



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ “МЕДИЦИНА”
КАТЕДРА “АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ”

Д-р Теодора Красиминова Седова

**Място и роля на съвременните минимално инвазивни
подходи в диагностиката и лечението на овариалния
карцином**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

за придобиване на образователна и научна степен

"Доктор"

Научни ръководители:

Чл.-кор. проф. д-р Славчо Томов Томов, д.м.н.

Проф. д-р Тихомир Панков Тотев, д.м.

Плевен 2026

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ “МЕДИЦИНА”
КАТЕДРА “АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ”

Д-р Теодора Красиминова Седова

**Място и роля на съвременните минимално инвазивни
подходи в диагностиката и лечението на овариалния
карцином**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

за придобиване на образователна и научна степен

"Доктор"

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1 Медицина

Докторска програма: Акушерство и гинекология

Научни ръководители:

Чл.-кор. проф. д-р Славчо Томов Томов, д.м.н.

Проф. д-р Тихомир Панков Тотев, д.м.

Официални рецензенти:

Проф. д-р Явор Димитров Корновски, д.м.н

Проф. д-р Елена Димитрова Димитракова, д.м.

Плевен 2026

Дисертационният труд е написан на 397 стандартни печатни страници. Материалът е онагледен с 63 фигури и 67 таблици.

Използваните литературни източници включват 631 заглавия – 3 на кирилица и 628 на латиница.

Авторът е докторант задочна форма на обучение към катедра „Акушерство и гинекология“, Факултет по Медицина, Медицински университет – Плевен.

Забележка: номерацията на фигурите и таблиците не отговаря на тази в дисертационния труд.

Дисертационният труд е обсъден и определен за публична защита на разширен Катедрен съвет на катедра „Акушерство и гинекология“, Факултет по Медицина, Медицински университет – Плевен, състоял се на 24.06.2026 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 09.09.2026 г. от 14:00 часа в зала „Амброаз Парев“ на МУ – Плевен.

Научно жури в състав:

Председател:

Проф. д-р Надежда Христова Хинкова, д.м.

Членове:

Акад. д-р Григор Ангелов Горчев, д.м.н.

Проф. д-р Явор Димитров Корновски, д.м.н.

Проф. д-р Елена Димитрова Димитракова, д.м.

Доц. Павел Петров Добрев, д.м.

Резервни членове:

Доц. д-р Добринка Христова Гинчева, д.м.

Доц. д-р Лъчезар Стоянов Танчев, д.м.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ–Плевен (www.mu-pleven.bg) и са на разположение на интересувашите се в Научен отдел на Факултет по Медицина, МУ-Плевен.

СЪДЪРЖАНИЕ:

I.	Въведение.....	6
II.	Цел и задачи.....	8
III.	Материал и методи.....	9
IV.	Резултати и дискусия.....	15
V.	Изводи.....	59
VI.	Приноси.....	61
VII.	Научни съобщения и публикации, свързани с дисертацията.....	63
VIII.	Приложения.....	66

Използвани съкращения:

OK – овариален карцином

OS – обща преживяемост

MMR гени - mismatch ДНК репарационни гени

НАХ – неоадювантна химиотерапия

ИЦХ – интервална циторедуктивна хирургия

ПЦХ – първична циторедуктивна хирургия

ВЦХ – вторична циторедуктивна хирургия

МИХ – минимално инвазивна хирургия

ЕК – ендометриален карцином

РМШ – рак на маточната шийка

ЕОК – епителен овариален карцином

СЗО – Световна здравна организация

HGSC – високостепенен серозен карцином

LGSC – нискостепенен серозен карцином

СТИК – серозен тубарен интраепителен карцином

СК – светлоклетъчен карцином

PFS – преживяемост свободна от прогресия

DFS – преживяемост свободна от заболяване

ЛХ – лапароскопска хирургия

ОХ – отворена хирургия

РХ – роботизирана хирургия

HRD – дефицит на хомоложна рекомбинация

I. ВЪВЕДЕНИЕ

В световен мащаб овариалният карцином (ОК) се нарежда на осмо място по честота от карциномите, които се срещат при жените, и на осемнадесето място сред всички карциноми (539). Освен че е едно от най-честите гинекологични злокачествени заболявания, ОК е най-леталната гинекологична неоплазма, с 5-годишна обща преживяемост (OS) по-ниска от 45%. През 2022 г. са диагностицирани 324,398 нови случая, като смъртните случаи за същата година са 206,839 (539). По данни на националния раков регистър (2017г.) ОК е на седмо място от карциномите, които се срещат при жените и на шесто място сред причините за смърт от злокачествени заболявания при тях. В България за 2017 г. новозаболеми са 707 жени (19,4/100 000), като смъртните случаи са 437 (12,0/100 000) – данни, по-високи от средните за Европа (603). Според прогнозите на Globocan от 2022 г. до 2050 г. броят на жените по света, диагностицирани с ОК, ще нарасне с над 55% до 503 448. Предвижда се, броят на жените, които умират от това заболяване всяка година, да се увеличи до 350 956, което е увеличение с почти 70% спрямо 2022 г. Това се дължи на липсата на ефективен метод за скрининг, както и на нарастващата честота на някои рискови фактори като обезитета, метаболитния синдром и нулипаритета (247).

Въпреки че етиологията на заболяването е неясна и повечето случаи са спорадични, най-значимият рисков фактор е фамилната анамнеза за карцином на гърдата или на яйчника. Рискът за развитие на инвазивен епителен ОК нараства с приблизително 50% при жените, които имат родственик от първа линия с диагностициран ОК, и с 10 % при тези, които имат родственик от първа линия с карцином на гърдата (561). Генетична предиспозиция се наблюдава при около 15% от пациентите с ОК, като в 65-75% от случаите е свързана с герминативни или соматични мутации в

BRCA1 и BRCA2 гените (317). Другите наследствени синдроми, свързани с ОК, включват синдрома на Lynch, синдрома на Peutz-Jeghers, синдрома на Cowden, Li-Fraumeni и MUTYH-асоциирания полипозен синдром, дължащи се на мутации в mismatch ДНК репарационните (MMR) гени, STK11 и MUTYH (154,564,392,405).

Прогнозата на пациентите с ОК е пряко свързана със стадия на заболяването. Приблизително 70% се диагностицират в авансирал стадий, като 5-годишната OS при тях е около 30%. За сравнение пациентите, диагностицирани в ранен стадий, ще имат 5-годишна OS 90% (268). Стандартното лечение на епителния ОК включва първично циторедуктивно хирургично лечение, целящо оптимална циторедукция, последвано от платина-базирано химиотерапевтично лечение. Размерът на резидуалния тумор след хирургичната интервенция е основният и независим прогностичен фактор за преживяемостта на пациентите. При пациенти във влошено общо състояние, с изразен коморбидитет и висок периперативен риск, както и при пациенти, при които пълна циторедукция не би могла да бъде постигната поради разпространението на заболяването, се препоръчва неoadювантна химиотерапия (НХ) с цел редуциране разпространението на тумора, последвана от интервална циторедуктивна хирургия (ИЦХ) (316). Минимално инвазивната хирургия (МИХ), включваща традиционната лапароскопска хирургия и роботизираната хирургия, все по-често се използва в хирургичното лечение на гинекологичните злокачествени заболявания (97). Още в началото на 90-те години пионери в лапароскопската хирургия използват минимално инвазивните техники в лечението на гинекологичните злокачествени тумори, включително лапароскопско стадиране при пациенти с ранен ОК, първична циторедуктивна хирургия и лечение на рецидивите при селектирани пациенти (402). От тогава ролята на МИХ в лечението на гинекологичните

онкологични заболявания непрекъснато нараства, като днес тя се е утвърдила като предпочитан метод в хирургичното лечение на ранния ендометриален карцином (ЕК) и ранния карцином на маточната шийка (КМШ). Въпреки това важният въпрос за ролята на МИХ в диагностиката и лечението на ОК остава да бъде оценен.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. Цел

Да определим мястото и ролята на минимално инвазивната хирургия в диагностиката, стадирането и лечението на пациентки с овариален карцином, като анализираме периоперативните и онкологичните резултати.

2. Задачи

1. Да изследваме периоперативните показатели: оперативно време, постоперативен престой и кръвозагуба, като проведем сравнителен анализ между пациентите с ранен овариален карцином, оперирани посредством минимално инвазивна и отворена хирургия.
2. Да проучим общата преживяемост и преживяемостта свободна от заболяване при пациентки с ранен стадий на рак на яйчника, при които е извършена минимално инвазивна и отворена хирургия.
3. Да изследваме честотата на интраоперативната руптура на капсулата, както и факторите за възникването ѝ при пациенти с ранен овариален карцином, и да определим значението и по отношение на общата преживяемост и преживяемостта свободна от заболяване.
4. Да определим ролята на диагностичната лапароскопия като метод за оценка на резектабилността на тумора при пациенти с авансирал рак на яйчника.

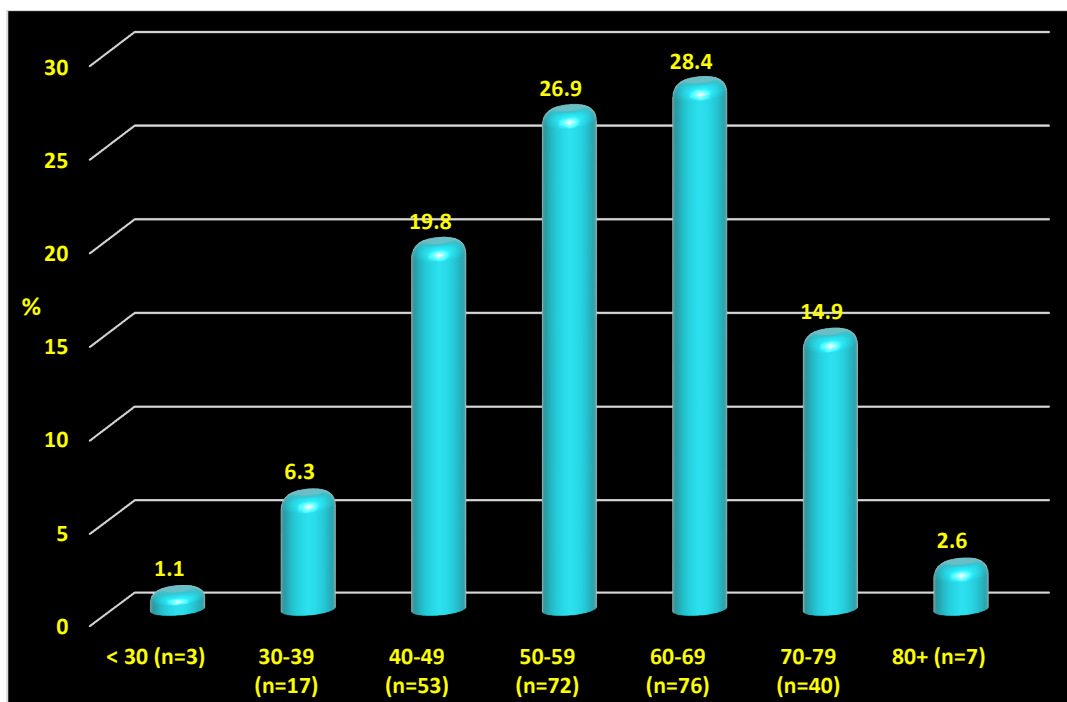
5. Да сравним периперативните и онкологичните резултати при пациенти с проведена първична циторедуктивна хирургия и интервална циторедуктивна хирургия, както и да анализираме наличието и големината на резидуалния тумор.
6. Да извършим сравнителен анализ на периперативните показатели: оперативно време, болничен престой, кръвозагуба и постоперативни усложнения при пациентки, на които е извършена минимално инвазивна интервална хирургия и отворена интервална хирургия.
7. Да проучим общата преживяемост и преживяемостта свободна от заболяване при пациенти с интервална циторедуктивна хирургия, сравнявайки оперираните посредством минимално инвазивна хирургия с тези, оперирани чрез отворена хирургия.
8. Да установим честотата на носителство на мутации в BRCA1 и BRCA2 гените и честотата на HRD и да определим прогностичното им значение при пациенти с овариален карцином с висока степен на малигненост.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

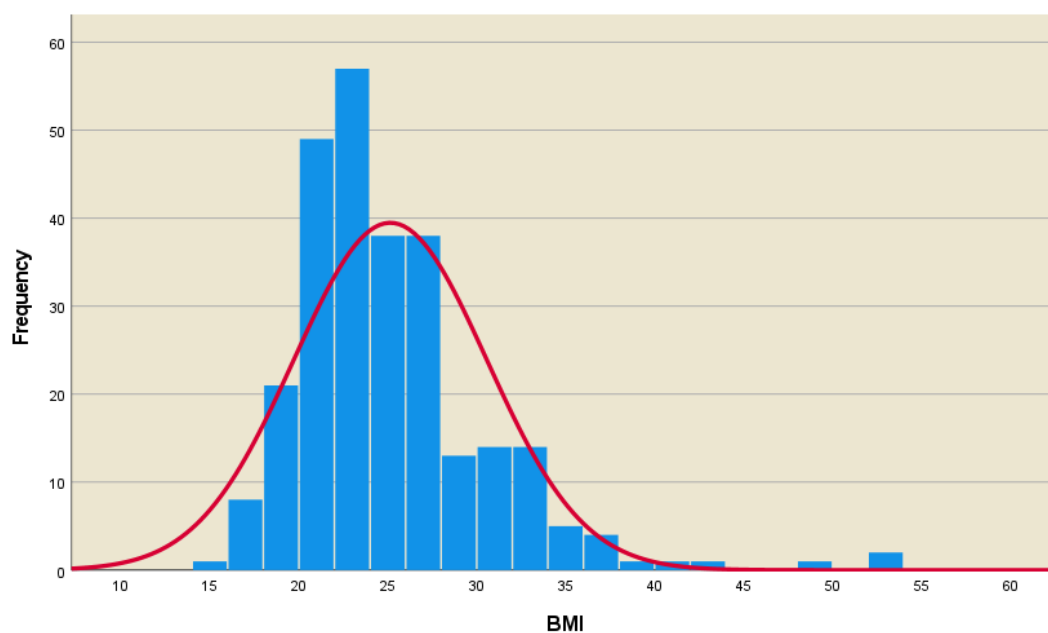
1. Клиничен контингент – основни характеристики

Проведено е амбиспективно клинико-епидемиологично проучване, обхващащо 268 пациентки с карцином на яйчника, оперирани в УМБАЛ "Света Марина - Плевен" в периода месец януари 2020г. - месец юни 2023 г. Средната възраст на участниците в него е $57,43 \pm 11,98$ години в интервала между 27 и 83.

На фиг. 1 се вижда, че с най-голям относителен дял (28,4%) са от възрастова група 60–69 години, следвани от 50–59 години с 26,9%. Най-малко (1,1%) – от възрастова група < 30 години.



Фигура 1: Разпределение на участниците в проучването по възрастови групи



Фигура 2: Разпределение на пациентките в проучването по BMI (Колмогоров-Смирнов $p < 0,001$)

От фиг. 2 става ясно, че разпределението на BMI се различава статистически значимо от нормалното, с дясно изтеглена форма и с върхове

над кривата на нормалното разпределение в областта на нормалните стойности по BMI.

2. Методи

2.1. Оперативни методи

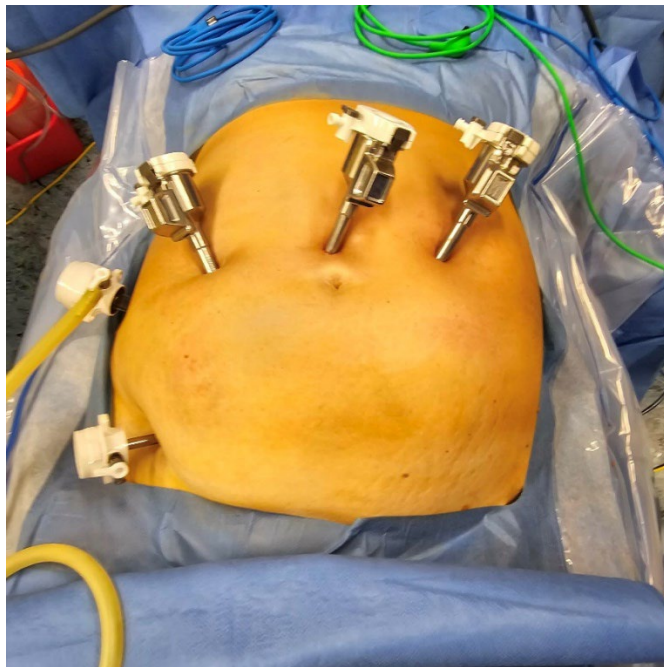
Лапароскопика хирургия

За диагностичните и оперативни лапароскопии е използвана лапароскопска апаратура на фирмите Karl Storz® и Olympus®. За инсуфлация на CO₂ бяха използвани два метода – затворен метод с иглата на Veress и отворен лапароскопски достъп по Hasson, който беше предпочитаният метод при пациенти с предходни лапаротомии, суспекция за налични адхезии или метастатичен оментум.

Роботизирана хирургия

Робот-асистираните интервенции са извършени с хирургична система DaVinci X®. Първата стъпка при извършване на операциите е дефиниране на хирургичното работно пространство, което представлява областта в пациента, до която всички инструменти трябва да достигнат, за да бъде успешно завършена процедурата. Следващата стъпка е определяне на таргетната анатомия (най-отдалечената точка от хирургичното работно пространство, до която трябва да се достигне по време на операцията). Инцизията за порта на ендоскопа беше направена на разстояние 10–20 cm от таргетната анатомия. При пациенти с предходни срединни лапаротомии беше направен отворен достъп по Hasson на мястото на порта за първата работна ръка. Портовете за работните ръце поставихме в една линия на 8 cm от порта за ендоскопа. Поставени бяха и два помощни порта за асистента до пациента: 10 mm порт на 8 cm латерално от трета работна ръка и 5 mm порт 8 cm дистално от първия помощен порт и 2 cm медиално от spina iliaca anterior superior след визуализация на a. et v. epigastrica inferior.

Позиционирането и свързването на хирургичния робот към пациентските портове е извършено съгласно изискванията на Intuitive Surgical.



Фигура 3: Позициониране на троакарите



Фигура 4: Система за роботизирана хирургия Da Vinci X®.

2.2. Генетични изследвания

За молекулярно-генетичния анализ за BRCA мутации и HRD е използвана формалин-фиксирана и парафин-вградена туморна тъкан (FFPE материал). Следващият етап включва избор на блок с достатъчно количество инвазивна туморна тъкан и определяне на туморната клетъчност, като съдържанието на туморни клетки не трябва да е по-малко от 30%. От избраната туморна тъкан е извършена екстракция на ДНК с помощта на QIAamp DNA Mini Kit / QIAamp-базирана методика на QIAGEN, съгласно препоръките на производителя. Стандартният подход включва депарафинизация, лизиране на тъканта, свързване на ДНК към мембраната, последващо промиване и елуиране на пречистената ДНК. Това е последвано от оценка на количеството и качеството на изолираната ДНК и подготовка на секвенационните библиотеки съгласно протокола на производителя чрез AmoyDx® HRD Focus Panel NGS Panel. Анализът на BRCA1 и BRCA2 представлява оценка за наличие на генетични варианти, като единични нуклеотидни варианти, както и малки инсерции и делеции в кодиращите области и релевантните екзон-интронни граници на двата гена. Оценката на HRD статуса е извършена чрез анализ на геномни белези на нестабилност, обобщени чрез Genomic Scar Score.

2.3. Статистически методи

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 27.0. и MedCalc Version 19.6.3. За фигурите е използван и Excel на Microsoft Office 2021. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе прието $p < 0,05$.

Бяха приложени следните методи:

- 1. *Дескриптивен анализ*** – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци.

2. **Графичен анализ** – за визуализация на получените резултати.
3. **Fisher-Freeman-Halton exact test, Fisher's exact test и χ^2** – за проверка на хипотези за наличие на зависимост между категоријни променливи.
4. **Непараметрични тестове на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** – за проверка на разпределението за нормалност.
5. **T-критериум на Студент** – за проверка на хипотези за разлика между средните аритметични на две независими извадки.
6. **T-критериум на Студент** – за проверка на хипотези за разлика между средните аритметични на две зависими извадки.
7. **Еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA** – за проверка на хипотези за влияние на фактори с повеќе от две нива.
8. **Коефициенти LSD** – за проверка на хипотези за разлика между неколку независими извадки.
9. **Непараметричен тест на Крускал-Уолис** – за проверка на хипотези за разлика между неколку независими извадки.
10. **Непараметричен тест на Ман-Уитни** – за проверка на хипотези за разлика между две независими извадки.
11. **Непараметрични тестове на Уилкоксон** – за проверка на хипотези за разлика между две зависими извадки.
12. **Метод на Каплан-Мајер** за оценка времето до настанување на изследваното събитие (Kaplan-Meier Product Limit Estimation of the Survival Function).
13. **Тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware** за оценка наличието на влияние на изследваните фактори врху настанувањето на анализираното събитие.
14. **ROC curve анализ** – за определување на прагови стойности при количествени променливи.
15. **Критерии за валидизација на скрининг тестове.**

IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

1. Изследване на периоперативните показатели: оперативно време, постоперативен болничен престой и кръвозагуба, чрез извършване на сравнителен анализ между пациентите с ранен овариален карцином, оперирани посредством минимално инвазивна хирургия и отворена хирургия.

1.1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

От фиг. 5 става ясно, че по отношение на вида оперативна интервенция с по-голям относителен дял (58,4%) е отворената хирургия, следвана от минимално инвазивната с 41,6%. Последната от своя страна се дели на лапароскопска хирургия (27,3%) и роботизирана хирургия (14,3%).



Фигура 5: Разпределение на пациентките с ранен овариален карцином спрямо вида оперативна интервенция

Проведеният анализ на зависимостта между вида на оперативната интервенция и показателите болничен престой, оперативно време при операцията и динамика на хемоглобин и хематокрит показва наличие на статистически достоверна зависимост, изразяваща се в:

- Значимо по-високи средни стойности на първите два показателя в групата с отворена хирургия;
- При динамиката на хемоглобина и хематокрита разликата между двете групи според вида на оперативната интервенция е статистически нищожна (табл. 1).

Таблица 1: Анализ на зависимостта между вида на оперативната интервенция и показателите болничен престой и оперативно време при операцията, динамика на хемоглобин и хематокрит

Показател			Вид оперативна интервенция						P
			Минимално инвазивна хирургия			Отворена хирургия			
			n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Болничен престой при операцията (дни)			32	3,88	0,98	45	7,62	1,99	<0,001
Оперативно време при операцията (минути)			32	64,38	14,07	45	111,78	24,12	<0,001
Динамика на Hb			32	-8,78	6,79	45	-10,04	9,71	0,504
Динамика на Hct			32	-3,25	4,21	45	-3,36	3,24	0,339

Анализът на зависимостта между вида минимално инвазивна хирургия и показателите болничен престой и оперативно време при операцията, динамика на хемоглобин и хематокрит показва:

- Наличие на сигнификантна такава единствено с първия показател, изразяваща се в значимо по-голяма средна стойност на имащите роботизирана хирургия (табл. 2).

- Със сигнификантно най-голяма средна стойност на оперативното време (111.78 мин.) са пациентките, оперирани посредством отворена хирургия. Средното оперативно време при пациентите с минимално инвазивна операция е 64,38 мин. (61,67 мин. за лапароскопска хирургия и 69,55 мин. за роботизирана хирургия).
- Болничният престой след операцията е сигнификантно по-продължителен в групата на отворената хирургия (средно 7,62 дни). В групата на минимално инвазивната хирургия, той е със средна продължителност 3,88 дни (3,29 дни за лапароскопската и 5 дни за роботизираната хирургия).

Таблица 2: Анализ на зависимостта между вида минимално инвазивна хирургия и показателите болничен престой и оперативно време при операцията, динамика на хемоглобин и хематокрит

Показател			Вид минимално инвазивна хирургия						
			Лапароскопска			Роботизирана			P
			n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Болничен престой при операцията (дни)			21	3,29	0,64	11	5,00	0,00	<0,001
Оперативно време при операцията (минути)			21	61,67	11,11	11	69,55	17,95	0,135
Динамика на Hb			21	-9,62	7,35	11	-7,18	5,53	0,343
Динамика на Hct			21	-4,00	4,92	11	-1,82	1,78	0,180

- Анализът на зависимостта между вида оперативна интервенция и показателя кръвопреливане установи, че съществува сигнификантна зависимост и тя се изразява в значимо по-голям относителен дял на

кръвопреливанията при отворената хирургия спрямо минимално инвазивната (табл. 3).

Таблица 3: Анализ на зависимостта между вида оперативна интервенция и показателя кръвопреливане

Показател	Вид оперативна интервенция				P
	Минимално инвазивна хирургия		Отворена хирургия		
	n	%	n	%	
Кръвопреливане					0,018
Не	32	100,0	37	82,2	
Да	0	0,0	8	17,8	

1.2 ДИСКУСИЯ

Въпреки че са изминали повече от 30 години от първия лапароскопски опит за стадиране на ОК, извършен от Reich и кол. (469), мненията по отношение на успеваемостта, безопасността и онкологичната сигурност на минимално инвазивната хирургия при пациенти с ранен овариален карцином са противоречиви. Съпоставянето на периперативните показатели при отворената, лапароскопската и роботизираната хирургия е най-често използваният и обективен начин за сравнение на предимствата и недостатъците на трите методики. Някои проучвания съобщават значително по-дълго време в групата на лапароскопската хирургия (78,190,246,310), докато други описват статистически значимо по-кратко време в тази група (425,422,427). Тези несъответствия най-вероятно отразяват вариации в хирургични техники и различния опит в лапароскопските техники на хирургичните екипи (153). Резултатите от проведения от нас анализ показват значително по-кратко оперативно време от описаното в литературата и в двете групи, като също демонстрират и статистически

значимо по-кратко оперативно време в групата на минимално инвазивната, сравнена с отворената хирургия (64,38 мин. сравнено с 111,78 мин; $p < 0,001$).

Повечето проучвания разглеждат интраоперативната кръвозагуба като загубеното количество кръв, измерено в мл. Този показател не отразява клиничното значение, което има за пациента загубата на определено количество кръв (295). В това отношение хематокритът е много показателен и се използва за оценката на острата и хроничната кръвозагуба. Ние използваме динамиката в предоперативния и следоперативния хемоглобин и хематокрит за индиректна оценка на интраоперативната кръвозагуба. Единственото проучване, което изследва динамиката на хемоглобина предоперативно и постоперативно, като метод за определяне на кръвозагубата, е това на Коо и кол., които установяват среден спад в нивата на хемоглобина след операцията от 2,0 mg/dL в групата на оперираните посредством лапароскопия и 2,4 mg/dL в групата на отворената хирургия ($p = 0,253$) (295). В нашият анализ също не беше открита статистически значима разлика в динамиката на хемоглобина и хематокрита, въпреки че болшинството проучвания, които измерват кръвозагубата в мл, установяват статистически значима по-малка кръвозагуба в групата на минимално инвазивната хирургия. Нашите резултати показаха, че кръвопреливане се е наложило при 17,8% от пациентите в групата на отворената хирургия и при нито един пациент в групата на ендоскопската хирургия. Chen и кол. също установяват по-висока честота на кръвопреливанията в групата на отворената хирургия, но тя е значително по-висока (46,6%) от наблюдаваната в нашето проучване (74). Болничният престой е важен показател, тъй като той отразява степента на хирургичната травма, която определена хирургична методика нанася върху пациента, представена посредством времето, необходимо за възстановяване на индивида от тази травма. Ние установихме сигнификантно значим по-кратък болничен престой в групата на ендоскопската (3,88 дни), сравнено с

групата оперирани посредством отворената хирургия (7,62 дни) ($p < 0,001$). Нашите резултати съвпадат с тези на болшинството от анализите (41,374,331,180) – факт, който има не само медицинско, но и социално-икономическо значение.

2. Проучване на общата преживяемост и преживяемостта свободна от заболяване при пациентки с ранен стадий на рак на яйчника, при които е извършена минимално инвазивна и отворена хирургия.

2.1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Обща преживяемост

Средното време на проследяване е $39,69 \pm 10,73$ месеца в интервала от 14 до 63, а средната OS е $61,39 \pm 0,92$ месеца при 95% ДИ от 59,59 до 63,19 месеца.

Табл. 4 представлява таблица на преживяемостта, изчислена по метода на Каплан-Майер. Очертават се следните по-характерните моменти от нея:

- От 77 пациентки 3 (3.9%) са екзитирали от изследваното раково заболяване, а една (1,3%) от други заболявания;
- Най-голяма смъртност се наблюдава между 25-ти и 36-ти месец – 2 случая или 66,7% от общия брой на екзитиралите за времето на проследяване;
- Второ място по смъртност заемат 13-ти – 24 месец – един случай или 33,3% от екзитиралите;
- През първите две години се е случил един (33,3%) от екзитусите, а през третата – останалите 2 (66,7%);
- Първият екзитус е настъпил на 14-ия месец;
- Едногодишната преживяемост е 100,0%, двугодишната – 98,7%, 3, 4, 5-годишната и 63-месечната – 95,9%;

➤ Максималната регистрирана преживяемост е била 63-месеца (малко над 5 години).

Таблица 4: Таблица на общата преживяемост по Каплан-Майер

Време (мес.)	Кумулативна вероятност	Брой екзитирали	Кумулативен брой екзитирали	Брой прекъснали	Брой оставащи
0	1,000	0	0	0	77
12	1,000	0	0	0	77
14	0,987	1	1	0	76
24	0,987	0	1	1	75
36	0,959	2	3	33	40
48	0,959	0	3	21	19
60	0,959	0	3	16	3
63	0,959	0	3	3	0

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху изследвания вид преживяемост. Приложените тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware показаха несигнификантна ($p > 0,05$) разлика в преживяемостта на пациентките с двата вида оперативна интервенция (табл. 5).

Таблица 5: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора вид оперативна интервенция

Вид оперативна интервенция	Брой настъпили събития	Средно време* на преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Lower Bound	Upper Bound
Минимално инвазивна хирургия	2	60,58 ^a	57,34	63,82
Отворена хирургия	1	57,02 ^a	55,13	58,92

Преживяемост, свободна от рецидив

Средното време на проследяване е $36,57 \pm 11,36$ месеца в интервала от 7 до 62, а средната преживяемост без рецидив е $54,63 \pm 1,88$ месеца при 95% ДИ от 50,94 до 58,31 месеца. Таблица 6 представлява таблица на преживяемостта, свободна от рецидив, изчислена по метода на Каплан-Майер. По-характерните заключение от нея са следните:

- Според наличните данни за 77 пациента, 13 (16,9%) са рецидивирали от изследваното раково заболяване;
- През първата година са регистрирани 3 (23,1%) от всички прогресии, през втората и третата година са рецидивирали по 4 (по 30,8%) пациентки, а през четвъртата останалите две (15,4%);
- Едногодишната преживяемост без рецидив е 96,1%, двугодишната – 90,9%, тригодишната – 85,3%, а 4-, 5-годишната и 62-месечната – 79,4%;
- Първата прогресия е регистрирана на 7-ия месец;
- Максималната регистрирана преживяемост свободна от рецидив е 62 месеца (малко над 5 години).

Таблица 6: Таблица на преживяемостта, свободна от рецидив по Каплан-Майер

Време (мес.)	Кумулативна вероятност	Брой рецидивирали	Кумулативен брой рецидивирали	Брой прекъснали	Брой оставащи
0	1,000	0	0	0	77
7	0,987	1	1	0	76
12	0,961	2	3	0	74
24	0,909	4	7	0	70
36	0,853	4	11	30	36
48	0,794	2	13	21	13
60	0,794	0	13	11	2
62	0,794	0	13	2	0

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху изследвания вид преживяемост. Приложените тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware показаха несигнификантна ($p > 0,05$) разлика в преживяемостта без прогресия на пациентките от двата вида оперативна интервенция (табл. 7).

Таблица 7: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора вид оперативна интервенция

Вид оперативна интервенция	Брой настъпили събития	Средно време* на преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Lower Bound	Upper Bound
Минимално инвазивна хирургия	5	55,62 ^a	50,43	60,80
Отворена хирургия	8	46,33 ^a	42,69	49,98

* - Еднаквите букви указват липса на сигнификантна разлика, а различните – на наличие на такава ($p < 0,05$).

2.2. ДИСКУСИЯ

При сравняването на две хирургични интервенции всички предимства, свързани с периоперативните показатели и наличието на усложнения, губят своята значимост при липса на съпоставими онкологични резултати. В реализираното от нас проучване 5-годишната OS е 95,9%. Тези резултати са сходни с резултатите, установени в многоцентрово обсервационно ретроспективно изследване на Gallotta и сътр., които описват 5-годишна OS от 92.5% (175). Повечето автори не откриват сигнификантно значима разлика между OS в групата на минимално инвазивната и отворената хирургия. Lee и кол. докладват 5-годишна обща преживяемост 91,3% в групата на лапароскопската, сравнена с 88.4% в групата на отворената хирургия ($p > 0.05$) (310). Xiong и сътр. съобщават малко по-ниска 5-годишна OS (86.7% срещу 86.8%), но също не констатира статистически значима разлика ($p = 0.874$) (606). Нашите резултати подкрепят данните от литературата и също показват несигнификантна ($p > 0,05$) разлика в преживяемостта на пациентките от двата вида оперативна интервенция (минимално инвазивна и отворена

хирургия). Ние установихме един рецидив в групата на роботизираната хирургия и четири в групата на лапароскопската. Бяха констатирани 2 смъртни случая в групата на лапароскопската и нито един в групата на роботизираната хирургия. Статистическата обработка на данните установи съвпадащи резултати с описаните в литературата, а именно липса на сигнификантно значима разлика между лапароскопската и роботизираната хирургия по отношение на онкологичните показатели. DFS е вторият онкологичен показател, който беше проучен при пациентите с ранен стадий на ОК. Той се проявява по-рано от OS, което позволява по-бързо отчитане на резултатите от проучванията и по-ефективна оценка на лечението (293). Hirose и сътр. изследват 602 пациентки с ранен стадий на овариален карцином и описват 70 рецидива на заболяването (11.6%) (239). В анализа на Lenhard и кол. този процент е 14.7% (314), а в нашия анализ той е 16,9%. В своя анализ Hirose и кол. установяват, че 41% от рецидивите са се появили през първата година, 30% през втората, 4% през третата, между третата и петата са възникнали 11%, а след 5-тата 13% от рецидивите (239). В нашето проучване резултатите са сходни, като през първата година са регистрирани 3 (23,1%) прогресии, през втората и третата година са рецидивирали по 4 (по 30,8%) пациентки, а през четвъртата останалите две (15,4%). Imterat и кол. описват 5-годишна DFS от 86% (256), сходна с описаната от Gallotta и сътр. – 84% (179). Upadhyay и кол. установяват малко по-ниска 5-годишна DFS – 73 % (567). В нашия анализ този процент е 79,4%, резултат, сходен с описания в литературата. Както е доказано и в по-голямата част от изследваните проучвания (41,180,27,175) в нашия анализ също не се установява статистически значима разлика по отношение на DFS както между групата на минимално инвазивната и отворената хирургия, така и между двата подвида на МИХ. Интерпретацията на онкологичните резултати е ключов елемент при сравнителната оценка на две хирургични методики, тъй като позволява анализ не само на непосредствените

оперативни резултати, но и на дългосрочната онкологична ефективност и безопасност на съответния хирургичен подход. Сходните резултати определят хирургичната интервенция като безопасна от онкологична гледна точка – задължително условие за масово приложение на метода. Въпреки това липсата на рандомизирани проучвания и ниската честота на овариалния карцином в ранен стадий, водещи до ограничен брой изследвания и хетерогенност в публикуваните данни, възпрепятстват категоричното утвърждаване на минимално инвазивните хирургични подходи като златен стандарт в хирургичното лечение.

3. Изследване на честотата на интраоперативната руптура на капсулата, както и факторите за възникването ѝ при пациенти с ранен овариален карцином, и определяне на значението ѝ по отношение на общата преживяемост и преживяемостта свободна от заболяване.

3.1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Разпределение на пациентите спрямо руптурата на капсулата.

От фиг. 6 може да се изведе, че преобладаващото мнозинство (81,8%) от пациентките нямат руптура на капсулата. От имащите с по-голям относителен дял (14,3%) са с интраоперативна руптура, а само 3 (3,9%) – с предоперативна.



Фигура 6: Честотно разпределение на пациентките спрямо руптурата на капсулата

Зависимост между руптурата на капсулата и BMI.

Проведеният статистически анализ установи наличие на сигнификантна зависимост между руптурата на капсулата и BMI на пациентките, изразяваща се в по-висока средна стойност на имащите интраоперативна руптура спрямо нямащите такава (табл. 8).

Таблица 8: Зависимост между руптурата на капсулата и BMI

Руптура на капсулата	BMI (kg/m ²)		
	n	$\bar{X}$	SD
Няма руптура	63	24,20 ^a	4,32
Предоперативна руптура ♦	3	23,32	4,32
Интраоперативна руптура	11	27,46 ^b	6,38

- Зависимост между големината на тумора вдясно и показателят руптура на капсулата.

Проведеният анализ на зависимостта между големината на тумора вдясно и показателите руптура на капсулата установи наличие на сигнификантна такава. При наличие на интраоперативна руптура

относителните дялове на големини 11-15 и над 15 см (които не се различават статистически помежду си) са статистически достоверно по-високи от тези на големини до 5 и 6-10 см (които също така не се различават статистически помежду си). При предоперативна руптура разликата в честотното разпределение на показателя големина на тумора вдясно е статистически нищожна;

Зависимост между вида оперативна интервенция и показателите руптурата на капсулата.

Анализът на зависимостта между вида оперативна интервенция и показателят руптура на капсулата установи, че не съществува сигнификантна разлика (табл. 9).

Таблица 9: Анализ на зависимостта между вида оперативна интервенция и показателят руптура на капсулата

Показател	Вид оперативна интервенция				P
	Минимално инвазивна		Отворена хирургия		
	хирургия				
	n	%	n	%	
Руптура на капсулата					0,233
Няма	29	90,6	34	75,6	
Предоперативна руптура	0	0,0	3	6,7	
Интраоперативна руптура	3	9,4	8	17,8	

Зависимост между вида МИХ и показателите руптурата на капсулата и адхезии.

Статистически достоверна зависимост между вида минимално инвазивна хирургия и показателят руптура на капсулата не бе установена (табл. 10).

Таблица 10: Анализ на зависимостта между вида минимално инвазивна хирургия и показателите руптура на капсулата и наличието на адхезии

Показател	Вид минимално инвазивна хирургия				P
	Лапароскопска		Роботизирана		
	n	%	n	%	
Руптура на капсулата					1,000
Няма	19	90,5	10	90,9	
Предоперативна руптура	0	0,0	0	0,0	
Интраоперативна руптура	2	9,5	1	9,1	

Зависимост между руптурата на капсулата и наличието на адхезии.

Анализът на зависимостта между наличието на адхезии и руптура на капсулата установи, че съществува сигнификантна такава, която се изразява при нямащите адхезии – значимо по-голям относителен дял на липса на руптура на капсулата спрямо имащите пред- и интраоперативна такава, чиито относителни дялове не се различават статистически помежду си. При адхезии към дебелото черво и перитонеума на *savum Douglasi* се наблюдава сигнификантно по-високи проценти на двата вида руптури (неразличаващи се помежду си) спрямо липсата на руптура. При множество сраствания се установява значимо по-голям относителен дял на интраоперативна руптура спрямо липсата на руптура, но не и спрямо предоперативната руптура, чийто относителен дял не се различава статистически от тези на останалите категории на показателя (табл.11)

Таблица 11: Анализ на зависимостта между наличието на адхезии и руптура на капсулата ($p < 0,001$)

Наличие на адхезии	на Чес-тота	Руптура на капсулата			Общо
		Няма	Предоперативна	Интраоперативна	
Няма	n	57	1	1	59
	%	90,5 ^a	33,3 ^b	9,1 ^b	76,6
Към дебелото черво	n	0	1	4	5
	%	0,0 ^a	33,3 ^b	36,4 ^b	6,5
Към матката	n	2	0	0	2
	%	3,2 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	2,6
Към контралатералния яйчник	n	1	0	0	1
	%	1,6 ^a	0,0 ^a	0,0 ^a	1,3
Fossa ovarica	n	3	0	1	4
	%	4,8 ^a	0,0 ^a	9,1 ^a	5,2
Към перитонеума на савум Douglasi	n	0	1	3	4
	%	0,0 ^a	33,3 ^b	27,3 ^b	5,2
Повече от едно от изброените	n	0	0	2	2
	%	0,0 ^a	0,0 ^{ac}	18,2 ^{bc}	2,6
Общо	n	63	3	11	77
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

* - Еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

Значение на руптурата на капсулата по отношение на общата преживяемост.

Резултатите от табл. 12 показват, че изследваното събитие е настъпило само при нямащите руптура, поради което средна преживяемост и 95% ДИ са изчислени само за тези пациентки.

Таблица 12: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора руптура на капсулата

Руптура на капсулата	Брой на настъпили събития	Средно време* на преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Lower Bound	Upper Bound
Няма	3	61,05	58,87	63,23
Предоперативна	0	-	-	-
Интраоперативна	0	-	-	-

Значение на руптурата на капсулата по отношение на преживяемостта свободна от заболяване.

Резултатите от табл. 13 показват, че изследваното събитие не е настъпило само при предоперативна руптура, но разликата между преживяемостта свободна от прогресия на останалите две категории е статистически нищожна.

Таблица 13: Средна преживяемост без прогресия и 95% доверителен интервал според фактора руптура на капсулата

Руптура на капсулата	Брой на настъпили събития	Средно време* на преживяемост без прогресия (месеци)	95% доверителен интервал	
			Lower Bound	Upper Bound
Няма	10	54,91 ^a	50,85	58,97
Предоперативна	0	-	-	-
Интраоперативна	3	42,92 ^a	34,87	50,97

3.2. ДИСКУСИЯ

Интраоперативната руптура на капсулата на тумора е един от основните доводи против приложението на минимално инвазивната хирургия при пациенти със суспектни аднексиални формации. Данните в литературата са противоречиви по отношение на това, кои фактори повишават риска от нарушаване целостта на капсулата и оттам водят до завишаване на стадия. Това ни мотивира да анализираме този показател подробно и да сравним получените данни с описаните в литературата. Най-общо руптурата на капсулата се дели на спонтанна, възникнала преди хирургичната интервенция, и на интраоперативна руптура, дължаща се на манипулирането на тумора по време на операцията. Dioun и кол. съобщават честота на руптура на капсулата на тумора 33.7% (118). В проучването на Bakkum-Gamez и сътр. този дял е 38% (24), а в това на Matsuo и сътр. – 22.5% (354). Резултатите от нашия анализ се доближават до описаните, като общата честота на руптура на капсулата е 18,2% – при 14,3% е настъпила интраоперативно, а само при 3 пациента (3,9%) – предоперативно. Според Ghirardi и сътр. по-високият индекс на телесна маса увеличава честотата на интраоперативно нарушаване целостта на тумора ($p = 0,032$) (191). Нашият анализ също потвърждава тези резултати, като открива сигнификатна зависимост ($p < 0,05$), изразяваща се в по-висока средна стойност на имащите интраоперативна руптура спрямо нямащите такава. Ние не открихме други обсервационни кохортни проучвания, проучвания случай-контрола или метаанализи, които специално да изследват затлъстяването или ИТМ като рисков фактор за руптура на капсулата по време на хирургична резекция. В своето обсервационно ретроспективно изследване Ghirardi и кол. установяват, че големият диаметър на малигнената формация ($p < .001$) и срастванията към перитонеума на fossa ovarica ($p = .007$) са независимо свързани с интраоперативната руптура на капсулата (191). В проведеното от

нас проучване също беше установена зависимост между големината на тумора и показателя руптура на капсулата ($p=0,023$). При наличие на интраоперативна руптура относителните дялове на големина на тумора между 11 и 15 см и над 15 см (които не се различават статистически помежду си) са статистически достоверно по-високи от тези при големина на тумора до 5 см и между 6 и 10 см (които също така не се различават статистически помежду си). Много проучвания сравняват честотата на ятрогенно нарушаване на целостта на тумора при пациенти, оперирани посредством минимални инвазивна и отворена хирургия, но данните са противоречиви. В нашето проучване анализът на зависимостта между вида оперативна интервенция (минимално инвазивна или отворена хирургия) и показателя руптура на капсулата установи, че не съществува сигнификантна разлика между двете групи ($p=0,233$). Gal и кол. описват по-висока честота на руптура на капсулата в групата пациенти, оперирани посредством МИХ, сравнена с тези, оперирани чрез ОХ, когато е извършена кистектомия, но не откриват такава разлика между двете групи, когато хирургичната интервенция е била аднексектомия (171). Нашите резултати се различават от получените в проучването на Rap и сътр., които демонстрират по-висока честота на интраоперативна руптура на капсулата при пациенти с ранен стадий на ОК, оперирани посредством ЛХ, сравнени с ОХ ($p=0.002$) (463), но съвпадат с описаните от Heras кол., които също не откриват зависимост между вида на операцията и руптурата на капсулата (237). Връзката между руптурата на капсулата и наличието на адхезии е изследвана в няколко проучвания, повечето от които демонстрират зависимост между двата показателя. В проведеното от нас проучване анализът на зависимостта между наличието на адхезии и руптура на капсулата установи, че при наличието на адхезии, сигнификантно по-често настъпва руптура на капсулата. Също така при сраствания към дебелото черво и перитонеума на *savum Douglasi* в статистически значим по-висок процент се наблюдават и

двата вида руптури – предоперативна и интраоперативна. В проучването на Ghirardi и кол. авторите заявяват, че фактори като по-голям диаметър на тумора ($p < .001$), по-висок ИТМ ($p = .032$), определени ултразвукови характеристики ($p = .029$), сраствания към дебелото черво (14% срещу 2.0%; $p = .003$), матката (44% срещу 6.9%; $p < .001$), контралатералния яйчник (8.0% срещу 0%; $p = .004$), fossa ovarica (64% срещу 14.9%; $p < .001$), перитонеума на Дъгласовото пространство (32% срещу 4.0%; $p < .001$) увеличават честотата на руптура на тумора. След провеждането на мултивариантния анализ се установява, че големият диаметър на тумора ($p < .001$) и срастванията към перитонеума на fossa ovarica ($p = .007$) са независимо свързани с интраоперативната руптура на капсулата и са включени в скорова система (191).

Значение на руптурата на капсулата по отношение на онкологичните резултати.

Някои автори подкрепят твърдението, че руптурата на капсулата влошава онкологичните резултати при пациентите (428, 576, 521, 490, 377). В проведеното от нас проучване изводи по отношение на OS не биха могли да бъдат направени, т.к. екзитус е настъпил само при 3 от пациентките с ранен ОК, като и при трите не е наблюдавана руптура на капсулата. Данните за DFS показват, че прогресия на заболяването е установена при общо 13 пациентки – 3 с интраоперативна руптура на капсулата и 10 с интактна капсула на тумора. Обработката на резултатите доказва, че разликата между преживяемостта, свободна от прогресия при тези две категории, е статистически нищожна. Въпреки малкия брой случаи, тези данни са подкрепени и от други проучвания, които не успяват да докажат зависимост между руптурата на капсулата и OS и DFS и авторите считат, че този фактор няма толкова голяма прогностична стойност (24,466, 508, 204). Влошаването на прогнозата в случаите, в които е възникнала руптура на

капсулата се обяснява по два механизма. Първото обяснение е, че руптурата може да доведе до интраоперативно разпространение на жизнеспособни туморни клетки по време на операцията. Второ, че съществува окултна инвазия на тумора по повърхността капсулата, която предразполага към руптура на това място интраоперативно, като се счита, че това място трудно би могло да се отдиференцира при патоанатомичната оценка при вече налична нарушена цялост на капсулата (24).

4. Определяне на ролята на диагностичната лапароскопия като метод за оценка на резектабилността на тумора при пациенти с авансирал рак на яйчника.

4.1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

За да определим ролята на диагностичната лапароскопия като метод за оценка на резектабилността на тумора ние сравнихме резидуалният тумор след проведена първична циторедуктивна хирургия с резидуалния тумор след диагностична лапароскопия с последваща първична циторедуктивна хирургия. Бяха анализирани вероятните фактори, оказващи влияние върху общата преживяемост. Бяха тествани показателите общ белтък, албумин и резидуален тумор. Сигнификантна прагова стойност се установява само за албумина. За нея критериите за валидизация имат:

- Удовлетворителна чувствителност (63%), слаби специфичност, положителна предиктивна стойност и прецизност (съответно 57, 41 и 59%); добра отрицателна предиктивна стойност (76%) (табл.14).

Приложените тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware показаха сигнификантна ($p=0,004$) по-ниска преживяемост (с около 4 месеца) на пациентките с албумин $\leq 37,75$ спрямо тази на имащите по-високи стойности .

Таблица 14: Прагова величина на албумина за определяне прагова стойност при отграничаването на починалите от карцином на яйчника и останалите живи в края на проследяването и стойности на критериите за валидизация на скрининг тестове

Показател	Прагова величина	Чувствителност	Специфичност	Положителна предиктивна стойност	Отрицателна предиктивна стойност	% верни отговори
Албумин g/L	$\leq 34,75$	63	57	41	76	59

Приложените тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware показаха сигнификантна ($p < 0,001$) по-висока преживяемост на пациентките без резидуален тумор с около 36 месеца спрямо имащите тумори с размер под 1 см и с около 39 месеца спрямо имащите ≥ 1 см. Статистически значима разлика в преживяемостта на имащите резидуални тумори от двата размера не се установява (табл. 15).

Таблица 15: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора резидуален тумор

Резидуален тумор	Брой настъпили събития	Средно време* на преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Lower Bound	Upper Bound
Няма	22	64,81 ^a	62,00	67,62
Под 1 см	24	28,95 ^b	24,50	33,40
≥ 1 см	21	25,41 ^b	20,69	30,13

* - Еднаквите букви указват за липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ($p < 0,05$).

Проведеният статистически анализ установи наличие на сигнификантна зависимост между резидуалния тумор и прогресията на заболяването. Липсата на резидуален тумор се характеризира със статистически значимо по-висок относителен дял на липса на прогресия, докато неговото наличие – със статистически достоверно по-висок процент на клинична прогресия (табл. 16).

Таблица 16: Анализ на зависимостта между резидуалния тумор и появата на прогресия ($p < 0,001$)

Резидуален тумор	Честота	Възникване на рецидив		Общо
		Не	Да	
Няма	n	96	72	168
	%	98,0	52,9	71,8
Има под 1 см.	n	1	34	35
	%	1,0	25,0	15,0
Има ≥ 1 см.	n	1	30	31
	%	1,0	22,1	13,2
Общо	n	98	136	234
	%	100,0	100,0	100,0

Няма статистически достоверна зависимост между операциите тотална хистеректомия с аднексите или диагностична лапароскопия с последваща лапаротомия и показателите възраст, общ белтък, албумин, болничен престой при операцията и оперативно време, динамика на хемоглобин и хематокрит пред- и следоперативно при пациентки в III и IV стадий по FIGO. Проведеният анализ на зависимостта между пациентки в III и IV стадий по FIGO, при които операцията е тотална хистеректомия с

аднексите или диагностична лапароскопия с последваща лапаротомия, и показателите кръвопреливане, резидуален тумор и локализации установи, че съществува статистически достоверна такава единствено с резидуалния тумор (табл. 17). Зависимостта се изразява в значимо по-висок относителен дял на операцията диагностична лапароскопия с последваща лапаротомия при нямащите резидуален тумор и в по-голям процент на операцията тотална хистеректомия с аднексите при размер на резидуалния тумор ≥ 1 см.

Таблица 17: Анализ на зависимостта между пациенти в III-ти и IV-ти стадий по FIGO, при които операцията е тотална хистеректомия с аднексите или диагностична лапароскопия с последваща лапаротомия, и показателите кръвопреливане, резидуален тумор и локализации

Показател	Вид операция				с Р
	Тотална хистеректомия с аднексите		Диагностична лапароскопия с последваща лапаротомия		
	n	%	n	%	
Резидуален тумор					0,032
Няма	25	43,1	21	72,4	0,010
Под 1см	13	22,4	4	13,8	0,343
≥ 1 см	20	34,5	4	13,8	0,043

4.2. ДИСКУСИЯ

Провеждани се редица проучвания (81,585,50,538), които изследват различни диагностични методи, за определяне степента на карциноматоза и предсказване вероятността за постигане на R0 резекция при провеждане на

ПЦХ. Към настоящия момент все повече доминира мнението, че лапароскопската оценка на разпространението на болестта, комбинирано с предоперативен скенер, има най-висока специфичност в идентифицирането на пациентите, при които ще се постигнат субоптимални циторедуктивни резултати. Поради тази причина ние си поставихме за цел да сравним постигнатия тип резекция при пациенти, при които първичната циторедуктивна хирургия е предшествана от диагностична лапароскопия, с такива, при които директно е преминало към радикално оперативно лечение. При пациентите с овариален карцином резидуалният тумор след операцията е най-важният прогностичен фактор. С появата на нов терапевтичен подход (неoadювантна химиотерапия с последваща интервална хирургия) след публикуването на резултатите от двете рандомизирани проучвания – EORTC и CHORUS (575), откриването на надежден метод за определяне вероятността за постигане на R0 резекция придоби изключително значение. За да потвърдим значимостта на резидуалния тумор след проведено хирургично лечение (ПЦХ или ИЦХ), ние анализирахме вероятните фактори, оказващи влияние върху OS и PFS. Първо се изследваха количествени признаци по отношение на OS и сигнификантна прагова стойност се откри само за албумина. Da и кол. също установяват, че ниският албумин при поставяне на диагнозата е статистически значим независим предиктор за по-лоша OS, дори след премахването от анализа на фактори като тип постигната циторедукция, стадий и степен на диференциация на тумора (HR ~1,38, 95% CI 1,01-1,89) (107). В своя анализ Asher и сътр. стигат до извода, че пациенти с много нисък албумин (<25 g/L) имат средна преживяемост ~4,8 месеца спрямо ~43,2 месеца за тези с албумин >35 g/L. Проведените от нас статистически изследвания показаха сигнификантно ($p < 0,001$) по-висока OS при пациентките без резидуален тумор, с около 36 месеца, спрямо имащите тумори с размер под 1 см и с около 39 месеца спрямо имащите ≥ 1 см. Статистически значима разлика в преживяемостта

на имащите резидуални тумори от двата размера не бе установена. По отношение на PFS данните показаха сигнификантна ($p < 0,001$) по-висока PFS при пациентките без резидуален тумор (с около 33 месеца спрямо имащите тумори с размер под 1 см и с около 36 месеца спрямо имащите резидуален тумор ≥ 1 см). Тази зависимост е доказана от много проучвания. В своя анализ Winter и кол. показват, че пациентите с ОК в IV стадий и микроскопски резидуален тумор имат най-добра OS (средна OS ~64 месеца), сравнени с тези с остатъчен тумор между 0,1-5,0 см (средна OS ~30 месеца), при които също се наблюдава по-висока средна OS от тези с резидуален тумор > 5 см (средна OS ~19 месеца) (601). Като следващ етап от анализа сравнихме OS, PFS и резидуалния тумор при пациентите, при които е извършена диагностична лапароскопия, преценени са като операбилни и е последвала лапаротомия (29 пациента) с тази, при които директно е преминато към отворена хирургия (58 пациента). Целта на анализа е косвено да се докаже, че посредством лапароскопията и предвиждането на резидуален тумор след операцията се постигат по-добри онкологични резултати. Приложените статистически анализи показаха несигнификантна ($p > 0,05$) разлика между преживяемостта на пациентките от двата вида операция, но установиха сигнификантно ($p < 0,05$) по-висока PFS на пациентките, при които операцията е започнала посредством диагностична лапароскопия (с около 10 месеца) спрямо тези, при които директно е преминато към циторедуктивна хирургия. Статистически достоверна разлика между групите бе установена и за наличието и големината на резидуалния тумор, изразяваща се в значимо по-висок относителен дял на диагностична лапароскопия с последваща лапаротомия при нямащите резидуален тумор след операцията и в по-голям процент на директно извършена ПЦХ при размер на резидуалния тумор ≥ 1 см. По отношение на резидуалния тумор нашите данни съвпадат с получените от Rutten и кол., които също установяват по-висока честота на резидуален тумор над 1 см в

групата без предварителна лапароскопска оценка. (487). В проучването на Durdağ и сътр. от 93 пациенти, при които е направена предоперативна лапароскопска оценка, при 77 е последвала първична циторедуктивна хирургия. Пълната циторедукция е наблюдавана в 75,3% от случаите, а оптималната е постигната при 100% от пациентите. Авторите съобщават, че при използване на диагностичната лапароскопия като предиктивен метод, при нито един пациент не са постигнати субоптимални циторедуктивни резултати (123). Получените от нас данни потвърждават, че диагностичната лапароскопия е метод, който подпомага избора на терапевтичен подход, значително редуцира субоптималните циторедуктивни резултати, което пък от своя страна води до подобрени онкологични резултати в групата пациенти, при които е избрана ПЦХ като терапевтичен подход.

5. Сравняване на периоперативните и онкологичните резултати при пациенти с проведена първична циторедуктивна хирургия и интервална циторедуктивна хирургия, както и анализ на наличието и големината на резидуалния тумор.

5.1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от табл. 18 показват, че съществува статистически достоверна зависимост между вида циторедуктивна хирургия (първична или интервална) и показателите възраст, общ белтък, албумин, болничен престой и оперативно време, изразяваща се в:

- Статистически значимо по-високи средни стойности на общ белтък и албумин при пациентите с интервална хирургия;
- Сигнификантно по-големи средни стойности на болничен престой и оперативно време при пациентките с проведена първична хирургия;
- Разликата между двете изследвани групи по средните стойности на възрастта и динамиката на хемоглобин и хематокрит пред- и следоперативно е статистически нищожна.

Таблица 18: Анализ на зависимостта между типа циторедуктивна хирургия и показателите възраст, общ белтък, албумин, болничен престой при операцията и оперативно време при операцията, динамика на хемоглобина и хематокрита предоперативно и следоперативно

Показател		Вид циторедуктивна хирургия						
		ПЦХ			ИЦХ			P
		n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Възраст (години)		87	59,61	11,34	60	57,55	9,73	0,264
Общ белтък (gL)		87	57,42	9,47	60	64,69	8,52	<0,001
Албумин (gL)		87	31,46	6,07	60	35,47	5,59	<0,001
Болничен престой	при операцията (месеци)	87	9,05	3,27	60	6,65	1,91	<0,001
Оперативно време	при операцията (минути)	87	222,64	71,62	60	122,33	47,63	<0,001
Динамика на Hb		87	-9,08	14,28	60	-5,10	13,91	0,176
Динамика на Hct		87	-0,02	0,05	60	-0,02	0,03	0,714

Анализът на зависимостта между типа циторедуктивна хирургия и показателите резидуален тумор и локализации, хистологичен вариант на тумора, грейдинг, стадий по FIGO установи наличие на статистически значима такава само с резидуалния тумор и неговите локализации, изразяваща се в (табл. 19):

- Значимо по-голям относителен дял на първична циторедуктивна хирургия при наличие на резидуален тумор с големина ≥ 1 см;
- Сигнификантно по-голям процент на първична циторедуктивна хирургия при резидуален тумор, локализиран по перитонеума на

savum Douglasi, предната стена на ректума и резидуални тумори с множествена локализация.

Анализът на зависимостта между типа циторедуктивна хирургия и показателите усложнения (интраоперативни и ранни следоперативни) и кръвопреливане установи наличие на статистически значима такава единствено с кръвопреливането, което е със сигнификантно по-висок относителен дял при първичната хирургия ($p=0,009$).

Таблица 19: Анализ на зависимостта между типа циторедуктивна хирургия и показателят резидуален тумор

Показател	Циторедуктивна хирургия				P
	ПЦХ		ИЦХ		
	n	%	n	%	
Резидуален тумор					0,013
Няма	46	52,9	39	65,0	0,146
Под 1см	17	19,5	16	26,7	0,305
≥ 1 см	24	27,6	5	8,3	0,004

Средна и OS според типа циторедуктивна хирургия (първична или интервална) на пациентки в III и IV стадий по FIGO.

Приложените тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware оцениха като несигнификантна разликата ($p>0,05$) в преживяемостта на пациентките от разглежданите групи с първична и интервална хирургия (табл. 20).

Таблица 20: Средна преживяемост и 95% доверителен според типа циторедуктивна хирургия

Тип циторедуктивна хирургия	Брой настъпили събития	Средно време* на преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Lower Bound	Upper Bound
ПЦХ	34	43,77 ^a	39,22	48,32

ИЦХ	25	48,42 ^a	41,60	55,23
-----	----	--------------------	-------	-------

PFS според типа циторедуктивна хирургия (първична или интервална) на пациентки в III и IV стадий по FIGO.

Приложените тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware показаха несигнификантно различие ($p>0,05$) в PFS на пациентките от разглежданите групи (табл. 21).

Таблица 21: Средна преживяемост, свободна от рецидив, и 95% доверителен интервал според фактора тип циторедуктивна хирургия

Вид циторедуктивна хирургия	Брой настъпили събития	Средно време* на преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Lower Bound	Upper Bound
ПЦХ	65	22,97 ^a	19,46	26,48
ИЦХ	49	26,73 ^a	21,34	32,12

5.2 ДИСКУСИЯ

Въпреки напредъка на системната терапия при пациентите с ОК, циторедуктивната хирургия остава основният метод на лечение с главна цел постигане на пълна макроскопска резекция на тумора. В зависимост от времето на извършване на операцията във връзка с химиотерапията, дебълкинг хирургията може да бъде класифицирана като първична или интервална циторедуктивна хирургия. Проведените анализи по отношение на оперативното време при двете групи пациенти показва средно хирургично време в групата на ПЦХ 222,64 минути, сравнено със средно оперативно време от 122,33 при пациентите с проведена ИЦХ – резултати, демонстриращи статистически значимо по-дълга продължителност на операцията в групата на ПЦХ ($p<0,001$). Подобни данни установяват Markauskas и кол. в тяхното проучване, което представя средно хирургично време от 210 минути в групата на ПЦХ и 150 минути при ИЦХ $p<0,001$ (350).

Ние установихме и сигнификантно по-кратък болничен престой в групата на ИЦХ – 6,65 дни, сравнен с болничния престой при ПЦХ, който е 9,05 дни ($p < 0,001$). Ahmad и кол. описват сходна тенденция със среден болничен престой в групата с ПЦХ от 8,11 дни (SD 2,05), а в групата на ИЦХ 7,69 дни (SD 10,75)(6). За измерване на интраоперативната кръвозагуба ние изследвахме динамиката на хемоглобина и хематокрита пред- и следоперативно и установихме, че в двете изследвани групи тя е статистически нищожна. Тези резултати се различават от установените в голяма част от проучванията (350,625,195), които сочат по-голяма кръвозагуба в групата на първичната хирургия. В подкрепа на получените от нас данни е метаанализът на три изследвания (Fagotti 2016; Kehoe 2015; Vergote 2010), оценяващи 1264 участници, описващ незначителна или никаква разлика в риска от кръвоизлив при ПЦХ или ИЦХ (RR = 0,93, 95% CI 0,50 до 1,74; $I^2 = 69\%$; доказателства с ниска сигурност). Друга интересна и статистически значима зависимост, установена в нашия анализ, са високите средни стойности на общ белтък и албумин при пациентите с извършена ИЦХ ($p < 0,001$), сравнени с тези при извършена ПЦХ. В унисон с получените от нас резултати са и установените от Ghirardi и кол., които съобщават за подобрене в клиничните показатели при пациентите след проведени 3-4 цикъла на НАХ: повишаване на честотата на ECOG = 0 (53,3% срещу 81,8%; $p < 0,001$) и средните серумни нива на албумин (3,0 g/dl срещу 4,0 g/dl; $p < 0,001$)(193). Най-важните показатели, които са и главна крайна цел на повечето проучвания, сравняваща ПЦХ с ИЦХ, са PFS и OS. Въпреки че съществуват вариации в резултатите, в по-голямата част от изследванията не се открива статистически достоверна разлика между двете групи. Vergote и сътр. доказват OS 29 месеца при пациентките, подложени на ПЦХ, в сравнение с 30 месеца при пациентките, лекувани с НАХ и последваща ИЦХ. В анализа на Onda и кол. описаната OS е 49.0 месеца в групата на ПЦХ и 44.3 месеца в групата на ИЦХ (412), а в научното

изследване на Fagotti и сътр. - 41 месеца сравнени с 43. Нашият анализ показва сходни резултати – средна OS 43,77 месеца в групата на ПЦХ и 48,42 в групата на ИЦХ, като по показателя средна PFS се наблюдават малко по-добри показатели – 22,97 месеца в групата на ПЦХ и 26,73 месеца при ИЦХ. При интерпретацията на наличната информация следва да се вземе предвид и последното публикувано рандомизирано клинично проучване на Mahner и сътр., които също не откриват разлика относно средната OS (54.3 месеца, сравнени с 48.3), но описват статистически достоверна такава за индикатора средна PFS (342). На този етап може със сигурност да се твърди единствено, че ИЦХ е възможна алтернатива на ПЦХ в случаите, при които постигането на R0 резекция по време на ПЦХ е невъзможно. Във всички останали случаи метод на избор и златен стандарт остава ПЦХ, като основната хирургична цел е липса на макроскопски видим остатъчен тумор.

6. Сравнителен анализ на периоперативните показатели: оперативно време, болничен престой, кръвозагуба и постоперативни усложнения при пациентки, на които е извършена минимално инвазивна интервална хирургия и отворена интервална хирургия.

6.1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Анализът на зависимостта между вида интервална хирургия и показателите възраст, общ белтък, албумин, болничен престой при операцията, оперативно време при операцията и динамика на хемоглобин и хематокрит пред- и следоперативно показва (табл. 22):

- Статистически значимо по-високи средни стойности на болничен престой и оперативно време при имащите отворена интервална хирургия;
- Разликата между двете изследвани групи по средните стойности на останалите показатели е статистически нищожна

Таблица 22: Анализ на зависимостта между вида интервална хирургия и показателите възраст, общ белтък, албумин, болничен престой при операцията, и оперативно време при операцията, динамика на хемоглобин и хематокрит пред- и следоперативно

Показател	Вид интервална хирургия						P
	Минимално инвазивна			Отворена			
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Възраст (години)	30	57,30	9,09	30	57,80	10,47	0,778
BMI (kg/m ²)	30	25,62	7,02	30	23,24	4,33	0,132
Общ белтък (g/L)	30	64,40	9,38	30	64,99	7,72	0,793
Албумин (g/L)	30	35,58	6,65	30	35,36	4,38	0,880
Болничен престой при операцията (дни)	30	5,27	0,58	30	8,03	1,77	<0,001
Оперативно време при операцията (минути)	30	96,50	31,24	30	148,17	47,53	<0,001
Динамика на Hb	30	6,10	7,89	30	4,10	18,15	0,859
Динамика на Hct	30	0,02	0,03	30	0,02	0,04	0,698

6.2. ДИСКУСИЯ

Въвеждането на неoadювантната химиотерапия, водещо до редуциране на туморното разпространение преди операцията, направи възможно приложението на минимално инвазивната хирургия в лечението на авансирания овариален карцином. За да се подобрят периперативните показатели и оттам да се скъси интервалът до започване на адювантната химиотерапия, през последните няколко десетилетия много проучвания разглеждат постижимостта и безопасността на минимално инвазивната интервална хирургия при селектирани пациенти (342). Все още няма ясни

критерии, които да определят пациентите подходящи за МИХ. Наличните данни в литературата показват, че минимално инвазивната ИЦХ може да бъде приложена не само при пациенти с пълен, но и при такива с частичен отговор към проведената терапия (150). От получените в нашето проучване резултати е видно, че средният болничен престой при пациентите, оперирани посредством МИХ, е 5,27 дни, а при тези лекувани чрез ОХ, е 8,03 дни – разлика, която е статистически значима ($p < 0,001$). В метаанализа на Holzen и кол., включващ 14 проучвания с повече от 16,000 пациенти също е описано по-кратко оперативно време в групата на МИХ (3 дни, сравнени с 5 дни; SMD -0.79 , 95% CI $[-1.06, -0.52]$, $p \leq 0.001$) (584). Статистическата обработка на нашите данни установи, че средното оперативно време при пациентите, оперирани посредством МИХ, е 96,50 минути, а при пациентите, оперирани чрез ОХ, е 148,17 минути – резултати, които демонстрират статистическа значимост ($p < 0,001$). В ретроспективното кохортно проучване на Brown и кол. авторите описват по-дълго оперативно време в групата на МИХ, сравнено с групата на ОХ (171 сравнени с 150 минути, $p = .007$) (57). Van Trappen и кол. също установяват, че средното оперативно време е значително по-високо при пациентите, оперирани посредством РХ, сравнено с пациентите, оперирани посредством ОХ (159 минути срещу 105 минути, $p = .0004$) (572). Въпреки че установихме два пъти по-висока честота на кръвопреливанията в групата на ОХ, тези резултати не достигнаха статистическа значимост ($p = 0,299$). Такава не бе установена и по отношение на динамиката в стойностите на предоперативния и следоперативния хемоглобин ($p = 0,859$) и хематокрит ($p = 0,698$). Тези резултати се различават от описаните от Brown и кол., които откриват статистически значима по-ниска честота на хемотрансфузиите ($p = 0,006$) в групата на МИХ (2% или 1/53), сравнено с ОХ (17% или 18/104). Авторите също така установяват значително по-малка кръвозагуба в групата на МИХ (156 мл спрямо 278 мл, $p < 0,001$)(57).

7. Проучване на общата преживяемост и преживяемостта свободна от заболяване при пациенти с интервална циторедуктивна хирургия, посредством сравнение на оперираните чрез минимално инвазивна хирургия с тези, оперирани чрез отворена хирургия

7.1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

Проведеният анализ на зависимостта между вида на интервалната хирургия и показателите резидуален тумор и локализации на резидуалния тумор не откри статистически значима разлика.

Средна и обща преживяемост на пациенти според вида на интервалната хирургия

Приложените тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware показаха несигнификантна разлика ($p > 0,05$) в преживяемостта на пациентките с двата вида интервална хирургия (табл. 23).

Таблица 23: Средна преживяемост и 95% доверителен интервал според фактора вид на интервалната хирургия

Вид на интервалната хирургия	Брой на настъпили събития	Средно време* на преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Lower Bound	Upper Bound
Минимално инвазивна	12	49,08 ^a	39,45	58,71
Отворена	13	40,72 ^a	34,64	46,80

* - Еднаквите букви указват за липса на сигнификантна разлика, а различните за наличие на такава ($p < 0,05$).

PFS според вида на ИЦХ

Приложените тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware показаха несигнификантно различие ($p > 0,05$) в PFS на пациентките от двата вида ИЦХ (табл. 24).

Таблица 24: Средна преживяемост свободна от прогресия и 95% доверителен интервал според фактора вида на интервалната хирургия

Вид на интервалната хирургия	Брой на настъпили събития	Средно време* на преживяемост (месеци)	95% доверителен интервал	
			Lower Bound	Upper Bound
Минимално инвазивна	22	29,41 ^a	20,51	38,32
Отворена	27	22,53 ^a	18,08	26,98

* - Еднакви букви указват за липса на сигнификантна разлика, а различните за наличие на такава ($p < 0,05$).

7.2. ДИСКУСИЯ

Един от най-важните прогностични фактори по отношение на преживяемостта на пациентите с ОК е циторедуктивният статус. Поради тази причина той е разглеждан в почти всички изследователски разработки, сравняващи онкологичните резултати при пациенти, оперирани посредством минимално инвазивна или отворена ИЦХ. В нашето проучване не беше открита статистически значима разлика във вида постигната циторедукция (пълна, оптимална и субоптимална), както и в локализацията на резидуалния тумор между двете групи изследвани пациенти. Голяма част от литературните данни също подкрепя тези резултати. В метаанализа на Zeng и кол. авторите доказват, че честотата на постиганата пълна циторедукция в групата на ОХ не е статистически по-висока в сравнение с контролната група ($RR = 1,07$; $95\% \text{ CI} = 0,93 \text{ до } 1,23$; хетерогенност: $P = 0,098$, $I^2 = 52,3\%$), както и че няма значими разлики в честотата на оптималната циторедукция между двете групи пациенти ($RR = 1,08$; $95\% \text{ CI} = 0,91 \text{ до } 1,28$; хетерогенност: $P = 0,330$, $I^2 = 12,6\%$) (620).

Статистическата обработка на данните показва несигнификантна разлика ($p>0,05$) в преживяемостта на пациентките с двата вида интервална хирургия, като средната преживяемост в групата на МИХ е 49,08 месеца, а в групата на ОХ – 40,72 месеца. Jorgensen и кол. докладват сходна на представената в нашия анализ средна OS - 46.7 месеца в групата на МИХ и 41 в групата на ОХ [HR 0.86 (95%CI 0.79-0.94)], като същевременно доказват, че вероятността за петгодишна преживяемост е по-висока при МИХ в сравнение с лапаротомия (38,3% срещу 34,8%, $p < 0,01$) (584). Получените в нашето проучване резултати показаха несигнификантно различие ($p>0,05$) и в PFS на пациентките от двата вида интервална хирургия, като средната PFS в групата на МИХ е 29,41 месеца, а тази в групата на отворената ИЦХ – 22,53 месеца. Alletti и сътр. също установяват, че въпреки че при пациентите с извършена минимално инвазивна ИЦХ има значително по-дълъг период, свободен от прогресия, сравнено с пациентите, оперирани посредством ОХ, тази разлика не е сигнификантна в мултивариабилния анализ (217). От казаното дотук следва да обобщим, че едни от най-важните и все още неизяснени въпроси, свързани с минимално инвазивната ИЦХ, са индикациите, по които да изберем МИХ като метод за лечение при тези пациенти. Conte и кол. създават номограма за прогнозиране на успеваемостта на минимално инвазивната ИЦХ при пациенти с АОК. След изследване на множество фактори, авторите считат, че нормализирането на СА125, хирург с голям опит в областта на циторедуктивната хирургия при ОК, липсата на оментален „кейк“ и засягането на два или по-малко перитонеални участъка са предиктори за възможността за извършване на минимално инвазивна ИЦХ (99). Предвид ориентировъчната роля на туморния маркер и предоперативния скенер много често окончателно решение за избора на хирургичен подход се взема по време на лапароскопския оглед на коремната кухина. Взимайки под внимание получените в нашия анализ по-добри периоперативни и сходните

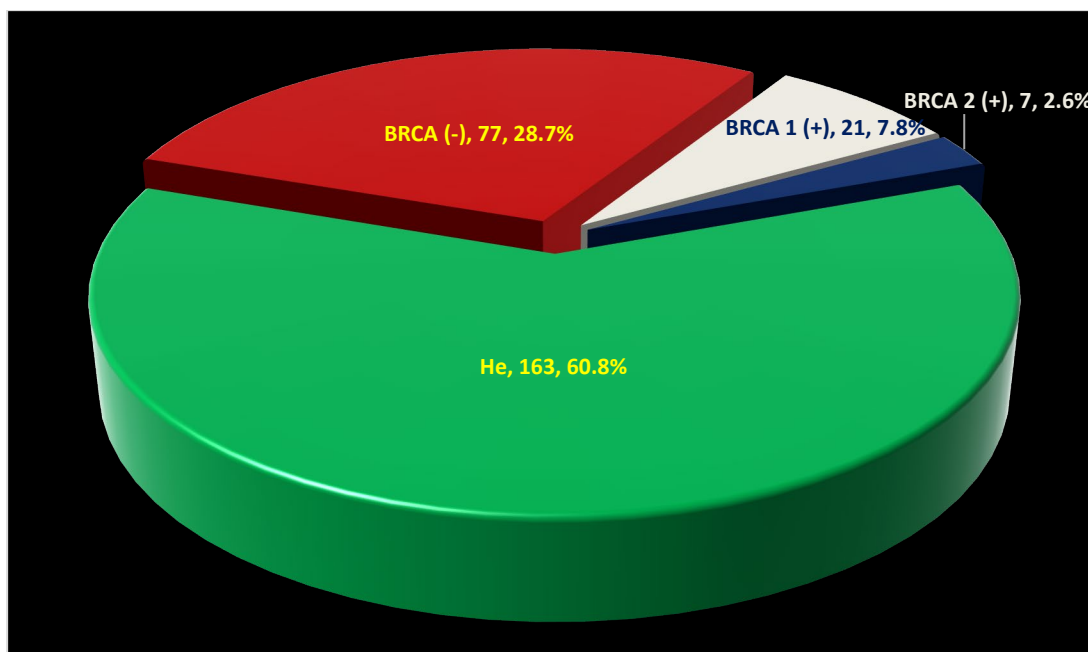
онкологични резултати, ние считаме, че при липса на повишен риск от хирургична или от онкологична гледна точка, всички пациенти, при което е възможно постигане на оптимални циторедуктивни резултати при използване на минимално инвазивен хирургичен подход, трябва да бъдат оперирани посредством ендоскопска хирургия.

8. Установяване на честотата на носителство на мутации в BRCA1 и BRCA2 гените и честота на HRD и определяне на прогностичното им значение при пациенти с оварален карцином с висока степен на малигненост.

8.1. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

На фиг. 7 се вижда, че по отношение на изследването за BRCA мутации:

- С най-голям относителен дял (60,8%) са неизследваните, следвани от пациентите без мутации в BRCA гените с 28,7%;
- BRCA1 (+) пациенти са 7,8% от всички включени в проучването пациенти. Най-малко (2,6%) са BRCA2 (+) пациенти.



Фигура 7: Честотно разпределение на пациентките спрямо изследването за BRCA мутации

- От всички включени в проучването пациенти 105 (39,2 %) са изследвани за BRCA мутации. От тях при 21 пациентки (20,0 %) са установени мутации в BRCA1 гените, а при 7 (6,7 %) са доказани мутации в BRCA2 гените.

Според наличните данни най-често срещаната мутация в BRCA1 гена е c.5266dup,pGln1756ProfsTer74(0,7869%) – при 9 или 3,4% от пациентките в изследваната извадка. Докато мутациите в BRCA1 гена са общо 22, в BRCA2 гена са само 7 и всички са единични случаи.

Анализ на зависимостта между BRCA статуса на пациентите и възрастта.

- Сигнификантно по-висока средна възраст имат пациентките без мутации в BRCA гените спрямо тези, които не са изследвани и спрямо имащите мутация в BRCA1 гена, чиито средни стойности на възрастта не се различават статистически помежду си (табл.25).

Таблица 25: Зависимост между BRCA мутации и възрастта

BRCA мутации	Възраст (години)		
	n	$\bar{X}$	SD
Не	163	56,19 ^a	12,37
BRCA (-)	77	60,32 ^b	11,11
BRCA 1 (+)	21	54,33 ^a	10,64
BRCA 2 (+)♦	7	63,71	9,23

* - Еднаквите букви означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ($p < 0,05$).

♦ - Не участва в анализа поради липса на статистическа представителност.

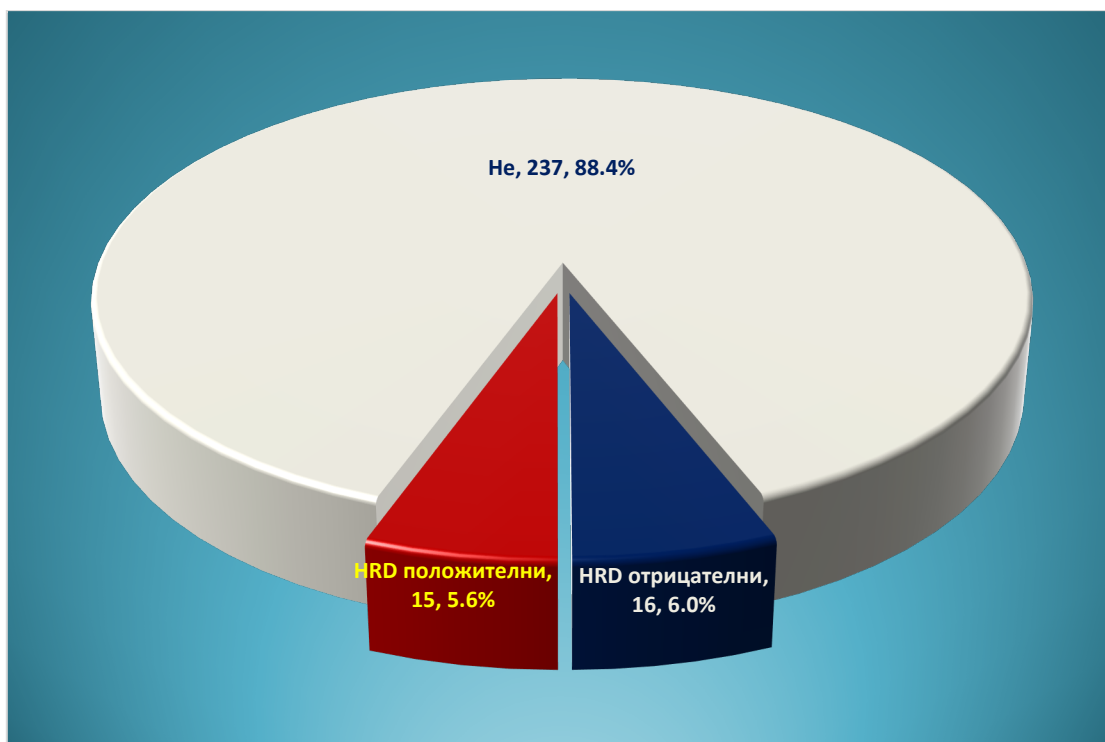
Зависимост между BRCA статуса и OS

Приложените тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware показаха несигнификантна ($p > 0,05$) разлика в OS на пациентките според BRCA статуса.

Зависимост между BRCA мутациите и PFS

Приложените тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware показаха несигнификантна ($p > 0,05$) разлика в PFS на пациентките според BRCA статуса.

Изследвани за HRD са 31 пациентки (11,6%). От тях с HRD са 15 или 5,6%, а без HRD – 16 или 6,0% (приблизително равен дял)(фиг.8).



Фигура 8: Честотно разпределение на пациентките спрямо дефицита на хомоложна рекомбинация

Десет или 66,7% от положителните за HRD са позитивни и за BRCA мутации.

8.2. ДИСКУСИЯ

Нашият анализ показва честота на BRCA1 мутациите от 20,0%, а на BRCA2 – 6,7%, като следва да се отбележи, че всички изследвани пациентки са с хистологично доказани тумори с висока степен на малигненост. Проучването на Fumagalli и кол. показва сходни на нашите резултати, като BRCA мутации в туморната тъкан на пациенти с ОК са идентифицирани в 28.1% от случаите (168). В ретроспективния анализ на McCuaig и сътр. този процент е 21.3% (361). Проучванията обаче са еднозначни по отношение на становището, че при пациентите с ОК преобладават случаите с мутации в BRCA1 гените, сравнено с BRCA2. Peng и кол. описват честотата на патогенните/вероятно патогенни BRCA мутации от 26.6% общо, 20.8% сред

носителите на мутации в BRCA1, 5.5% сред носителите на мутации в BRCA2 и 0.3% сред носителите едновременно на мутации в BRCA1 и BRCA2 (434). Според получените от нас данни най-често срещаната мутация в BRCA1 гена е c.5266dup,pGln1756ProfsTer74 – при 9 (3,4% от пациентките в изследваната извадка) или 45,0% от случаите с мутации в BRCA1 гена. Мутацията c.5266dup е най-честа и в проучването на Jasiewicz и кол., като представлява над 50% от мутациите в BRCA1 (264). Това е най-честата мутация и в анализа на Kluz и сътр. (289), като трябва да се има предвид, че и двете се отнасят до населението на Полша. Други автори също доказват, че при пациенти с HGSC от славянски произход се наблюдава висока честота на мутацията в BRCA1 генът c.5266dupC (5382insC) (334,371). Спектърът на мутациите в BRCA1 и BRCA2 варира значително между различните популации. Регионалните и етническите различия влияят както върху честотата, така и върху типа на наблюдаваните мутации. Например специфични мутации „на основателя“ като c.5266dupC са чести в източноевропейските популации, докато различни повтарящи се варианти преобладават в азиатските кохорти. По отношение на BRCA2 патогенните варианти показателен пример за мутация на основателя се наблюдава в Исландия, където една-единствена мутация в BRCA2 (999del5) обяснява практически всички фамилии с рак на гърдата/яйчниците (554,133). Извършеното от нас изследване демонстрира сигнификантно по-висока средна възраст при пациентките без мутации в BRCA гените спрямо тези, които имат мутация в BRCA1 гена. По-млада възраст при поставяне на диагнозата ОК при пациенти–носители на мутации в BRCA1 гена се потвърждава от редица проучвания. Cummings и кол. описват средна възраст 53 години при патологичните варианти в BRCA1 гените и 59 години при пациентите с BRCA див тип (105). В нашето проучване средната възраст на пациентите–носители на мутация в BRCA1 генът е 54,33 години, а на тези с BRCA див тип е 60,32 години. Като следваща стъпка от анализа ние

сравнихме циторедуктивните резултати при пациентите с и без мутации в BRCA гените и установихме липса на статистически значима разлика между двете групи ($p=0,367$). Hуman и кол. описват, че пълна циторедукция е постигната при 84,1% от пациентите с BRCA мутации, спрямо 70,1% от пациентите с BRCA див тип. След мултивариантната корекция обаче авторите установяват, че BRCA статусът не е независимо свързан с циторедуктивния статус. Предвид получените от нас резултати и фактът, че данните в литературата, подкрепящи тази теза, са по-убедителни, ние считаме, че въпреки че прогностичната стойност на BRCA статуса не може да се отрече напълно, тя е свързана по-скоро с отговора към платина-базираната химиотерапия и приложението на PARP инхибитори, отколкото с циторедуктивните резултати след хирургично лечение. Поради това следваща методологично обоснована стъпка в нашето проучване беше да се изследва връзката между BRCA статуса и общата преживяемост, както и преживяемостта без прогресия. Въпреки че резултатите демонстрираха по-голяма OS в групата на BRCA позитивните пациенти спрямо BRCA негативните (58,51 месеца сравнено с 40,13 месеца), както и по-дълга PFS (37,03 месеца сравнено с 26,81 месеца), разликите не достигнаха статистическа значимост и при двата показателя ($p>0,05$). Lee и кол. също не откриват статистически значима разлика в онкологичните резултати между двете групи (308). Такава не е демонстрирана и в анализа на Kim и кол. (284), както и в този на De Jong и сътр. (109). Хомоложната рекомбинация представлява важен механизъм, който позволява възстановяването на двуверижни разкъсвания на ДНК. Туморите с HRD имат намалена способност да възстановяват ДНК уврежданията, индуцирани от платиновите препарати, и са особено уязвими към PARP инхибиция чрез механизма на синтетичната леталност. Това превръща HRD тестването във важна част от съвременния терапевтичен подход при ОК, особено при заболяване в напреднал стадий, където PARP инхибиторите са

индицирани. Изследването за дефицит на хомоложна рекомбинация при пациентките, включени в настоящото проучване, започна през май 2020 г., като в анализа са включени 31 пациентки. От тях при 48,4 % се наблюдава дефицит на хомоложна рекомбинация. Във фаза III клиничното проучване на González-Martín PRIMA, 373 от 733 (50.9%) рандомизирани пациентки са имали HRD-позитивни тумори (201). Във фаза III клиничното проучване PAOLA-1/ENGOT-ov25 на Pautier и сътр. този процент е 48.0% (618). В проведеното от нас проучване малкият брой случаи, краткият период на проследяване и липсата на данни от проведената терапия не позволяват да бъдат направени категорични изводи във връзка с онкологичните резултати, но литературните данни сочат, че HRD статусът е по-тясно асоцииран с подобрена PFS, докато влиянието му върху OS е вариабилно и се повлиява от терапевтичния режим, последващите линии на лечение, продължителността на проследяване, хирургичния резултат, BRCA статуса и селекцията на пациентките.

V. ИЗВОДИ

Ранен стадий на овариален карцином:

- Оперативното време и следоперативният болничен престой са статистически значимо по-кратки при минимално инвазивния хирургичен подход в сравнение с отворената хирургия.
- Пациентите, оперирани посредством минимално инвазивна хирургия, по-рядко се нуждаят от хемотрансфузия.
- Не се открива значима разлика в оперативното време и кръвозагубата между пациентите, оперирани посредством лапароскопска и роботизирана хирургия.

- Не се наблюдава статистически значима разлика в общата преживяемост и преживяемостта свободна от заболяване между минимално инвазивния и отворения хирургичен подход.
- Липсва сигнификатно значима разлика между лапароскопската и роботизираната хирургия по отношение на онкологичните показатели обща преживяемост и преживяемост свободна от заболяване.
- LGSC и HGSC са хистологичните варианти, при които най-често се наблюдава двустранно засягане на яйчниците.
- Рисковите фактори за руптура на капсулата при пациенти с ранен стадий на овариален включват обезитет, големина на тумора над 10 см и наличието на адхезии.
- Не се установява асоциация между вида на хирургичния подход — минимално инвазивна или отворена хирургия — и честотата на интраоперативна руптура на туморната капсула.

Авансирал стадий ОК

- Ниските стойности на серумния албумин при поставяне на диагнозата авансирал овариален карцином е статистически значим независим предиктор за по-лоша обща преживяемост.
- Пациентите с постигната пълна циторедукция след хирургичното лечение имат статистически значими по-добри онкологични резултати, сравнено с клиничната група с постигнати оптимални или субоптимални циторедуктивни резултати.
- Включването на диагностичната лапароскопия в триажа на пациентите с авансирал овариален карцином намалява случаите с постигнати оптимални и субоптимални циторедуктивни резултати.
- Интервалната циторедуктивна хирургия се асоциира с по-кратка продължителност на оперативната интервенция, редуциран

следоперативен болничен престой и по-високи серумни стойности на албумина.

- При пациентките, подложени на интервална хирургия, се установява по-висока честота на постигната R0 резекция в сравнение с първичната циторедуктивна хирургия.
- Не се установява съществена разлика в онкологичните резултати между пациентките, подложени на първична и интервална циторедуктивна хирургия, по отношение на средната обща преживяемост и средната преживяемост без прогресия на заболяването.
- Минимално инвазивната интервална циторедуктивна хирургия се асоциира с по-кратък среден болничен престой в сравнение с отворената интервална циторедуктивна хирургия.
- Честотата на периперативните усложнения не се различава съществено между пациентите, подложени на минимално инвазивна циторедуктивна хирургия, и тези, оперирани чрез отворен хирургичен подход.
- Честотата на пълна циторедукция, както и локализацията на резидуалния тумор, не се повлияват от избрания хирургичен подход — минимално инвазивна интервална хирургия или отворена интервална хирургия.
- Видът на интервалната циторедуктивна хирургия — минимално инвазивна спрямо отворена хирургия — не се асоциира със статистически значими различия в общата преживяемост и преживяемостта свободна от заболяване.
- При пациентите с овариален карцином преобладават случаите с мутации в BRCA1 гените, сравнено с BRCA2.

- Сред носителите на патогенни варианти в BRCA1 гените в българската популация най-висока честота има вариантът c.5266dupC, p.(Gln1756Profs*74).
- Мутациите в BRCA2 проявяват по-голяма вариабилност както по отношение на разпределението си.
- Носителството на патогенен вариант в гена BRCA1 се асоциира с по-ранна възраст на диагностициране на овариален карцином.
- HRD се установява при значителен дял от пациентките с ОК, обхващайки приблизително половината от изследваната популация.

VI. ПРИНОСИ

1. Научнотеоретични

- За първи път в България е проведено систематично изследване на честотата на BRCA1/2 мутациите и HRD при пациентки с авансирал високостепенен овариален карцином, както и на тяхната асоциация с основни клиничко-патологични характеристики.

2. Научнопрактически

- Проведено е клиничко-епидемиологично проучване, обхващащо 268 пациентки с карцином на яйчника, оперирани в УМБАЛ "Света Марина - Плевен" в периода 01.2020 г. – 04.2023 г.
- В дисертационния труд са систематизирани минимално инвазивните диагностични и оперативни интервенции, приложими при пациентки с ранен и авансирал овариален карцином, като е очертана тяхната роля в диагностичния алгоритъм, оценката на резектабилността и хирургичното лечение.
- Направен е сравнителен анализ на периоперативните и онкологичните резултати при лапароскопски и отворен хирургичен подход при пациентки с ранен стадий на овариален карцином, като са установени

периоперативни предимства на лапароскопската хирургия при липса на съществени различия в онкологичните резултати между двете групи.

- Изследвани са факторите, асоциирани с интраоперативна руптура на туморната капсула при пациентки с ранен овариален карцином, като е анализирано и нейното влияние върху онкологичните резултати.
- Определени са мястото и значението на диагностичната лапароскопия в алгоритъма за триаж на пациентки с авансирал овариален карцином, с оглед оценка на резектабилността, избор на първичен терапевтичен подход и оптимизиране на последващото лечение.
- Проведен е сравнителен анализ на периоперативните и онкологичните резултати при първична и интервална циторедуктивна хирургия, като са установени някои периоперативни предимства на интервалната хирургия при съпоставими онкологични резултати.
- Извършено е сравнително изследване на оперативните и онкологичните характеристики между пациентите, оперирани посредством отворена и минимално инвазивна интервална хирургия, като е демонстрирана безопасността, приложимостта и периоперативните предимства на минимално инвазивния подход при селектирани пациентки.

Декларация за оригиналност:

Авторът на настоящия дисертационен труд декларира, че всички описани данни са оригинални и получени в резултат на изследователската му работа в Медицински университет – Плевен и УМБАЛ „Света Марина – Плевен“. Резултатите, обсъжданията и изводите не са заимствани от други източници без цитиране.

Декларатор: д-р Теодора Красиминова Седова

VII. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ В СПИСАНИЯ:

1. Semova T, Tomov S, Totev T, Dimitrov D, Gorcheva Z, Racheva V (2024)
The role of minimally invasive surgery in the diagnosis and treatment of ovarian carcinoma. Journal of Biomedical and Clinical Research 17(2): 205-218.
<https://doi.org/10.3897/jbcr.e138141>
2. T. Semova, D. Dimitrov, N. Hinkova, M. Vasileva, E. Petkova, Synchronous primary tumors of the endometrium and ovary: a retrospective single-center study. Bulgarian Medical Journal, 2024, 18(4), 42-50.
3. Racheva, V., I. Dekova, Z. Gorcheva, T. Semova, D. Dimitrov, E. Petkova "The Role of Albumin-To-Fibrinogen and Fibrinogen-To-Prealbumin Ratios in the Development of Ovarian Carcinoma" Acta Medica Bulgarica, vol. 52, no. 1, Sciendo, 2025, pp. 41-47. <https://doi.org/10.2478/amb-2025-0006>.

НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ:

В ЧУЖБИНА

1. Robotic interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer - 17th SERGS Annual meeting, 05-07.06.2025, Pisa, Italy

В БЪЛГАРИЯ

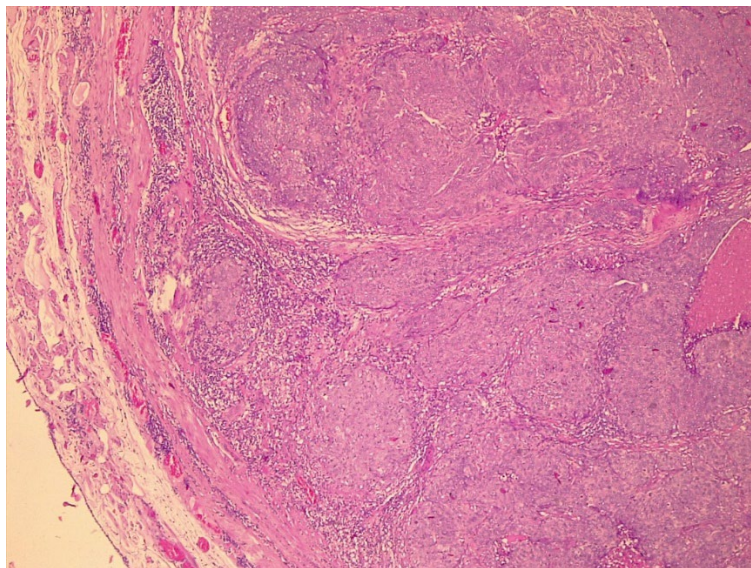
1. Фамилна история, клинично протичане и свободен от рецидив период при пациенти тествани за BRCA1 и BRCA2 мутации - XXIV Национална конференция по онкогинекология, 06 - 09 октомври 2022, гр. Хисаря

2. Хирургична анатомия и видове оперативни интервенции при овариални тумори - XXIV Национална конференция по онкогинекология, 06 - 09 октомври 2022, гр. Хисаря
3. Синхронни първични карциноми на яйчника и ендометриума – честотта, епидемиология, диагностични критерии, прогноза. - 25-та Национална конференция по онкогинекология, 19 - 22 октомври 2023 г., гр. Разлог
4. Място и роля на минимално инвазивните подходи в диагностиката и лечението на овариалния карцином - Първа Национална Конференция на Българската Асоциация по Минимално Инвазивна и Роботизирана Хирургия (БАМИРХ), 10-12.05.2024г., Плевен
5. Хирургичен подход при пациентки с карцином на яйчника и карцином на ендометриума - Втори Национален Конгрес на Българската Асоциация по Минимално Инвазивна и Роботизирана Хирургия (БАМИРХ), 19-21.06.2025г., Плевен
6. Интраоперативна руптура на капсулата при пациенти с ранен стадий на овариален карцином – рискови фактори и прогноза - 27-ма Национална конференция по онкогинекология, 16 – 19.10. 2025г., Разлог
7. Robotic interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer - INTERNATIONAL SCIENTIFIC WORKSHOP ON SURFACE ENGINEERING FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS – 17-21.03.2026г., Боровец

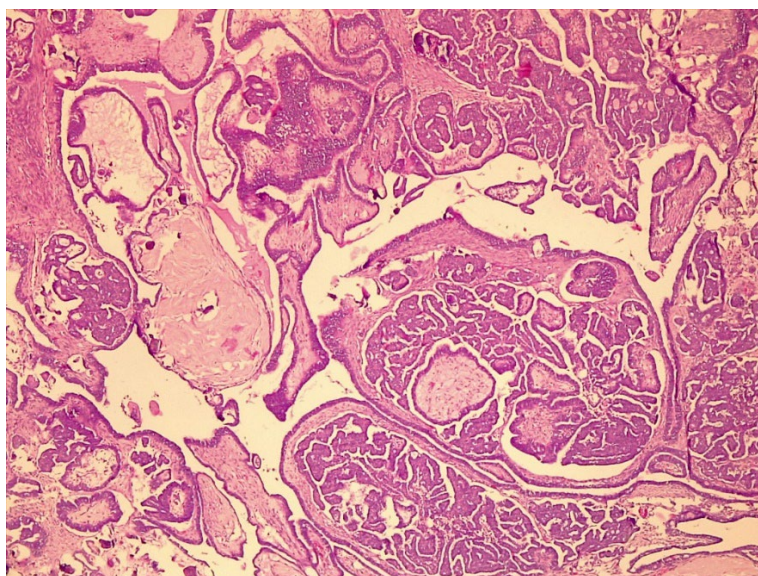
УЧАСТИЯ В НАУЧНОИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ПРОЕКТИ:

1. Участие в изследователски проект №D9/2023г. на тема „Имунохистохимично изследване на тумор-супресорния ген ARID 1A в светлоклетъчния карцином на яйчника.

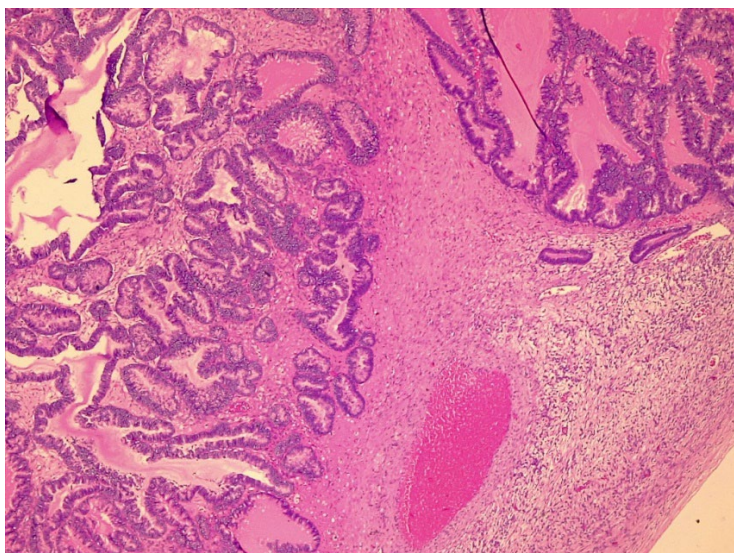
VIII. ПРИЛОЖЕНИЯ



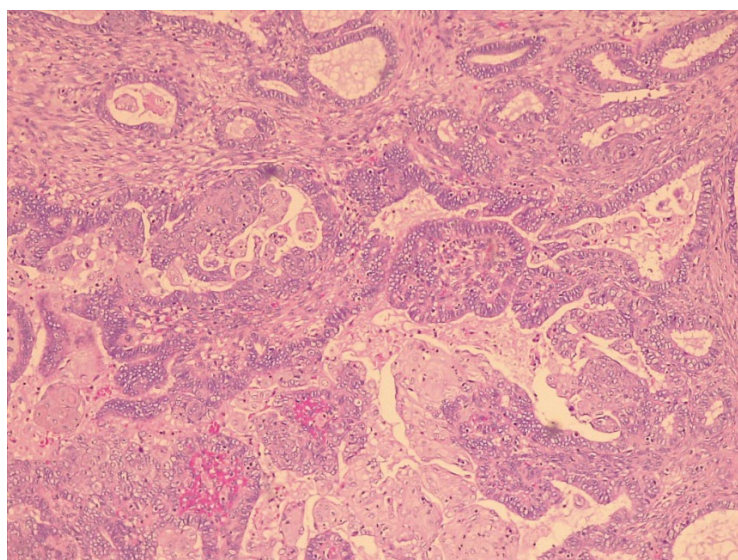
Приложение 1 – Серозен карцином с висока степен на малигненост



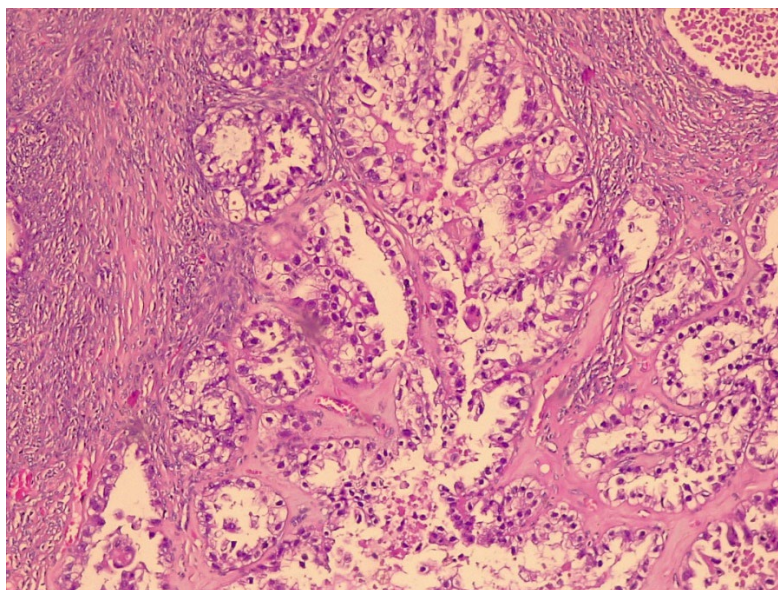
Приложение 2 – Серозен карцином с ниска степен на малигненост



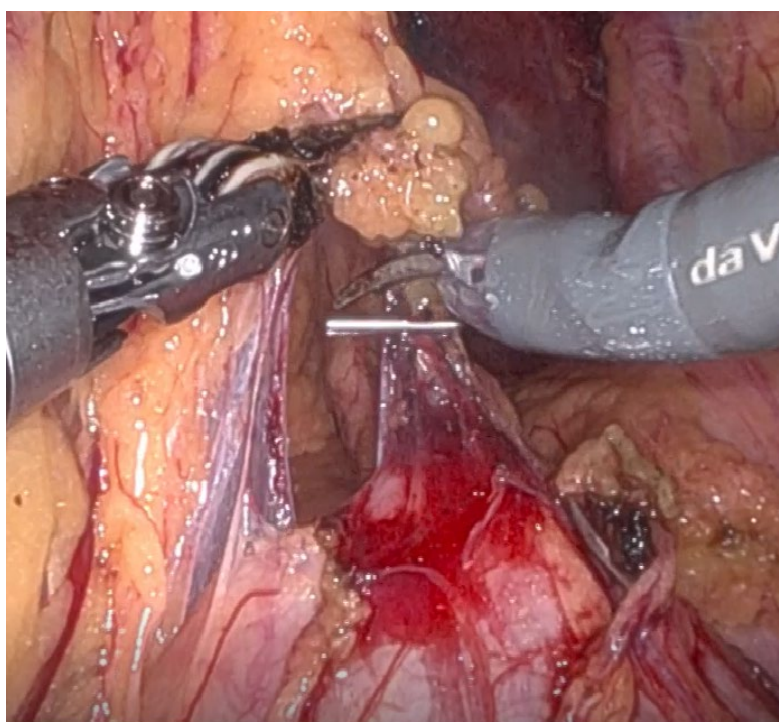
Приложение 3 – Муцинозен карцином



Приложение 4 – Ендометриоиден карцином



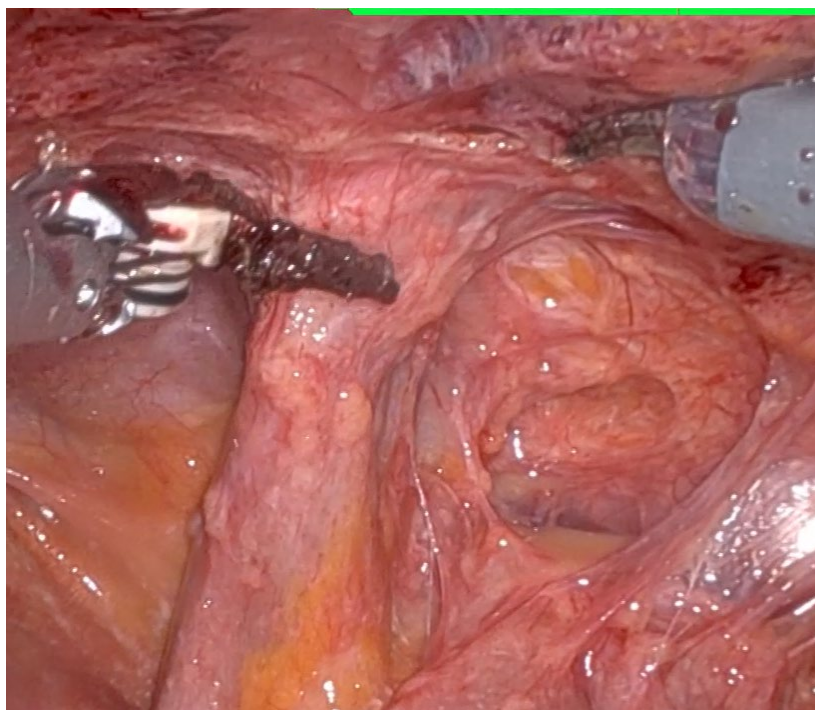
Приложение 5 – Светлоклетъчен карцином



Приложение 6 – Робот-асистирана инфраколична оментектомия (наш материал)



Приложение 7 – Лапароскопска ексцизия на перитонеална метастаза (наш материал)



Приложение 8 – Адхезивен синдром след неоадювантна химиотерапия (наш материал)