброкачествените образувания:

Автори	Честота на ER+ при ДОМЖ
C. Giani	69%
A. Seema	56%
<b>Собствени резултати</b>	<b>77.42 %</b>

От получените резултати може да се направи извод, че наличието на ER+ в доброкачествени образувания е рисков фактор за малигнизация. И 3-те вида доброкачествени образувания, при които изследвахме хормоналните рецептори, са с риск от рак. При пролиферативните изменения 2/3 са с ER+, при папиломатозата и 3-те пациентки са също с ER+, както и 2/3 от фиброаденомите са със същата хормонална характеристика. В повечето случаи хормоналните рецептори на отстранените образувания са с идентичен хормонален статус с този на съседните тъкани. В наше проучване изследвахме ER в тумора и съседната тъкан и установихме, че ER+ съвпадат при 68% от пациентките (З.Гаранина, Д.Цингилев ).

В последните 20 години баха направени проучвания върху превантивната антиестрогенотерапия. Стартираха няколко клинични проучвания. През 1998г. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project публикува своите резултати от рандомизирано проучване ефекта на Tamoxifen при провеждане на превантивната антиестрогенотерапия. След биопсия по повод доброкачествено образувание в млечната жлеза включените в проучването 13 203 пациентки в пременопаузална и постменопаузална възраст провеждат превантивна терапия с 10мг дневно в продължение на 1година.

Хистопатологичната диагноза включва фиброаденом, аденоза, дуктектазия, фиброкистозни изменения, фиброза, хиперплазия с ER+. Със същите видове диагноза и ER+ са и пациентките, които получават плацебо. Авторите отчитат 50% намаляване риска от рак при приемалите Tamoxifen, сравнявайки с тези, приемали плацебо. Според проучването ефектът от превантивната антиестрогенотерапия е по-успешен и намалява риска предимно при жените под 50-годишна възраст.

Също така отчитат редуциране на доброкачествените образувания и респективно намаляване броя на хирургичните биопсии. През периода с третирането с Tamoxifen не са отчетени усложнения като тромбофлебит, белодробна емболия и рак на ендометриума.

През 2003г. С.Fabian и колектив отчетоха резултатите от Breast Cancer Chemoprevention Trial of Oral a-Difluormethylfritidine (DFMO). Дозата на приема е 0.5мг/квадратен метър от повърхността на тялото, а периодът на прием е бмесеца. За биомаркер, проследяван в проучването авторите избират PCNA. Чрез ТАБ преди и след приемането установяват намаляване на експресията на антигена при третираните с DFMO -стойностите на PCNA намаляват с 10%, а при тези с плацебо-със 7%. При мамографско изследване се установява намаляване плътността на тъканта на млечната жлеза при приемалите DFMO. Авторите констатира, че препаратът редуцира пролиферативните процеси в тъканите на млечната жлеза.

Резултатаите от Multiple outcomes of Raloxifene evaluation (MORE) trial бяха отчетени през 2001 година ( J.Cauley et all). Авторите проучват действието на Raloxifene-селективен естроген рецепторен модулатор, прилаган за превенция на постменопаузалната остеопороза. Проследяването на пациентките е 4 години, средната възраст е 66,5 години. Дневните дози на приема са по 60мг и 120мг дневно. Авторите отчитат редуциране на риска при впечатляващите 72% от наблюдаваните, което дава основание да се счита, че целуларни компоненти от молекулярно-биологичната характеристика могат да бъдат повлияни и по този начин се намалява риска от развитие на рак.

#### **5.1.5. Наблюдение на пациентките с риск от рак след биопсия**

Оптималният начин за наблюдение са скрининговите програми.

В скрининговите програми се включват жени на възраст 50 – 70 години (P.Skaane,L.Hughes). Стандартно мамографиите се извършват на 2 години.

Според други автори (В.Серов) в програмите трябва да бъдат включени жени от 35-годишна възраст, като мамографското изследване трябва да се извършва веднъж на 2 години, а при жените над 50 години -веднъж годишно. Авторът обосновава концепцията си с факта, че при редовно ежегодно мамографско изследване при 2 000 000 жени само 1 е развила лъчево индуциран рак, а откриване на ранен РМЖ е с по-добра перспектива и по-малък обем противотуморна терапия.

S.Shin предлага подобен начин на наблюдение при пациентките с биопсия, тъй като при наблюдаваната в течение на 2 години от автора група, една пациентка развива рак след 6 месеца, една - след 1 година и една - след 2 години.

В САЩ стартира скринингова програма с ядрено-магнитен резонанс с контрастно усилване - при строго дефинирана група пациентки. Ежегодно изследване се извършва при провели лъчетерапия по повод болестта на Hodgkin във възрастта 10-30 г., както и при пациентки с редки генетични синдроми (A.Brett).

В България все още няма национална скринингова програма.

В нашето проучване се опитахме да проследим диференцирана група за по-активно наблюдение - тази на пациентките, развили рак след биопсия. Смятаме, че те трябва да бъдат наблюдавани на 6 месеца с клиничен преглед, ехографско изследване и на 2 години с мамография съобразно възрастта, а при неясни данни от тези изследвания разширяване на диагностичния алгоритъм със СМГ и други по-високо-технологични образни методи.

**Основание за този модул на наблюдение** ни дава фактът, че при 2-те пациентки, развили рак след биопсия, малигнизиралите лезии бяха диагностицирани на поредния контролен преглед и бяха открити рано, което доведе до по-малък терапевтичен обем, съответно с по-малко възможни странични ефекти, по-добро качество на живот и по-добра прогноза, при по-голям икономически ефект.

## VI. ИЗВОДИ

1. Доброкачествените образувания на млечната жлеза се изявяват предимно във възрастта 20 – 54 години, като най-често срещани са фиброаденома и непролиферативните изменения, с изява на пролиферативните лезии над 40 години.
2. Разширяването на СДА с многопроекционна МГ, дуктография и СМГ подобри първичната неинтервенционална диагноза, достигайки точност до 90,33%.
3. Индивидуализирането на диагностичния алгоритъм намалява случаите на несъвпадение на първичната с окончателната диагноза до 9.67%, с минимизиране на фалшиво положителните до 1.55% и фалшиво отрицателните резултати до 8.12%, даващо основание за намаляване броя на излишните биопсии.
4. Пациентките с хирургична биопсия по повод ДОМЖ с две и повече пролиферативни лезии показват висок риск от развитие на рак до 5,34/1000 ( $p < 0,05$ ), в сравнение с тези в групата с нисък риск..
5. Експресията на PCNA може да бъде индикатор за проследяване на риска от развитие на рак при пациентките с първична диагноза доброкачествени заболявания на млечната жлеза.
6. Стойностите на PCNA при пролиферативни изменения и атипична епителиална хиперплазия са статистически достоверно близки до тези при рака на млечната жлеза.
7. Пациентките в постменопауза с ER+ и висока експресия на PCNA могат да бъдат дискутирани с оглед индивидуална преценка за провеждане на превантивна антиестрогенотерапия.

## VII. ПРИНОСИ:

### *A. Теоретични приноси:*

1. Представена е цялостна съвременна концепция за доброкачествените образувания и състояния на млечната жлеза, на основание на дългогодишни теоретични и клинични проучвания.
2. Проучена е зависимостта между различните хистологични варианти, повишената експресия на PCNA, повишената естроген-рецепторна концентрация и повишения риск за малигнизация на доброкачествени образувания на млечната жлеза
3. Разшири се познанието за доброкачествените заболявания на млечната жлеза и се изграждат критерии за риск от малигнизация и проследяване.

### *B. Научно-приложни и методологични приноси*

1. Включване в диагностичния алгоритъм на структурно-анатомично и функционално изобразяване на млечната жлеза с индивидуализиране и повишаване на диагностичната точност за намаляване броят на излишните, травматични, диагностични биопсии при доброкачествени заболявания на млечната жлеза.
2. За първи път у нас се предлага индивидуализирана, диагностична методология за изграждане на първична диагноза при ДОМЖ, за намаляване на несъответствието между нея и окончателната хистологична диагноза.

3. За първи път у нас се проучва и определя статистически степента на риск от рак и се въвеждат критерии за формиране на групи пациентки с ДОМЖ според хистологичната диагноза след хирургична биопсия, повишени експресия на PCNA и естроген-рецептори.
4. Мотивирано предложение за превантивна антиестроген-терапия в група пациентки с доброкачествени новообразувания на млечната жлеза и повишени стойности на хормонални рецептори.
5. Предложени са индивидуална електронна карта и схема за проследяване на болни с доброкачествени образувания на млечната жлеза с повишен риск за ранно откриване на рак с цел подобряване на прогнозата с по-малък обем противотуморна терапия, минимизиране на посттерапевтичната инвалидизация с изразена икономическа ефективност.

### VIII. Списък на научните публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд

- I. Публикации в български списания:
  1. **Гаранина З**, Хаджиолов Н. Експресия на пролиферативно-клетъчния ядрен антиген при пациентки с доброкачествени заболявания на млечната жлеза. Онкология. 2008г; 1:12-14.
  2. **Гаранина З**, Цингилев Д, Николов М. Хормонални рецептори при жени с доброкачествени образувания на млечната жлеза. Онкология. 2010; 38(3): 11-12.
  3. **Гаранина З**, Хаджиолов Н, Пиперкова Е, Атанасов Н, Катерински К. Мултиплицираност на доброкачествените заболявания на млечната жлеза – риск от рак, Онкология 2010; 38(3):17-18.
  4. **Гаранина З**, Катерински К, Гергов И, Николова Г, Хаджиолов Н, Милев А, Христов Б. Доброкачествени образувания на млечната жлеза – съпоставяне на първичната с хистопатологичната диагноза. Онкология. 2007; 35(2):26-29.
- II. Публикации в чуждестранни списания:
  5. Piperkova E, Chavdarova L, **Garanina Z**, et al. Scintimammography and single-photon emission computed tomography for postoperative image guidance for radiation treatment planning in breast cancer patients. Journal of BUON 2011; 16:657-663.
- III. Участие в национални научни форуми:
  6. **Гаранина З**, Цингилев Д. Естроген рецептори в тумора и съседната тъкан при жени с рак на млечната жлеза, 6-ти Национален конгрес по онкология. 1999. София.
  7. **Garanina Z**, Hadjiolov N. Nonmalignant breast diseases – comparison between clinical and pathohistological results. VII национален конгрес по онкология 11-14.10. 2007. София.
  8. **Garanina Z**, Hadjiolov N, Piperkova E, Polihronov I. Multiplicity of benign breast lesions – risk of ptogression to the breast cancer. VIII национален конгрес по онкология 10-13. 11. 2011. София.
- IV. Участие в международни научни форуми:
  9. **Garanina Z**. Comparison between clinical and histopathological diagnosis in patients wit nonmalignant breast diseases. UICC Word Cancer Congress July 8-12,2006, Washington DC, USA.
  10. **Garanina Z**, Hadjiolov N, Piperkova E. Comparison between clinical and histological diagnosis in patients wit nonmalignant breast diseases. 6<sup>th</sup> Congress of BUON 13-16 September 2006, Sofia.
  11. **Garanina Z**, Hajiolov N. Comparison of proliferative cell nuclear antigen in patients with benign and malignant breast diseases. 7<sup>th</sup> Congress of BUON 16-19 October 2008, Izmir, Turkey.
  12. **Garanina Z**, Hadjiolov N. Comparison of PCNA in patients with benign and malignant breast diseases. 10<sup>th</sup> Breast cancer conferens Jine 18-20,2008, Milano, Italy.



13. **Garanina Z**, Hadjiolov N, Piperkova E, Velicova Ch. Proliferative Cell Nuclear Antigen in patients with breast cancer, 11<sup>th</sup> Breast cancer conference June 17-19,2009, Milano, Italy.
14. **Garanina Z**, Hadjiolov N, Piperkova E, Velikova Ch. PCNA in patients with breast cancer. 1<sup>st</sup> Congress of Mediterranean multidisciplinary oncology forum. 10-13 september, 2009, Athens, Greece.
15. **Garanina Z**, Hadjiolov N, Piperkova E. Multiplicity of benign breast lesions – risk for breast cancer. 12<sup>th</sup> Breast cancer conference June 16-18. 2010. Milano, Italy.
16. **Garanina Z**, Hadjiolov N, Piperkova E. Benign breast diseases and cancer risk after surgical biopsy. Piperkova 2<sup>nd</sup> EURAMA Congress September 20-21,2012, Moskow, Russia.

V. Участия в научни проекти:

1. Молекулярни пътища, ангажирани в рака на млечната жлеза – съвместен проект с БАН – Институт по генетика – ръководител проф.Е.Георгиева.
2. Третиране на ракови клетки чрез подходящ избор на електроимпулси – съвместен проект с БАН – Институт по биофизика – ръководител проф.Е.Пейчева.
3. Българо-украински научен проект ДО02-21/04.03.09 МОН за двустранно сътрудничество ”Нуклеарно-медицинско стадиране, оценяване на терапевтичните подходи и проследяване на рецидивите, метастазите и страничните ефекти от лечението при пациенти с РМЖ” – ръководител проф.Е.Пиперкова.

## **IX. БЛАГОДАРНОСТ**

**Изказвам моята сърдечна благодарност на научните ми ръководители доц-д-р Иван Гаврилов и проф. д-р Елена Пиперкова за неограничената помощ, която ми оказаха.**

**Благодаря на доц-д-р Валерианова за духовната подкрепа.**

**Благодаря на проф.Хаджиолов, проф. Цингилев и д-р Надя Димитрова за ползотворната ни съвместна работа.**

**Благодаря на колегите и приятелите за съпричастността и подкрепата.**

**Благодаря на семейството ми за търпението и разбирането.**