

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА**  
**КАТЕДРА „ ДЕНТАЛНА ОРАЛНА И ЛИЦЕВО-ЧЕЛЮСТНА ХИРУРГИЯ”**  
*Ръководител: проф. д-р Павел Станимиров, дм*

---

**Д-р Константин Тодоров Стаматов**

**КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ПРОГНОЗА И  
ПРЕЖИВЯЕМОСТ ПРИ  
РАНЕН ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ НА ЕЗИКА**

**Дисертационен труд за придобиване на  
образователна и научна степен „доктор”**

**Докторска програма**  
Дентална, орална и лицево-челюстна хирургия

**Научен ръководител:**  
Проф. д-р Павел Станимиров, дм



## Съдържание

|   |    |
|---|----|
| ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....  | 5  |
| I. ВЪВЕДЕНИЕ.....   | 7  |
| II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....  | 9  |
| II.1. Епидемиология.....  | 9  |
| II.1.1. Епидемиология на плоскоклетъчния карцином на езика.....   | 9  |
| II.2. Плоскоклетъчен карцином на езика при млади пациенти.....  | 10 |
| II.3. Разпределение на оралния карцином и на карциномът на езика в онкоанатомичните подлокализации..... | 12 |
| II.4. Проблемът ранен карцином на езика.....  | 12 |
| II.5. Биологично поведение на плоскоклетъчния карцином на езика.....                                    | 15 |
| II.6. Клинични характеристики на ранният рак на езика.....  | 15 |
| II.7. Рискови фактори.....  | 15 |
| II.7.1. Тютюнопушене.....   | 15 |
| II.7.2. Алкохол.....  | 16 |
| II.7.3. Хронична травма или локално дразнене.....   | 16 |
| II.7.4. HPV инфекция.....   | 16 |
| II.7.5. Генетични фактори.....  | 17 |
| II.8. Прогностични фактори за преживяемост, рецидив и метастази при ранен карцином на езика.....        | 18 |
| II.8.1. Прогностично значение на подлокализацията на тумора.....  | 18 |
| II.8.2. Размер на първичния тумор.....  | 18 |
| II.8.3. Дълбочина на инвазия и туморна дебелина.....  | 19 |
| II.8.4. Степен на диференциация на тумора.....  | 20 |
| II.8.5. Периневрална инвазия.....   | 20 |
| II.8.6. Лимфоваскуларна инвазия.....  | 21 |
| II.8.7. Лимфоплазмоцитарна инфилтрация.....   | 21 |
| II.8.8. Модел на инвазия на тумора.....   | 22 |
| II.8.9. Резекционни линии.....  | 24 |
| II.8.10. Многофакторни системи за степенуване на малигнеността.....                                     | 25 |
| II.9. Прогностично значение на хистологичният подвид на оралния плоскоклетъчен карцином.....            | 28 |
| II.9.1. Верукозен карцином на устната кухина.....   | 28 |
| II.9.2. Каникуларен карцином.....   | 28 |
| II.9.3. Папиларен плоскоклетъчен карцином.....  | 29 |

|  |     |
|--|-----|
| II.9.4. Аденоиден (акантолитичен) плоскоклетъчен карцином .....                          | 29  |
| II.9.5. Аденосквамозен карцином .....  | 29  |
| II.9.6. Базалоиден плоскоклетъчен карцином.....  | 29  |
| II.9.7. Вретеновидно клетъчен карцином.....  | 29  |
| II.9.8. Недиференциран карцином .....  | 30  |
| II.10. Метастазиране.....  | 30  |
| II.11. Лечение.....  | 32  |
| II.11.1. Лечение на първичния тумор при T1 и T2 карцином на оралния език.....            | 32  |
| II.11.2. Поведение към регионалния лимфен басейн при ранен карцином - T1 и T2 cN0...     | 33  |
| II.11.3. Сентинелна лимфна биопсия.....  | 35  |
| II.11.4. Обем на дисекцията при ранен T1 и T2 (cN+) карцином на езика .....              | 35  |
| II.11.5. Роля на адювантната лъчетерапия и лъче-химиотерапия при ранен карцином на езика | 36  |
| II.12. Статус на патохистологичните доклади. Стандартизация. ....                        | 37  |
| II.13. Заключение.....   | 38  |
| III. СОБСТВЕНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ.....  | 41  |
| III.1 Цел и задачи:.....   | 41  |
| III.2. Материали и методи.....   | 43  |
| III.2.1. Материали: .....  | 43  |
| III.2.2. Методики.....   | 48  |
| III.3 Резултати .....  | 66  |
| III.3.1 Резултати по първа задача.....   | 66  |
| III.3.2 Резултати по втора задача .....  | 114 |
| III.3.3 Резултати по трета задача.....   | 119 |
| III.3.4. Резултати по четвърта задача:.....  | 177 |
| III.4. Обсъждане.....  | 231 |
| III.4.1 Обсъждане на резултатите по първа задача .....                                   | 231 |
| III.4.2 Обсъждане на резултатите по втора задача .....                                   | 244 |
| III.4.3 Обсъждане на резултатите по трета задача .....                                   | 246 |
| III.4.4 Обсъждане на резултатите по четвърта задача .....                                | 257 |
| III.5. Заключение и изводи .....   | 271 |
| III.6. Изводи: .....   | 272 |
| III.7. Приноси.....  | 274 |
| IV. БИБЛИОГРАФИЯ.....  | 275 |

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

|              |  |
|--------------|--|
| 5-годишна ОП | 5-годишна обща преживяемост                  |
| 5-годишна СП | 5-годишна специфична преживяемост            |
| HPV          | Human Papilloma Virus                        |
| ГШ           | Глава и шия                                  |
| ДМ           | Далечни метастази                            |
| ДНИ          | Дълбочина на инвазия                         |
| ЕНЕ          | Екстранодална екстензия                      |
| ЕШЛД         | Елективна шийна лимфна дисекция              |
| ЕСШЛД        | Елективна селективна шийна лимфна дисекция   |
| КТ           | Компютърна томография                        |
| ЛВ           | Лимфни възли                                 |
| ЛВИ          | Лимфоваскуларна инвазия                      |
| ЛПИ          | Лимфо-плазмоцитарна инфилтрация              |
| ЛР           | Локален рецидив                              |
| ЛРР          | Локо-регионален рецидив                      |
| ЛТ           | Лъчетерапия                                  |
| ЛХТ          | Лъче-химиотерапия                            |
| МР           | Магнитен резонанс                            |
| МРШЛД        | Модифицирана радикална шийна лимфна дисекция |
| МФСОР        | Мултифакторни системи за оценка на риска     |
| ООД          | Обща огнищна доза                            |
| ОПКК         | Орален плоскоклетъчен карцином               |
| ПВР          | Полимеразна верижна реакция                  |
| ПКК          | Плоскоклетъчен карцином                      |
| ПККГШ        | Плоскоклетъчен карцином на главата и шията   |
| ПККЕ         | Плоскоклетъчен карцином на езика             |
| ПККУК        | Плоскоклетъчен карцином на устната кухина    |
| ПНИ          | Периневрална инвазия                         |
| ПФ           | Прогностичен фактор                          |

|      |                                  |
|------|----------------------------------|
| РКЕ  | Ранен карцином на езика          |
| РЛ   | Резекционни линии                |
| РР   | Регионален рецидив               |
| СД   | Степен на диференциация          |
| СШЛД | Селективна шийна лимфна дисекция |
| ТД   | Туморна дебелина                 |
| ХТ   | Химиотерапия                     |
| ШЛВ  | Шийни лимфни възли               |
| ШЛД  | Шийна лимфна дисекция            |

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Плоскоклетъчният карцином на езика (ПККЕ) е най-честият злокачествен тумор в устната кухина (333, 395, 24, 352, 200). Той засяга по-често възрастното население и по-рядко засяга пациентите под 40 години (190, 288, 363, 351). Терминът ранен карцином на езика (РКЕ) се отнася до туморите в T1 и T2 клиничен стадий.

За ранния карцином на езика е докладвана 5-годишна ОП от 71% до 89% (140, 374, 448, 203) и 5-годишна СП между 80% и 86% (140, 374). Въпреки по-добрата прогноза спрямо авансиралите случаи на ПКК на езика и устната кухина, в групата на ранните тумори на езика, в клиничната практика се наблюдават случаи с агресивен ход на заболяването и по-висока смъртност (138, 12, 4). При този тумор между 35% и 13% от случаите попадат в група с висок риск за локален и регионален рецидив и повишен риск за смърт (220, 446, 138).

За клиничната практика е от голямо значение да се предскаже кои от случаите ще покажат по-агресивно поведение.

В литературата са разгледани множество прогностични фактори и системи за оценка на риска. Прогностичните фактори отнасящи се до първичния тумор включват локализация и размер на първичния тумор, ДНИ, диференциация на тумора, наличие на ПНИ, ЛВИ, WPOI и статус на резекционните линии. През 2005г. Brandwein-Gansler et al. (50), предлагат система за оценка на риска, която категоризира пациентите в три групи, съответно с нисък, умерен и висок риск, на базата на три хистологични вариабилни – ПНИ, лимфоцитарен инфилтрат и WPOI.

Лечението на ранните тумори на езика е приоритетно хирургично и цели цялостно отстраняване на тумора в 3Д клинично чисти граници. Основен проблем при хирургичното лечение на ранните карциноми на езика е поведението към cN0 шийния лимфен басейн.

Възможни походи са наблюдение, сентинелна биопсия и ЕСШЛД (419, 428, 286, 207).

Друг проблем в практиката е ползата от приложение на следоперативна, адювантна ЛТ или ЛХТ, при РКЕ. Това решение се базира на наличието на негативни хистологични прогностични фактори (284, 331), но данните в литературата, по отношение на ползата от

адювантна ЛТ при ранните карциноми в устната кухина и езика са малко и с ниска доказателствена стойност (184, 197).

Именно наблюдаваното в практиката агресивно биологично поведение на част от ранните карциноми на езика и свързаните с лечението практически проблеми са мотив за този дисертационен труд.

## II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

### II.1. Епидемиология

Оралният карцином се нарежда сред десетте най-разпространени малигнени заболявания в световен мащаб, което подчертава значимостта му в контекста на общественото здраве (349, 123). Наблюдава се значителна географска вариабилност в честотата на заболяването, като в Европа най-висока честота е регистрирана в Унгария – 23,3/100 000, следвана от Словакия – 16,4/100 000 и Румъния – 15,5/100 000 (105). Във Франция, която исторически регистрира високи нива на заболяемост, за 2012 година честотата е 15,0/100 000(105). Най-ниски нива на заболяемост за Европа са регистрирани в Гърция - 3,5/100 000 души (105). За целия европейски континент, средната смъртност за 2015 година за мъжете е 5,03/100 000 души и 1,23/100 000 за жените (45). Най-висока смъртност е регистрирана в Унгария, при мъжете - 15,25/100 000, а най-ниска в Гърция – 2,24/100 000 (45).

Индия се посочва като страната с най-висока честота на ОПКК в света, като годишно се диагностицират над 100 000 случая на ОПКК (160). Според данните на GLOBOCAN за 2020г Папуа Нова Гвинея е страната с най-висока честота на орален карцином (21,2/100 000), следвана от Пакистан (10,1/100 000), Индия (9,8/100 000), Шри Ланка (9,7/100 000) и Бангладеш (9,5/100 000) (123).

В България за 2020г, заболяемостта е 3,3/100 000, като се наблюдава различие между половете, съответно 5,0/100 000 при мъжете и 1,7/100 000 при жените (123). Средната възраст при диагностициране е 60,8 години (4). Близко половината от туморите в устната кухина - 47,9% са диагностицирани в начален стадий (T1) и 30,2% в T2 стадий, като най-често засегнатата локализация е езикът (4).

#### II.1.1. Епидемиология на плоскоклетъчния карцином на езика

Най-висока честота в света на карцином на езика се установява в индийския район Бопал – 10,9/100 000 (160). В САЩ карциномът на оралният език има честота от 3,6/100 000 общо при мъжете и жените за периода от 2016 до 2020г, честотата при мъжете е 5,5/100 000 и

2,0/100 000 при жените. Смъртността е 0,7/100 000 общо за двата пола и 1,0/100 000 за мъжете и 0,4/100 000 за жените. Ранният карцином на езика (стадии I и II) отговаря за 29% от случаите на карцином на езика, което отговаря на честота от 1,1-1,2 / 100 000.

Докладвана е 5-годишна преживяемост е 84,5% (363). Карциномът на оралния език най-често се среща при популацията на средна и напреднала възраст, като най-чест е във възрастовите групи между 55 и 74 години (190,288, 363). Средната възраст на диагностициране е 60-64 години (160, 4, 363). Пациентите под 45 години отговарят за 5,5% от случаите на карцином на езика (363). Честотата на ранният карцином на езика при пациентите под 40 години е 0,2/100 000 (363).

## II.2. Плоскоклетъчен карцином на езика при млади пациенти

Плоскоклетъчният карцином на оралния език се среща по-рядко при млади пациенти (351). Повечето автори приемат за млади пациентите на възраст под 40-45г (133, 323, 382, 150). През последните десетилетия, се отчита повишаване на честотата на оралния карцином при млади пациенти, от 5,3% за периода 1953-1962г., 4,3% за периода 1963 - 1972г., 8,6% за периода 1973 – 1982г, 7% за периода 1983-1992г. (28) и 6% за 1993г. (283). Мета-анализ на случаите на орален карцином при млади пациенти за периода от 2014 до 2019г., установява честота от 9,7% (273). В България е докладваната честота на орален карцином при пациенти под 40 години е 7,8% (4).

За периода до 1997г. случаите на карцином на езика при млади пациенти са се **повишили с 60%** (355). Карциномът на езика е най-честата локализация при млади пациенти, като между 39% и 77% от туморите на устната кухина, ангажират оралния език (372, 301, 273). При анализ на подлокализацията на езика около 50% от ПККЕ при млади пациента ангажира страничния ръб, 22-17% - вентралната повърхност, 26-24% предните 2/3 на езика и 7% - гърба на езика (306).

По-често боледуват мъжете, като **разпределението между половете** мъже/жени е 1,6:1. 62% от туморите се развиват при млади мъже и 38% при млади жени (306).

Относно **стадия на диагностициране**, при младите пациенти ракът на езика се открива в ранен стадий в 52-95% от случаите (244, 301, 359, 118). По-ниска честота на ранният карцином при млади пациенти - 46% е установена от мета-анализ (273).

Клиничната проява на карцинома на езика при млади обикновено е като улцеративна лезия (359). Kariakose et al. (211) установяват, че при младите пациенти лезиите по-често са инфилтративни, за разлика от възрастната група където лезиите са по-често екзофитни. Според Manuel et al (244) най-често – 67% от карцинома на езика, при млади се представя като улцero-инфилтративна лезия.

В литературата съществува противоречие по отношение на прогнозата при млади пациенти. Някои автори установяват по-ниска 5-годишна преживяемост при млади пациенти (388, 351, 133, 153, 330, 272), както и по-често метастазирание (351, 118).

Докладвани са (421) развитие на метастази в 85% случаите на T2 карцином на езика при млади пациенти. При многофакторен анализ, възрастта под 30 години се идентифицира като независим ПФ за по-ниска обща и специфична преживяемост (272). Няколко изследвания установяват значително влошена прогноза на пациентите под 30 годишна възраст с карцином на оралния език, като установяват намалена преживяемост, повишаване на честотата на нодален рецидив и повишаване на честота на далечно метастазирание (389, 173, 62). Две от изследванията установяват 100% смъртност при пациентите под 30 години развили рецидив на заболяването (389, 173).

Повечето съвременни проучвания не намират разлика в 5-годишната преживяемост между групите на млади и възрастни пациенти (283, 118, 323, 302).

Има също така проучвания, които установят по-добра прогноза при младите пациенти, като установяват по-ниска честота на рецидивирание и по-висока обща и специфична преживяемост (174, 216).

Етиологичните фактори за развитие на карцином на езика при млади пациенти остават неясни, като се наблюдава по-ниска честота на тютюнопушене и консумация на алкохол (382). Съществуват хипотези за ролята на генетичната предиспозиция, като повечето публикации установяват, че туморите при млади и възрастни пациенти са генетично сходни (193, 415, 302, 315). Най-често са наблюдавани мутации в гени TP53, CDKN2A, NOTCH1, CASP8, FAT1, PIK3CA и MLL2 (315). Липсват доказателства за ролята на вирусни фактори за развитието на карцином на езика (302).

**Плоскоклетъчният карцином при децата** е изключително рядко заболяване, като на всеки 1000 случая на карцином на езика, 1 ще се развие при пациент на или на по-малко от 20 годишна възраст (94). Оралният език е най-често засегнатата локализация (280). Поради

липсата на класически рискови фактори като тютюнопушене и алкохол, основно етиологично значение се отдава на синдроми свързани с генетична нестабилност (134). Някои автори докладват забавяне в диагностициране на ОПКК при деца и диагностициране на туморите в по-висок стадии, поради ниска суспекция за малигненост в тази възраст (279). Прогнозата при педиатрични пациенти сравнени с еднакви по стадии възрастни пациенти е сходна – 5 годишната обща преживяемост е 70% (279, 280).

### **II.3. Разпределение на оралният карцином и на карциномът на езика в онкоанатомичните подлокализации**

Разпределението на оралният карцином според неговите онкоанатомични локализации е както следва: под на устната кухина – 34,4%, орален език – 34,3%, ретромоларен триъгълник – 9,1%, гингива на долната челюст – 8,7%, букална лигавица – 7,4%, гингива на горната челюст – 3,7% и твърдо небце – 2,6% (119). Някои изследвания установяват, че до 50% от всички орални карциноми се развиват от оралният език (333, 395, 24, 352, 200).

Онкоанатомичните подлокализации на оралният език са както следва: C02.0 горна повърхност на езика, C02.1 странични ръбове на езика, C02.2 долна повърхност на езика, C02.3 предни две-трети на езика (3).

Страничният ръб на езика (C02.1) е ангажиран в 36,8% от случаите, задната 1/3 на страничния ръб – 22,1%, предните 2/3 на страничния ръб (C02.3) – 13,2%, вентралната повърхност на езика (C02.2) – 14,7%, и гърба на езика (C02.0) - 2,9% от случаите (200).

Общо за страничния ръб на езика е докладвана честота от 73% от всички тумори на оралния език (183). При млади пациенти страничният ръб на езика е ангажиран в около 50% от случаите, 22-17% - вентралната повърхност на езика, 26-24% предните 2/3 на езика и 7% - гърба на езика (306).

### **II.4. Проблемът ранен карцином на езика**

При обсъждането на ранния рак обаче се срещат няколко проблема.

На първо място това е дефиницията, кои туморни категории следва да разглеждаме като ранни. В литературата най-често като ранен карцином се разглеждат заедно групата на T1

и T2 туморите при клиничен нодален статус N0. Автори разглеждащи като рани заедно T1 и T2 са: Cunningham et al. (90), Cramer et al (82), Ganly et al. (141), Capote et al. (64), Kligerman et al. (185), Yuen et al. (449), Wand et al. (425), Shim et al. (374), Lim et al. (232), Akheel et al. (9), Xie et al (439), Abu-Ghanem et al. (6), Ibrahim et al. (181), Alsini et al.(19), Gupta et al (161), Saleem et al. (348), Sparano et al. (391), Tsang et al. (412).

Публикациите разглеждащи като ранни единствено cT1N0 (Stage I) са малко (311).

По този начин в повечето публикации прогнозата при ранен рак обединява прогнозата на T1 и T2 категориите. В същото време прогнозата на двете туморни категории е значително различна. При РКЕ е докладвана 5-годишна преживяемост от 89% за T1 и 67% за T2 туморите (271). Разлика в преживяемостта между T1 и T2 се докладва и от други автори (162). Изследване на Станимиров (4, TNM 7 – орален карцином) установява обща преживяемост от 73,6% при T1 и 37,9% при T2 туморите, като разликата е статистически значима (4).

Вторият проблем които се установява е че повечето от проучвания са базирани на предходни версии на TNM класификацията, включително версия 7 и по-стари. С въвеждането на TNM версия 8 и включването на дълбочината на инвазия (ДНИ) като критерий за стадиране, се променя разпределението на туморите в двете категории и разликата в прогнозата между групите T1 (Стадий I) и T2 (Стадий II) става по-изразена(108). Така резултатите в литературата не са директно съпоставими с резултатите докладвани по TNM 8.

Третият проблем, които установяваме е че между 35% и 13% от ранните тумор на езика попадат в група с висок риск за локален и РР и повишен риск за смърт (220, 446, 138).

Въпреки относително по-добрата прогноза спрямо авансиралите случаи на ПКК на езика и устната кухина, в групата на ранните тумори на езика, в клиничната практика се наблюдават случаи с агресивен ход на заболяването и по-висока смъртност, която не кореспондира с ниската им туморна категория (138, 12).

### **Разлики в прогностичната стойност между TNM 7 и TNM 8**

Туморната категория при TNM 7 и TNM 8 се определя като е запазен критерия за най-голям размер на тумора, но важно нововъведение при TNM 8 е въвеждането на параметъра ДНИ. Критериите за T1 и T2 категориите са както следва: T1 – тумор с размер до 2см и

ДНИ до 5мм; T2 – тумор с размер до 2см, ДНИ над 5мм, но не повече от 10мм или тумор над 2см но не повече от 4см и ДНИ до 10мм (430). По отношение на подалния статус се въвежда параметъра извънкапсулна инвазия (екстранодална инвазия). Тези промени са въведени на базата на данните от изследване на ICOR за рак на главата и шията (407). На базата на включването на 5мм и 10мм като граничен критерии между T1, T2 и T3 категориите се установява подобряване в дискриминирането и стратифицирането на риска на заболяването, със специфична смъртност за T1 – 4%, T2 - 13%, T3 – 24% и T4 – 37% (407). Един от недостатъците на TNM 7 е близостта в кривите на преживяемостта между T2, T3 и T4 карциномите на устната кухина (4, 12). С въвеждането на критерия ДНИ, част от ранните T1 и T2 тумори се попадат в T3 категория и се наблюдава статистически значима разлика в преживяемостта между T1, T2 и T3 туморите на езика (12).

Чрез въвеждане на параметъра ДНИ като индикатор за определяне на туморната категория е отчетено повишаване на туморния стадий в между 10% и 38% от случаите, но не са наблюдавани случаи с понижаване на туморния стадий (408, 162, 81, 14). По този начин, една част от лезиите, които по критерии най-голям повърхностен размер на тумора, отговарят на съответната туморна категория след въвеждане на ДНИ ще повишат туморната си категория. Подобна тенденция се наблюдава и по отношение на параметъра инвънкапсулно разпространение, защото след неговото въвеждане повишаване на N категорията е отчетена при 46,5% от пациентите с шийни метастази (162). В литературата се докладват различни стойности относно честотата на окултни метастази при определяне на туморната категория по TNM 7 и по TNM 8, като при анализ на една и съща група пациенти с ранен T1 карцином на оралния език са докладвани 43,2% при TNM 7, докато след въвеждане на TNM 8 честотата на окултните метастази в групата е 22,2% (290).

Болестно специфичната преживяемост при приложение на TNM 8 е: pT1 – 95.7%, pT2 – 80.5%; pT3 – 69.1%; pT4 – 60.1%. При приложение на TNM 7: pT1 – 84.2%, pT2 – 71.1%; pT3 – 90.5%; pT4 – 60.0% (408). При приложение на TNM 8, съотношението на риска (HR) спрямо T категорията е както следва: T1 – 1; T2 – 1,98; T3 – 3,12; T4 – 3,71 (14).

Установява се по-добро разграничаване на риска при използването на TNM 8 (162).

## **II.5. Биологично поведение на плоскоклетъчния карцином на езика**

Структурата на езика, с неговите собствени и скелетни мускули, формира пътища, който са по-малко устойчиви на инфилтрация и улеснява разпространението на туморните клетки до съдови, лимфни и неврални структури (138). При РКЕ е докладвана честота на ПНИ - 22%, съдова инвазия – 5,5% и инвазия с лимфни съдове – 9,7% (320). ЛР на заболяването се наблюдава в 11%-18% от случаите (140, 374). Микрометастази се наблюдават в до 36% от туморите. Честотата на окултните метастази е между 20% и 30% (60, 325, 141). 88% от метастазите се развиват през първите две години на заболяването, като средното време до метастазиране е 9 месеца (140). Прескачащи метастази на III или IV ниво се наблюдават в 15,8% от случаите (60). ДМ се установяват в 2% до 14% от случаите (140, 374). Докладвана е 5-годишна ОП от 71% до 89% (140, 374, 448, 203) и 5-годишна СП между 80% и 86% (140, 374).

## **II.6. Клинични характеристики на ранният рак на езика**

Ранният орален карцином по-често се представя като червена плака – еритроплакия или левкоплакия (370). Докато авансиралите случаи на плоскоклетъчния карцином на езика може да се представя като екзофитна маса, улцеративна лезия, червена плака (еритроплакия), смесена червено-бяла плака (еритролевкоплакия) или неравна бяла плака (верукозна левкоплакия) (362, 48, 251). Плоскоклетъчния карцином на езика се представя най-често като екзофитна маса (42,6%), улцера (35,2%) и по-рядко като червено петно – еритроплакия (8,8%) и левкоплакия (5,5%) (200). Туморите с екзофитен начин на растеж имат по-добра прогноза от туморите с улцеративен / инфилтративен растеж (27).

## **II.7. Рискови фактори**

### **II.7.1. Тютюнопушене**

Тютюнопушенето има дозозависимо канцерогенно въздействие в устната кухина (139,218,166). Мета-анализ (139) показва, че риска за развитие на рак на устната кухина е 3,34 пъти по-висок при пушачи в сравнение с непушачи, като рискът нараства

пропорционално на продължителността на тютюнопушенето (166). След едногодишен период от преустановяване на тютюнопушенето рискът намалява до 1,40 (139). Пасивното тютюнопушене също е свързано с повишен риск от рак на устната кухина (218,217,168).

### **II.7.2. Алкохол**

Установен е дозозависим ефект за развитието на орален рак (310, 166). Рискът както от рак на устната кухина, така и от рак на фаринкса нараства с количеството на консумиран алкохол (310). Мета-анализ установява, че консумацията на 25г, 50г или 100г концентриран алкохол на ден е свързана с общ относителен риск от 1,75, 2,85 и съответно 6,01 за рак на устната кухина и фаринкса (30).

Редовната консумация на алкохол се свързва с дозо-зависимо повишаване на риск за развитие на рак на устната кухина от 2 до 14 пъти (455, 454, 130, 96, 77, 31, 456).

Едновременната консумация на алкохол и тютюнопушене значително увеличава риска от ОПКК (261). Ефекта на преустановяването на приема на алкохол върху риска за развитие на карцином е неясна, като значително намаляване на риска се наблюдава едва 15-20 години по-късно (169).

### **II.7.3. Хронична травма или локално дразнене**

Съществуват доказателства, че фактори, водещи до хронична травма на оралната лигавица са значим рисков фактор за развитието на орален карцином (340, 316, 313, 381).

Страничният ръб на езика е най-често боледуващата локализация при хронична травма, при липса на други рискови фактори с OR=9,1 (381, 420). Най-често като травматичен агент се разглеждат протезните конструкции (420, 381). Липсват публикации, които насочено изследват ролята на фактурираните зъби и острите зъбни ръбове в развитието на орален карцином (381). Някои литературни обзори не откриват връзка между хроничното дразнене и оралният карцином (381,313).

### **II.7.4. HPV инфекция**

Човешкият папилома вирус (HPV), особено HPV16, е преобладаващата причина за орофарингеален карцином (247) като през последните години HPV инфекцията се разглежда и като рисков фактор за орален карцином (201). Установено е, че част от здравето възрастни

население е заразено с HPV в устната кухина, като честотата варира между 4% и 5,5% (209,373).

HPV инфекция е 4,7 пъти по-вероятно да се установи при ОПКК от колкото в здрава мукоза и е рисков фактор предполагащ 3 до 6 пъти по-висок риск за развитие на орален карцином (267). Докладвана е честота на HPV инфекцията при ПККУК от 23,5% до 43,5% (208,23), като от тях 68.2% са HPV 16 и 34.1% са HPV 18 (208). Съществува висока вариабилност на честотата на инфекцията спрямо анатомичната локализация (444). При карцином на езика HPV инфекция се среща рядко. Докладвана е честота на HPV инфекция при карцином на оралния език от 1,9% (224). Онкогенна активност се установява едва в 1,3% от случаите (322). Ролята на HPV инфекцията за развитие на ПКК на езика, продължава да е неясна (302). Все повече публикации не намират връзка между HPV инфекцията и карцинома на езика (302, 322, 224).

### **II.7.5 Генетични фактори**

Склонност към развитие на плоскоклетъчен карцином на главата и шията (ПККГШ) се наблюдава в няколко наследствени синдрома – Li-Fraumeni синдром, анемия на Fanconi, синдром на Blooms и Dyskeratosis congenita (415). При тези заболявания честотата на ПККГШ е увеличена с между 700 и 1000 пъти (410, 415). При спорадични случаи на ПККГШ, при млади пациенти и при отсъствие на класически рискови фактори се наблюдават мутации, водещи до инактивация на гени (p53, p16, FANCA-M), отговарящи за генетичната стабилност (415). Има проучвания, които установяват, че тези дефекти са често срещани в популацията и могат да бъдат унаследени в поколението (128, 80, 415). Анализ на молекулярните механизми на развитие на ПКК на езика установява, че нарушаване на WNT-CTNNB1-STK11 и CDKN2A-HGF-MET пътищата, може да доведе до карциногена (204).

## **II.8. Прогностични фактори за преживяемост, рецидив и метастази при ранен карцином на езика**

Прогностичните фактори отнасящи се до първичния тумор включват локализация и размер на първичния тумор, ДНИ, диференциация на тумора, наличие на ПНИ, ЛВИ, WPOI и статус на резекционните линии. Тези фактори следва да бъдат разгледани подробно.

### **II.8.1. Прогностично значение на подлокализацията на тумора**

Farr et al. (120) докладват постепенно намаляване на 5 годишната преживяемост и повишаване на честотата на метастазирането с по-дисталната локализация на тумора. Плоскоклетъчният карцином на оралния език показва по-висок риск от метастазиране, по-ниска обща преживяемост и по-висока специфична смъртност спрямо останалите локализации в устната кухина (119, 154, 452, 343). В други проучвания най-висока смъртност е докладвана при карцинома на пода на устната кухина (18). ПКК на езика се разделя в подлокализации – онкоанатомични локализации. При анализа на преживяемостта в различните подлокализации – страничен ръб на езика, вентрална повърхност и гръб на езика не се установява статистически значима разлика (125). По отношение на дисталната локализация на туморите се наблюдава по-висока честота на метастазиране в контралатералния и в билатералния лимфен басейн при туморите на задната 1/3 на езика, както и значително по-лоша прогноза в сравнение с предните 2/3 на езика (131). Възможни причини за това са двустранния лимфен дренаж на зоната, както и анатомичните лимити на ексцизията и затруднения достъп, които от своя страна се свързват с повишена честота на ангажиране на резекционните граници (131, 436).

### **II.8.2. Размер на първичния тумор**

В контекста на TNM системата за стадиране, размерът на първичния тумор, определен като най-големият повърхностен диаметър на туморната маса, играе критична роля както в клиничното (cT), така и в патологичното (pT) стадиране (52). Размерът на тумора е утвърден значим прогностичен индикатор за общата преживяемост на пациентите (319, 85). Диаметърът на тумора също така е ПФ за метастазиране на заболяването (433, 242), за развитието на ЛР (434, 182), както и за техническото постигане на негативни РЛ (360, 436).

При карцином на езика с размер на тумора между 2см и 4см, рискът от смърт е 2,2 пъти по висок, в сравнение с тумор до 2 см (T1) (141). При мултивариабилен анализ размерът на тумора е независим предиктор за специфична преживяемост (141).

### **II.8.3. Дълбочина на инвазия и туморна дебелина**

Дълбочината на инвазия се дефинира като разстоянието от нивото на базалната мембрана на съседната нормална мукоза до най-дълбоката точка на инвазия от тумора (408, 116).

Дебелината на тумора се дефинира като разстоянието от повърхността на тумора до най-дълбоката инвазия в тъканите (320, 51, 276, 116).

Дълбочината на инвазия е установен независим предиктор за преживяемостта (434) и локален и локо-регионален рецидив на заболяването (407, 206, 260,132). При карцином на езика е докладвана честота на окултни метастази при ДИ < 5мм – 23%, при тумори с ДИ между 6 и 10мм – 34% и 53% при ДИ над 10мм. (116)

ДНИ над 5мм се асоциира с понижена преживяемост и висок риск от развитие на шийни метастази (63).

Статистически значима разлика за развитието на шийни метастази е установена между случаите с ДНИ до 4мм и ДНИ до 5мм (176 - мета-анализ).

В TNM 8, на базата на моделите разработени от ICOR (407) граничната ДИ е определена като 5мм за T1 и 10мм за T2 туморите.

Дълбочината на инвазия и туморната дебелина имат различно значение и не са винаги еднакви величини (408,116), тъй като туморната дебелина би била по-голяма при екзофитни тумори и по-малка при улцерирани тумори (106). ДНИ и ТД погрешно са разглеждани като еквивалентни, взаимно заменими понятия (408).

Прогностичното значение на туморната дебелина е разглеждано в литературата (314, 276), като са посочвани различни критични стойности за различните локализации (314, 435). За рака на езика се разглеждат критични стойности между 3мм, 5мм и 8мм(314).

Туморната дебелина се посочва като по-значим предиктор на преживяемостта спрямо повърхностния размер на тумора (393).

#### **II.8.4. Степен на диференциация на тумора**

Степените на диференциация на епителните тумори са описани от Broders през 1920г, който отчита субективна оценка на степента на кератинизация, клетъчен и ядрен полиморфизъм и митотична активност (53). Базирайки се на тези критерии Световната здравна организация категоризира диференциацията на тумора като G1 (високо диференциран), G2 (умерено диференциран) и G3 (ниско диференциран) (13). Степента на диференциация е разглеждана като значимо асоциирана с патологичния стадий на тумора, наличието на екстранодална инвазия и развитието на рецидив (234, 59). При ранни карциноми на езика се докладва по-висока честота на окултни метастази при умерената и ниска СД на тумора (141, 317). Други автори не намират връзка между степента на диференциация на тумора и развитието на шийни лимфни метастази (320,297,318).

#### **II.8.5. Периневрална инвазия**

За първи път периневралната инвазия е описана през 1835г. и 1862г. от автори наблюдаващи способността на туморите да се разпространяват по хода на нервните влакна (230,88 ,287).

Първата дефиниция за ПНИ е дадена от Vatsakis, като инвазия на туморните клетки във, около или през нервните влакна (35). Тъй като тази дефиниция оставя възможности за интерпретация, много автори предлагат към дефиницията да се допълни, че е необходимо тумора да ангажира поне 33% от обиколката на нервното влакно или откриване на туморни клетки, в който и да е от трите слоя на нерва (230).

Докладваната в литературата честота на ПНИ варира значително от 6% до 82% (115 ,213 ,295 ,68). Това се дължи на липсата на стандартизация и използването на различни методи, включително и имунохистохимично оцветяване за S100 (28). При рутинно патохистологично изследване и оцветяване с хематоксилин и еозин авторите докладват честота от 52% и 62% (115,213). Честотата на ПНИ зависи от стадия на тумора, дълбочината на инвазия и диференциацията на тумора. При ранните карциноми честота на периневралната инвазия е два пъти по-ниска, като авторите докладват честота от 23-31.1% при T1 и T2 лезии (400,68).

Периневралната инвазия е свързана с повишен риск за развитие на шийни лимфни метастази, ЛР и влошена специфична смъртност от заболяването (115,400). При T1

туморите, наличието на ПНИ повишава риска от развитие на шийни лимфни метастази 6 пъти (402). При унивариабилен анализ наличието на ПНИ е свързано с повишен риск от развитие на локален, регионален и далечен рецидив (326). Пациентите с ПНИ имат влошена прогноза, като 5-годишната специфична преживяемост при пациентите без ПНИ е 94.6% докато при пациентите с ПНИ тя е 56.6% (326).

### **II.8.6. Лимфоваскуларна инвазия**

При лимфоваскуларната инвазия туморните клетки инвазират кръвоносни или лимфни съдове с малък калибър и приоритетно такива покрити с еднореден слой ендотелни клетки, без гладкомускулен слой. (192,378). Прогностичното значение за развитието на шийни метастази и преживяемостта за първи път е обсъдена от Poleksic (321) през 1978 и Batsakis (34) през 1984.

Докладвана е честота на ЛВИ между 2% и 51% при оцветяване с хематоксилин и еозин. Честотата е по-висока при по-висока туморна категория (56). Cassidy et al. (70) докладват честота от 20% при оцветяване с хематоксилин и еозин. При имунохистохимично оцветяване с антитела за S100, CD34 и CD31 се установява значително увеличение в честотата на ЛВИ – 42% (213), 69% (299) и 76% (20).

Докладвана е връзка между лимфоваскуларната инвазия и честотата на шийните метастази и влошена преживяемост при пациенти с ранен орален карцином - Huang et al. (378).

Докладван е значително по-чест рецидив на заболяването при пациенти с ЛВИ – 87%, спрямо 54.9% при тези без ЛВИ, като 3 годишната обща преживяемост е 71.3% спрямо 90.3% (70). Други изследвания не успяват да установят прогностична стойност при наличието на ЛВИ (8, 74).

### **II.8.7. Лимфоплазмоцитарна инфилтрация**

Степента на лимфо-плазмоцитна инфилтрация е доказан ПФ при карцинома на устната кухина (49). Лимфоцитния отговор се оценява в областта на взаимодействие между тумора и околната тъкан на макроорганизма и се определя като силен, умерен или ограничен, според наличието на лимфоидни нодули/групи в зрителното поле. (243). Степента на лимфоплазмоцитарна инфилтрация е тристепенна променлива (50), която може да бъде описана също и като плътен, непрекъснат вал от лимфоидна тъкан (първи тип). Като втори

тип се описват петна / ядра от лимфоидна тъкан, като възпалителният вал на места е прекъснат. Като трети тип се определят случаите при които не се формират лимфоидни петна, или изобщо липсва лимфоцитен отговор (50). Лимфоплазмоцитарната инфилтрация не е включена като задължително докладвана характеристика в препоръките на College of American Pathologists (328). В последното издание на препоръките на Royal College of Pathologists ЛПИ отсъства от задължително изискваните променливи (179).

Степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат е значително свързана с общата преживяемост и риска от развитие на ЛР (50). При РКЕ, при унивариабилен анализ степента на лимфоплазмоцитарна инфилтрация е значително свързана с 5 годишната специфична преживяемост (41). При мултивариабилен анализ наличието на умерена и изразена лимфоплазмоцитарна реакция е независим предиктивен фактор за общата и специфичната преживяемост (41, 447). При анализ на група ранни, ниско диференцирани тумори на езика, със слабо изразена лимфоплазмоцитарна реакция се установява по-ниска преживяемост (42,9%) в сравнение с авансирани тумори на езика (46,6%) (41).

Имунологичен фактор показателен за туморната биология са инфилтриращите тумора лимфоцити (ИТЛ) (171). Наличието на малко ИТЛ в инвазивния фронт (<20%) е негативен ПФ (171).

### **II.8.8. Модел на инвазия на тумора**

Неблагоприятният модел на инвазия е доказан негативен предиктивен фактор при карцинома на устната кухина (430). Той е изява на загубата на кохезивност между клетките, мотилитет, ензимна екскреция и загуба на контактна инхибиция между клетките (86). Оценката на модела на инвазия се извършва в инвазивния фронт на тумора. Jakobsson et al. (186) описва 4 типа / модела на инвазия, като част от система за степенуване на малигнеността на тумора. Anneroth et al. (25) разглежда четири модела на инвазия:

Grade 1: неоплазма с избутваща, добре дефинирана граница.

Grade 2: неоплазма с инфилтриращи солидни нишки, влакна или шнурове.

Grade 3: неоплазма инфилтрираща с тънки влакна или големи групи от клетки, над 15 клетки в група.

Grade 4: изразена дифузна инфилтрация на клетките представена като единични клетки или малки групи с по-малко от 15 клетки на до 1мм от туморния фронт.

В AJCC Staging Manual, 8-th edition (430) е включен и предложен от Brandwein-gensler et al. (50) пети модел на инвазия – Grade 5: малки групи от туморни клетки (<15 клетки) на разстояние повече от 1мм едни от други, като наличието на разпръсната екстратуморна ПНИ или екстратуморна ЛВИ, също кореспондират с Grade 5.

Моделът на инвазия на тумора може да бъде оценен като – worst pattern of invasion (WPOI), който приема за валиден най-неблагоприятният установен модел на инвазия и predominant pattern of invasion (PPOI), който приема за валиден най-често срещаният се модел на инвазия при оценка на всички слайдове (50). При сравнение на двата метода прогностична значимост е установена единствено във връзка с ней-неблагоприятния установен (WPOI), но не и с преобладаващия модел на инвазия (PPOI) (50).

Високорискови модели на инвазия със статистически значима самостоятелна прогностична стойност са WPOI-4 и WPOI-5 (11, 220, 72).

#### **Прогностично значение:**

Неблагоприятният модел на инвазия (WPOI) е свързан с повишаване на риска от ЛР, повишаване на риска от метастазиране и повишаване на смъртността (11, 56, 186, 298, 399). Crissman et al. (85) от регресионен анализ определят модела на инвазия като единственият сигнификантен предиктивен фактор за 5-годишната преживяемост. При пациенти с ранни тумори, инвазивният (неблагоприятният) модел (WPOI-4 и WPOI-5) е асоцииран с намалена обща преживяемост (72). При ранен орален карцином (Stage I и II), моделът на инвазия корелира с риска за развитие на метастази (26). WPOI-4 и WPOI-5 са самостоятелни значими предиктори за ЛРР, като риска за нодален метастатичен рецидив при WPOI-5 е 42% (220). При пациенти с T1/T2N0M0 ПКК на оралния език, WPOI е независим негативен ПФ (11).

#### **Влияние на WPOI върху широчина на резекционната линия:**

При пациентите с близки и ангажирани РЛ се наблюдават по-агресивни модели на инвазия (398). Инвазивните модели (WPOI-4 и WPOI-5) са най-честата причина за ангажиране на дълбоките граници на резектатите (436). Широчината на хирургичната граница се влияе от модела на инвазия на тумора, като граница от 1,7мм се приема за оптимална при WPOI - 1/2/3, докато оптималната граница при WPOI – 4/5 е 7,8мм (205). Наличието на неблагоприятен модел на инвазия и близка резекционна линия (между 1-5мм) е свързано с по-висок риск от ЛР (106).

### II.8.9. Резекционни линии

Резекционните граници са периферни / лигавични граници и дълбоки граници (106, 398). Те се оценят хистологично като се измерва разстояние между фронта на тумора и резекционната линия, като е общоприето, че при отстояние от над 5мм, границата се оценя като чиста, а между 1 и 5мм, като близка. (106,). Дефиницията за ангажиране на границите е спорна, като някои автори определят като ангажирана граница с отстояние под 1мм (106), а други само граница в която се установява наличие на туморен процес, т.е. същинско пресичане на тумора (327, 398, 50, 443). В зависимост от начина на оценка, честотата на ангажираните РЛ варира съответно от 23% до 4,5% (398, 436, 443). Най-често ангажирана е дълбоката граница – 87% и по-рядко повърхностните периферни граници – 16% (436). При карцином на езика е докладвана честота на ангажиране на границите от 11% (436). Високият патологичен стадий на тумора е предиктор за ангажиране на границите (436). Рискови фактори за ангажиране на повърхностните / лигавичните граници са повърхностно разпространяващи се тумори без макроскопска изява, множествени фокуси на инвазия, наличие на *carcinoma in situ* в периферията от основния тумор, наличие на втори първичен тумор. Рискови фактори за ангажиране на дълбоките граници са моделите на инвазия 3,4 и 5, периневрална и интраневрална инвазия, наличие на емболи в съдове и екстензия по хода на съдови влакна (436).

#### **Прогностично значение:**

Широчината на резекционната линия е общоприет ПФ за локален контрол на заболяването (71). Статуса на резекционните линии е предиктор за ЛР, с ниво на доказателства В/С и е основание за обсъждане за адювантна терапия (106). Loree et al. (237) и Sutton et al. (398) посочват отстоянието под 5мм като близка граница и откриват статистически значима разлика в прогнозите на пациентите с чиста, близка и ангажирана граница. Yamada et al. (443) установяват статистически значима разлика в прогнозите на пациентите с ангажирана, близка и чиста граница, когато дефиницията за близка граница е под 4мм, но не установяват статистически значима разлика в прогнозата на пациентите с близка и чиста граница, когато дефиницията за близка граница е под 5мм. Zanoni et al. установяват разлика в развитието на ЛР при граница  $\leq 2,2$ мм, но не установяват разлика при граница

между 2,3 и 5мм и над 5мм (451). Liao et al. (226) посочват отстояние под 7мм като независим негативен ПФ. В същото време някои проучвания не успяват да намерят връзка между статуса на резекционните линии и развитието на ЛР или общата преживяемост (50).

**Метод на определяне на границите:** В хирургичната практика са възможни няколко подхода за определяне на резекционните граници: 1. Определяне на границите от основния резектат и 2. Определяне на границите от туморното ложе (71, 253). При анализ на двата метода при ранен карцином на оралният език (pT1 и pT2), определянето на границите от основният резектат повишава локалния контрол на заболяването в сравнение с определяне на границите от туморното ложе (71, 253).

### **II.8.10. Многофакторни системи за степенуване на малигнеността**

През 1920г., Broders (53) поставя основите на класифицирането на злокачествените тумори като представя система за степенуване на диференциацията им: високо диференциран (G1), умерено диференциран (G2), ниско диференциран (G3) и недиференциран / анапластичен (G4). При анализа на 500 случая на ПКК на долната устна, Broders (53) установява значително по-голяма смъртност при G3 и G4 туморите, в сравнение с G1 и G2.

През 1972г. Eneroth (113) дефинира като високо диференцирани туморите показващи тенденция към формиране на дефинирани нишки и повлека, както и туморите показващи кератинопродукция. Неоплазмите, които показват дифузен растеж и нямат тенденция да формират повлека и нишки от неопластични клетки, както и нямат продукция на кератин са дефинирани като ниско диференцирани. При анализа на 123 случая на ПКК на небцето установява по-висока смъртност и по-висока честота на метастазирането в групата на ниско диференцираните тумори (113).

Предложената от Jakobson през 1973г. (187) система за оценка на малигнеността, за първи път включва и параметри оценяващи взаимодействието на тумора с околната тъкан на гостоприемника / макроорганизма. Системата оценя вида и степента на инвазия, наличието на васкуларна инвазия и степента на лимфоплазмочитарна инфилтрация (25,187). Валидирана е върху извадка от пациенти с карцином на ларинкса. Най-важните предиктивни фактори за пет годишната преживяемост са общия брой на точките, вида на

инвазия и нуклеарния полиморфизъм (187). Предложената хистологична система има висока предиктивна стойност от TNM класификацията в предикцията на пет годишната преживяемост и риска за рецидив (25).

Crissman et al. (85) през 1984г. предлага модификация на системата на Jakobson включваща шест критерия за оценка на тумора и взаимодействието между тумора и макроорганизма. Авторът предлага използването на термина „модел на инвазия“ като обобщаващ за „вид“ и „степен на инвазия“. При регресионен анализ „моделът на инвазия“ е установен като единствен значим предиктор (85).

Anneroth (25) през 1987 предлага нова система за класификация на малигнеността, в която включва шест параметъра за оценка на туморните клетки и взаимодействието между тумора и макроорганизма: степен на кератинизация, ядрен полиморфизъм, брой на митозите, модел на инвазия, степен/дълбочина на инвазия и лимфо-плазмочитарен инфилтрат (25).

Bryne et al (56, 55) през 1989г. – предлага система за оценка на клетките единствено на дълбокият инвазивен фронт на тумора, чрез пет параметъра – степен на кератинизация, ядрен полиморфизъм, брой на митозите, модел на инвазия и лимфо-плазмочитарен инфилтрат. При унивариабилен и мултивариабилен анализ е установена значима предиктивна стойност на системата (55).

Woolgar and Scoot (435), 1995г. модифицират системата на Anneroth (25) като определят хистологичните параметри в най-диспластичните участъци на инвазивния туморен фронт. Предложената система класифицира правилно риска от метастазиране в 87% от случаите (435).

Други мултифакторни системи и модификации: Shinghaki et al. (376) – 1988г.; Bryne et al. (55) – 1992г.; Villa et al. (246) – 1995г.; Martinez-Gimenco et al. (246) – 1995г.; Sawair et al. (353) – 2003г.; Brandwein-Gansler et al. (50) – 2005г.; Voxberg et al. (47) – 2018г.; Safi et al. (345) – 2018г.; Sung et al. (397) – 2020г.; Tu et al. (413) – 2022г.;

Brandwein-Gansler et al. (50), 2005г. предлагат система за оценка на риска, която категоризира пациентите в три групи, съответно с нисък, умерен и висок риск. Риска се определя на базата на общия брой точки при оценката на три хистологични вариабилни – ПНИ, лимфоцитарен инфилтрат и WPOI (*Таблица 1. Предложена оценка на риска за ПКК на устната кухина – Brandwein-Gansler et al. (50)*).

ТАБЛИЦА 1. ПРЕДЛОЖЕНА ОЦЕНКА НА РИСКА ЗА ПКК НА УСТНАТА КУХИНА – BRANDWEIN-GANSLER ET AL. (50)

| Хистологични<br>вариабилни                  | Точки на риска                     |  |   |
|---|------------------------------------|--|---|
|   | 0                                  | 1  | 3   |
| Периневрална<br>инвазия                     | Липсва                             | Малки нерви                                | Големи нерви                                  |
| Лимфоцитарен<br>инфилтрат при<br>интерфейса | Непрекъснат вал                    | Големи петна                               | Слаб или липсващ                              |
| WPOI  | 1, 2 или 3                         | 4  | 5   |
| <b>Оценка на риска<br/>(общ брой точки)</b> | <b>Риск за локален<br/>рецидив</b> | <b>Обща вероятност<br/>за преживяемост</b> | <b>Препоръки за<br/>адювантна<br/>терапия</b> |
| Оценка = 0                                  | Нисък                              | Добра                                      | Липсва полза от<br>адювантна<br>лъчетерапия   |
| 1 или 2                                     | Умерен                             | Умерена                                    | Липсва полза от<br>адювантна<br>лъчетерапия   |
| 3 до 9                                      | Висок                              | Лоша                                       | Лъчетерапия<br>независимо от 5мм<br>границы   |

Прави впечатление, че точките на риска се определят от 0, 1 и 3 точки, а не 0,1 и 2 точки, което акцентира неравномерното повишаване на риска при наличие на ПНИ в големи неврални влакна, липса на лимфоцитарен инфилтрат и WPOI 5 (50).

Системата е с предиктивна стойност при ранен ПККУК (50) и е предиктивна за ЛР и обща преживяемост, както и за времето до възникване на прогресия на заболяването (50, 422, 95). Системата има практическо приложение при вземане на терапевтични решения при

ранен ПКТГШ (49, 220), като авторите препоръчват провеждане на адювантна ЛТ при пациенти с ранни високо рискови тумори (50).

В AJCC Staging Manual към 8-мо издание на TNM системата, като хистологични прогностични фактори, са разгледани дълбочината на инвазия, WPOI, статус на резекционните граници, ПНИ, ЛВИ и наличието на екстранодална инвазия при метастазите (430). Съществува препоръка, че докладването на WPOI е достатъчно да включва единствено наличие или отсъствие на 5-ти модел на инвазия (430).

## **II.9. Прогностично значение на хистологичният подвид на оралният плоскоклетъчен карцином.**

### **II.9.1. Верукозен карцином на устната кухина**

Верукозният карцином е рядък, по-слабо агресивен подвид на плоскоклетъчния карцином (210). Описан е като самостоятелна нозологична единица за първи път от Askerman et al. (7, 210). Микроскопски туморите имат добре дефиниран, „избутващ“ инвазивен фронт и ниска митотична активност (7). Клинично се представят като екзофитни маси с груба, папиломатозна повърхност (7). Верукозният карцином в устната кухина няма склонност да метастазира и има по-благоприятна прогноза в сравнение с конвенционалния плоскоклетъчен карцином (210, 257). При около 20% от случаите се наблюдава коекзистенция с конвенционален ПКК, което определя и прогнозата в тези случаи (257).

### **II.9.2. Каникуларен карцином**

Каникуларния карцином е рядък вид епителен тумор, характеризиращ се със специфична хистологична картина (442, 383), с формиране на комплексни пролиферации и мрежа от крипти изпълнени с кератин (442, 194, 92). Клинично тумора може да има широк инфилтративен растеж като инвазира и разрушава подлежащите кости, но няма склонност да метастазира (383).

### **II.9.3. Папиларен плоскоклетъчен карцином**

Папиларният ПКК на устната кухина е рядък субтип с по-добра прогноза от конвенционалния ПКК (258,394,124). Клинично туморът има екзофитен растеж с папиларна / веруциформена повърхност, като може да имитира верукозен карцином. Хистологично ППКК се характеризира с преобладаващо папиларен растеж с тънки фиброваскуларни ядра покрити с незрели базалоидни клетки или диспластични сквамозни клетки със слаба или липсваща кератинизация (258). Съществуват случаи на смесен папиларен и конвенционален инвазивен ПКК (84).

### **II.9.4. Аденоиден (акантолитичен) плоскоклетъчен карцином**

Рядък субтип на плоскоклетъчния карцином описан от Lever et al. (282) през 1947г. Микроскопски се установяват псевдогландуларни пространства възникващи в зони на дегенерация в полето от ПКК (152, 282). Прогнозата при този вид тумор е неясна поради малкия брой документирани случаи (332).

### **II.9.5. Аденосквамозен карцином**

Аденосквамозният карцином е злокачествен тумор с хистологични характеристики едновременно на аденокарцином и ПКК (366). На главата и шията тумора е показал високо агресивно поведение, с честота на метастазиране от 80% (144, 324).

### **II.9.6. Базалоиден плоскоклетъчен карцином**

Базалоидният ПКК е агресивен вариант на плоскоклетъчния карцином, съдържащ в себе си едновременно базалоидна и сквамозна компонента (126). Туморите имат лоша прогноза и показват агресивно поведение с ранно развитие на шийни лимфни метастази (170) и честота на метастазиране около 64% (127). Честотата на развитие на ДМ е около 44% (127) и е 4 пъти по висока спрямо конвенционалния ПКК (114).

### **II.9.7. Вретеновидно клетъчен карцином**

Вретеновидно клетъчният карцином е рядък вариант на плоскоклетъчния карцином характеризиращ се с едновременно присъствие на малигнена епителна и мезенхимна

компонента (300). Вретеновидно клетъчният карцином има по-лоша прогноза, съпоставима с тази при нискодиференцираният конвенционален ПКК (289, 300).

### II.9.8. Недиференциран карцином

Недиференцираният карцином е изключително рядък тумор в устната кухина (347). Поради малкото докладвани случаи прогнозата е неясна (347).

### II.10. Метастазиране

Анатомичния ход на метастазирането обикновено е предвидим и следва известните дренажни зони. (430).

Лимфните метастази могат да бъдат първични - установени клинично и/или с образно изследване при поставяне на първичната диагноза и окултни (вторични) развили се в хода на боледуването и не са установими при клинично и образно изследване при поставянето на първичната диагноза.

**Честота:** Честотата на окултни метастази при ранен орален карцином (T1-T2) варира от 20% до 44%. (314). В T1 категория Tumor et al. докладват честота на лимфните метастази от 14%, T2 - 37% и T3 - 57%. (241). При изследване на честотата на окултните метастази при ранен орален карцином Ganly et al. установяват честота от 28%, което кореспондира с резултатите на Pimenta Amarel et al. (23%) и Kligerman et al. (21%). (241, 203, 317)

**Прогностично значение на лимфните метастази:** Статусът на шийните лимфни възли остава основният самостоятелен прогностичен белег за преживяемостта, като наличието на първични метастази намалява преживяемостта с над 50%. (98). При ранен орален карцином развитието на окултни метастази повишава риска от смърт 5-пъти в сравнение с пациентите, които не развиват такива. Това ги прави основен предиктор при пациенти с ранен орален карцином. (141).

**Прогностични фактори за риска от метастазиране:** При авансиралите тумори на устната кухина (T3 - T4) в литературата и клиничната практика съществува консенсус по отношение на поведението към клинично позитивния или негативен шийен лимфен басейн. Като базовото правило се приема, че индикация за пристъпване към профилактична ШЛД

има при пациенти с риск от развитие на окултни метастази над 20%. (98). Има множество фактори показващи прогностична стойност за развитието на шийни лимфни метастази.

**Периневрална и лимфоваскуларна инвазия:** Brown et al. доказват, че периневралната инвазия е статистически значим фактор за развитието на окултни метастази (54). В изследваната от тях група 71% от пациентите с ПНИ са развили окултни метастази, докато при пациентите без ПНИ този процент е 36%. В същото изследване, 88% от пациентите със установена ЛВИ са развили окултни метастази, спрямо 38% от пациентите без ЛВИ (54).

**Дълбочина на инвазия и туморна дебелина:** Увеличаващата се ДНИ допринася за доближаването на туморната маса към кръвоносните и лимфни съдове и повишава риска от метастазиране. (101). Дълбочината на инвазия не трябва да се бърка с туморната дебелина, въпреки че в много публикации двете се разглеждат като равнозначни и взаимнозаменяеми. Дълбочината на инвазия се измерва като първо се установи “хоризонта” на базалната мембрана и от нея във вертикална посока се измерва разстоянието в милиметри до най-дълбоката точка на туморна инвазия. (430). Spiro et al. в изследване на 105 пациента с T1N0, T2N0 и T3N0 тумори установяват по-добра прогноза при туморите дебелина до 2 мм, като предлагат, че извършване на ЕШЛД е индицирано при тумори над 2мм (393). Повечето от изследванията в литературата установяват влошаване на прогнозата при ТД над 5 мм. Fukano et al. установяват че риска за метастазиране при пациентите с ТД над 5 мм се покачва от 5,9% на 64,7%. (135) В изследване на 216 пациента Ganly et al. установяват, че дълбочината на инвазия на първичния тумор е основният предиктор за метастатичен рецидив, като пациентите с ДНИ над 2 мм са с 4 пъти по-висок риск (141). В голямо мултицентрично ретроспективно изследване на 3149 пациента Ebrahimi et al. предлагат нов модел за статификация на пациентите включващ дълбочината на инвазия в TNM класификацията, като определят границата от 5 мм между T1 и T2 категориите и 10 мм между T2 и T3 категория (407). Тези промени са включени в 8-мото издание на TNM класификацията.

**Worst pattern of invasion (WPOI):** Моделът на инвазия е доказан предиктор за метастазиране на заболяването. (49,221) WPOI-5 се описва като дисперсия / разпръскването на туморни сателити на 1 мм или повече от напредващия туморен фронт. Според някои автори разпространената екстратуморна ПНИ и екстратуморна ЛВИ, също

могат да се категоризират като WPOI-5. За улесняване на стратификацията, като предел на риска се приема наличието или отсъствието на WPOI-5. (430).

## **II.11. Лечение**

### **II.11.1. Лечение на първичния тумор при T1 и T2 карцином на оралния език**

Възможните в момента модалности на лечение на първичния тумор, включват хирургично лечение – ексцизия на тумора, ЛТ, ХТ, комбинирано лечение и имунотерапия (365).

Факторите влияещи върху избора на лечение се отнасят до тумора, пациента и лекуващия хирург (365), като се вземат предвид свързаната с лечението морбидност, козметичният и функционален резултат от лечението и възможността да се постигне контрол на заболяването (149).

#### **Хирургично лечение**

Ранният карцином на езика (T1 и T2 туморите) се лекува приоритетно чрез хирургична ексцизия. Оперативно лечение цели цялостно отстраняване на тумора в 3Д клинично непроменени граници от поне 10мм, където тъканите позволяват (198). Операцията според своя обем на ексцизията на езика може да бъде частична глосектомия, хемиглосектомия, субтотална глосектомия и тотална глосектомия, със и без провеждане на ШЛД (291, 305). При самостоятелно хирургично лечение на РКЕ общата 5 годишна преживяемост е между 75% и 89% (75, 140, 374, 17). Локален контрол на заболяването се докладва в 82-94 % от случаите (140, 374, 305). Ангажирането на резекционните линии повлиява негативно локалния контрол на заболяването и общата преживяемост (149).

## **II.11.2. Поведение към регионалния лимфен басейн при ранен карцином - T1 и T2 cN0**

Поведението към шията при ранен карцином в литературата варира – за T1 туморите се обсъжда наблюдение, сентинелна биопсия и елективна дисекция (419, 428, 286, 207). В медицинската литература съществуват множество доклади които разглеждат този проблем, но те се базират на TNM 6 и 7. След въвеждане на TNM 8 освен размера на първичния тумор бяха въведени допълнителни критерии при патологичното стадиране, а именно ДНИ (430). По този начин една част от лезиите, които са принадлежали към T1, само по критерии размер, в новата TNM система ще бъдат отнесени в T2 или T3 категории, по критерии ДНИ. Това е съществена промяна възникнала въз основа на доказателства и многогодишни проучвания по този въпрос (407). Така например широко цитирани са шест рандомизирани проучвания, които са базирани на различни предходни версии на TNM системата -TNM 7 и по-стари (239, 449, 122, 445, 67, 175). Четири от проучванията, установяват статистически значима разлика в преживяемостта в полза на елективната лимфна дисекция (93, 117, 203, 180). Две от проучванията не установяват статистически значима разлика в общата и специфичната преживяемост (448, 418). От двете съвременни и най-висококачествени проучвания – Cruz et al. (93) и Hutchinson et al. (180) е установена отчетлива полза от елективната лимфна дисекция при ранни тумори (180). При ранен орален карцином (T1 и T2) е докладвана по-висока 3 годишна преживяемост - 80% за групата подложена на ШЛД и 67,5% за групата без дисекция (93). За случаите с T1 общо в устната кухина е установена по-висока обща и специфична преживяемост в групата с проведена лимфна дисекция. Авторите изрично уточняват, че тази тенденция се запазва и след престадиране на T1 туморите по TNM 8 (180).

Други доказателства в подкрепа на елективната дисекция са от Lydiatt et al. (239), Yuen et al. (449), Feng et al. (122), Yii et al. (445), Cariati et al. (67), Huang et al. (175). Доказателства препоръчващи дисекция при ДНИ над 4 мм са установени от Fakih et al. (117), Klingeman et al. (203), van Lanschot et al. (414). За РКЕ Feng et al. (122) предлагат провеждане на елективна дисекция при ДНИ над 2мм.

Настоящи проучвания по TNM 8 върху селективната дисекция при T1 и T2 cN0 са малко (438, 403, 290). В своето проучване Hutchison et al. (180), прави изрично уточнение, че при

престадиране на туморите по TNM 8 се запазва ползата от провеждане на дисекция при T1 категория.

В съществуващите консенсуси / препоръки / гайдлайни за лечение на орален карцином този въпрос се разглежда. Повечето от тези препоръки са базирани върху TNM 7.

**2012 г.** - В консенсус, част от немската програма за онкологични гайдлайнове се препоръчва задължително провеждане на ЕШЛД във всички случаи на орален карцином, подлагащи се на оперативно лечение, независимо от техния стадий. Нивото на доказателства е 3 по системата SIGN – неаналитични проучвания, напр. доклади на единични случаи и доклади на серии от случаи (432).

**2015 г.** - Канадският гайдлайн препоръчва провеждане на елективна шийна дисекция особено при ранни тумори на устната кухина с ДНИ над 4мм (344).

**2016 г.** – Препоръките на NICE и VANNO за ранен карцином (T1-2) се обсъжда възможността за хирургично лечение на шийния лимфен басейн, включително сентинелната биопсия е обсъждана като една възможност (286, 198, 354).

**2017г.** - Японският гайдлайн за клинична практика препоръчва провеждането на ЕШЛД при пациентите с високо рисков РКЕ (291).

**2019г.** - ASCO препоръчва провеждане на елективна лимфна дисекция както при cT2-cT4, cN0 туморите, така и при cT1cN0 туморите, като се отчита разлика в нивата на доказателства за двете групи. Също така, при подбрани, високо надеждни пациенти се обсъжда възможност за наблюдение (207).

**2020г.** - Европейските препоръки за лечение на орален карцином на EHNS-ESMO-ESTRO посочват, при ДНИ под 10мм, сентинелната биопсия е една възможност, а при ДНИ под 5мм е възможно наблюдение на регионалния лимфен басейн (240). NCCN препоръчва обсъждане на елективна дисекция при всички тумори с ДНИ над 4мм (284). Дисекция при тумори с ДНИ до 2мм се обсъжда само в специфични случаи, а при ДНИ между 2 и 4мм има препоръка за клинична преценка (284).

Съществува консенсус, че в случаите на ранен карцином с клинично негативен (cN0) шийен лимфен басейн, дисекцията трябва да бъде в обем на СШЛД поне на нива от I до III (284, 207). При карцином на езика има докладвана честота 15,8% на прескачащи метастази на III или IV ниво (60). Също така е докладвано повишаване на регионалния контрол на заболяването с 20-24% при включване в обема на дисекцията на долната югуларна верига

a(239). При РКЕ, Huang et al. (175) установяват ниска честота на прескачане на метастазите на IV ниво – 2,7% и не установяват полза от рутинното включване на IV ниво в обема на дисекцията. Също така авторът не установява статистически значима разлика в 5-годишната обща преживяемостта и 5-годишната свободна от заболяване преживяемост между групата със супраомохионна дисекция (нива от I до III) и групата претърпяла МРШЛД (175). Някои автори установяват ниска честота на ангажиране на ПБ ниво и предлагат, че същото може да бъде съхранено при елективна дисекция (304, 112, 223).

### **II.11.3. Сентинелна лимфна биопсия**

Сентинелната лимфна биопсия представлява диагностична процедура подпомагаща стадирането на шийния лимфен басейн при клинично негативната (cN0) шия и е включена в препоръките на NICE за лечение на ранен орален карцином (357, 286, 214). До момента е публикувано едно рандомизирано проспективно проучване сравняващо лечението с приложение на сентинелна лимфна биопсия и елективна лимфна дисекция (143). То установява сравними 2 годишна и 5 годишна, обща и специфична преживяемост, като 5 годишна специфична преживяемост за пациентите подложени на сентинелна биопсия е 87,1%, спрямо 88,6% при тези подложени на дисекция (143). Шиен рецидив е наблюдаван в около 10% от случаите и в двете групи (143). Групата пациенти подложени на сентинелна биопсия, през първите 6 месеца след лечението показва по-ниска морбидност (143). Европейското проучване SENT (357) установява, че сентинелната биопсия има чувствителност от 86%, негативна предиктивна стойност от 95% и фалшиво негативен резултат (ФНР) в 14% от случаите. За предната част на езика е установен ФНР в 14% от случаите, а за дисталната част на езика – 21% (357). Установена е 3 годишна специфична преживяемост от 92% (357). При извършване на сентинелна биопсия 70% от пациентите с ранен орален карцином биха избегнали провеждането на шийна дисекция и свързаната с това морбидност (357, 358).

### **II.11.4. Обем на дисекцията при ранен T1 и T2 (cN+) карцином на езика**

През последния век стандарта на лечение за клинично позитивния шиен лимфен басейн е провеждане на радикална или МРШЛД (284, 223, 83, 43). С цел да се намали морбидността

се търсят по-малко инвазивни методи за хирургично лечение на шията (223). При орален карцином супрамохионидната ШЛД (СОШЛД), включваща нива от I до III, се смята за недостатъчна по своя обем, поради повишения риск от метастатично засягане на IV шийно ниво (310, 309). В един доклад Shin et al. (311) установяват метастатично засягане на IV ниво в 16% от случаите на cN+. При РКЕ и cN+ е докладвана честота на засягане по нива, както следва: I – 57,3%, II - 75,4%, III – 31,1%, IV – 27,8% и V – 8,1% (312). Има доклади които установяват сходен регионален контрол на заболяването, между СОШЛД и лимфна дисекция на всички шийни лимфни нива, при pN1 статус на шията (256, 61, 178). След СОШЛД е докладвана честота на PP от 10% при pN1 статус и 24% при по-висок pN статус (256). В препоръките на NCCN се обсъжда провеждане на селективна лимфна дисекция при пациенти с N1 и N2 засягане на шията и дисекция на всички шийни нива при N3 статус на шията (284). Британският гайдлайн препоръчва провеждане на селективна лимфна дисекция при N1 статус на шията (198). ASCO препоръчва провеждане на разширена селективна лимфна дисекция при cN+, включваща и IV шийно ниво, с акцент върху екстирпирането на максимален брой ЛВ от рисковите нива (207).

Натрупват се все повече доказателства за прогностичното значение на броя екстирпирани ЛВ (102, 103, 361, 109). Ebrahimi et al. (109) в група предимно от ранни тумори, установява статистически значима разлика в 5 годишната обща и специфична преживяемост между пациентите при които са екстирпирани по-малко от 18 лимфни възела (ОП – 51%) и тези с повече от 18 екстирпирани възела (ОП – 74%). Тези данни се потвърждават от Divi et al. (103), с ОП – 42,1%, за групата с под 18 екстирпирани възела и 51,3% за групата с 18 и повече възела. AJCC посочва 15 екстирпирани лимфни възела като минимален брой за лимфна дисекция, независимо от вида на дисекцията (430).

### **II.11.5. Роля на адювантната лъчетерапия и лъче-химиотерапия при ранен карцином на езика**

Решението за приложение в следоперативна, адювантна ЛТ или ЛХТ, при РКЕ, се базира на наличието на негативни хистологични прогностични фактори (284, 331). Към момента препоръките на NCCN включват приложение на следоперативна ЛТ при T1 и T2 тумори позитивни или близки РЛ, ПНИ, ЛВИ и екстранодална екстензия (284). Данните в

литературата, по отношение на ползата от адювантна ЛТ при ранните карциноми в устната кухина и езика са малко и с ниска доказателствена стойност (184, 197). В литературата има шест публикации анализиращи ролята на следоперативната ЛТ конкретно при РКЕ. В едно от тях групата с проведена ЛТ е твърде малка и не е статистически значима (374), четири от тях не установяват статистически значима разлика в преживяемостта между пациентите провели следоперативна ЛТ и тези без следоперативна ЛТ (342, 331, 151, 379) и едно от изследвания установява подобрена специфична за заболяването преживяемост в групата провела следоперативна ЛТ (197). В процес е проспективно, рандомизирано проучване за ролята на следоперативната ЛТ при РКЕ (AREST trial), което се очаква да бъде завършено през 2026г.

## **II.12. Статус на патохистологичните доклади. Стандартизация.**

Информацията от патохистологичният доклад има основна роля при вземането на клинични решения за нуждата от постоперативно лечение. Непълнотата и неточностите в доклада водят до допълнително забавяне на лечението и създават условия за малпраксис при вземането на терапевтични решения (450). Ключовите характеристики на патохистологичния доклад са неговата своевременност, точност и пълнота на отговора, придържане на общоприетите стандарти, постоянство и яснота (110).

Именно тези проблеми са довели до създаването на стандартизация на патохистологичните доклади (179, 65, 281, 329).

При анализ на патохистологичните доклади за ГШ, при липса на стандартизация, за периода от 2002г. до 2005г., в Канада, ПНИ е отразена едва в 35% от докладите, ДНИ в 45%, ЛВИ 55%, разстояние до резекционните линии в 55%, модел на инвазия в 15%. Също така по отношение на нодалния статус, наличие или отсъствие на екстранодална инвазия е отразено едва в 25% от резултатите. (450).

Анализ на патохистологичните резултати на ГШ, за периода 2004 – 2006г., във Австралия установява, че ДОИ липсва в 21% от докладите, статус на резекционните линии липсва в 1%, но оценка на отстоянието от границите липсва в 27%, ЛВИ липсва в 30%, ПНИ в 28%. Цялостно едва 37% от резултатите са оценени като съдържащи необходимата информация (202).

Множество публикации разглеждат ползите от стандартизацията на патохистологичните доклади за различни органи и локализации – гърда, колон, панкреас и кожа и установяват значително повишаване на пълнотата на патохистологичните доклади (384, 386, 110, 69, 147, 164, 196, 87).

При нашият преглед на литературата, при насочено търсене, не се откриват статии разглеждащи ефекта на въведените препоръки за докладване, що се отнася до карцинома на езика, устната кухина и главата и шията. Също така не се откриват публикации разглеждащи статуса на патохистологичните доклади в България.

### **II.13. Заключение**

След направения преглед и обзор на литературата се установява, че ранният плоскоклетъчен карцином на оралния език в световен план е сериозен проблем, с множество отворени въпроси по отношение на прогнозата и лечението му.

Карциномът на езика е най-честият злокачествен тумор в устната кухина (333, 395, 24, 352, 200) и показва значителна географска вариабилност (123).

Ранният карцином на езика е с категорично по-добра прогноза спрямо авансиралите тумори. В същото време в клиничната практика наблюдават случаи на ранен карцином показващи изключителна агресивност в своето протичане. Именно това ни даде основание да потърсим клиничните и патохистологични прогностични фактори, които биха могли да предскажат агресивното поведение на тумора.

Размерът на тумора, дълбочината на инвазия, наличието на периневрална инвазия, лимфо-васкуларна инвазия, моделът на инвазия на тумора, лимфо-плазмоцитарната реакция, степента на диференциация и статуса на резекционните линии са прогностични фактори широко разглеждани в литературата. От особен интерес е тяхното приложение при ранните T1- и T2-тумори на езика, при които се докладва висока честота на окултни и вторични метастази. Това поставя все още нерешения въпрос за провеждане на елективна шийна лимфна дисекция или сентинелна лимфна биопсия. По тази причина откриването на високо рисковите за метастазиране тумори е от особен клиничен интерес.

Размерът на тумора е доказан прогностичен фактор за преживяемост на пациентите, риск от метастазиране и риск от локален рецидив. Не винаги обаче малкият размер на тумора кореспондира с по-ниско агресивно поведение.

По-голямата дълбочината на инвазия се свързва с понижена преживяемост и по-висок риск от развитие на шийни лимфни метастази. В литературата се разглеждат различни оптимални гранични стойности. Въпреки възприетата от TNM 8 граница от 5мм, в литературата има доказателства за по-добра дискриминация на риска от метастазиране на ранните тумори при граница от 4мм. Именно това ни даде основание да проведем собствено изследване за оптималната гранична стойност на ДНИ.

Неблагоприятните модели на инвазия на тумора са изява на загубата на кохезивност между клетките, мотилитет, ензимна екскреция и загуба на контактна инхибиция между клетките. Дискохезивните модели (WPOI 4 и WPOI 5) повишават риска от метастазиране, риска от локален рецидив на тумора и риска от смърт на пациента. Независимо от повишеният риск, все още няма препоръки за ескалиране на лечението на ранните тумори при неблагоприятен модел на инвазия. Това ни насочи да проведем собствено изследване върху ролята на модела на инвазия върху прогнозата на ранните тумори на езика. През 2005г. Brandwein-Gansler et al. (50) предлагат система за оценка на риска, която е с предиктивна стойност при ранни тумори в устната кухина. Системата в следствие е валидирана върху различни кохорти от пациенти. Това ни дава основание да изследваме прогностичната стойност на системата върху хомогенна група от ранни карциноми на езика.

Откриването и приложението на прогностични фактори и системи за развитието на шийни метастази, локали и далечни рецидиви е от голяма клинично значение за лекуващите лекари.

В клиничната практика остава нерешен въпросът за поведението към регионалният шийен лимфен басейн при cT1N0 туморите. В България липсват официално приети терапевтични протоколи. Решенията за поведението към клинично негативният регионален шийен лимфен басейн, както и решенията за провеждане на следоперативна (адювантна) лъчетерапия или лъче-химиотерапия се вземат основно на базата на TNM-класификацията.

---

Честотата на окултни метастази при cT1cN0 туморите, както и негативното им влияние върху прогнозата на пациентите са основание да търсим прогностични фактори, които да предвидят развитието на шийни лимфни метастази.

Съществен проблем в клиничната практика в България е и липсата на стандартизация в патохистологичното докладване. На национално ниво и в лечебните заведения липсват приети протоколи за необходимите патологични характеристики, които трябва да включва всеки доклад на орален карцином. Това води до нехомогенност и непълнота на докладите и поставя лекарите вземащи терапевтичните решения в риск от малпраксис. По тази причина проведохме изследване на състоянието на патохистологичните доклади при ранен карцином на езика.

### **III. СОБСТВЕНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ**

#### **III.1 Цел и задачи:**

##### **Цел:**

Целта на научната работа е да изследваме клиничните и патохистологични характеристики на ранния плоскоклетъчен карцином на оралния език, както и тяхното прогностично значение като си поставихме следните задачи:

- 1. Да изследваме случаите на ранен рак на езика – като оценим клинични, демографски и хистологични характеристики:**
  - Възраст, пол, локализация на първичния тумор
  - Клиничното представяне на ранния карцином на езика - макроскопски вид и размер на лезията
  - Хистологични характеристики – хистологичен субтип, степен на диференциация, периневрална инвазия, лимфоваскуларна инвазия, дълбочина на инвазия, модел на инвазия, степен на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат, статус на резекционните линии и минимално отстояние от резекционните линии
  - Рискови фактори – тютюнопушене, алкохол, HPV, наркотични вещества, локални дразнещи фактори
  
- 2. Да изследваме състоянието на патохистологичният доклад – такъв какъвто идва при хирурга, относно общоприети, установени патохистологични характеристики и прогностични фактори.**
  
- 3. Да изследваме случаите на рецидив:**
  - Локален рецидив, регионални и далечни метастази, както и разликата във времето до метастазиране при T1 и T2 плоскоклетъчен карцином на езика
  - Общата и специфичната преживяемост

- Да изследваме причината за смърт

**4. Да изследваме прогностичното значение на променливите:**

- Време от диагноза до операция, време до излизане на хистологичен резултат от биопсия и време от биопсия до операция
- Вида на лечение
- Прогностично значение на хистологичния вид, степен на диференциация, размер, дълбочина на инвазия, периневрална и лимфо-васкуларна инвазия, модел на инвазия, статус на резекционните линии и лимфоцитарна реакция при ранен карцином на езика
- Прогностичното значение на броя на метастазите и наличието на екстранодалната инвазия при РКЕ
- Прогностично значение на общия брой екстирпирани ЛВ при ШЈД при ранен карцином на езика
- Да оценим прогностичната стойност на TNM 8 и TNM 7 при ранен карцином на езика
- Да оценим прогностичната стойност на предложената от Brandwein-Gansler et al. (50) система за оценка на риска.

## III.2. Материали и методи

### III.2.1. Материали:

Обект на научната разработка са 72 случая на ранен плоскоклетъчен карцином на оралния език, диагностицирани и/или лекувани в клиниката по лицево-челюстна хирургия на УМБАЛ „Александровска“. От тях 43 (59,7%) са мъже и 29 (40,3%) са жени. Случаите на карцином на страничния ръб на езика са 57 (74,3%), на вентралната повърхност на езика са 22 (28,4%), на гърба на езика е 2 (1,4%).

В 66 от случаите е проведено първично хирургично лечение, като е проведено оперативно лечение за отстраняване на първичния тумор. В 6 случая пациента е отказал оперативно лечение и е проведена дефинитивна ЛТ. Следоперативна ЛТ е проведена в 27 случая с ООД между 60 и 66Gy.

При 22 случая е проведена профилактична ЕСШЛД или МРШЛД едновременно с отстраняването на първичния тумор на езика. В 5 случая е проведена терапевтична МРШЛД или РШЛД, поради прогресия на заболяването и развитие на вторични регионални метастази.

#### Наблюдаваните показатели са:

- Разпределение по пол
- Разпределение по възраст
- Локализация на първичния тумор
- cT, pT, cN, pN, M, TNM- категория
- Време до поставяне на диагнозата
- Локални рецидиви
- Регионални рецидиви
- Вторични метастази
- Вид на проведеното лечение
- Време до метастазиране
- Преживяемост след метастазиране
- Обща преживяемост

- Болестно специфична преживяемост
- Причина за умирање

Изследваните хистологични прогностични фактори са размер на тумора, СД, ДНИ, ТД, ПНИ, васкуларна инвазия, лимфо-плазмоцитарен инфилтрат, модел на инвазия, статус на резекционните линии. Същите са общоприети прогностични фактори за плоскоклетъчен карцином на оралния език. Общата клиничко-патологична характеристика на изследваната група е представена на таблица 2.

ТАБЛИЦА 2. ОБЩА КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ИЗСЛЕДВАНАТА ГРУПА

| Клинична характеристика                | Брой | Проценти |
|--|------|----------|
| Мъже                                   | 43   | 59,7%    |
| Жени                                   | 29   | 40,3%    |
| Под 40 год.                            | 11   | 15,3%    |
| Под 30 год.                            | 5    | 6,9%     |
| Под 21 год.                            | 1    | 1,4%     |
| Над 40 год.                            | 61   | 84,7%    |
| Тютюнопушене                           | 27   | 65,9%    |
| Прием на алкохол                       | 12   | 29,3%    |
| Марихуана                              | 3    | 7,3%     |
| HPV негативни                          | 9    | 100%     |
| HPV позитивни                          | 0    | 0%       |
| Липсват рискови фактори                | 10   | 24,4%    |
| Не са оценени записани рискови фактори | 31   | 43,1%    |
| Страничен ръб на езика                 | 57   | 79,2%    |
| Вентрална повърхност на езика          | 22   | 30,6%    |
| Гръб на езика                          | 2    | 2,8%     |
| Червена плака (еритроплакия)           | 3    | 4,5%     |
| Бяла плака (левкоплакия)               | 4    | 6%       |

|  |    |       |
|--|----|-------|
| Червено-бяла плака (еритро-левкоплакия)    | 15 | 22,4% |
| Инфилтративна / улцеро-инфилтративна лезия | 23 | 34,3% |
| Екзофитна туморна маса                     | 22 | 32,8% |
| <b>Туморни характеристики</b>              |    |       |
| cT1  | 42 | 58,3% |
| cT2  | 30 | 41,7% |
| pT1  | 37 | 60,7% |
| pT2  | 19 | 31,1% |
| pT3  | 5  | 8,2%  |
| cN0  | 64 | 90,1% |
| cN1  | 5  | 7%    |
| cN2  | 2  | 2,9%  |
| pN0  | 15 | 57,7% |
| pN1  | 5  | 19,2% |
| pN2  | 6  | 23,1% |
| Стадий I                                   | 36 | 50,7% |
| Стадий II                                  | 25 | 35,2% |
| Стадий III                                 | 4  | 5,6%  |
| Стадий IV                                  | 6  | 8,5%  |
| G1   | 15 | 22,0% |
| G2   | 42 | 61,8% |
| G3   | 11 | 16,2% |
| Конвенционален                             | 63 | 88,7% |
| Верукозен                                  | 2  | 2,8%  |
| Верукозен в коекзистенция с конвенционален | 2  | 2,8%  |
| Базалоиден                                 | 1  | 1,4%  |
| Вретеновидно клетъчен                      | 1  | 1,4%  |

|   |    |       |
|---|----|-------|
| Папиларен   | 1  | 1,4%  |
| Папиларен в коекзистенция с конвенционален          | 1  | 1,4%  |
| DOI до 4мм  | 36 | 52,2% |
| DOI до 5мм  | 45 | 64,3% |
| DOI над 4мм   | 29 | 47,8% |
| DOI над 5мм   | 25 | 35,7% |
| Налична периневрална инвазия                        | 18 | 28,6% |
| Липсва периневрална инвазия                         | 45 | 71,4% |
| Налична лимфо-васкуларна инвазия                    | 9  | 13,8% |
| Липсва лимфо-васкуларна инвазия                     | 56 | 86,2% |
| WPOI 1  | 3  | 4,8%  |
| WPOI 2  | 6  | 9,7%  |
| WPOI 3  | 14 | 22,6% |
| WPOI 4  | 37 | 59,7% |
| WPOI 5  | 2  | 3,2%  |
| Лимфоцитарна реакция – слабо изразена               | 3  | 4,7%  |
| Лимфоцитарна реакция – умерено изразена             | 25 | 39,1% |
| Лимфоцитарна реакция – силно изразена               | 36 | 56,2% |
| Резекционни линии – R0                              | 58 | 100%  |
| Резекционни линии – R0 и метрична оценка            | 34 | 58,6% |
| Резекционни линии – R0, минимално отстояние над 5мм | 53 | 91,4% |

|  |           |       |
|--|-----------|-------|
| Резекционни линии – R0,<br>минимално отстояние под 5мм | 5         | 8,6%  |
| Резекционни линии – R1                                 | 0         | 0%    |
| <b>Лечение</b>   |           |       |
| Хирургично лечение на<br>първичния тумор               | 66        | 91,7% |
| Лъчетерапия на първичния<br>тумор                      | 6         | 8,3%  |
| Шийна лимфна дисекция                                  | 27        | 37,5% |
| Профилактична ШЛД                                      | 22        | 30,6% |
| Терапевтична ШЛД                                       | 5         | 6,9%  |
| Без лимфна дисекция                                    | 40        | 55,6% |
| Комбинирано лечение                                    | 27        | 37,5% |
| Самостоятелно хирургично<br>лечение                    | 37        | 51,4% |
| Общ брой метастазирани<br>пациенти при T1 и T2         | 12        | 19,0% |
| Клинични   | 4         | 5,5%  |
| Окултни  | 8         | 11,1% |
| Прогресирали   | 12        | 16,6% |
| Средно време до метастазиране                          | 12 месеца | NA    |
| <b>Ниво на метастазиране</b>                           |           |       |
| I ниво   | 4         | 33,3% |
| II ниво  | 5         | 41,6% |
| III ниво   | 2         | 16,7% |
| IV ниво  | 3         | 25%   |
| V ниво   | 0         | 0%    |
| <b>Страна на метастазиране</b>                         |           |       |
| Ипсилатерално  | 7         | 58,4% |
| Контралатерално  | 4         | 33,3% |

|                 |    |       |
|-----------------|----|-------|
| Билатерално     | 1  | 8,3%  |
| Локален рецидив | 1  | 1,4%  |
| Живи            | 52 | 72,2% |
| Починали        | 20 | 27,8% |

Обекти на патохистологичното изследване е описаната клинична група от 72 карцинома на езика. Изследването е проведено с участието на специалисти по клинична патология, участвали в лечебно-диагностичния процес. Наблюдаваните вариабилни са размер на тумора, СД, ДНИ, ТД, ПНИ, ЛВИ, ЛПИ, модел на инвазия, статус на резекционните линии.

Основен източник на информация за всеки клиничен случаи са индивидуалната история на заболяването и патохистологичните доклади. Всички пациенти са проследявани в амбулаторни и стационарни условия, като последната проверка на виталния статус е извършена през месец март 2024 година.

### **Източници на информация**

Основен източник на информация по всеки от случаите е индивидуалната история на заболяването и патохистологичните доклади. За целите на изследването се създаде база данни, в която информацията е събрана проспективно и ретроспективно. Пациентите са проследени и последната проверка на виталния статус е извършена през месец март 2024г.

## **III.2.2. Методики**

### **Подбор на пациентите**

В изследването се включиха всички случаи на плоскоклетъчен карцином на оралния език, диагностицирани и/или лекувани в клиниката по лицево-челюстна хирургия на УМБАЛ „Александровска“ в периода от 2016 година до 2024 година, където докторантът работи на трудов договор.

Материалът за изследването е събиран ретроспективно и проспективно. Събирана е подробна клинична и хистологична информация за всички случаи на ПККЕ диагностицирани и лекувани в клиниката по ЛЧХ.

С оглед поставените цел и задачи на изследването са приети следните критерии за подбор на пациентите.

Критерии за включване в изследването:

- Всички случаи на плоскоклетъчен карцином на оралния език диагностицирани или лекувани в клиниката по лицево-челюстна хирургия на УМБАЛ „Александровска“.

Критерии за изключване от изследването:

- Случаи на карцином на езика с cT3 и cT4 клинично стадиране.
- Случаи, при които е имало провеждана предоперативна ЛТ или лъчехимиотерапия.
- Случаи на рецидив на заболяването след проведена дефинитивна ЛТ.

По този начин от общият брой 116 пациенти с карцином на езика, бяха подбрани 72 случая отговарящи на критериите за РКЕ.

Хистопатологичната диагноза и морфологичните туморни характеристики са определени от специалистите по клинична патология на лечебното заведение.

Идеята и подбора на наблюдаваните характеристики са дело на докторанта и научния ръководител. Изследването е съобразено с етичните и деонтологични стандарти. То не е с експериментален характер и идеите и получените резултати не са взети под внимание при определяне на вида и обема на лечението.

Обемът на хирургичното лечение, както и препоръките за провеждане на адювантна ЛТ или ЛХТ се определя след обсъждане на клинична онкологична комисия.

В изследването са включени случаи на ранен плоскоклетъчен карцином на оралния език, при които е проведено хирургично лечение със или без адювантна ЛТ / ЛХТ.

### **Хирургично лечение**

**Хирургично лечение на първичните тумори** е в обем на частична ексцизия на езика или хемиглосектомия, с достъп през устната кухина. Хирургичното лечение цели отстраняване на тумора в 3Д клинично чисти граници. Резекционните линии клинично варират между 1-2 см и целят постигане на поне 5мм отстояние, измерено хистологично, след наблюдаващото се свиване на материала.

### **Хирургично лечение на регионалните лимфни метастази**

**Елективна шийна дисекция** се извършва при случаи на cN0, които се преценят като високо рискови за развитие на окултни метастази. Елективната дисекция може да бъде в обем на СШЛД на I, II, III и/или IV ниво и МРШЛД – тип I, II или III.

**Терапевтичната шийна лимфна дисекция** се извършва при клинично позитивни ШЛВ и може да бъде в обем на класическа радикална ШЛД и МРШЛД.

**Самостоятелно хирургично лечение** е проведено в 37 случая.

**Комбинирано хирургично лечение**, последвано от адювантна ЛТ или ЛХТ е проведено в 27 случая. Дозата на ЛТ варира от 60 до 66Gy и е насочена към зоната на първичния тумор и регионалния шийен лимфен басейн. ЛТ и ЛХТ се провеждат от възприети от лечебното заведение терапевтични схеми.

Решението за провеждане на следоперативна ЛТ се взема след обсъждане на клинична онкологична комисия и въз основа на туморната категория, нодалния статус, състоянието на резекционните линии, както и въз основа на някои хистологични прогностични фактори.

## **Демографски характеристики**

Събраната информация за демографските показатели включва данни за пола и възрастта на пациентите към момента на поставяне на диагнозата.

### **Възрастово разпределение**

Възрастовото разпределение е по групи през 10-годишен интервал:

Под 20 години: един случай (1,4%)

Между 21 и 30 години: 4 случая (5,5%)

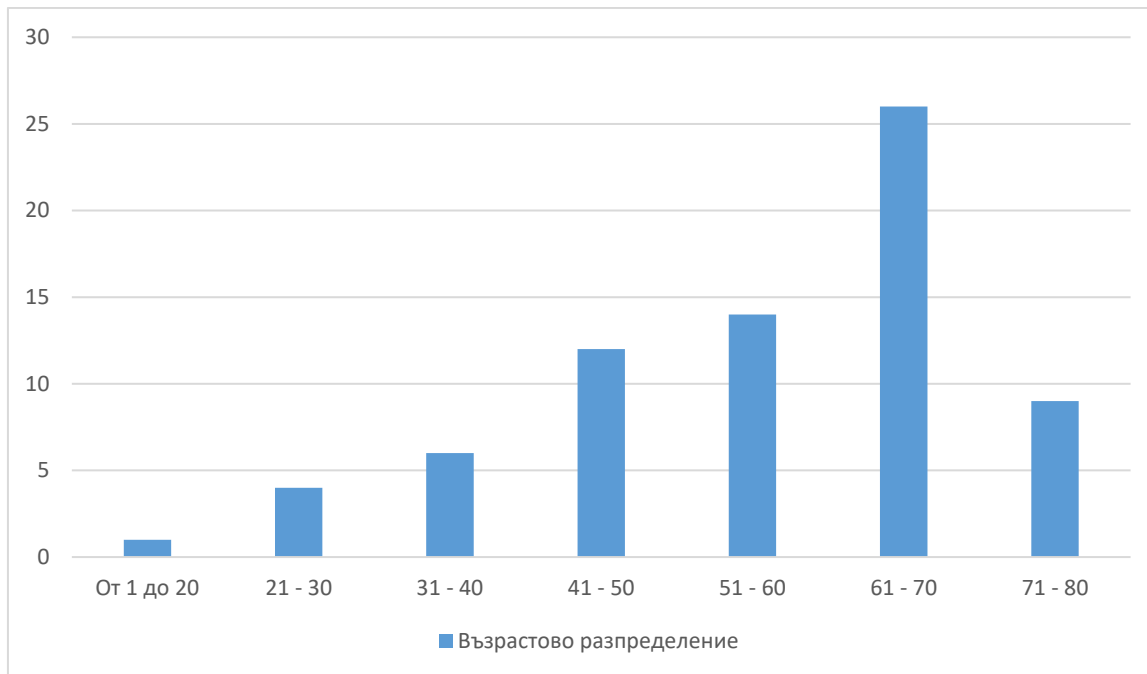
Между 31 и 40 години: 6 случая (8,3%)

Между 41 и 50 години: 12 случая (16,7%)

Между 51 и 60 години: 14 случая (19,4%)

Между 61 и 70 години: 26 случая (36,1%)

Между 71 и 80 години: 9 случая (12,7%)



*Фигура 1. Възрастово разпределение*

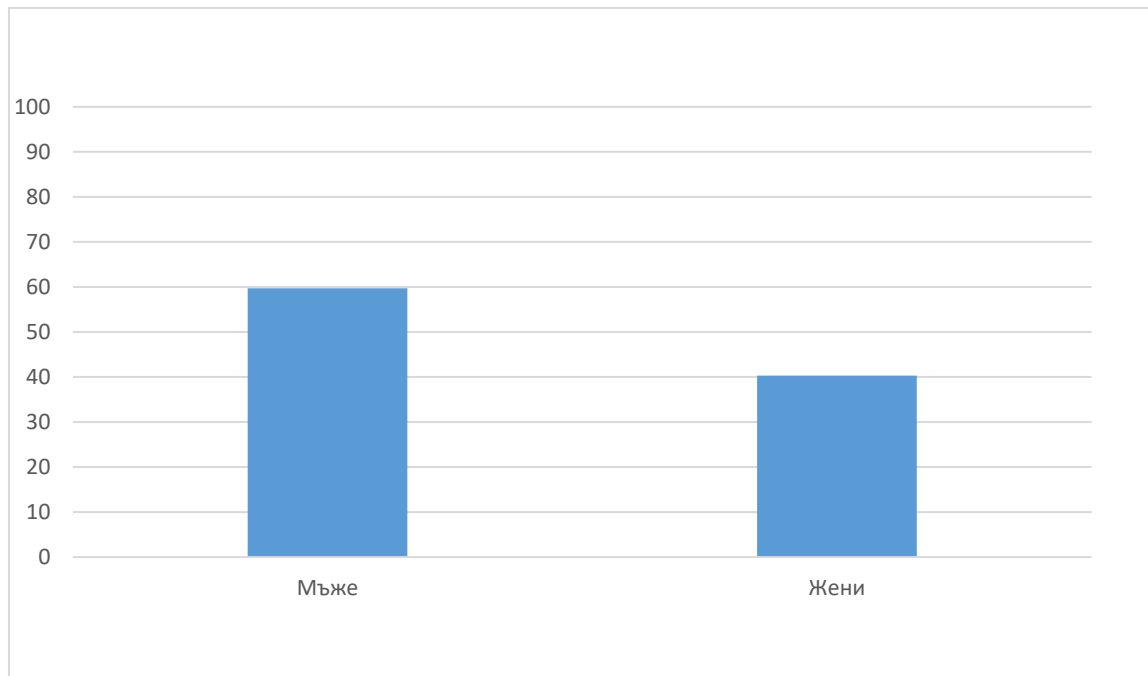
Най-младият пациент е на 17 години. Най-възрастният е на 80 години. Средната възраст на диагностицирането е 56.0 години.

Анализа на прогностичното влияние на възрастта върху прогнозата е извършено върху две групи – млади пациенти < 40 години и възрастни пациенти > 40 години. Това разделение е съобразено с преобладаващите литературни данни и цели по-лесна съпоставка на резултатите.

#### **Полово разпределение**

Групата мъже включва 43 (59,7%) случая;

Групата жени включва 29 (40,3%) случая;



Фигура 2. Полово разпределение

## Клинични характеристики

Клиничните характеристики включват:

- Клиничен вид на лезията
- Клиничен размер на тумора
- Рискови фактори
- Онко-анатомична локализация
- Клиничен TNM стадии (сTNM)

### Клиничен вид на лезията

За целите на изследването, според клиничния си вид ранните карциноми на езика се подразделят в следните групи:

- С вид на червена плака (еритроплакия)
- С вид на бяла плака (левкоплакия)
- С вид на червено-бяла плака (еритро-левкоплакия)
- С вид на инфилтративна / улцеро-инфилтративна лезия
- С вид на екзофитно, туморно разрастване

### Клиничен размер на тумора

Определянето на клиничния размер на тумора се извършва чрез метрична оценка с линия, в милиметри, по най-големия диаметър на клинично видимите промени на повърхността.

### **Рискови фактори за развитие на карцином на езика**

За целите на изследването относно рисковите фактори за развитие на карцином на езика бяха анализирани някои от класическите рискови фактори включващи:

- Тютюнопушене

Анализа е извършен на базата на събраната анамнестична информация от медицинската документация. Пациентите са разделени на две групи - пушачи и непушачи, с цел анализиране на влиянието на този фактор върху развитието на заболяването. В първата група, която включва пушачи, се извърши подробен анализ на вредния навик. Този процес включва събиране на информация относно броят на консумирани цигари на ден и продължителността на тютюнопушене в години за всеки пациент. За стандартизиране на резултатите се използва общоприетият термин пакет-години, означаващ броя кутии цигари, изпушени дневно за годините на пушене, като един пакет / кутия се равнява на 20 цигари.

- Прием на алкохол

За целите на изследването пациентите са разделени в две групи – на такива при които не консумират алкохол или консумират рядко и втора група на пациенти които съобщават, че приемат системно алкохол.

- HPV статус

HPV статуса на част от пациентите се изследва от външна лаборатория чрез клинично валидиран и одобрен от FDA тест - Cobas® HPV test – Roche Diagnostics. За провеждане на изследването, се използва тъканна биопсия или натривка от карциномната лезия. Чрез специфични PCR протоколи се извършва детекция на високорисковите HPV 16 и HPV 18 и се провежда PCR скрининг за 12 високорискови HPV типа (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68). Резултатите се събират в база данни поддържана от изследващата лаборатория и се обработват и съхраняват съгласно регулациите за защита на личните данни и конфиденциалността и е достъпна до лекуващия екип.

### **Онко-анатомична локализация**

Локализацията на карцином на езика беше определена според онкоанатомичните локализации на МКБ-10 (3). Включените в изследването случаи са със следните подлокализации на оралния език:

- C02.0 Горна повърхност на езика (включва предните 2/3 на гърба на езика)
- C02.1 Странични ръбове на езика (включва и върха на езика)
- C02.2 Долна повърхност на езика (включва предните 2/3 от вентрална повърхност на езика)
- C02.3 Предни две-трети на езика, неуточнена част

### **Стадиране на първичния тумор по TNM системата**

Клиничното стадиране на заболяването се извършва чрез клиничен преглед и образно изследване и след патохистологична верификация на тумора. Клиничният стади се определя съобразно препоръките на TNM 8. Случаите диагностицирани и лекувани преди 2018г са стадирани според действащата тогава TNM 7. За целите на изследването тези случаи се престадираха по критериите на TNM 8 (52).

Клиничната T-категория (cT) се определя на базата на клиничния размер на тумора съобразно критериите на TNM 8 (52).

Клиничната N-категория (cN) се определя след клиничен преглед и образно изследване на регионалния шийен лимфен басейн – ехография и КТ с контраст или МРТ или при необходимост ПЕТ/КТ (52).

### **Хистопатологични изследвания**

На хистопатологично изследване са подложени всички 72 пациенти включени в това изследване.

#### **Методика на подготовка на резекционните материали**

След приключване на оперативната интервенция, резектатите се фотодокументират и се ориентират и фиксират на пластмасова основа. Критичните граници се маркират с пинове, тъканно багрило или конци, съобразно препоръките на RCOP (106, 179).

В случаите на проведена ШЛД, след приключване на оперативната интервенция, резекционният материал се дисецира по нива. Лимфните възли се описват и се отделят в отделни контейнери за изследване.

Резектатите се фиксират в 10% разтвор на буфериран формалин за 24 до 48 часа.

Придружавани от патохистологичен формуляр и индивидуален баркод номер за всеки контейнер, материалите се транспортират до патохистологичната лаборатория.

### **Методика за изработка на хистологичния материал**

Изработването на хистологичните материали се извършва от специалист по обща и клинична патология и медицински лаборант съобразно добрата медицинска практика.

Материалите се оценяват макроскопски като се описва размера на резектата, патологичните промени – макроскопския им вид, размер на лезията в милиметри, отстояние от резекционните линии. Резекционните линии се маркират с хистологични багрила. Материалите се сепарират през 3-5мм и се подбират репрезентативни тъканни участъци за хистологично изследване, които да дадат максимална информация за вида и морфологичните характеристики на туморната тъкан и резекционните линии.

Подбор на блокчета за хистологична оценка:

- При големи тумори се подбира поне по един блок на всеки 10мм от туморния диаметър, както и един блок, който да показва най-голямата ДНИ на тумора. При тумори под 10мм в най-голям диаметър, целият тумор се оценя хистологично.
- Подбират се блокове, които да показват ясна лигавична и дълбока граница.
- Подбира се поне един блок съдържащ здрава/нормална лигавица.

След стандартна подготовка се изработват хистологични препарати с дебелина около 4μ. Рутинното оцветяване на хистологичните препарати при орален карцином е с хематоксилин и еозин.

### **Методика за оценка на хистологичните препарати**

Всички хистопатологични препарати са оценени от специалист по клинична патология според общоприетите методики, изисквания и стандарти.

За целите на **лечебния процес**, хистологичната диагноза включва информация за вида и подвида на тумора, степента на диференциация, данни за наличие или отсъствие на периневрална и лимфо-вакуларна инвазия, лимфо-плазмочитарната реакция и статуса на резекционните линии. Тази информация, където е налична, се получи от медицинската документация за целите на лечебния процес.

За целите на **изследването** част от материалите бяха ревизирани от специалист по клинична патология с опит в патологията на главата и шията и в частност в карцинома на устната кухина и езика.

**Изследвани са следните хистологични туморни характеристики:**

- Хистологичен подвид на тумора
- Степен на диференциация
- Размер на тумора оценен хистологично
- Туморна дебелина
- Дълбочина на инвазия
- Периневрална инвазия
- Лимфо-васкуларна инвазия
- Модел на инвазия
- Лимфо-плазмодитарна реакция
- Статус на резекционните линии

**Хистологичен подвид на тумора**

Хистологичния подвид на тумора е оценен спрямо приетите от СЗО (3) подвидове на плоскоклетъчния карцином на оралната лигавица:

- 8070/3 Конвенционален плоскоклетъчен карцином
- 8051/3 Верукозен плоскоклетъчен карцином
- 8083/3 Базалоиден плоскоклетъчен карцином
- 8052/3 Папиларен плоскоклетъчен карцином
- 8074/3 Вретеновидно клетъчен карцином
- 8075/3 Акантолитичен плоскоклетъчен карцином
- 8560/3 Аденосквамозен карцином
- 8051/3 Каникуларен карцином
- 8020/3 Недиференциран карцином

**Степен на диференциация**

Използва се приетата от СЗО класификация за конвенционален ПКК, която включва високо диференциран (G1), умерено диференциран (G2) и нискодиференциран (G3) тип тумори (126). Степента на хистологична диференциация на тумора се определя в най-агресивната зона, при 100x увеличение (106).

Хистологичният препарат се анализира от специалист по клинична патология. За да се оцени степента на диференциация се анализират степента на кератинизация, ядрения полиморфизъм, митотичната активност и други.

### **Размер на тумора оценен хистологично**

Размерът на тумора е оценен чрез измерване на макроскопски видимите размери в милиметри, като се взема предвид максималната измерена дистанция. При определени случаи микроскопската инвазия може да надхвърля границите на клинично видимата туморна маса. В случаи, когато микроскопският размер на тумора превишава макроскопския, се приема по-големият установен размер. Този подход осигурява възможност за по-точно определяне на истинския размер на туморната инвазия и потенциално засегнатите тъкани, което е от съществено значение за стадирането и съответно за лечебния подход и прогноза при пациента.

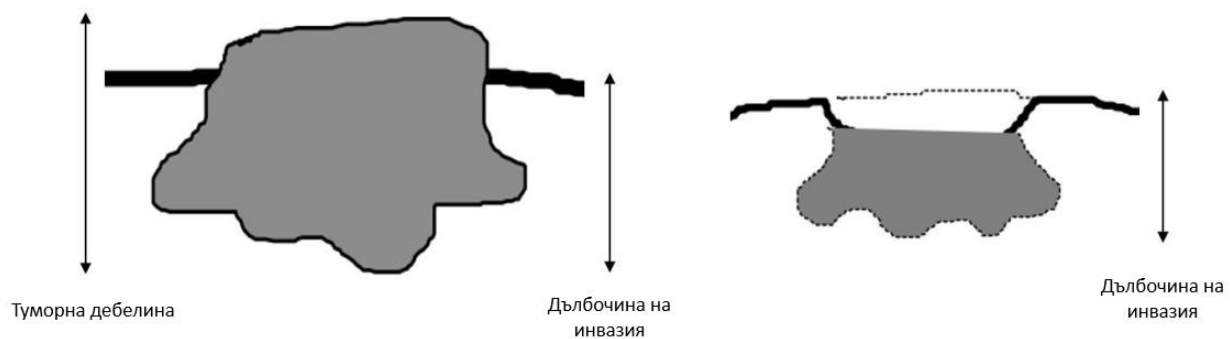
### **Туморна дебелина**

Туморната дебелина се определя в милиметри и представлява разстоянието от епидермалната повърхност на тумора или най-външния слой от повърхността на тумора до най-дълбоката точка на туморна инвазия в подлежащите тъкани (320, 51, 276, 116).

Методологията на измерване включва използването на прозрачна линия, позиционирана перпендикулярно на епидермалната повърхност в най-дълбоката инвазивна точка (*Фигура 3*). Това гарантира прецизност и повторяемост на резултатите. Измерванията се извършват под микроскоп, като се използват специализирани софтуерни програми за анализ на изображенията.

### Дълбочина на инвазия

Дълбочината на инвазия се измерва микроскопски в милиметри, до максимум едно десетично място. За измерването, първоначално се идентифицира базалната мембрана на околната нормална/здрава мукоза. От нея, на това ниво, се визуализира виртуална линия, простираща се през тумора - т.нар. „епителен хоризонт“. Тази линия е отправна точка за измерването. От нея, във вертикална или отвесна посока, се простира линия до най-дълбоката част на туморната инвазия. Това разстояние от „епителния хоризонт“ до най-дълбоката точка на инвазия представлява същинската ДНИ на тумора (Фигура 3).



Фигура 3. Схематично изобразяване на туморната дебелина и дълбочината на инвазия според *The Royal College of Pathologists* (179)

### Периневрална инвазия

Хистологичните материали са оценени от специалист по клинична патология за наличие или отсъствие на ПНИ. Изследването е проведено при стандартно хистологично оцветяване с хематоксилин и еозин. Прилагат се утвърдените критерии за ПНИ, предложени от Vatsakis (35). Съгласно тези критерии, за установяване на ПНИ е необходимо да се наблюдава проникването на туморни клетки в, около или през нервните влакна, което обхваща най-малко една трета от периферията на нерва. Освен това, присъствието на туморни клетки, в който и да е от трите слоя на нервната структура — епиневриум, периневриум и ендоневриум — е достатъчно доказателство за ПНИ.

Патологичната оценка включва и анализ на евентуалната екстралезионна ПНИ, която може да има значително прогностично значение. В случаите, когато е възможно, патологът предоставя допълнителни коментари относно характера на инвазията, диференцирайки между интраневрално и периневрално разпространение на туморните клетки.

### **Лимфо-васкуларна инвазия**

Изследването за наличие на ЛВИ се осъществява чрез преглед на хистологичните препарати оцветени с хематоксилин и еозин, на средно увеличение. Критерият за наличие на ЛВИ е идентификацията на туморни клетки, които са проникнали в кръвоносни или лимфни съдове от малък калибър (миковаскуларни структури), които са покрити с еднореден слой ендотелни клетки и не притежават гладкомускулен слой (192,378).

Наличието или отсъствието на васкуларна инвазия се документира, когато това явление се наблюдава като очевиден компонент при изследване на тумора на средно увеличение.

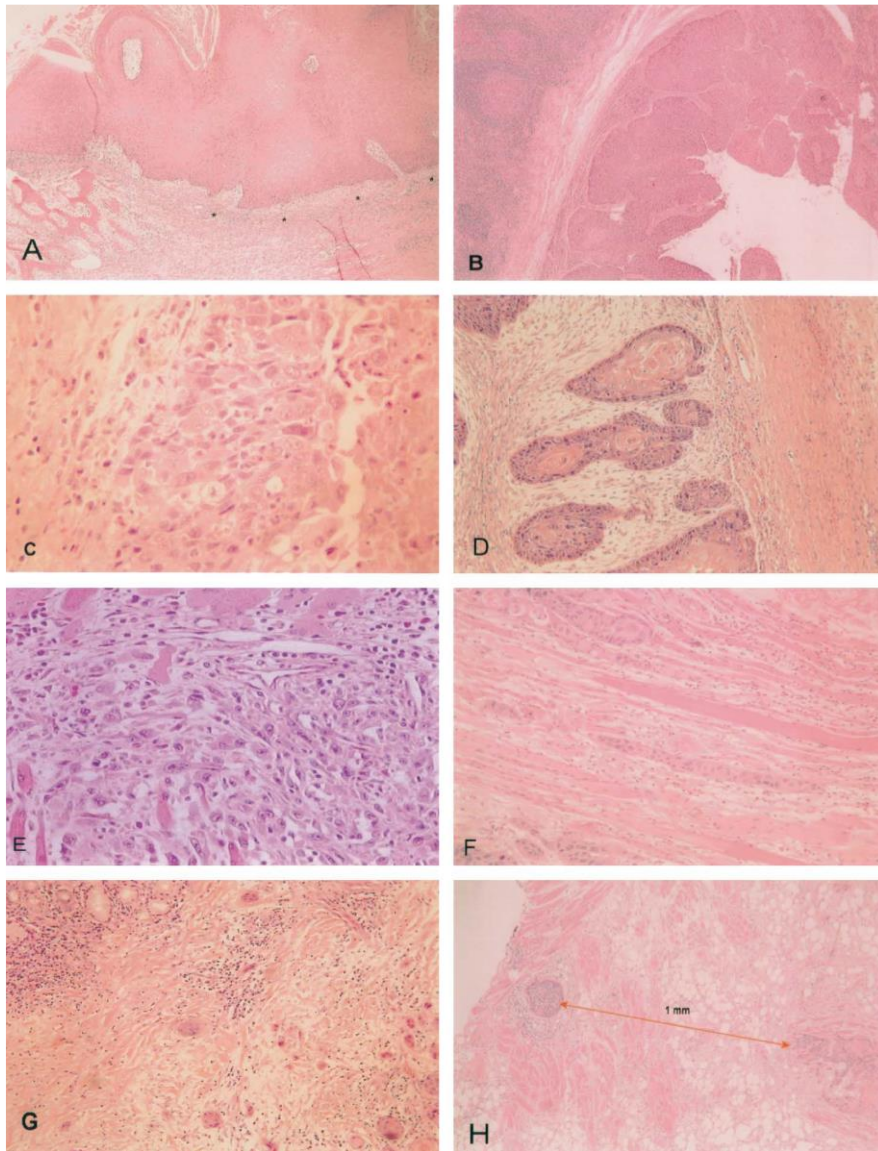
Важно е да се отбележи, че присъствието на карциномни клетки в пространство, облицовано с ендотелни клетки, е основаният критерий за откриване на ЛВИ. Това присъствие трябва да бъде разграничено от артефакти при ретракция на тъканите, където пространството може да изглежда подобно на съд, но всъщност е резултат от изтегляне на тъканта при процеса на фиксация и обработка на препарата.

### **Модел на инвазия**

Оценката на модела на инвазия се извършва в инвазивния фронт на тумора, като се взема предвид участъкът показващ най-неблагоприятно поведение. Това е т.н. най-неблагоприятен модел на инвазия (WPOI). За целите на изследването моделът на инвазия (WPOI) е степенуван в 5 степени, което кореспондира с общоприетото стадиране и с възприетото от AJCC (430). Тези модели на инвазия са описани и предложени от Anneroth et al. (25) – WPOI-1 до WPOI-4. WPOI-5 е предложен от Brandwein-gensler et al. (50) през 2005г. и по-късно възприет от AJCC (430).

- WPOI-1: Туморът се характеризира с избутващи граници и демонстрира добре дефинирана периферия, която ограничава неопластичните клетки и предотвратява инфилтрацията им в съседни тъкани.
- WPOI-2: Наблюдава се тумор с инфилтративен растеж, изразен чрез солидни нишки, влакна или шнурове от туморни клетки, които проникват в околните тъкани.
- WPOI-3: Туморът инфилтрира съседните тъкани с тънки влакна или малки групи от клетки, които съдържат над 15 клетки на група.

- WPOI-4: Изразена дифузна инфилтрация на туморни клетки, представена като единични клетки или малки групи от клетки, съставени от по-малко от 15 клетки, които са на разстояние до 1мм от туморният фронт.
- WPOI-5: Наблюдава се наличието на малки групи от туморни клетки (<15 клетки), които са на разстояние повече от 1мм едни от други. Наличието на разпръснатата екстратуморна ПНИ или екстратуморна ЛВИ, също кореспондират с WPOI-5.



Фигура 4. Модел на инвазия. WPOI-1 – A; WPOI-2 – B,C; WPOI-3 – D; WPOI-4 – E, F, G; WPOI-5 – H. Brandwein- Gensler et al (50)

### **Лимфо-плазмоцитарна реакция**

Оценява се присъствието на лимфоцити в различни области на тумора, включително инвазивния фронт, туморната строма и в непосредствена близост до туморните клетки, т.е. в областта на взаимодействие между тумора и околната тъкан на макроорганизма.

Интензитетът на лимфоцитния инфилтрат може да се определи като слаб, умерен или силен. За целите на изследването степента на лимфоцитния отговор е класифицирана в три степени: слаб, умерен и силен.

### **Статус на резекционните линии**

Оценката на резекционните линии се извърши чрез хистологично измерване на разстоянието от тумора до резекционната граница. Измерването се извършва в милиметри и оценя както периферните лигавичните граници, така и дълбочинната граница. За статуса на граница от значение е най-малкото разстояние от туморните клетки до резекционната линия. При настоящото изследване, граница, при която се наблюдава наличие на туморни клетки в самата резекционна линия (т.е. това е истинско пресичане на тумора) е класифицирана като ангажирана резекционна линия (R1). Границите с разстояние под 5 милиметра са определени като близки, докато тези с разстояние над 5 милиметра са определени като чисти. Въпреки това, в и двата случая, границите се квалифицират като R0, показвайки за отсъствие на микроскопски доказателства за оставащ тумор след резекцията.

Анализът на резекционните граници се базира изключително на тъканите, получени от резекция на тумора, а не на границите от туморното ложе. Изключение от този метод се прави в случаите, когато е била проведена първична макробиопсия, последвана от реексизия на туморното ложе. В такива ситуации, оценката на дистанцията до резекционните граници се осъществява чрез сумиране на измерените отстояния от двете патохистологични оценки. Този подход позволява точно определяне на статуса на границата въз основа на съвкупността от патологичните находки.

Патохистологичният анализ включва допълнителни коментари относно наличието на дисплазия или *carcinoma in situ* в резекционните линии. Важно е да се отбележи, че дори и тези находки да носят известно прогностично значение, те не влияят на определянето за

статуса на границата, тъй като целта е да се оцени непосредствената хирургическа ексцизия за остатъчен тумор.

Класификацията на границите следва класификацията на UICC Residual Tumour (R) Classification (52):

- R<sub>X</sub>: Не може да се оцени наличието на резидуален тумор
- R<sub>0</sub>: Не се установява резидуален тумор
- R<sub>1</sub>: Микроскопски доказателства за резидуален тумор
- R<sub>2</sub>: Макроскопски доказателства за резидуален тумор

### **Методика за проследяване на пациентите за развитие на локален, регионален или далечен рецидив**

Проследяването на пациентите лекувани хирургично в клиниката по лицево-челюстна хирургия на УМБАЛ „Александровска“ включва клиничен преглед и образни изследвания. Проследяването се извършва по общоустановени протоколи.

Провеждат се клинични прегледи през 2 месеца през първата година, през 3 месеца през втората година, през 4 месеца през третата година, през 6 месеца през четвъртата и петата години и веднъж годишно след петата година. Провеждат се също така ежемесечни ехографии на регионалния шийен лимфен басейн през първата година и през 2 месеца през втората година. При необходимост се провеждат допълнителни образни изследвания. ПЕТ/КТ се провежда на трети следоперативен месец, за цялостна оценка. Събраната информация за свободният от заболяване период, както и времето до метастазиране в месеци се въвежда в база данни изработена за целта.

Критерии за оценка на локален рецидив, ЛРР, РР и далечна дисеминация.

- Локален рецидив: случаи на развитие на същия тумор в зоната на първичната локализация;
- Регионални метастази: Случаи на туморни депозити в шийните лимфни възли. Регионалните лимфни метастази могат да бъдат първични и вторични:
  - Първични регионални метастази: Шийни метастази, които се установяват към момента на диагностициране на първичния тумор.
  - Вторични метастази: Шийни метастази, които се развиват и установяват в процеса на проследяване, след проведено лечение.

- Регионален рецидив: Развитие на тумор в лимфни или нелимфни структури на шията, след предходно проведена ШЛД.
- Далечен рецидив: Развитие на туморни метастази в други органи или системи.

### **Методика за изследване на преживяемостта при пациенти с ранен карцином на оралния език**

Изследването на преживяемостта е осъществено върху групата от 72 случая на ранен плоскоклетъчен карцином на оралния език. Информацията за виталния статус на пациентите, наличието или отсъствието на рецидив, както и неговия вид беше събрана и актуализирана чрез редовни клинични прегледи. Също така подробности относно датата и причината за смърт бяха събрани чрез директни телефонни обаждания или контакт със семействата на субектите, когато това се налагаше.

Обект на изследването са общата наблюдавана преживяемост и болестно-специфичната преживяемост на изследваната популация. Тези показатели бяха разгледани през интервали от 2, 3 и 5 години. Средното време на преживяване беше изчислено като допълнителен статистически индикатор за оценка на преживяемостта на пациентите с ранен плоскоклетъчен карцином на езика.

### **Критерии за оценка на статуса на патохистологичния резултат**

В рамките на настоящото изследване се анализира състоянието на патохистологичните доклади с цел оценка на различни аспекти, включително времето, необходимо за изготвянето на докладите, тяхната пълнота, разпределението на изследваните прогностични фактори, зависимостта между патолога, провел изследването, и статуса на доклада, както и динамиката в пълнотата на докладите през разглеждания период. Данните се събраха от медицинската документация на пациентите в изследваната група от 72 ранни карцинома на езика и съдържащия се в нея патохистологичен доклад, такъв какъвто е получен към момента на лечението.

- Времето в дни за излизане на резултат от инцизионна биопсия.

Измери се интервалът от време между получаването на биопсичния материал в лабораторията и получаването на окончателния патохистологичен доклад.

Статистически анализи се използват за оценка на средното време за изготвяне на резултатите и неговите вариации.

- Пълнота на патохистологичните доклади съобразно действащите световни препоръки за докладване на ПККУК

Пълнотата на докладите се оценява на база на наличието на ключови елементи и прогностични фактори, които са съществени за оптималното лечение и проследяване на пациентите. Въпреки, че в държавният стандарт по клинична патология няма препоръки за необходимите елементи при докладване на резултата, за целите на изследването е разработена анкетна карта за оценка, базирана на препоръките на RCOG от 2013г, които са валидни за периода на изследването (106).

Критерии за пълнота на доклада е наличие на всички базови патологични характеристики, включващи максимален хистологичен диаметър на тумора, максимална ДНИ, хистологичен подвид на тумора, СД, модел на инвазия, отстояние от резекционните линии, лимфо-васкуларна инвазия, периневрална инвазия, костна инвазия (в случаите в които това е приложимо) и наличие на дисплазия или carcinoma in situ в резекционните линии (където това е налично).

- Процентно разпределение на докладваните туморни фактори.

Оцени се в процентното разпределение на докладваните патологични характеристики, за да се оценят най-често липсващата информация. За всеки избран патохистологичен фактор се изчислява броят на докладите, които съдържат съответната информация. Тези данни се използват за изчисляване на процентното разпределение на всеки фактор в рамките на изследваната група.

- Зависимост между докладващия хисто-патолог и пълнота на доклада

Анализиран се връзката между патолога провел изследването и характеристиките на изготвения доклад, включително пълнотата и времето за изготвяне. За анонимизиране на патолозите провели изследването беше подбран идентификационен номер на случаен принцип.

- Времево разпределение на пълноценни доклади в годините обхванати от изследването.

Изследва се динамиката в пълнотата на докладите през изследвания период, като се идентифицират тенденции в промяната и потенциални фактори, допринасящи за тези промени.

### **Статистически методи:**

Използваните статистически методи включват:

- Дескриптивен анализ
- Вариационен анализ
- Корелационен анализ
- Fisher exact test
- ANOVA анализ
- T-test
- Непараметричен тест на Крускал-Уолис
- Непараметричен тест на Ман-Уитни
- Kaplan-Meier анализ
- $\chi^2$  анализ
- Cox регресионен анализ
- ROC анализ

### III.3 Резултати

#### III.3.1 Резултати по първа задача

Да изследваме случаите на ранен рак на езика – като оценим клинични, демографски и хистологични характеристики:

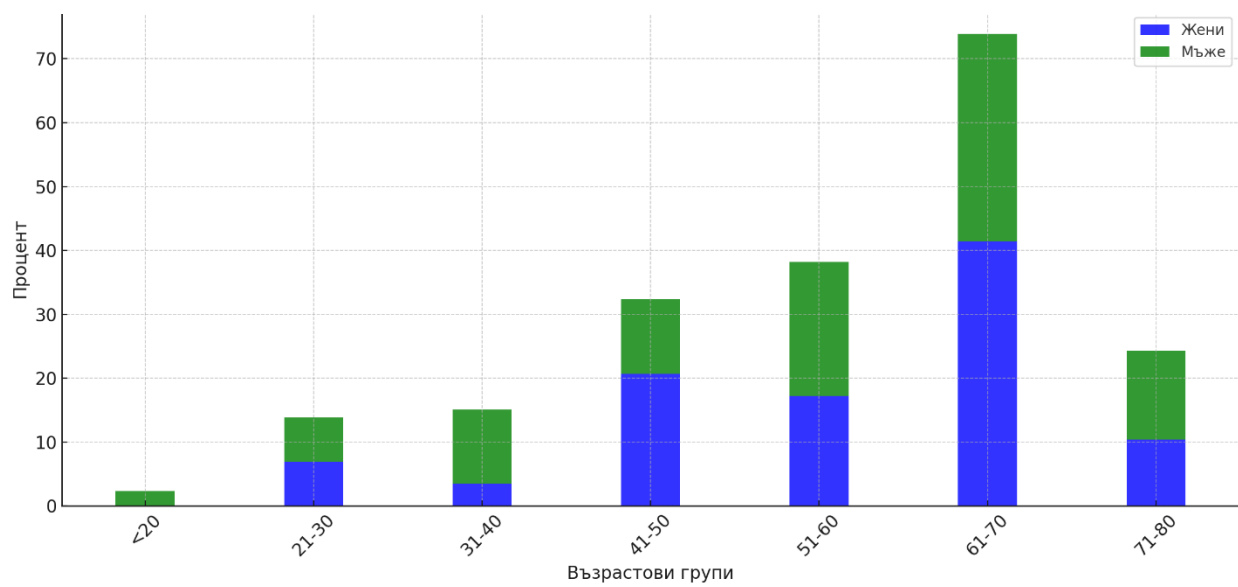
- Възраст, пол, локализация на първичния тумор
- Клиничното представяне на ранния карцином на езика - макроскопски вид и размер на лезията
- Рискови фактори – тютюнопушене, алкохол, HPV, наркотични вещества
- Хистологични характеристики – хистологичен субтип, степен на диференциация, перинеурална инвазия, лимфоваскуларна инвазия, дълбочина на инвазия, модел на инвазия, степен на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат, статус на резекционните линии и минимално отстояние от резекционните линии

#### Възрастово разпределение

Възрастовото разпределение е по групи през 10-годишен интервал:

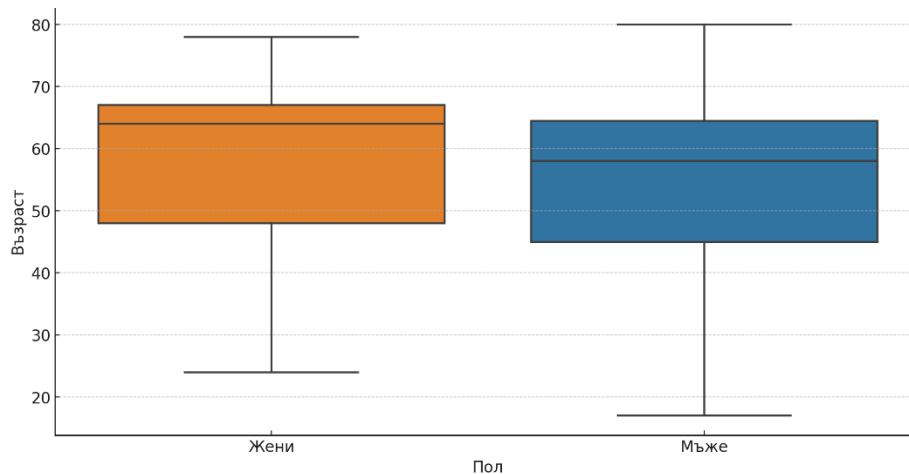
Таблица 3. Възрастово разпределение в групи през 10-годишен интервал

| Възрастова група | Общ брой (%) | Мъже брой (%) | Жени брой (%) |
|------------------|--------------|---------------|---------------|
| Под 20 години    | 1 (1,4%)     | 1 (2,3%)      | 0 (0%)        |
| 21-30 год.       | 5 (7%)       | 3 (7%)        | 2 (6,9%)      |
| 31-40 год.       | 6 (8,3%)     | 5 (11,6%)     | 1 (3,5%)      |
| 41-50 год.       | 11 (15,3%)   | 5 (11,6%)     | 6 (20,7%)     |
| 51-60 год.       | 14 (19,4%)   | 9 (20,9%)     | 5 (17,2%)     |
| 61-70 год        | 26 (36,1%)   | 14 (32,6%)    | 12 (41,4%)    |
| 71-80 год.       | 9 (12,5%)    | 6 (14%)       | 3 (10,3%)     |



Фигура 5. Разпределение на пациентите по възрастови групи и пол

Най-младият пациент е на 17 години. Най-възрастният е на 80 години. Средната възраст на диагностицирането с цялата група е 55.74 години. Средна възраст на диагностициране при мъжете е 54.44 години, а средна възраст на диагностициране при жените е 57.66 години.

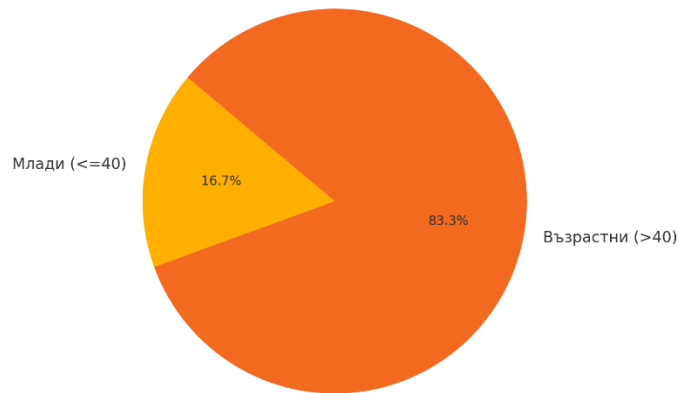


Фигура 6. Разпределение на възрастта според пола

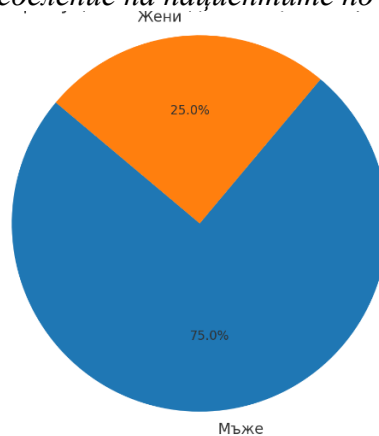
Преобладаващата част от пациентите са във възрастовата група над 40 години (83.3%), а случаите на ранен карцином на езика при млади пациенти ( $\leq 40$  години) са 12 на брой и представляват 16,7% от цялата изследвана група. Прави впечатление, че сред младите пациенти мъжете преобладават значително, като случаите са 9 (75% от младите), а жените са 3 (25% от групата на младите) (Фигура 8).

Таблица 4 Разпределение на пациентите според възрастова група и пол

| Възрастова група       | Общ брой (%) | Мъже брой (%) | Жени брой (%) |
|------------------------|--------------|---------------|---------------|
| Млади (<=40 години)    | 12 (16,7%)   | 9 (20,9%)     | 3 (10,3%)     |
| Възрастни (>40 години) | 60 (83,3%)   | 3 (79,1%)     | 2 (89,7%)     |

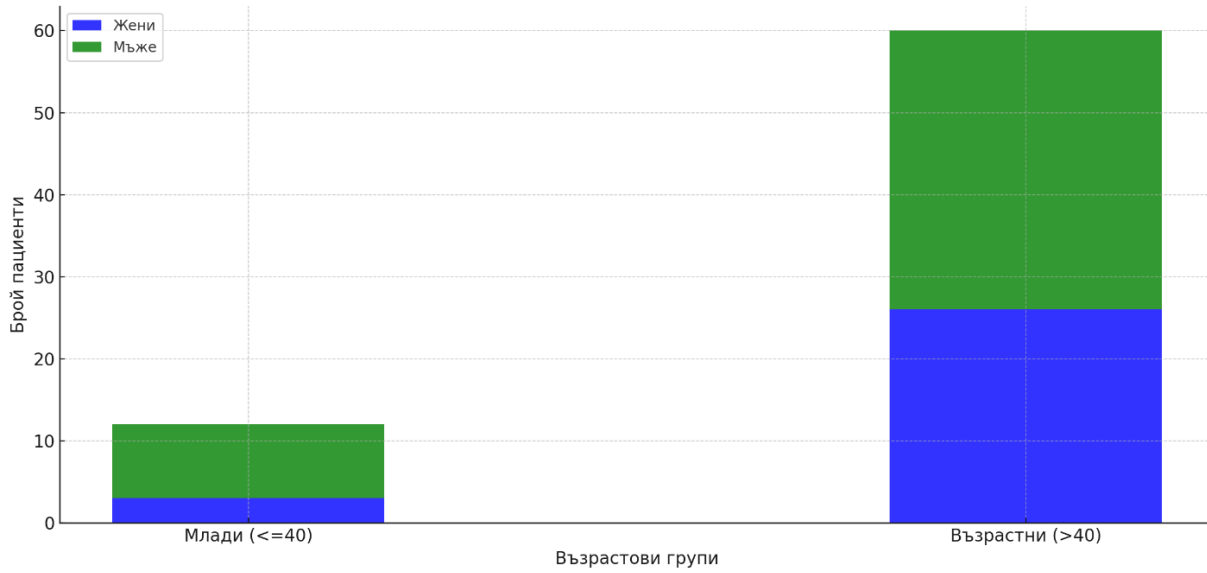


Фигура 7. Разпределение на пациентите по възрастови групи



Фигура 8. Полово разпределение на младите пациенти

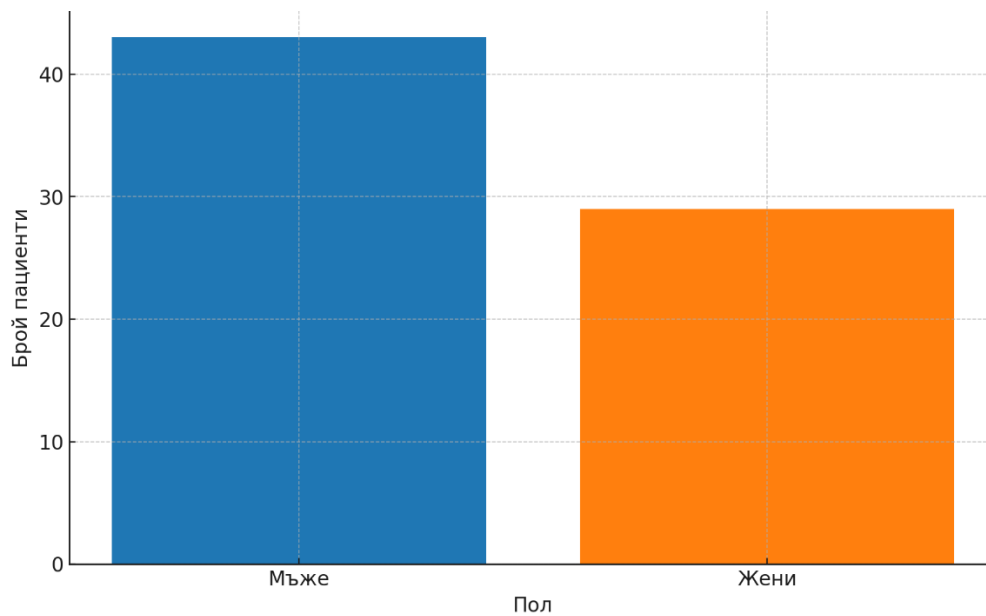
В групите на двата пола, младите жени са 10,3% от всички изследвани жени, а младите мъже са 20,9% от всички изследвани мъже.



Фигура 9. Разпределение на пациентите по възрастни групи и пол

### Полово разпределение

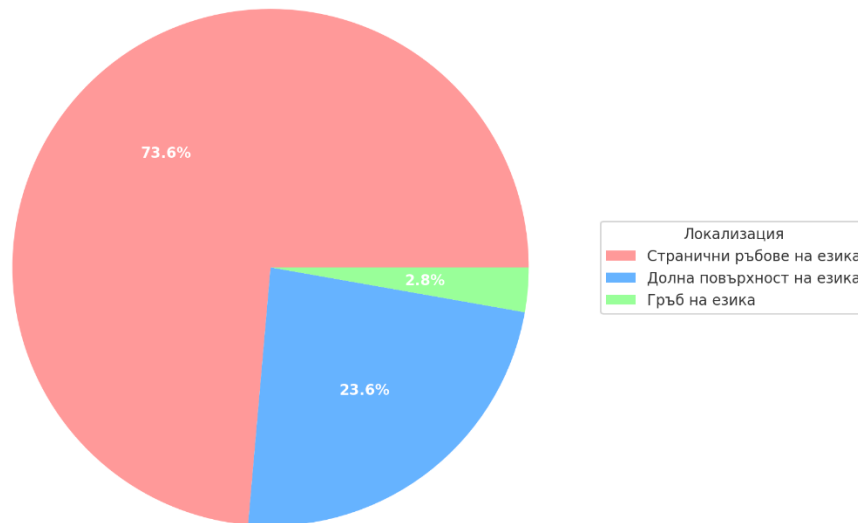
Случаите на ранен плоскоклетъчен карцином на езика при мъжете са 43 (59,7%) и 29 (40,3%) при жените. Половото съотношение е 1,48:1.



Фигура 10. Разпределение на пациентите по пол (Общо)

### Локализация на тумора

Най-честата локализация на РКЕ е страничният ръб на езика (МКБ С02.1)– 53 случая (73,6%), следващ по честота е карциномът на вентралната повърхност на езика (МКБ С02.2)– 17 случая (23,6%) и най-рядко от карцином боледува гърбът на езика (МКБ С02.0) – 2 случая (2,8%).



*Фигура 11. Разпределение на туморите според тяхната локализация*

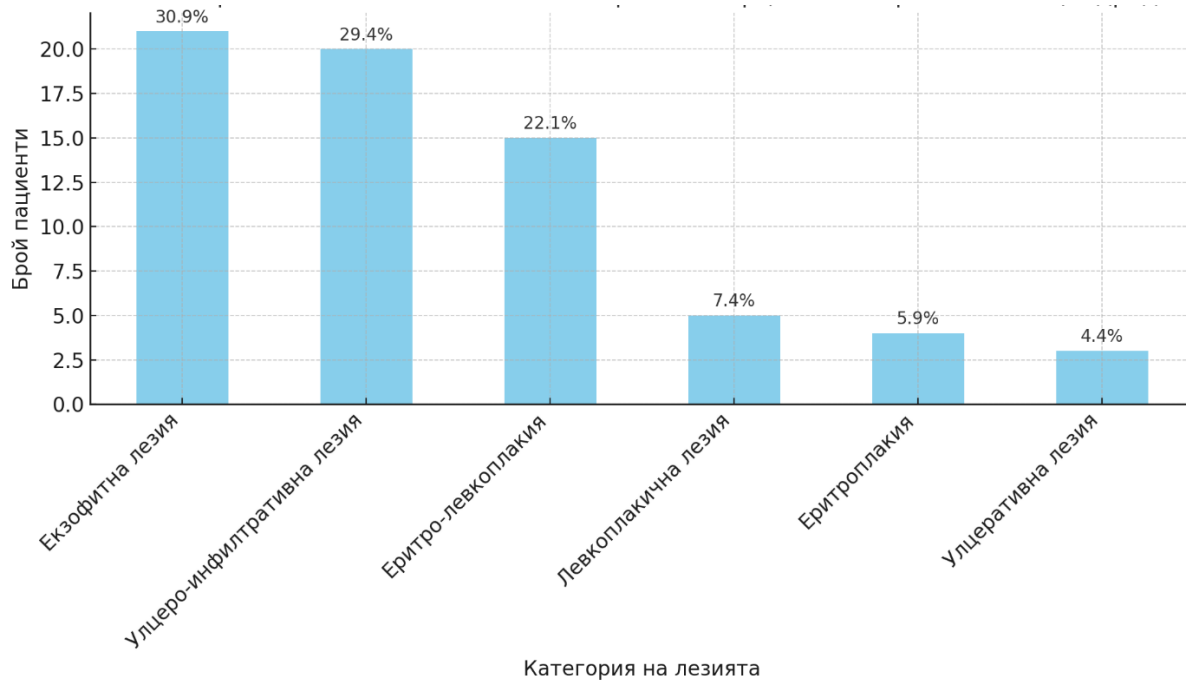
Разпределението на туморите според страната на развитие е сравнително балансирано. От общия брой изследвани случаи, 32 (51.6%) са локализирани в дясната страна на езика, докато 30 (48.4%) са в лявата страна. Това показва леко преобладаване на туморите в дясната страна, но разликата не е значителна. Поради липса на данни 10 случая са изключени от тази статистика.

Най-често РКЕ ангажира средната трета на езика - 50.0% от всички случаи с налични данни. Следва задната трета на езика с 41.7% от случаите. Предната трета на езика е най-рядко засегната, като представлява само 8.33% от случаите.

### **Клиничното представяне на ранния карцином на езика - макроскопски вид и размер на лезията**

Резултатите от анализа на клиничната изява на РКЕ – цялата група на сТ1 и сТ2 туморите, показват разнообразие в макроскопските характеристики на лезиите. Най-често срещаната клинична форма е екзофитната лезия, която се наблюдава при 30.88% от пациентите (21

души). Втората по честота е улцеро-инфилтративната лезия, регистрирана при 29.41% от случаите (20 души). Еритро-левкоплакията заема трето място с 22.06% (15 души). Улцеративните лезии, макар и по-рядко срещани, съставляват 4.41% от изследваните случаи (3 души). Еритроплакията е наблюдавана при 5.88% от пациентите (4 души), докато левкоплакичната лезия се проявява при 7.35% от случаите (5 души).



Фигура 12. Честота на различните клинични изяви

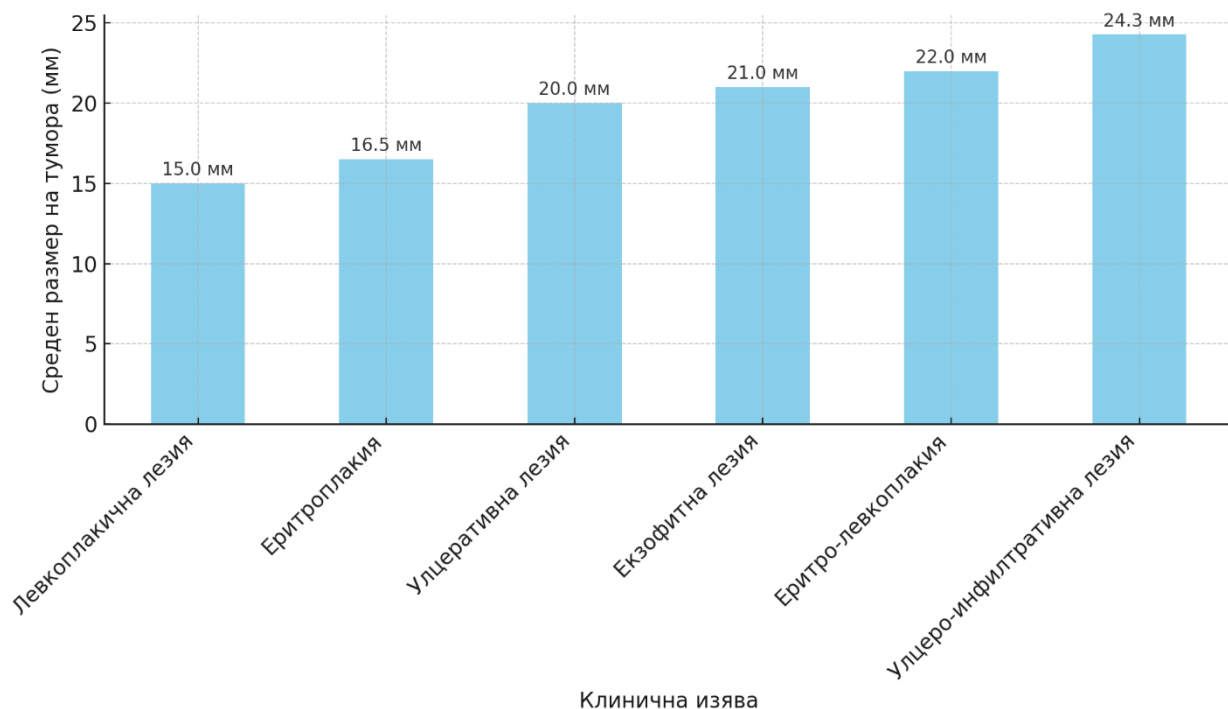
От резултатите на процентното разпределение на различните клинични изяви според Т категориите на тумора става ясно че:

- В сТ1 стадии най-често срещаните клинични изяви са екзофитни лезии (36.1%) и еритро-левкоплакични лезии (19.4%). Улцеро-инфилтративните лезии също представляват значителен дял (16.7%).
- В сТ2 стадии най-често срещаната клинична изява е улцеро-инфилтративната лезия (46.7%), следвана от еритро-левкоплакични лезии (23.3%) и екзофитни лезии (26.7%). Прави впечатление липсата на левкоплакични лезии в този стадий. Тези резултати показват, че с напредването на туморния стадий (сТ2), улцеро-инфилтративните лезии стават доминиращи.

Анализът на **средния размер на тумора в зависимост от клиничната изява** предоставя значими данни за разбирането на ранния карцином на оралния език. Резултатите показват, че най-малките тумори се наблюдават при еритроплакични и левкоплакични лезии, със средни размери съответно 16.5 мм и 15.0 мм. Това съответства на хипотезата, че истински ранните тумори се представят като еритроплакична или левкоплакична лезия.

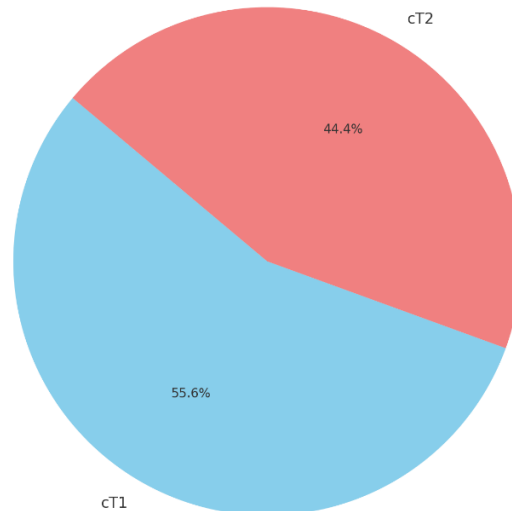
Средният размер на тумора при еритро-левкоплакия е 22.0 мм, което също подкрепя тезата за ранната им изява. Екзофитните и улцеративните лезии показват средни размери от 21.0 мм и 20.0 мм. Най-големите средни размери на тумора са установени при улцеро-инфилтративни лезии (24.3 мм), което предполага, че тези лезии са свързани с по-напреднали стадии на тумора.

Хипотезата, че най-малките тумори се представят като еритроплакия и левкоплакия намира подкрепа в настоящия анализ, което подчертава значението на тези находки в клиничната практика.



Фигура 13. Среден размер на тумора според клиничната изява (подредени)

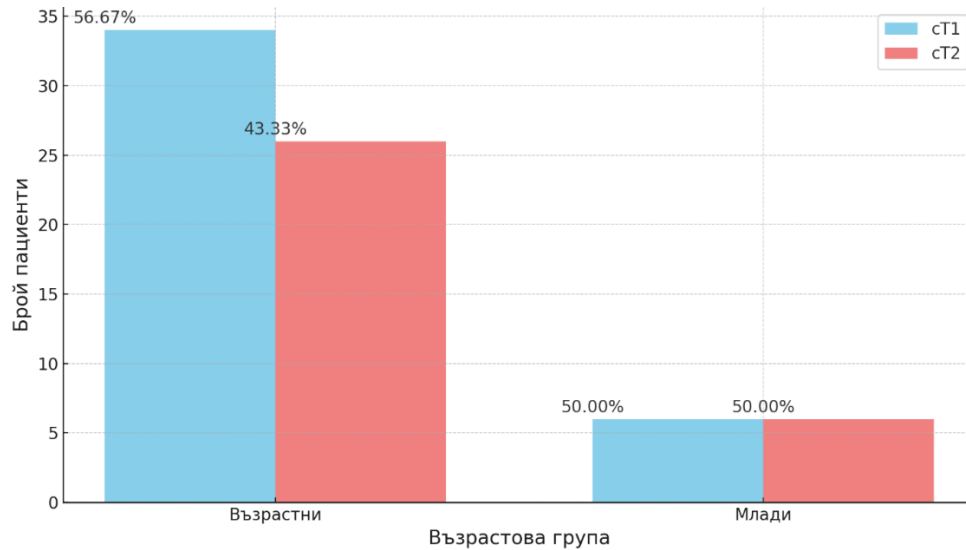
Анализирайки **разпределението според клиничния T стадий** на тумора най-големият дял от пациентите, 55.56% (n=40), са класифицирани в клиничен стадий cT1. Останалите 44.44% (n=32) попадат в стадий cT2.



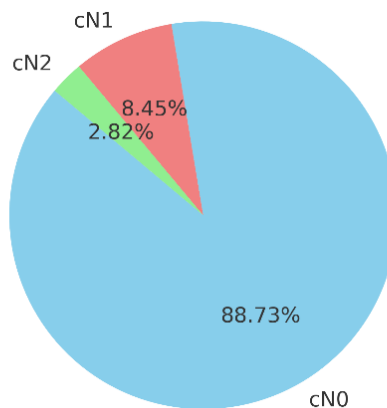
*Фигура 14. Разпределение на клиничния T стадий в изследваната група*

При анализ на **разпределението в различните възрастови групи** - млади (до 40 годишна възраст) и възрастни (над 40 годишна възраст) се наблюдава следното разпределение:

- При възрастните пациенти (над 40 години) 56.67% (n=34) са диагностицирани с клиничен стадий cT1, а останалите 43.33% (n=26) са в стадий cT2.
- При младите пациенти (до 40 години) се наблюдава равномерно разпределение, като 50.00% (n=6) от пациентите са в cT1 стадии и съответно 50% са в стадий cT2.



*Фигура 15. разпределение на клиничния cT стадии в различните възрастови групи. При изследването на клиничния нодален статус (cN) към момента на диагностициране 88,7% (n=63) от пациентите са в cN0 стадии, 8,5% (n=6) са в cN1 и 2,8% (n=2) са в cN2 стадии.*



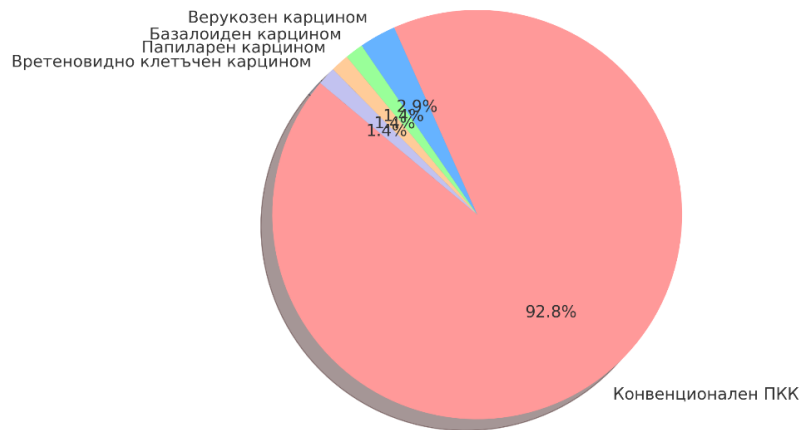
*Фигура 16. разпределения на клиничния нодален статус на пациентите*

При анализ на клиничния нодален статус в различните възрастови групи, при възрастните пациенти 89,8% са в cN0, 6,8% са в cN1 и 3,4% са в cN2 стадии. При млади пациенти 83,3% са в cN0, 16,7% са в cN1 и 0% са в cN2 стадии.

### **Хистологичен подтип**

При анализа на хистологичните подтипове на плоскоклетъчен карцином на езика 92,8% от случаите са с конвенционален плоскоклетъчен карцином, 2,9% са с верукозен карцином,

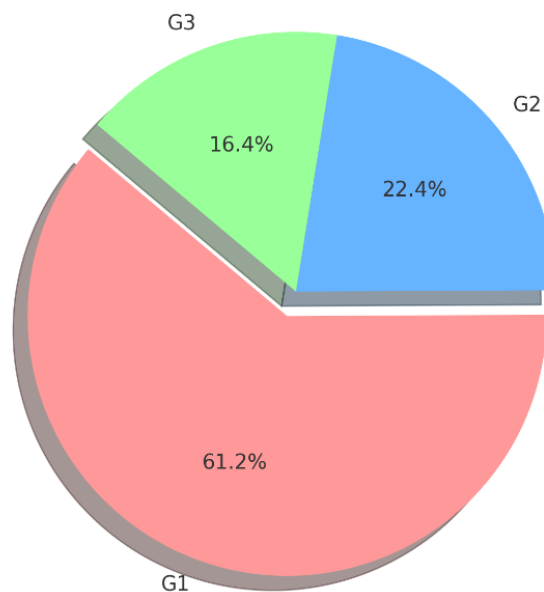
1,45 са с базалоиден карцином, 1,45% са с папиларен карцином и 1,45% са с вретеновидно клетъчен карцином.



Фигура 17. разпределение на хистологичните подтипове

### Степен на диференциация на тумора

Изследвайки степента на диференциация, като високо диференцирани (G1) се определят 22,4% от случаите, като умерено диференцирани (G2) - 61,2% от случаите и като ниско диференцирани (G3) – 16,4% от случаите.

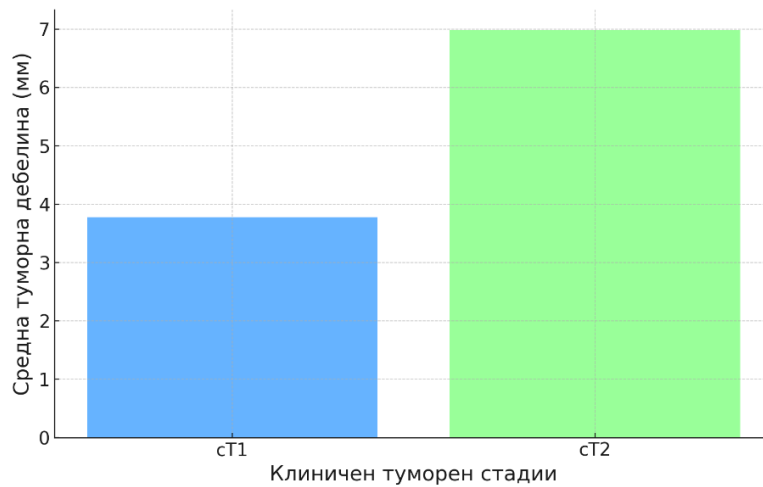


Фигура 18. Степен на диференциация на тумора

### Туморна дебелина

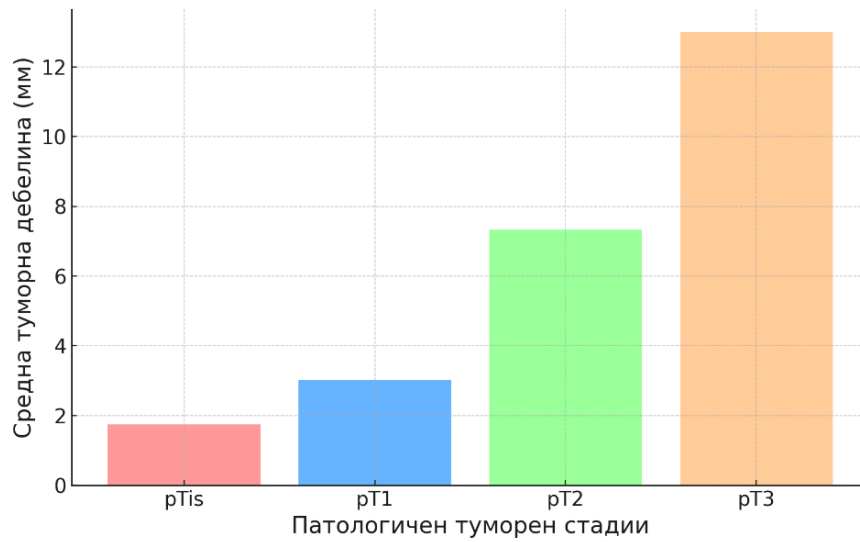
При изследването на туморната дебелина се установява, че средната туморна дебелина в изследваната група е 5,15мм.

Анализът на средната туморна дебелина спрямо клиничния туморен стадий разкрива значителни разлики в различните стадии. При пациенти с клиничен стадий cT1 средната туморна дебелина е 3.78 мм, докато при тези с клиничен стадий cT2 тя нараства до 6.98 мм.



*Фигура 19. Зависимост между клиничния туморен стадий и туморната дебелина*

Анализът на средната туморна дебелина спрямо патологичния туморен стадий (pT) показва значими различия, като при пациенти в ин ситу стадий (pTis) средната туморна дебелина е 1.75 мм. За стадий pT1 средната туморна дебелина нараства до 3.02 мм, докато при pT2 тя достига 7.33 мм. Най-високата средна туморна дебелина е наблюдавана при пациенти в стадий pT3 - 13.00 мм.

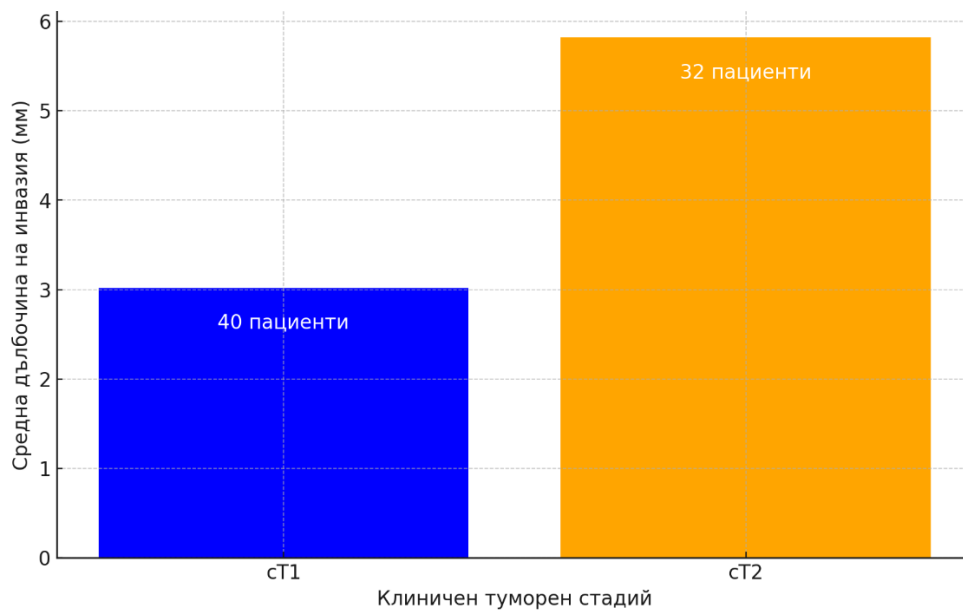


Фигура 20. Зависимост между патологичния туморен стадий и туморната дебелина

### Дълбочина на инвазия

Средната дълбочина на инвазия в цялата изследвана група е 4.25 мм.

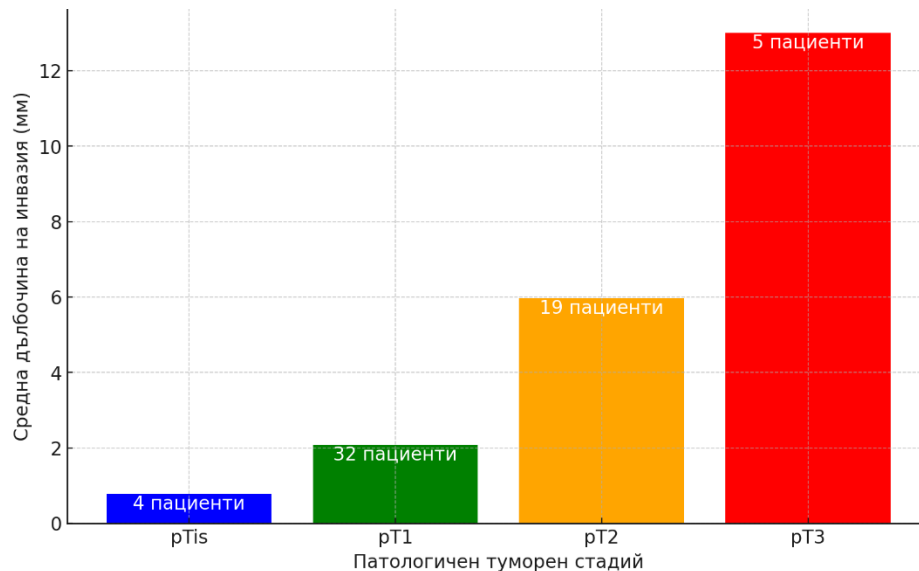
При анализ на средната дълбочина на инвазия в различни клинични туморни стадий (cT), резултатите показват, че при пациенти с туморен стадий cT1 (n=40), средната дълбочина на инвазия е 3.02 мм, докато при тези с туморен стадий cT2 (n=32), тя достига 5.82 мм.



Фигура 21. Средна дълбочина на инвазия според клиничния туморен стадий

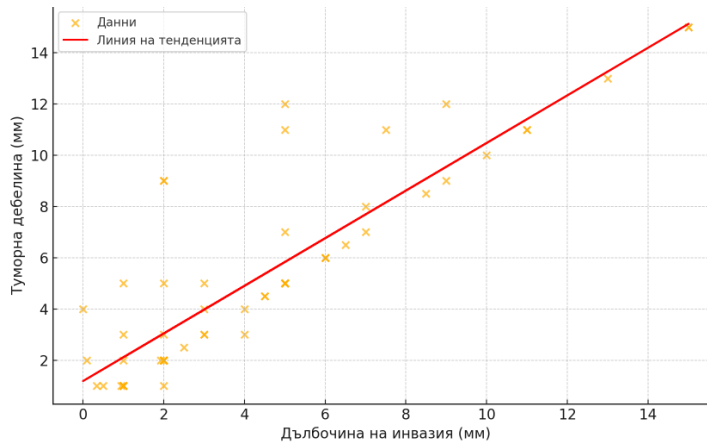
При анализ на дълбочината на инвазия според патологичния туморен стадий (pT) се установи следното разпределение:

- pTis (n=4) - средна дълбочина на инвазия от 0.78 мм.
- pT1 (n=32) - средна дълбочина на инвазия от 2.08 мм.
- pT2 (n=19) - средна дълбочина на инвазия 5.97 мм.
- pT3 (n=5) - средна дълбочина на инвазия от 13.00 мм.



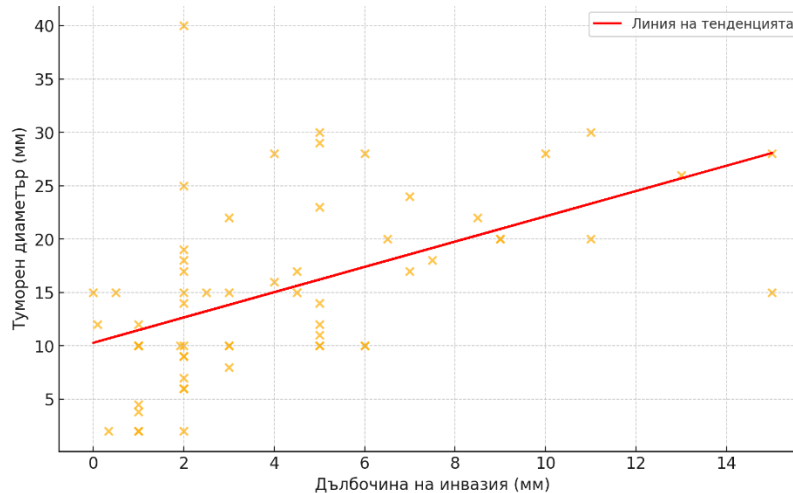
Фигура 22. Средна дълбочина на инвазия според патологичния туморен стадий

Съпоставката между дълбочината на инвазия и туморната дебелина показва значителна корелация с коефициент на корелацията 0.87. Това предполага силна положителна връзка между двата параметъра, което означава, че с увеличаването на туморната дебелина, дълбочината на инвазия също се увеличава.



Фигура 23. Съпоставка между дълбочината на инвазия и туморната дебелина

При анализ на връзката между дълбочината на инвазия и туморния диаметър получената корелация е 0.51. Това показва умерена положителна връзка между тези два параметъра, което индикира, че с увеличаването на туморния диаметър дълбочината на инвазия също има тенденция да се увеличава. Тази зависимост, въпреки че е значима, не е толкова изразена както връзката между дълбочината на инвазия и туморната дебелина.

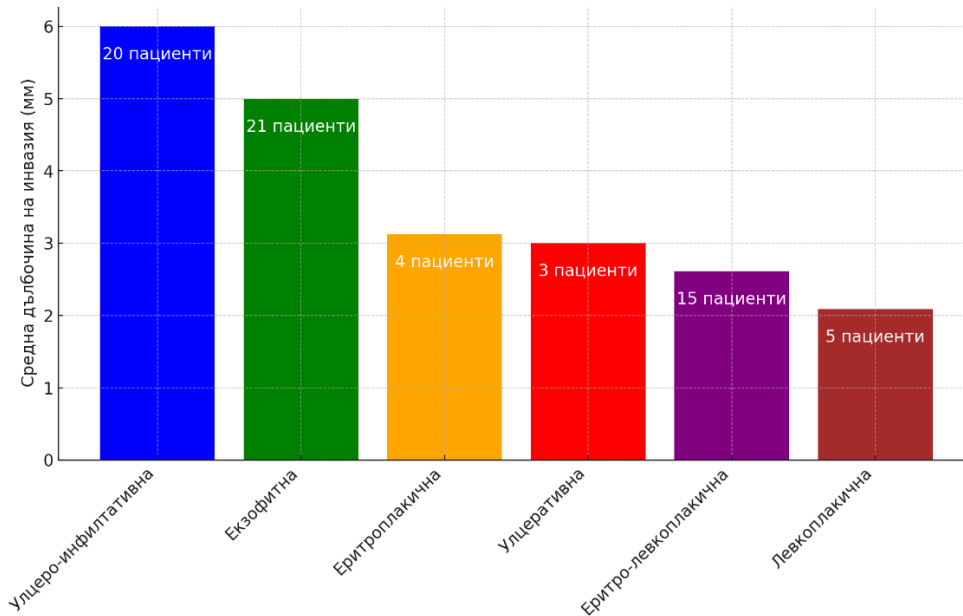


Фигура 24. Съпоставка между дълбочината на инвазия и туморния диаметър

Коефициентът на Пийърсън за корелация между дълбочината на инвазия и туморния диаметър е 0.51 и  $p = 0.0000225$ . Тази  $p$ -стойност е много по-малка от обичайния праг за значимост от 0.05, което показва, че има статистически значима зависимост между дълбочината на инвазия и туморния диаметър.

Анализът на връзката между дълбочината на инвазия и клиничната изява на туморната лезия установява значителни вариации. Улцеро-инфилтативните лезии ( $n=20$ ) показват

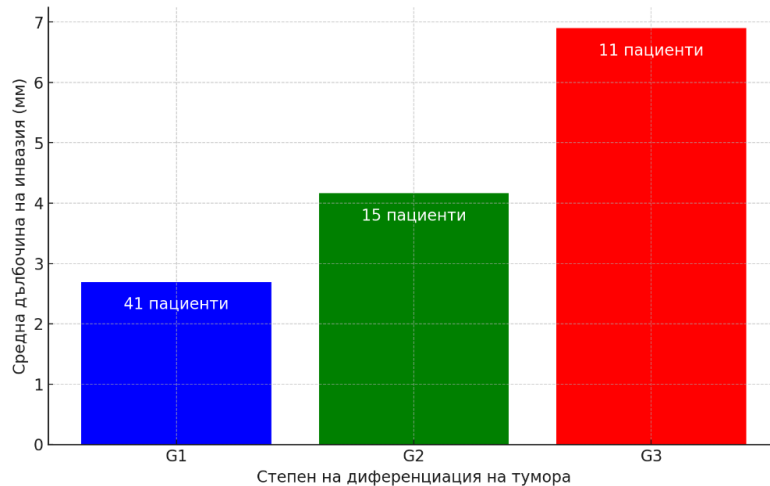
най-голяма средна дълбочина на инвазия от 6.00 мм, следвани от екзофитните лезии (n=21) със средна дълбочина от 5.00 мм. Улцеративните (n=3) и еритроплакичните лезии (n=4) имат средна дълбочина на инвазия съответно 3.00 мм и 3.13 мм. Еритро-левкоплакичните (n=15) и левкоплакичните лезии (n=5) показват най-малка средна дълбочина на инвазия съответно 2.62 мм и 2.09 мм.



Фигура 25. Средна дълбочина на инвазия според клиничната изява на туморната лезия

ANOVA анализът установява  $p = 0.061$ . Тази стойност е малко по-висока от общоприетия праг за статистическа значимост от 0.05 и независимо от наблюдаваните вариации, разликите не достигат статистическа значимост.

Статистическият анализ на зависимостта между дълбочината на инвазия и степента на диференциация на тумора разкрива значима зависимост между параметрите при пациенти с РКЕ ( $p = 0.0117$ ). Средната дълбочина на инвазия нараства от 2.69 мм за високо диференцираните тумори (G1) до 6.90 мм за тумори с ниска степен на диференциация (G3).

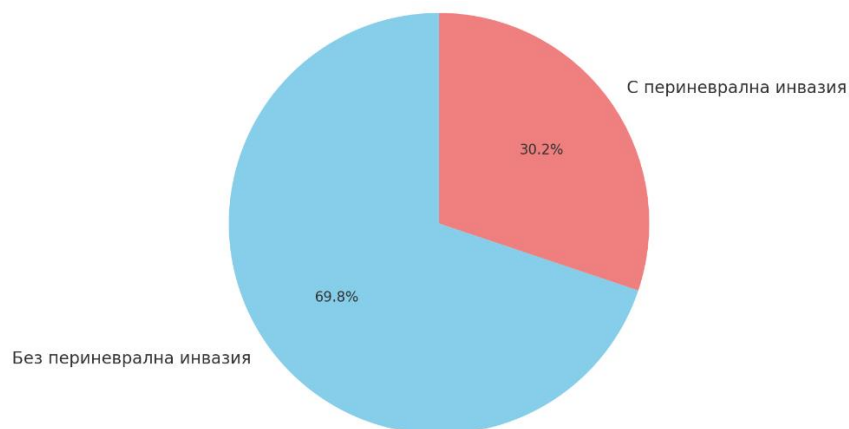


Фигура 26. Средна дълбочина на инвазия според степента на диференциация на тумора

Анализът на връзката между дълбочината на инвазия и клиничния размер на тумора разкрива много слаба положителна корелация ( $r=0.16$ ).

### Периневрална инвазия

При анализа на данните за периневрална инвазия при пациенти с РКЕ, от общия брой изследвани случаи, при 63 пациента са налични данни за ПНИ. От тях, 19 пациенти (30,16%) показаха наличие на периневрална инвазия, докато при 44 пациенти (69,84%) не беше наблюдавана периневрална инвазия.



Фигура 27. Честота на периневралната инвазия при ранен карцином на оралния език

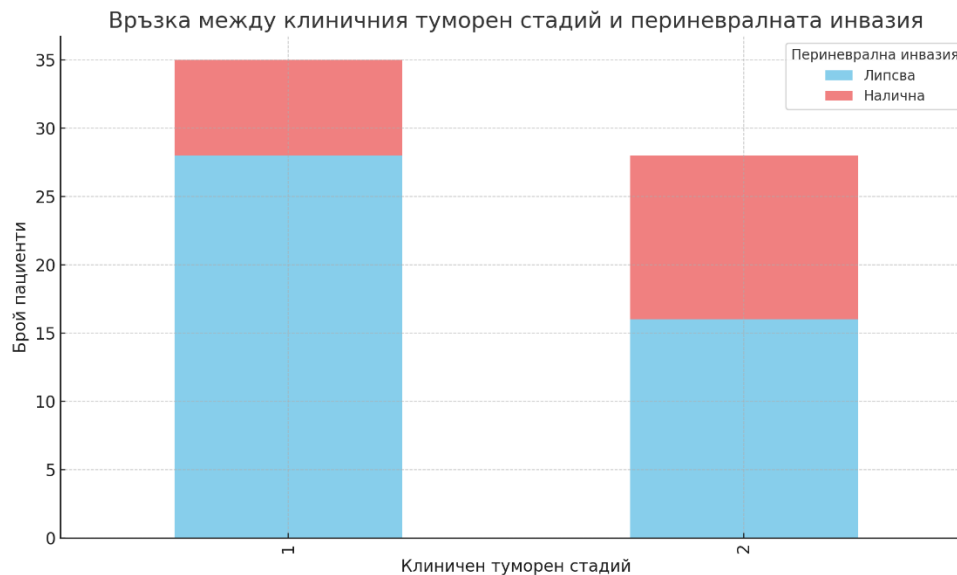
**Корелационният анализ за оценка на връзката между наличието на периневрална инвазия и клиничния размер на тумора**, показва слаба положителна корелация ( $r = 0.145$  и  $p = 0.272$ ). Резултатите не установяват статистически значима връзка между клиничния размер на тумора и периневралната инвазия в изследваната кохорта.

**Анализът на връзката между периневралната инвазия и клиничния туморен стадий (сТ)** разкрива следните наблюдения:

Таблица 5. Връзка между периневралната инвазия и клиничния туморен стадий

| сТ стадии | Без периневрална инвазия | С периневрална инвазия | Общо | $\chi^2 = 2.85$<br>$p = 0.091$ | Odds Ratio = 3.0<br>$p = 0.059$ |
|-----------|--------------------------|------------------------|------|--------------------------------|---------------------------------|
| сТ1       | 28 (80%)                 | 7 (20%)                | 35   |                                |                                 |
| сТ2       | 16 (57.1%)               | 12 (42.9%)             | 28   |                                |                                 |

Не се установява статистически значима връзка между стадия на тумора и наличието на периневрална инвазия в изследваната група.



Фигура 28. Разпределение на периневралната инвазия според клиничния туморен стадий

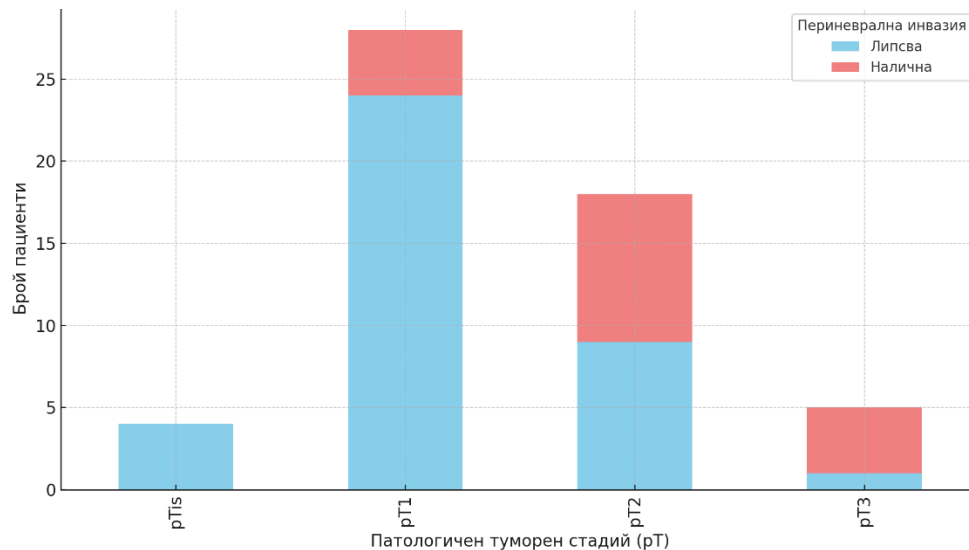
Резултатите от теста на Фишер установяват  $odds\ ratio = 3.0$ , което означава, че пациентите с клиничен стадий сТ2 са три пъти по-склонни да имат периневрална инвазия в сравнение с тези с клиничен стадий сТ1, но този резултат не достига статистическа значимост ( $p = 0.059$ ).

**Анализът на връзката между перинеуралната инвазия и патологичния туморен стадий (pT) показва значима зависимост между параметрите.**

*Таблица 6. Връзка между перинеуралната инвазия и патологичния туморен стадий*

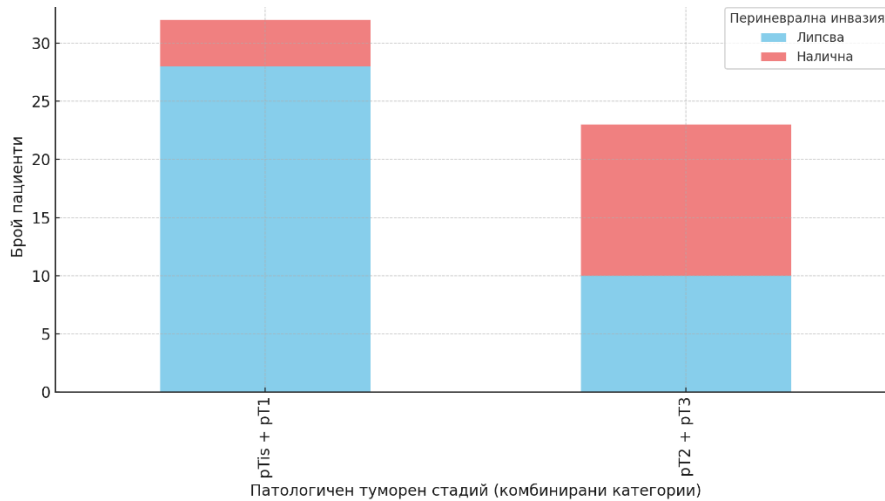
| pT стадии | Без перинеурална инвазия | С перинеурална инвазия | Общо | $\chi^2 = 14.13$<br>$p = 0.0027$ | Odds Ratio = 9.1<br>$p = 0.00088$ |
|-----------|--------------------------|------------------------|------|----------------------------------|-----------------------------------|
| pTis      | 4 (100%)                 | 0 (0%)                 | 4    |                                  |                                   |
| pT1       | 24 (85.7%)               | 4 (14.3%)              | 28   |                                  |                                   |
| pT2       | 9 (50%)                  | 9 (50%)                | 18   |                                  |                                   |
| pT3       | 1 (20%)                  | 4 (80%)                | 5    |                                  |                                   |

Установява се статистически значима връзка между патологичния туморен стадий и наличието на перинеурална инвазия ( $\chi^2 = 14.13$ ,  $p = 0.0027$ ), което означава, че с нарастване на туморния стадий, вероятността за наличие на перинеурална инвазия също се увеличава.



*Фигура 29. Връзка между патологичния туморен стадий и наличието на перинеурална инвазия*

Тестът на Фишер установява odds ratio от 9.1, което показва, че пациентите в стадии pT2 и pT3 са 9.1 пъти по-склонни да имат перинеурална инвазия в сравнение с тези в по-ниските стадии - pTis и pT1, като резултатът е статистически значим ( $p = 0.00088$ ).



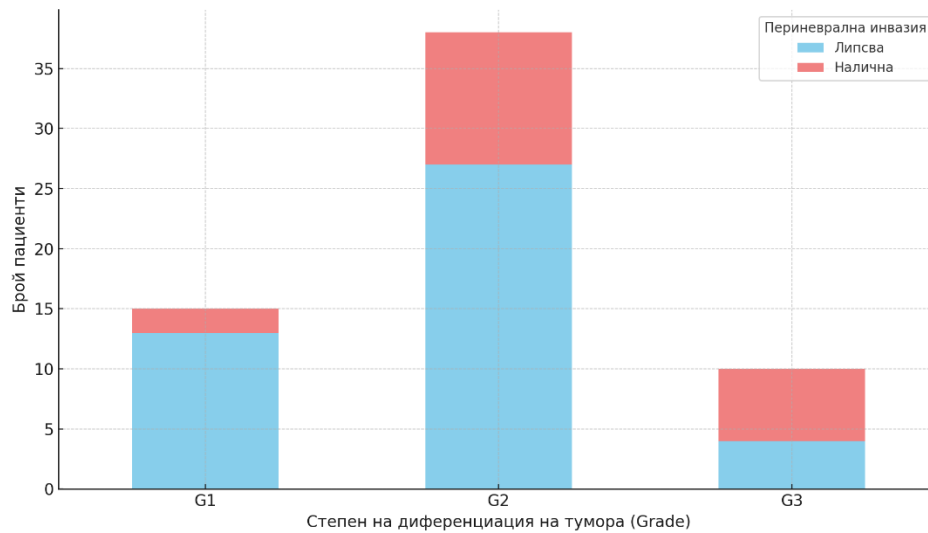
Фигура 30. Връзка между патологичния туморен стадий и наличието на периневрална инвазия

Анализът на връзката между периневралната инвазия и степента на диференциация на тумора (G1, G2 и G3) разкрива статистически значима връзка между променливите.

Таблица 7. Връзка между периневралната инвазия и степента на диференциация на тумора

| Степен на диференциация | Без периневрална инвазия | С периневрална инвазия | Общо | $\chi^2 = 6.27$<br>$p = 0.043$ | Odds Ratio =<br>4.62<br>$p = 0.054$ |
|-------------------------|--------------------------|------------------------|------|--------------------------------|-------------------------------------|
| G1                      | 13 (86.7%)               | 2 (13.3%)              | 15   |                                |                                     |
| G2                      | 27 (71.1%)               | 11 (28.9%)             | 38   |                                |                                     |
| G3                      | 4 (40%)                  | 6 (60%)                | 10   |                                |                                     |

Резултатите установяват статистически значима връзка между степента на диференциация на тумора и наличието на периневралната инвазия.

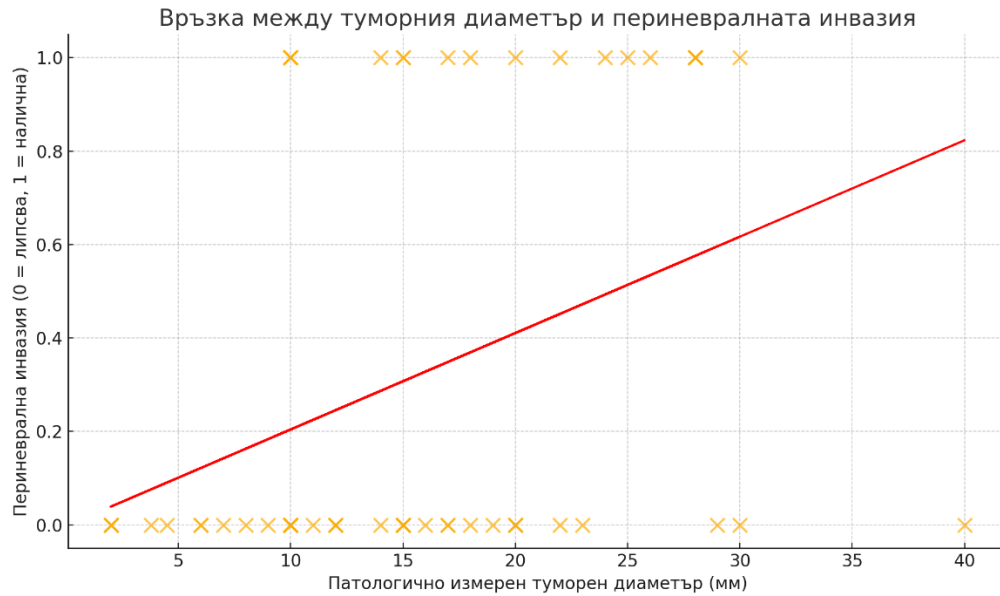


Фигура 31. Връзка между периневралната инвазия и степента на диференциация на тумора

Тестът на Фишер, показва, че при обединяване на G1 и G2 туморите, 40 пациенти (75.5%) не показват наличие на периневрална инвазия, докато 13 пациенти (24.5%) имат периневрална инвазия. В групата от G3 тумори, 4 пациенти (40%) са без периневрална инвазия, докато 6 пациенти (60%) имат инвазия. Стойността на odds ratio е 4.62, което показва, че пациентите с ниско диференцирани тумори (G3) са приблизително 4.62 пъти по-склонни да имат периневрална инвазия в сравнение с пациентите с високо или умерено диференцирани тумори ( $p = 0.054$ ).

**Анализът, проведен с цел изследване на връзката между периневралната инвазия и патологично измерения туморен диаметър, разкрива значима положителна връзка.**

Коефициентът на корелация ( $r$ ) от 0.366 показва умерена положителна, статистически значима ( $p = 0.004$ ) връзка между размера на тумора и наличието на периневрална инвазия.

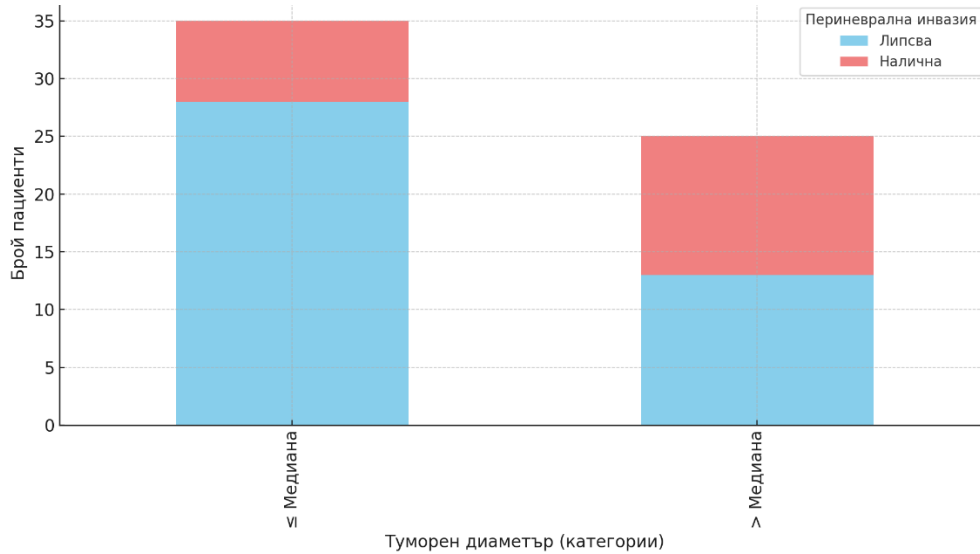


Фигура 32. Връзка между патологично измерения туморен диаметър и периневралната инвазия

Допълнително проведенят  $\chi^2$  анализ, установява статистически значима връзка между патологично измереният туморния диаметър и наличието на периневрална инвазия (Таблица 8Таблица 8. Връзка между патологично измереният туморен диаметър и периневралната инвазия).

Таблица 8. Връзка между патологично измереният туморен диаметър и периневралната инвазия

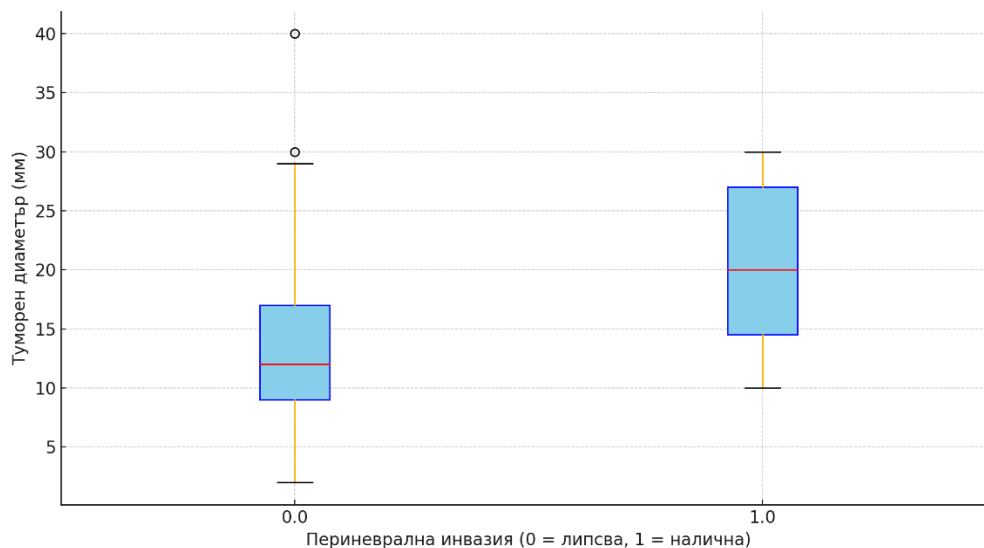
| Група    | Без периневрална инвазия | С периневрална инвазия | Общо | $\chi^2 = 4.07$<br>p = 0.044 | Odds Ratio =<br>3.69<br>p= 0.027 |
|----------|--------------------------|------------------------|------|------------------------------|----------------------------------|
| Под 15мм | 28 (80.0%)               | 7 (20.0%)              | 35   |                              |                                  |
| Над 15мм | 13 (52.0%)               | 12 (48.0%)             | 25   |                              |                                  |



Фигура 33. Връзка между патологично измереният туморен диаметър (медиана =15мм) и периневралната инвазия

Тестът на Фишер установява значима връзка, като Odds Ratio е 3.69, което показва, че пациентите с тумори, по-големи от медианата, са приблизително 3.69 пъти по-склонни да имат периневрална инвазия в сравнение с тези с тумори, по-малки или равни на медианата ( $p = 0.027$ ).

Логистичната регресия, установява Odds Ratio за туморния диаметър е 1.11, което показва, че с всяко увеличение на туморния диаметър с един милиметър, вероятността за наличие на периневрална инвазия се увеличава приблизително с 11% ( $p = 0.008$ , 95% CI 1.03 - 1.20), като тази зависимост е статистически значима.



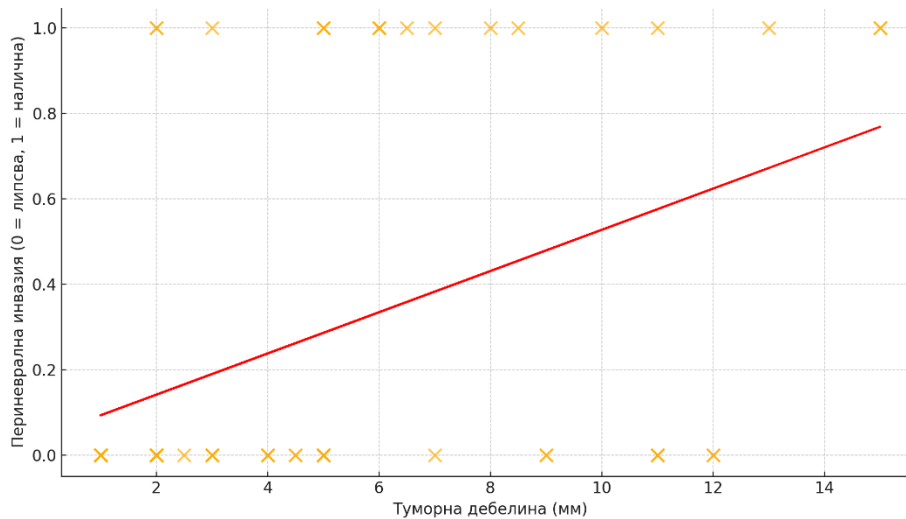
Фигура 34. Туморен диаметър спрямо периневрална инвазия

Резултатите от Mann-Whitney U теста за сравняване на туморния диаметър между пациенти с и без периневрална инвазия (ПНИ) показват значима разлика –  $p = 0.0042$ .

Таблица 9. Резултати от Mann-Whitney U теста за връзката между патологично измерения туморен диаметър и периневралната инвазия

| Група пациенти                 | Туморен диаметър (мм) | Статистика на Mann-Whitney U теста | р-стойност |
|--------------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------|
| Без периневрална инвазия (ПНИ) | Средно: 15.2          |                                    |            |
| С периневрална инвазия (ПНИ)   | Средно: 22.8          | 569.5                              | 0.0042     |

Анализът, проведен с цел изследване на връзката между периневралната инвазия и туморната дебелина, разкрива значима положителна асоциация. Коефициентът на корелация ( $r$ ) от 0.400 показва умерена положителна връзка между дебелината на тумора и наличието на периневрална инвазия ( $p = 0.0013$ ).



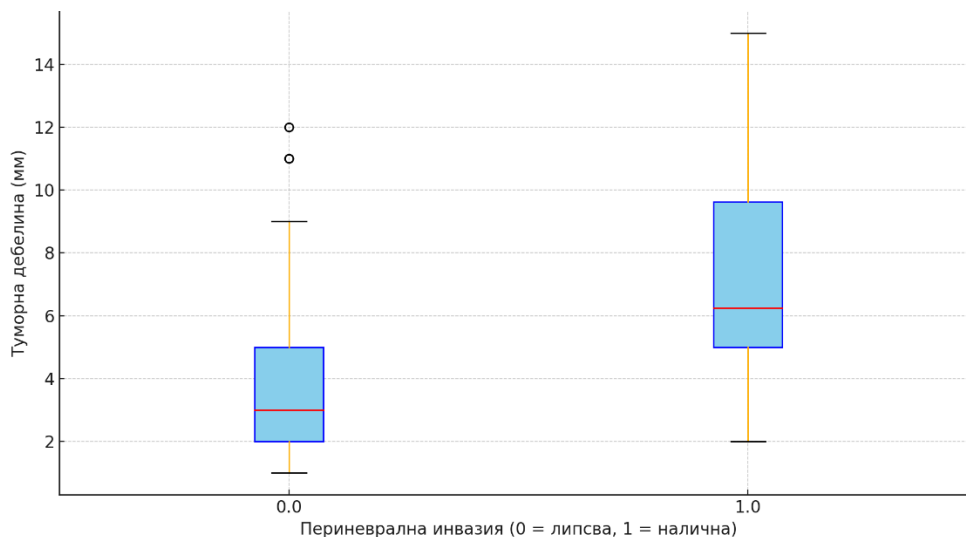
Фигура 35. Връзка между туморната дебелина и периневралната инвазия

Таблица 10. Връзка между туморната дебелина и периневралната инвазия

| Туморна дебелина | Налична ПНИ | Липсва ПНИ | Общо | $\chi^2 = 10.51$<br>$p = 0.0012$ | Odds Ratio = 9.67<br>$p = 0.0006$ |
|------------------|-------------|------------|------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Под 4,5мм        | 29 (90.6%)  | 3 (9.4%)   | 32   |                                  |                                   |
| Над 4,5мм        | 15 (50%)    | 15 (50%)   | 30   |                                  |                                   |

Резултатите от  $\chi^2$  анализа показват статистически значима връзка между туморната дебелина и наличието на периневрална инвазия. Резултатите от теста на Фишер също установяват статистическа значимост на наблюдаваната връзка.

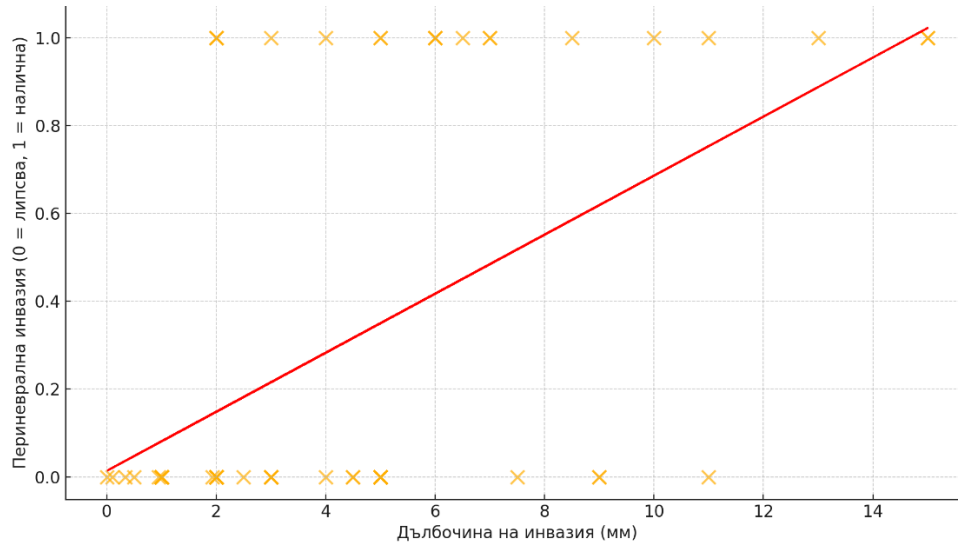
Логистичната регресия, разкрива значима асоциация. Коефициентът на odds ratio за туморната дебелина е 1.27, което показва, че с всяко увеличение на туморната дебелина с един милиметър, вероятността за наличие на периневрална инвазия нараства приблизително с 27% (95% CI 1.08-1.48,  $p=0.109$ ).



Фигура 36. Туморна дебелина спрямо периневрална инвазия

Резултатите от Mann-Whitney U теста за сравняване на туморната дебелина между пациенти с и без периневрална инвазия (ПНИ) показват значима разлика. Стойността на статистиката на Mann-Whitney U теста е 613.5, а  $p$ -стойността е 0.0007, което е значително под обичайното ниво на значимост от 0.05. Тези резултати показват, че туморната дебелина при пациенти с периневрална инвазия е значително по-голяма в сравнение с тази при пациенти без инвазия.

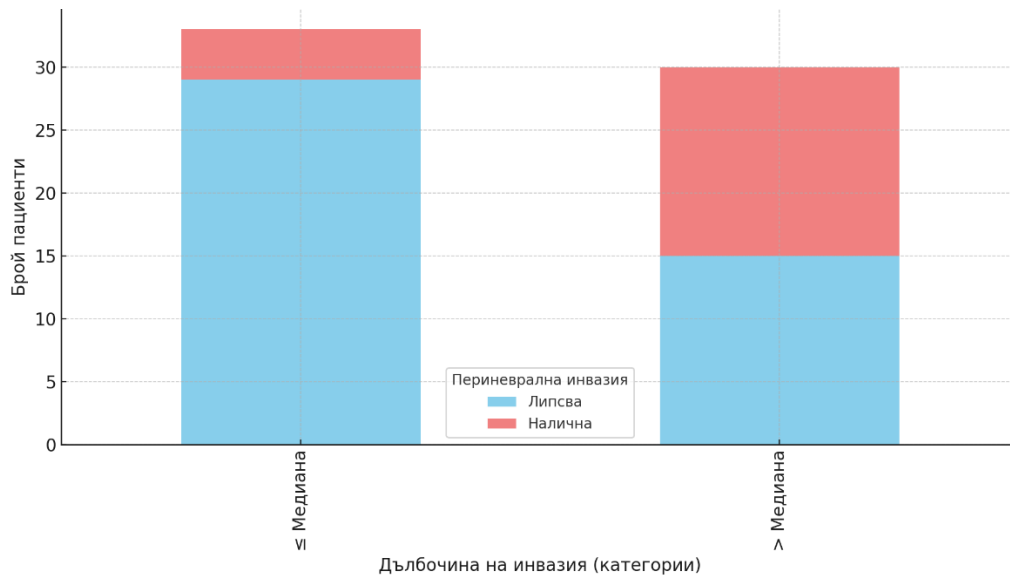
Анализът, проведен с цел изследване на връзката между периневралната инвазия и дълбочината на инвазия (ДНИ), разкрива значима положителна асоциация. Коефициентът на корелация ( $r$ ) е 0.516 при  $p = 0.0000148$ , показва статистически значима положителна корелация.



Фигура 37. Връзка между дълбочината на инвазия и периневралната инвазия

| Дълбочина на инвазия | Налична ПНИ | Липсва ПНИ | Общо | $\chi^2 = 8.98$<br>$p = 0.0027$ | Odds Ratio = 7.25<br>$p = 0.002$ |
|----------------------|-------------|------------|------|---------------------------------|----------------------------------|
| Под медианата (3мм)  | 29 (87.9%)  | 4 (12.1%)  | 33   |                                 |                                  |
| Над медианата (3мм)  | 15 (50%)    | 15 (50%)   | 30   |                                 |                                  |

Резултатите от  $\chi^2$  анализът, проведен за изследване на връзката между дълбочината на инвазия (разделена по медианата от 3.0 мм) и периневралната инвазия (ПНИ), установява статистически значима връзка между дълбочината на инвазия и наличието на периневрална инвазия.

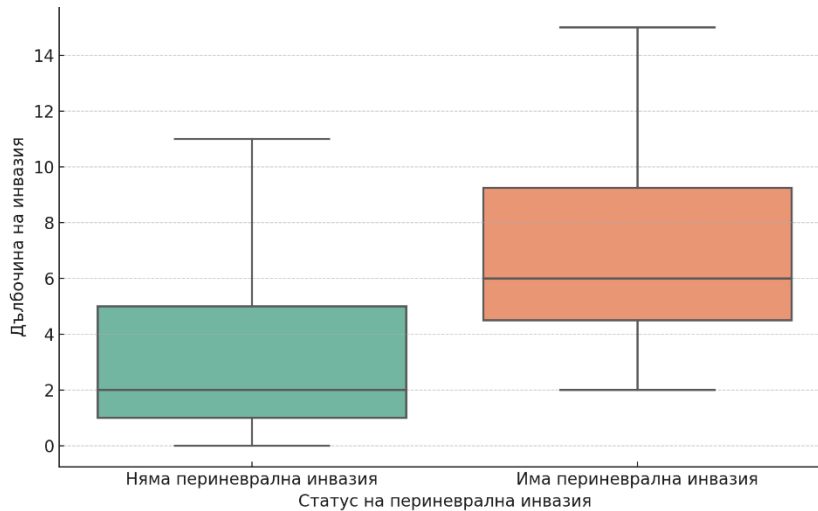


Фигура 38. Връзка между дълбочината на инвазия и периневралната инвазия

Тестът на Фишер показва, че пациентите с дълбочина на инвазия, по-голяма от медианата, са приблизително 7.25 пъти по-склонни да имат периневрална инвазия в сравнение с тези с дълбочина на инвазия, равна или по-малка от медианата, като резултатът е статистически значим ( $p = 0.002$ ).

Резултатите от проведената логистична регресия показват статистически значима положителна връзка между наличието на периневрална инвазия и дълбочината на инвазия. Според модела, всяко увеличение в дълбочината на инвазия е свързано със значително нарастване на вероятността за периневрална инвазия (коефициент = 0.3707,  $p = 0.001$ ).

Резултатите от проведеното изследване с Mann-Whitney U тест показват статистически значима разлика в дълбочината на инвазия между групите с и без периневрална инвазия ( $U = 151.0$ ,  $p < 0.0001$ ). Тези данни потвърждават, че дълбочината на инвазия е значително по-голяма при пациентите с наличие на периневрална инвазия. По този начин, дълбочината на инвазия се явява важен прогностичен фактор за периневралната инвазия при ранен карцином на езика.



Фигура 39. Сравнение на дълбочината на инвазия според статуса на периневрална инвазия

### Лимфо-васкуларна инвазия

Резултатите от анализа на честотата на лимфоваскуларната инвазия сред пациентите с ранен карцином на езика установяват, че в 54 от случаите (84.38%), няма наличие на лимфоваскуларна инвазия. В 10 от случаите (15.63%), се наблюдава лимфоваскуларна инвазия.

Честота на лимфоваскуларната инвазия при пациенти с ранен карцином на езика



Фигура 40. Честота на лимфо-васкуларната инвазия при пациенти с ранен карцином на езика

**Корелационният анализ между лимфоваскуларната инвазия и клиничния размер на тумора** показва много слаба отрицателна корелация между тези две характеристики

( $r = -0.028$ ).

Резултатите от проведения  $\chi^2$  анализ не показват статистически значима зависимост ( $\chi^2 = 8.775$ ,  $p = 0.889$ ).

Резултатите от проведения тест на Фишър, не показват статистически значима асоциация. Получената стойност на Odds Ratio е 0.921, а  $p$ -стойността е 1.0.

Резултатите от логистичната регресия показват, че няма значима връзка между клиничния размер на тумора и наличието на лимфоваскуларна инвазия при пациентите с РКЕ.

Коефициентът на клиничния размер е  $-0.0086$  ( $p = 0.829$ ), което е статистически незначимо. Псевдо R-квадратът е 0.0008707, което показва, че моделът почти не обяснява вариацията в наличието на лимфоваскуларна инвазия. Тези резултати потвърждават липсата на значима асоциация между клиничния размер на тумора и лимфоваскуларната инвазия.

Резултатите от проведеното изследване с Mann-Whitney U тест за сравнение на клиничния размер на тумора между пациентите с и без лимфоваскуларна инвазия показват липса на статистически значима разлика ( $U = 257.0$ ,  $p = 0.896$ ). Тези резултати потвърждават, че наличието на лимфоваскуларна инвазия не е свързано с клиничния размер на тумора при пациентите с РКЕ.

**Корелационният анализ между статуса на лимфо-васкуларната инвазия и клиничния туморен стадий (сТ) демонстрират слаба отрицателна корелация с коефициент  $r = -0.03253$ .**

Резултатите от проведения  $\chi^2$  тест демонстрират липса на статистически значима връзка между тези две променливи ( $\chi^2 = 0.0$ ,  $p = 1.0$ )

Резултатите от теста на Фишър установяват OR= 0.8333, при  $p = 1.0$ .

Резултатите от проведения Mann-Whitney U тест установяват  $U = 282.0$  и  $p = 0.8046$ .

Тези резултати показват, че няма статистически значима връзка между клиничния туморен стадий и наличието на лимфо-васкуларна инвазия.

**Корелационният анализ между статуса на лимфо-васкуларната инвазия и патологичния туморен стадий (pТ) установява  $r = 0.174$ .**

Резултатите от проведенят  $\chi^2$  анализ показват  $\chi^2 = 2.094$  и  $p = 0.553$ . Тестът на Фишър установява следните резултати (Таблица 11):

Таблица 11. Тест на Фишър за оценка на връзка между статуса на лимфо-васкуларната инвазия и патологичния туморен стадий

| Патологичен туморен стадий (pT) | Odds Ratio (OR) | p-стойност |
|---------------------------------|-----------------|------------|
| pTis                            | 0.000           | 1.000      |
| pT1                             | 0.508           | 0.462      |
| pT3                             | 1.571           | 0.552      |
| pT2                             | 2.429           | 0.254      |

Тестът на Фишър не установява статистически значима връзка между патологичния туморен стадий и лимфо-васкуларната инвазия, но наблюдаваните вариации в отношенията на шансовете предполагат наличието на определени тенденции.

**Корелационният анализ между статуса на лимфо-васкуларната инвазия и степента на диференциация на тумора** показва корелационен коефициент от 0.054. Това показва много слаба положителна корелация между тези две променливи.

Резултатите от проведенят  $\chi^2$  анализ установяват  $\chi^2 = 0.207$ , при  $p = 0.902$ . Това показва, че, разпределението на лимфо-васкуларната инвазия не е статистически свързано с различните степени на диференциация на тумора.

**Корелационният анализ, между статуса на лимфо-васкуларната инвазия и туморния диаметър**, чрез теста на Питърсън показва слаба положителна корелация, с коефициент на корелация от 0.14. Изчисленият коефициент на корелация по Спийрман е 0.16.

За целите на  $\chi^2$  анализът, случаите са разделени в три групи, според техния диаметър — малки ( $\leq 15$  мм), средни (15-30 мм) и големи ( $> 30$  мм). Анализът установява  $\chi^2 = 3.97$  и  $p=0.14$ . Не се установява статистически значима връзка между туморния диаметър и наличието на лимфо-васкуларна инвазия.

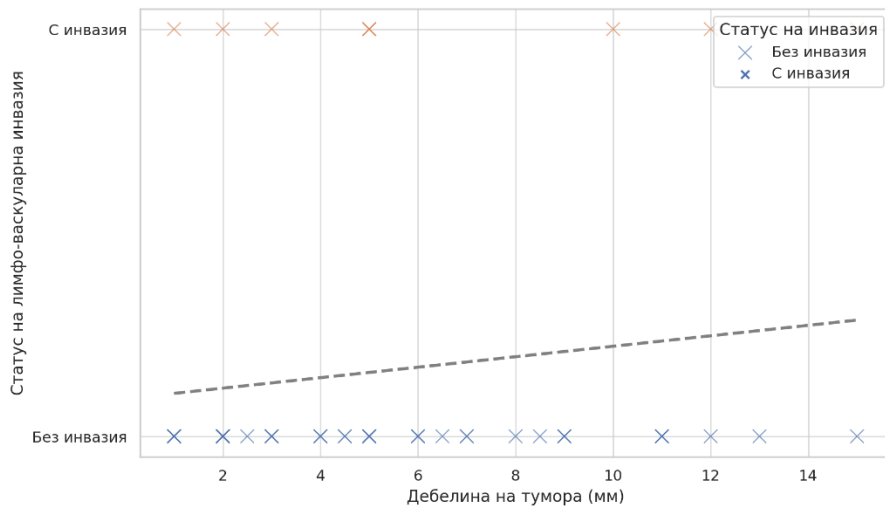
Тестът на Фишър установява  $p = 0.14$ , което е в съответствие с резултатите от  $\chi^2$  теста и потвърждава липса на връзка между променливите.

**Анализът, проведен за оценка на връзката между туморната дебелина и статуса на лимфо-васкуларната инвазия**, установява следното:

Таблица 12. Анализ на връзка между туморната дебелина и статуса на лимфо-васкуларна инвазия

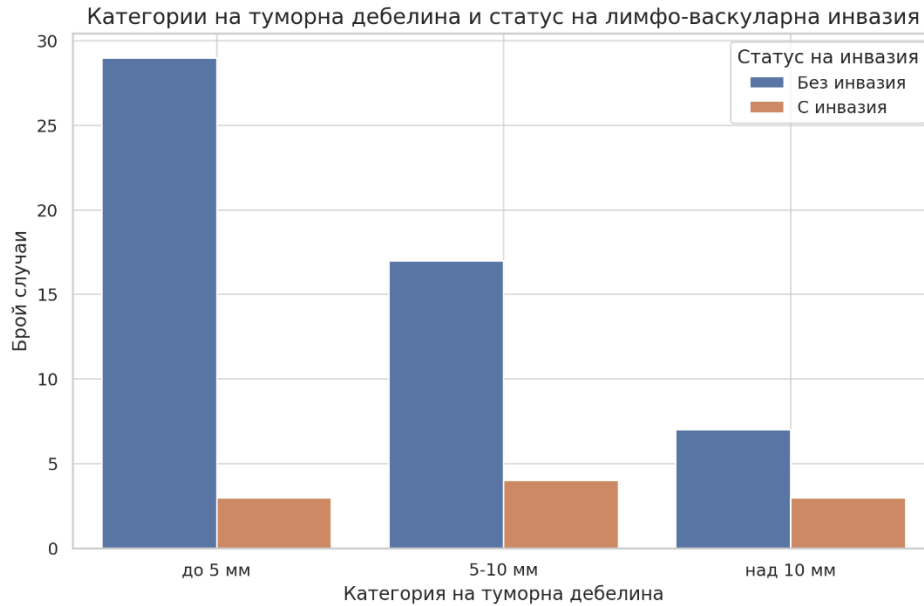
| Метод                 | Резултат                  |
|-----------------------|---------------------------|
| Корелация по Спиърман | $r = 0.12$                |
| Корелация по Пиърсън  | $r = 0.13$                |
| $\chi^2$ анализ       | $\chi^2 = 2.66, p = 0.26$ |
| Тест на Фишър         | $p = 0.42$                |
| Mann-Whitney U тест   | $U = 213.5, p = 0.33$     |

Коефициентът на корелация на Пиърсън и на Спиърман показват слаба връзка между увеличението на туморната дебелина и вероятността за наличие на лимфо-васкуларна инвазия.



Фигура 41. Разпределение на туморната дебелина спрямо статуса на лимфо-васкуларна инвазия

За целите на  $\chi^2$  анализът, случаите бяха разпределени в следните три групи — до 5 мм, 5-10 мм, и над 10 мм. Анализът не установява статистически значима връзка между променливите. Този резултат се потвърждава и от проведенният тест на Фишър и Mann-Whitney U тест, които също не установяват статистически значима връзка между туморната дебелина и наличието на лимфо-васкуларна инвазия.



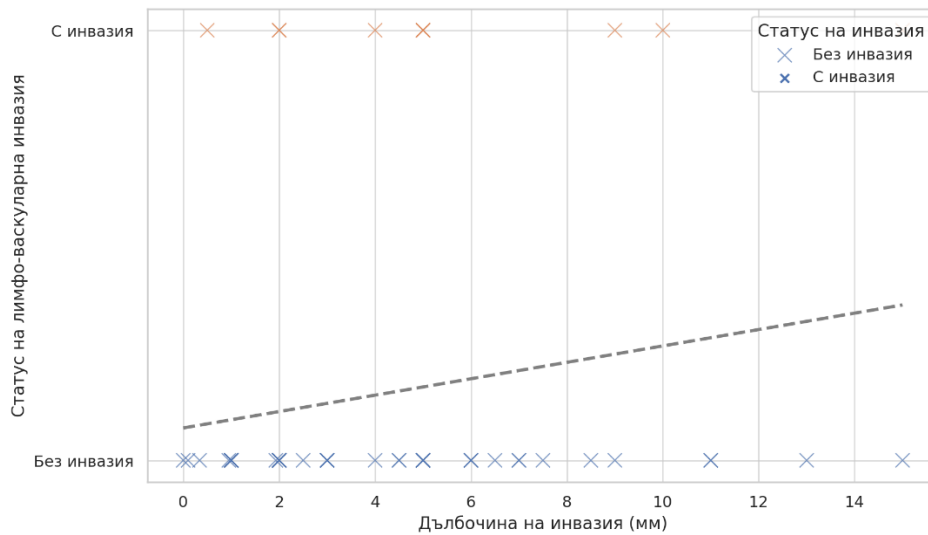
Фигура 42. Разпределение на туморната дебелина и статуса на лимфо-васкуларна инвазия

**Анализът на връзката между дълбочината на инвазия на тумора и статуса на лимфо-васкуларна инвазия** установява следното:

Таблица 13. Анализ на връзката между дълбочината на инвазия и статуса на лимфо-васкуларна инвазия

| Метод                 | Резултат                  |
|-----------------------|---------------------------|
| Корелация по Спиърман | $r = 0.16$                |
| Корелация по Пиърсън  | $r = 0.18$                |
| $\chi^2$ анализ       | $\chi^2 = 2.47, p = 0.29$ |
| Тест на Фишър         | $p = 0.705$               |
| Mann-Whitney U тест   | $U = 202, p = 0.208$      |

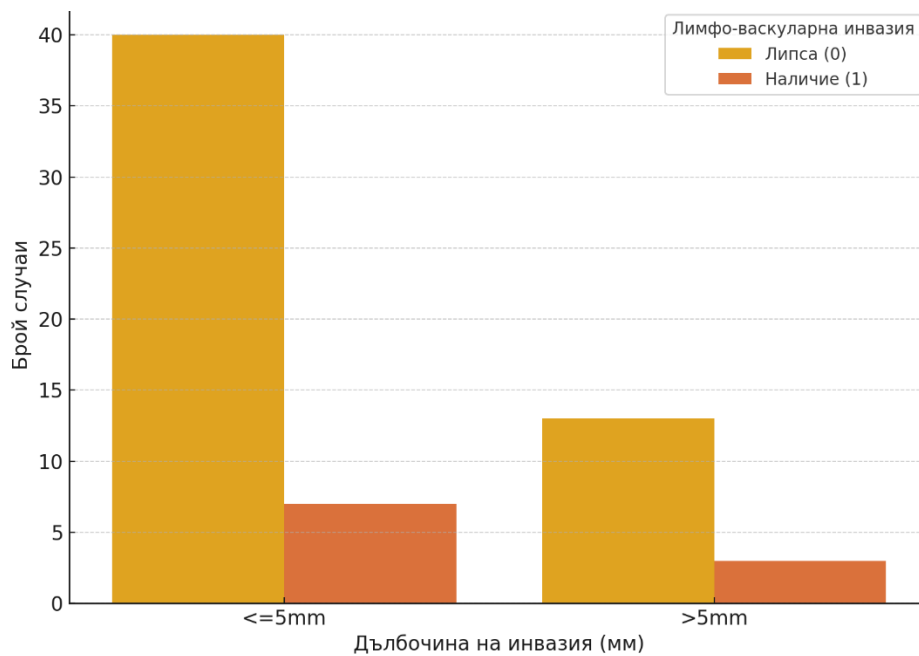
Коефициентите корелация на Спиърман и Пиърсън (Таблица 13) показват леко увеличение във вероятността за наличие на лимфо-васкуларна инвазия с нарастването на дълбочината на инвазия, но връзката не е клинично значима.



Фигура 43. Разпределение на дълбочината на инвазия спрямо статуса на лимфо-васкуларна инвазия

За целите на  $\chi^2$  анализът, случаите са разпределени в три групи — до 5 мм, 5-10 мм, и над 10 мм. Резултатите от анализа (Таблица 13) не установяват статистически значима връзка между статуса на лимфо-васкуларна инвазия и дълбочината на инвазия на тумора.

За целите на теста на Фишър, случаите са категоризирани в две групи: до 5мм и над 5мм. Получените резултати (Таблица 13) потвърждават липсата на статистически значима връзка между тези променливи.



Фигура 44. Разпределение на лимфо-васкуларната инвазия според дълбочината на инвазия

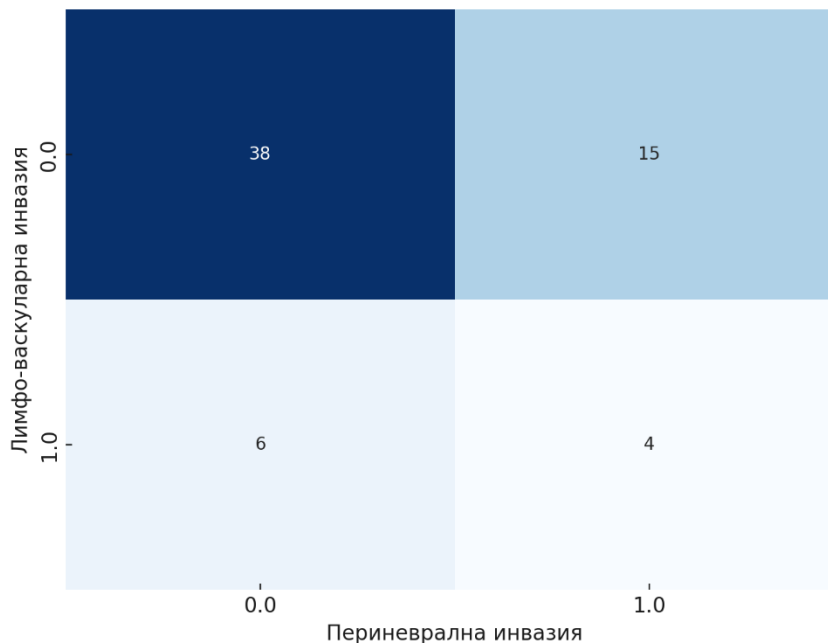
**Анализът на връзката между лимфо-васкуларната инвазия и периневралната инвазия** установява следното:

Таблица 14. Анализ на връзката между статуса на периневрална инвазия и статуса на лимфо-васкуларна инвазия

| Метод                 | Резултат                    |
|-----------------------|-----------------------------|
| Корелация по Спийрман | $r = 0.093$                 |
| Корелация по Пиърсън  | $r = 0.093$                 |
| $\chi^2$ анализ       | $\chi^2 = 0.132, p = 0.716$ |
| Тест на Фишър         | $OR = 1.69, p = 0.472$      |

Коефициентите на Пиърсън и на Спийрман (Таблица 14) показват аналогичен коефициент от 0.093, като връзката между изследваните променливи не е статистически значима ( $p = 0.468$ ). Резултатът не показва съществена зависимост между наличието на лимфо-васкуларна и периневрална инвазия.

Проведеният  $\chi^2$  анализ и тестът на Фишър, също не установяват съществена взаимовръзка между лимфо-васкуларната и периневралната инвазия. Това подкрепя заключението, че лимфо-васкуларната и периневралната инвазия са независими една от друга променливи.

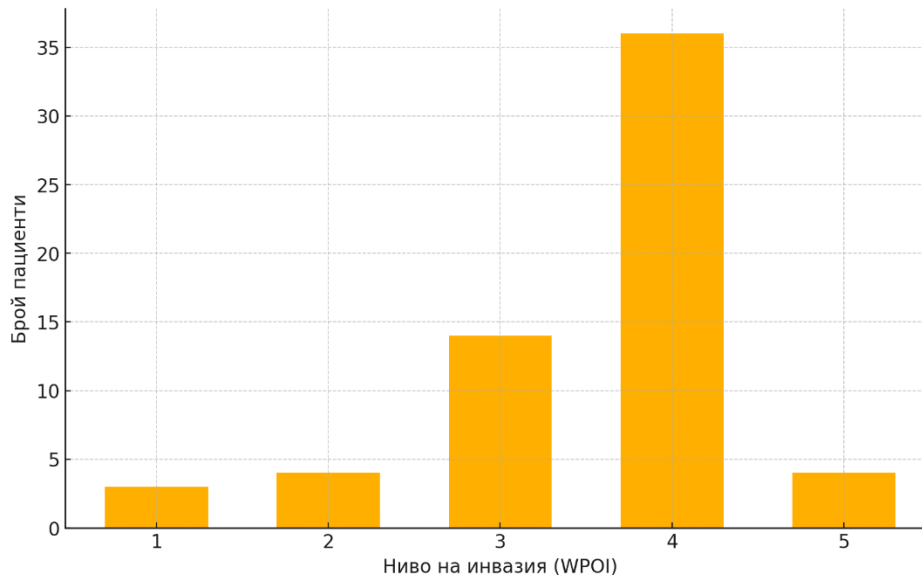


Фигура 45. Контингентна таблица на лимфо-васкуларна и периневрална инвазия

## Модел на инвазия на тумора (WPOI)

Информация за модела на инвазия на тумора (WPOI) е налична в 63 от случаите и липсва при 11 случая в изследваната кохорта. Разпределението на честотата на различните модели на инвазия на тумора (WPOI) е както следва:

- WPOI 1: 3 пациенти
- WPOI 2: 4 пациенти
- WPOI 3: 14 пациенти
- WPOI 4: 36 пациенти
- WPOI 5: 4 пациенти



Фигура 46. разпределение на модела на инвазия на тумора (WPOI)

Резултатите от анализа на връзка между **модела на инвазия на тумора (WPOI) и клинично измерения размер на тумора** показват следното:

Таблица 15. Корелационен анализ между модела на инвазия на тумора и клинично измереният туморен диаметър

| Метод                 | Резултат    |
|-----------------------|-------------|
| Корелация по Спиърман | $r = -0.17$ |
| Корелация по Пийрсън  | $r = -0.13$ |

Коефициентите на корелация по Пийърсън и Спиърман (*Таблица 15*), показват незначима отрицателна корелация между двата параметъра.

**Корелационният анализ между модела на инвазия на тумора (WPOI) и клиничния туморен стадий (сТ)** показва следното:

*Таблица 16. Корелационен анализ между модела на инвазия на тумора и клиничния туморен стадий (сТ)*

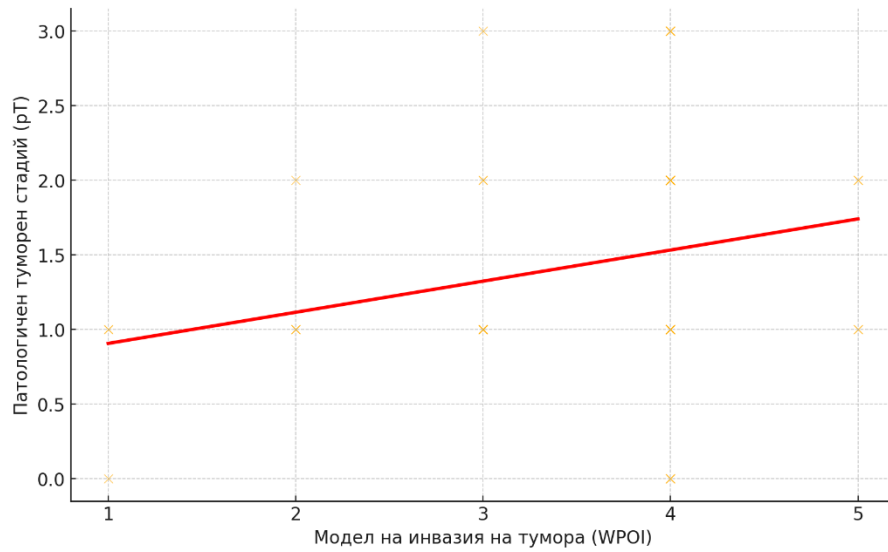
| Метод                 | Резултат   |
|-----------------------|------------|
| Корелация по Спиърман | $r = 0.13$ |
| Корелация по Пийърсън | $r = 0.18$ |

Коефициентите на Пийърсън и Спиърман (*Таблица 16*) показват съществуването на слаба монотонна зависимост между изследваните променливи.

**Корелационния анализ между модела на инвазия на тумора (WPOI) и патологичния туморен стадий (рТ)** показват наличие на слаба положителна зависимост между променливите ().

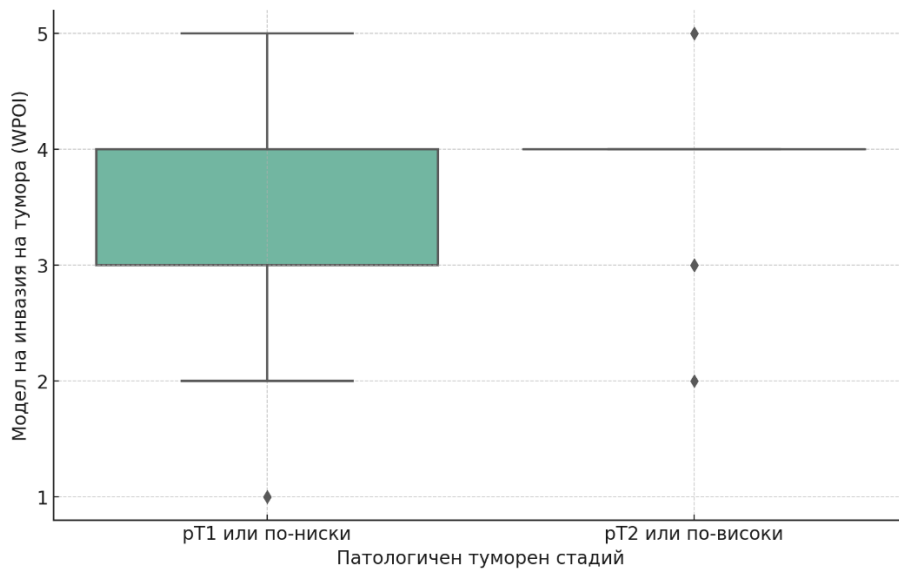
| Метод                 | Резултат                    |
|-----------------------|-----------------------------|
| Корелация по Спиърман | $r = 0.25$                  |
| Корелация по Пийърсън | $r = 0.26$                  |
| $\chi^2$ анализ       | $\chi^2 = 11.99, p = 0.446$ |
| Тест на Фишър         | $OR = 1.69, p = 0.472$      |

Коефициентът на Пийърсън от 0.26 и коефициентът на Спиърман от 0.25 предполагат, че с увеличаването на патологичния туморен стадий има тенденция към повишаване на модела на инвазия на тумора. Въпреки тази положителна тенденция, връзката е слаба.



Фигура 47. Корелация между модела на инвазия на тумора (WPOI) и патологичния туморен стадий (pT)

Резултатите показват, че макар да се наблюдава известна тенденция за слаба положителна зависимост между променливите,  $\chi^2$  анализът показва, че тази връзка не е значима.



Фигура 48. Разпределение на WPOI в зависимост от патологичния туморен стадий

**Корелационният анализ между модела на инвазия на тумора (WPOI) и степента на диференциация на тумора** показват наличието на слаба положителна зависимост между двете променливи.

*Таблица 17. Корелация между модела на инвазия на тумора (WPOI) и степента на диференциация на тумора*

| Метод                 | Резултат                   |
|-----------------------|----------------------------|
| Корелация по Спиърман | $r = 0.14; p = 0.290$      |
| Корелация по Пиърсън  | $r = 0.15; p = 0.238$      |
| $\chi^2$ анализ       | $\chi^2 = 7.02, p = 0.535$ |

Тези резултати (Таблица 17) показват, че макар да се наблюдава слаба тенденция за увеличаване на увеличаване на модела на инвазия с намаляване на степента на диференциация на тумора (от G1 към G3), тази зависимост е слаба и незначима от статистическа гледна точка.

**Корелационният анализ между модела на инвазия на тумора (WPOI) и патологично измерения туморен диаметър** разкрива слаба, статистически незначима положителна връзка между променливите (Таблица 18).

*Таблица 18. Корелация между модела на инвазия на тумора (WPOI) и патологично измереният туморен диаметър*

| Метод                 | Резултат                    |
|-----------------------|-----------------------------|
| Корелация по Спиърман | $r = 0.19; p = 0.153$       |
| Корелация по Пиърсън  | $r = 0.14; p = 0.300$       |
| $\chi^2$ анализ       | $\chi^2 = 106.2, p = 0.223$ |

**Корелационният анализ между модела на инвазия на тумора (WPOI) и дебелината на тумора** показва следното:

*Таблица 19. Корелация между модела на инвазия на тумора (WPOI) и туморната дебелина*

| Метод                 | Резултат                   |
|-----------------------|----------------------------|
| Корелация по Спиърман | $r = 0.31; p = 0.017$      |
| Корелация по Пиърсън  | $r = 0.25; p = 0.054$      |
| $\chi^2$ анализ       | $\chi^2 = 5.18, p = 0.738$ |

Корелацията по Спиърман (*Таблица 19*) показва умерена положителна връзка между променливите, която е статистически значима. Този резултат обаче не се потвърждава от проведеният  $\chi^2$  анализа за зависимост между променливите. Изчислената  $\chi^2$  статистика е 5.18, а получената  $p$ -стойност от 0.738, което е значително над традиционния праг на значимост от 0.05. Резултати показват, че в изследваната група няма значителни различия в разпределението на дебелината на тумора между различните модели на инвазия.

**Корелационният анализ между модела на инвазия на тумора (WPOI) и дълбочината на инвазия (ДНИ) установява следното:**

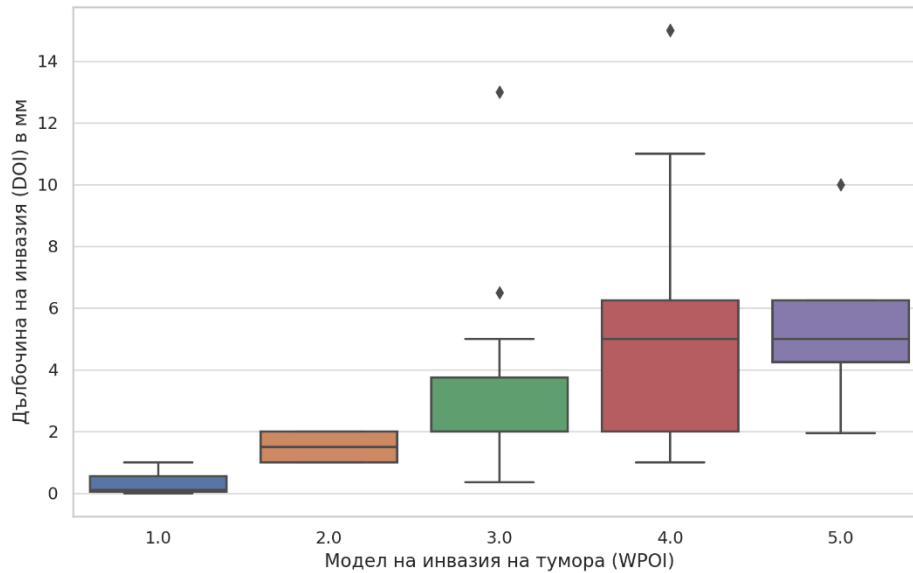
*Таблица 20. Корелация между модела на инвазия на тумора (WPOI) и дълбочината на инвазия на тумора (ДНИ)*

| Метод                 | Резултат                     |
|-----------------------|------------------------------|
| Корелация по Спиърман | $r = 0.46; p < 0.001$        |
| Корелация по Пиърсън  | $r = 0.39; p = 0.002$        |
| $\chi^2$ анализ       | $\chi^2 = 116.02; p = 0.012$ |
| ANOVA                 | $F = 2.322; p = 0.011$       |

Установява се умерена положителна корелация между променливите, която е статистически значима (*Таблица 20*). Проведеният  $\chi^2$  анализ потвърждава наличието на статистически значима връзка между дълбочината на инвазия на тумора и модела на инвазия на тумора.

Резултатите от анализа на вариацията (ANOVA) показват наличие на статистически значими различия в средната дълбочина на инвазия сред различните категории на модела на инвазия на тумора.

Тези резултати показват, че моделна на инвазия и дълбочината на инвазия не са независими един от друг прогностични фактори.



Фигура 49. Разпределение на дълбочината на инвазия в различните категории WPOI

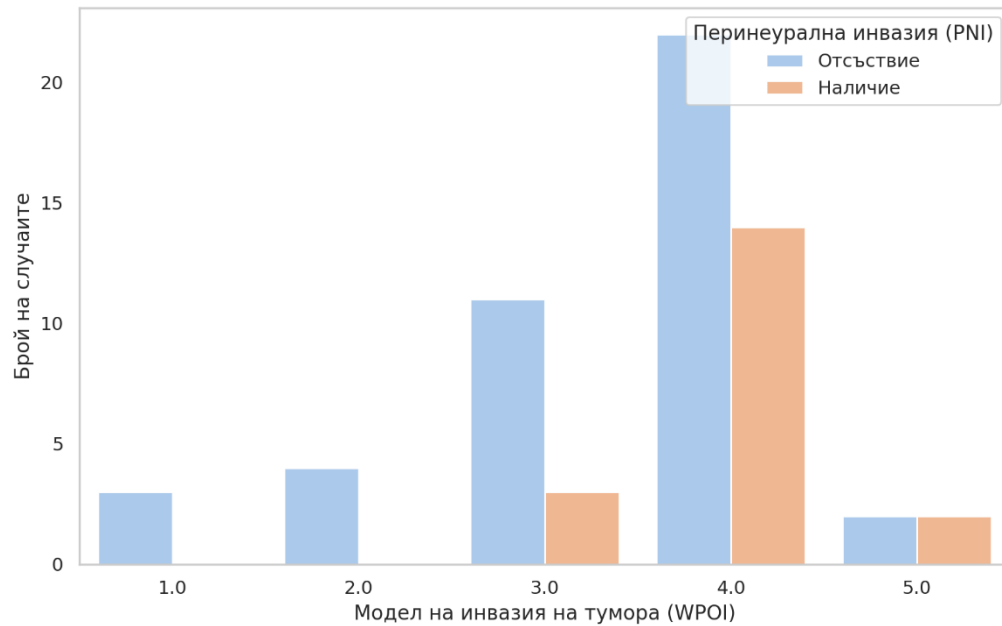
**Корелационният анализ между модела на инвазия на тумора (WPOI) и наличието на периневрална инвазия (PNI) показва следното:**

Таблица 21. Корелация между модел на инвазия на тумора (WPOI) и периневрална инвазия

| Метод                 | Резултат                      |
|-----------------------|-------------------------------|
| Корелация по Спиърман | $r = 0.29$ ; $p = 0.025$      |
| Корелация по Пиърсън  | $r = 0.29$ ; $p = 0.022$      |
| $\chi^2$ анализ       | $\chi^2 = 5.45$ ; $p = 0.224$ |
| ANOVA                 | $F = 5.52$ ; $p = 0.022$      |

Резултатите от анализа (Таблица 21) показват умерена положителна и статистически значима връзка между модела на инвазия на тумора и статуса на периневрална инвазия. Това означава, че по-неблагоприятните модели на инвазия имат по-висока вероятност за наличие на периневрална инвазия. Резултатите от ANOVA анализа показват, че съществуват статистически значими различия в модела на инвазия в зависимост от това налична ли е периневрална инвазия.

Резултатите от  $\chi^2$  анализа за връзка между променливите са в противоречие с предходните резултати и метода отхвърля наличието на статистически значима връзка между тези две променливи ( $p=0.244$ , Таблица 21)



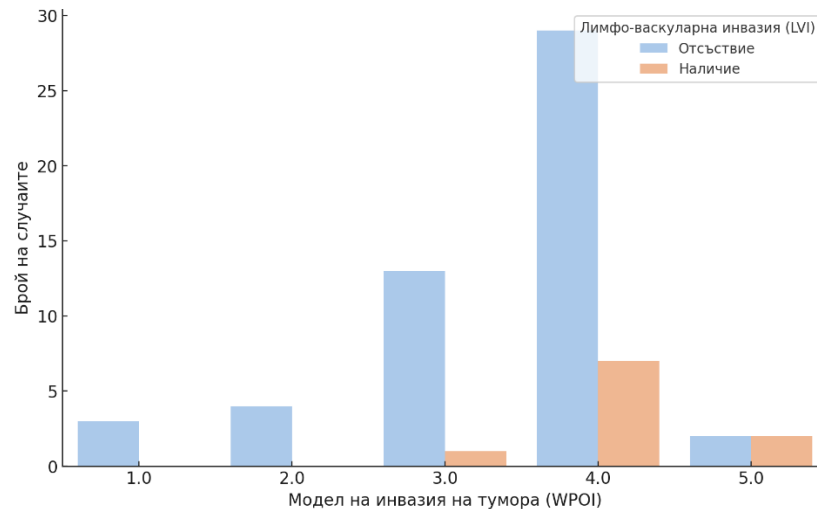
Фигура 50. Разпределение на перинеуралната инвазия според модела на инвазия на тумора (WPOI)

**Корелационният анализ между модела на инвазия на тумора (WPOI) и статуса на лимфо-васкуларната инвазия (ЛВИ), установява следното:**

Таблица 22. Анализ на връзката между модел на инвазия на тумора (WPOI) и лимфо-васкуларна инвазия

| Метод                 | Резултат                      |
|-----------------------|-------------------------------|
| Корелация по Спиърман | $r = 0.28$ ; $p = 0.026$      |
| Корелация по Пиърсън  | $r = 0.27$ ; $p = 0.037$      |
| $\chi^2$ анализ       | $\chi^2 = 5.79$ ; $p = 0.216$ |
| ANOVA                 | $F = 4.56$ ; $p = 0.037$      |
| Тест на Фишър         | $OR = 6.68$ ; $p = 0.076$     |

Резултатите (Таблица 22) показват статистически значима позитивна корелация между модела на инвазия на тумора и статуса на лимфо-васкуларна инвазия. Това означава, че по-неблагоприятните модели на инвазия показват по-висока вероятност за наличие на лимфо-васкуларна инвазия.



Фигура 51. Разпределение на лимфо-вакуларната инвазия според модела на инвазия на тумора

Анализът на вариацията (ANOVA), показва статистически значими различия между групите с и без наличие на лимфо-вакуларна инвазия. Получените резултати ( $F= 4.56$ ,  $p=0.037$ ) потвърждават, че разликите в моделите на инвазия между групите с без лимфо-вакуларна инвазия са статистически значими.

Резултатите от проведения  $\chi^2$  анализ за оценка на зависимостта между променливите не открива статистически значима връзка ( $p = 0.216$ ).

Това означава, че макар предишните анализи да показват определена корелация между модела на инвазия и лимфо-вакуларната инвазия, те не са свързани в традиционния смисъл на категориалната асоциация.

Контингентната таблица показва, че 23 от туморите с WPOI 1,2 и 3, 23 не проявяват лимфо-вакуларна инвазия и само 1 случай показва наличие на ЛВИ. В групата с WPOI 4 и 5, 31 тумора нямат LVI, докато 9 случая демонстрират наличието на ЛВИ. Стойността на коефициента на вероятностите (Odds Ratio) от 6.68 показва, че туморите с WPOI 4 и 5 са около 6.7 пъти по-склонни да проявят лимфо-вакуларна инвазия в сравнение с тези с WPOI 1,2 и 3. Тази връзката обаче не достига статистическа значимост ( $p = 0.076$ ).

Таблица 23. Контингентна таблица на модела на инвазия на тумора и статуса на лимфо-вакуларна инвазия

| Модел на инвазия (WPOI) | Липсва на ЛВИ | Наличие на ЛВИ |
|-------------------------|---------------|----------------|
| WPOI 1, 2, 3            | 23            | 1              |
| WPOI 4 и 5              | 31            | 9              |

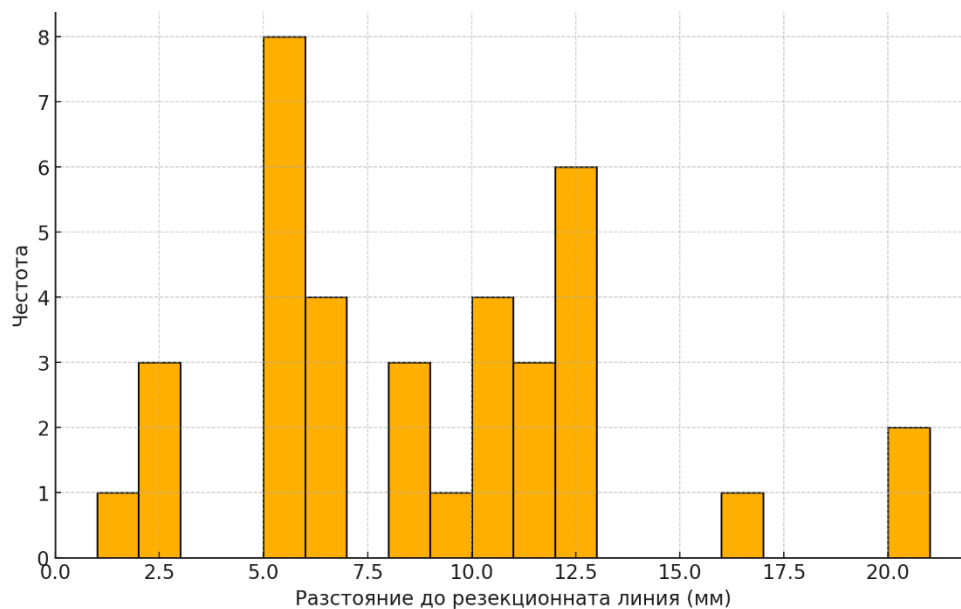
### Статус на резекционните линии

Анализът на разпределението на статуса на резекционните линии в изследваната извадка показва, че всички случаи подложени се на оперативно лечение на първичният тумор, за които имаме информация, демонстрират свободни от тумор резекционни линии, R0. По-конкретно, 59 пациенти са с резекционни линии, които не са засегнати от туморна инфилтрация.

Наличие на дисплазия в резекционните линии е наблюдавано при 3 случая (5.1%), които също се класифицират като R0, тъй като наличието на дисплазия сама по себе си не представлява ангажиране на резекционната линия от туморен процес.

Липсват случаи с ангажирани резекционни линии (R1) в изследваната група.

**Средното разстояние до резекционната линия в изследваната група е 8.5 милиметра.**



Фигура 52. Разпределение на минималното отстояние до резекционната линия

Корелационният анализ между **клиничния размер на тумора и минималното разстояние до резекционната линия** показва следните резултати:

Таблица 24. Корелационен анализ между минималното отстояние до резекционната линия и клиничния размер на тумора

| Метод | Резултат |
|-------|----------|
|-------|----------|

|                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|
| Корелация по Спиърман | $r = 0.39; p = 0.019$ |
| Корелация по Пиърсън  | $r = 0.40; p = 0.015$ |

Този резултат показва наличие на линейна асоциация между клинично измерения туморен диаметър и минималното отстояние до резекционната линия, т.е. с увеличаване на клиничния размер на тумора има тенденция и разстоянието до резекционната линия да се увеличава.

Корелационният анализ между минималното разстояние до резекционната линия и останалите изследвани патохистологични характеристики е описан в следващата таблица (Таблица 25).

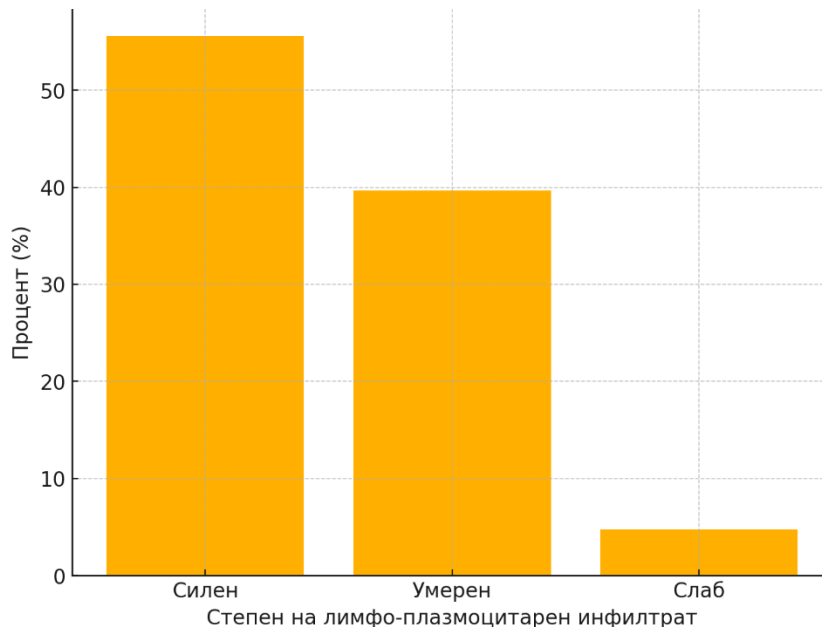
Таблица 25. Корелационен анализ между минималното отстояние до резекционните линии и останалите изследвани патохистологични туморни характеристики

|   | Минимално отстояние от резекционната линия |                        |
|---|--|------------------------|
|   | Метод                                      | Резултат               |
| <b>Патологичен туморен<br/>стадии (pT)</b>      | Корелация по Спиърман                      | $r = -0.09; p = 0.606$ |
|   | Корелация по Пиърсън                       | $r = -0.15; p = 0.374$ |
| <b>Патологично измерен<br/>туморен диаметър</b> | Корелация по Спиърман                      | $r = 0.09; p = 0.958$  |
|   | Корелация по Пиърсън                       | $r = -0.05; p = 0.761$ |
| <b>Туморна дебелина</b>                         | Корелация по Спиърман                      | $r = 0.01; p = 0.939$  |
|   | Корелация по Пиърсън                       | $r = -0.02; p = 0.891$ |
| <b>Дълбочина на инвазия<br/>на тумора</b>       | Корелация по Спиърман                      | $r = 0.01; p = 0.966$  |
|   | Корелация по Пиърсън                       | $r = -0.08; p = 0.657$ |
| <b>Периневрална инвазия</b>                     | Корелация по Спиърман                      | $r = 0.12; p = 0.493$  |
|   | Корелация по Пиърсън                       | $r = -0.08; p = 0.634$ |
| <b>Лимфо-васкуларна<br/>инвазия</b>             | Корелация по Спиърман                      | $r = -0.10; p = 0.546$ |
|   | Корелация по Пиърсън                       | $r = -0.15; p = 0.395$ |
| <b>Модел на инвазия на<br/>тумора</b>           | Корелация по Спиърман                      | $r = -0.21; p = 0.223$ |
|   | Корелация по Пиърсън                       | $r = -0.11; p = 0.539$ |
| <b>Лимфо-плазмоцитарен<br/>инфилтрат</b>        | Корелация по Спиърман                      | $r = 0.10; p = 0.552$  |
|   | Корелация по Пиърсън                       | $r = 0.03; p = 0.861$  |

Резултатите не установяват статистически значими корелации между изследваните патохистологични туморни характеристики.

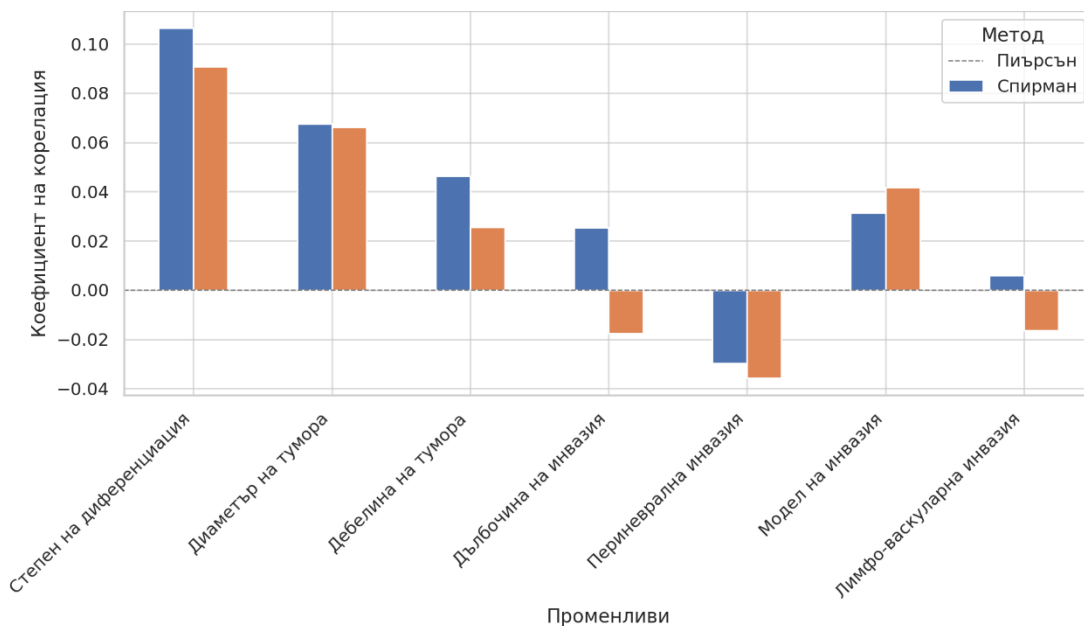
### Степен на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат

Разпределението на степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат разкрива, че най-голям дял от пациентите, а именно 55.6%, демонстрират силено изразен лимфо-плазмоцитарен инфилтрат. Умерено изразен лимфо-плазмоцитарен инфилтрат е налице при 39.7% от случаите. Най-малка група, състояща се от едва 4.8% от пациентите, показват слабо изразен лимфо-плазмоцитарен инфилтрат.



Фигура 53. Разпределение на степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат

Беше извършен анализ на корелацията между степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат и изследваните патохистологични туморни характеристики. Използвайки коефициентите на корелация по Спийрман и Пиърсън, бе установено, че липсва статистически значима корелация между степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат и изследваните патохистологични туморни характеристики (Фигура 54).



Фигура 54. Корелация между степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат и изследваните патохистологични туморни характеристики

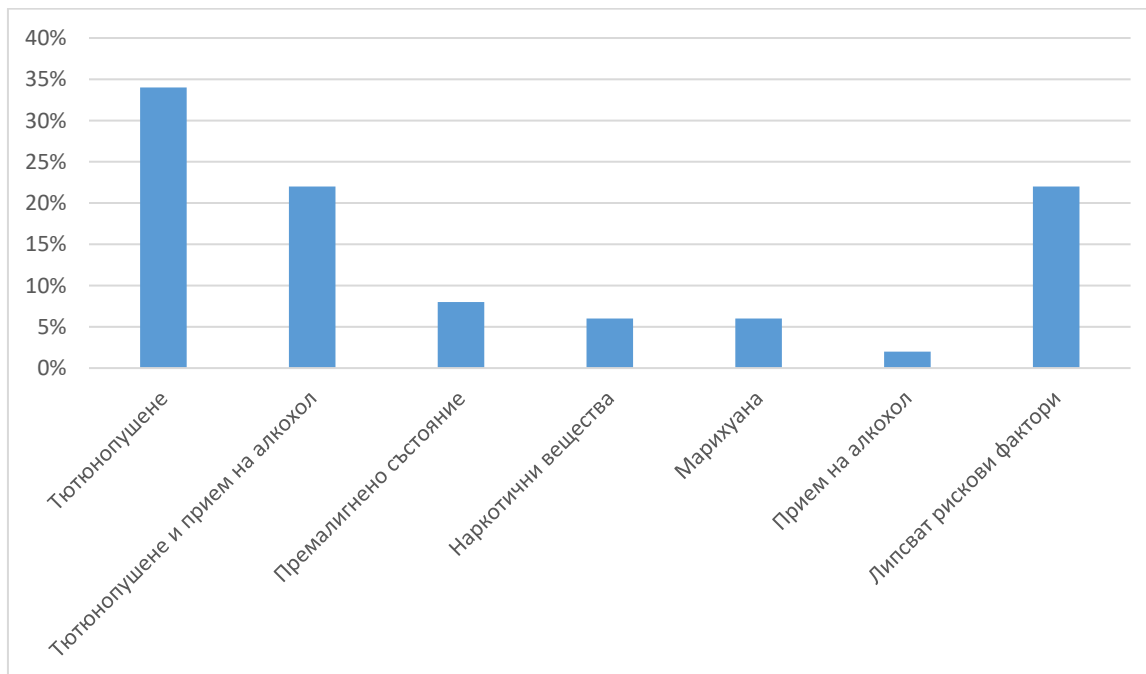
## Рискови фактори – тютюнопушене, алкохол, HPV, наркотични вещества

Анализът на честотното разпределение на рисковите фактори за развитие на карцином на оралния език сред изследваните пациенти показва следните резултати:

- **Тютюнопушенето** е най-разпространеният рисков фактор, което е регистрирано при 34% от пациентите (17 случая).
- **Комбинацията от тютюнопушене и прием на алкохол** е следващият по честота рисков фактор, който се наблюдава при 22% от пациентите (11 случая).
- **Премалигнените** състояния, като левкоплакия и лихен планус, съставляват 8% от случаите (4 случая).
- **Наркотичните вещества** и употребата на марихуана са установени при 6% от пациентите (3 случая) за всяка група.
- Приемът на **алкохол, като самостоятелен** рисков фактор е най-нисък процент от изследваните пациенти (2%, 1 случай).
- **Липса на класически рискови фактори** се констатира в 22% от изследваните пациенти (11 случая).

Таблица 26. Разпределение на рисковите фактори

| Рисков фактор                   | Честота  |
|---------------------------------|----------|
| Тютюнопушене                    | 34% (17) |
| Тютюнопушене и прием на алкохол | 22% (11) |
| Премалигнено състояние          | 8% (4)   |
| Наркотични вещества             | 6% (3)   |
| Марихуана                       | 6% (3)   |
| Прием на алкохол                | 1 (2%)   |
| Липсват рискови фактори         | 22% (11) |



Фигура 55. Разпределение на рисковите фактори

От цялата изследвана група от 72 случая, в 30 от тях в документацията не са отразени данни за рискови фактори и тези случаи бяха изключени от настоящия анализ.

При анализа на разпределението на рисковите фактори според пола на пациента се наблюдава следното (Таблица 27):

Таблица 27. Разпределение на рисковите фактори според пола

| <b>Рисков фактор</b>                          | <b>Жени</b> | <b>Мъже</b> |
|---|-------------|-------------|
| Липват известни рискови фактори               | 6 (54,5%)   | 5 (45,5%)   |
| Премалигнено състояние на лигавицата          | 2 (100%)    | 0 (0%)      |
| Тютюнопушене                                  | 6 (50%)     | 6 (50%)     |
| Тютюнопушене и прием на алкохол               | 3 (33.3%)   | 6 (66.7%)   |
| Прием на алкохол като единствен рисков фактор | 0 (0%)      | 1 (100%)    |

При анализа на процентното разпределение на рисковите фактори сред различните възрастови групи пациенти се наблюдават следните тенденции (Таблица 28):

*Таблица 28. Разпределение на рисковите фактори според възрастовата група*

| Възрастова група       | Липват рискови фактори | Тютюнопушене | Тютюнопушене и прием на алкохол | Прием на алкохол | Премалигнено състояние |
|------------------------|------------------------|--------------|---------------------------------|------------------|------------------------|
| Млади (<=40 години)    | 50%                    | 33.3%        | 16.7%                           | 0%               | 0%                     |
| Възрастни (>40 години) | 27.6%                  | 34.5%        | 27.6%                           | 3.5%             | 6.9%                   |

При анализа на променливата "пакето-години" сред групата пациенти, които пушат, и групата пациенти, които пушат и консумират алкохол, се наблюдава значителна разлика в средната стойност на пакето-годините.

*Таблица 29. Пакето-години според рисковия фактор*

| <b>Рисков фактор</b>            | <b>Средна стойност на пакето-годините</b> |
|---------------------------------|---|
| Тютюнопушене                    | 20.2                                      |
| Тютюнопушене и прием на алкохол | 33.3                                      |

При анализа на HPV статуса на изследваните пациенти с ранен рак на оралния език се установява, че всички изследвани пациенти (100%) са негативни към изследваните типове HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68.



### III.3.2 Резултати по втора задача

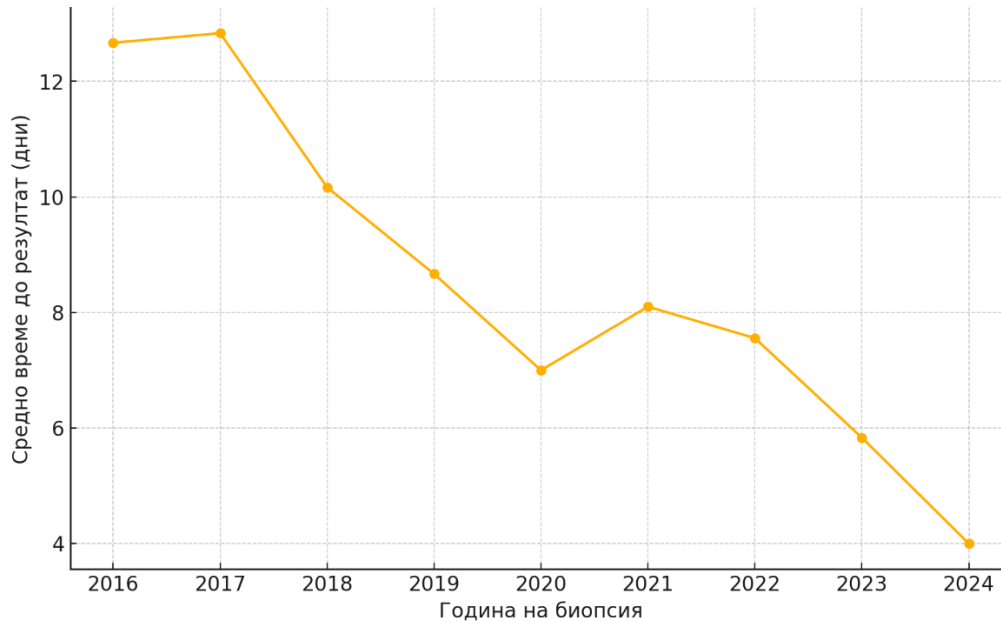
Да изследваме състоянието на патохистологичният доклад – такъв какъвто идва при хирурга, относно общоприети, установени патохистологични характеристики и прогностични фактори.

#### **Време в дни за излизане на резултат от инцизионна биопсия**

Изследването на средното време за получаване на резултат от биопсично изследване установява средно време за отговор от 8,7 дни. При анализ на зависимостта между годината на биопсия и средното време за отговор се установява следното:

*Таблица 30. Средно време за отговор спрямо годината на биопсия*

| <b>Година на биопсия</b> | <b>Средно време за отговор</b> |
|--------------------------|--------------------------------|
| 2016                     | 12.7 дни                       |
| 2017                     | 12.8 дни                       |
| 2018                     | 10.2 дни                       |
| 2019                     | 8.7 дни                        |
| 2020                     | 7.0 дни                        |
| 2021                     | 8.1 дни                        |
| 2022                     | 7.6 дни                        |
| 2023                     | 5.8 дни                        |
| 2024                     | 4.0 дни                        |



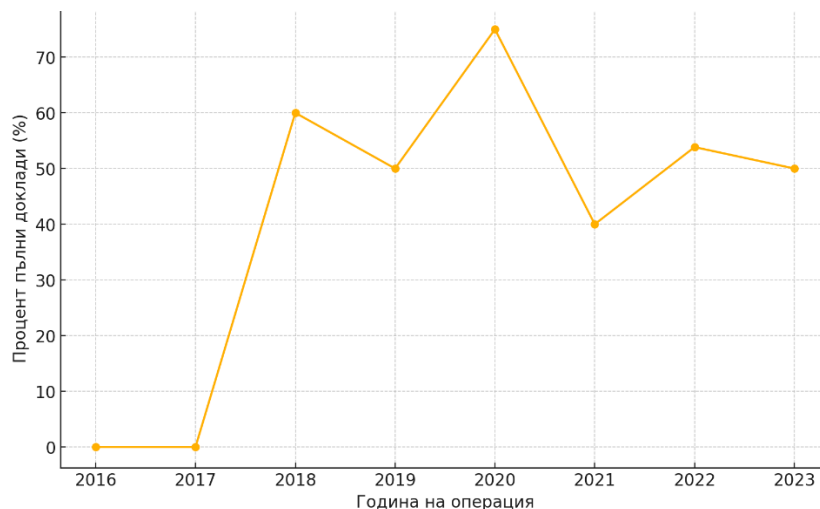
Фигура 56. Средно време в дни за излизане на патохистологичен резултат от биопсия

**Пълнота на патохистологичните доклади съобразно действащите световни препоръки за докладване на ПККУК**

В изследваната група процентът на пълните патохистологични доклади, за целия период на изследването е 41.4%. При анализ на пълнотата на докладите през различните години на изследвания период се установява:

Таблица 31. Процент пълни патохистологични доклади според годината на изследването

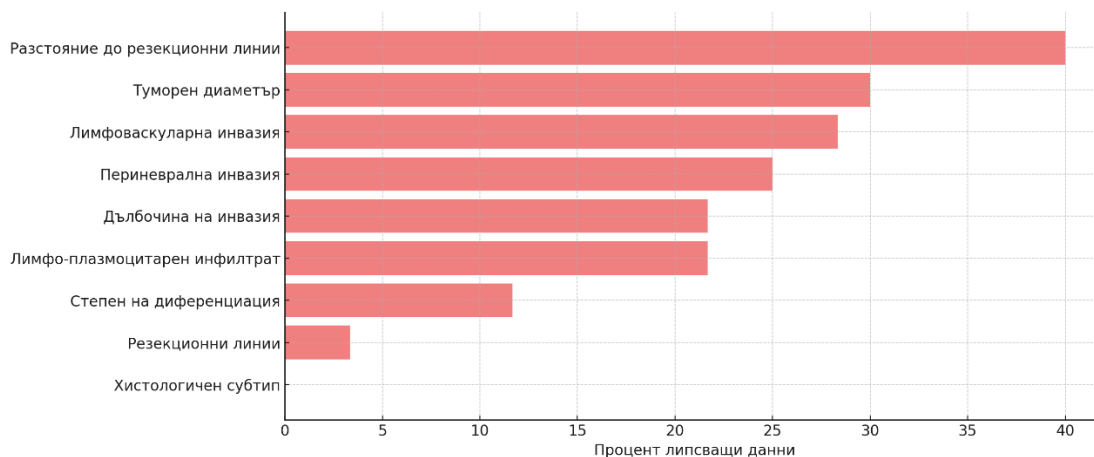
| Година на лечение | Процент пълни доклади за годината |
|-------------------|-----------------------------------|
| 2016              | 0%                                |
| 2017              | 0%                                |
| 2018              | 60.0%                             |
| 2019              | 50.0%                             |
| 2020              | 75.0%                             |
| 2021              | 40.0%                             |
| 2022              | 53.8%                             |
| 2023              | 50%                               |



Фигура 57. Пълнота на патохистологичните доклади по години

### **Процентно разпределение на докладваните туморни фактори**

Изследването на процентното разпределение на докладваните патологични характеристики показва, че най-често в патохистологичните доклади липсва метрична оценка на минималното отстояние от резекционните линии – 40% от докладите (n=24), метрична оценка на тумора – 30% от докладите (n=18), наличие или отсъствие на лимфо-васкуларна инвазия – 28,3% (n=17) от докладите, наличие или отсъствие на периневрална инвазия – 25% (n=15) от докладите, оценка на дълбочината на инвазия – 21,7% (n=13) от случаите, оценка на степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат – 21,7% (n=13), оценка на степента на диференциация – 11,7% (n=7), статус на резекционните линии 3,3% (n=2), хистологичен субтип – 0% (n=0)



Фигура 58. Честота в проценти на липсващите данни в патохистологичните доклади

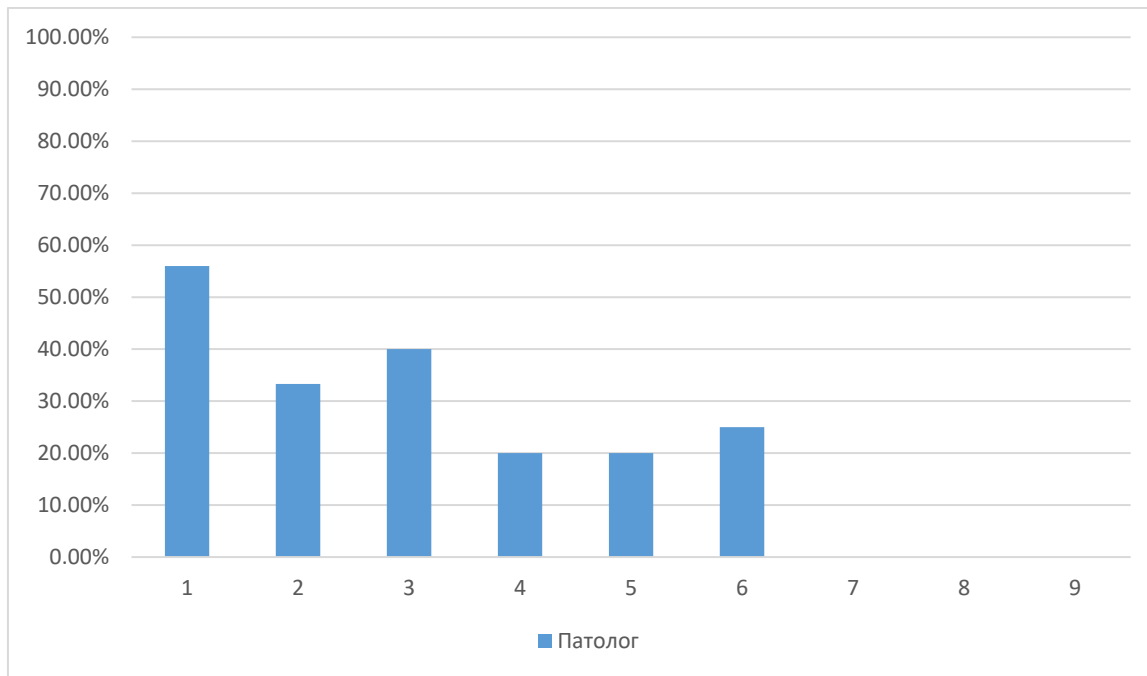
**Зависимост между докладващия хисто-патолог и пълнота на доклада**

При анализа на връзката между патолога провел изследването и пълнотата на докладите резултатите показват значителни различия между патолозите. Процентът на пълнота варира от 0% до 56%, като някои патолози демонстрират високо ниво на пълнота, докато други имат значителни пропуски.

Един от патолозите демонстрира най-висок процент на пълнота (56%) и е участвал в най-много резултати (25). Други патолози, които са участвали в значителен брой резултати (10 и 12), показват пълнота между 33% и 40%. Някои патолози с по-малък брой резултати (между 4 и 5) демонстрират пълнота от 20% до 25%, а други нямат нито един пълен доклад.

*Таблица 32. Пълнота на патохистологичните доклади според патолога провел изследването*

| <b>Патолог</b> | <b>Брой резултати</b> | <b>Процент пълни доклади</b> |
|----------------|-----------------------|------------------------------|
| 1              | 25                    | 56.0%                        |
| 2              | 12                    | 33.3%                        |
| 3              | 10                    | 40%                          |
| 4              | 5                     | 20%                          |
| 5              | 5                     | 20%                          |
| 6              | 4                     | 25%                          |
| 7              | 4                     | 0%                           |
| 8              | 4                     | 0%                           |
| 9              | 1                     | 0%                           |



*Фигура 59. Процентно разпределение на пълните отговори според патолога провеждал изследването*

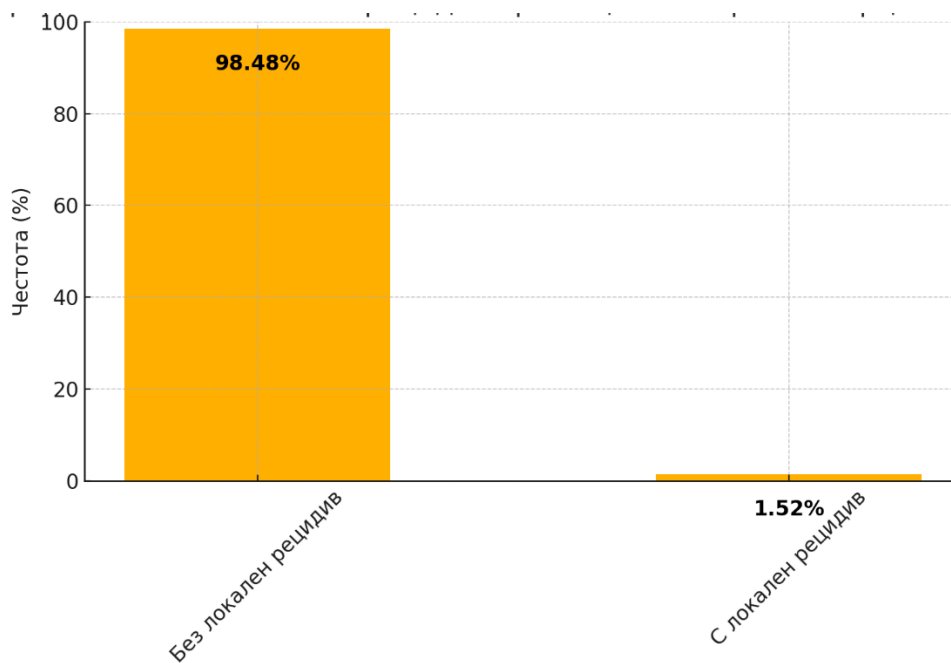
### III.3.3 Резултати по трета задача

Да изследваме случаите на рецидив:

- Локален рецидив, регионален рецидив и системен рецидив
- Общата и специфичната преживяемост
- Да изследваме причината за смърт

#### Локален рецидив

В проведеното проучване беше извършен анализ на честотата на локалния рецидив на тумора при пациентите провели оперативно лечение, лъчетерапия или комбинирана лъче-химиотерапия. Локален рецидив се наблюдава в изключително малък процент от случаите. Конкретно, локален рецидив е регистриран при само един пациент в изследваната група или 1.52% от пациентите. При 98.48% (n=65) от пациентите не е отчетен локален рецидив.



Фигура 60. Честота на локален рецидив при пациентите с ранен карцином на оралния език

Персистенция на тумора е наблюдавана при 2 от пациентите, което представлява 2.94% от пациентите в извадката, като и двата случая пациентите са провеждали първична лъче-химиотерапия.

В известния ни случай времето до настъпване на локален рецидив е 4 месеца.

Поради наличието само на един случай на локален рецидив в изследваната група е невъзможно да анализираме влиянието на различни фактори за времето до развитие на локален рецидив. Също така статистическата значимост на резултатите е силно ограничена.

### Корелационен анализ между развитие на локален рецидив и някои от изследваните клинични и хистологични характеристики

Таблица 33. Корелационен анализ между локален рецидив и изследваните клинично-патологични характеристики

|                                      | Развитие на локален рецидив |                             |
|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                      | Метод                       | Резултат                    |
| Локализация на тумора                | Корелация по Спийрман       | $r = -0.06; p = 0.646$      |
|                                      | Корелация по Пиърсън        | $r = -0.05; p = 0.378$      |
| Патологичен туморен стадий (pT)      | Корелация по Спийрман       | $r = 0.24; p = 0.072$       |
|                                      | Корелация по Пиърсън        | $r = 0.30; p = 0.023$       |
|                                      | $\chi^2$ анализ             | $\chi^2 = 13.24; p = 0.004$ |
| Хистологичен субтип                  | Корелация по Спийрман       | $r = -0.04; p = 0.776$      |
|                                      | Корелация по Пиърсън        | $r = -0.03; p = 0.817$      |
| Степен на диференциация              | Корелация по Спийрман       | $r = 0.22; p = 0.086$       |
|                                      | Корелация по Пиърсън        | $r = 0.29; p = 0.072$       |
|                                      | $\chi^2$ анализ             | $\chi^2 = 6.10; p = 0.047$  |
| Патологично измерен туморен диаметър | Корелация по Спийрман       | $r = 0.02; p = 0.904$       |
|                                      | Корелация по Пиърсън        | $r = -0.002; p = 0.986$     |
| Туморна дебелина                     | Корелация по Спийрман       | $r = 0.22; p = 0.091$       |
|                                      | Корелация по Пиърсън        | $r = 0.36; p = 0.006$       |
|                                      | $\chi^2$ анализ             | $\chi^2 = 28.99; p = 0.024$ |
|                                      | Корелация по Спийрман       | $r = 0.22; p = 0.091$       |

|                                       |                       |                             |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| <b>Дълбочина на инвазия на тумора</b> | Корелация по Пиърсън  | $r = -0.41; p < 0.001$      |
|                                       | $\chi^2$ анализ       | $\chi^2 = 29.49; p = 0.103$ |
| <b>Периневрална инвазия</b>           | Корелация по Спиърман | $r = 0.22; p = 0.098$       |
|                                       | Корелация по Пиърсън  | $r = 0.21; p = 0.098$       |
|                                       | $\chi^2$ анализ       | $\chi^2 = 3.05; p = 0.218$  |
| <b>Лимфо-васкуларна инвазия</b>       | Корелация по Спиърман | $r = 0.31; p = 0.016$       |
|                                       | Корелация по Пиърсън  | $r = 0.31; p = 0.016$       |
|                                       | $\chi^2$ анализ       | $\chi^2 = 5.76; p = 0.016$  |
| <b>Модел на инвазия на тумора</b>     | Корелация по Спиърман | $r = 0.07; p = 0.595$       |
|                                       | Корелация по Пиърсън  | $r = 0.07; p = 0.628$       |
| <b>Лимфо-плазмоцитарен инфилтрат</b>  | Корелация по Спиърман | $r = -0.12; p = 0.388$      |
|                                       | Корелация по Пиърсън  | $r = -0.11; p = 0.412$      |
| <b>Статус на резекционните линии</b>  | Корелация по Спиърман | $r = -0.03; p = 0.813$      |
|                                       | Корелация по Пиърсън  | $r = -0.03; p = 0.813$      |

Резултатите показват слаба до умерена положителна зависимост между патологичния туморен стадий, степента на диференциация на тумора, туморната дебелина, дълбочината на инвазия, периневралната инвазия, лимфоваскуларната инвазия и развитието на локален рецидив. Допълнително проведенят  $\chi^2$  анализ потвърждава наличието на статистически значима връзка между развитието на локален рецидив и патологичния туморен стадий, степента на диференциация, туморната дебелина и лимфо-васкуларната инвазия.

Таблица 34. Контингентна таблица на степен на диференциация на тумора и локален рецидив

| Степен на диференциация | Липса на локален рецидив | Наличие на локален рецидив |
|-------------------------|--------------------------|----------------------------|
| G1                      | 15                       | 0                          |
| G2                      | 37                       | 0                          |
| G3                      | 8                        | 1                          |

---

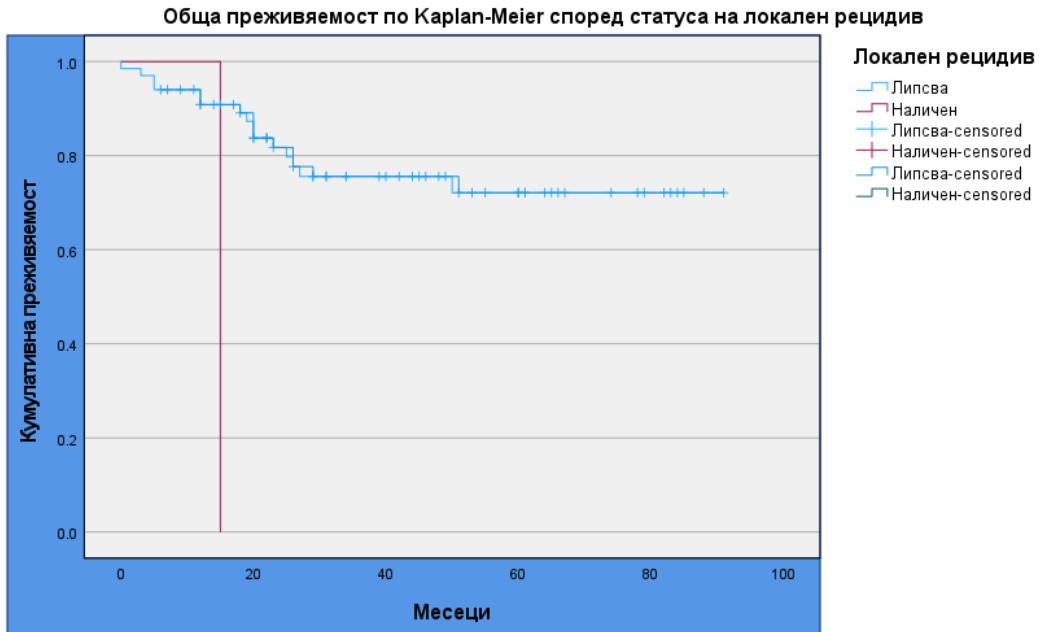
Средната туморна дебелина при пациенти без локален рецидив възлиза на 4.81 мм, със стандартно отклонение от 3.59 мм, варираща в диапазона от 1.0 мм до 15.0 мм. За сравнение, при пациента с локален рецидив туморната дебелина е 15.0 мм.

Средната дълбочина на инвазия при пациентите без локален рецидив възлиза на 3.91 мм, със стандартно отклонение от 3.22 мм, варираща от 0.0 мм до 15.0 мм. При пациента развил локален рецидив е установена дълбочина на инвазия от 15.0 мм, което е значително по-голямо от средната стойност при пациентите без рецидив.

### **Роля на локалния рецидив върху преживяемостта и риска от настъпване на смърт**

Беше проведен анализ на преживяемостта чрез метода на Каплан-Майер, за да се оцени влиянието на локалния рецидив върху общата преживяемост при пациенти с ранен карцином на езика. Пациентите бяха разделени на две групи въз основа на наличието или отсъствието на локален рецидив, като бяха изчислени и сравнени кривите на преживяемост за всяка от групите.

Кривите на преживяемост показват ясно изразена разлика между двете групи. Пациентите без локален рецидив демонстрират значително по-добра кумулативна преживяемост в сравнение с тези, които са развили локален рецидив (*Таблица 35*). Резултатите от проведения log-rank тест потвърждават наличието на статистически значима разлика в преживяемостта между двете групи ( $p = 0.007$ ).



Фигура 61. Криви на Каплан-Майер за обща преживяемост сред статуса на локален рецидив ( $p = 0.007$ )

Таблица 35. Обща наблюдавана преживяемост в зависимост от статуса на локалния рецидив

| Статус на локален рецидив | Общ брой | Живи       | Средна обща преживяемост | Log-rank test                |
|---------------------------|----------|------------|--------------------------|------------------------------|
| Липсва                    | 67       | 52 (77.6%) | 71.4 месеца              | $\chi^2 = 7.26$<br>P = 0.007 |
| Наличен                   | 1        | 0 (0%)     | 15.0 месеца              |                              |
| Общо                      | 68       | 52 (76.5%) | 70.4 месеца              |                              |

## Първични метастази

Първични метастази се установяват при 10 (13.9%) от пациентите в изследваната група.



Фигура 62. Дял на пациентите с първични метастази

### Значение на клиничния туморен стадий за развитието на първични метастази

Анализа на клиничната туморна категория (сТ) в контекста на наличието на първични метастази, сред оперираните пациенти установи следното разпределение:

Таблица 36. Контингентна таблица на първичните метастази според сТ стадия

| сТ категория | Липсват първични метастази | Налични първични метастази | Pearson                | Spearman  | $\chi^2$                     |
|--------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|-----------|------------------------------|
| сТ1          | 39                         | 1 (2.5%)                   | r = 0.338<br>p = 0.004 | r = 0.338 | $\chi^2 = 8.23$<br>p = 0.004 |
| сТ2          | 24                         | 8 (12.5%)                  |                        | p = 0.004 |                              |
| Общо         | 63                         | 9 (12.5%)                  |                        |           |                              |

Резултатите показват статистически значима разлика в честотата на първичните метастази в различните клинични сТ категории. За пациентите в сТ2 категория е около 6 пъти по-вероятно да имат първични метастази към момента на поставяне на диагнозата спрямо тези в сТ1 категория.

**Значение на патологичния туморен стадий за развитието на първични метастази**

Анализът на зависимостта между патологичния статус на първичния тумор и развитието на първични метастази в лимфните възли на шията показва ясна тенденция за увеличаване на честотата на метастазите с нарастване на патологичния статус на тумора.

*Таблица 37. Разпределение на първичните метастази според pT категорията*

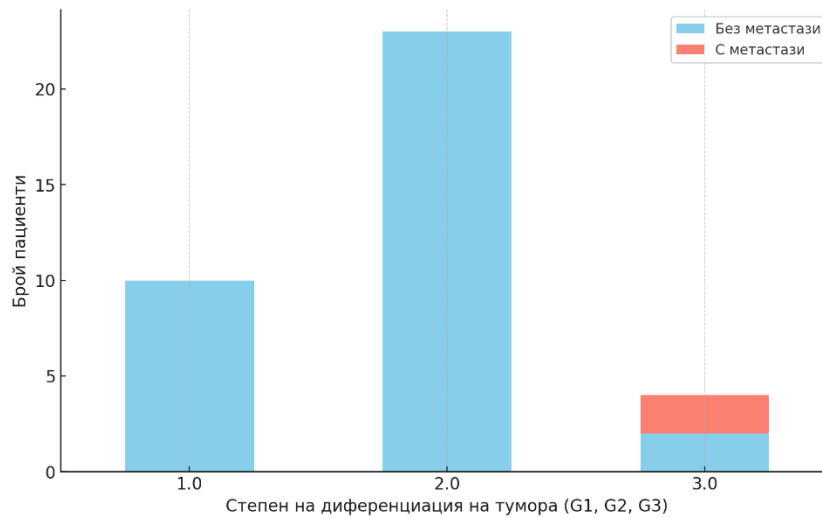
| pT категория | Липсват първични метастази | Налични първични метастази | Pearson                | Spearman               | $\chi^2$                     |
|--------------|----------------------------|----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------|
| pTmic        | 4                          | 0                          | r = 0.396<br>p = 0.002 | r = 0.371<br>p = 0.003 | $\chi^2 = 11.12$<br>p = 0.01 |
| pT1          | 30                         | 2                          |                        |                        |                              |
| pT2          | 15                         | 4                          |                        |                        |                              |
| pT3          | 2                          | 3                          |                        |                        |                              |
| Общо         | 51                         | 9                          |                        |                        |                              |

Патологичният pT стадий показва статистически значима корелация с наличието на първични метастази. Това означава, че пациентите в по-висока pT категория е по-вероятно да имат първични метастази.

**Значение на степента на диференциация на тумора за развитието на първични метастази при ранен карцином на езика**

Анализът на степента на диференциация на тумора при пациенти с cT1 карцином на езика показва значима корелация между по-ниската степен на диференциация (G3) и наличието на първични метастази. Пациентите с G3 тумори показват по-висока честота на метастази в сравнение с тези с G1 и G2 тумори.

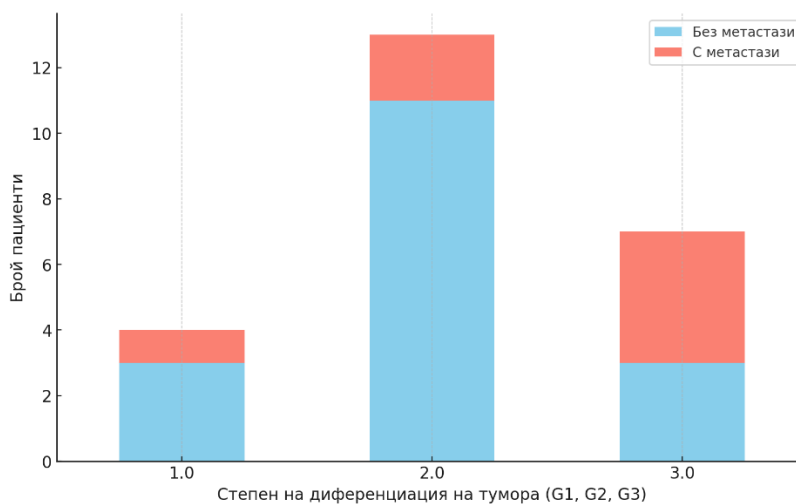
Контингентният анализ разкрива, че всички пациенти с G1 и G2 тумори в cT1 категорията са без първични метастази, докато при пациенти с G3 тумори е установена значима честота на метастатично разпространение (p = 0.00016). Тези резултати подчертават критичната роля на хистологичната диференциация на тумора като прогностичен фактор за риска от метастази при най-ранните карциноми на езика.



Фигура 63. Роля на степента на диференциация за развитие на първични метастази при cT1

Разпределението на пациентите с първични метастази при cT2 стадии по степен на диференциация е както следва:

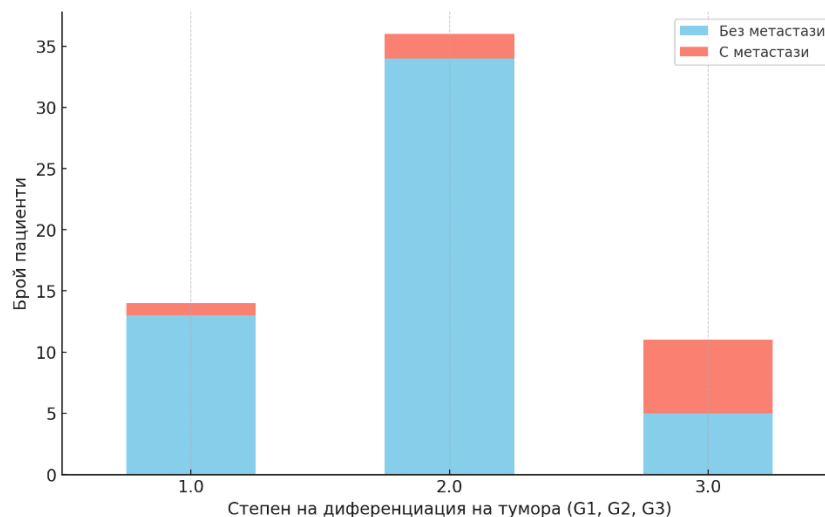
- G1 (високо диференциран): 1 пациент
- G2 (умерено диференциран): 2 пациенти
- G3 (ниско диференциран): 4 пациенти
- При един пациент липсва информация за степента на диференциация на първичния тумор, тъй като първичната операция е проведена в други лечебно заведение



Фигура 64. Роля на степента на диференциация за развитие на първични метастази при cT2

Анализът показва, че най-голяма част от пациентите с първични метастази в сТ2 групата имат ниско диференцирани тумори (G3), което подчертава връзката между по-ниската степен на диференциация и по-високия риск от метастазиране.

**Обединеният анализ на степента на диференциация на тумора при пациенти с сТ1 и сТ2 карцином на езика** разкрива съществена връзка между хистологичната диференциация на тумора и вероятността за развитие на първични метастази. Резултатите показват, че ниско диференцираните тумори (G3) са свързани с по-висок риск от развитие на първични метастази. Конкретно, от пациентите с G3 тумори, 6 са развили първични метастази, докато при пациентите с високо (G1) и умерено (G2) диференцирани тумори, честотата на метастази е съответно 1 и 2. Тези резултати се потвърждават от  $\chi^2$  анализа с  $p = 0.00021$ , което подчертава статистическата значимост на тази връзка.

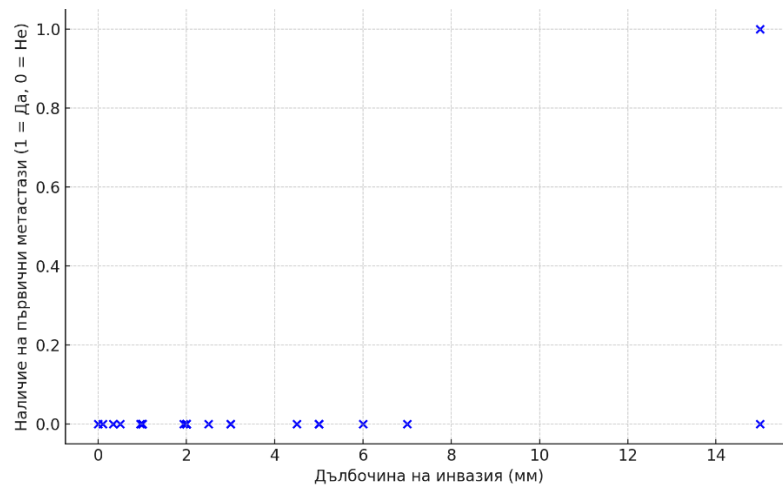


Фигура 65. Роля на степента на диференциация за развитие на първични метастази

### Значение на дълбочината на инвазия на тумора за развитие на първични метастази

Корелационният анализ между дълбочината на инвазия и наличието на първични метастази при пациенти с сТ1 карцином на езика разкрива значима връзка между тези два фактора. Коефициентът на корелация от 0.60 показва умерена до силна положителна зависимост. Тази зависимост е статистически значима, с  $p$ -стойността от 0.00013, което е далеч под общоприетото ниво на значимост (0.05). Тези резултати подчертават важната

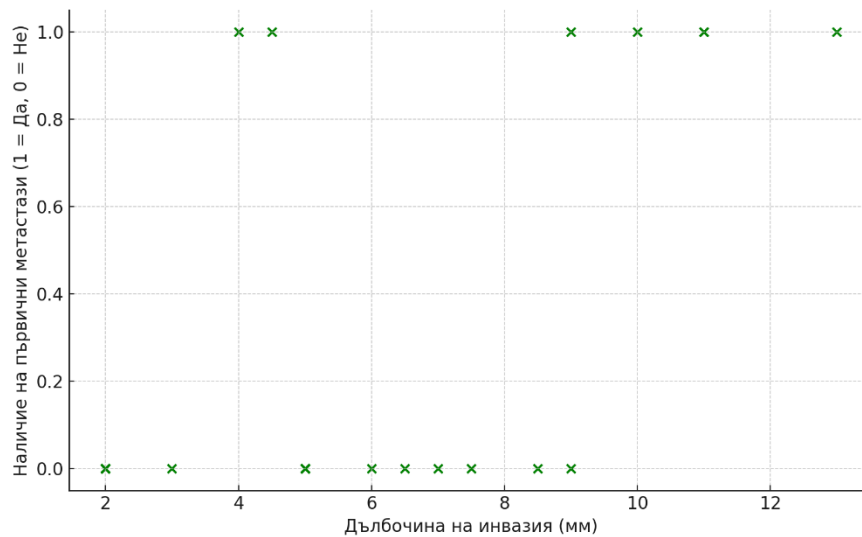
роля на дълбочината на инвазия като прогностичен фактор за метастазиране при пациенти с cT1 тумори.



Фигура 66. Връзка между дълбочината на инвазия и развитието на първични метастази при cT1

Пациентите с cT2 тумори, които са развили първични метастази, имат по-голяма средна дълбочина на инвазия (8.93 мм) в сравнение с тези без метастази (4.84 мм).

Корелационният анализ между дълбочината на инвазия и развитието на първични метастази при пациенти с cT2 карцином на езика показва значима връзка между тези два фактора. Полученият коефициент на корелация от 0.58 показва умерена положителна зависимост, която е статистически значима, с  $p=0.0037$ . Това потвърждава, че по-голямата дълбочина на инвазия е свързана с повишен риск от метастатично разпространение при пациенти с cT2 тумори.



*Фигура 67. Връзка между дълбочината на инвазия и развитието на първични метастази при cT2*

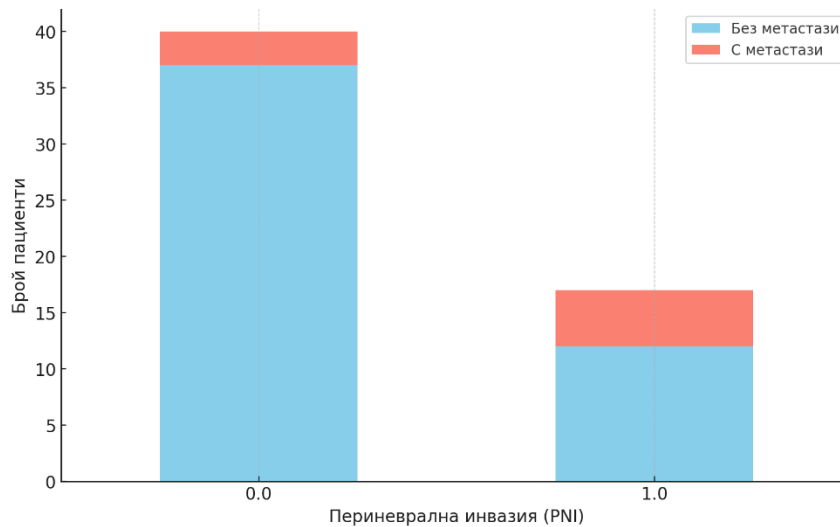
Анализът на дълбочината на инвазия като фактор за развитието на първични метастази при пациенти с **cT1** и **cT2** карцином на езика разкрива значима връзка между тези два показателя. Полученият коефициент на корелация от 0.59 показва умерена до силна положителна зависимост, подкрепена от  $p = 0.00000088$ , която показва, че по-голямата дълбочина на инвазия е силно свързана с повишен риск от метастатично разпространение. Средната дълбочина на инвазия при пациентите с метастази е 9.69 мм, което е значително повече от средната дълбочина от 3.37 мм при пациентите без метастази.

### **Значение на периневралната инвазия за развитие на първични метастази**

Контингентният анализ разкри, че сред пациентите с cT1 тумори, липсва статистически значима зависимост между тези два фактора ( $\chi^2 = 0.55$ ,  $p = 0.46$ ). Тези резултати предполагат, че периневралната инвазия не е значим прогностичен фактор за развитието на метастази при пациенти с cT1 тумори.

Анализът на ролята на периневралната инвазия за развитието на първични метастази при **cT2** тумори показва, че няма статистически значима връзка между наличието на периневрална инвазия и развитието на първични метастази ( $\chi^2: 0.17$ ,  $p = 0.68$ ). Това предполага, че периневралната инвазия не е значим фактор за риска от метастази в тази група пациенти.

При общ анализ на cT1 и cT2 групите резултатите показват, че зависимостта между наличието на периневрална инвазия и развитието на първични метастази, не достига статистическа значимост ( $\chi^2$ : 3.10 и p-стойност = 0.078).



Фигура 68. Роля на периневралната инвазия за развитие на първични метастази

### Значение на лимфо-васкуларната инвазия за развитие на първични метастази

Анализът на ролята на лимфо-васкуларната инвазия за развитието на първични метастази при cT1 тумори показва  $\chi^2 = 0.78$  и  $p = 0.38$ . Това означава, че в изследваната група няма статистически значима връзка между наличието на лимфо-васкуларна инвазия и развитието на първични метастази при cT1 тумори.

Анализът на ролята на лимфо-васкуларната инвазия за развитието на първични метастази при cT2 тумори показва  $\chi^2 = 0.11$ ,  $p = 0.74$ , което показва, че няма статистически значима връзка между наличието на лимфо-васкуларна инвазия и развитието на първични метастази при cT2 тумори.

Анализа на общата група на cT1 и cT2 установява  $\chi^2 = 1.28$  и  $p = 0.26$ , което потвърждава липсата на статистически значима връзка между наличието на лимфо-васкуларна инвазия и развитието на първични метастази при общата група на cT1 и cT2 туморите, в изследваната група.

---

**Значение на модела на инвазия на тумора за развитие на първични метастази**

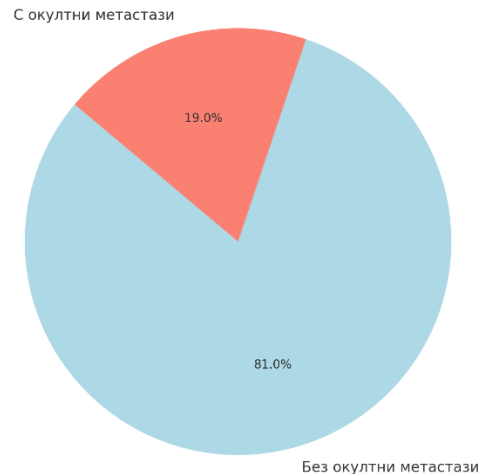
Анализът на ролята на модела на инвазия за развитието на първични метастази при cT1 тумори показва  $\chi^2 = 0.76$  и  $p = 0.94$ . Резултатите показват, че няма статистически значима връзка между модела на инвазия и развитието на първични метастази при cT1 туморите.

Анализът на ролята на модела на инвазия за развитието на първични метастази при cT2 тумори показва  $\chi^2 = 1.67$  и  $p = 0.64$ . Резултатите показват, че няма статистически значима връзка между модела на инвазия и развитието на първични метастази при cT2 тумори

Анализа на общата група на cT1 и cT2 установява  $\chi^2 = 2.37$  и  $p = 0.67$ , което показва, че няма статистически значима връзка между модела на инвазия и развитието на първични метастази при общата група на cT1 и cT2 туморите.

## Окултни метастази

Окултни метастази са наблюдавани при 12 (19%) от общо 63 случая, които при поставяне на диагнозата са били с клинично негативен шиен лимфен басейн.



Фигура 69. Честота на окултните метастази

Средното време до метастазиране при пациентите, които са провели само хемиглосектомия като лечение на първичния тумор (n=7) е 8.2 месеца. Всички случаи при които времето до развитие на окултните метастази е приложимо са в cT1 стадии.

Разпределението на окултните метастази според клиничния стадий на тумора е следното:

Таблица 38. Честота на окултните метастази според клиничния туморен стадий

| Клиничен стадий (сТ) | Брой окултно метастазирани | Брой без окултни метастази | $\chi^2 = 1.16; p = 0.28$ |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| cT1                  | 8                          | 32                         |                           |
| cT2                  | 4                          | 28                         |                           |
| Общо                 | 12                         | 60                         |                           |

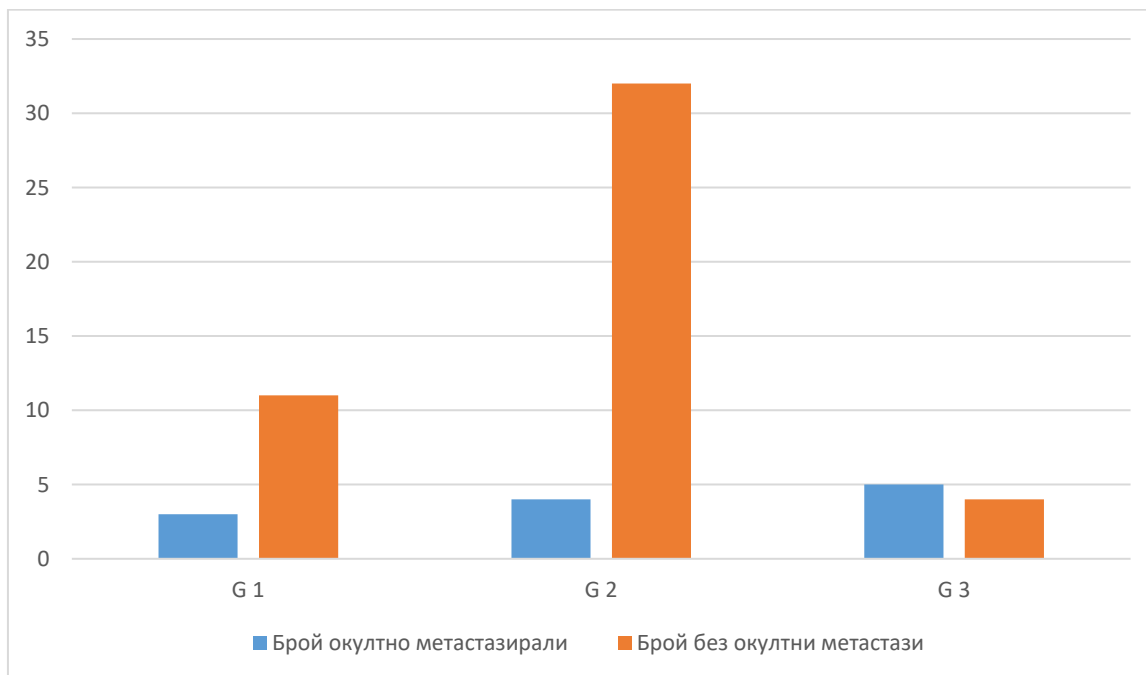
Анализът показва, че няма статистически значима корелация между клиничния туморен стадий и развитието на окултни метастази при пациентите с ранен карцином на езика.

## Влияние на степента на диференциация на тумора за развитието на окултни метастази

Анализът показва значима зависимост между развитието на окултни метастази и степента на диференциация на тумора.

| Степен на диференциация | Брой окултно метастазирани | Брой без окултни метастази | $\chi^2 = 8.79; p = 0.012$ |
|-------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| G1                      | 3                          | 11                         |                            |
| G2                      | 4                          | 32                         |                            |
| G3                      | 5                          | 4                          |                            |
| Общо                    | 12                         | 47                         |                            |

Пациентите с ниско диференцирани тумори (G3) показват значително по-висок риск от развитие на окултни метастази в сравнение с тези с умерено (G2) и високо диференцирани тумори (G1). Тази зависимост е подкрепена от р-стойност, която е по-малка от стандартното ниво на значимост (0.05), което подчертава надеждността на наблюдаваната връзка.



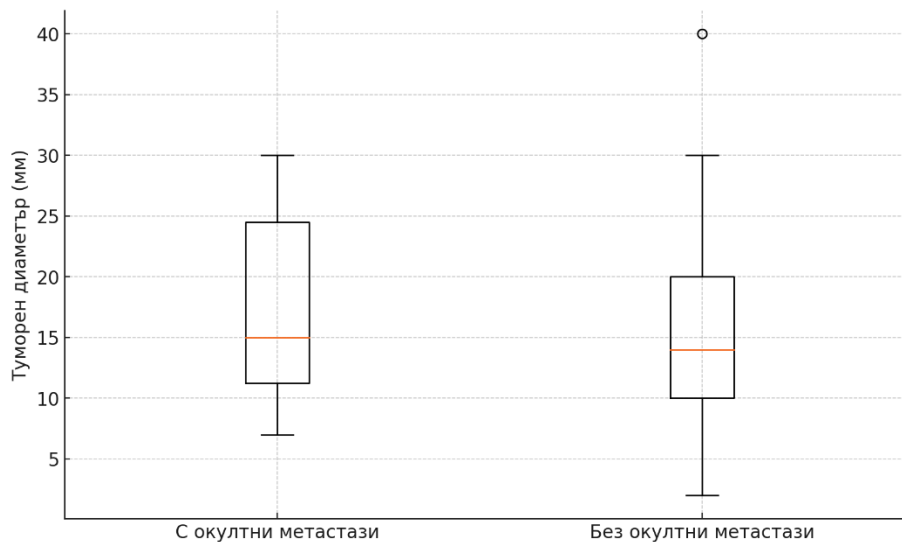
Фигура 70. Разпределение на окултното метастазирание според степента на диференциация на тумора

### Значение на туморния диаметър за развитието на окултни метастази

Средният туморен диаметър при пациентите с окултни метастази е 17.5мм и е по-голям от този при пациентите без окултни метастази - 14.1 мм, но тази разлика не е статистически значима ( $p = 0.25$ ).

Таблица 39. Среден туморен диаметър според наличието или отсъствието на окултни метастази

|                                       | Окултни метастази | Брой | Среден диаметър | Стандартно отклонение | T test                |
|---------------------------------------|-------------------|------|-----------------|-----------------------|-----------------------|
| Хистологично измерен туморен диаметър | Не                | 43   | 14.1 мм         | 8.38 мм               | F = 0.031<br>p = 0.25 |
|                                       | Да                | 10   | 17.5 мм         | 8.18 мм               |                       |



Фигура 71. Разпределение на патологично измерения туморен диаметър според развитието на окултни метастази

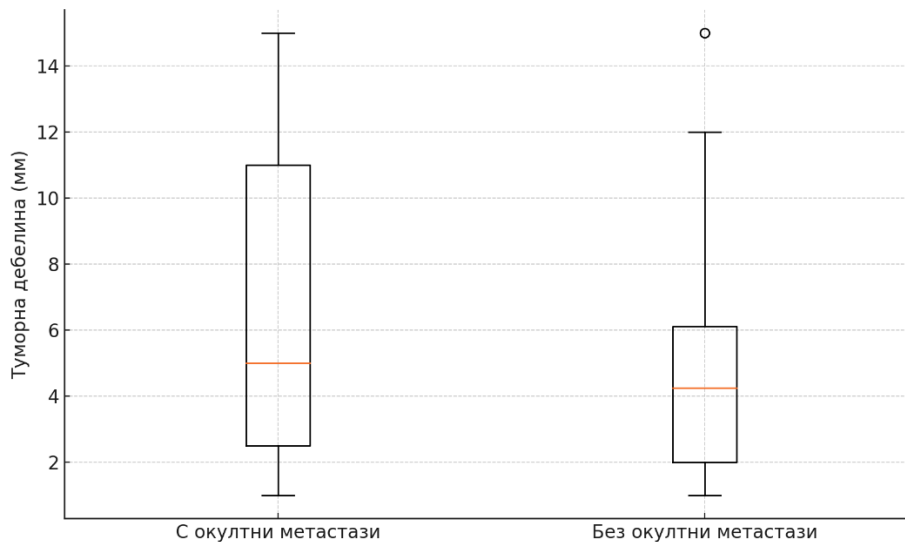
Резултатите показват, че няма статистически значима разлика в туморния диаметър между пациентите развили окултни метастази и тези без окултни метастази.

### Значение на туморната дебелина за развитието на окултни метастази

Средната дебелина на тумора при пациентите развили окултни метастази е 6.95 мм и е по-голяма в сравнение с пациентите без окултни метастази - 4.40, като тази разлика е статистически значима ( $p = 0.023$ ).

Таблица 40. Средна дебелина на тумора според наличието или отсъствието на окултни метастази

|                  | Окултни метастази | Брой | Средна дебелина на тумора | Стандартно отклонение | T test    |
|------------------|-------------------|------|---------------------------|-----------------------|-----------|
| Туморна дебелина | Не                | 44   | 4.40 мм                   | 3.52 мм               | F = 5.448 |
|                  | Да                | 11   | 6.95 мм                   | 4.98 мм               | p = 0.023 |



Фигура 72. Туморна дебелина според наличието или отсъствието на окултни метастази

Резултатите показват, че туморната дебелина е прогностичен фактор за развитието на окултни метастази при пациентите с ранен карцином на оралния език.

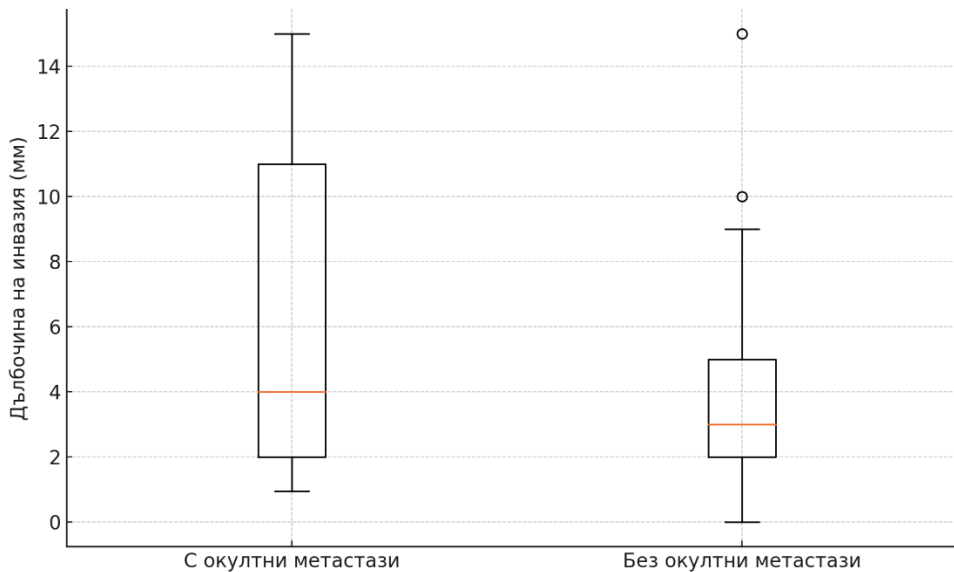
**Значение на дълбочината на инвазия на тумора за развитието на окултни метастази**

Средната дълбочина на инвазия е по-голяма при пациентите с окултни метастази (6.12 мм) в сравнение с тези без окултни метастази (3.35 мм).

Таблица 41. Средна дълбочина на инвазия според наличието или отсъствието на окултни метастази

|                      | Окултни метастази | Брой | Средна ДНИ | Стандартно отклонение | T test     |
|----------------------|-------------------|------|------------|-----------------------|------------|
| Дълбочина на инвазия | Не                | 44   | 3.35 мм    | 2.87 мм               | F = 15.286 |
|                      | Да                | 11   | 6.12 мм    | 5.25 мм               | p < 0.001  |

Разликата в средната дълбочина на инвазия между двете групи е статистически значима ( $p < 0.001$ ). Резултатите показват, че дълбочината на инвазия на тумора е прогностичен фактор за развитието на окултни метастази при пациентите с ранен карцином на езика.



Фигура 73. Средна дълбочина на инвазия според наличието или отсъствието на окултни метастази

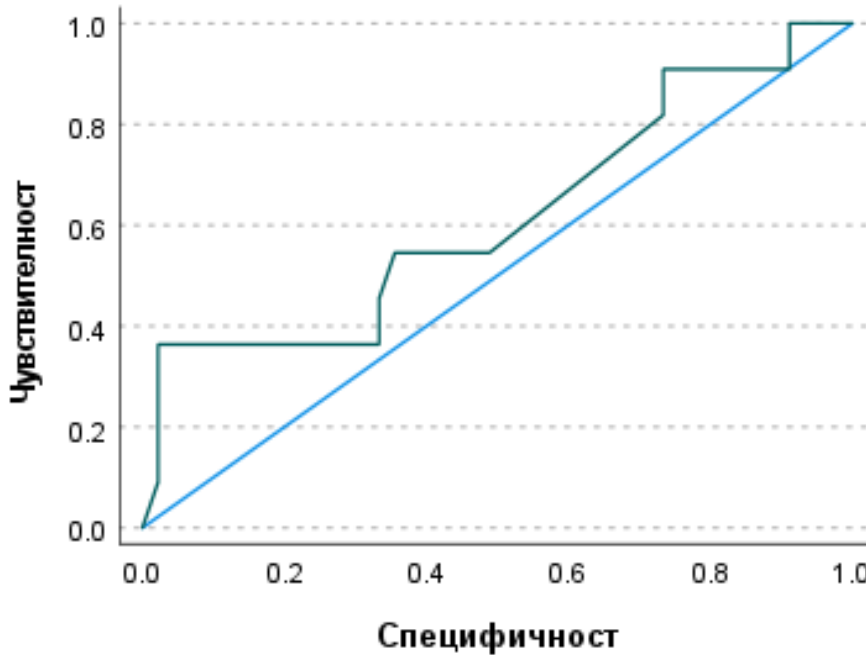
За да оценим по-подробно значението на дълбочината на инвазия като предиктор за развитие на окултни метастази и за да се установи оптималната гранична дълбочина на инвазия предсказваща риска от развитие на окултни метастази се направи ROC крива и изчисляване на площта под кривата (AUC).

Таблица 42. ROC анализ на риска от развитие на окултни метастази според дълбочината на инвазия

| AUC   | Youden Index | Cut-off | Чувствителност | Специфичност |
|-------|--------------|---------|----------------|--------------|
| 0.615 | 0.342        | 10 мм   | 36.4%          | 97.8%        |

Резултатите показват, че при оптимална гранична стойност за дълбочината на инвазия от 10 мм, моделът показва чувствителност от 36.4% и специфичност от 98.1%. Т.е. моделът е много специфичен и ефективен в идентифицирането на пациенти, които няма да развият окултни метастази, но неговата чувствителност е относително ниска, което ограничава способността му да идентифицира пациентите с повишен риск.

Резултатите показват, че дълбочината на инвазия има умерена предсказваща способност за развитието на окултни метастази при пациентите в изследваната група.



Фигура 74. ROC крива на риска от развитие на окултни метастази според дълбочината на инвазия

### Значение на периневралната инвазия за развитието на окултни метастази

Анализът на връзката между периневралната инвазия и риска от развитие на окултни метастази при пациенти с ранен карцином на езика не показва статистически значима асоциация между тези два фактора.

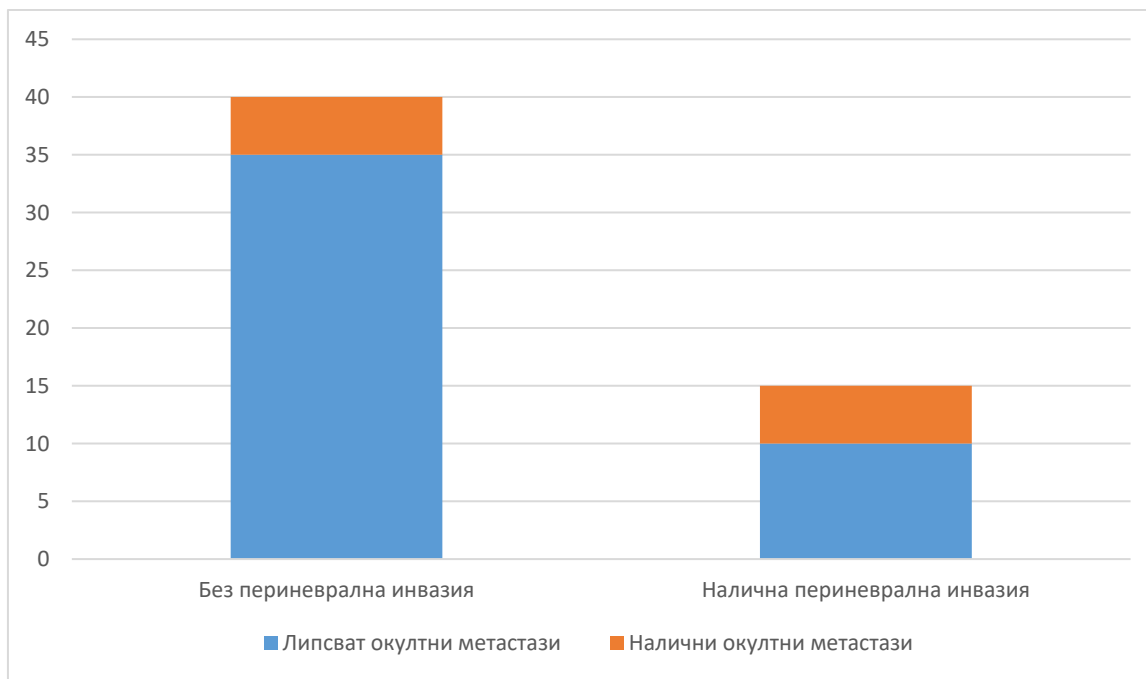
Таблица 43. Статистически анализ на влиянието на периневралната инвазия върху развитието на окултни метастази

| Периневрална инвазия | Отсъстват окултни метастази | Наличие на окултни метастази | $\chi^2$ тест | Likelihood Ration | Pearson  | Spearman |
|----------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------|-------------------|----------|----------|
| Не                   | 35                          | 5                            |               | LR = 2.92         | R = 0.24 | R = 0.24 |

|      |    |    |                                 |          |          |          |
|------|----|----|---------------------------------|----------|----------|----------|
| Да   | 10 | 5  | $\chi^2 =$<br>3.18; p =<br>0.07 | p = 0.09 | p = 0.08 | p = 0.08 |
| Общо | 45 | 10 |                                 |          |          |          |

Резултатите показват, че сред пациентите без периневрална инвазия 5 от 40 (12.5%) са развили окултни метастази, докато сред пациентите с периневрална инвазия 5 от 15 (33.3%) са развили окултни метастази. Въпреки че се наблюдава по-висок процент на окултни метастази при пациентите с периневрална инвазия, тази разлика не е статистически значима (p = 0.07).

От проведения корелационен анализ корелационните коефициенти (r = 0.24) показват слаба положителна връзка между периневралната инвазия и риска от развитие на окултни метастази, без тази връзка да е статистически значима (p = 0.08).



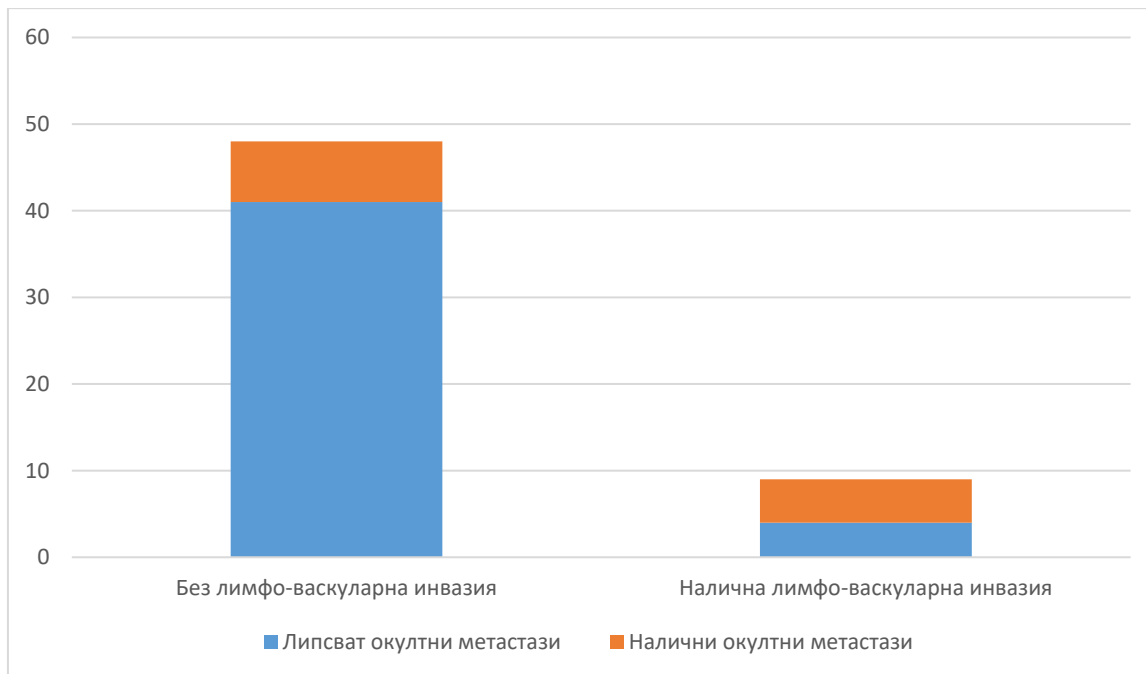
Фигура 75. Разпределение на окултните метастази според статуса на периневрална инвазия

### Значение на лимфо-васкуларната инвазия за развитието на окултни метастази

Таблица 44. Статистически анализ на влиянието на лимфо-васкуларната инвазия върху развитието на окултни метастази

| Лимфо-<br>васкуларна<br>инвазия | Отсъстват<br>окултни<br>метастази | Наличие<br>на<br>окултни<br>метастази | $\chi^2$ тест                   | Likelihood<br>Ration    | Pearson                | Spearman               |
|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| Не                              | 41                                | 7                                     | $\chi^2 = 5.45$ ;<br>$p = 0.02$ | LR = 4.52<br>$p = 0.04$ | R = 0.31<br>$p = 0.02$ | R = 0.31<br>$p = 0.02$ |
| Да                              | 4                                 | 4                                     |                                 |                         |                        |                        |
| Общо                            | 45                                | 11                                    |                                 |                         |                        |                        |

Резултатите показват умерена положителна връзка между наличието на лимфо-васкуларна инвазия и риска от развитие на окултни метастази. Тази връзка е статистически значима -  $p = 0.02$ . Вероятността за развитие на окултни метастази при пациентите с лимфо-васкуларна инвазия е 4,5 пъти по-висока спрямо пациентите без лимфо-васкуларна инвазия.



Фигура 76. Разпределение на окултните метастази според статуса на лимфо-васкуларна инвазия

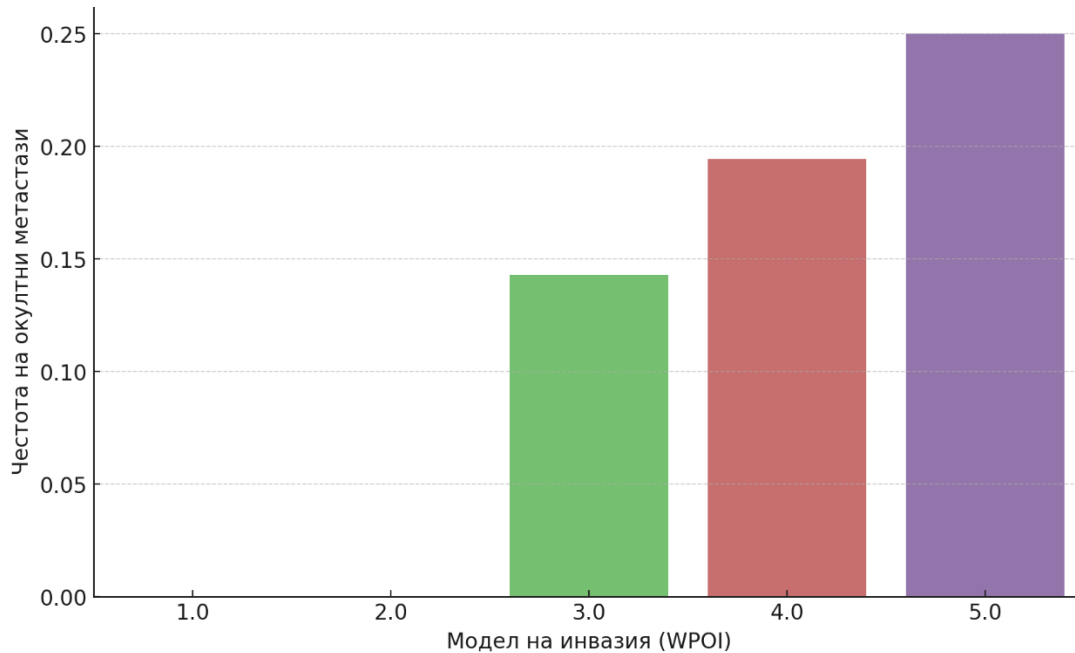
Резултатите от  $\chi^2$  теста ( $\chi^2 = 5.45$ ,  $p = 0.02$ ) показват, че наличието на лимфо-васкуларна инвазия е значим предиктор за развитието на окултни метастази в изследваната група.

### Значение на модела на инвазия за развитието на окултни метастази

Таблица 45. Статистически анализ на влиянието на модела на инвазия върху развитието на окултни метастази

| Модел на инвазия | Отсъстват окултни метастази | Наличие на окултни метастази | $\chi^2$ тест                  | Likelihood Ration       | Pearson                | Spearman               |
|------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| WPOI 1           | 3                           | 0                            | $\chi^2 = 2.76;$<br>$p = 0.60$ | LR = 3.98<br>$p = 0.41$ | R = 0.22<br>$p = 0.11$ | R = 0.20<br>$p = 0.11$ |
| WPOI 2           | 4                           | 0                            |                                |                         |                        |                        |
| WPOI 3           | 12                          | 2                            |                                |                         |                        |                        |
| WPOI 4           | 22                          | 7                            |                                |                         |                        |                        |
| WPOI 5           | 2                           | 1                            |                                |                         |                        |                        |
| Общо             | 43                          | 10                           |                                |                         |                        |                        |

Проведеният анализ установява слаба положителна връзка между модела на инвазия и развитието на окултни метастази ( $r = 0.22$ ), но тази зависимост не е статистически значима ( $p = 0.11$ ). Въпреки че разпределението на пациентите сред различните категории WPOI показва вариации, резултатите от  $\chi^2$  теста потвърждават, че няма статистически значима връзка между модела на инвазия и развитието на окултни метастази.



Фигура 77. Разпределение на честотата на окултно метастазиране според модела на инвазия

**Значение на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат за развитието на окултни метастази**

Резултатите от поведениия анализ показват, че има много слаба положителна връзка между степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат и риска от развитие на окултни метастази и тя не е статистически значима.

Таблица 46. Статистически анализ на влиянието на степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат върху развитието на окултни метастази

| Лимфо-плазмоцитарен инфилтрат | Отсъстват окултни метастази | Наличие на окултни метастази | $\chi^2$ тест                | Likelihood Ration | Pearson  | Spearman |
|-------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|----------|----------|
| Изразен                       | 24                          | 6                            | $\chi^2 = 1.22$ ; $p = 0.54$ | LR = 0.99         | R = 0.05 | R = 0.02 |
| Умерен                        | 19                          | 4                            |                              | p = 0.61          | p = 0.73 | p = 0.86 |
| Слаб / липсва                 | 1                           | 1                            |                              |                   |          |          |
| Общо                          | 44                          | 11                           |                              |                   |          |          |

Проведеният  $\chi^2$  анализ потвърждава, че няма статистически значима връзка между степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат и развитието на окултни метастази.

**Приложение на системата на Brandwein-Gensler за оценка на риска от развитие на окултни метастази**

За оценка на системата на Brandwein-Gensler за оценка на риска от развитие на окултни метастази се проведе корелационен и  $\chi^2$  анализ.

*Таблица 47. Статистически анализ на прогностичната стойност на системата на Brandwein-Gensler за оценка на риска от развитието на окултни метастази*

| <b>Brandwein-Gensler Risk System</b> | <b>Отсъстват окултни метастази</b> | <b>Наличие на окултни метастази</b> | <b><math>\chi^2</math> тест</b> | <b>Likelihood Ration</b> | <b>Pearson</b>         | <b>Spearman</b>        |
|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|
| Нисък риск                           | 9                                  | 2                                   | $\chi^2 = 1.42;$<br>$p = 0.49$  | LR = 1.40<br>$p = 0.49$  | R = 0.11<br>$p = 0.44$ | R = 0.12<br>$p = 0.41$ |
| Умерен риск                          | 20                                 | 3                                   |                                 |                          |                        |                        |
| Висок риск                           | 13                                 | 5                                   |                                 |                          |                        |                        |
| Общо                                 | 42                                 | 10                                  |                                 |                          |                        |                        |

Корелационният анализ показва много слаба положителна връзка ( $r = 0.11$ ), която не е статистически значима. Проведеният  $\chi^2$  тест не установява статистически значима връзка между тези две променливи ( $\chi^2 = 1.42, p = 0.49$ ). Въпреки че броят на пациентите в различните рискови категории варира, тези различия не са достатъчно значими, за да се установи връзка между категорията на риска и развитието на окултни метастази.

В рамките на изследваната група пациенти рисковата категория по системата на Brandwein-Gensler не може да се разглежда като значим предиктор за окултни метастази.

**Общ брой точки**

Допълнително се анализира общият брой точки на всеки пациент по системата и се оцени предсказващата и стойност.

*Таблица 48. Статистически анализ на прогностичната стойност на общия брой точки по системата на Brandwein-Gensler за оценка на риска от развитието на окултни метастази*

|                                     | Окултни метастази | Брой | Среден брой точки | Стандартно отклонение | T test   |
|-------------------------------------|-------------------|------|-------------------|-----------------------|----------|
| <b>Brandwein-Gensler Risk Score</b> | Не                | 42   | 1.86              | 1.55                  | F = 3.58 |
|                                     | Да                | 10   | 2.90              | 2.33                  | p = 0.06 |

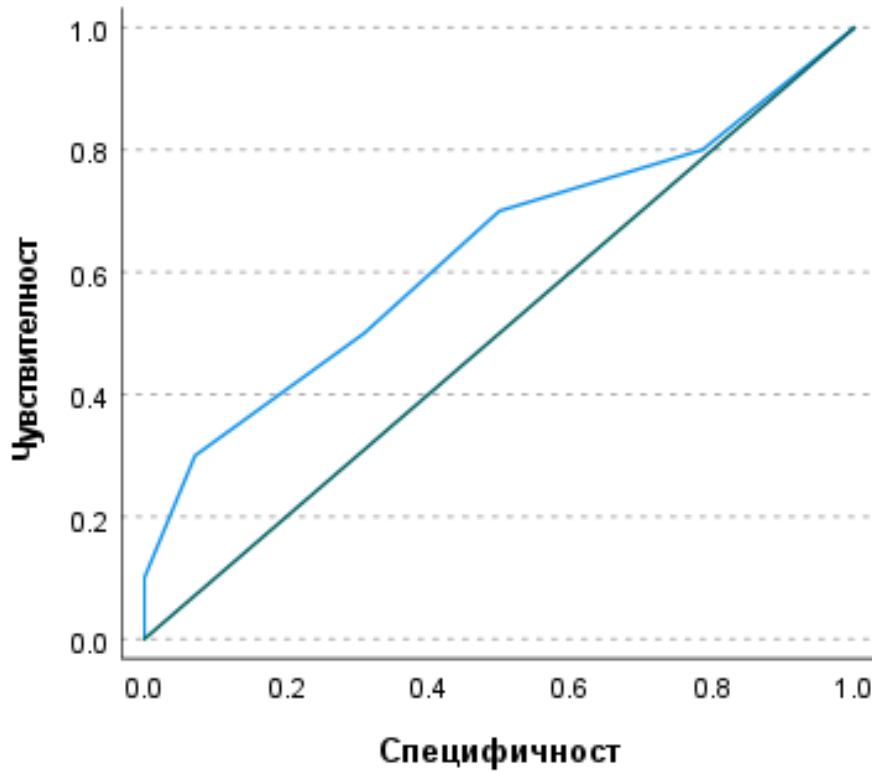
Резултатите показват, че средният общ брой точки при пациентите без окултни метастази е по-малък спрямо пациентите с окултни метастази, като тази разлика е много близо до статистическата значимост ( $p=0.06$ ).

Проведе се също ROC анализ .

*Таблица 49. ROC анализ на риска от развитие на окултни метастази според на общия брой точки по системата на Brandwein-Gensler*

| AUC   | Youden Index | Cut-off | Чувствителност | Специфичност |
|-------|--------------|---------|----------------|--------------|
| 0.631 | 0.229        | 4.5     | 30.0%          | 92.9%        |

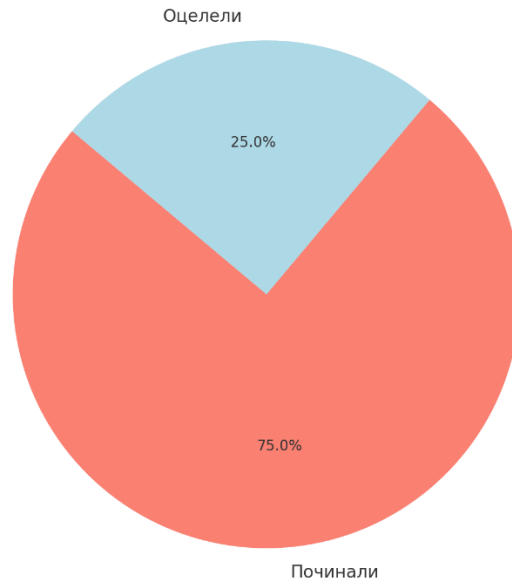
Резултатите показват умерена предсказваща способност на системата. Въз основа на Youden Index беше определена оптимална гранична стойност от 4.5 точки. При тази стойност специфичността достига 92.9%, но чувствителността е едва 30%. Това означава, че при праг от 4.5 точки системата е силно специфична за идентифициране на пациенти, които няма да развият окултни метастази, но има по-ниска способност за идентифициране на тези, които ще ги развият.



Фигура 78. ROC крива на риска от развитие на окултни метастази според на общия брой точки по системата на Brandwein-Gensler

### Смъртност при пациентите с окултни метастази

Смъртността сред пациентите с окултни метастази в изследваната група е 75%. Това означава, че 9 от общо 12 пациенти с окултни метастази са починали.

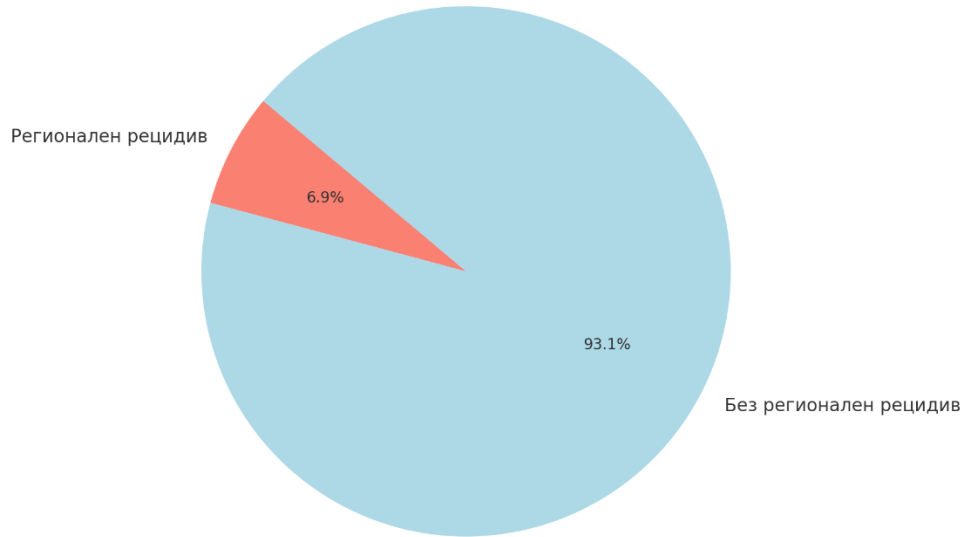


*Фигура 79. Смъртност при пациентите с окултни метастази*

Средното време до настъпване на смърт сред пациентите с окултни метастази е приблизително 19.3 месеца.

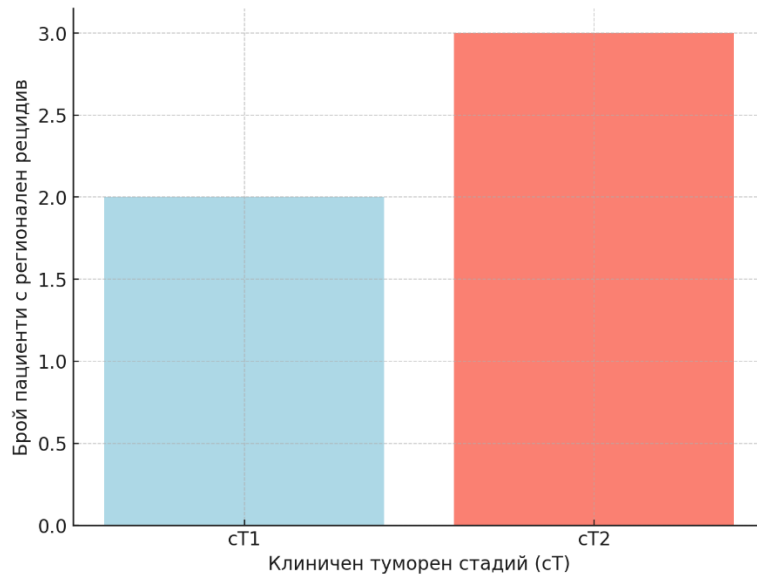
### **Регионален рецидив**

Честотата на нодалния рецидив в изследваната група пациенти е 6.94%. Това означава, че от общо 72 пациенти, 5 са развили нодален рецидив след първичното лечение.



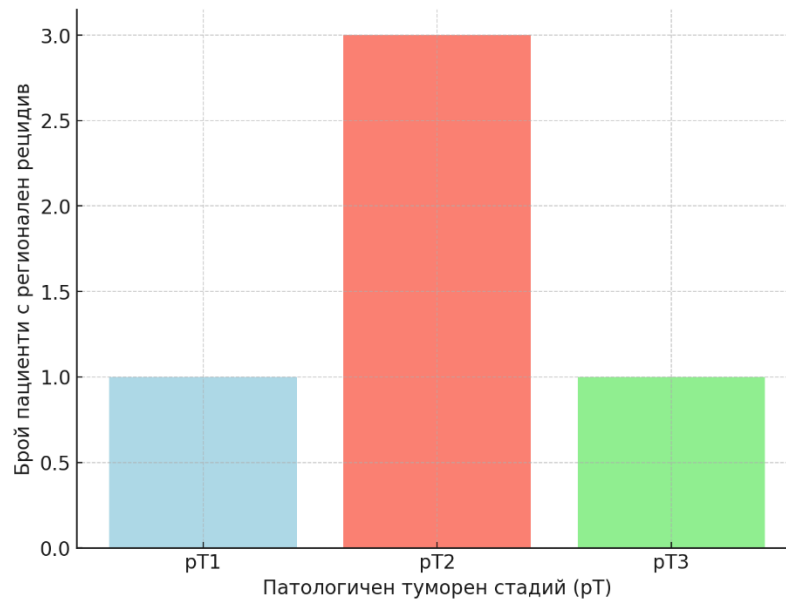
Фигура 80. Честота на регионален рецидив

От петте случая, два са с клиничен стадий cT1, а трима са с клиничен стадий cT2.



Фигура 81. Клиничен туморен стадии на пациентите с локален рецидив

От петте случая, един е в pT1 стадии, трима са в pT2 стадии и един е в pT3 стадии.



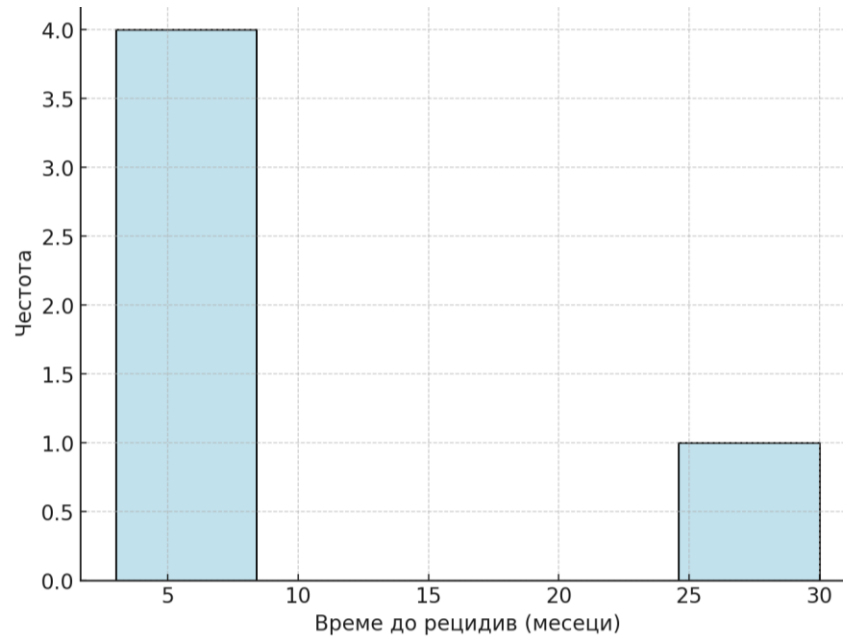
Фигура 82. Патологичен туморен стадий на пациентите с регионален рецидив

Четири от петте случая са провели хемиглосектомия и елективна селективна шийна лимфна дисекция като първично лечение и един случай е провел хемиглосектомия и модифицирана радикална шийна лимфна дисекция като първично лечение.

Четири от петте случая са провели следоперативна лъчетерапия и един случай не е провеждал следоперативна лъчетерапия.

Два от петте случая след първичното оперативно лечение, включително шийна лимфна дисекция са били без диагностицирани метастази и са били pN0 статус. Два случая са били в pN2b и един случай е бил в pN2c статус.

Средното време от първичното лечение до развитие на нодален рецидив е 10 месеца, като варира от 3 до 30 месеца.



Фигура 83. Разпределение на времето до нодален рецидив

Средното време до настъпване на смърт при пациентите с регионален рецидив е 19,6 месеца.

### Разпределение и корелация на основните патохистологични характеристики при пациенти с регионален рецидив

#### Степен на диференциация на тумора

Таблица 50. Кростабулация между степен на диференциация и регионален рецидив

| Степен на диференциация | Отсъства регионален рецидив | Наличие на регионален рецидив | $\chi^2$ тест               | Likelihood Ratio      | Pearson              | Spearman             |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| G1                      | 15                          | 0                             | $\chi^2 = 3.96$<br>p = 0.14 | LR = 3.89<br>p = 0.14 | R = 0.23<br>p = 0.06 | R = 0.22<br>p = 0.07 |
| G2                      | 39                          | 2                             |                             |                       |                      |                      |
| G3                      | 9                           | 5                             |                             |                       |                      |                      |
| Общо                    | 63                          | 4                             |                             |                       |                      |                      |

Анализът на степента на диференциация на тумора и риска от регионален рецидив показва слаба ( $r = 0.23$ ), статистически незначима връзка между двете променливи ( $\chi^2 = 3.96$   $p = 0.14$ ). Това показва, че в рамките на изследваната група, степента на диференциация не е прогностичен фактор за развитието на регионален рецидив. Този резултат трябва да се разгледа в контекста на малкия брой пациенти с регионален рецидив.

### Диаметър на тумора

Таблица 51. Т тест анализ между хистологично измерен туморен диаметър и регионален рецидив

|                    | Регионален рецидив | Брой | Среден размер | Стандартно отклонение | T test   |
|--------------------|--------------------|------|---------------|-----------------------|----------|
| Диаметър на тумора | Не                 | 58   | 14.95 мм      | 8.25                  | F = 0.69 |
|                    | Да                 | 3    | 23.00 мм      | 5.57                  | p = 0.40 |

Средният диаметър на туморите в групата пациенти развили регионален рецидив е 23.0 мм. За сравнение средният размер на туморите които не са развили регионален рецидив е 14.9мм., тази разлика обаче не е статистически значима. Хистологично измереният туморен диаметър не е предиктор за регионален рецидив в изследваната група.

### Туморна дебелина

Таблица 52. Т тест анализ между туморната дебелина и регионален рецидив

|                  | Регионален рецидив | Брой | Среден размер | Стандартно отклонение | T test   |
|------------------|--------------------|------|---------------|-----------------------|----------|
| Туморна дебелина | Не                 | 60   | 4.97 мм       | 3.66                  | F = 0.86 |
|                  | Да                 | 3    | 8.83 мм       | 5.48                  | p = 0.36 |

Разликата в средната дебелина на туморите в двете категории не е статистически значима. Туморната дебелина не е предиктор за развитието на регионален рецидив.

### Дълбочина на инвазия на тумора

Таблица 53. Т тест анализ между дълбочина на инвазия и регионален рецидив

|                                | Регионален рецидив | Брой | Средна дълбочина на инвазия | Стандартно отклонение | T test                |
|--------------------------------|--------------------|------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Дълбочина на инвазия на тумора | Не                 | 61   | 4.02 мм                     | 3.32                  | F = 1.564<br>p = 0.22 |
|                                | Да                 | 3    | 8.83 мм                     | 5.48                  |                       |

Средната дълбочина на инвазия в групата с регионален рецидив е 8.83 мм и е два пъти по-голяма от дълбочината на инвазия в групата без регионален рецидив. Тази разлика обаче не е статистически значима ( $p = 0.22$ ). Дълбочината на инвазия не е прогностичен фактор за регионален рецидив в изследваната група.

### Периневрална инвазия

Таблица 54. Кростабулация между периневрална инвазия и регионален рецидив

| Статус на периневрална инвазия (ПНИ) | Отсъства регионален рецидив | Наличие на регионален рецидив | $\chi^2$ тест                 | Likelihood Ratio        | Pearson                | Spearman               |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| Липсва ПНИ                           | 43                          | 1                             | $\chi^2 = 1.99$<br>$p = 0.16$ | LR = 1.79<br>$p = 0.18$ | R = 0.18<br>$p = 0.16$ | R = 0.18<br>$p = 0.16$ |
| Налична ПНИ                          | 17                          | 2                             |                               |                         |                        |                        |
| Общо                                 | 60                          | 3                             |                               |                         |                        |                        |

Периневралната инвазия е наблюдавана при 2 от 3 пациенти (66.7%). Този процент на периневрална инвазия в групата с регионален рецидив е значително по-висок от наблюдавания в цялата група (30.1%). Корелацията между наличието на ПНИ и риска от рецидив е умерена ( $r = 0.18$ ) и не е статистически значима. Периневралната инвазия не е прогностичен фактор за развитието на регионален рецидив ( $p = 0.16$ ).

### Лимфоваскуларна инвазия

Таблица 55. Кростабулация между лимфо-васкуларна инвазия и регионален рецидив

| Статус на лимфо-васкуларна инвазия (ЛВИ) | Отсъства регионален рецидив | Наличие на регионален рецидив | $\chi^2$ тест             | Likelihood Ratio      | Pearson               | Spearman              |
|--|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Липсва ЛВИ                               | 51                          | 3                             | $\chi^2=0.58$<br>p = 0.44 | LR = 1.05<br>p = 0.31 | R = -0.09<br>p = 0.45 | R = -0.09<br>p = 0.45 |
| Налична ЛВИ                              | 10                          | 0                             |                           |                       |                       |                       |
| Общо                                     | 61                          | 3                             |                           |                       |                       |                       |

В изследваната група лимфо-васкуларната инвазия не е прогностичен фактор за развитието на регионален рецидив.

### Модел на инвазия на тумора (WPOI)

Таблица 56. Кростабулация между модел на инвазия и регионален рецидив

| Модел на инвазия на тумора (WPOI) | Отсъства регионален рецидив | Наличие на регионален рецидив | $\chi^2$ тест             | Likelihood Ratio      | Pearson              | Spearman             |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| WPOI 1                            | 3                           | 0                             | $\chi^2=2.19$<br>p = 0.70 | LR = 3.27<br>p = 0.70 | R = 0.11<br>p = 0.39 | R = 0.12<br>p = 0.34 |
| WPOI 2                            | 4                           | 0                             |                           |                       |                      |                      |
| WPOI 3                            | 14                          | 0                             |                           |                       |                      |                      |
| WPOI 4                            | 33                          | 3                             |                           |                       |                      |                      |
| WPOI 5                            | 4                           | 0                             |                           |                       |                      |                      |
| Общо                              | 58                          | 3                             |                           |                       |                      |                      |

Всички пациенти развили регионален рецидив показват модел на инвазия WPOI 4. Независимо от това резултатите не са статистически значими (p=0.70).

### Степен на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат

Таблица 57. Кростабулация между степен на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат и регионален рецидив

| <b>Лимфо-плазмоцитарен инфилтрат</b> | <b>Отсъства регионален рецидив</b> | <b>Наличие на регионален рецидив</b> | <b><math>\chi^2</math> тест</b> | <b>Likelihood Ratio</b> | <b>Pearson</b>         | <b>Spearman</b>        |
|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| Изразен                              | 34                                 | 1                                    | $\chi^2 = 5.71$<br>$p = 0.06$   | LR = 2.82<br>$p = 0.24$ | R = 0.19<br>$p = 0.13$ | R = 0.15<br>$p = 0.24$ |
| Умерен                               | 24                                 | 1                                    |                                 |                         |                        |                        |
| Слаб / Липсва                        | 2                                  | 1                                    |                                 |                         |                        |                        |
| Общо                                 | 58                                 | 3                                    |                                 |                         |                        |                        |

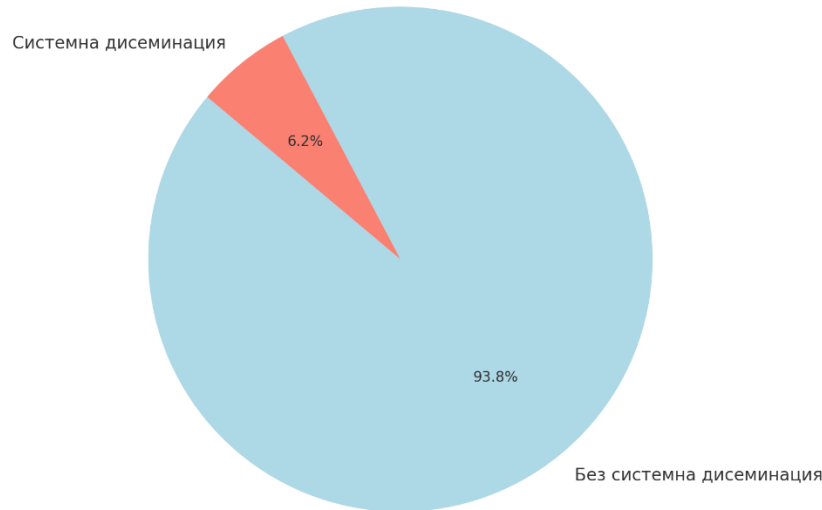
Резултатите показват слаба корелация между степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат и развитието на регионален рецидив. Тази зависимост е близка до прага на статистическа зависимост но не го достига ( $p = 0.06$ ). В изследваната група степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрация е прогностична за развитието на регионален рецидив.

#### **Статус на резекционните линии**

При никой от пациентите не е наблюдавано ангажиране на резекционните линии. При един от пациентите наблюдавано наличие на левкоплакия в резекционната линия.

#### **Системен рецидив**

От всички пациенти в изследваната група, 4 (6.15%) са развили системен рецидив на заболяването. Останалите 61 пациенти (93.85%) не са показали признаци на системна дисеминация. Средното време до настъпване на системния рецидив в изследваната група е 10.3 месеца.



Фигура 84. Честота на системната дисеминация

От пациентите развили системен рецидив три от случаите са в сТ1 клиничният туморен стадий и един е в сТ2 стадии. Клиничният туморен стадий има слаба отрицателна корелация ( $r = -0.093$ ) с развитието на системен рецидив.

Според патологичния туморен стадий – в рТ1 стадии са двама от пациентите, един е в рТ2 стадии и един е в рТ3 стадии. Патологичният туморен стадий има умерена положителна корелация ( $r = 0.148$ ) с развитието на системен рецидив.

Клиничният нодален стадий е сN0 при три от пациентите и един пациент е диагностициран с сN1. Клиничният нодален стадий показва слаба положителна корелация ( $r = 0.086$ ).

Три от пациентите са претърпели само хемиглосектомия като основно лечение. Един пациент е подложен на хемиглосектомия с едномоментна СЕШЛД. Съответно патологичният нодален стадий е наличен само за един пациент в тази група (рN2b). За останалите пациенти липсва информация за патологичния нодален статус. Патологичният нодален стадий показва умерена положителна корелация ( $r = 0.431$ ) с развитието на системен рецидив.

Следоперативна лъчетерапия като част от първичното лечение е провел само един от пациентите развили системен рецидив. Вида на проведеното лечение и провеждането на следоперативна лъчетерапия показват слаби отрицателни корелации ( $r = -0.137$  и  $r = -0.077$  съответно) с развитието на системен рецидив на заболяването.

**Корелационен анализ на основните хистологични характеристики и риска от системен рецидив**

*Таблица 58. Корелационен анализ между основните изследвани пато-хистологични характеристики и развитието на системен рецидив*

|   | <b>Системен рецидив</b>                     |
|---|---|
| <b>Хистологичен субтип</b>                  | $r = -0.06; p = 0.63$                       |
| <b>Степен на диференциация</b>              | $r = 0.04; p = 0.74$                        |
| <b>Патологично измерен туморен диаметър</b> | $r = -0.09; p = 0.49$                       |
| <b>Туморна дебелина</b>                     | $r = 0.07; p = 0.62$                        |
| <b>Дълбочина на инвазия на тумора</b>       | $r = 0.13; p = 0.33$                        |
| <b>Перинеурална инвазия</b>                 | $r = 0.04; p = 0.78$                        |
| <b>Лимфо-васкуларна инвазия</b>             | <b><math>r = 0.36; p = 0.006</math></b>     |
|   | <b><math>\chi^2 = 7.27 p = 0.007</math></b> |
| <b>Модел на инвазия на тумора</b>           | $r = 0.03; p = 0.82$                        |
| <b>Лимфо-плазмоцитарен инфилтрат</b>        | $r = -0.06; p = 0.68$                       |
| <b>Статус на резекционните линии</b>        | $r = -0.06; p = 0.67$                       |

Корелационният установява умерена корелация между наличието на лимфо-васкуларна инвазия и развитието на системен рецидив ( $r = 0.36$ ). Не се установява корелация между останалите пато-хистологични туморни характеристики и развитието на системен рецидив. Проведохме допълнителен анализ на зависимостта между статуса на лимфо-васкуларната инвазия и системния рецидив като установихме следното разпределение:

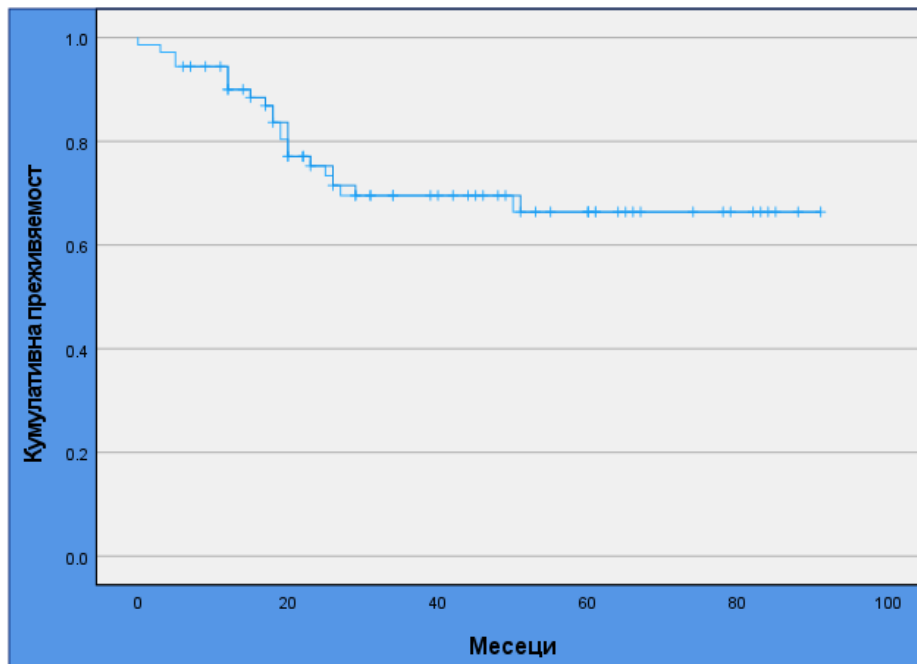
Таблица 59. Кростабулация между статус на лимфо-васкуларна инвазия и системен рецидив

| Статус на лимфо-васкуларна инвазия (ЛВИ) | Отсъства системен | Наличие на системен рецидив | $\chi^2$ тест                | Likelihood Ratio      | Fisher's exact test |
|--|-------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------|---------------------|
| Липсва ЛВИ                               | 48                | 6                           | $\chi^2 = 7.27$<br>p = 0.007 | LR = 4.74<br>p = 0.03 | p = 0.05            |
| Налична ЛВИ                              | 1                 | 2                           |                              |                       |                     |
| Общо                                     | 49                | 8                           |                              |                       |                     |

Резултатите показват, че в изследваната група единственият статистически значим прогностичен фактор за развитието на системен рецидив при ранен карцином на езика е наличието на лимфо-васкуларна инвазия.

### Обща и специфична преживяемост

Средната преживяемост на пациентите е 67.0 месеца (95% CI: 58.2–75.8).. Максималната отчетена преживяемост е 91 месеца, а минималната е 0 месеца. Процентът на преживяемост до края на периода на проследяване е 72.2%.



Фигура 85. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост

---

Общата преживяемост в изследваната група на 1, 2, 3, 4 и 5 година, оценена по метода на Kaplan-Meier е както следва:

- **1-годишна обща преживяемост: 90.2%**
- **2-годишна обща преживяемост: 75.5%**
- **3-годишна обща преживяемост: 69.9%**
- **4-годишна обща преживяемост: 69.9%**
- **5-годишна обща преживяемост: 66.7%**

Средното време на проследяване е 46.8 месеца, като варира от минимум 6 месеца до максимум 119 месеца.

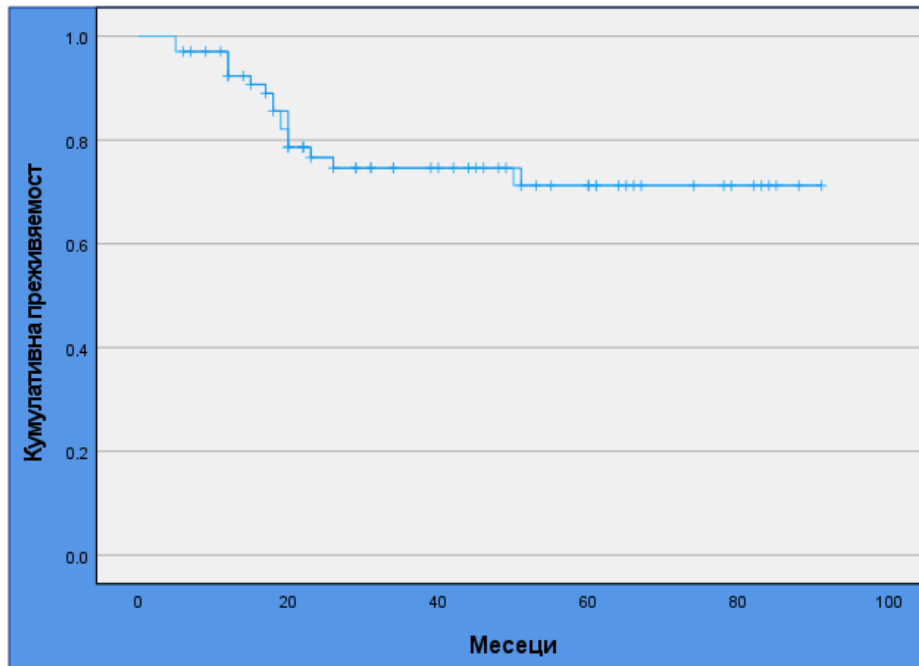
### **Специфична преживяемост**

За целите на анализа на специфичната преживяемост от цялата група изследвани пациенти са изключени тези от тях починали от причина различна от карцинома на езика.

Средната специфична преживяемост за цялата група, в края на изследвания период е 76.5%. Средната специфична преживяемост в месеци е 70.7 месеца (95% CI: 62.2–79.3).

Специфичната преживяемост изчислена по метода на Kaplan-Meier е както следва:

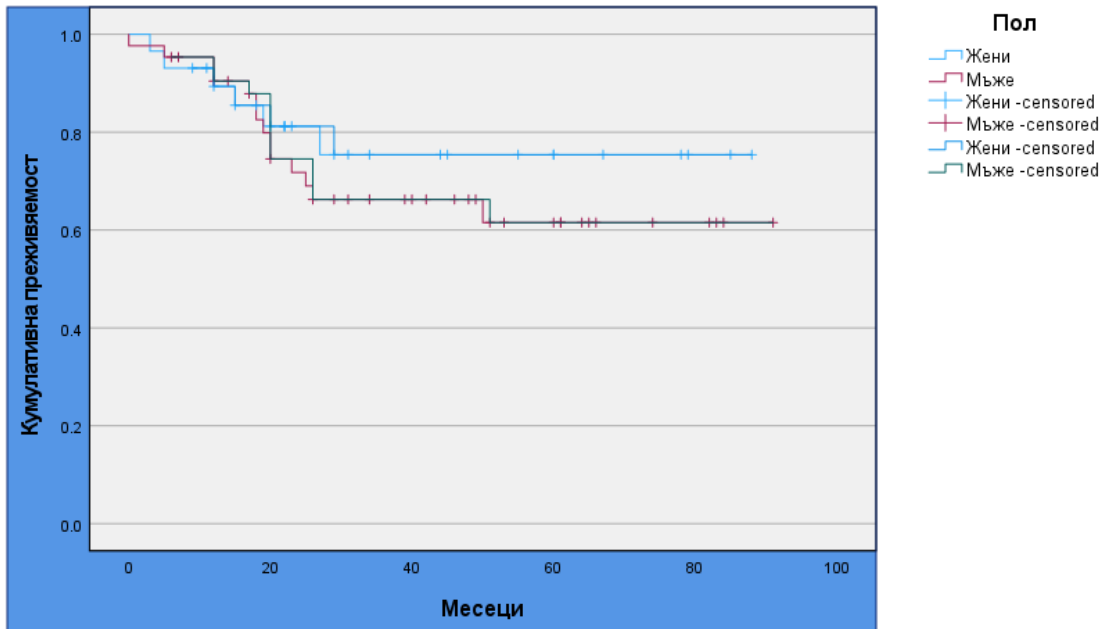
- **1-годишна специфична преживяемост: 92.7%**
- **2-годишна специфична преживяемост: 77.6%**
- **3-годишна специфична преживяемост: 75.6%**
- **4-годишна специфична преживяемост: 75.6%**
- **5-годишна специфична преживяемост: 72.2%**



Фигура 86. Kaplan-Meier крива на специфичната преживяемост

### **Значение на пола за общата и специфичната преживяемост**

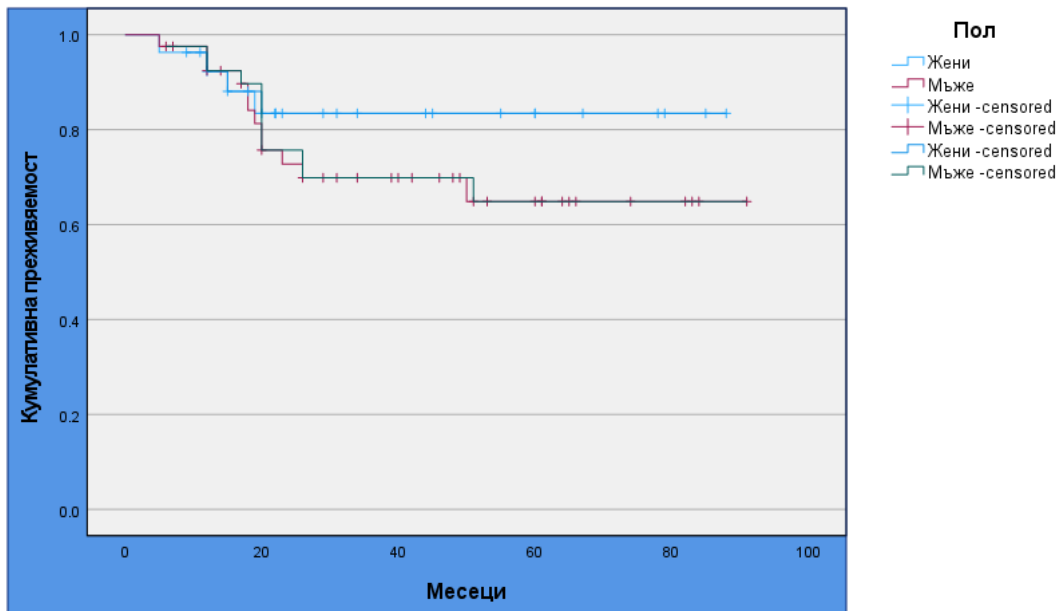
Резултатите от анализа на **общата преживяемост** по пол, изчислена по метода на Каплан-Майер, показват, че няма статистически значима разлика между мъжете и жените по отношение на тяхната преживяемост. Лог-ранк (Mantel-Cox) теста има стойност на  $\chi^2 = 0.619$  и ниво на значимост  $p = 0.432$ , което показва, че разликите в общата преживяемост между половете не са значими. Средната обща преживяемост за жените е 70.1 месеца (95% CI: 57.4–82.7), докато за мъжете тя е 64.1 месеца (95% CI: 52.8–75.4).



Фигура 87. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според пола

Анализът на **специфичната преживяемост** на пациентите, разделени по пол, показва разлика в кривите на преживяемостта.

Резултатите от Лог-ранк теста (Mantel-Cox) показват стойност на  $\chi^2 = 1.173$  и ниво на значимост  $p = 0.279$ . Това показва, че няма значима разлика в разпределението на преживяемостта между мъжете и жените. Средната специфична преживяемост за жените е 75.6 месеца (95% CI: 64.5–86.8), докато за мъжете тя е 66.8 месеца (95% CI: 55.6–78.1).

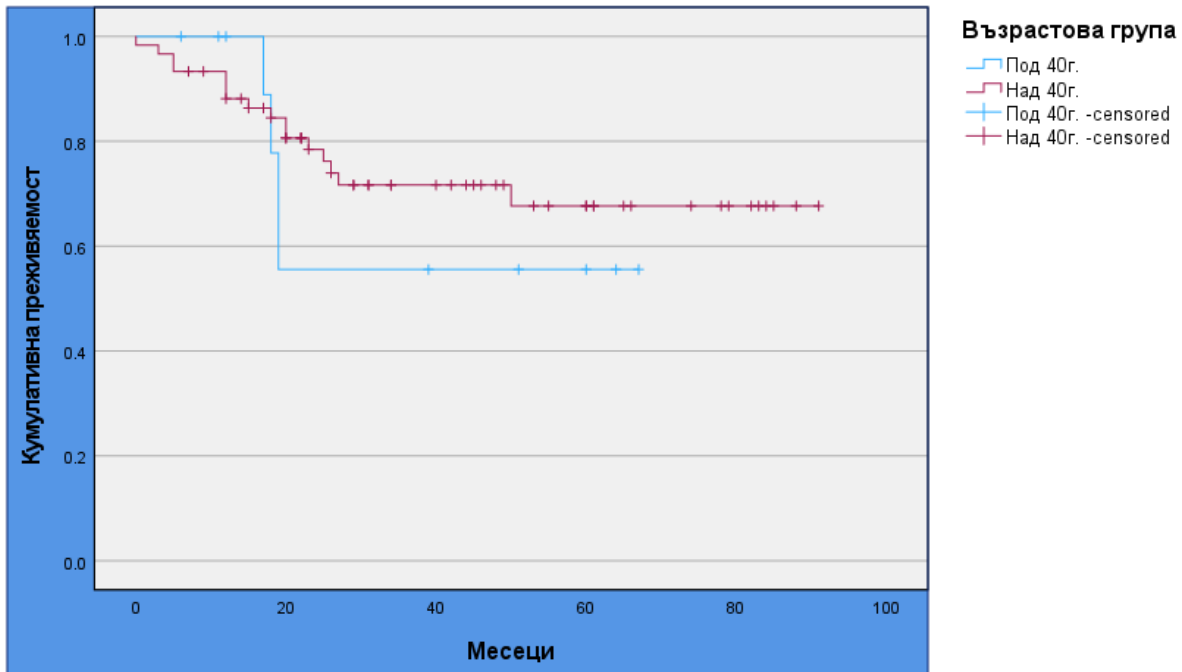


Фигура 88. Kaplan-Meier крива на специфичната преживяемост според пола

### **Значение на възрастта за общата и специфичната преживяемост**

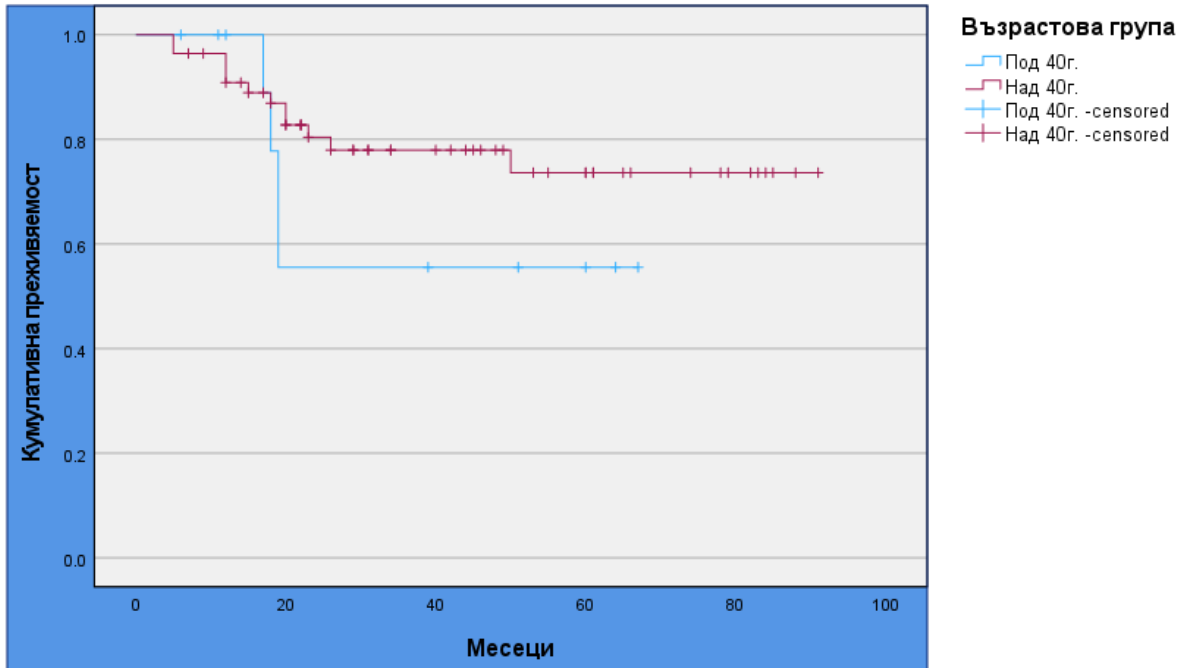
Средната **обща преживяемост** за пациенти до 40 години е 45.3 месеца (95% CI: 29.5–61.2), докато за тези над 40 години тя е 68.1 месеца (95% CI: 58.6–77.5).

Независимо от тези разлики резултатите от Лог-ранк теста (Mantel-Cox), установяват  $\chi^2 = 0.468$  и ниво на значимост  $p = 0.494$ . Това показва, че разликите в общата преживяемост между пациентите на възраст до 40 години и тези над 40 години не са статистически значими.



Фигура 89. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според възрастовата група

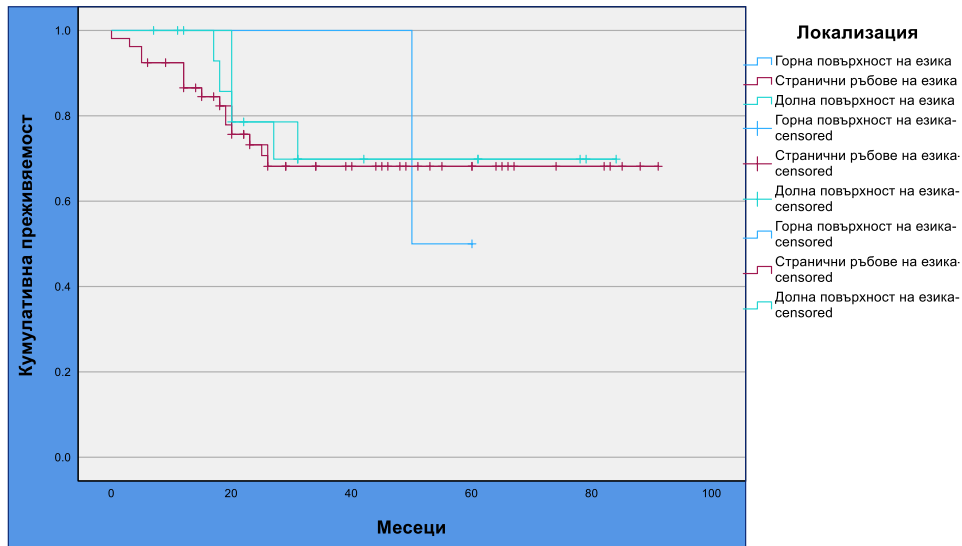
Средната **специфична преживяемост** за пациенти до 40 години е 45.3 месеца (95% CI: 29.5–61.2), докато за тези над 40 години тя е 72.7 месеца (95% CI: 63.6–81.8). Проведеният Лог-ранк тест (Mantel-Cox) има стойност на  $\chi^2 = 1.262$  и ниво на значимост  $p = 0.261$ . Това показва, че разликите в специфичната преживяемост между пациентите на възраст до 40 години и тези над 40 години не са статистически значими.



Фигура 90. Kaplan-Meier крива на специфичната преживяемост според възрастовата група

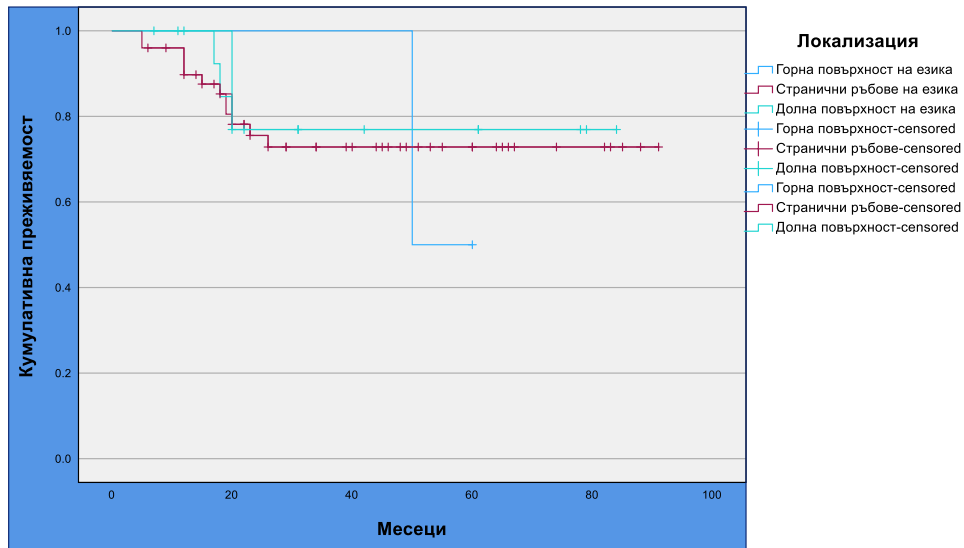
### **Значение на локализацията на тумора за общата и специфична преживяемост**

Средната **обща преживяемост** за пациенти с карцином, разположен на горната повърхност на езика (C02.0) е 55.0 месеца (95% CI: 48.1–61.9). За пациенти с тумор, разположен на страничните ръбове на езика (C02.1) средната преживяемост е 66.8 месеца (95% CI: 56.6–77.0), докато за тези с тумор на долната повърхност на езика (C02.2), средната преживяемост е 65.0 месеца (95% CI: 49.2–80.7). Анализът по метода на Каплан-Майер и лог-ранк тестът (Mantel-Cox), показват с  $\chi^2 = 0.185$  и ниво на значимост  $p = 0.912$ , Този резултат означава, че разликите в разпределението на общата преживяемост между различните локализации на туморите на езика не са статистически значими.



Фигура 91. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според локализацията на тумора

Средната **специфична преживяемост** за пациенти с тумор, разположен на горната повърхност на езика (C02.0) е 55.0 месеца (95% CI: 48.1–61.9). За пациенти с тумор, разположен на страничните ръбове на езика (C02.1), средната специфична преживяемост е 70.7 месеца (95% CI: 60.7–80.6), докато за тези с тумор на долната повърхност на езика (C02.2), средната специфична преживяемост е 68.8 месеца (95% CI: 53.8–83.9). Резултатите от анализа по Каплан-Майер и лог-ранк теста (Mantel-Cox) показват  $\chi^2 = 0.293$  а и ниво на значимост  $p = 0.864$ . Това означава, че разликите в специфичната преживяемост между пациентите с различни локализации на тумора на езика не са статистически значими.



Фигура 92. Kaplan-Meier крива на специфичната преживяемост според локализацията на тумора

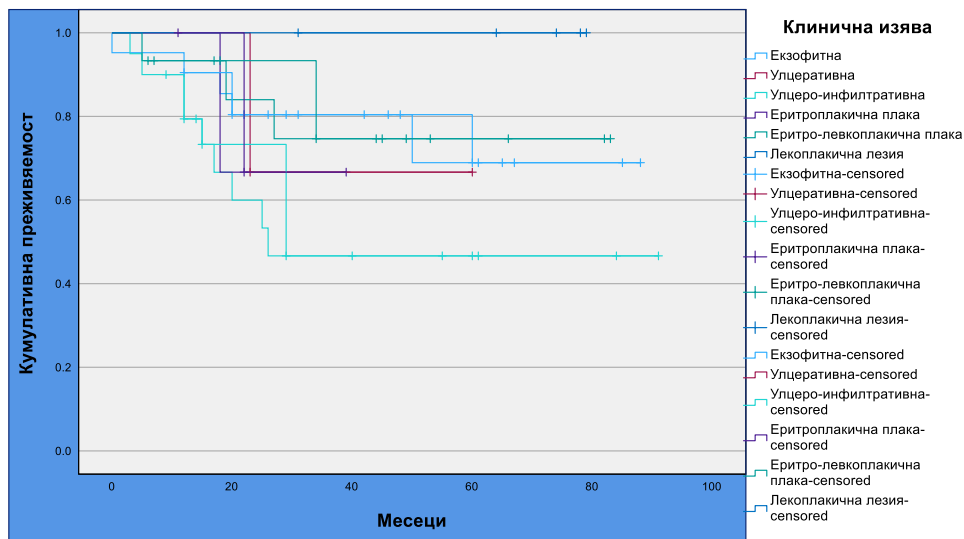
**Значение на клиничната изява за общата преживяемост**

Анализът проведен по метода на Каплан-Майер, както и резултатите от лог-ранк теста (Mantel-Cox) показват  $\chi^2 = 6.904$  при 5 степени на свобода и ниво на значимост  $p = 0.228$ . Тези стойности показват, че разликите в общата преживяемост между пациентите с различни клинични изяви не са статистически значими.

Таблица 60. Обща преживяемост според клиничната изява на тумора

| Клинична изява       | Общ брой | Брой събития | Цензурирани |         | $\chi^2 = 6.904$<br>$p = 0.228$ |
|----------------------|----------|--------------|-------------|---------|---------------------------------|
|                      |          |              | Брой        | Процент |                                 |
| Екзофитна            | 21       | 5            | 16          | 76.2%   |                                 |
| Улцеративна          | 3        | 1            | 2           | 66.7%   |                                 |
| Улцеро-инфилтративна | 20       | 9            | 11          | 55.0%   |                                 |
| Еритроплакия         | 4        | 1            | 3           | 75.0%   |                                 |
| Еритро-левкоплакия   | 15       | 3            | 12          | 80.0%   |                                 |
| Левкоплакия          | 5        | 0            | 5           | 100.0%  |                                 |
| Общо                 | 68       | 19           | 49          | 72.1%   |                                 |

Резултатите показват, че улцеро-инфилтративните лезии демонстрират тенденция към лоша прогноза в сравнение с другите клинични изяви. Макар да не са постигнати статистически значими резултати в общия анализ ( $p = 0.228$ ), специфичните данни за тази група показват, че тези лезии имат по-ниска кумулативна преживяемост.



Фигура 93. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според клиничната изява на тумора

**Значение на клиничния туморен стадий (cT) за общата и специфична преживяемост**

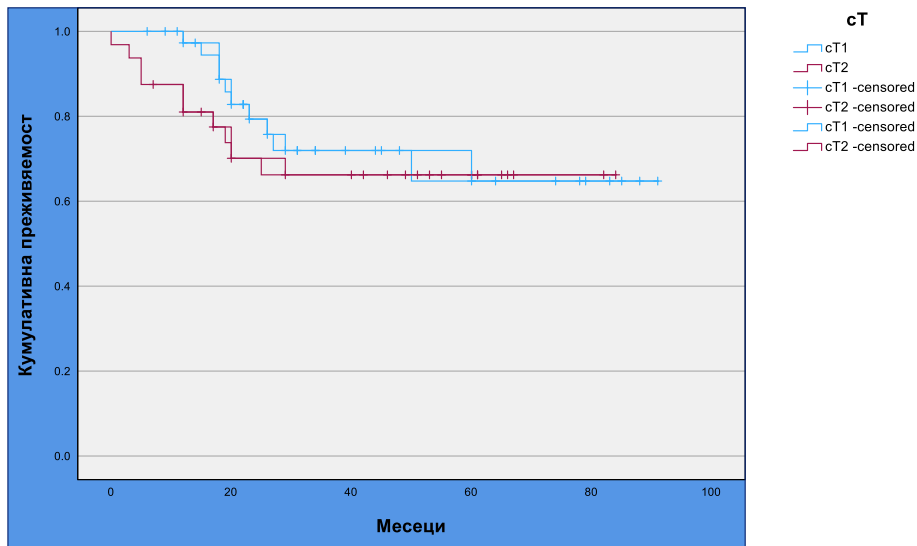
За оценка на ролята на клиничния туморен стадий (cT) върху **общата преживяемост** беше използван метода на Каплан-Майер. Пациентите бяха разделени в две групи според cT-категорията - cT1 и cT2.

Таблица 61. Обща преживяемост в зависимост от cT-категорията (Метод на Каплан-Майер)

| cT-Категория | Общ Брой Пациенти | Живи Брой (%) | Средна Обща Преживяемост (месеци) | 95% CI       |
|--------------|-------------------|---------------|-----------------------------------|--------------|
| cT1          | 40                | 30 (75.0%)    | 68.2                              | [56.4; 80.0] |
| cT2          | 32                | 22 (68.8%)    | 59.8                              | [47.5; 72.2] |

|             |    |            |      |                 |
|-------------|----|------------|------|-----------------|
| <b>Общо</b> | 72 | 52 (72.2%) | 67.0 | [58.2;<br>75.8] |
|-------------|----|------------|------|-----------------|

В Група cT1, 75.0% от пациентите са живи със средна обща преживяемост от 68.2 месеца. В Група cT2, 68.8% от пациентите са живи със средна обща преживяемост от 59.8 месеца. Лог-ранк тестът (Mantel-Cox) показва  $\chi^2 = 0.427$  и  $p=0.513$ , което означава, че разликата в преживяемостта между двете cT-категории не е статистически значима.



Фигура 94. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според клиничния туморен стадий (cT)

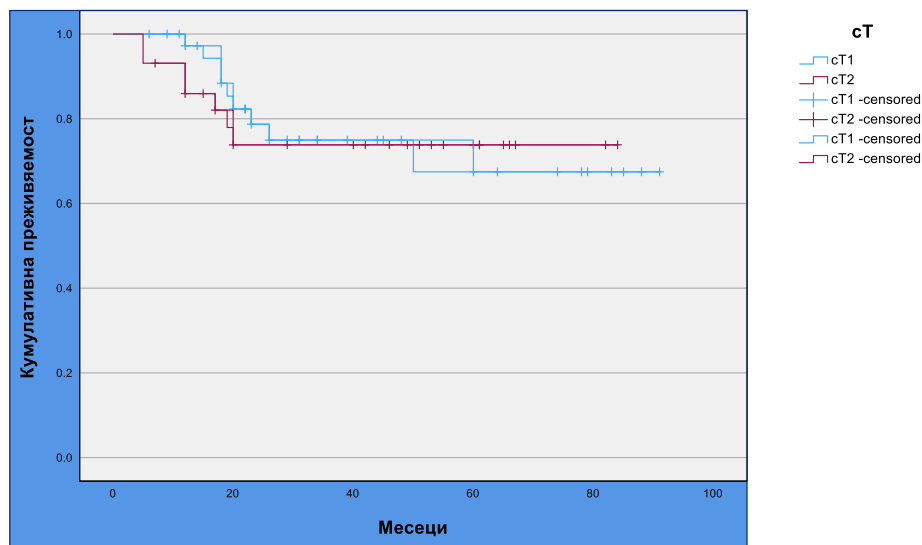
При анализ на ролята на клиничния туморен стадий върху **специфичната преживяемост** прави впечатление, че разликите между cT1 и cT2 групите са още по-малки, като кривите по Kaplan-Meier на места се припокриват.

Таблица 62. Специфична наблюдавана преживяемост в зависимост от cT-Категорията (Метод на Каплан-Майер)

| <b>cT-Категория</b> | <b>Общ Брой Пациенти</b> | <b>Живи Брой (%)</b> | <b>Средна Специфична Преживяемост (месеци)</b> | <b>95% CI</b>   |
|---------------------|--------------------------|----------------------|--|-----------------|
| cT1                 | 39                       | 30 (76.9%)           | 69.9   | [58.2;<br>81.7] |

|             |           |                   |             |                         |
|-------------|-----------|-------------------|-------------|-------------------------|
| cT2         | 29        | 22 (75.9%)        | 65.5        | [53.6;<br>77.3]         |
| <b>Общо</b> | <b>68</b> | <b>52 (76.5%)</b> | <b>70.7</b> | <b>[62.2;<br/>79.3]</b> |

Лог-ранк тестът (Mantel-Cox) показва  $\chi^2 = 0.018$  и  $p=0.895$ , което означава, че разликата в специфичната преживяемост между двете cT-категории не е статистически значима.



Фигура 95. Kaplan-Meier крива на специфичната преживяемост според клиничния туморен стадий (cT)

**Значение на патологичния туморен стадий (pT) за общата и специфична преживяемост**

Ролята на патологичния туморен стадий за общата преживяемост се оцени по метода на Каплан-Майер, като пациентите бяха разделени в четири групи според pT-категорията. Съответно pTmic, pT1, pT2 и pT3.

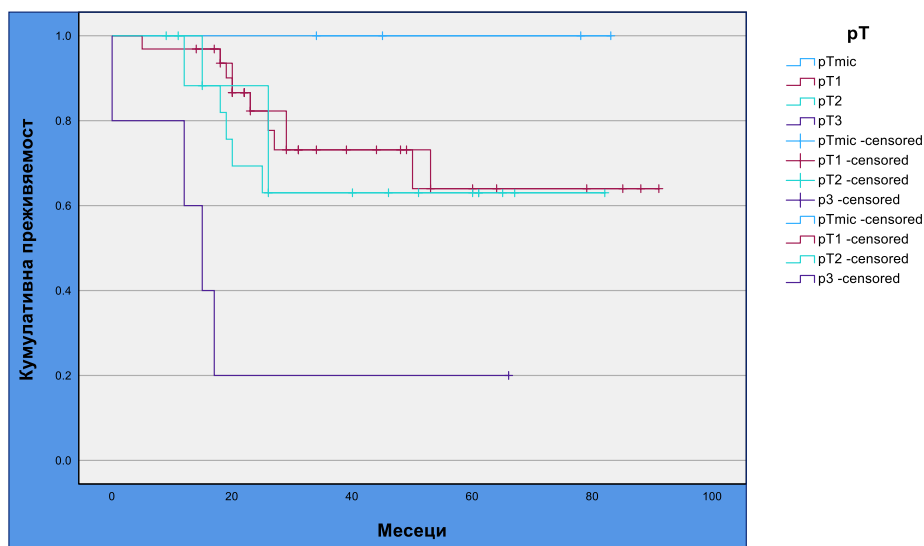
Таблица 63. Обща преживяемост в зависимост от pT-категорията (Метод на Каплан-Майер)

| рТ-Категория | Общ Брой Пациенти | Живи Брой (%)     | Средна Обща Преживяемост (месеци) | 95% CI              |
|--------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------|---------------------|
| рТ0          | 4                 | 4 (100.0%)        | Неприложимо                       | Неприложимо         |
| рТ1          | 32                | 24 (75.0%)        | 64.0                              | [54.3; 73.7]        |
| рТ2          | 19                | 13 (68.4%)        | 53.0                              | [42.7; 63.3]        |
| рТ3          | 5                 | 1 (20.0%)         | 17.0                              | [8.6; 25.4]         |
| <b>Общо</b>  | <b>60</b>         | <b>42 (70.0%)</b> | <b>58.7</b>                       | <b>[50.4; 67.0]</b> |

Лог-ранк тестът (Mantel-Cox) установява  $\chi^2 = 16.092$  и  $p=0.001$ , което показва, че разликата в преживяемостта между различните рТ-категории е статистически значима.

Резултатите показват значими различия в общата преживяемост между пациентите в различните рТ-категории. Пациентите с по-нисък рТ стадий (рТ1 и рТ2) демонстрират по-добра преживяемост в сравнение с тези в по-висок рТ стадий (рТ3).

Интересно е да се отбележи, че кумулативната преживяемост на пациентите с рТ1 и рТ2 тумори е сравнително близка. Процентът на преживяемост в двете групи също е близък — 75.0% за рТ1 и 68.4% за рТ2.



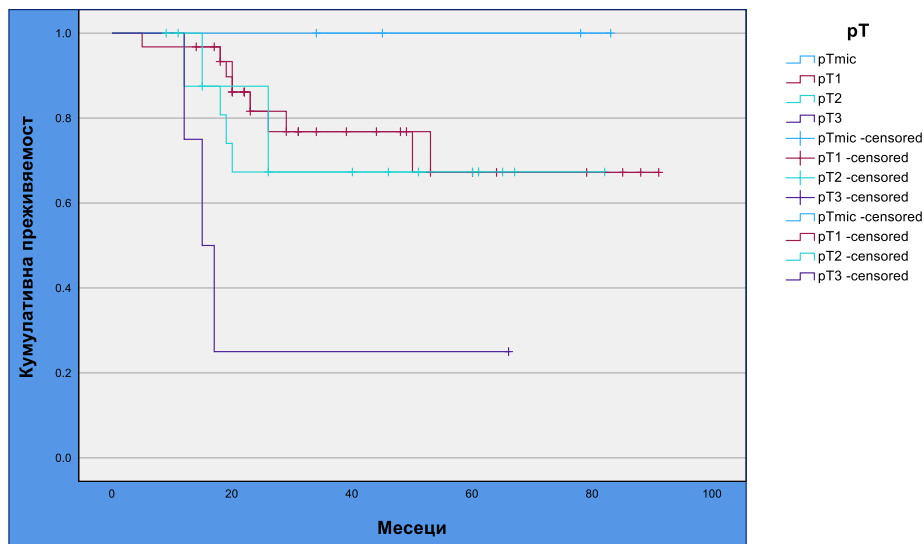
Фигура 96. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според рТ стадия

Анализът на **специфичната преживяемост** в зависимост от pT категорията установява следното:

Таблица 64. Специфичната преживяемост в зависимост от pT категорията

| <b>pT-Категория</b> | <b>Общ Брой Пациенти</b> | <b>Живи Брой (%)</b> | <b>Средна Специфична Преживяемост (месеци)</b> | <b>95% CI</b>       |
|---------------------|--------------------------|----------------------|--|---------------------|
| pT0                 | 4                        | 4 (100.0%)           | Неприложимо                                    | Неприложимо         |
| pT1                 | 31                       | 24 (77.4%)           | 61.0   | [50.5; 71.6]        |
| pT2                 | 18                       | 13 (72.2%)           | 53.5   | [41.7; 65.4]        |
| pT3                 | 4                        | 1 (25.0%)            | 17.0   | [8.5; 25.5]         |
| <b>Общо</b>         | <b>57</b>                | <b>42 (73.7%)</b>    | <b>57.3</b>                                    | <b>[48.7; 65.8]</b> |

Лог-ранк тестът (Mantel-Cox) установява  $\chi^2 = 10.564$  и  $p=0.014$ , което показва, че разликата в специфичната преживяемост между различните pT-категории е статистически значима.



Фигура 97. Kaplan-Meier крива на специфичната преживяемост според pT стадия

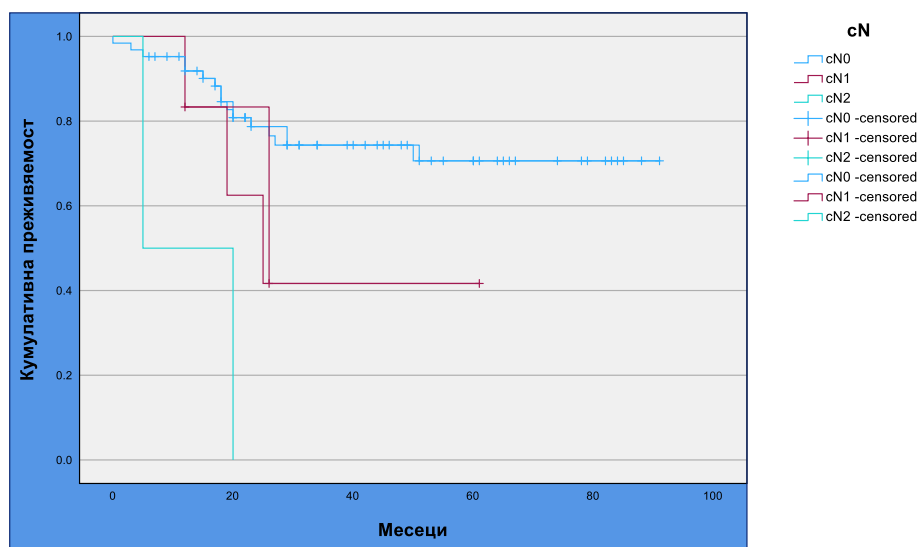
**Значение на клиничният нодален статус (cN) за общата и специфична преживяемост**

Резултатите от анализа показват значими различия в **общата преживяемост** между пациентите в различните cN-категории. Разликите между групите са статистически значими.

Таблица 65. *Обща преживяемост в зависимост от cN категорията*

| cN-Категория | Общ Брой Пациенти | Живи Брой (%)     | Средна Обща Преживяемост (месеци) | 95% CI              | Log-rank                     |
|--------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------|---------------------|------------------------------|
| cN0          | 63                | 48 (76.2%)        | 70.3                              | [61.7; 79.0]        | $\chi^2 = 11.283$<br>p=0.004 |
| cN1          | 6                 | 3 (50.0%)         | 36.6                              | [18.3; 54.9]        |                              |
| cN2          | 2                 | 0 (0.0%)          | 12.5                              | [0.0; 27.2]         |                              |
| <b>Общо</b>  | <b>71</b>         | <b>51 (71.8%)</b> | <b>66.6</b>                       | <b>[57.7; 75.4]</b> |                              |

Резултатите показват, че разликата в общата преживяемост между различните cN категории е статистически значима.



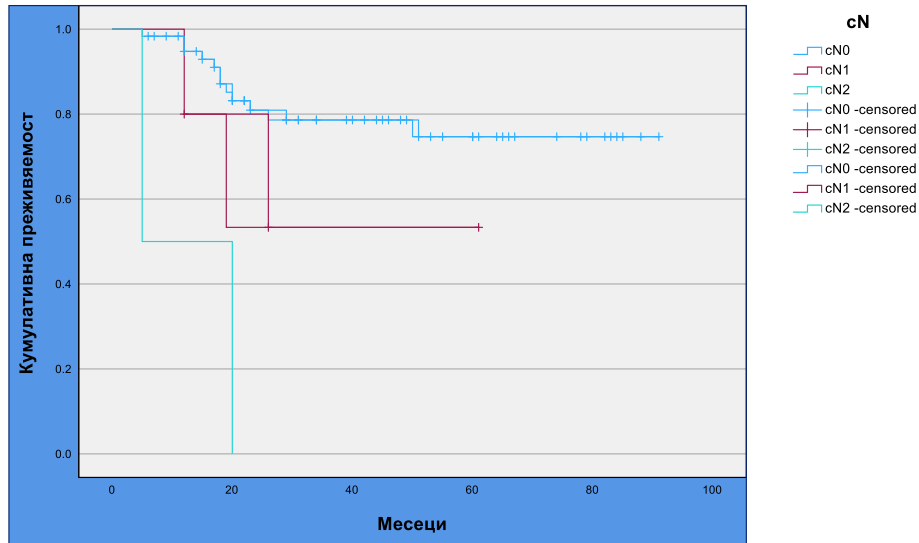
Фигура 98. *Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според cN категорията*

Анализа на **специфичната преживяемост** показва значими различия между пациентите в различните cN-категории.

Таблица 66. Специфичната преживяемост в зависимост от cN категорията (Метод на Каплан-Майер)

| cN-Категория | Общ Брой Пациенти | Н на Събития | Цензурирани (%) | Средна Специфична Преживяемост (месеци) | 95% CI                | Log-rank                     |
|--------------|-------------------|--------------|-----------------|---|-----------------------|------------------------------|
| cN0          | 60                | 12           | 80.0%           | 73.6                                    | [64.98; 82.27]        | $\chi^2 = 12.929$<br>p=0.002 |
| cN1          | 5                 | 2            | 60.0%           | 40.0                                    | [18.28; 61.72]        |                              |
| cN2          | 2                 | 2            | 0.0%            | 12.5                                    | [0.00; 27.20]         |                              |
| <b>Общо</b>  | <b>67</b>         | <b>16</b>    | <b>76.1%</b>    | <b>70.3</b>                             | <b>[61.67; 79.01]</b> |                              |

Резултатите показват, че разликата в специфичната преживяемост между различните cN-категории е статистически значима.



Фигура 99. Kaplan-Meier крива на специфичната преживяемост според cN категорията

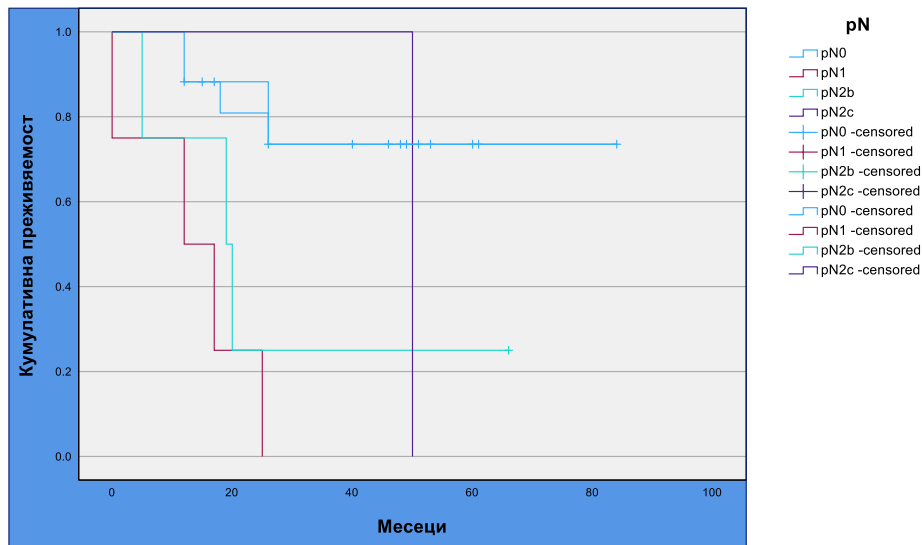
**Значение на нодалната pN категория за общата преживяемост**

Анализът на общата преживяемост при пациентите в различните pN категории показва значими различия в преживяемостта между различните категории.

Таблица 67. Обща наблюдавана преживяемост в зависимост от pN категорията

| pN-Категория | Общ Брой Пациенти | Н на Събития | Цензурирани (%) | Средна Обща Преживяемост (месеци) | 95% CI              | Log-rank                     |
|--------------|-------------------|--------------|-----------------|-----------------------------------|---------------------|------------------------------|
| pN0          | 17                | 4            | 76.5%           | 66.4                              | [51.5; 81.3]        | $\chi^2 = 13.228$<br>p=0.004 |
| pN1          | 4                 | 4            | 0.0%            | 13.5                              | [3.2; 23.8]         |                              |
| pN2b         | 4                 | 3            | 25.0%           | 27.5                              | [5.0; 50.0]         |                              |
| pN2c         | 1                 | 1            | 0.0%            | 50.0                              | [50.0; 50.0]        |                              |
| <b>Общо</b>  | <b>26</b>         | <b>12</b>    | <b>53.8%</b>    | <b>49.9</b>                       | <b>[36.1; 63.7]</b> |                              |

Резултатите показват, че разликата в общата преживяемост между различните pN-категории е статистически значима.



Фигура 100. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според pN категорията

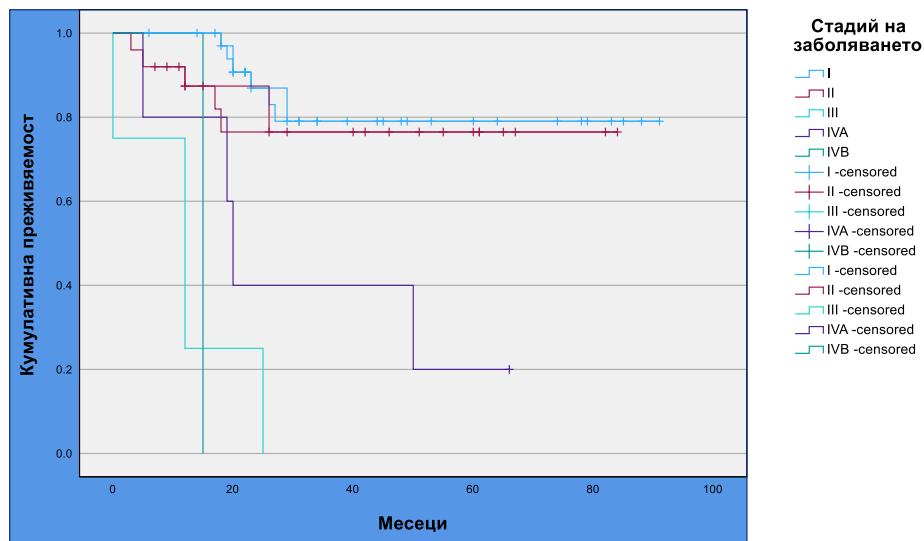
**Значение на стадия на заболяването за общата и специфична преживяемост**

Анализът по Каплан-Майер показва, че разликата в общата преживяемост между различните стадии на заболяването е статистически значима.

Таблица 68. Обща преживяемост в зависимост от стадия на заболяването

| Стадий на Заболяването | Общ Брой Пациенти | Н на Събития | Цензурирани (%) | Средна Обща Преживяемост (месеци) | 95% CI       | Log-rank                         |
|------------------------|-------------------|--------------|-----------------|-----------------------------------|--------------|----------------------------------|
| I                      | 36                | 6            | 83.3%           | 76.6                              | [66.3; 87.0] | $\chi^2 = 37.998$<br>$p < 0.001$ |
| II                     | 25                | 5            | 80.0%           | 67.0                              | [53.9; 80.2] |                                  |
| III                    | 4                 | 4            | 0.0%            | 12.3                              | [2.2; 22.3]  |                                  |

|      |    |    |       |      |                 |  |
|------|----|----|-------|------|-----------------|--|
| IVA  | 5  | 4  | 20.0% | 32.0 | [12.3;<br>51.7] |  |
| IVB  | 1  | 1  | 0.0%  | 15.0 | [15.0;<br>15.0] |  |
| Общо | 71 | 20 | 71.8% | 66.6 | [57.7;<br>75.4] |  |



Фигура 101. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според стадия на заболяването

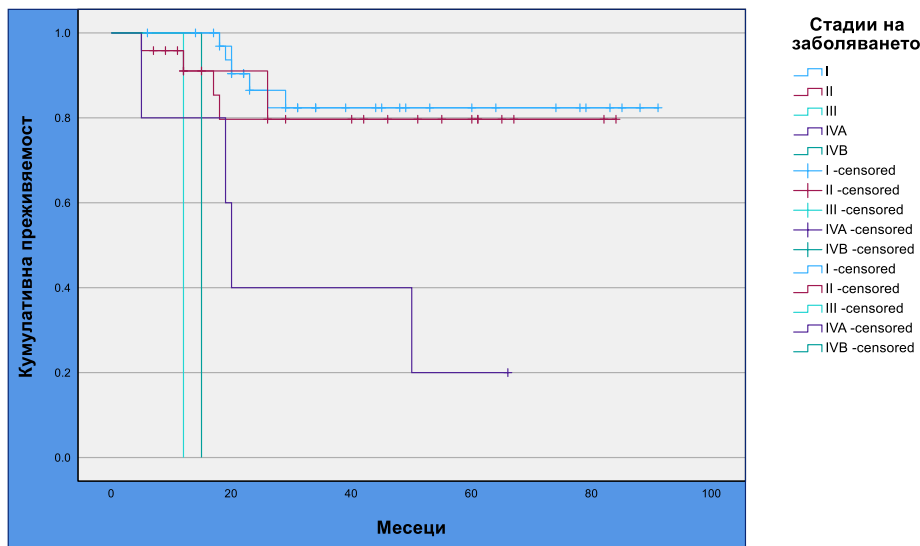
Анализа на специфичната преживяемост установява статистически значима разлика между групите.

Таблица 69. Специфична преживяемост според стадия на заболяването

| Стадий на Заболяването | Общ Брой Пациенти | Н на Събития | Цензурирани (%) | Средна Специфична Преживяемост (месеци) | 95% CI          | Log-rank           |
|------------------------|-------------------|--------------|-----------------|---|-----------------|--------------------|
| I                      | 35                | 5            | 85.7%           | 78.8                                    | [68.9;<br>88.6] | $\chi^2 = 41.172;$ |

|             |           |           |              |             |                              |             |
|-------------|-----------|-----------|--------------|-------------|------------------------------|-------------|
| II          | 24        | 4         | 83.3%        | 69.7        | [57.1;<br>82.3]              | p<0.00<br>1 |
| III         | 2         | 2         | 0.0%         | 12.0        | [12.0;<br>12.0]              |             |
| IVA         | 5         | 4         | 20.0%        | 32.0        | [12.3;<br>51.7]              |             |
| IVB         | 1         | 1         | 0.0%         | 15.0        | [15.0;<br>15.0]              |             |
| <b>Общо</b> | <b>67</b> | <b>16</b> | <b>76.1%</b> | <b>70.3</b> | <b>[61.7<br/>;<br/>79.0]</b> |             |

Лог Ранк тестът (Mantel-Cox) показва  $\chi^2 = 41.172$  и ниво на значимост  $p < 0.001$ , което показва, че разликата в специфичната преживяемост между различните стадии на заболяването е статистически значима.



Фигура 102. Карпан-Мејер крива на специфичната преживяемост според стадия на заболяването

Резултатите показват значими различия в общата и специфична преживяемост между пациентите в различните стадии на заболяването. Пациентите с по-ранни стадии (I и II)

---

демонстрират по-добра обща и специфична преживяемост, докато тези в по-напреднали стадии (III, IVA, IVB) имат значително по-ниска обща и специфична преживяемост, като разликите между групите са статистически значими.

### **Причина за смърт**

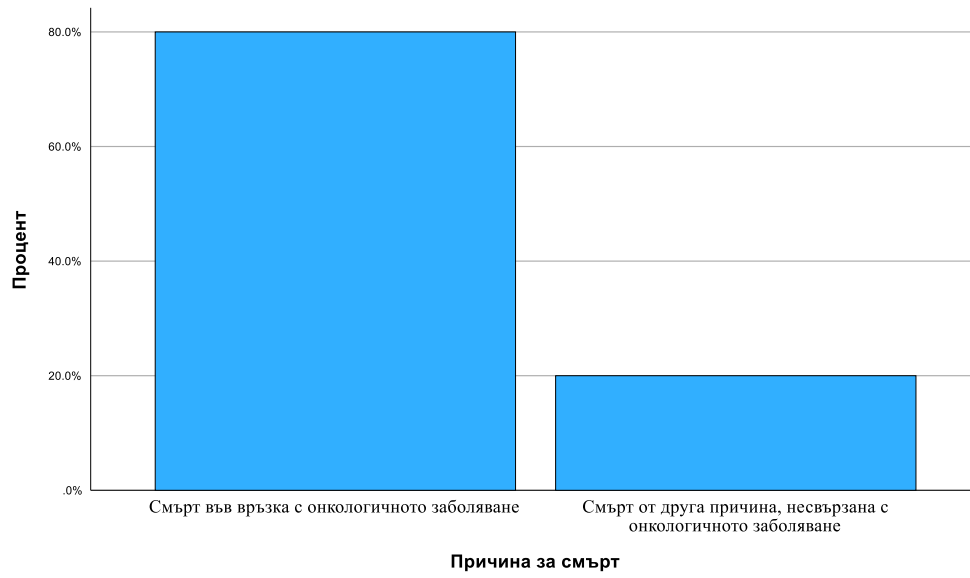
Анализът на честотата на причините за смърт при пациентите с в изследваната кохорта включва 72 случая. Пациентите са разделени в две групи според причината за смъртта, съответно първа група са пациенти починали от причини свързани с онкологичното заболяване, а втората група включва пациентите починали по други причини, които не са във връзка с онкологичното заболяване на езика.

Общо наблюденията са 72. Починалите пациенти са 20 (27,8%), живи са 52 (72.2%).

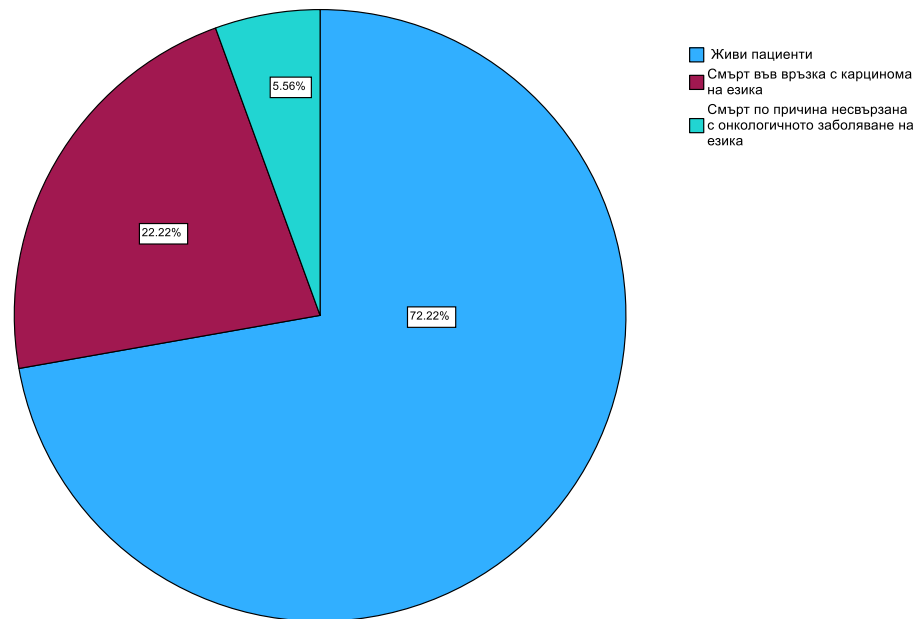
#### **Разпределение на причината за смърт:**

От валидните 20 случая (починали пациенти), при 16 (80%) смъртта е настъпила във връзка с карцинома на езика. Това кореспондира с 22.2% от всички пациенти.

В 4 случая (20%), смъртта е настъпила при причини несвързани с онкологичното заболяване на езика. Това кореспондира с 5.6% от всички пациенти.



Фигура 103. Процентно разпределение на причините за смърт



Фигура 104. Процентно разпределение на причината за смърт сред всички пациенти

### **III.3.4. Резултати по четвърта задача:**

Да изследваме прогностичното значение на променливите:

- Време от диагноза до операция, време до излизане на хистологичен резултат от биопсия и време от биопсия до операция
- Вида на лечение
- Прогностично значение на хистологичния вид, степен на диференциация, размер, туморна дебелина, дълбочина на инвазия, периневрална и лимфо-васкуларна инвазия, модел на инвазия, статус на резекционните линии и лимфоцитарна реакция при ранен карцином на езика
- Прогностичното значение на броя на метастазите и наличието на екстранодалната инвазия при РКЕ.
- Прогностично значение на общия брой екстирпирани ЛВ при ШЛД при ранен карцином на езика
- Да оценим прогностичната стойност на TNM 8 и TNM 7 при ранен карцином на езика
- Да оценим прогностичната стойност на предложената от Brandwein-Gansler et al. (50) система за оценка на риска

#### **Прогностично значение на времето от хистологичен резултат до операция за общата преживяемост**

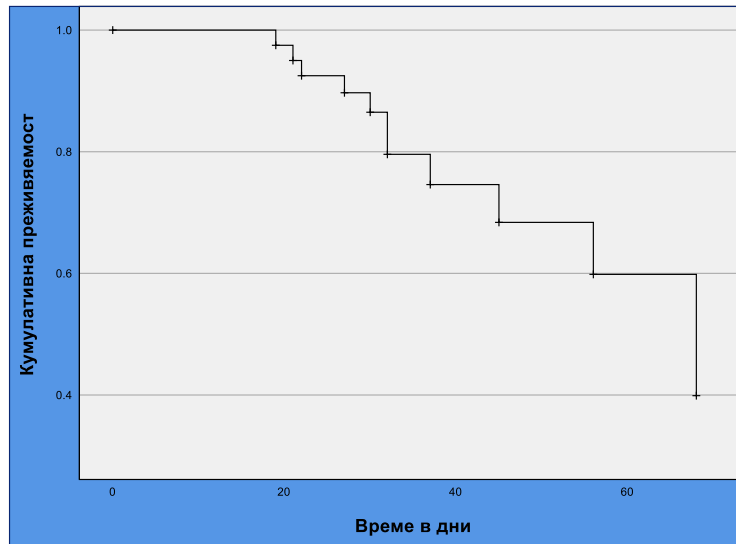
За да оценим ролята на времето изминало от излизане на хистологичен резултат, т.е. времето от поставяне на хистологична диагноза до операция, проведохме Cox регресионен анализ.

Анализът е проведен върху 72 случая, от които 40 (55.6%) са включени в анализа. От тях, 11 случая (15.3%) са класифицирани като "събитие" (смърт), а 29 случая (40.3%) са цензурирани. Общият брой на случаите с липсващи данни е 30 (41.7%).

Таблица 70. Сох регресионен анализ на влиянието на времето от хистологичен резултат до операция, върху общата преживяемост

| Време<br>(в дни) | Кумулативен<br>риск | Преживяемост | Стандартна<br>грешна |
|------------------|---------------------|--------------|----------------------|
|                  |                     | 19           | .025                 |
| 21               | .051                | .950         | .034                 |
| 22               | .078                | .925         | .041                 |
| 27               | .109                | .897         | .048                 |
| 30               | .145                | .865         | .056                 |
| 32               | .228                | .796         | .068                 |
| 37               | .293                | .746         | .079                 |
| 45               | .380                | .684         | .092                 |
| 56               | .514                | .598         | .110                 |
| 68               | .919                | .399         | .152                 |

Получените стойности на кумулативен риск и степента на преживяемост при различни времена показват, че с увеличаването на времето, кумулативният риск нараства, а степента на преживяемост намалява.



Фигура 105. Cox регресионен анализ на влиянието на времето от хистологичен резултат до операция, върху общата преживяемост

**Прогностично значение на времето за излизане на патохистологичен резултат за общата преживяемост**

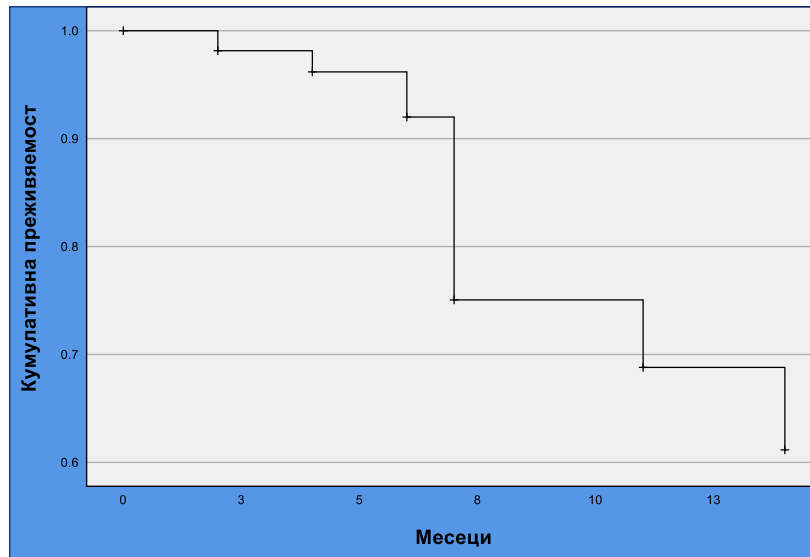
За да оценим ролята на времето, изминало от биопсия до излизане на патохистологичен резултат върху общата преживяемост, проведохме Cox регресионен анализ.

Анализът е проведен върху 72 случая, от които 54 (75.0%) са включени в анализа. От тях, 13 случая (18.1%) са класифицирани като "събитие" (смърт), а 41 случая (56.9%) са цензурирани. Общият брой на случаите с липсващи данни е 18 (25.0%).

Таблица 71. Cox регресионен анализ на влиянието на времето от биопсия до излизане на патохистологичен резултат, върху общата преживяемост

| Време<br>(в дни) | Кумулативен<br>риск | Преживяемост | Стандартна<br>грешна |
|------------------|---------------------|--------------|----------------------|
|                  |                     |              |                      |
| 2                | .019                | .981         | .018                 |
| 4                | .039                | .962         | .026                 |

|    |      |      |      |
|----|------|------|------|
| 6  | .083 | .920 | .038 |
| 7  | .287 | .751 | .061 |
| 11 | .374 | .688 | .080 |
| 14 | .492 | .612 | .098 |



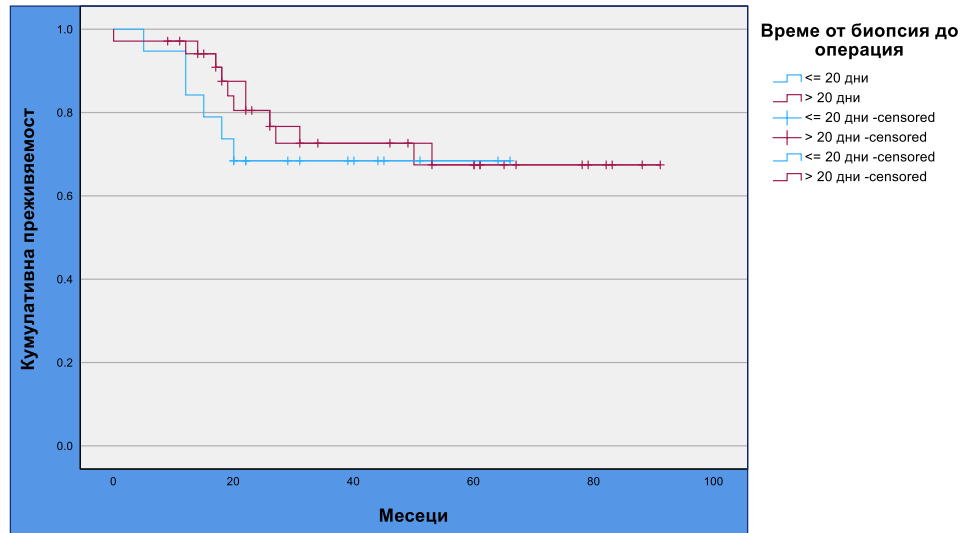
Фигура 106. Cox регресионен анализ на влиянието на времето от биопсия до излизане на патохистологичен резултат, върху общата преживяемост

Тези резултати показват, че с увеличаване на периода за излизане на патохистологичния резултат се намалява преживяемостта и се повишава риска от смърт в изследваната кохорта.

**Прогностично значение на времето от биопсия до операция за общата преживяемост**

Анализът на влиянието на времето от биопсия до операция върху общата и специфичната преживяемост показва, че няма статистически значима разлика между групите пациенти, които са претърпели операция в рамките на 20 дни след биопсията (Група 1) и тези, които са претърпели операция след повече от 20 дни (Група 2).

Средната **обща преживяемост** за Група 1 е 49.5 месеца (95% CI: 38.5–60.5), докато за Група 2 е 68.9 месеца (95% CI: 56.8–81.0). Въпреки че Група 2 има по-висока средна обща преживяемост, разликата не е статистически значима ( $\chi^2 = 0.254$ ;  $p = 0.614$ ).



Фигура 107. Обща преживяемост по Kaplan-Meier според времето от биопсия до операция

Средната **специфична преживяемост** за Група 1 е 49.5 месеца (95% CI: 38.5–60.5), а за Група 2 средната специфична преживяемост е по-висока, 73.0 месеца (95% CI: 61.4–84.5). При  $\chi^2 = 0.771$  и ниво на значимост  $p = 0.380$ . Това показва, че разликата в специфичната преживяемост между двете групи не е статистически значима.

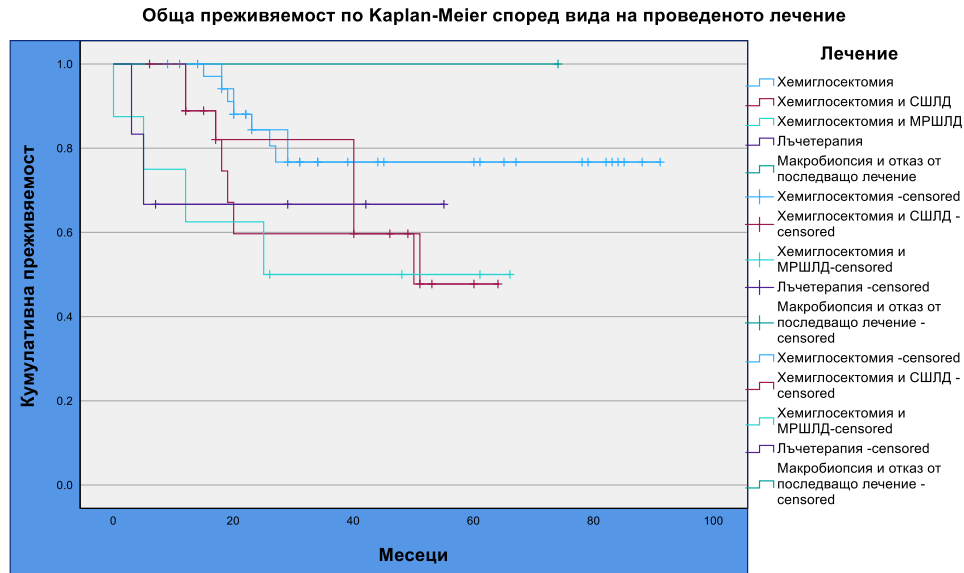
### Прогностично значение на вида на проведеното лечение

Анализът на общата преживяемост според вида на лечението беше проведен по метода на Каплан-Майер, като бяха оценени пациенти, разделени в пет различни групи:

- **Група 1:** Пациенти, подложени на хемиглосектомия;
- **Група 2:** Хемиглосектомия със селективна шийна дисекция (СШЛД);
- **Група 3:** Хемиглосектомия с модифицирана радикална шийна дисекция (МРШЛД);
- **Група 4:** Лъчетерапия;
- **Група 5:** Пациенти, подложени на макробиопсия и отказали от последващо лечение.

Таблица 72. Обща преживяемост в зависимост от вида на проведеното лечение

| Вид на Лечението                | Общ Брой Пациенти | Живи Брой (%)         | Средна Общата Преживяемост (месеци) | 95% CI              | Log Rank Test<br>P                 |
|---------------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------------------------|---------------------|------------------------------------|
| Хемиглосектомия                 | 37                | 30<br>(81.1%)         | 49.5                                | [38.5; 60.5]        | $\chi^2 =$<br>5.841<br><br>p=0.211 |
| Хемиглосектомия и СШЛД          | 19                | 12<br>(63.2%)         | 59.7                                | [50.5; 68.9]        |                                    |
| Хемиглосектомия и МРШЛД         | 8                 | 4<br>(50.0%)          | 50.0                                | [25.0; 75.0]        |                                    |
| Лъчетерапия                     | 6                 | 4<br>(66.7%)          | 66.7                                | [42.0; 91.3]        |                                    |
| Макробиопсия и отказ от лечение | 1                 | 1<br>(100%)           | Неприложимо                         | Неприложимо         |                                    |
| <b>Общо</b>                     | <b>71</b>         | <b>51<br/>(71.8%)</b> | <b>54.3</b>                         | <b>[45.5; 63.0]</b> |                                    |



Фигура 108. Криви на общата преживяемост по Kaplan-Meier според вида на проведеното лечение

При анализа на общата преживяемост, въпреки, че се наблюдават вариации между групите, не се установи статистически значима разлика между тях ( $p = 0.211$ ).

За да оценим **ролята на шийната лимфна дисекция** върху преживяемостта при ранен карцином на езика, разделихме пациентите в 3 групи, съответно с хемиглосектомия, хемиглосектомия и селективна шийна лимфна дисекция и хемиглосектомия и модифицирана радикална шийна лимфна дисекция.

Таблица 73. Обща преживяемост според вида на проведеното лечение, контролирани по рТ категория

| рТ | Лечение                 | Общ брой | Брой събития | Цензурирани |         |
|----|-------------------------|----------|--------------|-------------|---------|
|    |                         |          |              | Брой        | Процент |
| 0  | Хемиглосектомия         | 4        | 0            | 4           | 100.0%  |
|    | Общо                    | 4        | 0            | 4           | 100.0%  |
| 1  | Хемиглосектомия         | 25       | 6            | 19          | 76.0%   |
|    | Хемиглосектомия и СШЛД  | 5        | 1            | 4           | 80.0%   |
|    | Хемиглосектомия и МРШЛД | 2        | 1            | 1           | 50.0%   |

|   |                         |    |    |    |        |
|---|-------------------------|----|----|----|--------|
|   | Общо                    | 32 | 8  | 24 | 75.0%  |
| 2 | Хемиглосектомия         | 6  | 0  | 6  | 100.0% |
|   | Хемиглосектомия и СШЛД  | 9  | 4  | 5  | 55.6%  |
|   | Хемиглосектомия и МРШЛД | 4  | 2  | 2  | 50.0%  |
|   | Общо                    | 19 | 6  | 13 | 68.4%  |
| 3 | Хемиглосектомия         | 1  | 1  | 0  | 0.0%   |
|   | Хемиглосектомия и СШЛД  | 2  | 2  | 0  | 0.0%   |
|   | Хемиглосектомия и МРШЛД | 2  | 1  | 1  | 50.0%  |
|   | Общо                    | 5  | 4  | 1  | 20.0%  |
|   | Общо                    | 60 | 18 | 42 | 70.0%  |

Допълнително за оценка на ролята на следоперативна лъчетерапия пациентите бяха разделени в две основни групи:

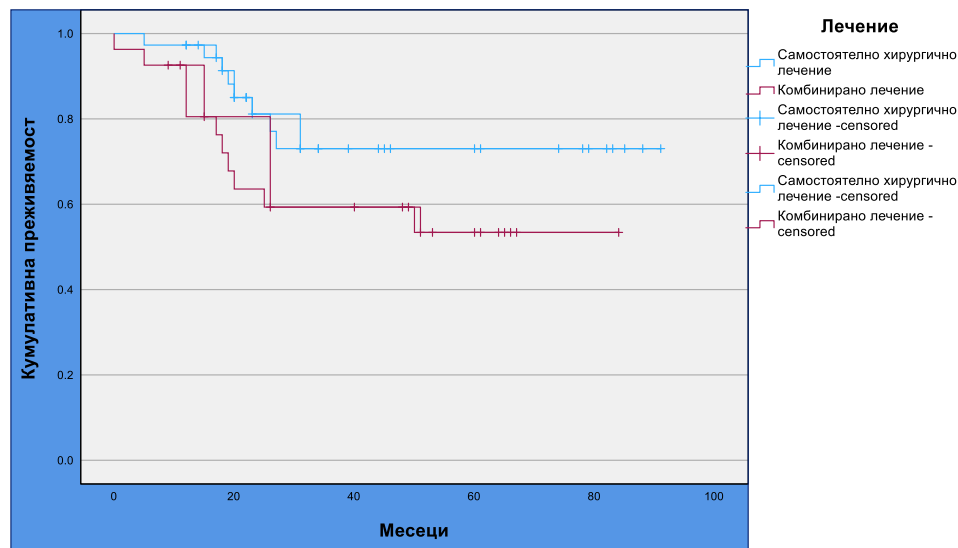
- Пациенти получили самостоятелно хирургично лечение.
- Пациенти, получили комбинирано лечение, включващо хирургично лечение и следоперативна лъчетерапия.

Таблица 74. Обща преживяемост според вида на лечението

| Вид на Лечението         | Общ Брой Пациенти | Живи Брой (%)     | Средна Обща Преживяемост (месеци) | 95% CI              | Log-rank                    |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| Самостоятелно хирургично | 37                | 29 (78.4%)        | 71.8                              | [60.3; 83.4]        | $\chi^2 = 2.715$<br>p=0.099 |
| Комбинирано лечение      | 27                | 16 (59.3%)        | 53.6                              | [40.1; 67.2]        |                             |
| <b>Общо</b>              | <b>64</b>         | <b>45 (70.3%)</b> | <b>65.7</b>                       | <b>[56.4; 75.0]</b> |                             |

Анализът показва, че средната обща преживяемост при пациенти, подложени на самостоятелно хирургично лечение, е 71.8 месеца, като 78.4% от пациентите в тази група са живи към края на периода на проследяване. В същото време, при пациентите, които са получили комбинирано лечение, средната обща преживяемост е 53.6 месеца, а 59.3% от тях са живи към края на периода на проследяване.

Лог-ранк тестът (Mantel-Cox) показва  $\chi^2 = 2.715$  и  $p=0.099$ , което означава, че разликата в преживяемостта между двете групи не е статистически значима.



Фигура 109. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според вида на проведеното лечение

### Прогностично значение на хистологичния субтип на тумора за общата преживяемост

Пациентите бяха разделени в пет групи според хистологичния субтип на тумора:

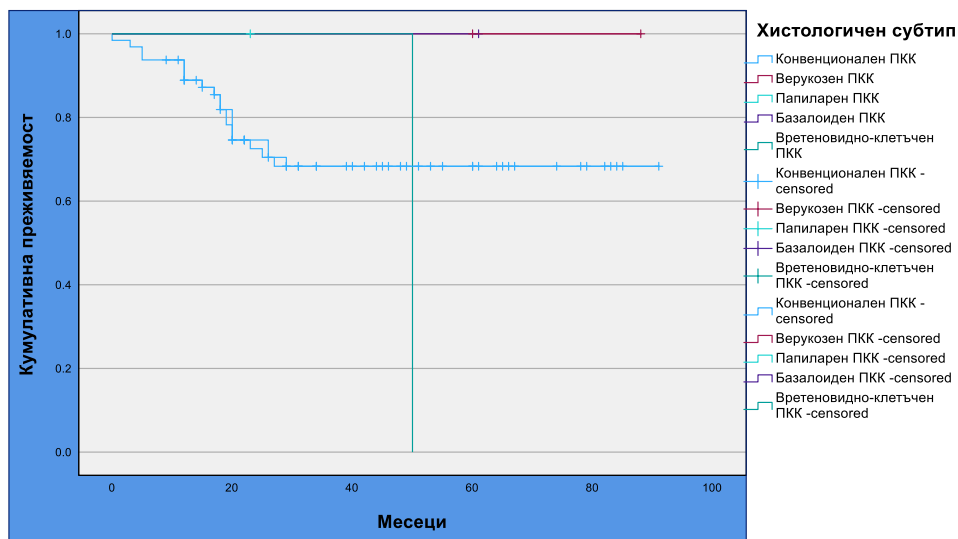
- Конвенционален ПКК (плоскоклетъчен карцином):
- Вретеновидно-клетъчен ПКК:
- Базалоиден ПКК:
- Папиларен ПКК:
- Верукозен ПКК:

Общо наблюдаваните случаи с налична информация за хистологичния субтип са 69. В 19 от тях е настъпило събитие – смърт. Живи (цензурирани) са 50 случая или 72.5% от всички случаи

Разпределение на Пациентите по Хистологичен Субтип:

- Конвенционален ПКК: 64 пациенти, 18 събития, 71.9% цензурирани.
- Вретеновидно-клетъчен ПКК: 2 пациенти, 0 събития, 100% цензурирани.
- Базалоиден ПКК: 1 пациент, 0 събития, 100% цензурирани.
- Папиларен ПКК: 1 пациент, 0 събития, 100% цензурирани.
- Верукозен ПКК: 1 пациент, 1 събитие, 0% цензурирани.

Резултатите от Лог Ранк тестът (Mantel-Cox) установяват  $\chi^2 = 2.496$  и  $p = 0.645$



Фигура 110. Kaplan-Meier криви на общата преживяемост според хистологични субтип на тумора

Анализът не показва статистически значима разлика между групите ( $p = 0.645$ ). По-голямата част от случаите са свързани с конвенционален плоскоклетъчен карцином (ПКК), докато другите хистологични субтипове са представени с много малък брой случаи, което затруднява статистическия анализ и прави изводите ограничени.

**Прогностично значение на степента на диференциация на тумора за общата и специфичната преживяемост**

Анализът на общата с специфична преживяемост в зависимост от степента на диференциация на тумора е проведен по метода на Каплан-Майер.

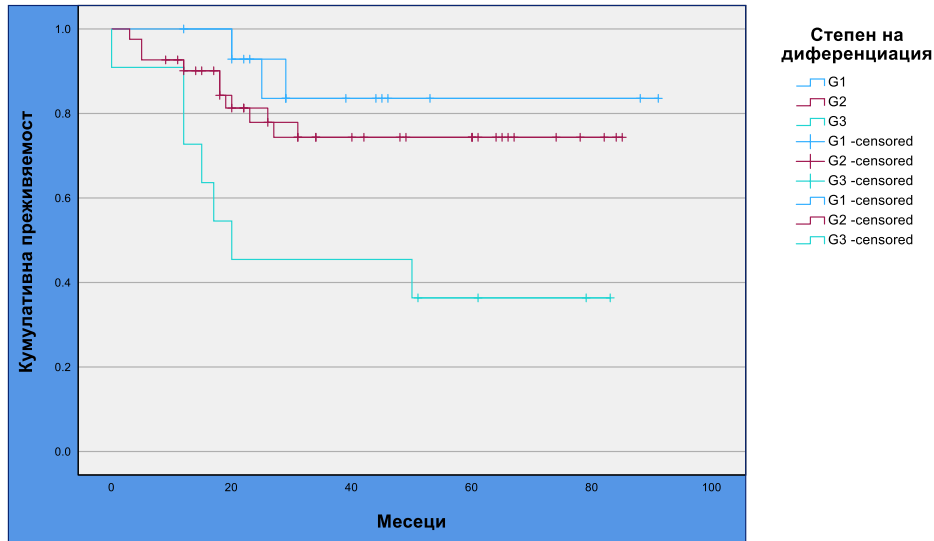
Резултати за **общата преживяемост** на пациентите:

Общо наблюдаваните случаи с информация за степента на диференциация на тумора са 67.

Случаите на смърт (събитие) са 18. Живи в края на проследяването (цензурирани) са 49 случая (73.1%), със средна преживяемост от 67.7 месеца.

*Таблица 75. Обща преживяемост според степента на диференциация на тумора*

| Степен на Диференциация | Общ Брой Пациенти | Н на Събития | Цензурирани (%) | Средна Преживяемост (месеци) | 95% CI              | Log rank                   |
|-------------------------|-------------------|--------------|-----------------|------------------------------|---------------------|----------------------------|
| G1                      | 15                | 2            | 86.7%           | 79.8                         | [65.5; 94.1]        | $\chi^2 = 9.09$<br>p= 0.01 |
| G2                      | 41                | 9            | 78.0%           | 67.2                         | [57.0; 77.3]        |                            |
| G3                      | 11                | 7            | 36.4%           | 41.6                         | [22.0; 61.3]        |                            |
| <b>Общо</b>             | <b>67</b>         | <b>18</b>    | <b>73.1%</b>    | <b>67.7</b>                  | <b>[57.8; 77.6]</b> |                            |

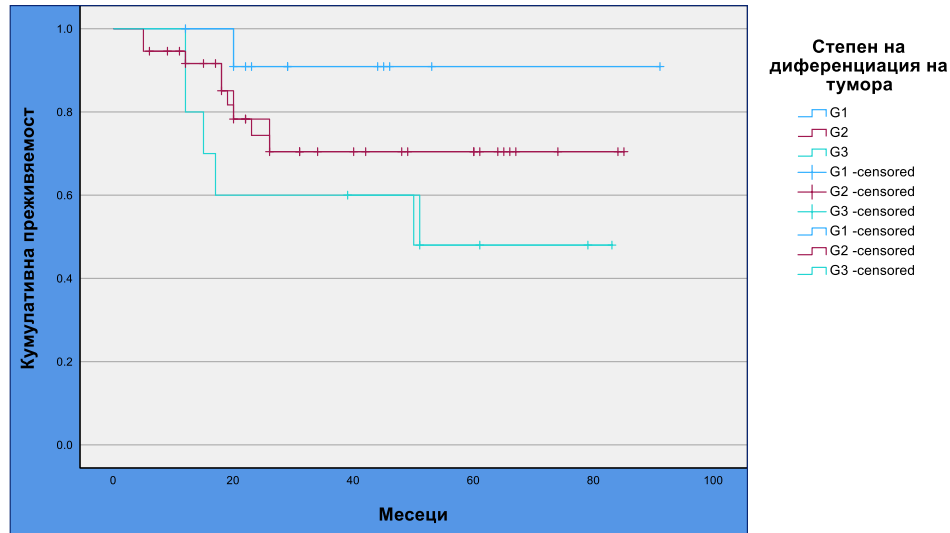


Фигура 111. Kaplan-Meier криви на общата преживяемост според степента на диференциация на тумора

Резултатите от анализа на **специфичната преживяемост** установяват:

Таблица 76. Специфична преживяемост според степента на диференциация на тумора

| Степен на Диференциация | Общ Брой Пациенти | Н на Събития | Цензурирани (%) | Средна Специфична Преживяемост (месеци) | 95% CI              | Log-rank                    |
|-------------------------|-------------------|--------------|-----------------|---|---------------------|-----------------------------|
| G1                      | 12                | 1            | 91.7%           | 84.5                                    | [72.5; 96.6]        | $\chi^2 = 9.27$<br>p = 0.01 |
| G2                      | 37                | 9            | 75.7%           | 64.9                                    | [53.8; 76.1]        |                             |
| G3                      | 10                | 5            | 50.0%           | 51.4                                    | [31.2; 71.6]        |                             |
| <b>Общо</b>             | <b>59</b>         | <b>15</b>    | <b>74.6%</b>    | <b>69.1</b>                             | <b>[59.7; 78.5]</b> |                             |



Фигура 112. Kaplan-Meier криви на специфичната преживяемост според степента на диференциация на тумора

Пациентите с високо диференцирани тумори (G1) демонстрират най-добра обща и специфична преживяемост, следвани от тези със умерено диференцирани тумори (G2). Най-лоша прогноза имат пациентите с ниско диференцирани тумори (G3).

Резултатите от анализа показват статистически значима разлика в общата и специфичната преживяемост между групите според степента на диференциация на тумора ( $p = 0.01$ ).

### Прогностично значение на хистологично измерения туморен диаметър за общата и специфичната преживяемост

За да се оцени ролята на хистологично измерения туморен диаметър за общата и специфичната преживяемост се проведе Cox регресионен модел. В анализа са включени 61 случая за които е налична информация за диаметъра на тумора, измерен хистологично.

Резултатите от анализа на **общата преживяемост** установяват:

Таблица 77. Cox регресионен анализ на хистологично измерения туморен диаметър и общата преживяемост

|                                       | B    | SE   | Wald  | df | Sig. | Exp(B) |
|---------------------------------------|------|------|-------|----|------|--------|
| Хистологично измерен туморен диаметър | .054 | .027 | 3.993 | 1  | .046 | 1.055  |

Тези резултати показват, че туморният диаметър има статистически значим ефект върху общата преживяемост при пациентите с ранен карцином на езика ( $p = 0.046$ ). По-големият туморен диаметър е свързан с повишен риск от смърт, като всяко увеличение на диаметъра води до увеличение на риска с около 5.5%.

Резултатите от анализа на **специфичната преживяемост** установяват:

Таблица 78. Cox регресионен анализ на хистологично измерения туморен диаметър и специфичната преживяемост

|                                       | B    | SE   | Wald  | df | Sig. | Exp(B) |
|---------------------------------------|------|------|-------|----|------|--------|
| Хистологично измерен туморен диаметър | .051 | .031 | 2.797 | 1  | .094 | 1.053  |

Резултатите от Кокс регресионния модел показват, че туморният диаметър има умерен, но не и статистически значим ефект върху **специфичната преживяемост** при пациентите с ранен карцином на езика ( $p = 0.094$ ). Въпреки че резултатите сочат, че по-големият туморен диаметър може да бъде свързан с по-висок риск от смърт, свързана със заболяването, този ефект не достига статистическа значимост в рамките на настоящото изследване.

### **Прогностично значение на туморната дебелина за общата и специфичната преживяемост**

За да оценим ролята на туморната дебелина за общата и специфичната преживяемост се проведе Cox регресионен модел. В анализа са включени 63 случая за които е налична информация за туморната дебелина.

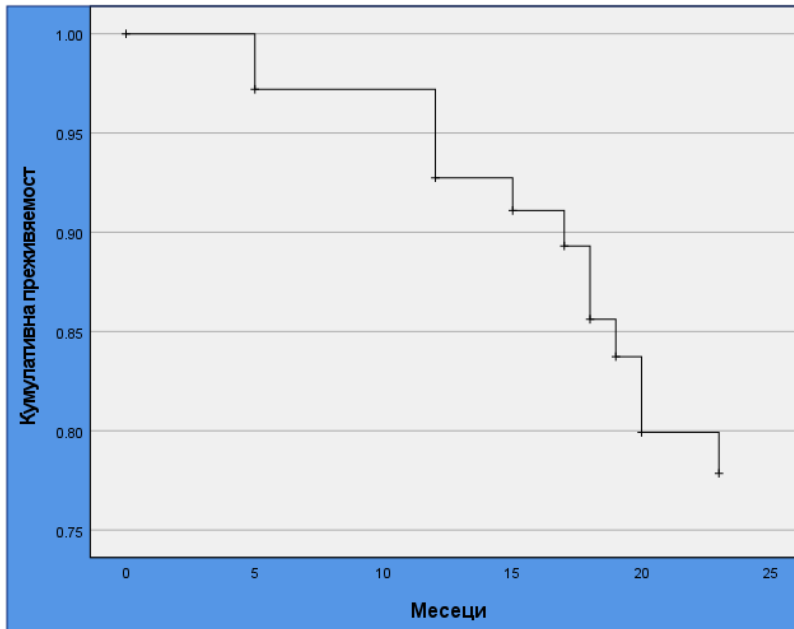
Резултатите от анализа на **общата преживяемост** установяват:

Таблица 79. Cox регресионен анализ на туморната дебелина и общата преживяемост

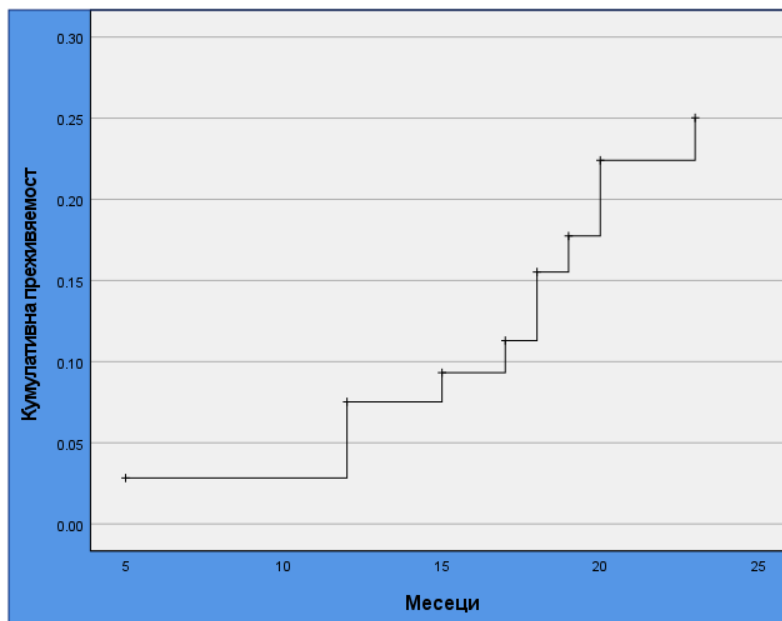
|                  | B    | SE   | Wald  | df | Sig. | Exp(B) |
|------------------|------|------|-------|----|------|--------|
| Туморна дебелина | .141 | .058 | 5.895 | 1  | .015 | 1.152  |

Тези резултати показват, че туморната дебелина има статистически значим ( $p=0.015$ ) ефект върху общата преживяемост при пациентите с ранен карцином на езика. По-голямата

туморна дебелина е свързана с по-висок риск от смърт, като всяко увеличение на дебелината на тумора с 1 мм увеличава риска от смърт с 15.2%.



Фигура 113. Обща преживяемост според туморната дебелина (регресионен модел по Cox)



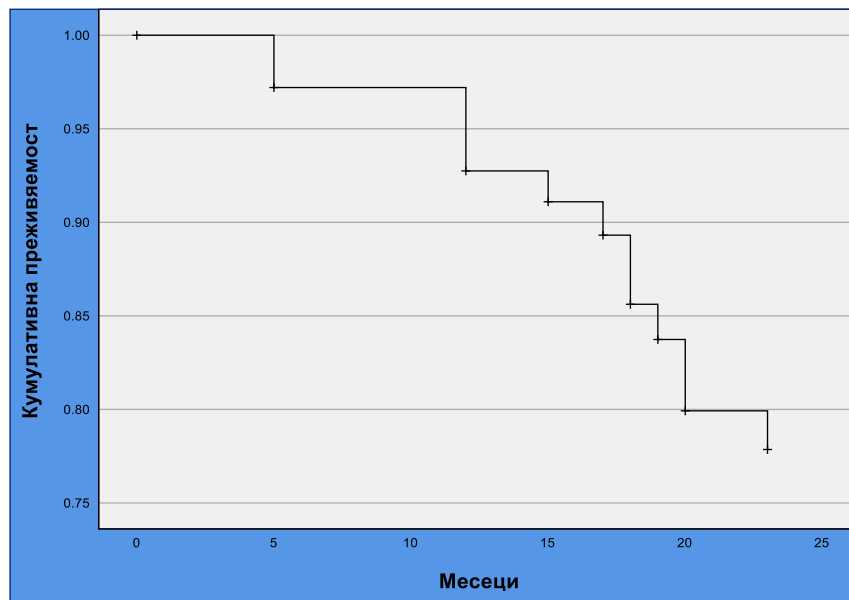
Фигура 114. Функция на риска за смърт според туморната дебелина (регресионен модел по Cox)

Резултатите от анализа на **специфичната преживяемост** установяват:

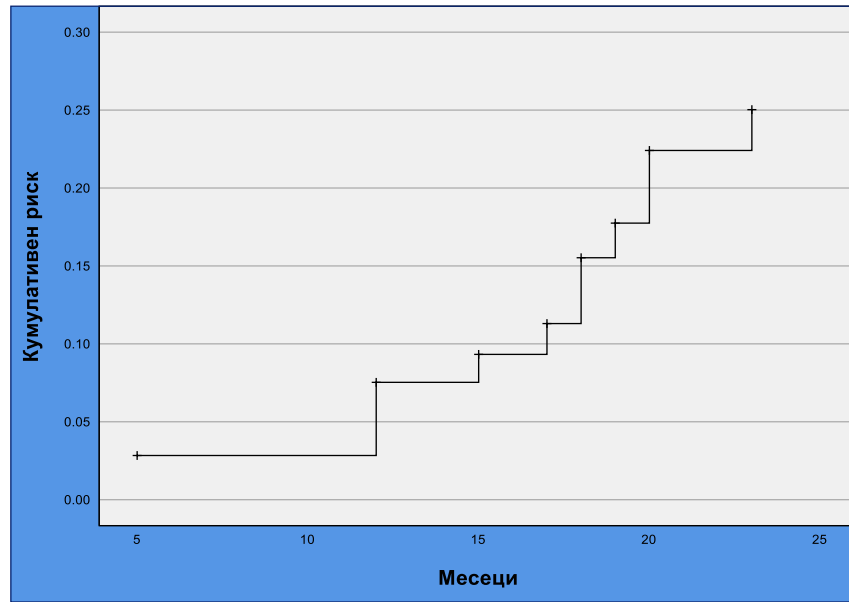
Таблица 80. Cox регресионен анализ на туморната дебелина и специфичната преживяемост

|                  | B    | SE   | Wald  | df | Sig. | Exp(B) |
|------------------|------|------|-------|----|------|--------|
| Туморна дебелина | .153 | .066 | 5.300 | 1  | .021 | 1.165  |

Резултатите показват, че туморната дебелина е статистически значим ( $p=0.021$ ) прогностичен фактор за специфичната преживяемост при пациенти с ранен карцином на езика. Всяко увеличение на туморната дебелина с 1 мм е свързано с увеличение на риска от смърт, свързана със заболяването, с 16.5%.



Фигура 115. Специфична преживяемост според туморната дебелина (Cox регресионен модел)



Фигура 116. Функция на риска за смърт свързана със заболяването според туморната дебелина (регресионен модел по Cox)

**Прогностично значение на дълбочината на инвазия за общата и специфичната преживяемост**

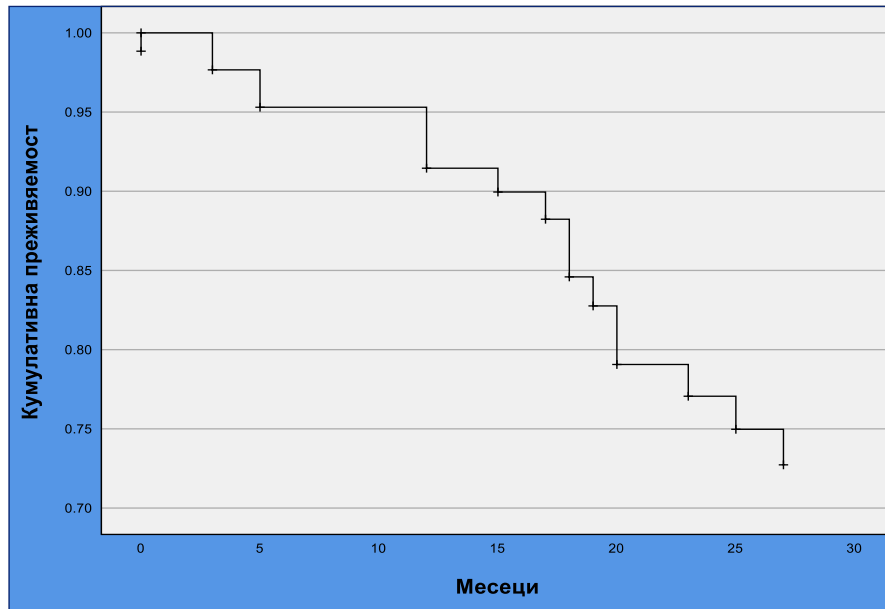
За да оценим ролята на дълбочината на инвазия (ДНИ) върху общата и специфичната преживяемост, беше проведен Cox регресионен модел. В анализа са включени 64 случая, за които е налична информация за ДНИ.

**Резултати от анализа на общата Преживяемост**

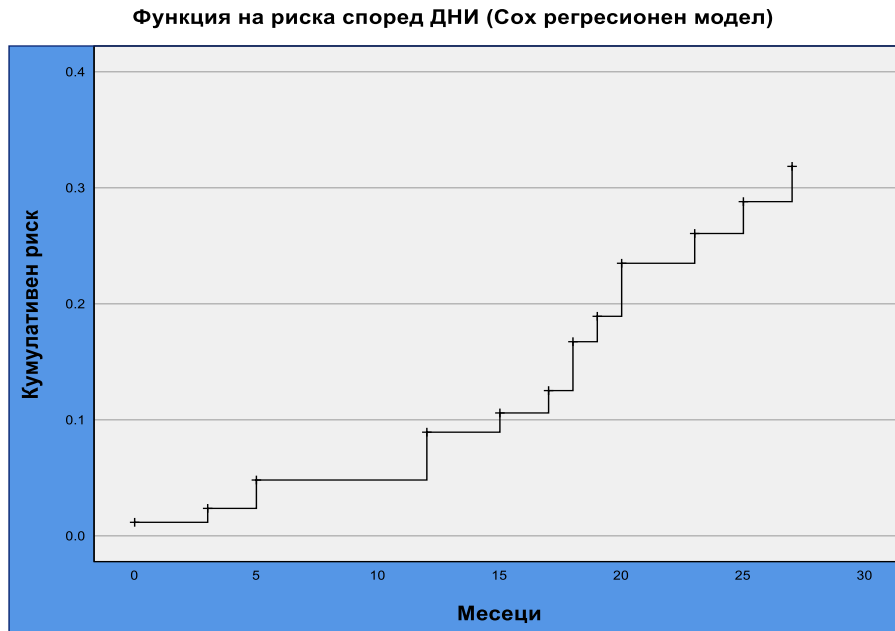
Таблица 81. Cox регресионен анализ на дълбочината на инвазия и общата смъртност

|                      | B    | SE   | Wald   | df | Sig.  | Exp(B) |
|----------------------|------|------|--------|----|-------|--------|
| Дълбочина на инвазия | .197 | .058 | 11.487 | 1  | <.001 | 1.217  |

Тези резултати показват, че ДНИ има статистически значим ефект ( $p < 0.001$ ) върху общата преживяемост при пациентите с ранен карцином на езика. По-голямата дълбочина на инвазия е свързана с по-висок риск от смърт, като всяко увеличение на ДНИ с 1 мм увеличава риска от смърт с 21.7%.



Фигура 117. Обща преживяемост според дълбочината на инвазия (Сох регресионен модел)



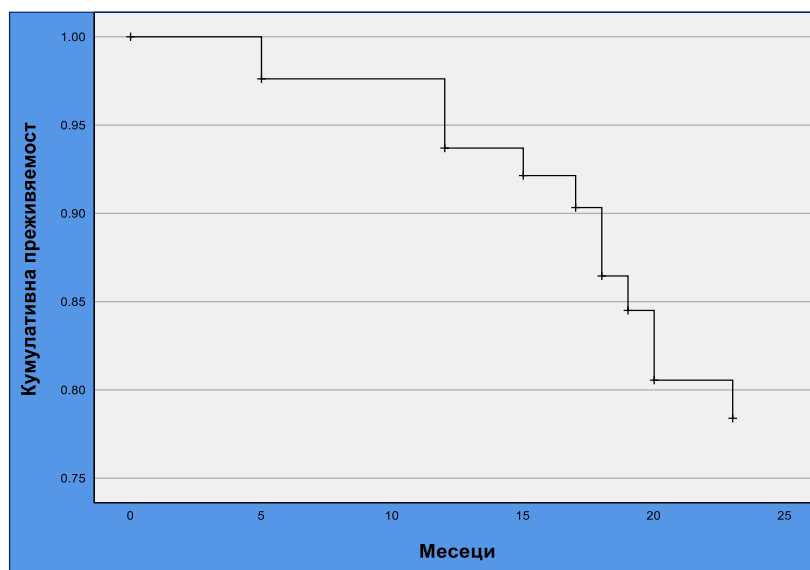
Фигура 118. Функция на риска за смърт според дълбочината на инвазия (Сох регресионен модел)

**Резултатите от анализа на специфичната преживяемост установяват:**

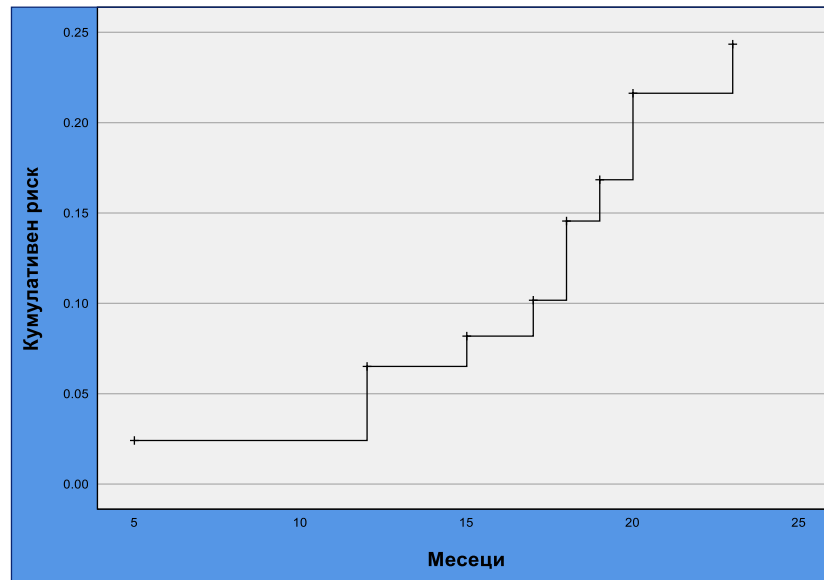
Таблица 82. Cox регресионен анализ на дълбочината на инвазия и специфичната преживяемост

|                      | B    | SE   | Wald  | df | Sig. | Exp(B) |
|----------------------|------|------|-------|----|------|--------|
| Дълбочина на инвазия | .204 | .066 | 9.492 | 1  | .002 | 1.226  |

Резултатите показват, че дълбочината на инвазия е статистически значим ( $p = 0.002$ ) прогностичен фактор за специфичната преживяемост при пациенти с ранен карцином на езика. Всяко увеличение на DOI с 1 мм е свързано с увеличение на риска от смърт, свързана със заболяването, с 22.6%.



Фигура 119. Специфична преживяемост според дълбочината на инвазия (регресионен модел по Cox)



Фигура 120. Функция на риска за специфична за заболяването смърт според дълбочината на инвазия (Cox регресионен анализ)

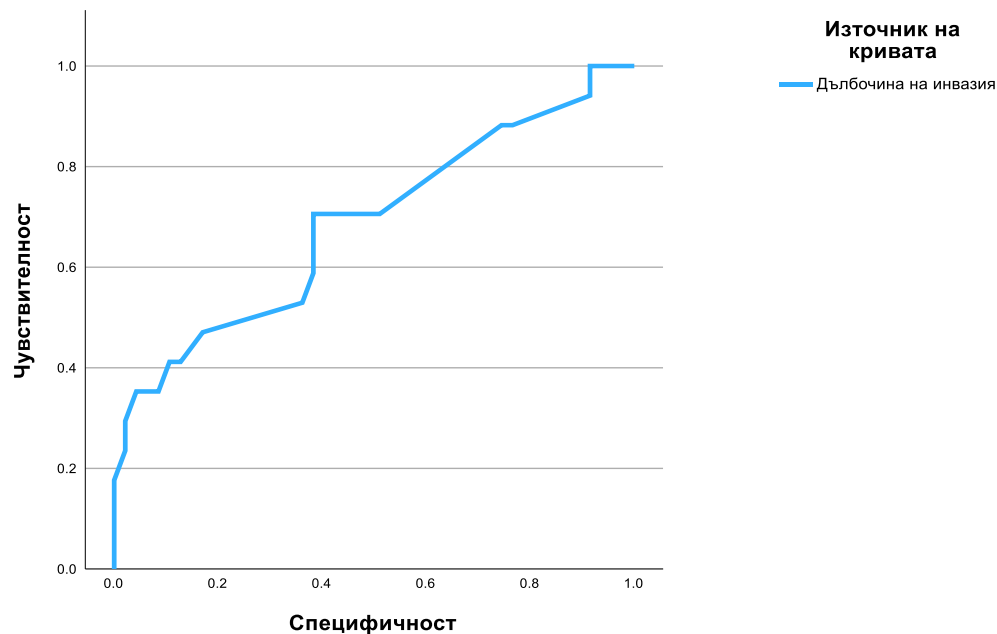
За да се оцени способността на ДНИ да предскаже риска от смърт при пациенти с ранен карцином на езика, както и да се идентифицира **оптималната гранична стойност на ДНИ** се използва ROC анализ и се изчисли точката на максимално съотношение между чувствителност и специфичност.

Таблица 83. ROC анализ на дълбочината на инвазия и риска от смърт

| AUC   | Youden's Index | Cut-off | Чувствителност | Специфичност |
|-------|----------------|---------|----------------|--------------|
| 0.685 | 0.323          | 3.5мм   | 70.6%          | 61.7%        |

Резултатите установяват площ под ROC кривата (AUC) = 0.685, което показва умерена прогностична стойност на ДНИ за общата преживяемост.

**Най-оптимална гранична стойност е 3.5 мм.** При нея се постига най-добър баланс между чувствителността на теста (способността му да идентифицира пациенти, които ще починат) и специфичността (способността му да идентифицира пациенти, които ще оцелеят). Това означава, че пациенти с ДНИ над 3.5 мм са с повишен риск от смърт, и тази стойност може да се разглежда като критичен праг при пациенти с ранен карцином на езика.



Фигура 121. ROC крива на дълбочината на инвазия за риска от смърт

Като допълнителен статистически метод за оценка на влиянието на различните гранични стойности на ДНИ върху общата преживяемост при пациенти с ранен карцином на езика, беше проведен Каплан-Майер анализ. Пациентите бяха разделени в групи според различните прагови стойности на ДНИ: 3.5 мм, 4 мм и 5 мм.

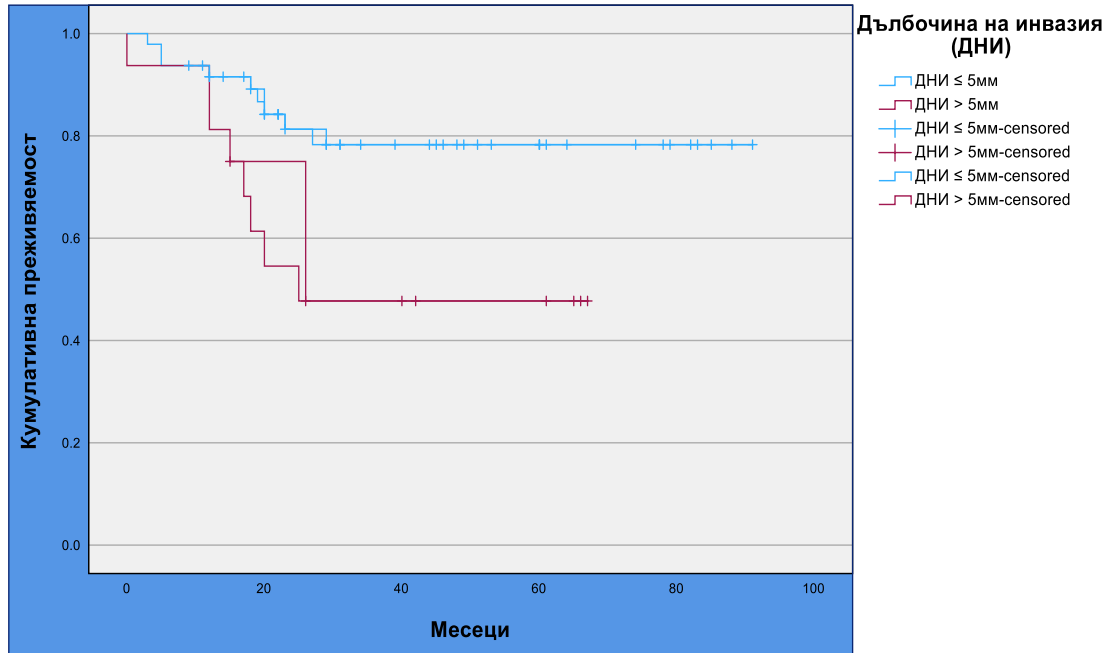
Резултатите от Kaplan-Meier анализа установяват следното:

**При гранична стойност на ДНИ от 5мм:**

**Средна обща преживяемост:**

- ДНИ  $\leq$  5 мм: 74.659 месеца.
- ДНИ  $>$  5 мм: 39.869 месеца.
- Log-rank тест:  $p = 0.016$ .

Тези резултати показват, че пациентите с ДНИ  $>$  5 мм имат значително по-ниска обща преживяемост в сравнение с тези с ДНИ  $\leq$  5 мм.



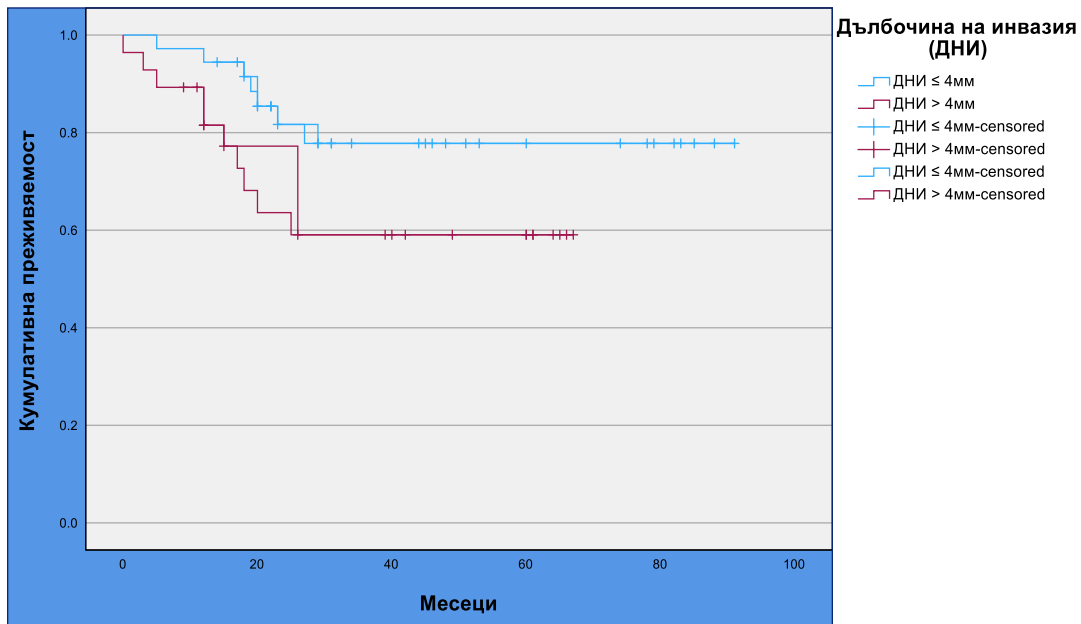
Фигура 122. Kaplan-Meier криви на общата преживяемост при гранична стойност на ДНИ - 5мм

**При гранична стойност на ДНИ от 4мм:**

**Средна обща преживяемост:**

- ДНИ  $\leq$  4 мм: 74.887 месеца.
- ДНИ  $>$  4 мм: 45.065 месеца.
- Log-rank тест:  $p = 0.071$ .

Резултатите показват тенденция към по-ниска преживяемост при пациентите с ДНИ  $>$  4 мм, но разликата не достига статистическа значимост.



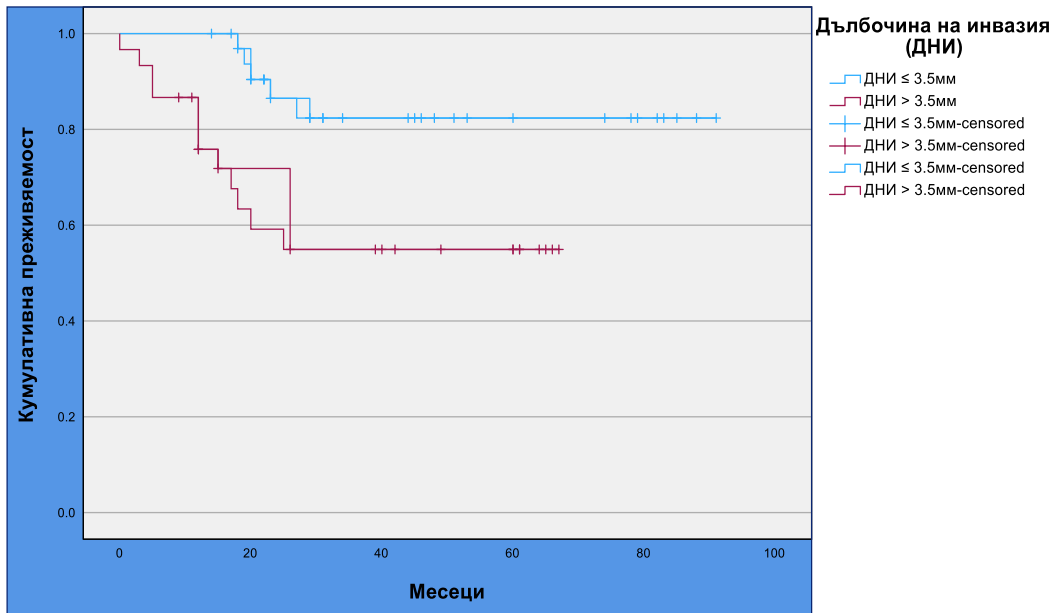
Фигура 123. Kaplan-Meier криви на общата преживяемост при гранична стойност на ДНИ - 4мм

#### При гранична стойност на ДНИ от 3.5мм:

##### Средна обща преживяемост:

- ДНИ  $\leq 5$  мм: 78.792 месеца.
- ДНИ  $> 5$  мм: 42.521 месеца.
- Log-rank тест:  $p = 0.007$ .

Резултатите показват, че пациентите с ДНИ  $> 3.5$  мм имат значително по-ниска обща преживяемост в сравнение с тези с ДНИ  $\leq 3.5$  мм. Тази гранична стойност е най-информативна за прогнозиране на риска за смърт при пациентите с ранен карцином на езика, в изследваната кохорта.



Фигура 124. Kaplan-Meier криви на общата преживяемост при гранична стойност на ДНИ - 3.5мм

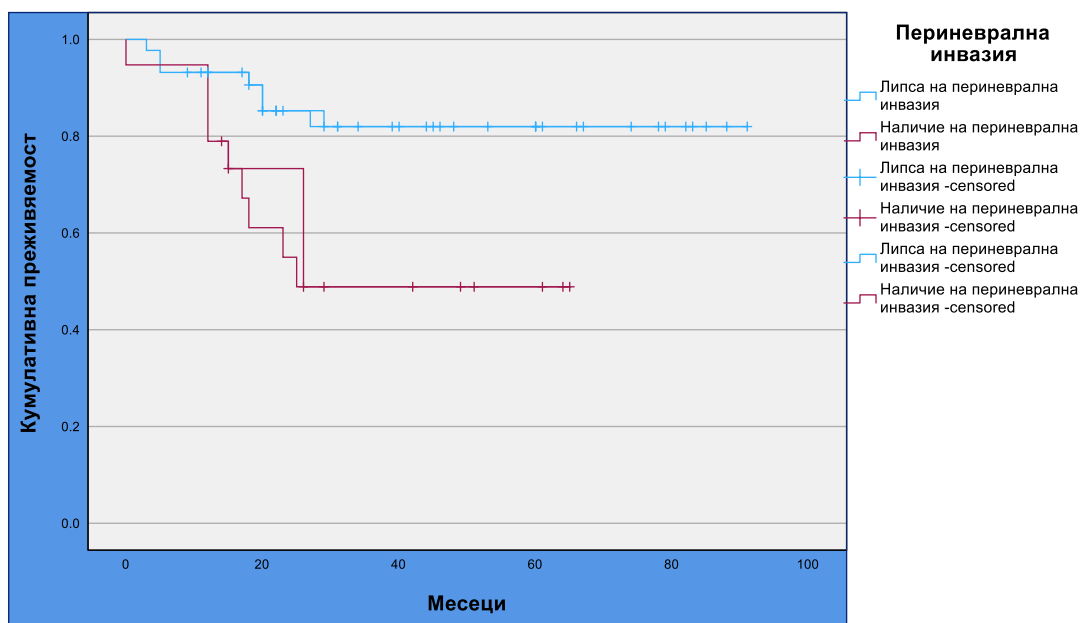
### **Прогностично значение на периневралната инвазия за общата и специфичната преживяемост**

За да оценим влиянието на периневралната инвазия върху общата преживяемост, беше проведен Каплан-Майер анализ. Пациентите бяха разделени в две групи: пациенти с налична периневрална инвазия и пациенти без периневрална инвазия.

При пациентите без периневрална инвазия, наблюдаваме значително по-добра обща преживяемост, като тези пациенти са живели средно около 77.3 месеца след поставянето на диагнозата и 84.1% от тях са живи до края на периода на проследяване. В групата на пациенти с периневрална инвазия се установява средна преживяемост от 39.6 месеца, като средната преживяемост в края на проследявания период е 52.6%. Log-rank тестът потвърждава, че разликата в преживяемостта между двете групи е статистически значима ( $p = 0.008$ ).

Таблица 84. Обща преживяемост според статуса на периневрална инвазия (Kaplan-Meier анализ)

| Периневрална инвазия | Общ брой  | Брой събития | Живи              | Средна преживяемост | 95% CI              | Log-rank                       |
|----------------------|-----------|--------------|-------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|
| Не                   | 44        | 7            | 37 (84.1%)        | 77.3 месеца         | 68.07 – 86.65       | $\chi^2 = 7.13$<br>$p = 0.008$ |
| Да                   | 19        | 9            | 10 (52.6%)        | 39.6 месеца         | 27.70- 51.46        |                                |
| <b>Общо</b>          | <b>63</b> | <b>16</b>    | <b>47 (74.6%)</b> | <b>69.3 месеца</b>  | <b>60.26- 78.41</b> |                                |



Фигура 125. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост според статуса на периневрална инвазия

Анализът на влиянието на периневралната инвазия за специфичната преживяемост установява:

Таблица 85. Специфична преживяемостта според статуса на периневрална инвазия (Kaplan-Meier анализ)

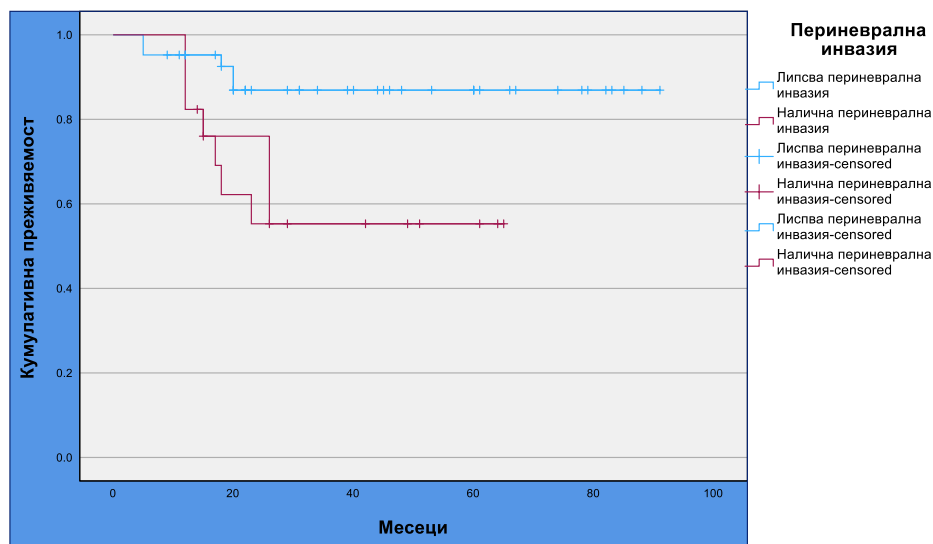
| Периневрална инвазия | Общ брой | Брой събития | Живи       | Средна преживяемост | 95% CI        | Log-rank        |
|----------------------|----------|--------------|------------|---------------------|---------------|-----------------|
| Не                   | 42       | 5            | 37 (88.1%) | 80.9 месеца         | 72.69 – 89.18 | $\chi^2 = 6.64$ |

|      |    |    |            |             |             |          |
|------|----|----|------------|-------------|-------------|----------|
| Да   | 17 | 7  | 10 (58.8%) | 43.0 месеца | 30.75-55.28 | p = 0.01 |
| Общо | 59 | 12 | 47 (79.7%) | 73.9 месеца | 65.30-82.46 |          |

**В групата пациенти без периневрална инвазия:** Средната стойност на специфичната преживяемост е 80.9 месеца.

**В групата пациенти с периневрална инвазия:** Средната стойност на специфичната преживяемост е 43.0 месеца.

Резултатът от Log-rank тестът потвърждава, че има статистически значима разлика в специфичната преживяемост между групите с и без периневрална инвазия.



Фигура 126. Криви на Kaplan-Meier за специфичната преживяемост според статуса на периневрална инвазия

**Прогностично значение на лимфо-васкуларната инвазия за общата и специфична преживяемост**

**Резултати за общата преживяемост:**

Общо 72 пациенти бяха включени в анализа, като за тях 64 има информация за статуса на лимфо-васкуларната инвазия.

Сред тях, 17 пациенти са умрели в хода на проследяването. Останалите 47 пациенти са цензурирани, което означава, че са преживели до края на периода на наблюдение.

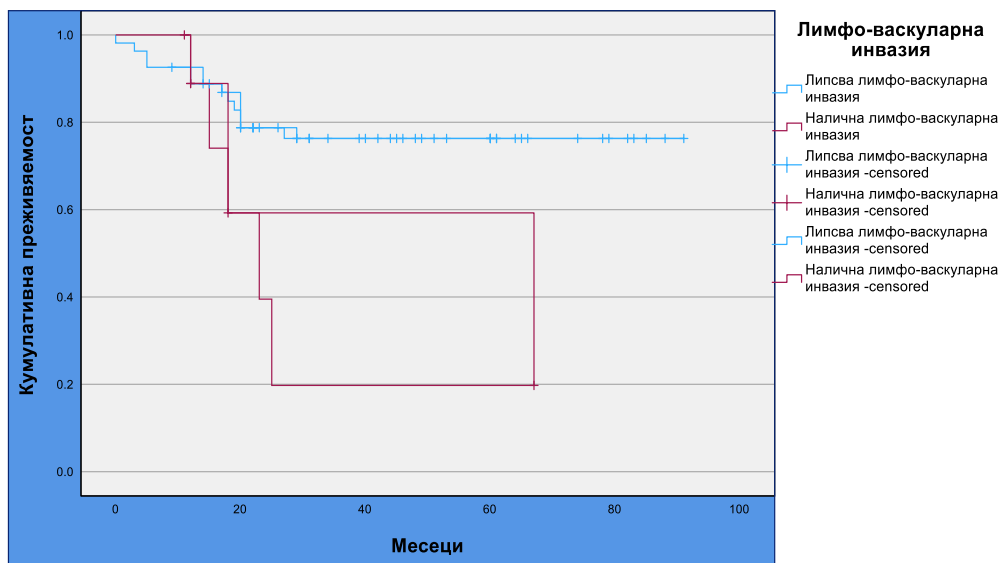
Разпределението по групи е както следва

**Група без лимфо-васкуларна инвазия:** 54 случая, от които 12 (22.2%) са починали, докато 42 (77.8%) са цензурирани.

**Група с лимфо-васкуларна инвазия:** 10 случая, от които 5 (50.0%) са починали и 5 (50.0%) са цензурирани.

Средната обща преживяемост по Kaplan-Meier, при пациенти без лимфо-васкуларна инвазия е 72.7 месеца (стандартна грешка от 4.7 месеца и 95% CI 63.6 - 81.8). При пациенти с лимфо-васкуларна инвазия, средната обща преживяемост е значително по-ниска - 28.938 месеца (стандартна грешка от 8.137 месеца и 95% CI 13.0 - 44.9).

Log-rank тестът потвърждава наличието на статистически значима разлика в преживяемостта между двете групи ( $p=0.015$ ) и  $\chi^2 = 5.9$ .



Фигура 127. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост според статуса на лимфо-васкуларна инвазия

### Резултати за специфичната преживяемост:

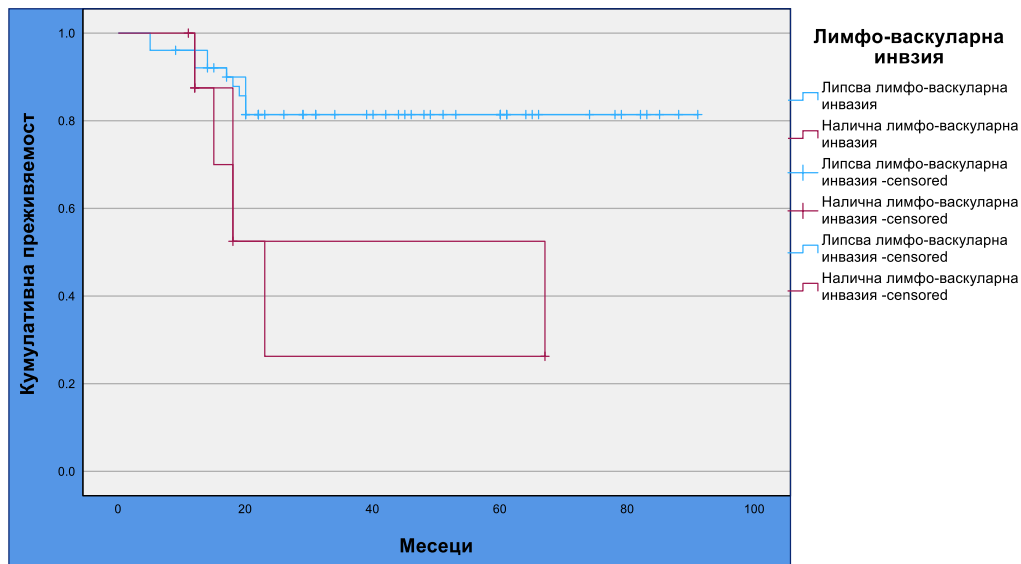
Анализът е проведен върху 72 случая, от които 60 са включени в анализа. От тези 60 случая, 13 (21.7%) са класифицирани като "събитие" (смърт), докато 47 случая (78.3%) са цензурирани, което означава, че пациентите са оцелели до края на периода на наблюдение.

**Група без лимфо-васкуларна инвазия:** 51 случая, от които 9 (17.6%) са починали, докато 42 (82.4%) са цензурирани.

**Група с лимфо-васкуларна инвазия:** 9 случая, от които 4 (44.4%) са починали и 5 (55.6%) са цензурирани.

Средната специфична преживяемост при пациенти без лимфо-васкуларна инвазия е 76.8 месеца (стандартна грешка от 4.294 месеца и 95%CI 68.4 - 85.2). При пациенти с лимфо-васкуларна инвазия, средната специфична преживяемост е значително по-ниска – 30.9 месеца (стандартна грешка от 10.2 месеца и 95% CI 11.0 - 50.8)

Log-rank тестът потвърждава наличието на статистически значима разлика в специфичната преживяемост между двете групи ( $p= 0.010$ ).



Фигура 128. Криви на Kaplan-Meier за специфичната преживяемост според статуса на лимфо-васкуларна инвазия

**Прогностично значение на модела на инвазия на тумора (WPOI) за общата и специфична преживяемост**

Общо 72 случая са включени в анализа, от които 61 (84.7%) имат валидни данни за включване в анализа на преживяемостта. От тези 61 случая, 16 (26.2%) са класифицирани като "събитие" (смърт), докато 45 случая (73.8%) са цензурирани, което означава, че тези пациенти са оцелели до края на периода на наблюдение.

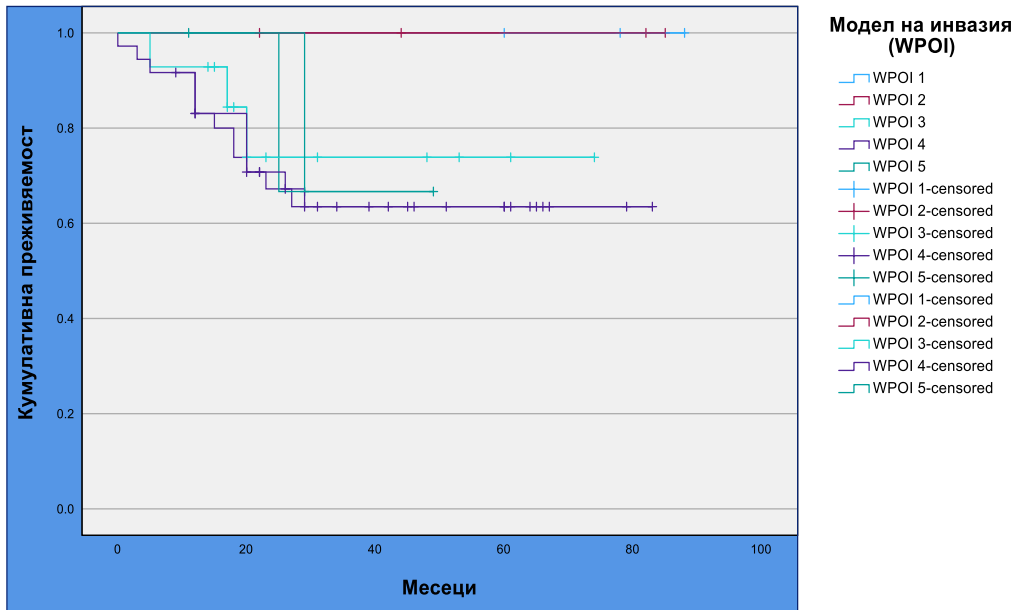
Резултатите от анализа на **общата преживяемост** установяват:

Таблица 86. Анализ на общата преживяемост според модела на инвазия на тумора

| WPOI | Общ<br>брой<br>пациенти | Брой<br>събития | Цензурирани<br>(%) | Средна обща<br>преживяемост | Стандартна<br>грешка | 95% CI        | $\chi^2 = 3.29$<br>$p=0.510$ |
|------|-------------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|----------------------|---------------|------------------------------|
| 1    | 3                       | 0               | 100%               | NA                          | NA                   | NA            |                              |
| 2    | 4                       | 0               | 100%               | NA                          | NA                   | NA            |                              |
| 3    | 14                      | 3               | 78.6%              | 74.0                        | 14.5                 | [45.6; 102.4] |                              |
| 4    | 36                      | 12              | 66.7%              | 46.0                        | 9.1                  | [28.2; 63.8]  |                              |
| 5    | 4                       | 1               | 75.0%              | 45.0                        | 16.5                 | [12.5; 77.5]  |                              |
| Общо | 61                      | 16              | 73.8%              | 61.0                        | 10.0                 | [41.0; 81.0]  |                              |

Кумулативната преживяемост варира значително в различните групи според модела на инвазия. Въпреки това, поради малкия брой случаи в някои от групите, стандартните грешки са големи.

Log-rank тестът не установява статистически значима разлика в преживяемостта между различните модели на инвазия. Липсата на статистически значима разлика в преживяемостта между различните групи може да бъде обусловена от малкия брой случаи в някои от категориите.



Фигура 129. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост според модела на инвазия (WPOI)

За целите на изследването се проведе допълнителен анализ на преживяемостта като моделите на инвазия се категоризираха в две групи, съобразени с препоръките за докладване на NICE и докладите в литературата. Съответно като неблагоприятен модел на инвазия (адверзивен), включваща WPOI 4 и 5 и група с благоприятен модел на инвазия (неадверзивен), включваща WPOI 1, 2 и 3.

**Неадверзивен модел на инвазия (WPOI 1, 2, 3):** Тази група включва 21 пациента, от които 3 (14.3%) са починали, докато 18 (85.7%) са цензурирани.

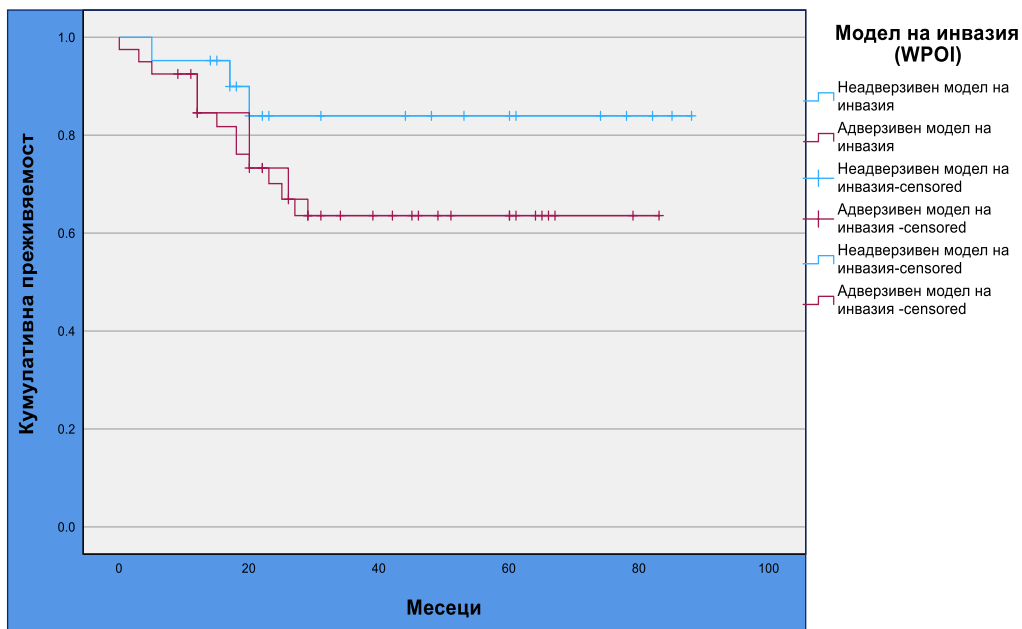
**Адверзивен модел на инвазия (WPOI 4, 5):** Тази група включва 40 пациента, от които 13 (32.5%) са починали, докато 27 (67.5%) са цензурирани.

Таблица 87. Анализ на общата преживяемост според модела на инвазия на тумора, разделени в групи

| WPOI                         | Общ<br>брой<br>пациенти | Брой<br>събития | Цензурирани<br>(%) | Средна обща<br>преживяемост | Стандартна<br>грешка | 95% CI              | $\chi^2 =$<br>2.05<br>$p=0.152$ |
|------------------------------|-------------------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|---------------------------------|
| Благоприятен<br>(WPOI 1,2,3) | 21                      | 3               | 85.7%              | 76.213                      | 6.267                | [63.930;<br>88.496] |                                 |
| Неблагоприятен<br>(WPOI 4,5) | 40                      | 13              | 67.5%              | 58.354                      | 5.528                | [47.519;<br>69.189] |                                 |

|      |    |    |       |        |       |                     |  |
|------|----|----|-------|--------|-------|---------------------|--|
| Общо | 61 | 16 | 73.8% | 66.400 | 4.585 | [57.413;<br>75.387] |  |
|------|----|----|-------|--------|-------|---------------------|--|

Анализът по Kaplan-Meier и Log-rank тестът показват, че пациентите с адверзивен модел на инвазия на тумора (WPOI 4 и 5) имат тенденция към по-ниска обща преживяемост в сравнение с тези с неадверзивен модел (WPOI 1, 2 и 3). Въпреки това, тази разлика не достига статистическа значимост ( $p=0.15$ ).



Фигура 130. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост според модела на инвазия

**Резултати за специфичната преживяемост:**

Анализът е извършен върху 72 пациента, като от тях 57 са имали необходимата информация и отговарят на критериите за оценка на специфичната преживяемост.

Таблица 88. Анализ на специфичната преживяемост според модела на инвазия на тумора

| WPOI | Общ брой пациенти | Брой събития | Цензурирани (%) | Средна обща преживяемост | Стандартна грешка | 95% CI           | $\chi^2 = 3.094$<br>$p=0.542$ |
|------|-------------------|--------------|-----------------|--------------------------|-------------------|------------------|-------------------------------|
| 1    | 3                 | 0            | 100.00%         | 60                       | NA                | NA               |                               |
| 2    | 4                 | 0            | 100.00%         | 22                       | NA                | NA               |                               |
| 3    | 14                | 3            | 78.60%          | 74                       | 6                 | [45.6; 102.4]    |                               |
| 4    | 33                | 9            | 72.70%          | 60                       | 5                 | [28.2; 63.8]     |                               |
| 5    | 3                 | 0            | 100.00%         | NA                       | NA                | NA               |                               |
| Общо | 57                | 12           | 78.90%          | 70.903                   | 4.348             | [62.381; 79.425] |                               |

Таблица 89. Анализ на специфичната преживяемост според модела на инвазия на тумора, разделен по групи

| WPOI                      | Общ брой пациенти | Брой събития | Цензурирани (%) | Средна обща преживяемост | Стандартна грешка | 95% CI           | $\chi^2 = 0.849$<br>$p=0.357$ |
|---------------------------|-------------------|--------------|-----------------|--------------------------|-------------------|------------------|-------------------------------|
| Неадверзивен (WPOI 1,2,3) | 21                | 3            | 85.70%          | 76.213                   | 6.267             | [63.930; 88.496] |                               |
| Адверзивен (WPOI 4,5)     | 36                | 9            | 75.00%          | 64.155                   | 5.372             | [53.626; 74.683] |                               |
| Общо                      | 57                | 12           | 78.90%          | 70.903                   | 4.348             | [62.381; 79.425] |                               |

Независимо, че се наблюдават отчетливи разлики в преживяемостта между групите, тези резултати не показват статистически значима разлика в специфичната преживяемост.

**Прогностично значение на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат за общата и специфична преживяемост**

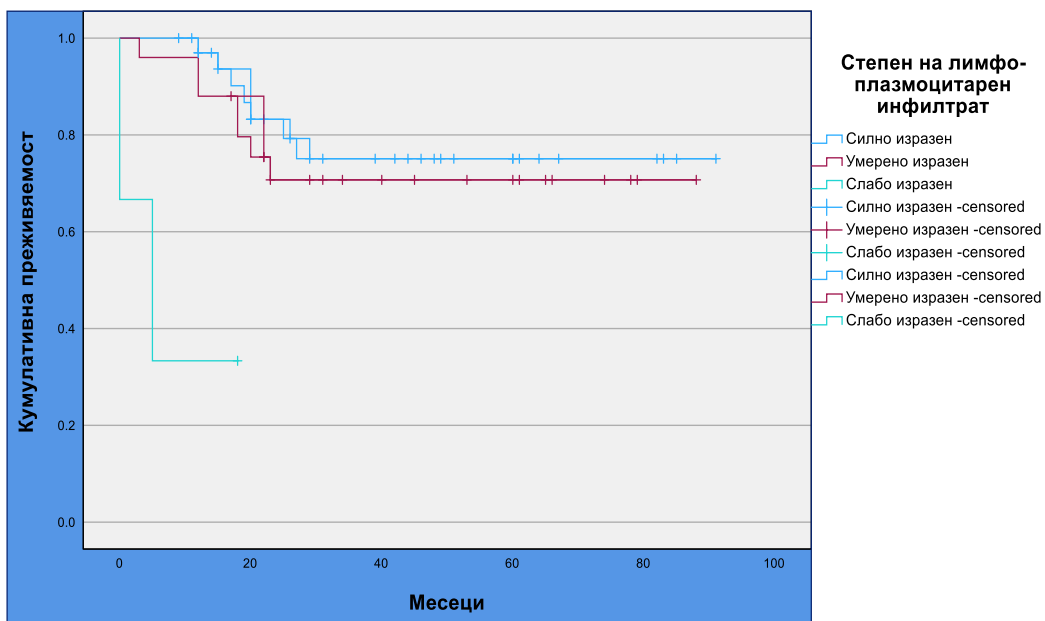
**Резултати за общата преживяемост:**

Анализът е извършен върху 63 пациента, разпределени в три групи според степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат: слабо изразен, умерено изразен и силно изразен.

Таблица 90. Анализ на общата преживяемост според степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат

| Лимфо-плазмоцитарен инфилтрат | Общ брой пациенти | Брой събития | Цензурирани (%) | Средна обща преживяемост | Стандартна грешка | 95% CI           | $\chi^2 = 13.341$<br>$p=0.001$ |
|-------------------------------|-------------------|--------------|-----------------|--------------------------|-------------------|------------------|--------------------------------|
| Силно изразен                 | 35                | 7            | 80.00%          | 73.255                   | 5.859             | [61.770; 84.739] |                                |
| Умерено изразен               | 25                | 7            | 72.00%          | 66.74                    | 6.806             | [53.401; 80.078] |                                |
| Слабо изразен                 | 3                 | 2            | 33.30%          | 7.667                    | 4.38              | [.000; 16.252]   |                                |
| Общо                          | 63                | 16           | 74.60%          | 69.4                     | 4.607             | [60.371; 78.430] |                                |

Резултатите показват, статистически значима разлика в общата преживяемост между пациентите с различна степен на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат, като слабо изразеният лимфо-плазмоцитарен инфилтрат е свързан с по-ниска преживяемост.



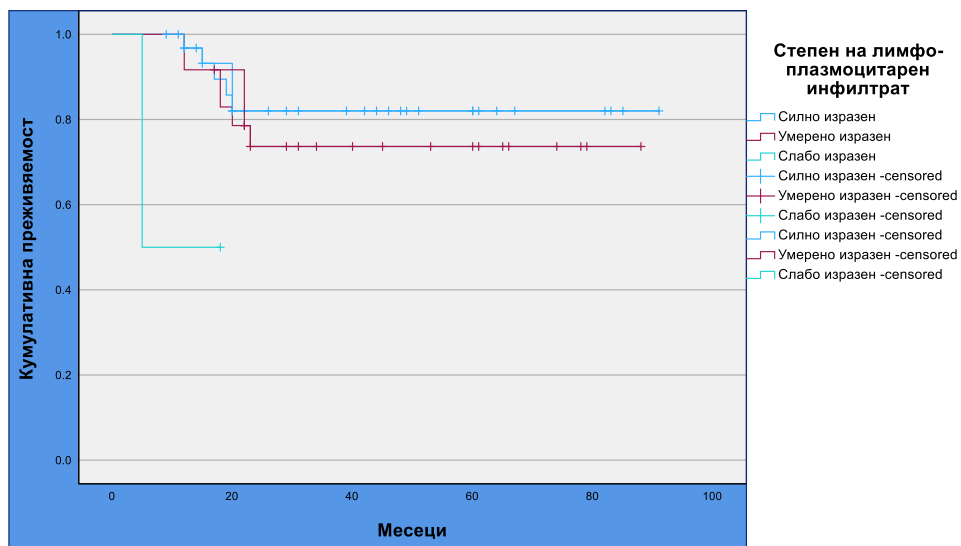
Фигура 131. Криви по Kaplan-Meier на общата преживяемост според степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат

### Резултати за специфичната преживяемост:

Анализът на специфичната преживяемост е проведен по метода на Kaplan-Meier. Включени в изследването са общо 72 пациенти. От тях за 59 е налична информация за степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат. Пациентите са разделени в три групи според степента на инфилтратата: силно изразен (1), умерено изразен (2) и слабо изразен (3). Резултатите показват изразени разлики в преживяемостта в различните групи.

- **Група 1 (силно изразен инфилтрат):** Тази група включва 33 пациента, от които 5 (15.2%) са починали, а 28 (84.8%) са цензурирани. Средната преживяемост е 77.639 месеца (95% CI: 67.004–88.273).
- **Група 2 (умерено изразен инфилтрат):** Тази група включва 24 пациента, от които 6 (25.0%) са починали, а 18 (75.0%) са цензурирани. Средната преживяемост е 69.395 месеца (95% CI: 56.556–82.234).
- **Група 3 (слабо изразен инфилтрат):** Тази група включва само 2 пациента, от които 1 (50.0%) е починал. Средната преживяемост е 11.500 месеца (95% CI: 2.491–20.509), а медианата е 5 месеца.

Резултатите от Log-rank теста показват, че разликите в преживяемостта между трите групи не достигат статистическа значимост ( $\chi^2 = 4.549$ ,  $p = 0.103$ ).



Фигура 132. Криви по Kaplan-Meier на специфичната преживяемост според степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат

## Прогностично значение на статуса на резекционните линии за общата и специфичната преживяемост

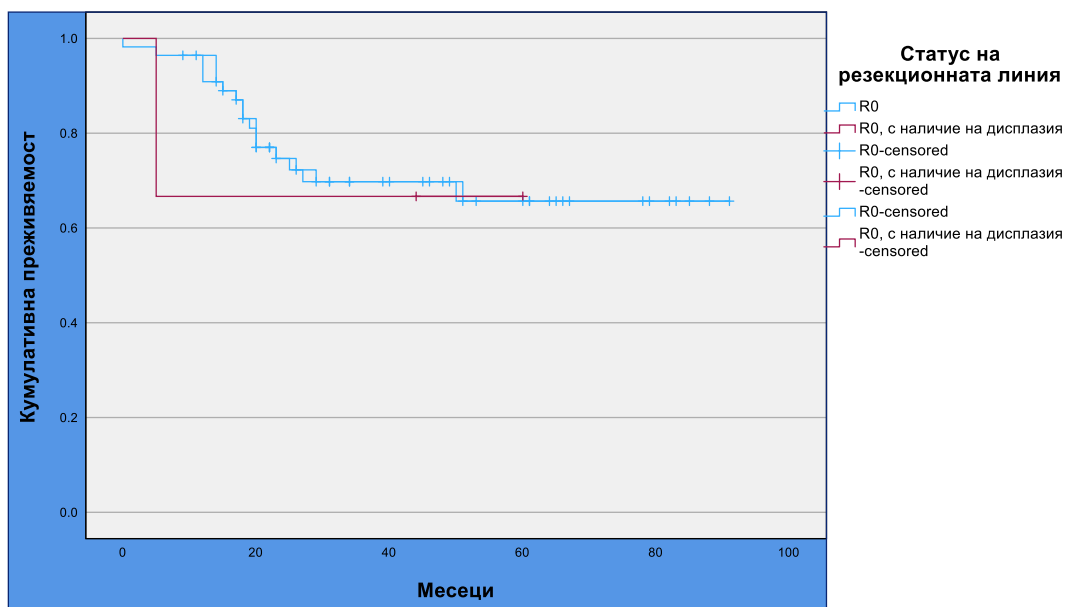
### Резултати за общата преживяемост:

В анализа са включени 59 случая, за които са налични данни за статуса на резекционните линии. Всички случаи в изследваната кохорта са със свободни резекционни линии (R0), като в 3 случая е наблюдавано наличие на дисплазия в резекционните линии.

Разпределение по групи:

- R0 – 56 случая, от тях са наблюдавани 16 случая на събитие (смърт) и 40 (71.4%) случая са живи в края на проследяването. Средната преживяемост за тази група е 66.896 месеца (95% CI: 57.081–76.711).
- R0, с наличие на дисплазия – 3 случая, от тях при 1 е наблюдавано събитие (смърт) и 2 (66.7%) са живи в края на проследяването. Средната преживяемост за тази група е значително по-ниска – 41.667 месеца (95% CI: 12.327–71.006).

Log Rank тестът показва, че няма статистически значима разлика в общата преживяемост между двете групи ( $\chi^2 = 0.045$ ,  $p = 0.831$ ). Това означава, че наличието или липса на дисплазия в резекционните линии не оказва значимо влияние върху общата преживяемост на пациентите в тази извадка.



Фигура 133. Криви по Kaplan-Meier на общата преживяемост според статуса на резекционните линии

Допълнително се оцени прогностичното значение на минималното отстояние от резекционната линия чрез Cox регресионен анализ.

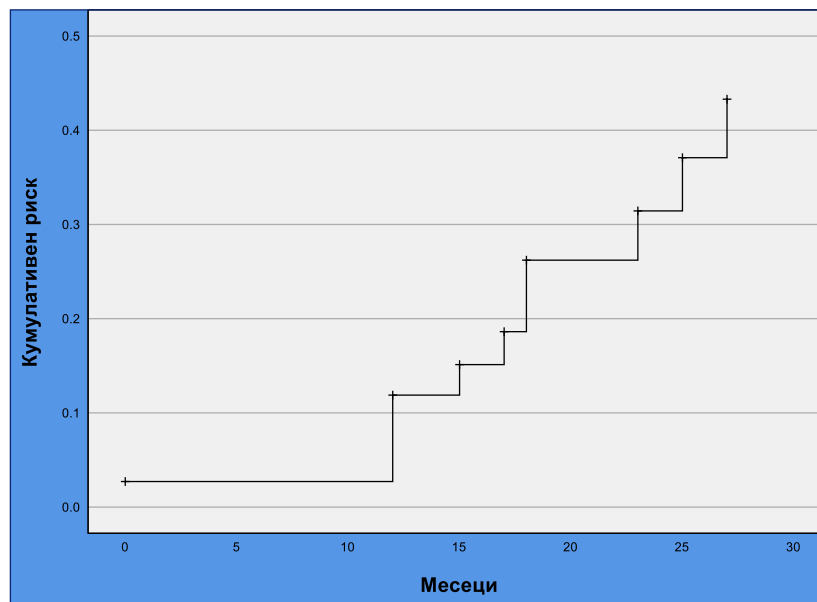
Анализът е проведен върху 36 случая, за които е налична информация за минималното отстояние от резекционната линия. В 11 случая е наблюдавано събитие (смърт). 25 случая са живи до края на проследяването и са цензурирани. Средното отстояние от резекционните линии е 8,5мм.

Cox анализът установява следното:

Таблица 91. Cox регресионен анализ на влиянието на минималното отстояние от резекционната линия върху риска от смърт

|  | B     | SE   | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95.0% CI    |
|--|-------|------|------|----|------|--------|-------------|
| Минимално отстояние от резекционната линия | -.067 | .072 | .889 | 1  | .346 | .935   | 0.813-1.075 |

Регресионният коефициент (B) е -0.067, което показва, че с увеличаване на отстоянието от резекционната граница, рискът от смърт намалява. Това е подкрепено от стойността на  $Exp(B) = 0.935$ , която означава, че с всяко увеличение на отстоянието от резекционната граница, рискът от смърт намалява с около 6.5%. Независимо от това тези резултати не достигат статистическа значимост ( $p=0.346$ ).



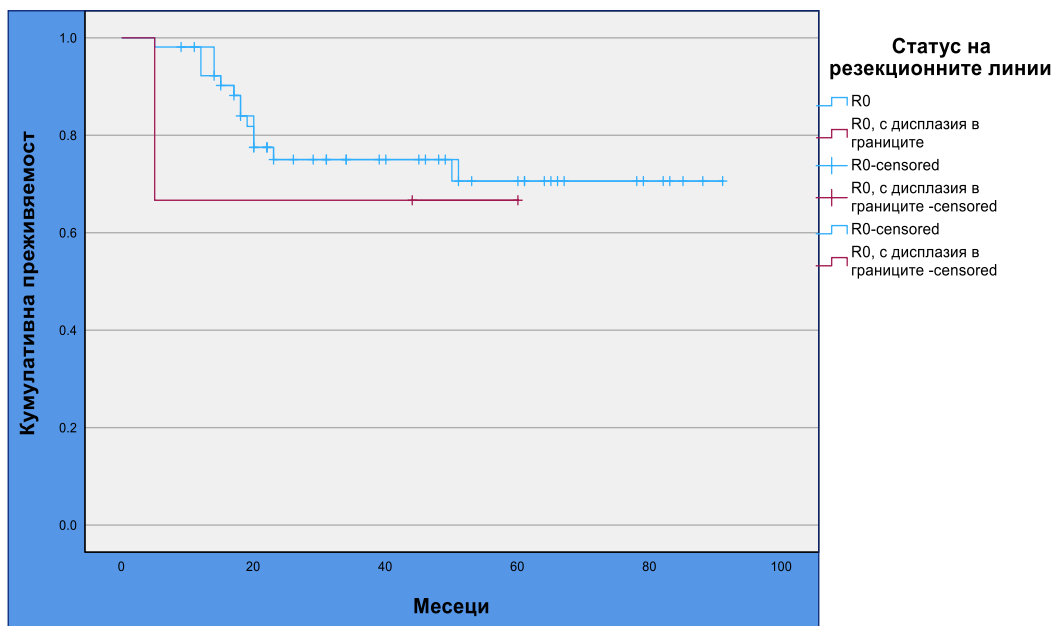
Фигура 134. Функция на риска за смърт според минималното отстояние от резекционната линия (Cox регресионен анализ)

**Резултати за специфичната преживяемост:**

Разпределение по групи:

- R0 – 53 случая, от тях са наблюдавани 13 случая на събитие (смърт) и 40 (75.5%) случая са живи в края на проследяването. Средната преживяемост за тази група е 70.504 месеца (95% CI: 60.946–80.061).
- R0, с наличие на дисплазия – 3 случая, от тях при 1 е наблюдавано събитие (смърт) и 2 (66.7%) са живи в края на проследяването. Средната преживяемост за тази група е значително по-ниска – 41.667 месеца (95% CI: 12.327–71.006).

Log-rank тестът показва, че няма статистически значима разлика в специфичната за заболяването преживяемост между двете групи ( $\chi^2 = 0.182$ ,  $p = 0.669$ ). Това означава, че наличието или липса на дисплазия в резекционните линии не оказва значимо влияние върху специфичната преживяемост на пациентите в тази извадка.



Фигура 135. Криви по Kaplan-Meier на специфичната преживяемост според статуса на резекционните линии

Анализът на ролята на минималното отстояние от резекционните линии е проведен върху 31 случая, за които е налична информация за минималното отстояние от резекционната линия. В 8 случая е наблюдавано събитие (смърт). 23 случая са живи до края на проследяването и са цензурирани. Средното отстояние от резекционните линии е 9.194 мм.

Таблица 92. Cox регресионен анализ на влиянието на минималното отстояние от резекционната линия върху риска от специфична за заболяването смърт

|  | B    | SE   | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95.0% CI |       |
|--|------|------|------|----|------|--------|----------|-------|
| Минимално отстояние от резекционните линии | .002 | .077 | .001 | 1  | .980 | 1.002  | .862     | 1.165 |

Регресионният коефициент (B) е 0.002, което показва, че с увеличаване на отстоянието от резекционната граница, рискът от смърт се увеличава минимално. Това е подкрепено от стойността на  $Exp(B) = 1.002$ , която означава, че с всяко увеличение на отстоянието от резекционната граница, рискът от смърт нараства с около 0.2%. Въпреки това, тези резултати не достигат статистическа значимост ( $p=0.980$ ), което означава, че минималното отстояние от резекционната линия не оказва значимо влияние върху специфичната преживяемост на пациентите в тази извадка.

**Многофакторен Cox регресионен анализ на хистологичните фактори влияещи на общата преживяемост**

За да оценим ролята на изследваните хистологични фактори върху риска от смърт проведохме Cox регресионен анализ. Този модел позволява идентифицирането на независими прогностични фактори чрез оценка на коефициентите на пропорционалния риск (Hazard Ratios – HR), асоциирани с всеки предиктор.

В модела като предиктори са включени степента на диференциация на тумора, хистологично измерения туморен диаметър, дълбочината на инвазия, перинеурална инвазия, лимфо-васкуларна инвазия, модела на инвазия на тумора, статуса на резекционните линии и степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат. Цялостно модела е статистически значим с  $\chi^2 = 32.146$  и  $p < 0.000$ .

Таблица 93. Многофакторен Cox регресионен анализ на хистологичните фактори влияещи върху общата преживяемост

| Прогностични фактори в модела |       |      |       |    |      |        |
|-------------------------------|-------|------|-------|----|------|--------|
|                               | B     | SE   | Wald  | df | Sig. | Exp(B) |
| Степен на диференциация       | 1.555 | .662 | 5.514 | 1  | .019 | 4.734  |

|                               |       |      |       |   |      |       |
|-------------------------------|-------|------|-------|---|------|-------|
| Туморен диаметър              | -.043 | .051 | .697  | 1 | .404 | .958  |
| Дълбочина на инвазия          | .195  | .079 | 6.019 | 1 | .014 | 1.215 |
| Периневрална инвазия          | 1.654 | .826 | 4.010 | 1 | .045 | 5.226 |
| Лимфо-васкуларна инвазия      | 1.229 | .691 | 3.159 | 1 | .075 | 3.417 |
| Модел на инвазия (WPOI)       | .846  | .976 | .751  | 1 | .386 | 2.329 |
| Статус на резекционните линии | 1.037 | .671 | 2.389 | 1 | .122 | 2.820 |
| Лимфо-плазмоцитарен инфилтрат | 1.909 | .714 | 7.152 | 1 | .007 | 6.748 |

Резултатите показват, че при многофакторен анализ на хистологичните прогностични фактори за риска от смърт, дълбочината на инвазия на тумора, степента на диференциация, периневралната инвазия и степента на лимфо-плазмоцитарна реакция запазват статистическото си значение и са независими прогностични фактори.

Прави впечатление, че наличието на лимфо-васкуларна инвазия повишава риска от смърт близо 3 пъти, но фактора не достига статистическа значимост.

**Многофакторен логистичен регресионен анализ на хистологичните фактори влияещи върху риска от метастазиране**

В модела като предиктори са включени степента на диференциация на тумора, хистологично измерения туморен диаметър, дълбочината на инвазия, периневрална инвазия, лимфо-васкуларна инвазия, модела на инвазия на тумора, статуса на резекционните линии и степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат. Цялостно модела е статистически значим с  $\chi^2 = 25.609$  и  $p = 0.001$ .

*Таблица 94. Класификационна таблица на логистичен регресионен анализ на риска от метастазиране*

| Наблюдавани   |    | Предсказани от модела |    |                                     |
|---------------|----|-----------------------|----|-------------------------------------|
|               |    | Метастазиране         |    | Процент вярно предсказани от модела |
|               |    | Не                    | Да |                                     |
| Метастазиране | Не | 35                    | 3  | 92.1                                |
|               | Да | 5                     | 9  | 64.3                                |
| Общ процент   |    |                       |    | 84.6                                |

Класификационната таблица показва, че моделът предсказва правилно 92.1% от случаите без метастази (чувствителност) и 64.3% от случаите с метастази (специфичност). Общата точност на модела е 84.6%.

Анализа показва, че при многофакторен анализ единственият значим прогностичен фактор за риска от метастазиране е дълбочината на инвазия ( $p=0.018$ ) (Таблица 95).

Таблица 95. Многофакторен логистичен регресионен анализ на хистологичните фактори прогностични за метастазиране

| Прогностични фактори в модела | B     | S.E.  | Wald  | df | Sig. | Exp(B) |
|-------------------------------|-------|-------|-------|----|------|--------|
| Степен на диференциация       | .307  | .890  | .119  | 1  | .730 | 1.360  |
| Туморен диаметър              | -.044 | .079  | .303  | 1  | .582 | .957   |
| Дълбочина на инвазия          | .409  | .173  | 5.607 | 1  | .018 | 1.505  |
| Периневрална инвазия          | .212  | 1.004 | .045  | 1  | .833 | 1.236  |
| Лимфо-васкуларна инвазия      | 1.650 | 1.100 | 2.248 | 1  | .134 | 5.205  |
| Модел на инвазия (WPOI)       | 1.227 | .901  | 1.855 | 1  | .173 | 3.412  |
| Статус на резекционните линии | .446  | .990  | .203  | 1  | .653 | 1.562  |
| Лимфо-плазмоцитарен инфилтрат | .959  | .797  | 1.448 | 1  | .229 | 2.610  |

Резултатите от проведеното изследване установяват, че всяко увеличение на дълбочината на инвазия води до 50.5% увеличение на риска от метастазиране. Лимфо-васкуларната инвазия ( $p = 0.134$ ), моделът на инвазия ( $p = 0.173$ ) и лимфо-плазмоцитарната реакция ( $p = 0.229$ ) показват тенденция за увеличаване на риска от метастазиране, но не достигат статистическа значимост.

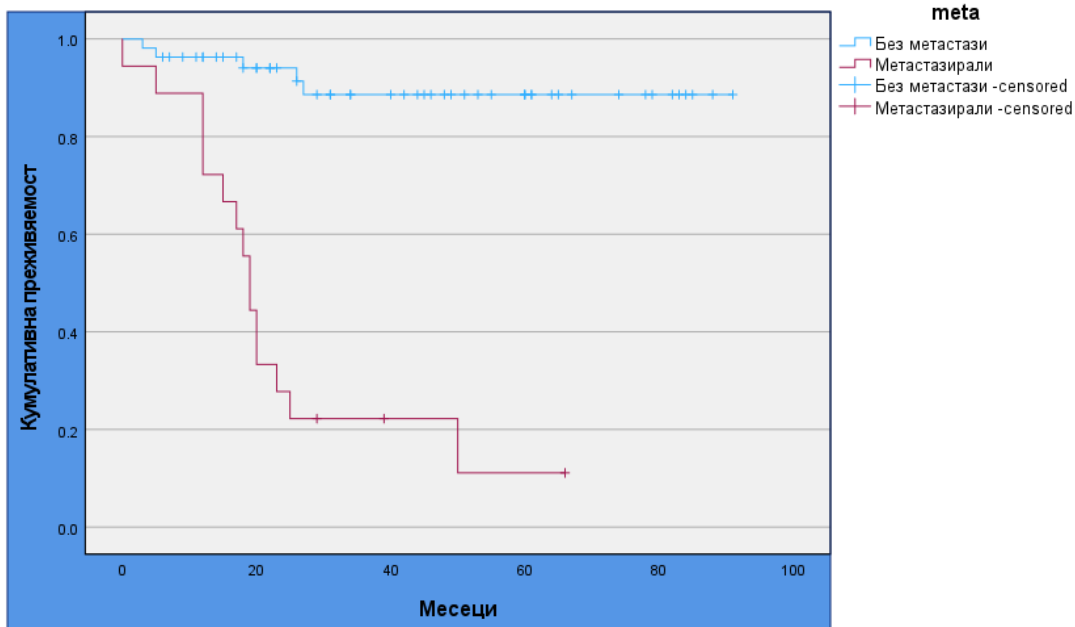
### Прогностично значение на метастазите

Анализът е проведен върху 72 случая, за които е налична информация за развитието на метастази. Разпределението е на общата преживяемост е следното:

Таблица 96. Анализ по Kaplan-Meier на общата преживяемост според статуса на метастазиране

| Метастази | Общ брой | Загинали | Живи       | Средна преживяемост | CI 95%    | Log-rank                        |
|-----------|----------|----------|------------|---------------------|-----------|---------------------------------|
| Не        | 54       | 5        | 49 (90.7%) | 82.6 месеца         | 75.7-89.6 | $\chi^2 = 41.15$<br>$p < 0.001$ |
| Да        | 18       | 15       | 3 (16.7%)  | 24.9 месеца         | 16.0-33.9 |                                 |
| Общо      | 72       | 20       | 52 (72.2%) | 67 месеца           | 58.2-75.8 |                                 |

Анализа показва, че разликите в процентната преживяемост и средната обща преживяемост са статистически значими ( $p < 0.001$ ). Метастазирането е значим прогностичен фактор за общата преживяемост при пациентите с ранен карцином на езика.



Фигура 136. Криви по Kaplan-Meier на общата преживяемост според наличието или отсъствието на лимфни метастази

### Прогностично значение на броя на метастазите

Анализът е проведен върху 15 случая, за които е налична информация за броя метастази. В 12 от тези случаи е наблюдавано събитие (смърт), а 3 случая са цензурирани, т.е. пациентите са живи до края на периода на проследяване.

Резултатите на общата преживяемост показват следното:

Таблица 97. Cox регресионен анализ на прогностичното значение на общия брой метастази

|                    | B     | SE   | Wald | df | Sig. | Exp(B) | 95.0% CI |       |
|--------------------|-------|------|------|----|------|--------|----------|-------|
|                    |       |      |      |    |      |        | Lower    | Upper |
| Общ брой метастази | -.014 | .215 | .004 | 1  | .949 | .986   | .648     | 1.503 |

Стойността на коефициента B е -0.014, което показва, че с увеличаване на броя метастази рискът от смърт леко намалява. Стойността на  $Exp(B) = 0.986$ , означава, че с всяка допълнителна метастаза, рискът от смърт намалява с около 1.4%. Това обаче е изключително малък ефект. Тестът на Wald има стойност 0.004 с p-стойност 0.949, което показва, че резултатите не са статистически значими. Това означава, че броят на

метастазите не оказва значимо влияние върху общата преживяемост в тази извадка от пациенти.

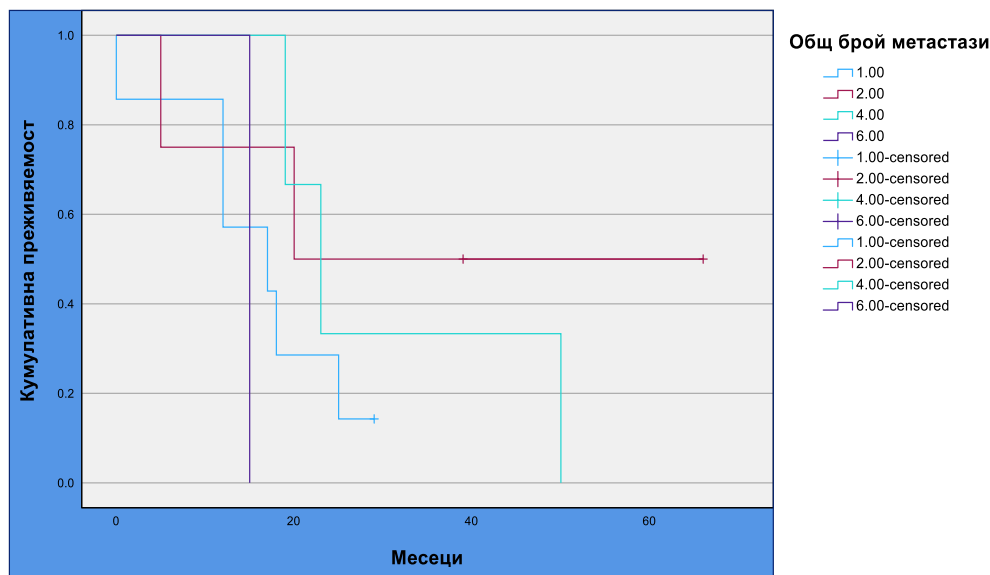
Резултатите от допълнително проведения Каплан-Майер анализ потвърждават изводите от Cox регресионния анализ, че броят на метастазите не е значим предиктор за общата преживяемост в тази извадка.

**Разпределение по групи е следното:**

- **1 метастаза:** 7 случая, от които 6 (85.7%) са починали, и 1 случай е цензуриран, средна преживяемост от 16.143 месеца.
- **2 метастази:** 4 случая, от които 2 (50%) са починали, и 2 случая са цензурирани, средна преживяемост от 39.250 месеца.
- **4 метастази:** 3 случая, всички от които са починали, средна преживяемост от 30.667 месеца.
- **6 метастази:** 1 случай, който е починал и има преживяемост от 15 месеца.

Log-rank тестът показва, че няма статистически значима разлика в преживяемостта между различните групи ( $\chi^2 = 3.178$ ,  $p = 0.365$ ).

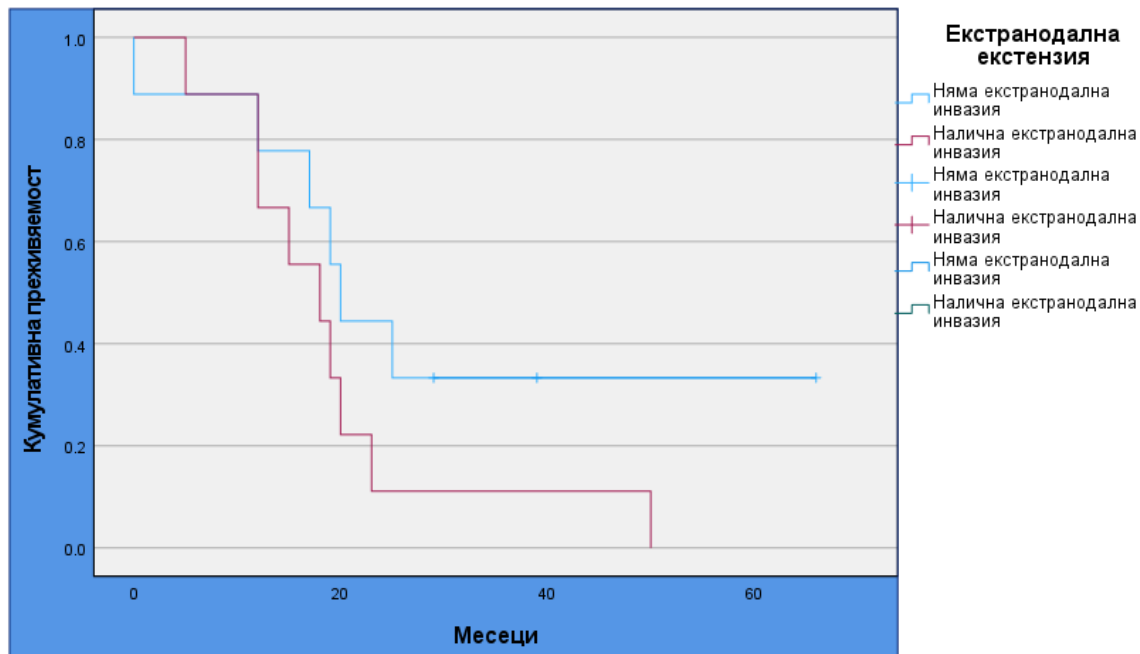
Тези резултати показват, че веднъж метастазирало, заболяването има лоша прогноза. В този смисъл броя на метастазите не може да постигне статистическа значимост и не е прогностичен фактор за преживяемостта в тази група.



Фигура 137. Криви на общата преживяемост по Kaplan-Meier според общия брой метастази

### Прогностичното значение на екстранодалната инвазия при РКЕ.

За оценка на прогностичното значение на екстранодалната екстензия се проведе Kaplan-Meier анализ. Общият брой случаи включен в анализа е 18, като 9 от тях нямат екстранодална екстензия, а 9 имат.



Фигура 138. Криви на общата преживяемост по Kaplan-Meier според статуса на екстранодална екстензия

Резултатите показват постепенно намаляване на кумулативната преживяемост при пациенти с ЕНЕ в сравнение с тези без ЕНЕ. При пациентите с ЕНЕ, кумулативната преживяемост намалява по-бързо в сравнение с пациентите без ЕНЕ, като при 50 месеца всички пациенти с ЕНЕ са починали.

Средната преживяемост при пациенти без ЕНЕ е 32.33 месеца (95% CI: 16.2 – 48.4), докато при пациенти с ЕНЕ тя е 19.33 месеца (95% CI: 11.04 – 27.62). Стойността на  $\chi^2$  теста (Log-rank) е 1.948, при  $p = 0.163$ , което показва тенденция за по-лоша преживяемост при пациенти с ЕНЕ, но без да достига статистическа значимост ( $p < 0.05$ ).

Това означава, че разликата в преживяемостта между двете групи вероятно има клинично значение, но в този анализ не достига статистическа значимост, вероятно поради малкия брой включени пациенти.

**Роля на броя екстирпирани лимфни възли върху общата и специфичната преживяемост**

За да се оцени ролята на броя екстирпирани лимфни възли върху общата и специфичната преживяемост се проведе Cox регресионен модел. В модела са включени общо 23 случая при които имаме информация за общия брой екстирпирани възли. Средният брой екстирпирани лимфни възли при пациентите с проведена шийна лимфна дисекция е 23.6.

*Таблица 98. Cox регресионен анализ на влиянието на общия брой екстирпирани лимфни възли при ШЛД върху общата преживяемост*

|                                    | B     | SE   | Wald  | df | Sig. | Exp(B) |
|------------------------------------|-------|------|-------|----|------|--------|
| Общ брой екстирпирани лимфни възли | -.031 | .028 | 1.250 | 1  | .264 | .969   |

Резултатите от Cox регресионния модел показват, че броят на екстирпираните лимфни възли има протективен ефект върху общата преживяемост, като със всяко увеличение на броя екстирпирани лимфни възли, рискът от смърт намалява с приблизително 3.1%. Независимо от това тези резултати, получените ефект не е достатъчно силен за да постигне статистическа значимост (p=0.264).

*Таблица 99. Cox регресионен анализ на влиянието на общия брой екстирпирани лимфни възли при ШЛД върху специфичната преживяемост*

|                                    | B     | SE   | Wald  | df | Sig. | Exp(B) |
|------------------------------------|-------|------|-------|----|------|--------|
| Общ брой екстирпирани лимфни възли | -.045 | .034 | 1.828 | 1  | .176 | .956   |

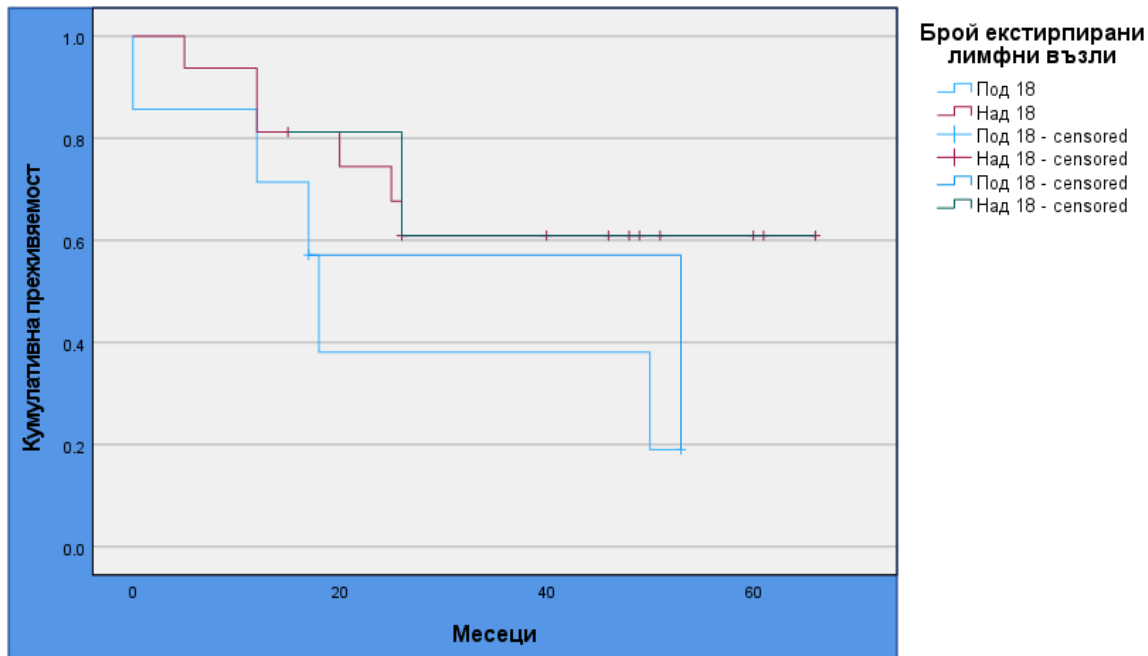
Анализът на специфичната преживяемост показва, че увеличаването на броя на лимфните възли може да намали риска от смърт, свързана с заболяването. Резултатите показват, че с всяко увеличение на броя на екстирпираните лимфни възли, рискът от смърт, свързана със заболяването, намалява с приблизително 4.4%. Този резултат обаче не достига статистическа значимост в изследваната група (p=0.176).

За да оценим прогностичното значение на препоръката за екстирпация на поне 18 лимфни възела, върху общата преживяемост проведохме Kaplan-Meier анализ, като разделихме пациентите в две групи. В първата група са пациенти с екстирпирани под 18 лимфни възела, а във втората група тези с над 18 лимфни възела.

*Таблица 100. Анализ по Kaplan-Meier на общата спрживяемост според екстирпираните лимфни възли*

| Група                | Брой | Брой събития | Цензурирани | Средна преживяемост | 95% CI    | Log-rank        |
|----------------------|------|--------------|-------------|---------------------|-----------|-----------------|
| Под 18 лимфни възела | 7    | 5            | 2 (28.6%)   | 27.2 месеца         | 11.6-42.8 | $\chi^2 = 2.66$ |

|                      |    |    |            |             |           |          |
|----------------------|----|----|------------|-------------|-----------|----------|
| Над 18 лимфни възела | 16 | 6  | 10 (62.5%) | 46.8 месеца | 34.7-59.0 | p = 0.10 |
| Общо                 | 23 | 11 | 12 (52.2%) | 41.1 месеца | 30.5-51.8 |          |



Фигура 139. Криви на общата преживяемост по Kaplan-Meier според броя екстирпирани лимфни възли

Log-rank тестът показва, че въпреки разликата в преживяемостта, резултатите не достигат статистическа значимост ( $\chi^2 = 2.664$ ,  $p = 0.103$ ).

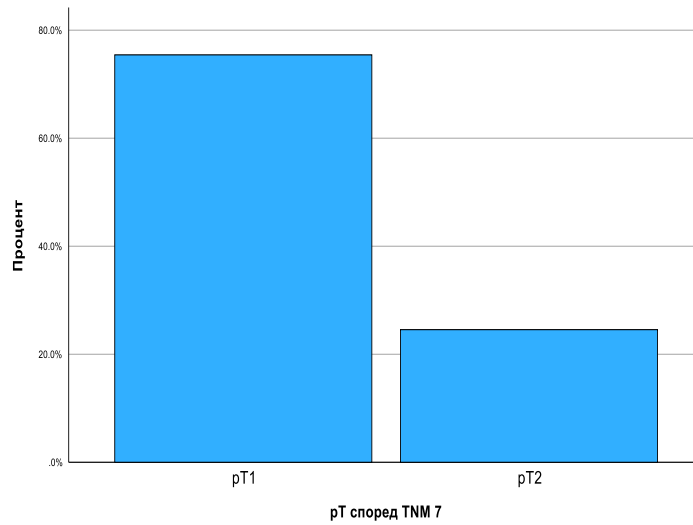
### Прогностична стойност на TNM 8 и TNM 7 при ранен карцином на езика

За да оценим прогностичната стойност на патологичната T категорията според TNM 7 и TNM 8 проведохме престадиране на всички случаи, според двете класификационни системи, независимо от първичното им стадиране към момента на лечението.

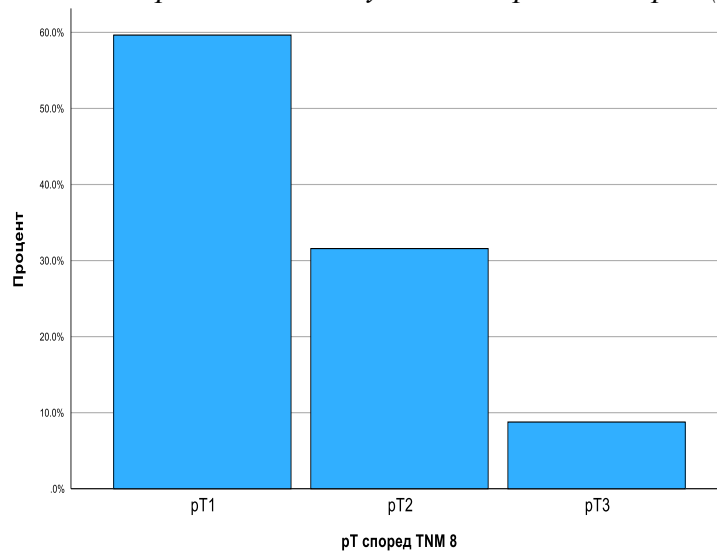
Валидният брой случаи включени в изследването е 57 и за двете класификационни системи.

При стадиране по TNM 7 диапазонът на pT стадия е от pT1 до pT2, като 75,4% от случаите попадат в pT1 категория и 24,6% в pT2.

При стадиране по TNM 8 диапазонът на pT стадия е от pT1 до pT3, като 59,6% от случаите са класифицирани като pT1, 31,6% като pT2, и 8,8% като pT3.



Фигура 140. Разпределение на случаите по pT категория (TNM 7)



Фигура 141. Разпределение на случаите по pT категория (TNM 8)

Кростабулацията показва, че от общо 57 случая:

- 34 пациенти са запазили класификацията си като pT1 в двете системи.
- 7 пациента, които са били класифицирани като pT1 по TNM 7, са прекласифицирани като pT2 по TNM 8.
- 2 пациента са прекласифицирани от pT1 към pT3.
- 11 пациенти, които са били класифицирани като pT2 по TNM 7, са останали в същата категория по TNM 8.

- 3 пациента, класифицирани като pT2 в TNM 7, са преместени в категорията pT3 по TNM 8.

Таблица 101. Кростабулация на pT категорията според TNM 7 и TNM 8

| Брой       |   | pT (TNM 8) |    |   | Общо |
|------------|---|------------|----|---|------|
|            |   | 1          | 2  | 3 |      |
| pT (TNM 7) | 1 | 34         | 7  | 2 | 43   |
|            | 2 | 0          | 11 | 3 | 14   |
| Общо       |   | 34         | 18 | 5 | 57   |

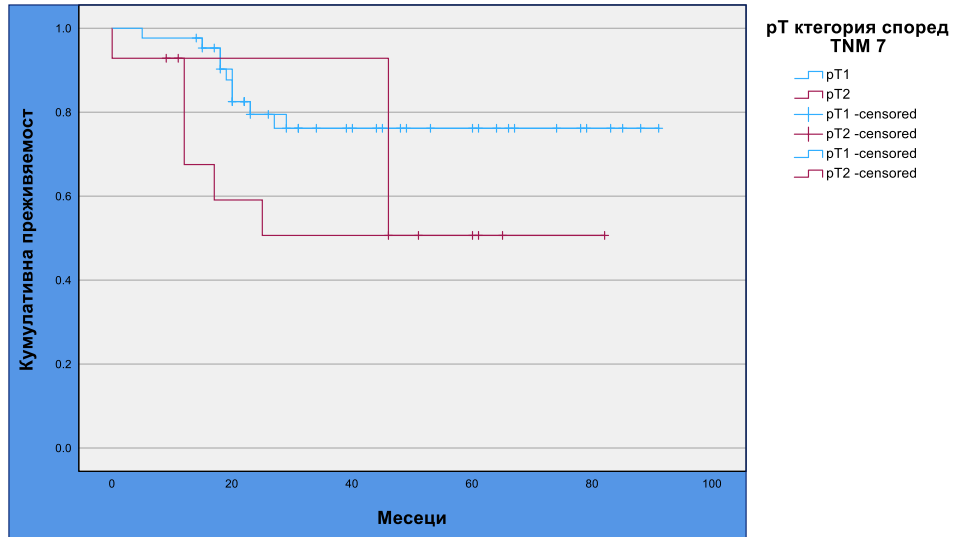
Проведе се Kaplan-Meier анализ на преживяемостта според pT категорията съответно по TNM7 и TNM 8.

Kaplan-Meier кривите, съответстващи на TNM 7, показват следните наблюдения (Таблица 102):

- Преживяемостта при пациенти в стадий T1 е значително по-висока в сравнение с тези в стадий T2.
- Log-rank тестът (Mantel-Cox) показва  $\chi^2=4.272$  и  $p=0.039$ , което показва, че разликите в преживяемостта между пациентите с различен pT стадий (T1 и T2) по TNM 7 са статистически значими.
- Пациентите в pT1 стадии имат по-висок процент на преживяемост, като 79.1% са живи, докато само 57.1% от пациентите в pT2 стадий са живи.

Таблица 102. Анализ по Kaplan-Meier на общата преживяемост според pT категорията по TNM 7

| pT категория според TNM 7 | Брой | Брой събития | Цензурирани | Средна преживяемост | 95% CI    | Log-rank                      |
|---------------------------|------|--------------|-------------|---------------------|-----------|-------------------------------|
| pT1                       | 43   | 9            | 34 (79.1%)  | 73.8 месеца         | 63.9-83.7 | $\chi^2 = 4.27$<br>$p = 0.04$ |
| pT2                       | 14   | 6            | 8 (57.1%)   | 48.1 месеца         | 28.5-67.6 |                               |
| Общо                      | 57   | 15           | 42 (73.7%)  | 69.0 месеца         | 59.6-78.5 |                               |



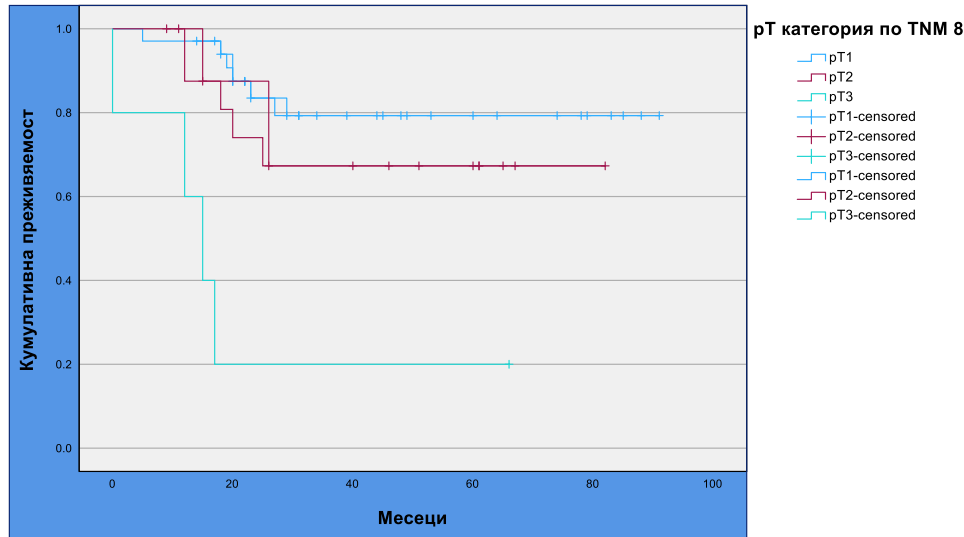
Фигура 142. Обща преживяемост по Kaplan-Meier според pT категорията по TNM 7

Kaplan-Meier кривите, съответстващи на TNM 8, показват следните наблюдения (Таблица 103):

- Пациентите в стадий T1 по TNM 8 показват най-висока обща преживяемост, следвани от тези в стадии T2 и T3. При стадий T3, преживяемостта е значително по-ниска.
- Лог-ранг тестът показва  $\chi^2=17.558$  и  $p < 0.001$ , което сочи, че разликите в преживяемостта между различните pT категории по TNM 8 са **високо статистически значими**.
- Пациентите в pT1 стадии по TNM 8 показват най-висок процент на преживяемост (82.4% цензурирани), пациентите в pT2 показват 72,2% преживяемост, докато само 20% от пациентите в pT3 стадии са цензурирани.

Таблица 103. Анализ по Kaplan-Meier на общата преживяемост според pT категорията по TNM 8

| pT категория според TNM 8 | Брой | Брой събития | Цензурирани | Средна преживяемост | 95% CI    | Log-rank                        |
|---------------------------|------|--------------|-------------|---------------------|-----------|---------------------------------|
| pT1                       | 34   | 6            | 28 (82.4%)  | 76.2 месеца         | 65.5-86.9 | $\chi^2 = 17.56$<br>$p < 0.001$ |
| pT2                       | 18   | 5            | 13 (72.2%)  | 60.9 месеца         | 45.7-76.2 |                                 |
| pT3                       | 5    | 4            | 1 (20.0%)   | 22.0 месеца         | 2.04-42.0 |                                 |
| Общо                      | 57   | 15           | 42 (73.7%)  | 69.0 месеца         | 59.6-78.5 |                                 |



Фигура 143. Криви по Kaplan-Meier на общата преживяемост според pT категорията по TNM 8

### Унивариабилен Cox регресионен анализ на TNM 7

В този модел се анализира само влиянието на pT категорията в TNM 7 върху общата преживяемост.

Таблица 104. Унивариабилен Cox регресионен анализ на pT категорията по TNM 7

|                                       | B     | SE   | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95.0% CI      |
|---------------------------------------|-------|------|-------|----|------|--------|---------------|
| pT категория според TNM 7 (общ модел) | 1.039 | .529 | 3.859 | 1  | .049 | 2.827  | 1.002 - 7.975 |

Резултатите показват, че пациентите в pT2 категория имат 2.83 пъти по-висок риск от смърт в сравнение с тези в pT1 категория., като резултатът е статистически значим (p = 0.049).

### Унивариабилен Cox регресионен анализ на TNM 8

В този модел се анализира само влиянието на pT категорията в TNM 8 върху общата преживяемост.

Таблица 105. Унивариабилен Cox регресионен анализ на pT категорията по TNM 8

|                                       | B | SE | Wald   | df | Sig. | Exp(B) | 95.0% CI |
|---------------------------------------|---|----|--------|----|------|--------|----------|
| pT категория според TNM 8 (общ модел) |   |    | 12.370 | 2  | .002 |        |          |

|                             |       |      |        |   |       |       |            |
|-----------------------------|-------|------|--------|---|-------|-------|------------|
| рТ2 спрямо рТ1 според TNM 8 | .597  | .606 | .969   | 1 | .325  | 1.816 | 0.55 -5.96 |
| рТ3 спрямо рТ1 според TNM 8 | 2.301 | .662 | 12.091 | 1 | <.001 | 9.986 | 2.73-36.54 |

**Общ модел:**

Резултатите показват, че има значима разлика в преживяемостта между различните стадии по TNM 8. Статистически значимият резултат ( $p = 0.002$ ) сочи, че рТ категорията по TNM 8 е значим прогностичен фактор за общата преживяемост.

**рТ1 спрямо рТ2:**

Резултатите показват, че пациентите в рТ2 стадий имат приблизително 1.82 пъти по-висок риск от смърт в сравнение с тези в рТ1. Разликата в риска от смърт обаче, не е достатъчно силна за да постигне статистическа значимост ( $p = 0.325$ ). Според този модел разликите между рТ1 и рТ2 категориите на TNM 8 не са статистически значими.

**рТ1 спрямо рТ3:**

Резултатите показват, че пациентите в рТ3 категория имат близо 10 пъти по-висок риск да загинат от заболяването си, спрямо пациентите в рТ1 категория, като тази разлика е високо статистически значима ( $p < 0.001$ ).

**Мултивариабилен Сох регресионен анализ на TNM 7 и TNM 8**

Мултивариабилният Сох регресионен анализ на рТ категориите по TNM 7 и TNM 8 сравнява прогностичната стойност на двете системи.

*Таблица 106. Мултивариабилен Сох регресионен анализ на TNM 7 и TNM 8*

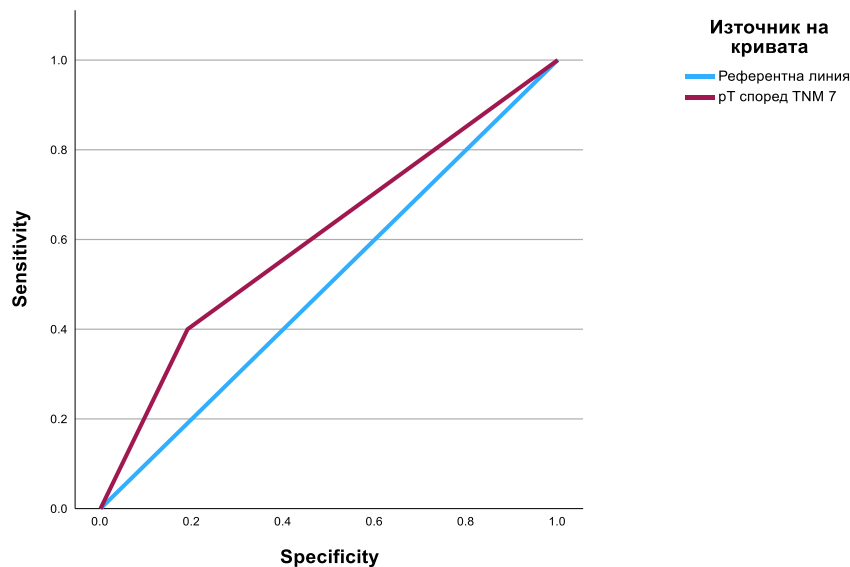
|                           | B     | SE   | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95.0% CI |      |
|---------------------------|-------|------|-------|----|------|--------|----------|------|
| рТ категория според TNM 7 | .322  | .569 | .320  | 1  | .571 | 1.380  | .322     | .569 |
| рТ категория според TNM 8 | 1.018 | .405 | 6.334 | 1  | .012 | 2.768  | 1.018    | .405 |

Резултатите от този анализ установяват, че рТ категорията по TNM 7 не достига статистическа значимост ( $p = 0.571$ ). За сметка на това рТ категорията по TNM 8 е статистически значима и е предиктивен фактор за общата преживяемост. Според този

модел повишаването на рТ категорията по TNM 8 повишава риска от смърт близо три пъти ( $\text{Exp}(B) = 2.77$ ).

### ROC анализ за рТ категорията според TNM 7

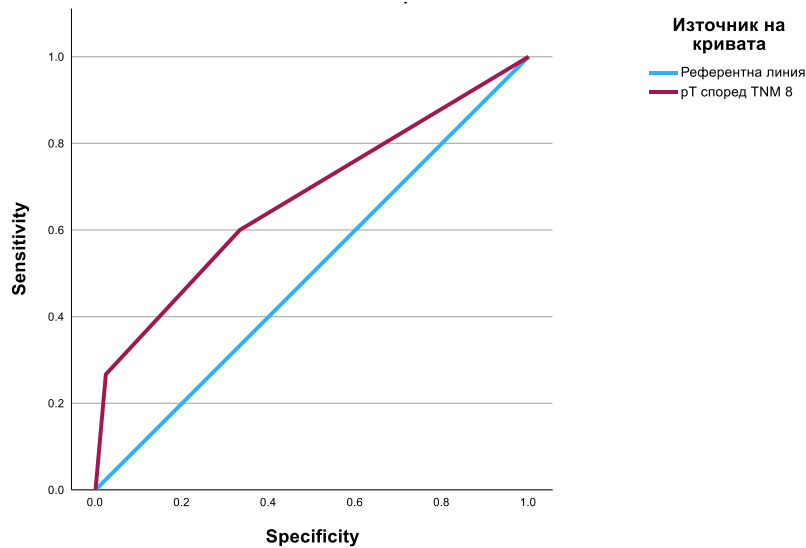
За да оценим прогностичната стойност на рТ категорията проведехме и ROC анализ. Резултатите при приложение на TNM 7 за прогнозиране на риска от смърт установяват площ под кривата (AUC) = 0.605. Това означава, че точността на TNM 7 като предиктор за преживяемостта е умерена. Дискриминационната способност на TNM 7 за разделяне на пациенти с висок и нисък риск от смърт е **малко над случайното ниво** (AUC = 0.5).



Фигура 144. ROC крива на рТ категорията по TNM 7

### ROC анализ за рТ категорията според TNM 8

При приложение на рТ категорията според TNM 8 изчислената площ под кривата (AUC) е 0.671. Това означава, че TNM 8 показва по- **по-добра дискриминационна способност** в сравнение с TNM 7 за разграничаване на пациенти с различни рискови профили.



Фигура 145. ROC крива на pT категорията по TNM 8

**Прогностична стойност на предложената от Brandwein-Gansler система за оценка на риск при ранен карцином на езика**

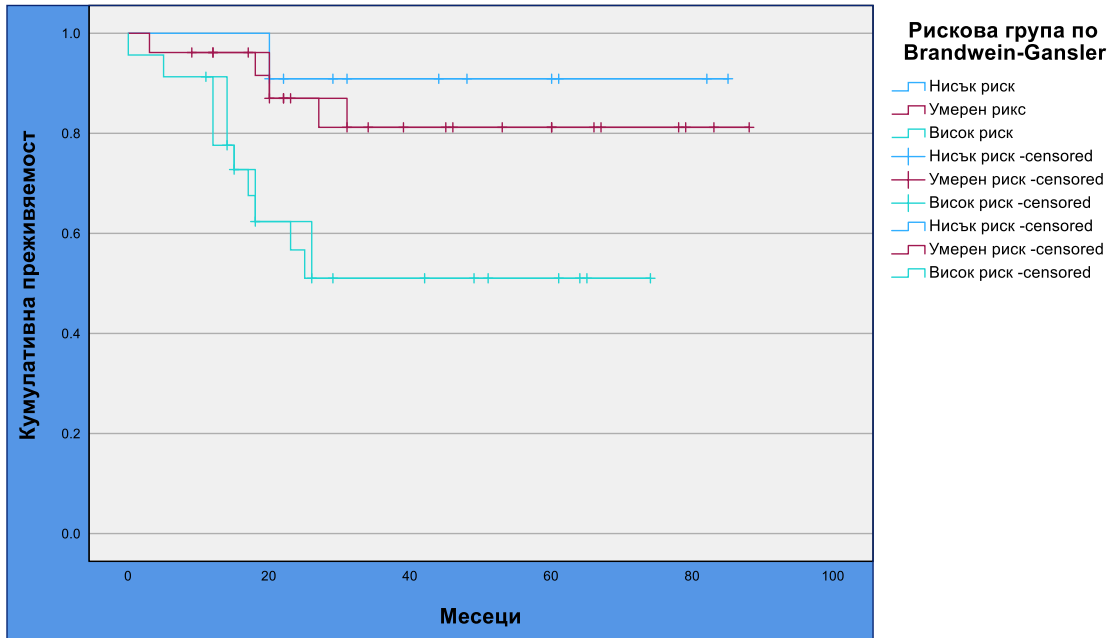
За да оценим прогностичната стойност на системата за оценка на риска предложена от Brandwein-Gansler проведохме анализ по Kaplan-Meier.

Общо 60 пациенти са включени в анализа, от които 15 са регистрирани като събития (смъртни случаи), докато 45 пациенти са цензурирани. Процентът на цензурирани случаи варира от 56.5% в групата с висок риск до 90.9% в групата с нисък риск.

Таблица 107. Анализ по Kaplan-Meier на системата за оценка на риска предложена от Brandwein-Gansler

| Категория на риска според Brandwein-Gansler | Брой | Брой събития | Цензурирани | Средна преживяемост | 95% CI    | Log-rank                      |
|---|------|--------------|-------------|---------------------|-----------|-------------------------------|
| Нисък                                       | 11   | 1            | 10 (90.9%)  | 79.1 месеца         | 68.0-90.1 | $\chi^2 = 8.56$<br>$p = 0.01$ |
| Умерен                                      | 26   | 4            | 22 (84.6%)  | 74.9 месеца         | 63.2-86.6 |                               |
| Висок                                       | 23   | 10           | 13 (56.5%)  | 44.9 месеца         | 31.7-58.1 |                               |
| Общо  | 60   | 15           | 45 (75.0%)  | 67.4 месеца         | 58.5-76.3 |                               |

Резултатите показват, че пациентите в различните рискови групи имат значителни разлики в преживяемостта. Т.е. рисковата група според системата на Brandwein-Gansler е значим прогностичен фактор за преживяемостта ( $p = 0.01$ ) при пациентите с ранен карцином на езика.



Фигура 146. Криви по Kaplan-Meier на общата преживяемост според рисковата категория по системата за оценка на риска предложена от Brandwein-Gensler

Допълнително се проведе **Сох регресионен анализ** за оценка на прогностичната стойност на трите рискови групи.

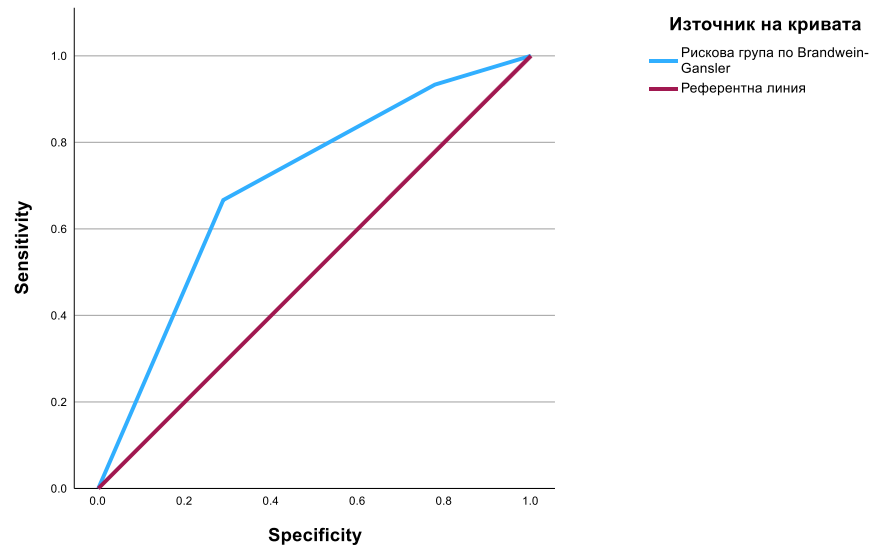
Резултатите показват следното:

Таблица 108. Сох регресионен анализ според рисковата група по системата на Brandwein-Gensler

|                                    | B     | SE   | Wald  | df | Sig. | Exp(B) | 95.0% CI   |
|------------------------------------|-------|------|-------|----|------|--------|------------|
| Рискова група по Brandwein-Gansler | 1.121 | .446 | 6.317 | 1  | .012 | 3.068  | 1.28- 7.35 |

Сох регресионният модел, показва значителна прогностична стойност. Резултатите показват, че рискът от смърт при пациентите в по-висока рискова категория според Brandwein-Gensler е значително по-висок. Стойността на коефициента B е 1.121, със съответстващ HR (Exp(B)) = 3.068, което означава, че пациентите в по-висока рискова категория имат **около 3 пъти по-висок риск от смърт** в сравнение с тези в по-ниските категории. Резултатът е статистически значим ( p = 0.01).

Проведе се също така **ROC анализ**, които установи площ под кривата (AUC) от 0.702. Това означава, че системата на Brandwein-Gensler има **умерена дискриминационна способност** да разграничава пациенти с висок и нисък риск от смърт.



Фигура 147. ROC крива на рисковите групи според системата предложена от Brandwein-Gensler

#### Заклучение:

Системата за оценка на риска на Brandwein-Gensler демонстрира статистически значима прогностична стойност за общата преживяемост на пациентите. Kaplan-Meier анализът показва значителни разлики в преживяемостта между рисковите групи, като пациентите с висок риск имат значително по-ниска преживяемост. Cox регресионният модел допълнително потвърждава, че по-високите рискови категории са свързани със значително повишен риск от смърт. ROC анализът показва умерена точност на системата с AUC = 0.702.

## III.4. Обсъждане

### III.4.1 Обсъждане на резултатите по първа задача

#### Възраст и пол на изследвания контингент

##### Констатации:

1. Ранният плоскоклетъчен карцином на езика се среща по често в зряла възраст – средна възраст на диагностициране в изследваната група е 55,7 години.
2. Заболяването е по-често при мъжете от колкото при жените, като разпределението между двата пола е 1,48:1.
3. Младите пациенти (под 40 години) в изследваната група отговарят за 16,7% от всички пациенти.
4. Разпределението между мъже и жени в групата на младите пациенти е 3:1.

Карциномът на езика се диагностицира най-често при пациенти в средна и напреднала възраст, като преобладава във възрастта между 55-74 години (190, 288, 363). Различни изследвания установяват, че средната възраст на диагностициране варира между 60 и 64 години (160, 4, 363).

В нашето проучване средната възраст на диагностициране е малко по-ниска – 55,7 години, като пикът на заболяемостта е в групата между 61 и 70 години, където попадат 36,1% от всички пациенти.

По отношение на половото разпределение, карциномът на езика е по-често срещан при мъжете (105, 277). В рамките на нашето проучване съотношението между мъже и жени е 1,48:1.

Плоскоклетъчният карцином на оралния език е по-рядко срещан при млади пациенти (351), като през последните десетилетия в тази възрастова група се наблюдава тенденция за увеличаване на честотата (28, 283). Мета-анализ на случаите на орален карцином при

млади пациенти за периода 2014-2019 г. показва честота от 9,7% (273). В нашето изследване делът на младите пациенти (под 40 години) е значително по-висок – 16,7%. Прави впечатление, че в групата на младите пациенти мъжете боледуват значително по-често от жените, като съотношението е 3:1. Сходни резултати са докладвани и в други изследвания, които установяват, че 62% от туморите при млади пациенти се развиват при мъже и 38% – при жени (306).

### **Локализация на първичния тумор**

#### **Констатации:**

1. Най-често ранният карцином на езика засяга страничния ръб.
2. Разпределението между лява и дясна страна е относително равномерно.
3. Най-често засегната е средната трета на оралния език, а най-рядко предната трета на езика

Страничният ръб на езика (C02.1) е ангажиран в 36,8% до 73% от случаите (200, 183). Вентралната повърхност на езика (C02.2) е ангажирана в 14,7% от случаите а, гърба на езика (C02.0) - 2,9% от случаите (200). В нашето изследване най-честата локализация на РКЕ е страничният ръб на езика – 53 случая (73,6%), следващ по честота е карциномът на вентралната повърхност на езика – 17 случая (23,6%) и най-рядко от карцином боледува гърбът на езика – 2 случая (2,8%).

От общия брой изследвани случаи, 32 (51.6%) са локализирани в дясната страна на езика, докато 30 (48.4%) са в лявата страна.

### **Клиничен вид на тумора**

#### **Констатации:**

1. Най-често ранният карцином на езика се представя като екзофитна лезия
2. Средният размер на ранните тумори на езика е 20,9мм
3. Най-малките ранни тумори се представят като еритроплакични и левкоплакични плаки, а средният им размер е 16,5 и 15мм

Плоскоклетъчният карцином на езика се представя най-често като екзофитна маса (42,6%), улцера (35,2%) и по-рядко като червено петно – еритроплакия (8,8%) и левкоплакия (5,5%) (200). Според други автори ранният орален карцином по-често се представя като червена плака, а авансиралите като екзофитна маса, уцлеративна лезия, червена плака (еритроплакия), смесена червено-бяла плака (еритролевкоплакия) или неравна бяла плака (верукозна левкоплакия) (362, 48, 251, 370).

В нашето проучване най-често срещаната клинична форма е екзофитната лезия, която се наблюдава при 30.88% от пациентите (21 души), като средния размер на туморите е 20,9мм. Прави впечатление, че при корелация между размер на лезията и клинична изява, лезиите с най-малък размер са най-често представени като еритроплакични и левкоплакични плаки. Това подкрепя на хипотезата, че най-ранната изява на карцинома на езика е като еритроплакична лезия (250, 370).

### **Разпределение според cT стадия**

#### **Основни констатации:**

1. Най-голям дял от пациентите са диагностицирани в клиничен стадий cT1 (55.56%, n=40), докато останалите 44.44% (n=32) попадат в стадий cT2.
2. При възрастните пациенти (над 40 години) 56.67% (n=34) са в стадий cT1, а 43.33% (n=26) – в стадий cT2.
3. При младите пациенти (до 40 години) се наблюдава равномерно разпределение: 50% (n=6) в стадий cT1 и 50% (n=6) в стадий cT2.

По-голямата част от пациентите в нашето проучване към момента на диагностициране са в cT1 клиничен стадии. Този резултат кореспондира с предходни изследвания, които показват, че по-голямата част от пациентите с ранен карцином на оралния език се диагностицират в стадий cT1(335, 15). Сходни резултати са установени и от предходно проучване на оралния рак в българската популация (4). Следва да се отбележи, че извадката от пациенти в това проучване целенасочено включва единствено ранни тумори на езика и не е представителна за широката популация, където често се диагностицират по-напреднали стадии (296).

При анализ на клиничния стадии в различните възрастови категории, прави впечатление, че при възрастните пациенти (>40 г.) се наблюдава превес на cT1 категорията (56.67%), докато при младите пациенти тази тенденция липсва, което кореспондира с резултатите и на други автори (390, 380). Това е показателно за възможна роля на по-ранното търсене на медицинска помощ при възрастните пациенти, както и с хипотезата за по-високо агресивна биология на туморите при младите пациенти (390, 380, 335, 233).

### **Хистологични характеристики:**

#### **Хистологичен подтип**

По-голямата част от случаите в извадката (92.8%) са класифицирани като конвенционален плоскоклетъчен карцином, докато останалите редки подтипове (верукозен, базалоиден, папиларен и вретеновидно клетъчен) съставляват едва 7.2%. Това съответства на глобалната честота на тези подтипове, като конвенционалният плоскоклетъчен карцином е преобладаващият тип в литературата (188).

#### **Степен на диференциация**

##### **Основни констатации:**

1. Умерено диференцирани тумори (G2) заемат най-голям дял – 61.2% от всички тумори в групата. Високо диференцираните тумори (G1) са 22.4% от случаите, а ниско диференцирани тумори (G3) са 16.4%.
2. Туморите с висока степен на диференциация (G1) показват най-ниска средна дълбочина на инвазия (2.69 мм), докато ниско диференцираните (G3) демонстрират най-голяма средна дълбочина (6.9 мм).
3. Увеличаването на дебелината на тумора е свързано с по-ниска степен на диференциация.
4. Ниската степен на диференциация (G3) се свързва с по-голяма честота на перинеурална инвазия (60%) и лимфо-васкуларна инвазия.

В изследваната от нас кохорта, преобладаващата част от туморите са с умерена степен на диференциация, което кореспондира с наблюдаваното разпределение и от други автори

(337, 212, 314). Наблюдаваната честота на високо (G1) и ниско диференцирани тумор (G3), също кореспондира с докладваната в литературата (268).

В изследваната от нас група туморите с по-висока степен на диференциация (G1) показват значително по-ниска средна дълбочина на инвазия (2.69 мм), докато тези с ниска степен на диференциация (G3) демонстрират по-агресивен растеж и по-голяма средна дълбочина на инвазия (6.9 мм). Тези данни са в съответствие с проучванията на Almangush et al. (15, 11).

Ниско диференцираните тумори (G3) показват също по-висока честота на периневрална инвазия (до 60%) и лимфо-васкуларна инвазия. Тези находки са подкрепени от множество проучвания, показващи, че по-ниската степен на диференциация е свързана с по-голяма агресивност, по-чести локални рецидиви и по-лоша прогноза (314, 215, 15).

Нашите резултати потвърждават тенденциите, докладвани в световната литература: туморите с ниска степен на диференциация са по-агресивни, с по-голяма дълбочина на инвазия и по-често инвазират по хода на нерви и съдове.

### **Дълбочина на инвазия**

#### **Основни констатации:**

1. Средната дълбочина на инвазия в цялата изследвана група е 4.25 мм.
2. Между клинично измерения диаметър на тумора и дълбочината на инвазия е установена много слаба положителна корелация ( $r=0.16$ ).
3. Наблюдават се значителни вариации в дълбочината на инвазия при различните клинични форми на тумора.
4. Регистрирана е статистически значима зависимост между дълбочината на инвазия и степента на диференциация на тумора.

Измерената средна дълбочина на инвазия от 4.25 мм в нашата кохорта е по-ниска от стойностите, докладвани от други автори. В проучване на Berdugo et al. (39) върху 220 случая с ранен карцином на езика е отчетена средна дълбочина на инвазия от 6.8 мм, докато Cuéllar et al. (89) при 61 случая установяват средна стойност от 9.3 мм.

Много слабата положителна корелация ( $r=0.16$ ) между дълбочината на инвазия и клиничния размер на тумора подчертава ограниченията на визуалната оценка и трудностите при клиничните измервания на туморите в устната кухина (89). Малкият клиничен размер невинаги отразява хистопатологичната реалност и инвазивния потенциал, като дори малки на вид лезии могат да се окажат дълбоко инвазивни (89).

При хистологичното измерване на тумора корелацията с дълбочината на инвазия се подобрява ( $r=0.51$ ) в сравнение със самостоятелната клинична оценка ( $r=0.16$ ). Въпреки тази по-добра връзка, по-малките по размер тумори не винаги са по-малко инвазивни, което кореспондира с данни от литературата, че линейните размери не са надежден показател за истинския инвазивен потенциал в сравнение с параметри като дълбочина или дебелина (314, 76).

Вариациите в средната дълбочина на инвазия при различните клинични форми на тумора насочват към възможна връзка между определени клинични прояви и по-висока биологична агресивност. В нашето изследване улцеро-инфилтративните лезии, демонстрират най-голяма средна дълбочина на инвазия. Статистическият анализ обаче не достига прага на значимост ( $p=0.06$ ). В литературата липсват стандартизирани методи и конкретни проучвания, които да разглеждат този аспект в детайл. Субективността при класифицирането на клиничния вид на тумора остава сериозно предизвикателство.

Съществен резултат в нашето проучване е статистически значимата асоциация между дълбочината на инвазия и степента на диференциация ( $p=0.0117$ ). Туморите с по-ниска степен на диференциация (G3) демонстрират по-голяма дълбочина на инвазия (6.9 мм) спрямо високо диференцираните тумори (G1), при които ДНИ е средно 2.69 мм. Тази зависимост е отчетена и от други автори, като отразява по-агресивния растеж на ниско диференцираните тумори (89, 15, 215, 314).

## **Периневрална инвазия**

### **Основни констатации:**

1. От изследваните случаи, в 30.16% се наблюдава ПНИ.

2. Не се наблюдава статистически значима зависимост между клиничния размер на тумора и ПНИ.
3. Клиничният стадий (сТ) не показва статистически значима връзка с ПНИ, въпреки че данните сочат повишаване на вероятността за ПНИ при сТ2 спрямо сТ1.
4. Налице е статистически значима връзка между патологичния стадий (рТ) и ПНИ, като по-високите рТ категории са свързани с по-голяма вероятност за наличие на ПНИ ( $p < 0.01$ ).
5. Наблюдава се значима асоциация между степента на диференциация на тумора и ПНИ, като туморите с ниска степен диференциация (G3) са по-често свързани с наличие на ПНИ.
6. Хистологичните параметри на тумора (хистологично измерен диаметър, дебелина на тумора и дълбочина на инвазия) показват по-силна и статистически значима връзка с ПНИ. По-голямата дебелина и дълбочина на инвазия са особено силно свързани с ПНИ ( $p < 0.01$ ).

**Обсъждане:**

Периневралната инвазия (ПНИ) е важен хистологичен фактор, свързан с по-лоша прогноза, повишен риск от локален и регионален рецидив и развитие на далечни метастази (115,400, 402, 326). В литературата честота на ПНИ варира значително от 6% до 82% (115,213,295,68). При ранните карциноми честота на периневралната инвазия е два пъти по-ниска, като авторите докладват честота от 23-31.1% при Т1 и Т2 лезии (400,68). В нашето изследване приблизително една трета от анализиранияте пациенти показват ПНИ (30.16%).

Липсата на статистически значима връзка между клиничния стадий (сТ) и ПНИ показва, че визуалната и клиничната оценка не винаги отразява биологията на тумора. Слабото съответствие между клинично измерения размер на тумора и ПНИ подчертава ограниченията на клиничната оценка. По-голяма прогностична стойност има патологичният стадий (рТ), при който ясно се вижда, че с напредване на рТ (особено рТ2 и рТ3) се увеличава вероятността за ПНИ (400,68).

Значима е връзката между степента на диференциация на тумора и наличието на ПНИ ( $p=0.043$ ), като по-ниската степен на диференциация е свързана с повишена вероятност за наличие на периневрална инвазия.

Най-изразена асоциация с ПНИ се установява за параметри като дебелина на тумора и дълбочина на инвазия на тумора. Наблюдаваните високи стойности на коефициентите на корелация и статистически значимите разлики подчертават, че колкото по-дълбоко инфилтрира туморът, толкова по-голяма е вероятността за проникване по хода на нервните влакна. Тези резултати са в съответствие с редица други проучвания, които идентифицират дълбочината на инвазия като ключов предиктор за негативни прогностични фактори, включително ПНИ (89, 252).

### **Лимфо-васкуларна инвазия**

#### **Основни констатации:**

1. В изследваната кохорта липсва убедителна асоциация между лимфо-васкуларната инвазия и клинично определените параметри, като размер на тумора и клиничен стадий на тумора (сТ).
2. Не се установява статистически значима връзка между лимфо-васкуларната инвазия и патологичния стадий на тумора (рТ).
3. Няма данни за значима връзка между лимфо-васкуларната инвазия и степента на диференциация на тумора.
4. Хистологични параметри като туморен диаметър, дебелина и дълбочина на инвазия, независимо дали се разглеждат като непрекъснати променливи или категоризирани по прагови стойности, не показват статистически значима връзка с лимфо-васкуларната инвазия.
5. Липсва убедителна връзка между лимфо-васкуларната и периневралната инвазия.

#### **Обсъждане:**

Лимфо-васкуларната инвазия (ЛВИ) е признат прогностичен маркер при плоскоклетъчния карцином на главата и шията. Той е свързан с по-голям риск от регионални и далечни метастази (321, 34, 15, 378, 447). Лимфо-васкуларна инвазия се наблюдава в 15.63% от пациентите в нашето проучване, което е близко до докладваната честота в литературата (70). Резултатите от настоящото изследване при ранен карцином на езика показват липса на

статистически значима връзка между ЛВИ и редица клинично-патологични параметри, като клиничен и патологичен стадий, степен на диференциация, туморна дебелина, дълбочина на инвазия и периневрална инвазия.

Тези данни подчертават сложността на биологичното поведение на туморите, като показват, че ЛВИ не е задължително свързана с традиционните клинично-патологични характеристики, използвани за прогнозиране на агресивността и развитието на метастази. В литературата има редица проучвания, които разглеждат ЛВИ като независим прогностичен фактор (378, 248, 278, 378). Нашите данни показват, че лимфо-васкуларната инвазия е независимо явление отразяващо различни аспекти на туморната биология и агресивност.

### **Модел на инвазия на тумора (WPOI)**

#### **Основни констатации:**

1. Най-често наблюдаваният модел на инвазия е WPOI 4.
2. Наблюдават се слаби положителни корелации между WPOI и патологичния стадий (pT), туморната дебелина, дълбочината на инвазия (DOI), периневралната (PNI) и лимфо-васкуларната инвазия (LVI).
3. Установяват се статистически значими разлики в дълбочината на инвазия (DOI) между определени категории на WPOI.
4. Наблюдава се 6.7 пъти по-висок риск от наличие на лимфо-васкуларна инвазия в групата на по-агресивните модели на инвазия (WPOI 4 и 5), но наблюдаваната тенденция не достига статистическа значимост ( $p=0.076$ ).

Моделът на инвазия на тумора е утвърден негативен прогностичен фактор, който отразява архитектурните и морфологични характеристики на инвазивния фронт на тумора (430, 86). Наличието на неблагоприятни модели (WPOI 4 и 5) се свързва с по-агресивно биологично поведение, по-голяма склонност към дълбока инвазия и по-висок риск от локален рецидив и метастазиране (15).

В нашето изследване не установяваме категорични връзки между WPOI и традиционните клинично-патологични параметри, което предполага, че моделът на инвазията улавя различен аспект от биологията на тумора, който не се отразява еднозначно в стадирането

или линейните измерения. Това съответства на данните от литературата, според които WPOI допълва познатите прогностични фактори и е статистически значим независим прогностичен фактор (15, 11, 220, 72).

### Статус на резекционните линии

#### Основни констатации:

1. Всички случаи от изследваната група, подложени на оперативно лечение са с чисти резекционни линии (R0).
2. Средното отстояние от резекционните линии в цялата група е 8,5мм.
3. Наблюдава се статистически значима положителна корелация между клинично измерения размер на тумора и постигнатото минимално отстояние до резекционната линия.
4. Патохистологичните характеристики като периневрална инвазия, лимфо-васкуларна инвазия, ДНИ и модел на инвазия не оказват статистически значимо влияние върху минималното отстоянието до резекционната линия.

#### Обсъждане:

Постигането на чисти резекционни линии (R0) е ключов фактор за успешното лечение и дългосрочната прогноза. Дефиницията за ангажиране на границите е спорна, като някои автори определят като ангажирана граница с отстояние под 1мм (106), а други само граница в която се установява наличие на туморен процес, т.е. същинско пресичане на тумора (327, 398, 50, 443). В зависимост от начина на оценка, честотата на ангажираните РЛ варира съответно от 23% до 4,5% (398, 436, 443). В настоящото изследване като ангажирана е определена единствено граница, в която се намира туморен процес. В обема на нашето изследване при всички пациенти подложени на оперативно лечение са постигнати чисти резекционни линии (R0) и честотата на ангажиране на границите е 0%. Данните в литературата показват, че наличието на положителни резекционни линии (R1) е свързано с по-лоша прогноза, повишен риск от локален рецидив и по-ниска преживяемост (189, 385, 235).

Въпреки че точната дефиниция на „чиста граница“ остава предмет на дискусия, разстояние от  $\geq 5$  мм се счита за оптимално в клиничната практика (436). В литературата липсва високо ниво на доказателства в подкрепа на тази гранична стойност (189, 58).

Реализирането на хистологично измерени 5мм отстояние изисква хирургичният подход да отстрани тумора в 10-15мм, клинично чисти граници, като тази зона на безопасност компенсира неравностите в туморния растеж, сложната анатомична топография и тъканното свиване (189, 270, 191). В същото време освен постигането на онкологично безопасни граници операцията цели и запазване на максимално количество здрави тъкани и подобряване на функционалните резултати и качеството на живот на пациента (189, 259). В литературата като оптимално отстояние се обсъждат също отстояния от 1мм (404), 2мм (104), 3мм (285) и 7мм (229).

Средното отстояние от резекционните линии в настоящото проучване отговаря на препоръките за адекватна безопасна граница и е 8.5 мм. Наблюдава се положителна корелация между клинично измерения размер на тумора и минималното отстояние до резекционната линия, което означава, че с повишаване на клиничния размер на тумора, отстоянието до най-близката резекционна граница също се повишава. Това се дължи на повишеното внимание на хирурга при по-голям клиничен размер и търсенето на по-широка граница при по-голям тумор. Този резултат е в съответствие с данни в литературата, които съобщават, че размерът на тумора е важен фактор при определяне на резекционните граници (189).

В литературата се обсъжда концепцията за т.н. динамично оптимално отстояние, базирано на индивидуалните хистологични туморни характеристики (189). Brandwein-Gensler et al. предлагат, че оценката за адекватност на границата трябва да се направи в контекста на останалите патохистологични характеристики (50). Така например при неблагоприятен модел на инвазия (WPOI 4 и 5), оптималното отстояние от резекционната линия е 7,8мм (205).

В проведеното от нас изследване не установихме статистически значимо влияние на патохистологичните характеристики като перинеурална инвазия, лимфо-вакуларна инвазия, дълбочина на инвазия и модел на инвазия върху минималното отстояние до резекционната линия.

## **Рискови фактори**

### **Основни констатации:**

1. Тютюнопушенето и комбинацията от тютюнопушене и алкохол са най-често срещаните рискови фактори за развитие на ранен карцином на езика.
2. Младите пациенти по-често нямат регистрирани традиционни рискови фактори.
3. В изследваната група липсват доказателства за роля на HPV инфекцията като етиологичен фактор.

### **Обсъждане:**

Тютюнопушенето е най-разпространеният рисков фактор сред пациентите с ранен карцином на оралния език, регистриран при 34% от изследваните случаи. Този резултат е в съответствие с данните от литературата, които посочват тютюнопушенето като основен етиологичен фактор при плоскоклетъчния карцином на устната кухина (336, 166).

Синергичният ефект на тютюнопушенето и алкохола е наблюдаван при 22% от пациентите, като комбинацията на тези два фактора има доказан усилващ ефект върху канцерогенезата. Съществува хипотеза, че алкохолът действа като разтворител, който улеснява проникването на тютюневите канцерогени в лигавицата на устната кухина, докато ацеталдехидът, метаболит на алкохола, усилва генотоксичния ефект (167). Тази комбинация увеличава риска от развитие на орален карцином с до 30 пъти (42).

Интересен резултат е високият процент пациенти (22%), които отричат наличието на традиционни рискови фактори. Това се наблюдава и в други проучвания и подчертава значението на неясни етиологични фактори като генетичната предиспозиция, имунологични фактори и експозиция на други канцерогени (148, 193, 415, 302, 315).

Възрастовият анализ разкрива важни тенденции:

- Млади пациенти (под 40 години) по-често нямат регистрирани рискови фактори (50%), което съответства на тенденцията за „идиопатични“ случаи в тази възрастова група. При тях обаче тютюнопушенето остава значим фактор (33.3%), а комбинацията с прием на алкохол е регистрирана при 16.7%.

- Възрастните пациенти (>40 години) показват по-голямо натрупване на рискови фактори, като комбинираната употреба на алкохол и тютюнопушене е по-често срещана (27.6%). Тези данни са в съответствие с утвърдената представа, че рискът от карцином на езика се натрупва кумулативно при продължително излагане на канцерогени (336, 167).

Пакето-годините при пушачите и тези с комбиниран рисков фактор (тютюнопушене и алкохол) подчертават по-високата експозиция при комбинираните случаи (33.3 пакето-години спрямо 20.2 при самостоятелно тютюнопушене).

Употребата на наркотични вещества и марихуана е регистрирана при 6% от пациентите за всяка група. Проучванията показват, че хроничната употреба на марихуана може да бъде свързана с риск от развитие на рак на устната кухина (137, 38, 339). Въпреки това, данните са противоречиви, като някои проучвания не откриват повишен риск (339) или дори откриват понижаване на риска за карцином на оралния език (245).

В настоящото проучване всички пациенти са HPV-негативни по отношение на основните високорискови типове. HPV се асоциира по-често с рак на орофаринкса, докато ролята му като етиологичен фактор за карцинома на оралния език остава малко значима (224, 302, 322).

### III.4.2 Обсъждане на резултатите по втора задача

#### Основни констатации:

1. Средното време за получаване на патохистологичния резултат от биопсия за целия изследван период е 8,7 дни.
2. Забелязва се значително намаление във времето за поставяне на диагнозата, като през 2024 г. средното време от биопсия до диагноза е сведено до 4 дни.
3. Само 41,4% от следоперативните патохистологични доклади отразяват пълноценно всички необходими хистологични туморни характеристики.
4. Най-често липсващата информация в докладите е метричната оценка на минималното отстояние до резекционните линии (40% от случаите).
5. Наблюдава се значителна вариабилност в пълнотата на докладите между различните патолози, като тя варира от 0% до 56%.

#### Обсъждане:

Своевременното получаване на патохистологичен доклад от диагностични биопсии е ключов елемент в планирането и провеждане на онкологичното лечение (110, 450, 97). В настоящото изследване средното време за получаване на резултати от биопсии за периода 2016–2024 г. е 8,7 дни, което попада в рамките на допустимото за стандартни диагностични процедури, определени от медицинския стандарт „Обща и клинична патология“, действащ до 2017 г (2). Проследявайки динамиката през годините се установява устойчива тенденция за намаляване на времето за отговор на биопсичните изследвания, като през 2024г, средния период за излизане на биопсия е 4 дни. Това е в съответствие с резултатите и на други центрове по патология, които имат средно време за отговор между 3 и 5 дни (368, 292, 10, 424).

Информацията от следоперативния патохистологичен доклад, има основна роля при вземането на критични решения за необходимостта от провеждане на допълнително лечение. Непълнотата и неточностите в докладите могат да доведат до забавяне или грешки в терапевтичния план, създавайки потенциални рискове за пациента и лекаря (450). Тези проблеми са довели до създаването на стандартизация за докладване на

---

патохистологичните изследвания, включващи ключови патохистологични характеристики имащи отношение към оценката на агресивността на тумора и преценката за нуждата от продължаване на лечението (179, 65, 281, 329).

В България, към момента, липсва общоприет стандарт за докладване на рака на главата и шията. В изследваната от нас група процентът на патохистологични доклади съдържащи пълната необходима информация е 41.4%, Независимо, че през годините се наблюдава динамика към повишаване на пълнотата на докладите, този резултат показва нуждата от стандартизация. Сходни резултати са докладвани и от други автори, които установяват, че при липса на стандарт, за периода 2004 – 2006г., във Австралия, едва 37% от резултатите са оценени като съдържащи необходимата информация (202). Множество публикации, разглеждащи ползите от стандартизацията на патохистологичните доклади, за различни онкоанатомични локализации и органи, установяват значително повишаване на пълнотата на докладите след въвеждане на стандарти за докладване (384, 386, 110, 69, 147, 164, 196, 87).

Анализът на липсващата информация показва, че в 40% от докладите не се съдържа метрична оценка на минималното отстояние до резекционните линии, в 30% липсва метрична оценка на тумора, в 28,3% липсва коментар за лимфо-васкуларна инвазия, а в 25% – за периневрална инвазия. Оценката на дълбочината на инвазия липсва в 21,7% от случаите, а на степента на диференциация – в 11,7%. Преди въвеждане на единни стандарти сходни резултати са докладвани от центрове в Канада (450) и Австралия (202). Наблюдават се значителни различия в пълнотата на докладите в зависимост от патолога, провел изследването. Някои патолози постигат 56% пълнота на докладите докато при други във всички доклади липсва важна информация. По този начин, при липса на стандартизация, качеството на патохистологичния доклад остава изцяло зависимо от опита, знанията и отговорността на индивидуалния патолог.

### III.4.3 Обсъждане на резултатите по трета задача

#### Локален рецидив

##### Основни констатации:

1. Локален рецидив е регистриран при 1.52% от пациентите, докато при 98.48% не е отчетен локален рецидив.
2. Средното време до настъпване на локален рецидив е 4 месеца.
3. От изследваните туморни характеристики, патологичният туморен стадий (pT), степента на диференциация, туморната дебелина и наличието на лимфо-васкуларна инвазия, показват статистически значима връзка с риска от развитие на локален рецидив.
4. Преживяемостта е значително по-ниска при пациенти с локален рецидив, като това се потвърждава от Каплан-Майер анализа и log-rank теста ( $p = 0.0012$ ).

##### Обсъждане:

Локалният рецидив е рядко явление в изследваната от нас група, регистрирано при едва 1.52% от пациентите. Установената честота на локален рецидив е по-ниска от докладваната в литературата в групи на ранни тумори на езика – 11% (141, 364, 172) и устната кухина – 4,5% (100).

В нашето проучване степента на диференциация показва статистически значима връзка с риска от развитие на локален рецидив ( $p = 0.04$ ). Това съответства на други проучвания, които асоциират ниската степен на диференциация с повишен риск от локален рецидив (303).

Средната дебелината на тумора при единствения пациент с рецидив е значително по-висока от средната стойност при пациентите без рецидив, като разликата е статистически значима. Подобни резултати се съобщават и в други изследвания, където туморната дебелина и дълбочината на инвазия се разглеждат като ключови фактори за локален рецидив (116, 4).

Според данните в литературата развитието на локален рецидив е в най-висока степен зависимо от статуса на резекционните граници (141, 17, 4), като в изследваната от нас група пациенти, всички резекционни граници са свободни и статистическия анализ на този фактор е невъзможен.

В изследваната от нас група патологичния туморен стадий, степента на диференциация, туморната дебелина и лимфо-вакуларната инвазия са прогностични фактори за локален рецидив.

Преживяемостта при ранен карцином на езика при развитие на локален рецидив е значително по-ниска в сравнение с пациентите без локален рецидив (91, 431).

В изследваната група единственият пациент развил локален рецидив е умрял .

Практически поради тази причина не може да се проведе надежден статистически анализ за влиянието на локалния рецидив върху риска от смърт и резултатите не постигат статистическа значимост. Независимо от това анализът по Каплан-Майер за кумулативната преживяемост показва, че развитието на локален рецидив значително намалява кумулативната преживяемост -  $p = 0.0012$ .

Важно е да се отбележи, че единственият случай на локален рецидив е на млада жена с карцином на езика, който предоперативно, по критерии повърхностен размер е бил класифициран като cT1 – 15mm повърхностен размер. Клинично и от предоперативен КТ с контраст шийният лимфен басейн е бил клинично негативен за метастази. Следоперативно случаят е престадиран в pT3 категория поради наличие на дълбочина на инвазия от 15mm. Оперативното лечение е постигнало чисти резекционни линии с минимално отстояние от 6mm. При пациентката са установени негативни прогностични фактори – ниско диференциран тумор (G3), наличие на перинеурална и лимфо-вакуларна инвазия и WPOI 4. По тази причина е препоръчано провеждане на селективна шийна лимфна дисекция. На втори етап е била проведена двустранна селективна шийна лимфна дисекция, като са установени общо 6 билатерални метастази, като 3 от тях са с екстранодална инвазия – pN3b. Следоперативно е била проведена лъче-химиотерапия. В хода на следоперативната лъче-химиотерапия на долната устна, се е явила нова улцерирала лезия на плоскоклетъчен карцином – локален рецидив вероятно по перинеурален път. Времето до развитие на рецидива е 4 месеца, като общата преживяемост на пациентката е 15 месеца.

Случаят се разглежда като ранен тумор, защото клиничната изява, в началото на лечението, на повърхностно видимата лезия е 15мм и попада в клинична cT1 категория, независимо от по-късните, следоперативни находки. Практически допълнителната информация и прогресията на заболяването се явяват късна находка след започване на лечението и са илюстративни за проблема при лечение на тумори с малка клинична изява, агресивно поведение и бърза прогресия.

### **Първични метастази**

#### **Основни констатации:**

1. Първични метастази са регистрирани при 13.9% от пациентите в изследваната група.
2. Пациентите в клинична категория cT2 имат значително по-висок относителен риск за наличие на първични метастази (RR = 6.24) в сравнение с пациентите в cT1 категория.
3. Пациентите с ниско диференцирани тумори (G3) показват значително по-висока честота на първични метастази в сравнение с високо (G1) и умерено диференцирани тумори (G2).
4. При случаите на най-ранните тумори в cT1 клиничен стадий всички случаи с метастази са свързани с ниска степен на диференциация ( $p < 0.001$ ).
5. По-голяма дълбочина на инвазия е свързана с повишен риск от първични метастази както при cT1 ( $p = 0.00013$ ), така и при cT2 ( $p = 0.0037$ ) категорията.

#### **Обсъждане:**

В изследваната от нас група 10 (13.9%) пациента са имали метастази към момента на първичното лечение. Пациентите с cT2 категория са шест пъти по-застрашени от метастатично разпространение в сравнение с тези с cT1, което съответства на данните в литературата (14, 426, 241).

Ниската степен на диференциация (G3) е свързана с по-висока честота на първичните метастази. Това е в съответствие с предишни изследвания, които идентифицират ниската диференциация като маркер за агресивност и склонност към метастатично

разпространение (141, 317). Резултатите показват, че степента на диференциация е статистически значим прогностичен фактор за ранно метастазиране при истински ранните - cT1 тумори ( $p=0.00016$ ). В cT2 групата степента на диференциация не достига статистическа значимост по отношение на риска от развитие на първични метастази ( $p=0.14$ ).

Дълбочината на инвазия (DOI) е потвърдена като ключов предиктор за метастазиране на туморите (176, 63, 407, 206, 260, 132). Установената умерена до силна корелация между DOI и наличието на първични метастази ( $r=0.59$ ,  $p<0.001$ ) подкрепя клиничната стойност на този параметър при оценката на риска и преценката за провеждане на шийна лимфна дисекция. Резултатите показват, че тумори с по-голяма дълбочина на инвазия са свързани с по-висок метастатичен риск, независимо от клиничния стадий.

### **Окултни метастази**

#### **Основни констатации:**

1. Честотата на окултни метастази в изследваната от нас група е 19%.
2. Клиничния стадий на тумора не е значим предиктор за риска от развитие на окултни метастази ( $p=0.28$ ).
3. Средното време до метастазиране е 8.2 месеца.
4. Пациентите с ниско диференцирани тумори (G3) показват значително по-висок риск от развитие на окултни метастази в сравнение с тези с умерено (G2) и високо диференцирани тумори (G1) ( $p=0.012$ ).
5. В изследваната група дълбочината на инвазия е значим прогностичен фактор за окултно метастазиране ( $p<0.001$ ).
6. Лимфо-васкуларната инвазия е значим прогностичен фактор за окултно метастазиране при ранен карцином на езика. Пациентите с лимфо-васкуларна инвазия имат приблизително 3 пъти по-висок риск от развитие на окултни метастази в сравнение с тези без лимфо-васкуларна инвазия.
7. Смъртността при пациентите с окултни метастази е 75%.

#### **Обсъждане:**

Честотата на окултните метастази в изследваната група е 19% (n=12) от общо 63 случая подложени на оперативно лечение. Този честота е малко по-ниска от докладваната в литературата между 21-28% (203, 241, 317, 78).

В изследваната група по-голямата част от пациентите развили окултни метастази са в сT1 стадии (n=8). В нашето изследване клиничният стадий на тумора не е статистически значим предиктор за развитието на окултни метастази (p=0.28). Този резултат кореспондира с резултатите от мета-анализ, който не установява статистически значима разлика в честотата на окултни метастази между T1 и T2 туморите на оралния език (78). В голямо рандомизирано проучване Hutchinson et al. (180) не установяват статистически значима разлика в честотата на окултните метастази между T1 и T2 туморите, като честотата при T1 достига 19.1%.

Патологично измереният туморен диаметър в групата развили окултни метастази е 17,5мм спрямо 14.1мм при пациентите без окултни метастази. Тази разлика не достига статистическа значимост (p=0.25) и показва ограничената предиктивна стойност на повърхностния туморен размер, в комплексния механизъм на метастазирането (11, 12, 14).

В изследваната група, степента на диференциация на тумора е значима прогностичен фактор за развитието на окултни метастази (p=0.012). Случаите с ниско диференцирани тумори (G3) показват значително по-висок риск от развитие на окултни метастази в сравнение с умерено (G2) и високо диференцираните тумори (G1). В литературата се докладва по-висока честота на окултно метастазиране на ранния карцином на езика с ниска и умерена степен на диференциация (141, 317).

Средната туморна дебелина и средната дълбочина на инвазия са почти два пъти по-високи в групата пациенти развили окултни метастази. Статистическия анализ показва, че и двете туморни характеристики са прогностични за риска от окултно метастазиране. ДНИ показва най-висока прогностична стойност с  $p < 0.001$ . Това кореспондира с известното в литературата, че туморната дебелина и дълбочината на инвазия са значими прогностични фактори за риска от окултно метастазиране (135, 141, 393, 407). Проведеният допълнително ROC анализ показва, че в изследваната група оптималната гранична стойност на ДНИ, която да разграничи риска от окултно метастазиране е 10мм. Поради

размера на извадката този модел има ниска чувствителност (36.4%) и този резултат не кореспондира с данните в литературата, които обсъждат оптимални гранични стойности на ДНИ от 3, 4 и 5мм (407, 314, 176).

В нашето изследване се наблюдава по-висока честота на развитие на окултни метастази при туморите с периневрална инвазия – 33.3%, спрямо 12.4%, за тези без периневрална инвазия. В нашето проучване периневралната инвазия не достигна статистическия праг на значимост. При ранен карцином на езика периневралната инвазия повишава риска от развитие на окултни метастази (222, 392) и е статистически значим предиктор за метастазиране (54).

Лимфо-васкуларната инвазия показва умерена статистически значима корелация с риск от окултно метастазиране ( $p=0.02$ ). Честотата на окултно метастазиране при пациентите с лимфоваскуларна инвазия е 40%, спрямо 12.96% при тези без лимфо-васкуларна инвазия. Относителният риск за окултно метастазиране при наличие на ЛВИ е четири пъти по-висок ( $RR=4.52$ ). Лимфо-васкуларната инвазия е статистически значим прогностичен фактор за окултно метастазиране при ранен карцином на езика (177, 249).

В нашето изследване, моделът на инвазия на тумора (WPOI) показва, слаба положителна корелация с риска от окултно метастазиране, като неблагоприятните модели на инвазия са свързани с повишена честота на окултните метастази. Въпреки, че поради характеристиката и обема на извадката, резултатите не достигат статистическа значимост ( $p=0.11$ ), в литературата моделът на инвазия е доказан предиктор за метастазиране на заболяването (49,221).

Смъртността при пациентите развили окултни метастази е 75%. В литературата при окултно метастазиране се докладва 5 годишна обща преживяемост между 21%, 33,3% и 68,5% (21, 437).

Липсата на значима разлика в честотата на метастазиране между T1 и T2 категорията, както и високата смъртност след проява на окултна метастаза, повдига въпроса за ролята на елективната шийна лимфна дисекция при T1 туморите на езика (180) и особено при T1 туморите с ниска степен на диференциация (21).

## **Регионален рецидив**

### **Основни констатации:**

1. Нодален рецидив след първичното оперативно лечение е наблюдаван при 6.94% от пациентите.
2. Средното време до настъпване на рецидива е 10 месеца.
3. Перинеуралната инвазия е наблюдавана при 66.7% от пациентите с рецидив, което е значително по-висок процент от общата извадка (30.1%).
4. Средното време до настъпване на смърт при пациентите с регионален рецидив е 19.6 месеца.

### **Обсъждане:**

Нодален рецидив във вече оперирания шиен лимфен басейн се наблюдава при 6.94% от пациентите (n=5). Този резултат е значително по-нисък от докладваните близо 20% нодален рецидив след дисекция на шията в изследването на Lydiatt et al. (239) и 12,9% от Lim et al. (231). Нашият резултат не може да бъде директно съотнесен към повечето от изследванията обсъждащи нодалния рецидив, тъй като повечето от тях сливат групите на прогресия на окултни метастази и рецидив след предходна дисекция на шията (371).

Средното време от първичното лечение до развитие на нодален рецидив е 10 месеца и кореспондира с докладваното в литературата между 7 и 13 месеца (239, 227). Времето до изява на нодалния рецидив варира от 3 до 30 месеца. С изключение на един всички нодални рецидиви са настъпили в първите до 8 месеца след лечението и кореспондират с т.н. ранен рецидив (227). Един единствен случай е рецидивирал 30 месеца след първичното лечение и отговаря на т.н. късен рецидив (227).

Наблюдава се корелация между туморната дебелина, дълбочината на инвазия на тумора, наличието на перинеурална инвазия и лимфо-вакуларна инвазия, наличието на WPOI 4 и риска от нодален рецидив. Поради малкия брой на рецидиви в групата, статистическата сила на изследването е ограничена и тези резултати не достигат статистическа значимост.

---

Средната преживяемост на пациентите развили нодален рецидив 19,6м, като смъртността е 100%, независимо от провежданото “салвидж” лечение.

### **Системен рецидив**

#### **Основни констатации:**

1. Системен рецидив на заболяването се наблюдава при 4 от пациентите (6,15%).
2. Средното време до системен рецидив е 10.3 месеца.
3. Наблюдава се корелация между дълбочината на инвазия, наличието на лимфо-васкуларна инвазия и развитието на системен рецидив.

#### **Обсъждане:**

Честотата на системните рецидиви при ранните тумори на езика в литературата е между 3% и 8% (239, 433, 228). Средното време до диагностициране на системен рецидив е 10.3 месеца като смъртността е 100%.

От изследваните патологични прогностични фактори, дълбочината на инвазия ( $r=0.131$ ) и наличието на лимфо-васкуларна инвазия ( $r=0.357$ ) показват корелация с развитието на далечни метастази. Резултатите показаха, че в изследваната група единственият статистически значим прогностичен фактор за развитието на системен рецидив при ранен карцином на езика е наличието на лимфо-васкуларна инвазия.

В литературата като прогностични фактори за системен рецидив се обсъждат също нодалният статус на шията, наличието на екстранодална инвазия, ендофитния растеж на тумора, степента на диференциация и туморния стадии (228, 293, 155, 350). Има доклади, че се наблюдава по-често далечно метастазиране при пациентите под 40 години (228). В изследваната от нас група 3 от 4-те рецидива са възникнали при пациенти под 45 годишна възраст.

## **Обща и специфична преживяемост**

### **Основни констатации:**

1. Средната обща преживяемост в изследваната група е 67.0 месеца (95% CI: 58.2–75.8), като 5-годишната обща преживяемост е 66.7%.
2. Средната специфична преживяемост е 70.7 месеца (95% CI: 62.2–79.3), с 5-годишна специфична преживяемост от 72.2%.
3. Не се наблюдава значима разлика в преживяемостта според пола, възрастта, или локализацията на тумора.
4. Улцеро-инфилтративните лезии показват тенденция към по-лоша прогноза, но разликите в преживяемостта между различните клинични изяви не са статистически значими ( $p=0.228$ ).
5. Няма значима разлика в преживяемостта между cT1 и cT2 категории.
6. Нодалният статус (cN) е силен предиктор за по-ниска преживяемост, като пациентите с cN2 статус демонстрират най-лоша прогноза.
7. Патологичният туморен стадий (pT) и нодалният статус (pN) са значими предиктори за преживяемост ( $p<0.05$  за pT и pN категории).
8. Разликите в преживяемостта според стадия на заболяването са статистически значими ( $p<0.05$  за обща и специфична преживяемост).

### **Обсъждане:**

Общата и специфична преживяемост при ранните тумори на езика е цялостно добра и варира между 75% и 89% (140, 141, 17, 374, 203). В изследваната от нас група на cT1-2 cN0-1 тумори на езика, общата 5-годишна преживяемост е 66.7%, а специфичната 5-годишна преживяемост е 72,2%, което кореспондира с наблюдаваното в литературата. Селектирайки единствено cT1-2 cN0 туморите общата преживяемост е 76,6%, а специфичната преживяемост е 80,0%. Това кореспондира с резултатите на Ganly et al. (140, 141), които в група от „ниско рискови“ cT1-2 cN0, тумори на езика, установяват специфична преживяемост от 85,6%.

Пола, възрастта и локализацията на тумора не са прогностични фактори за преживяемостта (433, 140, 141, 283, 118, 323, 302). Нашите резултати показват, че

туморите с улцеро-инфилтративен начин на растеж показват тенденция към по-ниска преживяемост. Такива наблюдения има и в литературата (27, 239). Тези наблюдения вероятно се дължат на по-агресивна биология и тенденция към по-дълбоко инфилтриране в околните тъкани. Тези тумори често имат по-голям потенциал за инвазия и метастазиране и съответно по-лоша прогноза и преживяемост (138, 21).

Нашите резултати показват, че не се наблюдава статистически значима разлика в преживяемостта между cT1 и cT2 категорията. Обща преживяемост в cT1 категорията (75.0%) е по-висока от тази в cT2 категорията (68.8%), но разликата не е статистически значима. Сходни са резултатите и на Ganly et al. (140) в голяма мултицентрична група на ранни карциноми на езика. Разликите в специфичната преживяемост между cT1 и cT2 са още по-малки, като на места кривите по Kaplan-Meier се припокриват.

Разликата в преживяемостта според патологичния туморен стадий (pT) от друга страна показва статистически значима разлика в различните категории. Пациентите с по-нисък pT стадий (pT1 и pT2) демонстрират по-добра обща преживяемост в сравнение с тези в по-висок pT стадий (pT3), като разликите между групите са статистически значими. Важно е да се отбележи, че преживяемостта на пациентите с pT1 и pT2 тумори е сравнително близка. Въпреки че, пациентите с pT1 тумори показват малко по-висока средна обща преживяемост (64.0 месеца) в сравнение с тези с pT2 тумори (53.0 месеца), разликата между тях е по-малка в сравнение с разликата между pT2 и pT3. Процентът на преживяемост в двете групи също е близък — 75.0% за pT1 и 68.4% за pT2.

Важно в контекста на тези резултати е да се отбележи, че практически групата на pT1 и pT2 са подложени на различен обем на оперативното лечение, като повече от 2/3 от пациентите в pT2 стадии са подложени и на ШЛД, докато приоритетното лечение в pT1 стадии е отстраняване на първичния тумор по метода на хемиглосектомия. По тази причина тази относително малка разлика в преживяемостта не отразява малка разлика в биологичното поведение, а резултатът е модифициран чрез ескалацията на лечението при случаите на pT2 тумори.

Клиничният нодален статус е силен предиктор на преживяемостта, като пациентите без клинично установени метастази в лимфните възли (cN0) демонстрират най-добра обща специфична преживяемост, докато пациентите с множество метастази в лимфните възли (cN2) имат най-ниска преживяемост (140, 141, 239). Разликите между групите са

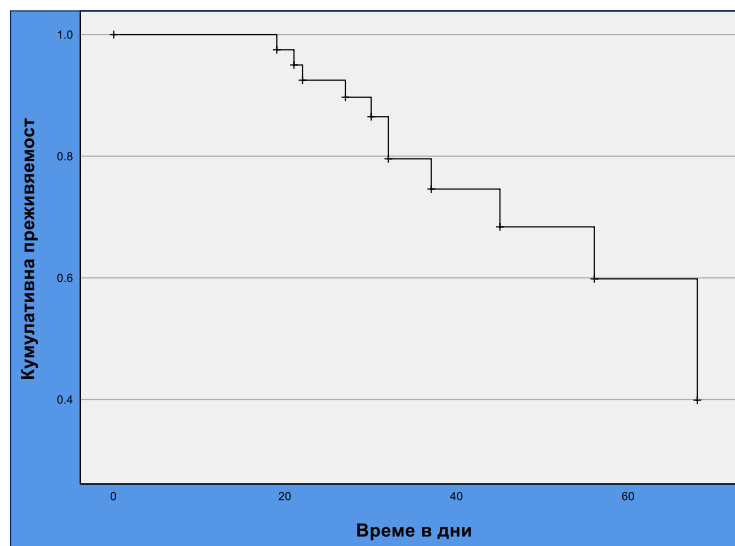
---

статистически значими. Патологичният нодален статус (pN), показва значителни статистически значими разлики ( $p=0.004$ ) в преживяемостта и е практически най-значимият предиктор за риска от смърт (227, 98, 141). Общата преживяемост в pN0 категорията е 76.5%, докато в pN1-2 категорията е 11.1%. Наличието на хистологично доказана метастаза – pN(+) остава най-значимият предиктор за смърт на пациента (98, 4). Резултатите показват значими различия в общата и специфична преживяемост между пациентите в различните стадии на заболяването. Пациентите с по-ранни стадии (I и II) демонстрират по-добра обща и специфична преживяемост, докато тези в по-напреднали стадии (III, IVA, IVB) имат значително по-ниска обща и специфична преживяемост, като разликите между групите са статистически значими.

### III.4.4 Обсъждане на резултатите по четвърта задача

#### Прогностично значение на времето от хистологичен резултат до операция за общата преживяемост

Средното време от биопсия до лечение в изследваната група е 27 дни. Резултатите от нашето изследване показват, че с увеличаването на времето изминало от поставяне на диагнозата до операцията, кумулативният риск за смърт значително нараства, а степента на преживяемост значително намалява. Практически кумулативния риск за смърт след 30-ти ден след диагнозата е 10 пъти по-висок в сравнение с този до 19-т ден след диагнозата.



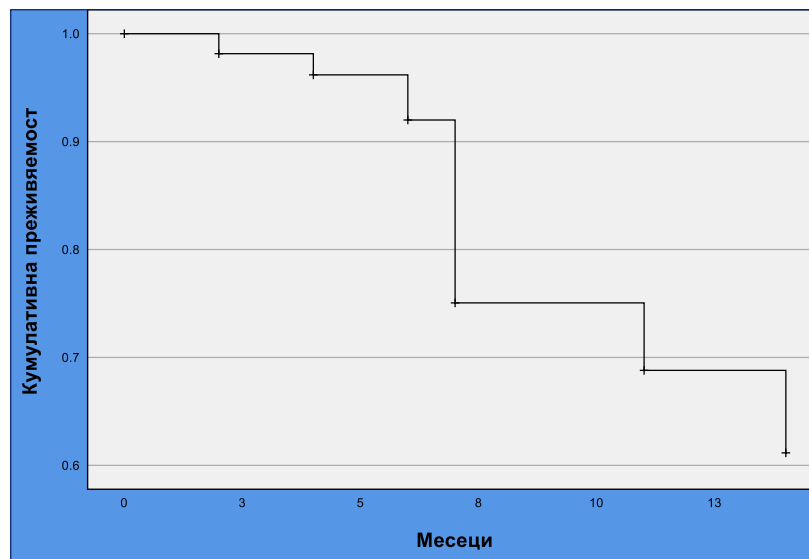
*Фигура 105. Cox регресионен анализ на влиянието на времето от хистологичен резултат до операция, върху общата преживяемост*

Други проучвания също посочват, че забавянето с повече от 30 дни след биопсията е от прогностично значение и от онкологична гледна точка е разумно лечението да се провежда в рамките на 30 дни след поставяне на диагнозата (411, 219, 146). Забавянето е от особено значение за ранните тумори (146). В едно изследване оптималното време от биопсия до операция е посочено като 20 дни, а всеки ден след това според авторите, преживяемостта намалява с 1.8% (263).

Допълнителни анализ на данните разделени по групи, през 10 дни, не установи значителни различия между групите, което вероятно се дължи на малкия брой пациенти във всяка група.

### **Прогностично значение на времето за излизане на патохистологичен резултат за общата преживяемост**

Средното време за получаване на патохистологичния резултат от биопсия за целия изследван период е 8,7 дни. За да оценим прогностичното значение проведохме Cox, регресионен анализ, които установява, че с увеличаване на времето за излизане на патохистологичния резултат се намалява преживяемостта и се повишава риска от смърт в изследваната кохорта.



*Фигура 106. Cox регресионен анализ на влиянието на времето от биопсия до излизане на патохистологичен резултат, върху общата преживяемост*

В литературата времето за излизане на патохистологичен резултат се разглежда като индикатор за качеството на медицинската услуга (369, 292). Нашето търсене не установи публикации които да разглеждат ролята на този период върху преживяемостта при карцином на езика или при орален карцином. Тъй като този период е част от цялостното терапевтично забавяне нашите резултати са логични и разбираеми.

### **Прогностично значение на вида на проведеното лечение**

За да оценим прогностичното значение на вида на проведеното лечение разделихме пациентите в 4 групи, съответно с проведена хемиглосектомия, хемиглосектомия и селективна шийна лимфна дисекция и хемиглосектомия и модифицирана радикална шийна лимфна дисекция.

Резултатите ни показват, че пациентите с проведена хемиглосектомия имат най-висока преживяемост – 81.1%. Такива резултати са докладвани и от други автори (364). Този резултат обаче не показва пълната картина, тъй като разпределението на пациентите не е рандомизирано. Следователно в групата провела единствено хемиглосектомия има много по-голям брой T1 тумори от колкото в групата провела и шийна лимфна дисекция, където доминират пациентите с T2 тумори.

За да оценим ролята на шийната дисекция при ранните тумори на езика проведохме допълнителен Kaplan-Meier анализ, контролиращ за патологичния туморен стадий. Резултатите за pT1 категорията показват предимство в преживяемостта на пациентите провели хемиглосектомия и селективна шийна лимфна дисекция (5-годишна ОП 80%) спрямо тези лекувани единствено чрез хемиглосектомия (5-годишна ОП 76%). Тези резултати са от малка група и имат ограничена статистическа тежест, но кореспондират с данните от множество рандомизирани проучвания, които установяват повишаване на преживяемостта при провеждане на селективна дисекция при pT1 карцином на езика (93, 117, 203, 180).

### **Роля на степента на диференциация на тумора върху общата и специфичната преживяемост**

#### **Основни констатации:**

1. Пациентите с високо диференцирани тумори (G1) имат значително по-добра обща преживяемост спрямо тези с умерено (G2) и ниско (G3) диференцирани тумори.
2. Ниско диференцираните тумори са свързани с най-висок риск от смърт и по-кратка преживяемост.
3. Въпреки че се наблюдава тенденция към по-лоша прогноза при ниско диференцираните тумори, разликите в специфичната преживяемост не са статистически значими.

**Обсъждане:**

Резултатите от анализа показват че степента на диференциация е важен прогностичен фактори за общата преживяемост при ранен карцином на езика. Наблюдава се статистически значима разлика в общата преживяемост между групите според степента на диференциация на тумора ( $p = 0.011$ ), но не установяват статистически значима разлика в специфичната преживяемост ( $p = 0.128$ ). Пациентите с високо диференцирани тумори (G1) демонстрират най-добра преживяемост, следвани от тези със умерено диференцирани тумори (G2). Най-лоша прогноза имат пациентите с ниско диференцирани тумори (G3). Подобни резултати се докладват и от други автори, които намират, че при ранните карциноми в устната кухина, степента на диференциация е независим прогностичен фактор за преживяемостта (441, 236). Също така има доклади, че при ранни карциноми на езика се установява по-висока честота на окултни метастази при умерената и ниска СД на тумора (141, 317).

**Роля на дълбочината на инвазия за общата и специфичната преживяемост****Основни констатации:**

1. ДНИ е статистически значим предиктор за общата преживяемост ( $p < 0.001$ ).
2. ДНИ е статистически значим предиктор за специфичната преживяемост ( $p = 0.002$ ).
3. Повишаването на DOI с 1 мм е свързано с увеличение на риска от смърт, свързана със заболяването, с 22.6%.
4. В изследваната от нас група оптималната граница на DOI между нисък и висок риск за смърт е 3,5мм ( $p=0.007$ ).

**Обсъждане:**

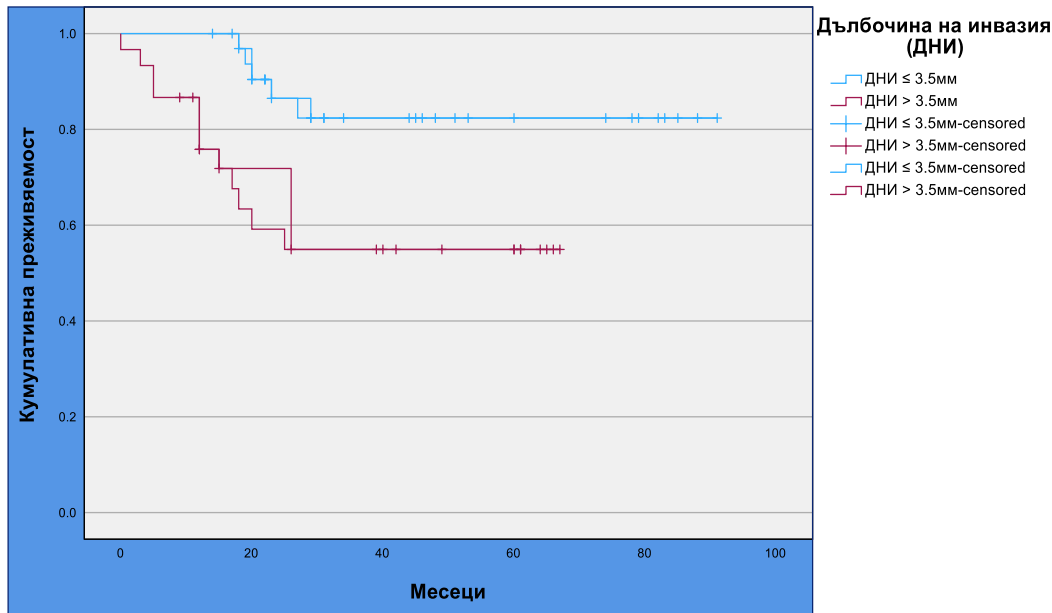
Ролята на дълбочината на инвазия като предиктор за преживяемостта, риска от смърт и риска от развитие на нодален рецидив е доказана (108, 407, 206, 260, 132). Именно поради високата си прогностична стойност ДНИ е интегрирана и в 8-то издание на TNM (419). В нашето изследване дълбочината на инвазия на тумора има статистически значимо влияние върху общата преживяемост ( $p < 0.001$ ), като всяко увеличение на ДНИ с 1 мм увеличава риска от смърт с 21.7%. Сходни са резултатите и по отношение на специфичната преживяемост ( $p =$

0.002), където повишаването на дълбочината на инвазия повишава риска от смърт свързана със заболяването с 22.6%.

Обект на дискусия продължава да бъде оптималната гранична стойност на ДНИ, която да разграничи ниско рисковите от високо рисковите тумори. Към момента 8-то издание на TNM възприема стойността от 5мм като гранична между T1 и T2 категориите. Някои автори обсъждат други гранични стойности. В рандомизирано, проспективно проучване, върху ранен карцином предимно на езика, D'Scruz et al. (93) посочват 3мм като оптималната гранична стойност на ДНИ. Други обсъждани стойности при ранен карцином на езика са 4мм (117, 203, 414) и 2мм (122). Няма консенсус коя е оптималната дълбочина на инвазия, но стойността от 4мм е най-широко използвана в литературата (15).

За да идентифицираме оптималната гранична стойност на ДНИ в изследваната група, проведохме ROC анализ и се изчисли точката на максимално съотношение между чувствителност и специфичност (т.нар. Youden Index). Резултатите показват, че стойността от 3.5 мм е тази, при която се постига най-добър компромис между чувствителността на теста (способността му да идентифицира пациенти, които ще починат) и специфичността (способността му да идентифицира пациенти, които ще оцелеят). Това означава, че пациенти с ДНИ над 3.5 мм са с повишен риск от смърт.

За да валидираме допълнително този резултат проведохме и анализ по Kaplan-Meier като разделихме пациентите в две групи, съответно с ДНИ  $\leq 3.5$ мм и ДНИ  $> 3.5$ мм. Резултатите от този анализ показаха по-висока статистическа значимост ( $p = 0.007$ ) в сравнение с използването на гранична стойност от 5мм ( $p = 0.016$ ).



Фигура 124. Kaplan-Meier криви на общата преживяемост при гранична стойност на ДНИ - 3.5мм

Нашите резултати показват, че при ранен карцином на езика пациентите с ДНИ > 3.5 мм имат значително по-ниска обща преживяемост в сравнение с тези с ДНИ ≤ 3.5 мм. Тази гранична стойност е най-информативна за прогнозиране на риска за смърт в изследваната група и може да се разглежда като критичен праг при планирането на лечението и наблюдението на пациенти с ранен карцином на езика.

### **Прогностично значение на периневралната инвазия за общата и специфичната преживяемост**

Периневралната инвазия е независим прогностичен фактор за обща преживяемост (50) и е свързана с повишен риск за развитие на шийни лимфни метастази, ЛР и повишена специфична смъртност от заболяването (115,400). Нашите резултати показват, че при ранен карцином на езика наличието на периневрална инвазия е негативен прогностичен фактор за общата преживяемост, като 5-годишната обща преживяемост при пациентите без периневрална инвазия е 84.1%, докато при тези с периневрална инвазия, преживяемостта е 52.6% ( $p = 0.008$ ).

Периневралната инвазия е негативен прогностичен фактор и за специфичната преживяемост ( $p = 0.010$ ). Наблюдаваната 5-годишната специфична преживяемост в изследваната група без периневрална инвазия е 88.1%, спрямо 58.8% при пациентите с периневрална инвазия. Сходни резултати са докладвани и в друга група на орален карцином, където 5-годишната специфична преживяемост при пациентите без ПНИ е 94.6% докато при пациентите с ПНИ тя е 56.6% (326).

Други автори, изследващи ранен орален карцином, не намират статистически значима разлика в преживяемостта между пациентите със и без периневрална инвазия (74, 225). Chen et al. (74) хипотезират, че тази разлика е възможно да се дължи на ангажирането на по-малки нервни влакна при ранните тумори, т.н. ненаименовани нерви. Диаметъра на ангажираното нервно влакно е от прогностично значение като ангажирането на влакно с диаметър под 0.1мм е свързано с по-нисък риск в сравнение с ангажирането на по-дебели нервни влакна (50, 409, 341). Прогностично значение има и разположението на периневралната инвазия – интратуморна или екстралезионна, както и дали ангажирането е фокално или мултифокално (430). Друга потенциална причина за тези разминавания е голямата вариабилност между честотата на диагностицираната периневрална инвазия от 6% до 82% (115 ,213 ,295 ,68). Това се дължи на липсата на стандартизация, използването на различни хистологични методи и субективност на оценката.

Тези фактори не са разглеждани в нашият анализ и не са рутинна част от патохистологичните доклади. Подобен подробен анализ е извън обхвата на настоящото изследване.

### **Прогностично значение на лимфо-васкуларната инвазия за общата и специфична преживяемост**

Лимфоваскуларната инвазия е независим негативен прогностичен фактор за преживяемостта и за развитието на шийни лимфни метастази (50, 70, 177, 398, 433). Нашето изследване потвърждава докладите в литературата, като наличието на лимфоваскуларната инвазия е негативен прогностичен фактор за общата ( $p = 0.015$ ) и специфичната преживяемост ( $p = 0.010$ ) на пациентите с ранен карцином на езика. В групата без лимфоваскуларна инвазия наблюдаваната обща преживяемост е 77.8%, а специфичната преживяемост е 82.4%, докато в

групата с лимфоваскуларна инвазия ОП е 50%, а специфичната преживяемост е 55.6%, като тези разлики са статистически значими.

Един недостатък на лимфоваскуларната инвазия като прогностичен фактор е че тя е трудно откриваема на стандартите хистологични оцветявания с хематоксилин и еозин и разграничаването между лимфни съдове и кръвоносни съдове е затруднено (177), което прави несигурно докладването на лимфоваскуларната инвазия (433). Тези проблеми са довели до непостоянство в резултатите в литературата (433), като някои автори не установяват статистически значима връзка между наличието на лимфо-васкуларна инвазия и влошената прогноза (8, 74).

### **Прогностично значение на модела на инвазия на тумора (WPOI) за общата и специфична преживяемост**

WPOI отразява най-неблагоприятният модел на инвазия на тумора в инвазивния фронт и е прогностичен фактор за преживяемостта при ранен карцином на устната кухина (220) и при ранен карцином на езика (11, 15). Неблагоприятните модели на инвазия (WPOI 4 и 5) са силен предиктор за смърт от заболяването, при ранен карцином на езика (11). Към момента, въпреки натрупващите се в литературата данни за прогностичната стойност на WPOI, тази хистологична характеристика все още не се взема под внимание и не е индикация за ескалиране на лечението (15).

Резултатите от нашето изследване установяват тенденция към по-ниска обща и специфична преживяемост при пациентите с WPOI 4 и 5. Разглеждайки всеки модел на инвазия по отделно, случаите са неравномерно разпределени и някои модели на инвазия са слабо представени, което не позволява направата за убедителни заключения. Разглеждайки случаите в групи, съобразено с препоръките на NICE, за докладване на WPOI, общата 5-годишна преживяемост за групата с неадверзивен модел на инвазия (WPOI 1,2 и 3) е 85.7%, а в групата с адверзивен / неблагоприятен модел на инвазия (WPOI 4 и 5), тя е 67.5%. Независимо, че тази разлика е голяма, от проведеня log-rank test, тя не достига статистическа значимост ( $p = 0.152$ ). Анализа на специфичната преживяемост също показва тенденция към по-ниска преживяемост при адверзивните модели на инвазия – 75.0%, спрямо 85.7% в групата на неадверзивните модели,

но този резултат също не е достига статистическа значимост ( $p = 0.357$ ). Тази ниска статистическа сила на резултатите вероятно се дължи на малкия брой случаи в групата.

### **Прогностично значение на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат за общата и специфична преживяемост**

Прогностичното значение на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат при карцином на устната кухина е изследвана от Brandwein-Gansler et al. (49), Mohit-Tabatabai et al. (274), de Matos et al. (95), Станимиров (4). В научните публикации от последните години степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат предизвиква по-слаб научен интерес в сравнение например с перинеуралната инвазия и степента на диференциация на тумора. Степента на лимфо-плазмоцитарна инвазия не се взема под внимание, като прогностичен фактор в актуалните препоръки за лечение на орален карцином.

В литературата по въпроса има доклади, които установяват, че степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат е свързана с общата и специфична преживяемост при карцинома на оралния език (50, 41) и е независим прогностичен фактор за преживяемостта (41, 447). Степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат е прогностичен фактор за преживяемостта и в контекста на цялата група на карцином на устната кухина (49, 4).

Нашите резултати показват статистически значими разлики в общата преживяемост между пациентите със силен, умерен и слабо изразен възпалителен инфилтрат ( $p = 0.001$ ). Степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат е прогностичен фактор за общата преживяемост, като пациентите със слабо изразена възпалителна реакция имат значително по-ниска преживяемост. Кривите на преживяемостта на случаите със силно и умерено изразен лимфо-плазмоцитарен инфилтрат са близки и на места се пресичат, което кореспондира с резултатите на Bjerkly et al (41). По отношение на специфичната преживяемост кривите по Kaplan-Meier са сходни, но поради малкия брой пациенти в група 3 (слабо изразен инфилтрат), резултатите не достигат статистическа значимост ( $p = 0.103$ ).

Степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат също така е включена като морфологичен признак в множество многофакторни системи за оценка на риска от метастазиране и смърт при орален карцином (447, 41, 50).

### **Прогностично значение на статуса на резекционните линии за общата и специфичната преживяемост**

Прогностичното значение на резекционните линии е изследвано от Batsakis (36), Woolgar et al. (436), Sutton et al. (398), Loree et al. (237), Станимиров (4). Статуса на резекционните линии е прогностичен фактор за 5-годишната обща и специфична преживяемост при карцином на устната кухина (36, 237, 398, 436, 4). Честотата на локални рецидиви при пациентите с ангажирани резекционни линии е близо два пъти по-голяма спрямо тези без ангажирани граници (36, 237). Провеждането на следоперативна лъчетерапия в случаите с ангажирана резекционна линия подобрява локалния контрол на заболяването, но не води до подобряване на преживяемостта (36). Според Scholl et al. (360) при ранен карцином на езика, най-често ангажираните граници са периферните лигавични граници. При карцином на езика, в сравнение с останалите онко-анатомични локализации в устната кухина, по-рядко се наблюдават ангажирани граници, като също така по-рядко ангажиране на границите се наблюдава при ранните тумори на устната кухина и езика (436).

В нашето изследване чисти резекционни линии сме постигнали при всички случаи (R0 - 100%) подложени на оперативно лечение и не установяваме ангажиране на границите при никой от пациентите с ранен карцином на езика, опериран в УМБАЛ „Александровска“. Както посочват и Brandwein-Gensler et al. (50) наличието на хистологично доказан R0 статус не представя пълната картина за поведението на тумора и не изключва локална прогресия на тумора. Единственият случай на локален рецидив в нашето изследване е показателен за този проблем тъй като след постигнат R0 статус, при пациента се е развил локален рецидив по перинеурален път. Brandwein-Gensler et al. (50) не установяват статистически значима връзка между статуса на резекционните линии, развитието на локален рецидив и общата преживяемост.

В три от изследваните случаи се установи наличие на дисплазия в резекционните линии. От проведения Kaplan-Meier анализ не установяваме прогностично значение на наличието на дисплазия в граници върху общата и специфична преживяемост. Тези резултати кореспондират с резултатите на Batsakis (36), според който единствено наличието на инвазивен карцином в границата има прогностично значение.

Повечето автори в литературата посочват отстоянието от над 5мм като адекватна граница (237, 398). Други обсъждани оптимални граници са 7мм (226), 4мм(443) и 2.2мм (451). Средното отстояние от резекционната линия в изследваната от нас група е 8,5мм. Ние установяваме, че със всяко увеличение на отстоянието от резекционната линия общият риск от смърт намалява с 6.5%, но този резултат не достига статистическа значимост ( $p = 0.346$ ). Проведеният анализ отнасящ се до специфичната преживяемост не установява статистическо значимо влияние на статуса и отстоянието до резекционната линия при ранен карцином на езика.

### **Прогностично значение на броя на метастазите за общата преживяемост**

Статусът на шийните лимфни възли остава основният самостоятелен прогностичен фактор за преживяемостта (98), като при ранен орален карцином развитието на вторични метастази повишава риска от смърт 5 пъти. (141). Прогностичното значение на броя на лимфните метастази при ранен карцином на езика е разглеждано от Obayashi et al. (294), които установяват, че наличието на повече от 4 лимфни метастази повишава риск от развитие на далечен рецидив на тумора.

В нашето изследване не установихме статистически значима връзка между броя на лимфните метастази и общата преживяемост (Cox  $p = 0.948$  и Log-rank  $p = 0.365$ ).

Независимо от броя на метастазите преживяемостта е ниска, като от 15 случая включени в анализа само двама от пациентите са живи.

### **Роля на броя екстирпирани лимфни възли върху общата и специфичната преживяемост**

Прогностичната роля на броят екстернираните лимфни възли при шийна лимфна дисекция при орален карцином са изследвани от Ebrahimi et al. (109), Divi et al. (102, 103), Koymfan et al. (207). Авторите са единодушни в резултатите и твърденията си, че отстраняването на поне 18 лимфни възел при извършването на селективна лимфна дисекция осигурява оптимален контрол на регионалния шийен лимфен басейн и подобрява преживяемостта. Ebrahimi et al (109) не установяват намаляване на риска от смърт при екстирпирание на повече от 18 лимфни възела. Терапевтичната ефикасност на дисекцията при ранен

карцином на езика най-силно повлияна от общия брой екстирпирани лимфни възли (207, 419).

В нашето изследване средният брой отстранени лимфни възли е 23.6. Резултатите от Cox регресионния модел показват, че броят на екстирпираните лимфни възли има протективен ефект върху общата и специфична преживяемостта, като със всяко увеличение на броя на отстранените възли, рискът от смърт намалява с приблизително 3.1% по отношение на общата преживяемост и 4.4% по отношение на специфичната преживяемост, но този резултат не е статистически значим ( $p = 0.264$  и  $p = 0.176$ ).

За да оценим прогностичното значение на препоръчаната в литературата граница от 18 лимфни възела проведохме Kaplan-Meier анализ като разделихме пациентите в две групи, съответно с отстрани под и над 18 лимфни възела. Нашите резултати показват значителни разлики в преживяемостта между двете групи. В групата с отстранени под 18 лимфни възела оцелели са едва 28.6% от пациентите, докато в групата с над 18 отстранение лимфни възела, преживяемостта е 62.5%, тази разлика обаче не е статистически значима ( $p = 0.103$ ). Тези резултати кореспондират с докладите в литературата, като независимо че не достигат статистическия праг на значимост, потвърждават, че при ранен карцином на езика, при провеждането на елективна селективна шийна лимфна дисекция отстраняването на поне 18 лимфни възела осигурява по-високо ниво на регионален контрол на заболяването и има протективен ефект за общата и специфичната преживяемост.

### **Прогностична стойност на TNM 8 и TNM 7 при ранен карцином на езика**

Осмото издание на ръководството за стадиране на онкологични заболявания – TNM 8, в главата за орален рак се въведе дълбочината на инвазия като критерии за определяне на T-стадия на туморите (81). По този начин, една част от лезиите, които по критерии най-голям повърхностен размер на тумора, отговарят на една туморна категория след въвеждане на ДНИ, ще повишат туморната си категория. В литературата се установява, че повишаване на туморната категория се наблюдава в между 10% и 38% от случаите, но не се наблюдават случаи с понижаване на туморния стадий (408, 162, 81, 14).

В изследваната от нас група 21.0% от пациентите са повишили туморната си категория след престадиране по критериите на TNM 8. Най-много пациенти са преминали от pT1 в pT2 – 7

случая, 2 случая са преминали от pT1 в pT3 и 3 случая са преминали от pT2 в pT3. Няма случаи, които да са понижали туморната си категория след престадирането.

За да оценим прогностичната стойност на TNM 7 проведохме анализ по Каплан-Майер, който установява статистически значима разлика в преживяемостта между pT1 и pT2 категорията, с  $p = 0.039$ . Вижда се обаче, че на места кривите на преживяемостта са близки и се пресичат. След престадиране на случаите по TNM 8, разликите в преживяемостта между различните категории са високо статистически значими, с  $p < 0.001$ , като най-ниска преживяемост се наблюдава в pT3 категорията.

TNM класификационната система е подложена на критики поради недостатъчната си прогностична способност при орален карцином (12, 14) и особено що се касае до способността и да дискриминира риска между pT2 и pT3 туморите (12, 4). Този проблем се разрешава в TNM 8 с въвеждането на ДНИ като класифициращ фактор (12), като наблюдаваме статистически значими разлики в преживяемостта между групите.

Подобрение в дискриминационната способност установяват и други автори (162, 22, 142). Регресионният анализ по Cox подкрепя тези резултати, като риска за смърт в pT3 категорията е близо 10 пъти по-висок, спрямо pT1 ( $\text{Exp}(B) = 9.986$ ,  $p < 0.001$ ). Ние, както и други автори не установяваме статистически значима разлика в преживяемостта и риск от смърт между pT1 и pT2 туморите на езика (12, 162). При мултивариабилен анализ сравняващ T категорията според TNM 7 и TNM 8, резултатите показват, че pT стадия по TNM 7 не достига статистическа значимост ( $B = 0.332$ ,  $p = 0.571$ ), но разликата в преживяемостта в различните pT стадии по TNM 8 е статистически значима ( $B = 1.018$ ,  $p = 0.012$ ). Също така площта под кривата (AUC) за pT категорията на TNM 7 е 0.605, а при TNM 8, тя е 0.671, което показва, че TNM 8 има по-добра дискриминационна способност от TNM 7.

### **Прогностична стойност на предложената от Brandwein-Gansler система за оценка на риска от смърт при ранен карцином на езика**

За да оценим прогностичната стойност на системата за оценка на риска предложена от Brandwein-Gansler проведохме анализ по Kaplan-Meier с log-rank test и Cox регресионен анализ. Нашите резултати показват статистически значима разлика в преживяемостта между различните рискови групи според системата ( $p = 0.014$ ). Риска от смърт във всяка следваща по-висока категория се увеличава около 3 пъти ( $p = 0.012$ ). За оценка на дискриминативната способност на системата проведохме ROC анализ, като се изчисли площта под кривата, която е 0.702. Това означава, че системата има умерена дискриминационна способност да разграничава пациенти с висок и нисък риск от смърт. За сравнение площта под кривата на TNM 8 е 0.671, което означава, че хистологичната система на Brandwein-Gansler има по-добра дискриминативна способност за риска от смърт от актуалната TNM система.

Нашите резултати кореспондират с резултатите на Brandwein-Gansler et al (49), които установяват статистически значима разлика в общата преживяемост при валидиране на модела в кохорта от ранни тумори на главата и шията ( $p = 0.0239$ ).

Други автори в различни кохорти на орален карцином установяват статистически значима връзка между високата рискова категория според хистологичната система и риска от рецидив на заболяването (Vared et al. (423) -  $p = 0.011$  и Chaturvedi et al. (73) –  $p=0.02$ ). Thakur et al. (406) също установяват, че високата рисковата категория е прогностична за общата и специфичната преживяемост при орален карцином и успешно дискриминира риска както при напреднали, така и при ранни тумори на устната кухина. Според авторите системата носи допълнителна информация съпоставима със значението на TNM системата (406).

### III.5. Заклучение и изводи

Настоящото изследване анализира клиничко-патологичните фактори и тяхната прогностична стойност при ранен плоскоклетъчен карцином на езика. Резултатите подчертават значителното влияние на демографските и хистопатологичните характеристики върху прогнозата на заболяването. Установява се, че заболяването засяга предимно мъже в средна и напреднала възраст, като в последните години се наблюдава тревожна тенденция за увеличаване на честотата при по-млади пациенти. Най-честата локализация на тумора е страничният ръб на езика.

Клинично ранните тумори на езика най-често се представят като екзофитни лезии, но значителен дял от тях се откриват като малки левкоплакични или еритроплакични лезии, което подчертава необходимостта от ранна диагностика. Средният размер на ранните карциноми е 20,9 мм, а най-малките лезии, представени като еритроплакични и левкоплакични плаки, имат среден размер съответно 15мм и 16,5 мм.

Повечето пациенти са диагностицирани в cT1 стадий. Хистологично, конвенционалният плоскоклетъчен карцином остава доминиращият подтип, като умерено диференцираните тумори (G2) преобладават. Дълбочината на инвазия е потвърден значим прогностичен фактор, като стойности над 3,5 мм се асоциират с повишен риск от метастазиране и смърт. Степента на диференциация, периневралната, лимфо-васкуларната инвазия, моделът на туморната инвазия (WPOI) и степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат в нашето изследване се доказват като прогностични фактори при ранен карцином на езика.

Липсата на стандартизация на патохистологичните доклади ограничава точността на оценката на някои параметри, подчертавайки нуждата от въвеждането на стандартизирани протоколи за докладване.

Основните негативни прогностични фактори включват напредналия патологичен стадий (pT3), нодалния статус (pN+), ниската степен на диференциация, дълбочината на инвазия над 3,5 мм, наличието на периневрална или лимфо-васкуларна инвазия и степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат. Тези находки подчертават необходимостта от персонализиран терапевтичен подход, базиран на индивидуалните хистопатологични характеристики на тумора.

Проведеният анализ подкрепя ролята на селективната шийна лимфна дисекция при пациенти с ранни тумори, които имат дълбочина на инвазия над 3,5мм или ниска степен на диференциация. Изследването също така показва, че времето от биопсия до операция е важен прогностичен фактор, като забавянето над 30 дни значително увеличава риска от смърт.

Подобрената дискриминативна способност на TNM 8 се потвърждава в изследваната извадка от ранни карциноми на оралния език. Прогностичната система на Brandwein-Gansler, се валидира върши изследваната извадка и демонстрира по-добра дискриминативна способност в сравнение с TNM 7 и TNM 8.

Общата преживяемост в изследваната група е 67,0 месеца, с 5-годишна обща преживяемост от 72.2%.

### **III.6. Изводи:**

1. Ранният плоскоклетъчен карцином на езика е по-често срещан в зряла възраст, но се наблюдава тревожна тенденция за нарастване на случаите при млади пациенти, особено при мъже.
2. Заболяването засяга по-често мъжете, като в групата на младите пациенти съотношението е още по-изразено (3:1).
3. Най-често засегнатата локализация е страничният ръб на езика.
4. Най-честата клинична форма на тумора е екзофитната лезия, но най-ранните карциноми се представят като еритроплакични или левкоплакични плаки.
5. Общата преживяемост при ранен карцином на езика е 72,2%, а специфичната преживяемост е 76.5%.
6. Пато-хистологичните характеристики – степен на диференциация, дълбочина на инвазия, периневрална инвазия, лимфо-васкуларна инвазия и лимфо-плазмоцитарен инфилтрат са прогностични за риска от метастазиране и смърт.
7. В изследваната група оптималната пределна стойност на дълбочината на инвазия е 3.5 мм. ДНИ над 3.5мм е критичен прогностичен фактор за повишен риск от метастази и намалена преживяемост

8. Наличието на периневрална инвазия е свързано със значително по-висок риск от смърт, регионални и далечни метастази.
9. Наличието на лимфо-вакуларна инвазия е негативен прогностичен фактор за развитие на локален рецидив, окултно метастазиране и риска от смърт.
10. Ниско диференцираните тумори (G3) в изследваната група имат значително по-агресивно поведение, по-лоша прогноза и по-висока честота на окултни метастази.
11. Осмото издание на TNM демонстрира по-добра дискриминативна способност за риска от смърт в сравнение с TNM 7.
12. Системата за оценка на риска на Brandwein-Gansler е валидирана в изследваната група на ранни тумори на езика и е прогностична за риска от смърт. Системата показва по-точна стратификация на пациентите в сравнение с TNM 8 системата.
13. Едва 41.4% от пато-хистологичните доклади в изследваната група съдържат цялата необходима информация.
14. Съществува значителна разлика между качеството на пато-хистологичните доклади между различните патолози. Въвеждането на унифицирани протоколи за патохистологично докладване би подобрило диагностичната точност и качеството на лечението.
15. Времето от диагноза до лечение е от съществено значение за общата и специфичната преживяемост. Забавянето на хирургичното лечение с повече от 30 дни след поставяне на диагнозата увеличава риска от смърт.

---

### III.7. Приноси

1. За първи път у нас се изследват клинично-патологичните характеристики на ранния карцином на оралния език.
2. Проведено е за първи път у нас изследване на прогнозата при ранен плоскоклетъчен карцином на езика.
3. За първи път у нас е изследвано прогностичното влияние на клинично-патологичните характеристики върху общата и специфичната преживяемост при ранен карцином на езика.
4. Изследването потвърждава докладваната в литературата прогностична стойност на дълбочината на инвазия на тумора за общата преживяемост, специфичната преживяемост и риска от метастазиране, както и обсъжданата в литературата оптимална гранична дълбочина на инвазия от 3,5мм.
5. За първи път е изследвана прогностичната стойност на вида на лечението и броя на екстирпирани лимфни възли при ранен карцином на езика.
6. Проведен е за първи път у нас сравнителен анализ между седмо и осмо издание на TNM системата в кохорта на ранни карциноми на езика.
7. Валидирана е патохистологичната система за оценка на риска на Brandwein-Gensler в хомогенна кохорта от ранни карциноми на езика.
8. Изследвано е за първи път прогностичното значение на диагностичното забавяне за общата и специфичната преживяемост при ранните тумори на езика.
9. За първи път у нас е изследвана пълнотата на патохистологичните доклади и времето за излизане на патохистологичен резултат от биопсия, както и влиянието на патолога провеждащ изследването върху пълнотата на доклада.

---

**IV. БИБЛИОГРАФИЯ**

1. Заболяемост от рак в България, 2014 и 2015, Том XXV Volume XXV 2017
2. Наредба № 12, от 4 ноември 2016 г. за утвърждаване на медицински стандарт „Обща и клинична патология“. Държавен вестник, Брой 99, 13 декември 2016 г. Достъпен на: <http://dv.parliament.bg/DVWeb/broeveList.faces#>
3. Световна здравна организация, Международна класификация на болестите за онкология (МКБ-10), Трето издание, Първа ревизия, 2013г., ISBN 978-619-90564-0-0
4. Станимиров, К. П.; Прогностични фактори при плоскоклетъчни карцином на устната кухина; Дисертация; София; 2013г;
5. A. Ferlito, J. Friedmann, G. Recher; Primary Giant Cell Carcinoma of the Larynx: A Clinico-Pathological Study of Four Cases. *ORL* 1 February 1985; 47 (2): 105–112.
6. Abu-Ghanem S, Yehuda M, Carmel NN, Leshno M, Abergel A, Gutfeld O, Fliss DM. Elective Neck Dissection vs Observation in Early-Stage Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue With No Clinically Apparent Lymph Node Metastasis in the Neck: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 Sep 1;142(9):857-65.
7. Ackerman LV. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery.* 1948 Apr;23(4):670-8.
8. Adel M, Kao HK, Hsu CL, Huang JJ, Lee LY, Huang Y, Browne T, Tsang NM, Chang YL, Chang KP. Evaluation of Lymphatic and Vascular Invasion in Relation to Clinicopathological Factors and Treatment Outcome in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct;94(43):e1510.
9. Akheel M, George RK, Tiwari S, Jain A, Chahwala Q, Wadhwanian A. Elective Neck Dissection Versus Observation in cT1-T2 Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of 11,973 Patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022 Oct;74(Suppl 2):2256-2264. doi: 10.1007/s12070-020-02118-y. Epub 2020 Sep 2. Erratum in: *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022 Oct;74(Suppl 2):2607.
10. Ali, S., Kathia, U., Gondal, M., Zil-E-Ali, A., Khan, H., & Riaz, S. (2018). Impact of Clinical Information on the Turnaround Time in Surgical Histopathology: A Retrospective Study. *Cureus*, 10.

11. Almangush A, Bello IO, Keski-Säntti H, Mäkinen LK, Kauppila JH, Pukkila M, Hagström J, Laranne J, Tommola S, Nieminen O, Soini Y, Kosma VM, Koivunen P, Grénman R, Leivo I, Salo T. Depth of invasion, tumor budding, and worst pattern of invasion: prognostic indicators in early-stage oral tongue cancer. *Head Neck*. 2014 Jun;36(6):811-8. doi: 10.1002/hed.23380. Epub 2013 Sep 2.
12. Almangush A, Mäkitie AA, Mäkinen LK, Kauppila JH, Pukkila M, Hagström J, Laranne J, Soini Y, Kowalski LP, Grénman R, Haglund C, Coletta RD, Salo T, Leivo I. Small oral tongue cancers ( $\leq 4$  cm in diameter) with clinically negative neck: from the 7th to the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer. *Virchows Arch*. 2018 Oct;473(4):481-487. doi: 10.1007/s00428-018-2417-y. Epub 2018 Jul 23..
13. Almangush A, Mäkitie AA, Triantafyllou A, de Bree R, Stojan P, Rinaldo A, Hernandez-Prera JC, Suárez C, Kowalski LP, Ferlito A, Leivo I. Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. *Oral Oncol*. 2020 Aug;107:104799
14. Almangush A, Pirinen M, Youssef O, Mäkitie AA, Leivo I. Risk stratification in oral squamous cell carcinoma using staging of the eighth American Joint Committee on Cancer: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2020 Oct;42(10):3002-3017.
15. Almangush, A., Bello, I., Coletta, R., Mäkitie, A., Mäkinen, L., Kauppila, J., Pukkila, M., Hagström, J., Laranne, J., Soini, Y., Kosma, V., Koivunen, P., Kelner, N., Kowalski, L., Grénman, R., Leivo, I., Läärä, E., & Salo, T. (2015). For early-stage oral tongue cancer, depth of invasion and worst pattern of invasion are the strongest pathological predictors for locoregional recurrence and mortality. *Virchows Archiv*, 467, 39-46.
16. Alotaiby F, Song F, Boyce BJ, Cao D, Zhao Y, Lai J. Unusual Papillary Squamous Cell Carcinoma of the Tip of Tongue Presenting in a Patient Status Post Heart Transplant. *Anticancer Res*. 2018 Jul;38(7):4203-4206
17. Al-Rajhi N, Khafaga Y, El-Husseiny J, Saleem M, Mourad W, Al-Otieschan A, Al-Amro A. Early stage carcinoma of oral tongue: prognostic factors for local control and survival. *Oral Oncol*. 2000 Nov;36(6):508-14. doi: 10.1016/s1368-8375(00)00042-7. PMID: 11036243.
18. Al-Rawi NH, Hachim IY, Hachim MY, Salmeh A, Uthman AT, Marei H. Anatomical landscape of oral squamous cell carcinoma: A single cancer center study in UAE. *Heliyon*. 2023 May 3;9(5):e15884.

19. Alsini AY, Alsubaie HM, Marzouki HZ, Abu-Zaid A, Al-Qahtani K. Elective node dissection versus observation for management of patients with early-stage cT1/T2N0 tongue carcinoma: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Clin Otolaryngol*. 2021 Jul;46(4):720-728.
20. Alves AP, Paula DS, Lima LV, Dantas TS, Mota MR, Sousa FB, Silva PG. Is immunohistochemistry more sensitive than hematoxylin-eosin staining for identifying perineural or lymphovascular invasion in oral squamous cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2022 May 1;27(3):e238-e247.
21. Amaral, T., Da Silva Freire, A., Carvalho, A., Pinto, C., & Kowalski, L. (2004). Predictive factors of occult metastasis and prognosis of clinical stages I and II squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth.. *Oral oncology*, 40 8, 780-6.
22. Amit M, Tam S, Takahashi H, Choi KY, Zafereo M, Bell D, Weber RS. Prognostic performance of the American Joint Committee on Cancer 8th edition of the TNM staging system in patients with early oral tongue cancer. *Head Neck*. 2019 May;41(5):1270-1276.
23. Anaya-Saavedra G, Ramírez-Amador V, Irigoyen-Camacho ME, García-Cuellar CM, Guido-Jiménez M, Méndez-Martínez R, García-Carrancá A. High association of human papillomavirus infection with oral cancer: a case-control study. *Arch Med Res*. 2008 Feb;39(2):189-97.
24. Anis R, Gaballah K. Oral cancer in the UAE: a multicenter, retrospective study. *Libyan J Med*. 2013 Aug 27;8(1):21782.
25. Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Scand J Dent Res*. 1987 Jun;95(3):229-49.
26. Arora A, Husain N, Bansal A, Neyaz A, Jaiswal R, Jain K, Chaturvedi A, Anand N, Malhotra K, Shukla S. Development of a New Outcome Prediction Model in Early-stage Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity Based on Histopathologic Parameters With Multivariate Analysis: The Aditi-Nuzhat Lymph-node Prediction Score (ANLPS) System. *Am J Surg Pathol*. 2017 Jul;41(7):950-960.
27. Asakage T, Yokose T, Mukai K, Tsugane S, Tsubono Y, Asai M, Ebihara S. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer*. 1998 Apr 15;82(8):1443-8

28. Atula S, Grénman R, Laippala P, Syrjänen S. Cancer of the tongue in patients younger than 40 years. A distinct entity? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996 Dec;122(12):1313-9.
29. Baatenburg de Jong RJ, Hermans J, Molenaar J, Briaire JJ, le Cessie S. Prediction of survival in patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2001 Sep;23(9):718-24.
30. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer.* 2001 Nov 30;85(11):1700-5.
31. Balaram, P., Sridhar, H., Rajkumar, T., Vaccarella, S., Herrero, R., Nandakumar, A., Ravichandran, K., Ramdas, K., Sankaranarayanan, R., Gajalakshmi, V., Muñoz, N., & Franceschi, S. (2002). Oral cancer in southern India: The influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. *International Journal of Cancer*, 98.
32. Barrett, AW, Pratt, MK, Sassoan, I, et al. Perineural and lymphovascular invasion in squamous cell carcinoma of the tongue. *J Oral Pathol Med.* 2021; 50: 32– 38.
33. Batsakis JG, Hybels R, Crissman JD, Rice DH. The pathology of head and neck tumors: verrucous carcinoma, Part 15. *Head Neck Surg.* 1982 Sep-Oct;5(1):29-38.
34. Batsakis JG. Invasion of the microcirculation in head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1984 Nov-Dec;93(6 Pt 1):646-7.
35. Batsakis JG. Nerves and neurotropic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985 Jul-Aug;94(4 Pt 1):426-7.
36. Batsakis JG. Surgical excision margins: a pathologist's perspective. *Adv Anat Pathol.* 1999 May;6(3):140-8.
37. Beaumont, D. G., J. D. Hains, and A. Van Deth. "Changes in surgical margins in vivo following resection and after fixation." *Aust J Otolaryngol* 1 (1992): 51-2.
38. Bellocchio, L., Inchingolo, A., Inchingolo, A., Lorusso, F., Malcangi, G., Santacroce, L., Scarano, A., Bordea, I., Hazballa, D., D'Oria, M., Isacco, C., Nucci, L., Serpico, R., Tartaglia, G., Giovanniello, D., Contaldo, M., Farronato, M., Dipalma, G., & Inchingolo, F. (2021). Cannabinoids Drugs and Oral Health—From Recreational Side-Effects to Medicinal Purposes: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22.
39. Berdugo, J., Thompson, L., Purgina, B., Sturgis, C., Tuluc, M., Seethala, R., & Chiosea, S. (2019). Measuring Depth of Invasion in Early Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue: Positive Deep Margin, Extratumoral Perineural Invasion, and Other Challenges. *Head and Neck Pathology*, 13, 154-161.

40. Binmadi NO, Basile JR. Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: a discussion of significance and review of the literature. *Oral Oncol.* 2011 Nov;47(11):1005-10.
41. Bjerkli IH, Hadler-Olsen E, Nginamau ES, Laurvik H, Sølrand TM, Costea DE, Uhlin-Hansen L, Steigen SE. A combined histo-score based on tumor differentiation and lymphocytic infiltrate is a robust prognostic marker for mobile tongue cancer. *Virchows Arch.* 2020 Dec;477(6):865-872.
42. Blot, W., Mclaughlin, J., Mclaughlin, J., Winn, D., Austin, D., Greenberg, R., Preston-Martin, S., Bernstein, L., Schoenberg, J., Stemhagen, A., & Fraumeni, J. (1988). Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer research*, 48 11, 3282-7.
43. Bocca E, Pignataro O. A conservation technique in radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1967 Dec;76(5):975-87.
44. Boonstra H, Oosterhuis JW, Oosterhuis AM, Fleuren GJ. Cervical tissue shrinkage by formaldehyde fixation, paraffin wax embedding, section cutting and mounting. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1983;402(2):195-201.
45. Bosetti C, Carioli G, Santucci C, Bertuccio P, Gallus S, Garavello W, Negri E, La Vecchia C. Global trends in oral and pharyngeal cancer incidence and mortality. *Int J Cancer.* 2020 Aug 15;147(4):1040-1049.
46. Bouckaert M, Munzhelele TI, Feller L, Lemmer J, Khammissa RAG (2016) The clinical characteristics of oral squamous cell carcinoma in patients attending the Medunsa Oral Health Centre, South Africa. *Integr Cancer Sci Therap.* 3:
47. Boxberg M, Bollwein C, Jöhrens K, Kuhn PH, Haller B, Steiger K, Wolff KD, Kolk A, Jesinghaus M, Weichert W. Novel prognostic histopathological grading system in oral squamous cell carcinoma based on tumour budding and cell nest size shows high interobserver and intraobserver concordance. *J Clin Pathol.* 2019 Apr;72(4):285-294. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205454. Epub 2018 Dec 8. PMID: 30530818.
48. Brandizzi D, Gandolfo M, Velazco ML, Cabrini RL, Lanfranchi HE. Clinical features and evolution of oral cancer: A study of 274 cases in Buenos Aires, Argentina. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Sep 1;13(9):E544-8.
49. Brandwein-Gensler M, Smith RV, Wang B, et al. Validation of the histologic risk model in a new cohort of patients with head and neck squamous cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology.* May 2010;34(5):676-688.

50. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, Genden E, Urken ML, Wang BY. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol*. 2005 Feb;29(2):167-78. doi: 10.1097/01.pas.0000149687.90710.21. PMID: 15644773.
51. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970 Nov;172(5):902-8.
52. Brierley, James, Gospodarowicz, M. K. (Mary K.), Wittekind, Ch. (Christian). *TNM classification of malignant tumors*, Eighth edition. Oxford, UK ; Hoboken, NJ : John Wiley & Sons, Inc., 2017.
53. Broders, Albert Compton. "Squamous-cell epithelioma of the lip: a study of five hundred and thirty-seven cases." *JAMA* 74: 656-664.
54. Brown B, Barnes L, Mazariegos J, Taylor F, Johnson J, Wagner RL. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *Cancer*. 1989;64(6):1195-1202.
55. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Kjaerheim A. Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. *J Pathol*. 1992 Apr;166(4):375-81.
56. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Stene T, Bang G, Dabelsteen E. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med*. 1989 Sep;18(8):432-7.
57. Bryne M, Nielsen K, Koppang HS, Dabelsteen E. Reproducibility of two malignancy grading systems with reportedly prognostic value for oral cancer patients. *J Oral Pathol Med*. 1991 Sep;20(8):369-72.
58. Bulbul MG, Zenga J, Tarabichi O, Parikh AS, Sethi RK, Robbins KT, Puram SV, Varvares MA. Margin Practices in Oral Cavity Cancer Resections: Survey of American Head and Neck Society Members. *Laryngoscope*. 2021 Apr;131(4):782-787. doi: 10.1002/lary.28976. Epub 2020 Aug 22.
59. Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY, Rao B, Fornage B, Terry NH, Sample D, Hankins P, Smith TL, Wolf PJ. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck*. 1998 Mar;20(2):138-44.

60. Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck*. 1997 Jan;19(1):14-9.
61. Byers RM. Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg*. 1985 Oct;150(4):414-21.
62. Byers RM. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients less than thirty years of age. *Am J Surg*. 1975 Oct;130(4):475-8.
63. Caldeira PC, Soto AML, de Aguiar MCF, Martins CC. Tumor depth of invasion and prognosis of early-stage oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Oral Dis*. 2020 Oct;26(7):1357-1365.
64. Capote A, Escorial V, Muñoz-Guerra MF, Rodríguez-Campo FJ, Gamallo C, Naval L. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma--does it influence recurrence and survival? *Head Neck*. 2007 Jan;29(1):3-11.
65. Carcinomas of the Oral Cavity Structured Reporting Protocol (2nd Edition 2019), ISBN: 978-1-76081-118-1, Publications number (SHPN): (CI)190199, RCPA 2019.
66. Cardesa A, Zidar N. Adenoid squamous cell carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart PA, Sidransky D eds. WHO classification of tumours. Pathology and genetics. Tumor of the head and neck. IARC press, Lyon 2005; pp: 129.
67. Cariati P, Cabello Serrano A, Fernandez Solis J, Martinez Lara I. Distribution of cervical metastasis in tongue cancer: Are occult metastases predictable? A retrospective study of 117 oral tongue carcinomas. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018 Jan;46(1):155-161.
68. Carter RL, Tanner NS, Clifford P, Shaw HJ. Perineural spread in squamous cell carcinomas of the head and neck: a clinicopathological study. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1979 Aug;4(4):271-81.
69. Casati B, Bjugn R. Structured electronic template for histopathology reporting on colorectal carcinoma resections: five-year follow-up shows sustainable long-term quality improvement. *Arch Pathol Lab Med*. 2012 Jun;136(6):652-6.
70. Cassidy RJ, Switchenko JM, Jegadeesh N, Sayan M, Ferris MJ, Eaton BR, Higgins KA, Wadsworth JT, Magliocca KR, Saba NF, Beitler JJ. Association of Lymphovascular Space Invasion With Locoregional Failure and Survival in Patients With Node-Negative Oral Tongue Cancers. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Apr 1;143(4):382-388.

71. Chang AM, Kim SW, Duvvuri U, Johnson JT, Myers EN, Ferris RL, Gooding WE, Seethala RR, Chiosea SI. Early squamous cell carcinoma of the oral tongue: comparing margins obtained from the glossectomy specimen to margins from the tumor bed. *Oral Oncol.* 2013 Nov;49(11):1077-82.
72. Chatterjee D, Bansal V, Malik V, Bhagat R, Punia RS, Handa U, Gupta A, Dass A. Tumor Budding and Worse Pattern of Invasion Can Predict Nodal Metastasis in Oral Cancers and Associated With Poor Survival in Early-Stage Tumors. *Ear Nose Throat J.* 2019 Aug;98(7):E112-E119.
73. Chaturvedi A, Husain N, Misra S, Kumar V, Gupta S, Akhtar N, Lakshmanan M, Garg S, Arora A, Jain K. Validation of the Brandwein Gensler Risk Model in Patients of Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma in North India. *Head Neck Pathol.* 2020 Sep;14(3):616-622.
74. Chen TC, Wang CP, Ko JY, Yang TL, Hsu CW, Yeh KA, Chang YL, Lou PJ. The impact of perineural invasion and/or lymphovascular invasion on the survival of early-stage oral squamous cell carcinoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2013 Jul;20(7):2388-95.
75. Cheng, H., Liu, S., & Lin, J. (2020). Survival outcome and prognostic factor analyses in early tongue cancer patients treated with surgery alone. *Therapeutic Radiology And Oncology*, 4.
76. Chinn SB, Myers JN. Oral Cavity Carcinoma: Current Management, Controversies, and Future Directions. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 10;33(29):3269-76.
77. Choi D, Choi S, Park SM. Effect of smoking cessation on the risk of dementia: a longitudinal study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018 Sep 5;5(10):1192-1199.
78. Choi, K., Park, S., Kim, J., & Lee, D. (2021). The occult nodal metastasis rate of early tongue cancer (T1–T2). *Medicine*, 100.
79. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969 Mar;29(3):705-27.
80. Copper MP, Jovanovic A, Nauta JJ, Braakhuis BJ, de Vries N, van der Waal I, Snow GB. Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 Feb;121(2):157-60.
81. Cramer JD, Reddy A, Ferris RL, Duvvuri U, Samant S. Comparison of the seventh and eighth edition american joint committee on cancer oral cavity staging systems. *Laryngoscope.* 2018 Oct;128(10):2351-2360.

82. Cramer JD, Sridharan S, Ferris RL, Duvvuri U, Samant S. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Elective Neck Dissection for Stage I to II Oral Cavity Cancer. *Laryngoscope*. 2019 Jan;129(1):162-169.
83. Crile G. Landmark article Dec 1, 1906: Excision of cancer of the head and neck. With special reference to the plan of dissection based on one hundred and thirty-two operations. By George Crile. *JAMA*. 1987 Dec 11;258(22):3286-93.
84. Crissman JD, Kessis T, Shah KV, Fu YS, Stoler MH, Zarbo RJ, Weiss MA. Squamous papillary neoplasia of the adult upper aerodigestive tract. *Hum Pathol*. 1988 Dec;19(12):1387-96.
85. Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL, Cummings G. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer*. 1984 Dec 15;54(12):2995-3001.
86. Crissman JD. Tumor-host interactions as prognostic factors in the histologic assessment of carcinomas. *Pathol Annu*. 1986;21 Pt 1:29-52.
87. Cross SS, Feeley KM, Angel CA. The effect of four interventions on the informational content of histopathology reports of resected colorectal carcinomas. *J Clin Pathol*. 1998 Jun;51(6):481-2.
88. Cruveilheir J. *Maladies Des Nerfs Anatomie Pathologique Du Corps Humain*. 2nd ed. Paris, France: JB Bailliere; 1835.
89. Cuéllar, N., Alonso, S., Serrano, A., Herrera, I., Leon, J., Del Castillo Pardo De Vera, J., López, A., Muela, C., De Frutos, G., Caicoya, O., Rial, M., Sevilla, A., Antúnez-Conde, R., Carretero, J., Alonso, M., Escobar, J., García, B., Vila, N., & Cuéllar, N. (2023). Depth of Invasion: Influence of the Latest TNM Classification on the Prognosis of Clinical Early Stages of Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma and Its Association with Other Histological Risk Factors. *Cancers*, 15.
90. Cunningham MJ, Johnson JT, Myers EN, Schramm VL Jr, Thearle PB. Cervical lymph node metastasis after local excision of early squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg*. 1986 Oct;152(4):361-6.
91. Damazo, B., Punjabi, N., Liu, Y., & Inman, J. (2024). Histopathologic predictors of recurrence and survival in early T stage oral tongue squamous cell carcinoma. *Frontiers in Oral Health*, 5.

92. Datar UV, Kale A, Mane D. Oral Carcinoma Cuniculatum: A New Entity in the Clinicopathological Spectrum of Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Diagn Res.* 2017 Jan;11(1):ZD37-ZD39.
93. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, Agarwal JP, Pantvaidya G, Chaukar D, Deshmukh A, Kane S, Arya S, Ghosh-Laskar S, Chaturvedi P, Pai P, Nair S, Nair D, Badwe R; Head and Neck Disease Management Group. Elective versus Therapeutic Neck Dissection in Node-Negative Oral Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Aug 6;373(6):521-9.
94. de Carvalho MB, Sobrinho Jde A, Rapoport A, Fava AS, Mendes AF, Kanda JL, Lehn CN, Chacra Júnior J, Menezes MB, Walder F, Franzi SA. Head and neck squamous cell carcinoma in childhood. *Med Pediatr Oncol.* 1998 Aug;31(2):96-9.
95. de Matos FR, Lima Ed, Queiroz LM, da Silveira EJ. Analysis of inflammatory infiltrate, perineural invasion, and risk score can indicate concurrent metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Jul;70(7):1703-10.
96. De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Acosta G, Ferro G, Oreggia F, Leiva J. The effect of smoking and drinking in oral and pharyngeal cancers: a case-control study in Uruguay. *Cancer Lett.* 2007 Feb 8;246(1-2):282-9.
97. DeSimone, M., & Heher, Y. (2022). A Framework for Utilization of Turnaround Time as a Quality Metric in Surgical Pathology. *AJSP: Reviews & Reports*, 27, 142 - 148.
98. Dhawan I, Sandhu SV, Bhandari R, Sood N, Bhullar RK, Sethi N. Detection of cervical lymph node micrometastasis and isolated tumor cells in oral squamous cell carcinoma using immunohistochemistry and serial sectioning. *J Oral Maxillofac Pathol* 2016;20:436-44.
99. Dias FL, Lima RA, Kligerman J, Farias TP, Soares JR, Manfro G, Sa GM. Relevance of skip metastases for squamous cell carcinoma of the oral tongue and the floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Mar;134(3):460-5.
100. Dik, E., Willems, S., Ipenburg, N., Adriaansens, S., Rosenberg, A., & Van Es, R. (2014). Resection of early oral squamous cell carcinoma with positive or close margins: relevance of adjuvant treatment in relation to local recurrence: margins of 3 mm as safe as 5 mm.. *Oral oncology*, 50 6, 611-5 .
101. DiTroia JF. Nodal metastases and prognosis in carcinoma of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am* 1972; 5:333–342

102. Divi V, Chen MM, Nussenbaum B, Rhoads KF, Sirjani DB, Holsinger FC, Shah JL, Hara W. Lymph Node Count From Neck Dissection Predicts Mortality in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 10;34(32):3892-3897.
103. Divi V, Harris J, Harari PM, Cooper JS, McHugh J, Bell D, Sturgis EM, Cmelak AJ, Suntharalingam M, Raben D, Kim H, Spencer SA, Laramore GE, Trotti A, Foote RL, Schultz C, Thorstad WL, Zhang QE, Le QT, Holsinger FC. Establishing quality indicators for neck dissection: Correlating the number of lymph nodes with oncologic outcomes (NRG Oncology RTOG 9501 and RTOG 0234). *Cancer*. 2016 Nov 15;122(22):3464-3471.
104. Dixit, S., Vyas, R.K., Toparani, R.B. et al. Surgery versus surgery and postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: A comparative study. *Annals of Surgical Oncology* 5, 502–510 (1998).
105. Diz P, Meleti M, Diniz-Freitas M, et al. Oral and pharyngeal cancer in Europe: Incidence, mortality and trends as presented to the Global Oral Cancer Forum. *Translational Research in Oral Oncology*. 2017;2.
106. Helliwell T, Woolgar J. Dataset for histopathology reporting of mucosal malignancies of the oral cavity. November 2013. The Royal College of Pathologists
107. Dunkel J, Vaittinen S, Grénman R, Kinnunen I, Irjala H. Prognostic markers in stage I oral cavity squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2013 Oct;123(10):2435-41.
108. Ebrahimi A, Gil Z, Amit M, Yen TC, Liao CT, Chaturvedi P, Agarwal JP, Kowalski LP, Köhler HF, Kreppel M, Cernea CR, Brandao J, Bachar G, Villaret AB, Fliss DM, Fridman E, Robbins KT, Shah JP, Patel SG, Clark JR; International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer. Depth of invasion alone as an indication for postoperative radiotherapy in small oral squamous cell carcinomas: An International Collaborative Study. *Head Neck*. 2019 Jun;41(6):1935-1942.
109. Ebrahimi A, Zhang WJ, Gao K, Clark JR. Nodal yield and survival in oral squamous cancer: Defining the standard of care. *Cancer*. 2011 Jul 1;117(13):2917-25.
110. Ellis DW, Srigley J. Does standardised structured reporting contribute to quality in diagnostic pathology? The importance of evidence-based datasets. *Virchows Arch*. 2016 Jan;468(1):51-9.
111. El-Naaj, I., Leiser, Y., Shveis, M., Sabo, E., & Peled, M. (2011). Incidence of oral cancer occult metastasis and survival of T1-T2N0 oral cancer patients.. *Journal of oral and*

- 
- maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 69 10, 2674-9 .
112. Elsheikh MN, Rinaldo A, Ferlito A, Fagan JJ, Suárez C, Lowry J, Paleri V, Khafif A, Olofsson J. Elective supraomohyoid neck dissection for oral cavity squamous cell carcinoma: is dissection of sublevel IIB necessary? *Oral Oncol.* 2008 Mar;44(3):216-9.
  113. Eneroth C.-M., Hjertman L. & Moberger G. (1972) Squamous Cell Carcinomas of the Palate, *Acta Oto-Laryngologica*, 73:2-6, 418-427
  114. Ereño C, Gaafar A, Garmendia M, Etxezarraga C, Bilbao FJ, López JI. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathological and follow-up study of 40 cases and review of the literature. *Head Neck Pathol.* 2008 Jun;2(2):83-91.
  115. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 Jun;124(6):637-40.
  116. Faisal M, Abu Bakar M, Sarwar A, Adeel M, Batool F, Malik KI, Jamshed A, Hussain R. Depth of invasion (DOI) as a predictor of cervical nodal metastasis and local recurrence in early stage squamous cell carcinoma of oral tongue (ESSCOT). *PLoS One.* 2018 Aug 22;13(8):e0202632.
  117. Fakhri AR, Rao RS, Borges AM, Patel AR. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg.* 1989 Oct;158(4):309-13.
  118. Fang QG, Shi S, Liu FY, Sun CF. Tongue squamous cell carcinoma as a possible distinct entity in patients under 40 years old. *Oncol Lett.* 2014 Jun;7(6):2099-2102.
  119. Farhood Z, Simpson M, Ward GM, Walker RJ, Osazuwa-Peters N. Does anatomic subsite influence oral cavity cancer mortality? A SEER database analysis. *Laryngoscope.* 2019 Jun;129(6):1400-1406.
  120. Farr HW, Goldfarb PM, Farr CM. Epidermoid carcinoma of the mouth and pharynx at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1965 to 1969. *Am J Surg.* 1980 Oct;140(4):563-7.
  121. Feng L, Cai D, Muhetaer A, Yang YL, Ren F, Yishake M, Zhang H, Fang Y, Wushou A. Spindle cell carcinoma: the general demographics, basic clinico-pathologic characteristics, treatment, outcome and prognostic factors. *Oncotarget.* 2017 Jun 27;8(26):43228-43236.

122. Feng Z, Cheng A, Alzahrani S, Li B, Han Z, Ward BB. Elective Neck Dissection in T1N0M0 Oral Squamous Cell Carcinoma: When Is It Necessary? *J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Dec;78(12):2306-2315.
123. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [10 October 2023].
124. Fitzpatrick SG, Neuman AN, Cohen DM, Bhattacharyya I. Papillary variant of squamous cell carcinoma arising on the gingiva: 61 cases reported from within a larger series of gingival squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2013 Dec;7(4):320-6.
125. Flamant R, Hayem M, Lazar P, Denoix P. Cancer of the tongue. A study of 904 cases. *Cancer.* 1964 Mar;17:377-85.
126. Fletcher CD, Unni KK, Mertens F, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC Press; 2002.
127. Fletcher CD. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. 4th ed vol 1. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2007
128. Foulkes WD, Brunet JS, Kowalski LP, Narod SA, Franco EL. Family history of cancer is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer.* 1995 Dec 11;63(6):769-73.
129. Franceschi S, Bidoli E, Barón AE, Barra S, Talamini R, Serraino D, La Vecchia C. Nutrition and cancer of the oral cavity and pharynx in north-east Italy. *Int J Cancer.* 1991 Jan 2;47(1):20-5.
130. Franceschi S, Talamini R, Barra S, Barón AE, Negri E, Bidoli E, Serraino D, La Vecchia C. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy. *Cancer Res.* 1990 Oct 15;50(20):6502-7.
131. Frazell EL, Lucas JC Jr. Cancer of the tongue. Report of the management of 1,554 patients. *Cancer.* 1962 Nov-Dec;15:1085-99.
132. Frech S, Hörmann K, Riedel F, Götte K. Lymphatic vessel density in correlation to lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* 2009 May;29(5):1675-9.

133. Friedlander PL, Schantz SP, Shaha AR, Yu G, Shah JP. Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a matched-pair analysis. *Head Neck*. 1998 Aug;20(5):363-8.
134. Fry RR, Patidar DC, Patidar D, Sharma A, Talnia S, Goyal S. Oral Squamous Cell Carcinoma in a 5-Year-Old Patient: A Rare Clinical Entity and Literature Review. *J Maxillofac Oral Surg*. 2021 Mar;20(1):47-50.
135. Fukano H, Matsuura H, Hasegawa Y, et al. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck* 1997;19:205–10
136. Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Trask DK, Hoffman HT. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: a National Cancer Data Base report. *Head Neck*. 2002 Feb;24(2):165-80.
137. Gallagher, T., Chung, R., Lin, M., Kim, I., & Kokot, N. (2024). Cannabis Use and Head and Neck Cancer.. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*.
138. Galli A, Bondi S, Canevari C, Tulli M, Giordano L, Di Santo D, Gianolli L, Bussi M. High-risk early-stage oral tongue squamous cell carcinoma, when free margins are not enough: Critical review. *Head Neck*. 2021 Aug;43(8):2510-2522.
139. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008 Jan 1;122(1):155-64.
140. Ganly I, Goldstein D, Carlson DL, Patel SG, O'Sullivan B, Lee N, Gullane P, Shah JP. Long-term regional control and survival in patients with "low-risk," early stage oral tongue cancer managed by partial glossectomy and neck dissection without postoperative radiation: the importance of tumor thickness. *Cancer*. 2013 Mar 15;119(6):1168-76.
141. Ganly I, Patel S, Shah J. Early Stage Squamous Cell Cancer of the Oral Tongue—Clinicopathologic Features Affecting Outcome. Wiley Online Library.
142. García J, López M, López L, Bagué S, Granell E, Quer M, León X. Validation of the pathological classification of lymph node metastasis for head and neck tumors according to the 8th edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *Oral Oncol*. 2017 Jul;70:29-33.
143. Garrel R, Poissonnet G, Moyà Plana A, Fakhry N, Dolivet G, Lallemand B, Sarini J, Vergez S, Guelfucci B, Choussy O, Bastit V, Richard F, Costes V, Landais P, Perriard F, Daures JP, de Verbizier D, Favier V, de Boutray M. Equivalence Randomized Trial to Compare

- Treatment on the Basis of Sentinel Node Biopsy Versus Neck Node Dissection in Operable T1-T2N0 Oral and Oropharyngeal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 1;38(34):4010-4018.
144. Gerughty RM, Hennigar GR, Brown FM. Adenosquamous carcinoma of the nasal, oral and laryngeal cavities. A clinicopathologic survey of ten cases. *Cancer*. 1968 Dec;22(6):1140-55.
145. Ghantous Y, Abu Elnaaj I. Global incidence and risk factors of oral cancer. *Harefuah*. 2017 Oct;156(10):645-649. Hebrew.
146. Gigliotti, J., Madathil, S., & Makhoul, N. (2019). Delays in oral cavity cancer.. *International journal of oral and maxillofacial surgery*.
147. Gill AJ, Johns AL, Eckstein R, Samra JS, Kaufman A, Chang DK, Merrett ND, Cosman PH, Smith RC, Biankin AV, Kench JG; New South Wales Pancreatic Cancer Network (NSWPCN). Synoptic reporting improves histopathological assessment of pancreatic resection specimens. *Pathology*. 2009 Feb;41(2):161-7.
148. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000 May 3;92(9):709-20.
149. Gilmour, Hugh & Howard, Grahame & Lowe, Gordon & Oliver, Chris & Quershi, Safia & Twaddle, Sara. (2006). Diagnosis and management of head and neck cancer - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 90. 90. 1-90.
150. Goepfert RP, Kezirian EJ, Wang SJ. Oral tongue squamous cell carcinoma in young women: a matched comparison-do outcomes justify treatment intensity? *ISRN Otolaryngol*. 2014 Mar 10;2014:529395.
151. Gokavarapu S, Parvataneni N, Rao S LM, Reddy R, Raju KV, Chander R. Role of postoperative radiation therapy (PORT) in pT1-T2 N0 deep tongue cancers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015 Dec;120(6):e227-31.
152. Goldman RL, Klein HZ, Sung M. Adenoid squamous cell carcinoma of the oral cavity: report of the first case arising in the tongue. *Arch Otolaryngol*. 1977 Aug;103(8):496-8.
153. Goldstein DP, Irish JC. Head and neck squamous cell carcinoma in the young patient. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Aug;13(4):207-11.

154. Gontarz M, Wyszynska-Pawelec G, Zapala J. Clinico-pathological predictive factors in squamous cell carcinoma of the tongue and the floor of the mouth. *Folia Med Cracov.* 2013;53(2):73-86.
155. Goto, M., Hasegawa, Y., Terada, A., Hyodo, I., Hanai, N., Ijichi, K., Yamada, H., Fujimoto, Y., & Ogawa, T. (2005). Prognostic significance of late cervical metastasis and distant failure in patients with stage I and II oral tongue cancers.. *Oral oncology*, 41 1, 62-9 .
156. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E; EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v184-6.
157. Gridley G, McLaughlin JK, Block G, Blot WJ, Winn DM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Preston-Martin S, Austin DF, Fraumeni JF Jr. Diet and oral and pharyngeal cancer among blacks. *Nutr Cancer.* 1990;14(3-4):219-25.
158. Gupta B, Bhattacharyya A, Singh A, Sah K, Gupta V. Basaloid squamous cell carcinoma - A rare and aggressive variant of squamous cell carcinoma: A case report and review of literature. *Natl J Maxillofac Surg.* 2018 Jan-Jun;9(1):64-68.
159. Gupta B, Johnson NW. Systematic review and meta-analysis of association of smokeless tobacco and of betel quid without tobacco with incidence of oral cancer in South Asia and the Pacific. *PLoS One.* 2014 Nov 20;9(11):e113385.
160. Gupta PC, Warnakulasuriya S. Global epidemiology of areca nut usage. *Addict Biol.* 2002 Jan;7(1):77-83.
161. Gupta T, Maheshwari G, Kannan S, Nair S, Chaturvedi P, Agarwal JP. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing elective neck dissection versus sentinel lymph node biopsy in early-stage clinically node-negative oral and/or oropharyngeal squamous cell carcinoma: Evidence-base for practice and implications for research. *Oral Oncol.* 2022 Jan;124:105642.
162. Hadeel Jawad, Sarah Shahida Ashaari, Ross O'Shea, Deirdre Callanan, Patrick Sheahan, Linda Feeley, Prognostic performance of TNM8 staging rules in oral cavity squamous cell carcinoma, *Oral Oncology*, Volume 111, 2020, 105021, ISSN 1368-8375

163. Haidari, S., Obermeier, K., Kraus, M., Otto, S., Probst, F., & Liokatis, P. (2022). Nodal Disease and Survival in Oral Cancer: Is Occult Metastasis a Burden Factor Compared to Preoperatively Nodal Positive Neck?. *Cancers*, 14.
164. Hammond EH, Flinner RL. Clinically relevant breast cancer reporting: using process measures to improve anatomic pathology reporting. *Arch Pathol Lab Med*. 1997 Nov;121(11):1171-5.
165. Hasegawa T, Yanamoto S, Otsuru M, Kakei Y, Okura M, Yamakawa N, Yamada SI, Ota Y, Umeda M, Kirita T, Kurita H, Ueda M, Komori T; Japan Oral Oncology Group (JOOG). Multi-center retrospective study of the prognosis and treatment outcomes of Japanese oral squamous cell carcinoma patients with single lymph node metastasis and extra nodal extension. *J Surg Oncol*. 2018 Jun;117(8):1736-1743.
166. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Zaridze D, Zatonski W, Zhang ZF, Berthiller J, Boffetta P. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2007 May 16;99(10):777-89.
167. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(2):541–550.
168. Hashibe M, Li Q, Chen CJ, Hsu WL, Lou PJ, Zhu C, Pan J, Shen H, Ma H, Cai L, He B, Wang Y, Zhou X, Ji Q, Zhou B, Wu W, Ma J, Boffetta P, Zhang ZF, Dai M, Lee YA. Involuntary smoking and the risk of head and neck cancer in an East Asian population. *Cancer Epidemiol*. 2019 Apr;59:173-177.
169. Hayes RB, Bravo-Otero E, Kleinman DV, Brown LM, Fraumeni JF Jr, Harty LC, Winn DM. Tobacco and alcohol use and oral cancer in Puerto Rico. *Cancer Causes Control*. 1999 Feb;10(1):27-33.
170. Heera R, Ayswarya T, Padmakumar SK, Ismayil P. Basaloid squamous cell carcinoma of oral cavity: Report of two cases. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016 Sep-Dec;20(3):545.

171. Heikkinen I, Bello IO, Wahab A, Hagström J, Haglund C, Coletta RD, Nieminen P, Mäkitie AA, Salo T, Leivo I, Almangush A. Assessment of Tumor-infiltrating Lymphocytes Predicts the Behavior of Early-stage Oral Tongue Cancer. *Am J Surg Pathol*. 2019 Oct;43(10):1392-1396.
172. Hicks WL Jr, North JH Jr, Loree TR, et al. Surgery as a single modality therapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Am J Otolaryngol*. 1998;19:24-28.
173. Hilly O, Shkedy Y, Hod R, Soudry E, Mizrachi A, Hamzany Y, Bachar G, Shpitzer T. Carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: comparison with patients older than 60 years. *Oral Oncol*. 2013 Oct;49(10):987-90.
174. Ho HC, Lee MS, Hsiao SH, Hwang JH, Hung SK, Chou P, Lee CC. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients: a matched-pair analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Jul;265 Suppl 1:S57-61.
175. Huang SF, Kang CJ, Lin CY, Fan KH, Yen TC, Wang HM, Chen IH, Liao CT, Cheng AJ, Chang JT. Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer: comparison between observation, supraomohyoid dissection, and extended dissection. *Cancer*. 2008 Mar 1;112(5):1066-75.
176. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, Goldstein DP, O'Sullivan B. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer*. 2009 Apr 1;115(7):1489-97.
177. Huang, S., Zhu, Y., Cai, H., Zhang, Y., & Hou, J. (2020). Impact of lymphovascular invasion in oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis.. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*.
178. Hughes CJ, Gallo O, Spiro RH, Shah JP. Management of occult neck metastases in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg*. 1993 Oct;166(4):380-3.
179. Hunter K, Da Forno P, Hall G, Jones A, Thomas G. Dataset for the Histopathological Reporting of Carcinomas of the Oral Cavity. London, UK: The Royal College of Pathologists, 2023. Available at: <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html>
180. Hutchison IL, Ridout F, Cheung SMY, Shah N, Hardee P, Surwald C, Thiruchelvam J, Cheng L, Mellor TK, Brennan PA, Baldwin AJ, Shaw RJ, Halfpenny W, Danford M, Whitley S, Smith G, Bailey MW, Woodward B, Patel M, McManners J, Chan CH, Burns A, Praveen P,

- Camilleri AC, Avery C, Putnam G, Jones K, Webster K, Smith WP, Edge C, McVicar I, Grew N, Hislop S, Kalavrezos N, Martin IC, Hackshaw A. Nationwide randomised trial evaluating elective neck dissection for early stage oral cancer (SEND study) with meta-analysis and concurrent real-world cohort. *Br J Cancer*. 2019 Nov;121(10):827-836.
181. Ibrahim SA, Ahmed ANA, Elserly HA, Darahem IMH. Elective neck dissection in T1/T2 oral squamous cell carcinoma with N0 neck: essential or not? A systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Jun;277(6):1741-1752.
182. Ildstad ST, Bigelow ME, Remensnyder JP. Squamous cell carcinoma of the tongue: a comparison of the anterior two thirds of the tongue with its base. *Am J Surg*. 1983 Oct;146(4):456-61.
183. Ion Ciucă Mărășescu FI, Marasescu PC, Matei M, Florescu AM, Margaritescu C, Petrescu SMS, Dumitrescu CI. Epidemiological and Histopathological Aspects of Tongue Squamous Cell Carcinomas-Retrospective Study. *Curr Health Sci J*. 2018 Jul-Sep;44(3):211-224.
184. Ivaldi E, Di Mario D, Paderno A, Piazza C, Bossi P, Iacovelli NA, Incandela F, Locati L, Fallai C, Orlandi E. Postoperative radiotherapy (PORT) for early oral cavity cancer (pT1-2,N0-1): A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Nov;143:67-75.
185. Jacob Kligerman, Roberto A. Lima, Jose R. Soares, Lygia Prado, Fernando L. Dias, Emilson Q. Freitas, Luis O. Olivatto, Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity, *The American Journal of Surgery*, Volume 168, Issue 5, 1994, Pages 391-394, ISSN 0002-9610
186. Jakobsson PA, Eneroth CM, Killander D, Moberger G, Mårtensson B. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol*. 1973 Feb;12(1):1-8.
187. Jakobsson PA, Eneroth CM, Killander D, Moberger G, Mårtensson B. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol*. 1973 Feb;12(1):1-8.
188. Jamshed, A., Hussain, R., Azam, M., Hameed, S., Shah, M., Bilal, M., Khurram, S., & Faruqui, Z. (2006). Tumour thickness as a predictor of neck node metastasis at presentation in early T stage squamous cell carcinoma of oral tongue.. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24.

189. Jang, J., Choi, N., & Jeong, H. (2022). Surgical Extent for Oral Cancer: Emphasis on a Cut-Off Value for the Resection Margin Status: A Narrative Literature Review. *Cancers*, 14.
190. Johnson N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ*. 2001 Apr;65(4):328-39.
191. Johnson, R.E.; Sigman, J.D.; Funk, G.F.; Robinson, R.A.; Hoffman, H.T. Quantification of surgical margin shrinkage in the oral cavity. *Head Neck* 1997, 19, 281–286.
192. Kahn, H., Marks, A. A New Monoclonal Antibody, D2-40, for Detection of Lymphatic Invasion in Primary Tumors. *Lab Invest* **82**, 1255–1257 (2002).
193. Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, Ye K, Niu B, Lu C, Xie M, Zhang Q, McMichael JF, Wyczalkowski MA, Leiserson MDM, Miller CA, Welch JS, Walter MJ, Wendl MC, Ley TJ, Wilson RK, Raphael BJ, Ding L. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*. 2013 Oct 17;502(7471):333-339.
194. Kao GF, Graham JH, Helwig EB. Carcinoma cuniculatum (verrucous carcinoma of the skin): a clinicopathologic study of 46 cases with ultrastructural observations. *Cancer*. 1982 Jun 1;49(11):2395-403.
195. Kari S, Alho OP, Jokinen K, Hyrynkangas K, Läärä E. Carcinoma of the oral tongue in northern Finland: trends in overall incidence and patient and tumour characteristics. *J Oral Pathol Med*. 1997 Nov;26(10):480-3.
196. Karim RZ, van den Berg KS, Colman MH, McCarthy SW, Thompson JF, Scolyer RA. The advantage of using a synoptic pathology report format for cutaneous melanoma. *Histopathology*. 2008 Jan;52(2):130-8.
197. Katz O, Nachalon Y, Hilly O, Shpitzer T, Bachar G, Limon D, Popovtzer A. Radiotherapy in early-stage tongue squamous cell carcinoma with minor adverse features. *Head Neck*. 2017 Jan;39(1):147-150.
198. Kerawala C, Roques T, Jeannon JP, Bisase B. Oral cavity and lip cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(S2):S83-S89.
199. Kerrebijn JD, Freeman JL, Irish JC, Witterick IJ, Brown DH, Rotstein LE, Gullane PJ. Supraomohyoid neck dissection. Is it diagnostic or therapeutic? *Head Neck*. 1999 Jan;21(1):39-42.

200. Khalesi S, Abbasi A, Razavi SM. Evaluating the Clinicopathologic Parameters of Tongue Squamous Cell Carcinoma based on its Local Distribution. *Adv Biomed Res.* 2023 Mar 28;12:71.
201. Kim SM. Human papilloma virus in oral cancer. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2016 Dec;42(6):327-336.
202. King B, Corry J. Pathology reporting in head and neck cancer--snapshot of current status. *Head Neck.* 2009 Feb;31(2):227-31; discussion 232-3.
203. Kligerman J, Lima RA, Soares JR, Prado L, Dias FL, Freitas EQ, Olivatto LO. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *Am J Surg.* 1994 Nov;168(5):391-4.
204. Knopf A, Lempart J, Bas M, Slotta-Huspenina J, Mansour N, Fritsche MK. Oncogenes and tumor suppressor genes in squamous cell carcinoma of the tongue in young patients. *Oncotarget.* 2015 Feb 20;6(5):3443-51.
205. Köhler HF, Vartanian JG, Pinto CAL, da Silva Rodrigues IFP, Kowalski LP. The impact of worst pattern of invasion on the extension of surgical margins in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2022 Mar;44(3):691-697.
206. Kowalski LP, Medina JE. Nodal metastases: predictive factors. *Otolaryngol Clin North Am.* 1998 Aug;31(4):621-37.
207. Koyfman SA, Ismaila N, Crook D, D'Cruz A, Rodriguez CP, Sher DJ, Silbermins D, Sturgis EM, Tsue TT, Weiss J, Yom SS, Holsinger FC. Management of the Neck in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 10;37(20):1753-1774.
208. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Feb;14(2):467-75.
209. Kreimer AR, Villa A, Nyitray AG, Abrahamsen M, Papenfuss M, Smith D, Hildesheim A, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Giuliano AR. The epidemiology of oral HPV infection among a multinational sample of healthy men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Jan;20(1):172-82.
210. Kristofelc N, Zidar N, Strojjan P. Oral verrucous carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Radiol Oncol.* 2023 Mar 22;57(1):1-11.

211. Kuriakose M, Sankaranarayanan M, Nair MK, Cherian T, Sugar AW, Scully C, Prime SS. Comparison of oral squamous cell carcinoma in younger and older patients in India. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1992 Oct;28B(2):113-20.
212. Kurokawa, H., Zhang, M., Matsumoto, S., Yamashita, Y., Tomoyose, T., Tanaka, T., Fukuyama, H., & Takahashi, T. (2005). The high prognostic value of the histologic grade at the deep invasive front of tongue squamous cell carcinoma.. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 34 6, 329-33 .
213. Kurtz KA, Hoffman HT, Zimmerman MB, Robinson RA. Perineural and vascular invasion in oral cavity squamous carcinoma: increased incidence on re-review of slides and by using immunohistochemical enhancement. *Arch Pathol Lab Med.* 2005 Mar;129(3):354-9.
214. Kyzas P. Management of the cN0 neck in early oral cancer: time to revise the guidance? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2021 May;59(4):387-388.
215. Larsen SR, Johansen J, Sørensen JA, Krogdahl A. The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2009 Sep;38(8):657-62.
216. Lee CC, Ho HC, Chen HL, Hsiao SH, Hwang JH, Hung SK. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young patients: a matched-pair analysis. *Acta Otolaryngol.* 2007 Nov;127(11):1214-7.
217. Lee YC, Boffetta P, Sturgis EM, Wei Q, Zhang ZF, Muscat J, Lazarus P, Matos E, Hayes RB, Winn DM, Zaridze D, Wünsch-Filho V, Eluf-Neto J, Koifman S, Mates D, Curado MP, Menezes A, Fernandez L, Daudt AW, Szeszenia-Dabrowska N, Fabianova E, Rudnai P, Ferro G, Berthiller J, Brennan P, Hashibe M. Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Aug;17(8):1974-81.
218. Lee YC, Marron M, Benhamou S, Bouchardy C, Ahrens W, Pohlman H, Lagiou P, Trichopoulos D, Agudo A, Castellsague X, Bencko V, Holcatova I, Kjaerheim K, Merletti F, Richiardi L, Macfarlane GJ, Macfarlane TV, Talamini R, Barzan L, Canova C, Simonato L, Conway DI, McKinney PA, Lowry RJ, Sneddon L, Znaor A, Healy CM, McCartan BE, Brennan P, Hashibe M. Active and involuntary tobacco smoking and upper aerodigestive tract cancer risks in a multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Dec;18(12):3353-61.

219. Lee, Y. (2018). Impact of Delay in Treatment on Survival of 6353 Oral Cancers: Results of a Nationwide Screening Program in Taiwan. *Journal of Global Oncology*.
220. Li Y, Bai S, Carroll W, Dayan D, Dort JC, Heller K, Jour G, Lau H, Penner C, Prystowsky M, Rosenthal E, Schlecht NF, Smith RV, Urken M, Vered M, Wang B, Wenig B, Negassa A, Brandwein-Gensler M. Validation of the risk model: high-risk classification and tumor pattern of invasion predict outcome for patients with low-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2013 Sep;7(3):211-23.
221. Li Y, Bai S, Carroll W, et al. Validation of the risk model: high-risk classification and tumor pattern of invasion predict outcome for patients with low-stage oral cavity squamous cell carcinoma. *Head and neck pathology*. Sep 2013;7(3):211-223.
222. Li, J., Liu, S., Li, Z., Han, X., & Que, L. (2021). Prognostic Value of Perineural Invasion in Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology*, 11.
223. Liang L, Zhang T, Kong Q, Liang J, Liao G. A meta-analysis on selective versus comprehensive neck dissection in oral squamous cell carcinoma patients with clinically node-positive neck. *Oral Oncol*. 2015 Dec;51(12):1076-81.
224. Liang XH, Lewis J, Foote R, Smith D, Kademani D. Prevalence and significance of human papillomavirus in oral tongue cancer: the Mayo Clinic experience. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Sep;66(9):1875-80.
225. Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, et al. Does adjuvant radiation therapy improve outcomes in pT1-3N0 oral cavity cancer with tumor-free margins and perineural invasion? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:371-6.
226. Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, Lin CH, Chen IH, Huang SF, Cheng AJ, Yen TC. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Mar;15(3):915-22.
227. Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, Lin CH, Chen IH, Huang SF, Cheng AJ, Yen TC. Salvage therapy in relapsed squamous cell carcinoma of the oral cavity: how and when? *Cancer*. 2008 Jan 1;112(1):94-103.
228. Liao, C., Huang, S., Chen, I., Kang, C., Lin, C., Fan, K., Wang, H., Ng, S., Hsueh, C., Lee, L., Lin, C., & Yen, T. (2010). Tongue and Buccal Mucosa Carcinoma: Is There a Difference in Outcome?. *Annals of Surgical Oncology*, 17, 2984-2991.

- 
229. Liao, C.T.; Chang, J.T.; Wang, H.M.; Ng, S.H.; Hsueh, C.; Lee, L.Y.; Lin, C.H.; Chen, I.H.; Huang, S.F.; Cheng, A.J.; et al. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2008, 15, 915–922.
230. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer.* 2009 Aug 1;115(15):3379-91.
231. Lim YC, Choi EC. Surgery alone for squamous cell carcinoma of the oral cavity: survival rates, recurrence patterns, and salvage treatment. *Acta Otolaryngol.* 2008 Oct;128(10):1132-7.
232. Lim YC, Lee JS, Koo BS, Kim SH, Kim YH, Choi EC. Treatment of contralateral N0 neck in early squamous cell carcinoma of the oral tongue: elective neck dissection versus observation. *Laryngoscope.* 2006 Mar;116(3):461-5.
233. Limongelli, L., Capodiferro, S., Tempesta, A., Sportelli, P., Dell’Olio, F., Angelelli, G., Maiorano, E., & Favia, G. (2019). Early tongue carcinomas (clinical stage I and II): echo-guided three-dimensional diode laser mini-invasive surgery with evaluation of histological prognostic parameters. A study of 85 cases with prolonged follow-up. *Lasers in Medical Science*, 35, 751-758.
234. Lin NC, Hsu JT, Tsai KY. Survival and clinicopathological characteristics of different histological grades of oral cavity squamous cell carcinoma: A single-center retrospective study. *PLoS One.* 2020 Aug 25;15(8):e0238103.
235. Lin, M., Leu, Y., Chiang, C., Ko, J., Wang, C., Yang, T., Chen, T., Chen, C., Chen, H., Liao, C., Tsai, S., Lin, J., Chu, P., Tsai, K., Tsai, M., Huang, H., Yang, M., Wu, Y., Terng, S., Chien, C., Liu, T., Lee, W., & Lou, P. (2021). Adequate surgical margins for oral cancer: A Taiwan cancer registry national database analysis.. *Oral oncology*, 119, 105358 .
236. Lin, N., Hsu, J., & Tsai, K. (2020). Survival and clinicopathological characteristics of different histological grades of oral cavity squamous cell carcinoma: A single-center retrospective study. *PLoS ONE*, 15.
237. Loree TR, Strong EW. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg.* 1990 Oct;160(4):410-4.
238. Lucenteforte E, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Dietary factors and oral and pharyngeal cancer risk. *Oral Oncol.* 2009 Jun;45(6):461-7.

- 
239. Lydiatt DD, Robbins KT, Byers RM, Wolf PF. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head Neck*. 1993 Jul-Aug;15(4):308-12.
240. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1462-1475.
241. Maciej Tytor & Jan Olofsson. Prognostic Factors in Oral Cavity Carcinomas, *Acta Oto-Laryngologica* 1992, 112:sup492, 75-78,
242. Maddox WA. Hayes Martin lecture. Vicissitudes of head and neck cancer. *Am J Surg*. 1984 Oct;148(4):428-32.
243. Maleki S, Schlecht NF, Keller C, Diaz J, Moss J, Prystowsky MB, Macian F, Brandwein-Gensler M. Lymphocytic host response to oral squamous cell carcinoma: an adaptive T-cell response at the tumor interface. *Head Neck Pathol*. 2011 Jun;5(2):117-22
244. Manuel S, Raghavan SK, Pandey M, Sebastian P. Survival in patients under 45 years with squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Apr;32(2):167-73.
245. Marks, M., Chaturvedi, A., Kelsey, K., Straif, K., Berthiller, J., Schwartz, S., Smith, E., Wyss, A., Brennan, P., Olshan, A., Wei, Q., Sturgis, E., Zhang, Z., Morgenstern, H., Muscat, J., Lazarus, P., McClean, M., Chen, C., Vaughan, T., Wunsch-Filho, V., Curado, M., Koifman, S., Matos, E., Menezes, A., Daudt, A., Fernandez, L., Posner, M., Boffetta, P., Lee, Y., Hashibe, M., & D'Souza, G. (2013). Association of Marijuana Smoking with Oropharyngeal and Oral Tongue Cancers: Pooled Analysis from the INHANCE Consortium. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 23, 160 - 171.
246. Martínez-Gimeno C, Rodríguez EM, Vila CN, Varela CL. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope*. 1995 Jul;105(7 Pt 1):728-33.
247. Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010 Aug;11(8):781-9.
248. Mascitti, M., Togni, L., Caponio, V., Zhurakivska, K., Bizzoca, M., Contaldo, M., Serpico, R., Lo Muzio, L., & Santarelli, A. (2021). Lymphovascular invasion as a prognostic tool for

- oral squamous cell carcinoma: a comprehensive review.. *International journal of oral and maxillofacial surgery*.
249. Mascitti, M., Togni, L., Caponio, V., Zhurakivska, K., Bizzoca, M., Contaldo, M., Serpico, R., Lo Muzio, L., & Santarelli, A. (2021). Lymphovascular invasion as a prognostic tool for oral squamous cell carcinoma: a comprehensive review.. *International journal of oral and maxillofacial surgery*.
250. Mashberg A, Merletti F, Boffetta P, et al. Appearance, site of occurrence, and physical and clinical characteristics of oral carcinoma in Torino, Italy. *Cancer*. 1989;63(12):2522-2527.
251. Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin*. 1995 Nov-Dec;45(6):328-51.
252. Masood, M., Farquhar, D., Vanleer, J., Patel, S., & Hackman, T. (2018). Depth of invasion on pathological outcomes in clinical low-stage oral tongue cancer patients.. *Oral diseases*, 24 7, 1198-1203.
253. Maxwell JH, Thompson LD, Brandwein-Gensler MS, Weiss BG, Canis M, Purgina B, Prabhu AV, Lai C, Shuai Y, Carroll WR, Morlandt A, Duvvuri U, Kim S, Johnson JT, Ferris RL, Seethala R, Chiosea SI. Early Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: Sampling of Margins From Tumor Bed and Worse Local Control. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Dec;141(12):1104-10.
254. McGurk M, Chegini S, Schilling C, Lai SY. What is the optimum operative approach for the N0 neck in patients with early mouth cancer - a review of current status. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2022 Sep;60(7):864-867.
255. McLaughlin JK, Gridley G, Block G, Winn DM, Preston-Martin S, Schoenberg JB, Greenberg RS, Stemhagen A, Austin DF, Ershow AG, et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1988 Oct 5;80(15):1237-43.
256. Medina JE, Byers RM. Supraomohyoid neck dissection: rationale, indications, and surgical technique. *Head Neck*. 1989 Mar-Apr;11(2):111-22.
257. Medina JE, Dichtel W, Luna MA. Verrucous-squamous carcinomas of the oral cavity. A clinicopathologic study of 104 cases. *Arch Otolaryngol*. 1984 Jul;110(7):437-40.
258. Mehrad M, Carpenter DH, Chernock RD, Wang H, Ma XJ, Luo Y, Luo J, Lewis JS Jr, El-Mofty SK. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: clinicopathologic and

- molecular features with special reference to human papillomavirus. *Am J Surg Pathol*. 2013 Sep;37(9):1349-56.
259. Meier JD, Oliver DA, Varvares MA. Surgical margin determination in head and neck oncology: current clinical practice. The results of an International American Head and Neck Society Member Survey. *Head Neck*. 2005 Nov;27(11):952-8.
260. Melchers LJ, Schuurin E, van Dijk BA, de Bock GH, Witjes MJ, van der Laan BF, van der Wal JE, Roodenburg JL. Tumour infiltration depth  $\geq 4$  mm is an indication for an elective neck dissection in pT1cN0 oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2012 Apr;48(4):337-42.
261. Mello FW, Melo G, Pasetto JJ, Silva CAB, Warnakulasuriya S, Rivero ERC. The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2019 Jul;23(7):2849-2859.
262. Merchant A, Husain SS, Hosain M, Fikree FF, Pitiphat W, Siddiqui AR, Hayder SJ, Haider SM, Ikram M, Chuang SK, Saeed SA. Paan without tobacco: an independent risk factor for oral cancer. *Int J Cancer*. 2000 Apr 1;86(1):128-31.
263. Metzger, K., Moratin, J., Horn, D., Pilz, M., Ristow, O., Hoffmann, J., Freier, K., Engel, M., & Freudlsperger, C. (2021). Treatment delay in early-stage oral squamous cell carcinoma and its relation to survival.. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*.
264. Michelle Che Ting Yick, Mark McGurk, Clare Schilling, A better way to manage the neck of clinically N0 oral squamous cell carcinoma patients?, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Volume 60, Issue 1, 2022, Page e2, ISSN 0266-4356.
265. Migueláñez-Medrán BC, Pozo-Kreilinger JJ, Cebrián-Carretero JL, Martínez-García MA, López-Sánchez AF. Oral squamous cell carcinoma of tongue: Histological risk assessment. A pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 Sep 1;24(5):e603-e609.
266. Milenović A, Virag M, Knezević P, Boras VV, Ostović KT, Pandurić DG, Susić M. Evaluation of sentinel node biopsy in oral carcinomas. *Coll Antropol*. 2014 Mar;38(1):279-82.
267. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001 Jun;91(6):622-35.

- 
268. Mineta, H., Miura, K., Takebayashi, S., Ueda, Y., Misawa, K., Harada, H., Wennerberg, J., & Dictor, M. (2000). Cyclin D1 overexpression correlates with poor prognosis in patients with tongue squamous cell carcinoma.. *Oral oncology*, 36 2, 194-8 .
269. Miranda J, Monteiro L, Albuquerque R, Pacheco JJ, Khan Z, Lopez-Lopez J, Warnakulasuryia S. Coffee is protective against oral and pharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Sep 1;22(5):e554-e561.
270. Mistry RC, Qureshi SS, Kumaran C. Post-resection mucosal margin shrinkage in oral cancer: quantification and significance. *J Surg Oncol*. 2005 Aug 1;91(2):131-3.
271. Mitchell R, Crighton LE. The management of patients with carcinoma of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1993 Oct;31(5):304-8.
272. Mneimneh WS, Xu B, Ghossein C, Alzumaili B, Sethi S, Ganly I, Khimraj A, Dogan S, Katabi N. Clinicopathologic Characteristics of Young Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2021 Dec;15(4):1099-1108.
273. Mohideen K, Krithika C, Jeddy N, Balakrishnan T, Bharathi R, Sankari SL. A Meta-analysis of Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Adults with a Comparison to the Older Group Patients (2014-2019). *Contemp Clin Dent*. 2021 Jul-Sep;12(3):213-221.
274. Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, Mashberg A. Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am J Surg*. 1986 Oct;152(4):351-3.
275. Møller H. Changing incidence of cancer of the tongue, oral cavity, and pharynx in Denmark. *J Oral Pathol Med*. 1989 Apr;18(4):224-9.
276. Moore C, Kuhns JG, Greenberg RA. Thickness as prognostic aid in upper aerodigestive tract cancer. *Arch Surg*. 1986 Dec;121(12):1410-4.
277. Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of tongue cancer: a review of global incidence. *Oral Dis*. 2000;6(2):75-84.
278. Moore, A., Alvi, S., Tarabichi, O., Zhu, V., & Buchakjian, M. (2023). Role of Lymphovascular Invasion in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Regional Metastasis and Prognosis. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*, 133, 300 - 306.
279. Morris LG, Ganly I. Outcomes of oral cavity squamous cell carcinoma in pediatric patients. *Oral Oncol*. 2010 Apr;46(4):292-6.

- 
280. Morris LG, Patel SG, Shah JP, Ganly I. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in the pediatric age group: a matched-pair analysis of survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Jul;136(7):697-701.
281. Müller S, Boy SC, Day TA, Magliocca KR, Richardson MS, Sloan P, Tilakaratne WM, Zain RB, Thompson LDR. Data Set for the Reporting of Oral Cavity Carcinomas: Explanations and Recommendations of the Guidelines From the International Collaboration of Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med.* 2019 Apr;143(4):439-446.
282. Muller SA, Wilhelmj CM Jr, Harrison EG Jr, Winkelmann RK. Adenoid squamous cell carcinoma (Adenoacanthoma of lever). Report of seven cases and review. *Arch Dermatol.* 1964 Apr;89:589-97.
283. Myers JN, Elkins T, Roberts D, Byers RM. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Jan;122(1):44-51.
284. N.C.C.N., NCCN clinical practice Guidelines in oncology (NCCN guidelines): Head and neck cancers. NCCN guidelines, 2020 Version 1.2020
285. Nason, R.W.; Binahmed, A.; Pathak, K.A.; Abdoh, A.A.; Sándor, G.K. What is the adequate margin of surgical resection in oral cancer? *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2009, 107, 625–629.
286. National Collaborating Centre for Cancer (UK). *Cancer of the Upper Aerodigestive Tract: Assessment and Management in People Aged 16 and Over.* London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Feb.
287. Neumann E. Secundare cancroïd infiltration des nervus mentalis bei einem. *Arch Pathol Anat.* 1862;24:201-201
288. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin.* 2002 Jul-Aug;52(4):195-215.
289. Neville, B.W., Damm, D.D., Allen, C.M. and Chi, A.C. (2016) *Oral & Maxillofacial Pathology.* 4th Edition, WB Saunders, Elsevier, Missouri, 604-605.
290. Nguyen E, McKenzie J, Clarke R, Lou S, Singh T. The Indications for Elective Neck Dissection in T1N0M0 Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021 Aug;79(8):1779-1793.

291. Nibu KI, Hayashi R, Asakage T, Ojiri H, Kimata Y, Kodaira T, Nagao T, Nakashima T, Fujii T, Fujii H, Homma A, Matsuura K, Monden N, Beppu T, Hanai N, Kirita T, Kamei Y, Otsuki N, Kiyota N, Zenda S, Omura K, Omori K, Akimoto T, Kawabata K, Kishimoto S, Kitano H, Tohnai I, Nakatsuka T. Japanese Clinical Practice Guideline for Head and Neck Cancer. *Auris Nasus Larynx*. 2017 Aug;44(4):375-380.
292. Novis, D., Zarbo, R., & Saladino, A. (1998). Interinstitutional comparison of surgical biopsy diagnosis turnaround time: a College of American Pathologists Q-Probes study of 5384 surgical biopsies in 157 small hospitals.. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 122(11), 951-6 .
293. Obayashi, F., Koizumi, K., Ito, N., Higaki, M., Ishida, Y., Hamada, A., Yamasaki, S., Tani, R., & Yanamoto, S. (2024). A Study of the Prognostic Factors for Late Cervical Lymph Node Metastasis and Distant Metastasis in Patients with cT1-2N0 Tongue Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 13.
294. Obayashi, F., Koizumi, K., Ito, N., Higaki, M., Ishida, Y., Hamada, A., Yamasaki, S., Tani, R., & Yanamoto, S. (2024). A Study of the Prognostic Factors for Late Cervical Lymph Node Metastasis and Distant Metastasis in Patients with cT1-2N0 Tongue Cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 13.
295. O'Brien CJ, Lahr CJ, Soong SJ, Gandour MJ, Jones JM, Urist MM, Maddox WA. Surgical treatment of early-stage carcinoma of the oral tongue--wound adjuvant treatment be beneficial? *Head Neck Surg*. 1986 Jul-Aug;8(6):401-8.
296. O'Brien, C., Lahr, C., Soong, S., Gandour, M., Jones, M., Urist, M., & Maddox, W. (1986). Surgical treatment of early-stage carcinoma of the oral tongue--wound adjuvant treatment be beneficial?. *Head & neck surgery*, 8(6), 401-8 .
297. O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, Fisher C, Archer D, Eccles S, Rhys-Evans P. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol*. 2003 Jun;39(4):386-90.
298. Odell EW, Jani P, Sherriff M, Ahluwalia SM, Hibbert J, Levison DA, Morgan PR. The prognostic value of individual histologic grading parameters in small lingual squamous cell carcinomas. The importance of the pattern of invasion. *Cancer*. 1994 Aug 1;74(3):789-94.
299. O'Donnell RK, Feldman M, Mick R, Muschel RJ. Immunohistochemical method identifies lymphovascular invasion in a majority of oral squamous cell carcinomas and discriminates

- between blood and lymphatic vessel invasion. *J Histochem Cytochem*. 2008 Sep;56(9):803-10.
300. Oktay M, Kokenek-Unal TD, Ocal B, Saylam G, Korkmaz MH, Alper M. Spindle cell carcinoma of the tongue: a rare tumor in an unusual location. *Patholog Res Int*. 2011 Feb 20;2011:572381.
301. O'Regan EM, Timon C, Sheils O, Codd M, O'Leary JJ, Toner M. Squamous cell carcinoma of the head and neck in young Irish adults. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Jun;44(3):203-6.
302. Paderno A, Morello R, Piazza C. Tongue carcinoma in young adults: a review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018 Jun;38(3):175-180.
303. Padma, R., Kalaivani, A., Sundaresan, S., & Sathish, P. (2017). The relationship between histological differentiation and disease recurrence of primary oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology : JOMFP*, 21, 461 - 461.
304. Pantvaidya GH, Pal P, Vaidya AD, Pai PS, D'Cruz AK. Prospective study of 583 neck dissections in oral cancers: implications for clinical practice. *Head Neck*. 2014 Oct;36(10):1503-7.
305. Park YM, Lim JY, Koh YW, Kim SH, Choi EC. Long-term outcomes of early stage oral tongue cancer: Main cause of treatment failure and second primary malignancy. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2022 Oct 8;7(6):1830-1836.
306. Patel SC, Carpenter WR, Tyree S, Couch ME, Weissler M, Hackman T, Hayes DN, Shores C, Chera BS. Increasing incidence of oral tongue squamous cell carcinoma in young white women, age 18 to 44 years. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1488-94.
307. Patel TD, Vázquez A, Marchiano E, Sanghvi S, Eloy JA, Baredes S, Park RC. Efficacy of Elective Neck Dissection in T1/T2N0M0 Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Oct;155(4):588-97.
308. Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF. Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2006 May;83(5):1126-34.
309. Pedersen NJ, Jensen DH, Hedbäck N, Frenø M, Kiss K, Lelkaitis G, Mortensen J, Christensen A, Specht L, von Buchwald C. Staging of early lymph node metastases with the sentinel lymph node technique and predictive factors in T1/T2 oral cavity cancer: A retrospective single-center study. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E1033-40.

310. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Cancer risk associated with alcohol and tobacco use: focus on upper aero-digestive tract and liver. *Alcohol Res Health*. 2006;29(3):193-8.
311. Peng KA, Chu AC, Lai C, Grogan T, Elashoff D, Abemayor E, St John MA. Is there a role for neck dissection in T1 oral tongue squamous cell carcinoma? The UCLA experience. *Am J Otolaryngol*. 2014 Nov-Dec;35(6):741-6.
312. Peng KA, Chu AC, Lai C, Grogan T, Elashoff D, Abemayor E, St John MA. Is there a role for neck dissection in T1 oral tongue squamous cell carcinoma? The UCLA experience. *Am J Otolaryngol*. 2014 Nov-Dec;35(6):741-6.
313. Pentenero M, Azzi L, Lodi G, Manfredi M, Varoni E. Chronic mechanical trauma/irritation and oral carcinoma: A systematic review showing low evidence to support an association. *Oral Dis*. 2022 Nov;28(8):2110-2118.
314. Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: A review of the literature. Wiley InterScience ([www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)).
315. Pickering CR, Zhang J, Neskey DM, Zhao M, Jasser SA, Wang J, Ward A, Tsai CJ, Ortega Alves MV, Zhou JH, Drummond J, El-Naggar AK, Gibbs R, Weinstein JN, Wheeler DA, Wang J, Frederick MJ, Myers JN. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young non-smokers is genomically similar to tumors in older smokers. *Clin Cancer Res*. 2014 Jul 15;20(14):3842-8.
316. Piemonte ED, Lazos JP, Brunotto M. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med*. 2010 Aug 1;39(7):513-7.
317. Pimenta Amaral TM, Da Silva Freire AR, Carvalho AL, Pinto CA, Kowalski LP. Predictive factors of occult metastasis and prognosis of clinical stages I and II squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Oral Oncol*. 2004;40:780-786.
318. Pindborg, Jens Jorgen & World Health Organization. (1997). *Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa / J.J. Pindborg ... [et al.], in collaboration with L.H. Sobin and pathologists in 9 countries, 2nd ed.* Springer.

319. Platz H, Fries R, Hudec M, Min Tjoa A, Wagner RR. The prognostic relevance of various factors at the time of the first admission of the patient. Retrospective DOSAK study on carcinoma of the oral cavity. *J Maxillofac Surg.* 1983 Feb;11(1):3-12.
320. Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK, Ho CM, Wong A, Chow TL, Yuen WF, Wei WI. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma-A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. *Head Neck.* 2002 Jun;24(6):513-20.
321. Poleksic S, Kalwaic HJ. Prognostic value of vascular invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Plast Reconstr Surg.* 1978 Feb;61(2):234-40.
322. Poling JS, Ma XJ, Bui S, Luo Y, Li R, Koch WM, Westra WH. Human papillomavirus (HPV) status of non-tobacco related squamous cell carcinomas of the lateral tongue. *Oral Oncol.* 2014 Apr;50(4):306-10.
323. Popovtzer A, Shpitzer T, Bahar G, Marshak G, Ulanovski D, Feinmesser R. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young patients. *Laryngoscope.* 2004 May;114(5):915-7.
324. Prabhakar M, Sabarinath B, Sivapathasundharam B, Vasanthakumar V. Adenosquamous carcinoma of the tongue: A case report and an overview of histogenetic concepts. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2020 Feb;24(Suppl 1):S110-S114.
325. Preis M, Hadar T, Soudry E, Shpitzer T, Strenov Y, Hod R, Nageris BI, Feinmesser R. Early tongue carcinoma: analysis of failure. *Head Neck.* 2012 Mar;34(3):418-21.
326. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004 Apr;97(4):423-31.
327. Raja R. Seethala, Ilan Weinreb, Martin J. Bullock, Diane L. Carlson, Robert L. Ferris, Louis B. Harrison, Jonathan B. McHugh, Jason Pettus, Mary S. Richardson, Jatin Shah, Lester D.R. Thompson, Bruce M. Wenig. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Cancers of the Lip and Oral Cavity. June 2017
328. Raja R. Seethala, Ilan Weinreb, Martin J. Bullock, Diane L. Carlson, Robert L. Ferris, Louis B. Harrison, Jonathan B. McHugh, Jason Pettus, Mary S. Richardson, Jatin Shah, Lester D.R.. Thompson, Brce M. Wenig; Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Cancers of the Oral Cavity; College of American Pathologists, June 2021.

329. Raja R. Seethala, MD\*; Justin A. Bishop, MD; William C. Faquin, MD, PhD; Shao Hui Huang, MD; Nora Katabi, MD; William Lydiatt, MD; Brian O’Sullivan, MB BCh; Snehal Patel, MD; Jason Pettus, MD; Lindsay Williams, MD; College of American Pathologists, Version: 4.2.0.0 Protocol Posting Date: June 2023.
330. Randall CJ, Shaw HJ. Malignant tumours of the tongue in young adults. Experience of a secondary referral centre. *J Laryngol Otol.* 1986 Nov;100(11):1295-8.
331. Rao V, Subash A, Sinha P, Shetty S, Thakur S, Merchant Y, Kudpaje A, Arakeri G. Role of Adjuvant Radiotherapy in Early Stage Tongue Cancer: Need for Establishing Stringent Guidelines. *Indian J Surg Oncol.* 2021 Sep;12(3):549-553.
332. Raut T, Keshwar S, Jaisani MR, Shrestha A. Adenoid (Acantholytic) Squamous Cell Carcinoma of Mandibular Gingiva. *Case Rep Dent.* 2021 Jul 22;2021:5570092.
333. Razmpa E, Memari F, Naghibzadeh B. Epidemiologic and clinicopathologic characteristics of tongue cancer in Iranian patients. *Acta Med Iran.* 2011;49(1):44-8.
334. Rekha KP, Angadi PV. Verrucous carcinoma of the oral cavity: a clinico-pathologic appraisal of 133 cases in Indians. *Oral Maxillofac Surg.* 2010 Dec;14(4):211-8.
335. Ribeiro, K., Kowalski, L., & Latorre, M. (2000). Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas.. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, 126 9, 1079-85 .
336. Rivera, C. (2015). Essentials of oral cancer.. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8 9, 11884-94 .
337. Rodrigues, P., Miguel, M., Miguel, M., Bagordakis, E., Fonseca, F., Aquino, S., Santos-Silva, A., Lopes, M., Graner, E., Salo, T., Salo, T., Kowalski, L., & Coletta, R. (2014). Clinicopathological prognostic factors of oral tongue squamous cell carcinoma: a retrospective study of 202 cases.. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 43 7, 795-801 .
338. Roh J, Muelleman T, Tawfik O, Thomas SM. Perineural growth in head and neck squamous cell carcinoma: a review. *Oral Oncol.* 2015 Jan;51(1):16-23.
339. Rosenblatt, K., Daling, J., Chen, C., Sherman, K., & Schwartz, S. (2004). Marijuana Use and Risk of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Research*, 64, 4049 - 4054.
340. Rosenquist K. Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Swed Dent J Suppl.* 2005;(179):1-66.

- 
341. Ross, A., Whalen, F., Elenitsas, R., Xu, X., Troxel, A., & Schmults, C. (2009). Diameter of Involved Nerves Predicts Outcomes in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma with Perineural Invasion: An Investigator-Blinded Retrospective Cohort Study. *Dermatologic Surgery*, 35, 1859–1866.
342. Rubin SJ, Gurary EB, Qureshi MM, Salama AR, Ezzat WH, Jalisi S, Truong MT. Stage II Oral Tongue Cancer: Survival Impact of Adjuvant Radiation Based on Depth of Invasion. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Jan;160(1):77-84.
343. Rusthoven K, Ballonoff A, Raben D, Chen C. Poor prognosis in patients with stage I and II oral tongue squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2008 Jan 15;112(2):345-51.
344. S.C.A.O.C.C.: Guidelines, Provincial oral cavity cancer treatment guidelines; 2015;
345. Safi AF, Grochau K, Drebber U, Schick V, Thiele O, Backhaus T, Nickenig HJ, Zöller JE, Kreppel M. A novel histopathological scoring system for patients with oral squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig*. 2019 Oct;23(10):3759-3765.
346. Saidak Z, Lailier C, Clatot F, Galmiche A. Perineural invasion in head and neck squamous cell carcinoma: background, mechanisms, and prognostic implications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Apr;28(2):90-95.
347. Sakamoto Y, Yanamoto S, Adachi M, Tsuda S, Furukawa K, Naruse T, Umeda M. Undifferentiated carcinoma of the oral tongue treated with cetuximab: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2019 Apr;10(4):446-450.
348. Saleem MI, Peng T, Zhu D, Wong A, Pereira LM, Tham T. Sentinel Lymph Node Biopsy Versus Elective Node Dissection in Stage cT1-2N0 Oral Cavity Cancer. *Laryngoscope*. 2022 May;132(5):989-998.
349. Saman Warnakulasuriya. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology* 45 (2009) 309–316
350. Sano, D., & Myers, J. (2007). Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer and Metastasis Reviews*, 26, 645-662.
351. Sarkaria JN, Harari PM. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. *Head Neck*. 1994 Mar-Apr;16(2):107-11.
352. Sasaki T, Moles DR, Imai Y, Speight PM. Clinico-pathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients <40 years of age. *J Oral Pathol Med*. 2005 Mar;34(3):129-33.

- 
353. Sawair FA, Irwin CR, Gordon DJ, Leonard AG, Stephenson M, Napier SS. Invasive front grading: reliability and usefulness in the management of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2003 Jan;32(1):1-9.
354. Schache A, Kerawala C, Ahmed O, Brennan PA, Cook F, Garrett M, Homer J, Hughes C, Mayland C, Mihai R, Newbold K, O'Hara J, Roe J, Sibtain A, Smith M, Thavaraj S, Weller A, Winter L, Young V, Winter SC. British Association of Head and Neck Oncologists (BAHNO) standards 2020. *J Oral Pathol Med.* 2021 Mar;50(3):262-273.
355. Schantz SP, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Mar;128(3):268-74.
356. Schildt EB, Eriksson M, Hardell L, Magnuson A. Oral infections and dental factors in relation to oral cancer: a Swedish case--control study. *Eur J Cancer Prev.* 1998 Jun;7(3):201-6.
357. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, Broglie MA, Huber GF, Sorensen JA, Bakholdt V, Krogdahl A, von Buchwald C, Bilde A, Sebbesen LR, Odell E, Gurney B, O'Doherty M, de Bree R, Bloemena E, Flach GB, Villarreal PM, Fresno Forcelledo MF, Junquera Gutiérrez LM, Amézaga JA, Barbier L, Santamaría-Zuazua J, Moreira A, Jacome M, Vigili MG, Rahimi S, Tartaglione G, Lawson G, Nollevaux MC, Grandi C, Donner D, Bragantini E, Dequanter D, Lothaire P, Poli T, Silini EM, Sesenna E, Dolivet G, Mastronicola R, Leroux A, Sassoon I, Sloan P, McGurk M. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer.* 2015 Dec;51(18):2777-84.
358. Schilling C, Stoeckli SJ, Vigili MG, de Bree R, Lai SY, Alvarez J, Christensen A, Cognetti DM, D'Cruz AK, Frerich B, Garrel R, Kohno N, Klop WM, Kerawala C, Lawson G, McMahon J, Sassoon I, Shaw RJ, Tvedskov JF, von Buchwald C, McGurk M. Surgical consensus guidelines on sentinel node biopsy (SNB) in patients with oral cancer. *Head Neck.* 2019 Aug;41(8):2655-2664.
359. Schmidt LB, Tjioe KC, Assao A, et al. Oral Squamous Cell Carcinoma in Young Population — Risk Factors, Clinical Presentation, and Prognosis. *Contemporary Issues in Head and Neck Cancer Management.* InTech 2015.

- 
360. Scholl P, Byers RM, Batsakis JG, Wolf P, Santini H. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg.* 1986 Oct;152(4):354-60.
361. Schoppy DW, Rhoads KF, Ma Y, Chen MM, Nussenbaum B, Orosco RK, Rosenthal EL, Divi V. Measuring Institutional Quality in Head and Neck Surgery Using Hospital-Level Data: Negative Margin Rates and Neck Dissection Yield. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Nov 1;143(11):1111-1116.
362. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45(4-5):301-8.
363. SEER\*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute; 2023 Apr 19. [updated: 2023 Jun 8; cited 2023 Oct 29]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>. Data source(s): SEER Incidence Data, November 2022 Submission (1975-2020), SEER 22 registries.
364. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Haughey B, Chao C, Marks J. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *Laryngoscope.* 2002 Apr;112(4):616-25.
365. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer surgery. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45(4-5):394-401.
366. Shanmugaratnam K, Sobin LH. Adenosquamous carcinoma. In: *Histological Typing of Tumors of the Upper Respiratory Tract and Ear.* World Health Organization, International Histological Classification of Tumors. Berlin: Springer-Verlag; 1991. p. 38.
367. Sharma P, Shah SV, Taneja C, Patel AM, Patel MD. A prospective study of prognostic factors for recurrence in early oral tongue cancer. *J Clin Diagn Res.* 2013 Nov;7(11):2559-62.
368. Sharma, A., Nishadham, V., Gupta, P., Gupta, G., Sharma, D., Goel, S., Pasricha, S., Kamboj, M., & Mehta, A. (2024). Evaluation of Turnaround Times of Diagnostic Biopsies: A Metric of Quality in Surgical Pathology.. *International journal of surgical pathology*, 10668969241261561.
369. Sharma, A., Nishadham, V., Gupta, P., Gupta, G., Sharma, D., Goel, S., Pasricha, S., Kamboj, M., & Mehta, A. (2024). Evaluation of Turnaround Times of Diagnostic Biopsies: A Metric of Quality in Surgical Pathology.. *International journal of surgical pathology*, 10668969241261561.
370. Shedd DP. Clinical Characteristics of Early Oral Cancer. *JAMA.* 1971;215(6):955–956.

371. Shetty KSR, Kurle V, Greeshma P, Ganga VB, Murthy SP, Thammaiah SK, Prasad PK, Chavan P, Halkud R, Krishnappa R. Salvage Surgery in Recurrent Oral Squamous Cell Carcinoma. *Front Oral Health*. 2022 Jan 28;2:815606.
372. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer*. 2005 May 1;103(9):1843-9.
373. Shigeishi H, Sugiyama M. Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med Res*. 2016 Oct;8(10):721-9.
374. Shim, S.J., Cha, J., Koom, W.S. et al. Clinical outcomes for T1-2N0-1 oral tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy. *Radiat Oncol* 5, 43 2010.
375. Shin YS, Koh YW, Kim SH, Choi EC. Selective neck dissection for clinically node-positive oral cavity squamous cell carcinoma. *Yonsei Med J*. 2013 Jan 1;54(1):139-44.
376. Shingaki S, Suzuki I, Nakajima T, Kawasaki T. Evaluation of histopathologic parameters in predicting cervical lymph node metastasis of oral and oropharyngeal carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988 Dec;66(6):683-8.
377. Shinn JR, Wood CB, Colazo JM, Harrell FE Jr, Rohde SL, Mannion K. Cumulative incidence of neck recurrence with increasing depth of invasion. *Oral Oncol*. 2018 Dec;87:36-42.
378. Shuojin Huang, Yue Zhu, Hongshi Cai, Yadong Zhang, Jinsong Hou. Impact of lymphovascular invasion in oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Oral and maxillofacial pathology*. Volume 131, Number 3, March 2021.
379. Singareddy, Rohith & Bajwa, Harjot & Reddy, Mahendra & Alluri, Krishnam & Rao, L. & Thammineedi, Subramanyeshwar Rao. (2016). Does Adjuvant Radiation Therapy Improve Outcomes in Pt1-2N0 Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma Patients with Isolated Perineural Invasion?. 2. 1019.
380. Singh, M., Thankappan, K., Balasubramanian, D., Pillai, V., Shetty, V., Rangappa, V., Chandrasekhar, N., Kekatpure, V., Kuriakose, M., Krishnamurthy, A., Mitra, A., Pattatheyl, A., Jain, P., Iyer, S., Iyer, N., & Subramaniam, N. (2024). Contrasting clinical outcomes and socio-economic impact of young versus elderly-onset oral squamous cell carcinoma, a novel health economic analysis. *Cancer Medicine*, 13

381. Singhvi HR, Malik A, Chaturvedi P. The Role of Chronic Mucosal Trauma in Oral Cancer: A Review of Literature. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2017 Jan-Mar;38(1):44-50.
382. Siriwardena BS, Tilakaratne A, Amaratunga EA, Tilakaratne WM. Demographic, aetiological and survival differences of oral squamous cell carcinoma in the young and the old in Sri Lanka. *Oral Oncol.* 2006 Sep;42(8):831-6.
383. Sivapathasundharam B, Kavitha B, Padmapriya VM. Carcinoma Cuniculatum of the Alveolar Mucosa: A Rare Variant of Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol.* 2019 Dec;13(4):652-655.
384. Sluijter CE, van Lonkhuijzen LR, van Slooten HJ, Nagtegaal ID, Overbeek LI. The effects of implementing synoptic pathology reporting in cancer diagnosis: a systematic review. *Virchows Arch.* 2016 Jun;468(6):639-49.
385. Smits, R., Koljenović, S., Hardillo, J., Hove, T., Meeuwis, C., Sewnaik, A., Dronkers, E., Schut, T., Langeveld, T., Molenaar, J., Hegt, V., Puppels, G., & De Jong, R. (2016). Resection margins in oral cancer surgery: Room for improvement. *Head & Neck*, 38.
386. Snoek JAA, Nagtegaal ID, Siesling S, van den Broek E, van Slooten HJ, Hugten N. The impact of standardized structured reporting of pathology reports for breast cancer care. *Breast.* 2022 Dec;66:178-182.
387. Sølund TM, Brusevold IJ, Koppang HS, Schenck K, Bryne M. Nerve growth factor receptor (p75 NTR) and pattern of invasion predict poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Histopathology.* 2008 Jul;53(1):62-72.
388. Son YH, Kapp DS. Oral cavity and oropharyngeal cancer in a younger population. Review of literature and experience at Yale. *Cancer.* 1985 Jan 15;55(2):441-4.
389. Soudry E, Preis M, Hod R, Hamzany Y, Hadar T, Bahar G, Strenov Y, Shpitzer T. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: clinicopathologic features and outcome. *Clin Otolaryngol.* 2010 Aug;35(4):307-12.
390. Soudry E, Preis M, Hod R, Hamzany Y, Hadar T, Bahar G, Strenov Y, Shpitzer T. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients younger than 30 years: clinicopathologic features and outcome. *Clin Otolaryngol.* 2010 Aug;35(4):307-12.
391. Sparano A, Weinstein G, Chalian A, Yodanis M, Weber R. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Oct;131(4):472-6.

392. Sparano, A., Weinstein, G., Chalian, A., Yodul, M., & Weber, R. (2003). Multivariate Predictors of Occult Neck Metastasis in Early Oral Tongue Cancer. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 131, 472 - 476.
393. Spiro HR, Huvos AG, Wong GY et al/. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986; 152:345-350.
394. Suarez PA, Adler-Storthz K, Luna MA, El-Naggar AK, Abdul-Karim FW, Batsakis JG. Papillary squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic and molecular study. *Head Neck*. 2000 Jul;22(4):360-8.
395. Subhashraj K, Orafi M, Nair KV, El-Gehani R, Elarbi M. Primary malignant tumors of orofacial region at Benghazi, Libya: a 17 years review. *Cancer Epidemiol*. 2009 Nov;33(5):332-6.
396. Sundqvist K, Grafström RC. Effects of areca nut on growth, differentiation and formation of DNA damage in cultured human buccal epithelial cells. *Int J Cancer*. 1992 Sep 9;52(2):305-10.
397. Sung YE, Kim MS, Lee YS. Proposal of a scoring system for predicting pathological risk based on a semiautomated analysis of whole slide images in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2021 May;43(5):1581-1591.
398. Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED, Woolgar JA. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Feb;32(1):30-4.
399. Suzuki M, Suzuki T, Asai M, Ichimura K, Nibu K, Sugawara M, Kaga K. Clinicopathological factors related to cervical lymph node metastasis in a patient with carcinoma of the oral floor. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2007 Dec;(559):129-35.
400. Tai SK, Li WY, Chu PY, Chang SY, Tsai TL, Wang YF, Huang JL. Risks and clinical implications of perineural invasion in T1-2 oral tongue squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2012 Jul;34(7):994-1001.
401. Tai SK, Li WY, Yang MH, Chang SY, Chu PY, Tsai TL, Wang YF, Chang PM. Treatment for T1-2 oral squamous cell carcinoma with or without perineural invasion: neck dissection and postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jun;19(6):1995-2002.

- 
402. Tai SK, Li WY, Yang MH, Chu PY, Wang YF. Perineural invasion in T1 oral squamous cell carcinoma indicates the need for aggressive elective neck dissection. *Am J Surg Pathol*. 2013 Aug;37(8):1164-72.
403. Tam S, Amit M, Zafereo M, Bell D, Weber RS. Depth of invasion as a predictor of nodal disease and survival in patients with oral tongue squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2019 Jan;41(1):177-184.
404. Tasche KK, Buchakjian MR, Pagedar NA, Sperry SM. Definition of "Close Margin" in Oral Cancer Surgery and Association of Margin Distance With Local Recurrence Rate. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Dec 1;143(12):1166-1172.
405. Terada T. Adenoid squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(5):442-7. Epub 2012 May 23.
406. Thakur R, Thakar A, Malhotra RK, Sharma A, Kakkar A. Tumor-host interface in oral squamous cell carcinoma: Impact on nodal metastasis and prognosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Dec;278(12):5029-5039. Epub 2021 Mar 20. Erratum in: *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Dec;278(12):5041-5042.
407. The International Consortium for Outcome Research (ICOR) in Head and Neck Cancer. Primary Tumor Staging for Oral Cancer and a Proposed Modification Incorporating Depth of Invasion An International Multicenter Retrospective Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(12):1138-1148.
408. Tirelli G, Gatto A, Boscolo Nata F, Bussani R, Piccinato A, Marcuzzo AV, Tofanelli M. Prognosis of oral cancer: a comparison of the staging systems given in the 7th and 8th editions of the American Joint Committee on Cancer Staging Manual. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Jan;56(1):8-13.
409. Totonchy, M., McNiff, J., Suozzi, K., Leffell, D., & Christensen, S. (2021). A Histopathologic Scoring System for Perineural Invasion Correlates With Adverse Outcomes in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma.. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.]*, 47 4, 445-451 .
410. Trizna Z, Schantz SP. Hereditary and environmental factors associated with risk and progression of head and neck cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 1992 Oct;25(5):1089-103.

411. Tsai WC, Kung PT, Wang YH, Huang KH, Liu SA. Influence of time interval from diagnosis to treatment on survival for oral cavity cancer: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2017 Apr 7;12(4):e0175148. doi: 10.1371/journal.pone.0175148.
412. Tsang RK, Chung JC, To VS, Chan JY, Ho WK, Wei WI. Efficacy of salvage neck dissection for isolated nodal recurrences in early carcinoma of oral tongue with watchful waiting management of initial N0 neck. *Head Neck*. 2011 Oct;33(10):1482-5.
413. Tu IW, Shannon NB, Thankappan K, Balasubramanian D, Pillai V, Shetty V, Rangappa V, Chandrasekhar NH, Kekatpure V, Kuriakose MA, Krishnamurthy A, Mitra A, Pattatheyl A, Jain P, Iyer S, Subramaniam N, Iyer NG. Risk Stratification in Oral Cancer: A Novel Approach. *Front Oncol*. 2022 Jul 7;12:836803.
414. van Lanschot CGF, Klazen YP, de Ridder MAJ, Mast H, Ten Hove I, Hardillo JA, Monserez DA, Sewnaik A, Meeuwis CA, Keereweer S, Aaboubout Y, Barroso EM, van der Toom QM, Bakker Schut TC, Wolvius EB, Baatenburg de Jong RJ, Puppels GJ, Koljenović S. Depth of invasion in early stage oral cavity squamous cell carcinoma: The optimal cut-off value for elective neck dissection. *Oral Oncol*. 2020 Dec;111:104940.
415. van Monsjou HS, Wreesmann VB, van den Brekel MW, Balm AJ. Head and neck squamous cell carcinoma in young patients. *Oral Oncol*. 2013 Dec;49(12):1097-102.
416. van Wyk CW, Stander I, Padayachee A, Grobler-Rabie AF. The areca nut chewing habit and oral squamous cell carcinoma in South African Indians. A retrospective study. *S Afr Med J*. 1993 Jun;83(6):425-9.
417. van Wyk CW, Stander I, Padayachee A, Grobler-Rabie AF. The areca nut chewing habit and oral squamous cell carcinoma in South African Indians. A retrospective study. *S Afr Med J*. 1993 Jun;83(6):425-9.
418. Vandenbrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, Saravane D, Cachin Y, Micheau C. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial. *Cancer*. 1980 Jul 15;46(2):386-90.
419. Vassiliou LV, Acero J, Gulati A, Hölzle F, Hutchison IL, Prabhu S, Testelin S, Wolff KD, Kalavrezos N. Management of the clinically N0 neck in early-stage oral squamous cell carcinoma (OSCC). An EACMFS position paper. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020 Aug;48(8):711-718.

420. Velly AM, Franco EL, Schlecht N, Pintos J, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol.* 1998 Jul;34(4):284-91.
421. Venables CW, Craft IL. Carcinoma of the tongue in early adult life. *Br J Cancer.* 1967 Dec;21(4):645-50.
422. Vered M, Dayan D, Dobriyan A, Yahalom R, Shalmon B, Barshack I, Bedrin L, Talmi YP, Taicher S. Oral tongue squamous cell carcinoma: recurrent disease is associated with histopathologic risk score and young age. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010 Jul;136(7):1039-48.
423. Vered M, Dobriyan A, Dayan D, Yahalom R, Talmi YP, Bedrin L, Barshack I, Taicher S. Tumor-host histopathologic variables, stromal myofibroblasts and risk score, are significantly associated with recurrent disease in tongue cancer. *Cancer Sci.* 2010 Jan;101(1):274-80. Epub 2009 Sep 10.
424. Volmar, K., Idowu, M., Souers, R., Karcher, D., & Nakhleh, R. (2015). Turnaround time for large or complex specimens in surgical pathology: a College of American Pathologists Q-Probes study of 56 institutions.. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 139 2, 171-7 .
425. Wang, L., Wang, L., Song, X. et al. The necessity of IIB dissection in T1–T2N0M0 oral squamous cell carcinoma: protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 20, 600 (2019).
426. Wang, W., Adeoye, J., Thomson, P., & Choi, S. (2020). Statistical Profiling of Oral Cancer and the Prediction of Outcome.. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology.*
427. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MÁ, Kerr AR, Lodi G, Mello FW, Monteiro L, Ogden GR, Sloan P, Johnson NW. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021 Nov;27(8):1862-1880.
428. Wei WI, Ferlito A, Rinaldo A, Gourin CG, Lowry J, Ho WK, Leemans CR, Shaha AR, Suárez C, Clayman GL, Robbins KT, Bradley PJ, Silver CE. Management of the N0 neck--reference or preference. *Oral Oncol.* 2006 Feb;42(2):115-22.
429. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994 Jul;120(7):699-702.

- 
430. William M. Lydiatt, Snehal G. Patel, John A. Ridge, Brian O'Sullivan, and Jatin P. Shah. AJCC Cancer Staging Manual, Eight Edition, Chicago
431. Wilson, J., Lumley, C., Tan, X., Shen, C., Coniglio, A., Weissler, M., Yarbrough, W., Hackman, T., Blumberg, J., Zanation, A., Thorp, B., Patel, S., & Chera, B. (2021). Clinical Outcomes of Patients With pT1-T2N0 Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma. *American Journal of Clinical Oncology*, 44, 200 - 205.
432. Wolff KD, Follmann M, Nast A. The diagnosis and treatment of oral cavity cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 Nov;109(48):829-35.
433. Woolgar JA, Rogers S, West CR, Errington RD, Brown JS, Vaughan ED. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol.* 1999 May;35(3):257-65.
434. Woolgar JA, Rogers S, West CR, Errington RD, Brown JS, Vaughan ED. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol.* 1999 May;35(3):257-65.
435. Woolgar JA, Scott J. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. *Head Neck.* 1995 Nov-Dec;17(6):463-72.
436. Woolgar JA, Triantafyllou A. A histopathological appraisal of surgical margins in oral and oropharyngeal cancer resection specimens. *Oral Oncol.* 2005 Nov;41(10):1034-43.
437. Woolgar, J., Rogers, S., West, C., Errington, R., Brown, J., & Vaughan, E. (1999). Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection.. *Oral oncology*, 35 3, 257-65 .
438. Wu Y, Zhang X, Dai L, Fang Q, Du W. Neck Management in cT1N0 Tongue Squamous Cell Carcinoma as Determined by Sonographic Depth of Invasion. *Front Oncol.* 2022 Jan 24;11:786258.
439. Xie N, Wang C, Liu X, Li R, Hou J, Chen X, Huang H. Tumor budding correlates with occult cervical lymph node metastasis and poor prognosis in clinical early-stage tongue squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med.* 2015 Apr;44(4):266-72.
440. Xu J, Yang XX, Wu YG, Li XY, Bai B. Meat consumption and risk of oral cavity and oropharynx cancer: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2014 Apr 15;9(4):e95048.

- 
441. Xu, Q., Wang, C., Li, B., Li, J., Mao, M., Qin, L., Li, H., Huang, X., Han, Z., & Feng, Z. (2018). Prognostic value of pathologic grade for patients with oral squamous cell carcinoma.. *Oral diseases*, 24 3, 335-346.
442. Yadav S, Bal M, Rane S, Mittal N, Janu A, Patil A. Carcinoma Cuniculatum of the Oral Cavity: A Series of 6 Cases and Review of Literature. *Head Neck Pathol*. 2022 Mar;16(1):213-223.
443. Yamada S, Kurita H, Shimane T, Kamata T, Uehara S, Tanaka H, Yamamoto T. Estimation of the width of free margin with a significant impact on local recurrence in surgical resection of oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Feb;45(2):147-52.
444. Yete S, D'Souza W, Saranath D. High-Risk Human Papillomavirus in Oral Cancer: Clinical Implications. *Oncology*. 2018;94(3):133-141.
445. Yii NW, Patel SG, Rhys-Evans PH, Breach NM. Management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1999 Feb;24(1):75-9.
446. Yoon AJ, Wang S, Kutler DI, Carvajal RD, Philipone E, Wang T, Peters SM, LaRoche D, Hernandez BY, McDowell BD, Stewart CR, Momen-Heravi F, Santella RM. MicroRNA-based risk scoring system to identify early-stage oral squamous cell carcinoma patients at high-risk for cancer-specific mortality. *Head Neck*. 2020 Aug;42(8):1699-1712.
447. Yu P, Wang W, Zhuang Z, Xie N, Xu J, Wang C, Hou J, Han X, Liu X. A novel prognostic model for tongue squamous cell carcinoma based on the characteristics of tumour and its microenvironment: iBD score. *Histopathology*. 2019 Apr;74(5):766-779.
448. Yuen AP, Ho CM, Chow TL, Tang LC, Cheung WY, Ng RW, Wei WI, Kong CK, Book KS, Yuen WC, Lam AK, Yuen NW, Trendell-Smith NJ, Chan YW, Wong BY, Li GK, Ho AC, Ho WK, Wong SY, Yao TJ. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma. *Head Neck*. 2009 Jun;31(6):765-72.
449. Yuen AP, Wei WI, Wong YM, Tang KC. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma. *Head Neck*. 1997 Oct;19(7):583-8.
450. Yunker WK, Matthews TW, Dort JC. Making the most of your pathology: standardized histopathology reporting in head and neck cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Feb;37(1):48-55.
451. Zandoni DK, Migliacci JC, Xu B, Katabi N, Montero PH, Ganly I, Shah JP, Wong RJ, Ghossein RA, Patel SG. A Proposal to Redefine Close Surgical Margins in Squamous Cell

- 
- Carcinoma of the Oral Tongue. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Jun 1;143(6):555-560.
452. Zelefsky MJ, Harrison LB, Fass DE, Armstrong J, Spiro RH, Shah JP, Strong EW. Postoperative radiotherapy for oral cavity cancers: impact of anatomic subsite on treatment outcome. *Head Neck.* 1990 Nov-Dec;12(6):470-5.
453. Zhang Y, Wang X, Cui D. Association between coffee consumption and the risk of oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jul 15;8(7):11657-65.
454. Zheng T, Holford T, Chen Y, Jiang P, Zhang B, Boyle P. Risk of tongue cancer associated with tobacco smoking and alcohol consumption: a case-control study. *Oral Oncol.* 1997 Mar;33(2):82-5.
455. Zheng TZ, Boyle P, Hu HF, Duan J, Jiang PJ, Ma DQ, Shui LP, Niu SR, MacMahon B. Tobacco smoking, alcohol consumption, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Causes Control.* 1990 Sep;1(2):173-9.
456. Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V, Mathew A, Shanta V, Varghese C, Boffetta P. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men. *Int J Cancer.* 2003 Jul 10;105(5):681-6.