МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ДЕНТАЛНА МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ОРАЛНА И ЛИЦЕВО – ЧЕЛЮСТНА ХИРУРГИЯ

Д-р Павел Кирилов Станимиров

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТЪЧНИЯ КАРЦИНОМ НА УСТНАТА КУХИНА

на дисертационен труд за присъждане на
образователна и научна степен „Доктор”
Научна специалност: 03.03.04

Научен ръководител:
Проф. д-р Радомир Угринов, дмн

София, 2013

Дисертационният труд се състои от 211 страници и е онагледен с 92 таблици, с 92 графики, 28 микрофотографии, 7 клинични случаи и с 4 приложения.

Библиографията включва 371 литературни източника.

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 25.11.2013 год. от 13,30 часа в I аудитория на ФДМ – София, съгласно чл. 76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София и въз основа на заповед № РК36-2297/2013 на Ректора на МУ – София, при научно жури в състав:

Председател:

Проф. д-р Р. Угринов, дмн – вътрешен член и научен ръководител

Членове:

Проф. д-р Петър Кавлаков, дмн – външен член и рецензент

Доц. Петър Сапунджиев, доктор – вътрешен член и рецензент

Доц. д-р Петранка Троянова, доктор – външен член

Доц. д-р Ангел Милев, доктор – външен член

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на ФДМ – София и са публикувани на интернет страницата на МУ – София.

Забележка: *В автореферата номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертационния труд.*

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ 5

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО 8

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА 10

IV. РЕЗУЛТАТИ 34

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 70

VI. ИЗВОДИ 73

VII. ПРИНОСИ 77

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ВПК	втори първичен карцином
ВМ	вторични метастази
G	степен на хистологична диференциация
ЛПИ	лимфо-плазмоцитна инфилтрация
ЛР	локален рецидив
ЛТ	лъчетерапия
НИ	начин на инвазия
НП	нуклеарен полиморфизъм
ПКК	плоско клетъчен карцином
ПККУК	плоско клетъчен карцином на устната кухина
РГ	резекционни граници
РУК	**рак на устната кухина**
СК	степен на кератинизация
СИ	степен на инвазия
СХД	степен на хистологична диференциация
ХТ	химиотерапия

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Ракът на устната кухина е най-честия тумор на главата и шията и заедно с карцинома на орофаринкса е шести по честота в света. Ежегодно в света се диагностицират повече от 300 000 нови случаи. РУК глобално е шестата причина за смърт от злокачествени заболявания.

Хистологично в 90-95% от случаите се касае за плоскоклетъчен карцином. Честотата на РУК варира широко в различните части на света и е между 0.1 – 31.5 на 100 000 и заема 3-5% от всички злокачествени тумори. В Европа, РУК е седми по честота с тенденции за нарастване на случаите. ПККУК е локално агресивен с тенденция за метастазиране в регионално метастазиране в над 50% от случаите.

Независимо от напредъка на хирургията, лъчетерапията и химиотерапията, преживяемостта за РУК не се е подобрила и половината от пациентите загиват през първите две години.

Ранната диагноза и лечение е най-важния фактор за намаляване на смъртността и тежките последици от лечението. Независимо, че ПККУК е лесен за диагноза, голяма част от пациентите се откриват в напреднал стадий.

Денталните лекари могат да имат ключова роля за намаляване честотата на ПККУК, чрез откриване на пациентите с високо рисково поведение, здравно информиране, както и ранното диагностициране на потенциално малигнените лезии.

Лечението на ПККУК е въз основата на TNM стадия. TNM класификацията се базира на предположението, че малките тумори имат по-добра прогноза от големите. Независимо от това, е известно, че туморите в една и съща Т-категория имат различно биологич-

но поведение и TNM стадият не винаги е надежден прогностичен фактор. В практиката наблюдаваме някои малки T1 лезии, които показват агресивно поведение и имат изненадващо лоша прогноза. Противоположно на това има случаи с напреднали първични тумори, които дават късни метастази. Развитието на вторични шийни метстази е основна причина за смърт.

В ежедневната практика е от голяма значение да може да се предсказва агресивното туморно поведение, което ще определи нуждата от по-агресивна терапия в тези индивидуални случаи.

През годините са разработени различни системи за степенуване на туморната малигненост. За първи път Broders въвежда система за предсказване на туморното поведение оценявайки тенденцията за диференциация на неоплазмата. Bryne, формира хипотеза, че клетките на дълбокия инвазивен фронт са с най-агресивна биология и модифицира многофакторната, степенуваща система на Anneroth като оценява само шест слоя клетки от най-анапластичните участъци на инвазивния фронт. В момента няма ясни индикатори за прогностичната стойност на молекулярните маркери. Независимо от големия брой доклади те се разглеждат като научни изследвания, а не като рутинни прогностични инструменти.

ПККУК се лекува чрез хирургия, ЛТ и ХТ, самостоятелно или комбинирано, в зависимост от локализацията, стадия и общото състояние.

Преди лечението се отчита СХД на тумора, без да се придава особено значение на детайлната патохистологична характеристика. Вземането на решение за провеждане или отказ от адювантна ЛТ или ХТ е въз основа на TNM стадия и основно на субективна преценка. Основен проблем представляват cN0 случаите, при които се съобщава за висок процент на окултни метастази. При тези

случаи съществуват противоречиви позиции относно провеждането на елективна шийна дисекция. Намирането или потвърждаването на прогностични фактори за развитието на шийните метастази и преживяемостта е мотив за тази работа.

СОБСТВЕНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

Цел:

Целта на научната разработка е да оценим патологичната значимост и прогностичната стойност на някои клинични и хистологични характеристики на плоскоклетъчния карцином на устната кухина, имащи значение за локалните рецидиви, регионалните метастази и преживяемостта.

За постигане на целта си поставихме следните задачи:

1. **Да се анализира група пациенти с плоскоклетъчен карцином на устната кухина относно възрастта, пола, диагностичното забавяне, симптоми до диагнозата, локализацията, TNM стадий, степен на диференциация. Да изследваме случаите с локални рецидиви, шийни метастази, регионални рецидиви и втори първични карцином.**

2. **Да изследваме прогностичната стойност относно шийните метастази и преживяемостта на променливите морфологични параметри: степен на кератинизация, степен на нуклеарен полиморфизъм, вид на инвазия, степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация, дълбочина на инвазия, състоянието на резекционната граница, степента на малигненост на инвазивния туморен фронт по Bryne.**

3. **Да се изследва прогностичното значение на наблюдаваните фактори за развитието на шийни метастази и общата и специфичната преживяемост като се приложат еднофакторен и многофакторен регресионен модел по Cox.**

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

III.1. МАТЕРИАЛ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ И ЕДИНИЦИ НА НАБЛЮДЕНИЕ

Научната разработка обхваща период от 16 години. Тя включва клинична и хистопатологична част, които са дейност на дисертанта от 1997 до 2013 год.

III.1.1. Обект на клиничната разработка

Собствени наблюдаваните са **317 случая** с РУК, от тях **за целите на изследването са селектирани 192** случая с първичен ПКК на устната кухина.

При всички **192** случаи е проведено **хирургично лечение** на първичния тумор. При общо 68 случая е проведена шийна лимфна дисекция. От тях при 46 шийната дисекция е тарапевтична по метода на Crile. Елективна селективна или модифицирана лимфна дисекция е проведена при 22 пациенти.

При **170 (88,5%)** случая дисертанта е бил **оператор**, докато при **22 (11,5%)** от случаите е бил първи асистент и лекуващ лекар.

Наблюдаваните показатели са:

- Разпределение по пол;
- Разпределение по възраст;
- Локализация на първичния тумор;
- cT/pT-категория; cN/pN-категория; TNM-стадий;
- Времето до поставяне на диагнозата (диагностично забавяне);

- Наличие или липса на симптоми;
- Резекционни граници
- Локални рецидиви;
- Вторични метастази;
- Регионални рецидиви;
- Случаи на втори или пореден първичен карцином;
- Вид на лечението;
- Преживяемост;
- Причина за умиране;
- Болестно специфична преживяемост;
- Обща преживяемост.

Изследването на прогностичните фактори е извършено върху същата група от **192** пациенти, с минимално проследяване > 12 месеца. Изследваните прогностични фактори са общоприети в литературата. Общата клинико-патологична характеристика на изследвания контингент:

Клинични характеристики
Мъже – 126 (65%);
Жени – 66 (34,4%);
Възраст < 40 – 16 (8,3%);
Възраст > 40 – 176 (91,6%);
Карцином на устните – 83 (43,2%);
Карцином на езика – 44 (22,9%);
Карцином на бузата – 27 (14,1%);
Карцином на гингивата – 20 (10,4%);
Карцином на пода на устната кухина – 18 (9,4%);

Туморни характеристики

cT1 – 92 (47,9%);

cT2 – 58 (30,2%);

cT3 – 24 (12,5%);

cT4a – 18 (9,4%);

cN0 – 92 (85,9%);

cN1 – 16 (8,3%);

cN2 – 9 (4,7%);

cN3 – 2 (1,0%);

Стадий I – 88 (45,8%);

Стадий II – 48 (25,0%);

Стадий III – 27 (14,1%);

Стадий IVA – 4 (15,1%);

Лечение

Хирургично лечение – 192 (100%);

Радикална дисекция (Crile) – 46 (23,9%);

Елективна шийна дисекция – 22 (11,4%);

Без шийна дисекция – 124 (64,5%);

Самостоятелно хирургично лечение – 107 (55,7%);

Комбинирано (хирургично + лъчетерапия ± химиотер.) – 85 (44,2%);

Живи – 108 (56,3%);

Починали – 84 (43,8%).

III.1.2. Обект на хистопатологично изследване

Обект на хистопатологичното изследване са 192 пациенти. То е направено в колаборация със специалисти по клинична патология, които са участвали в лечебно-диагностичния процес. Изследваните показатели са степенувани по четиристепенна скала по критерии, дефинирани от Anneroth като са оценявани единствено на инвазивния фронт на тумора. За всеки индивидуален случай е оценена биологичната агресивност на тумора като е приложена тристепенна малигнограма за хистологично степенуване на дълбокия инвазивен фронт по метода на Bryne.

Наблюдаваните показатели са:

- Степен на кератинизация;
- Нуклеарен полиморфизъм;
- Начин (вид) на инвазия;
- Лимфо-плазмоцитна инфилтрация;
- Степен на инвазия;
- Степен на малигненост на инвазиявния фронт на тумора (Bryne)
- Резекционни граници.

III.1.3. Източници на информация

Основен източник на информация на индивидуално ниво за всеки конкретен случай е история на заболяването и патохистологичните формуляри. Авторът е формирал собствена база данни, като информацията за всеки случай е събирана проспективно. Изготвен е формуляр за събиране на статистическа информация в съответствие с целите на изследването. Всички пациенти са проследявани в амбулаторни и стационарни условия като последната проверка на виталния статус е извършена през месец май 2013 година.

III.2. МЕТОДИКИ

III.2.1. КЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

III.2.1.1. Подбор на пациенти

В изследването са включени пациенти, потърсили лечебно-диагностична помощ в Клиниката по лицево-челюстна хирургия към Катедрата по лицево-челюстна хирургия при Факултета по дентална медицина на МУ – София, СБАЛ-ЛЧХ – София и УМБАЛ „Св. Анна“ – София, където докторантът работи на трудов договор в различни периоди от 1996-2013.

Материалът за изследването е събиран проспективно през изминалите години. Събирана е подробна клинико-патологична информация за всички случаи ПККУК, които са диагностицирани и лекувани от лечебния екип и докторанта. След като формулирахме целта на изследването изработихме включващи и изключващи критерии.

От изследването бяха изключени всички случаи с ПККУК неподходящи за оперативно лечение. Изключени бяха също: пациенти с рецидив след предходна лъчетерапия; редки локализации с малък брой тумори (карцином на твърдо и меко небце), както и тези с проследяване по малко от 12 месеца. Премахнати бяха също случаи, при които загубихме проследяването през изминалите години, както и тези с недостатъчно данни. По този начин от собствено наблюдаваните **317** за анализ бяха селектирани **192** случая с първичен ПКК на устната кухина.

Анализираната група включва 192 пациенти, собствени случаи и наблюдения, при които докторантът е извършил диагностика чрез клиничен преглед, биопсично изследване и TNM стадиране. При 170 пациенти докторантът е оператор и е извършил хирургичното лечение на първичния тумор и на регионалния лимфен ба-

сейн. При 22 случаи, в период преди придобиване на специалност по Лицево-челюстна хирургия, докторантът е участвал като първи асистент и лекуващ лекар.

Хистопатологичната диагноза и степента на диференциация на тумора е поставена от специалистите по клинична патология към лечебните заведения.

Идеята и подбора на наблюдаваните параметри са дело на докторанта в тясно сътрудничество с научния ръководител и специалистите по клинична патология към секцията по хистопатология на Факултета по дентална медицина – София и в последствие към СБАЛ-ЛЧХ, гр. София. Идейната обосновка на настоящата разработка е съобразена с етичните и деонтологични изисквания. Изследването е неекспериментално и идеите, и получените резултати не са взети под внимание при определяне на вида и обема на лечението.

Обемът на първоначалното хирургично лечение, както и необходимостта от адювантна лъчетерапия или лъчехимиотерапия са определяни след обсъждане в онкологичен комитет и лечебно-лекарската комисия на клиниката, с участието на докторанта като лекуващ лекар.

В изследването са включени случаи на плоскоклетъчен карцином на устните и устната кухина, при които е проведено самостоятелно хирургично лечение със или без адювантна лъчетерапия/ лъче-химиотерапия.

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ

Всички случаи, включени в научната разработка, са лекувани с първично хирургично лечение. То цели отстраняване на тумора с прилежащите здрави тъкани отвсякъде.

При **107 с**лучая е лечението е само хирургично.

При **85** случая след първичното хирургично лечение е проведена адюватна лъчетерапия или лъче-химиотерапия. Дозата на лъчетерапията варира между 60-65 Gy и е насочена за зоната на първичния тумор и регионалния лимфен басейн. Лъчелечението или лъче-химиотерапията се извършват по възприет терапевтичен протокол от провеждащото лечение здравно заведение.

Решението за следоперативна адюватна лъчетерапия се взима въз основа на Т-категорията, N-категорията на TNM системата, състоянието на резекционните линии, както и някои патохистологични находки свързани с туморната степен.

Случаите различни от Т1, (без карцинома на долната устна), близки или ангажирани резекционни линии, pN(+) са лекувани с адюватна лъчетерапия/лъче-химиотерапия.

Хирургични граници

При хирургичната резекция сме имали за цел премахване на тумора в здрави латерални и дълбоки граници. Туморът се изрязва с 3D прилежащите здрави неангажирани от тумор тъкани. Широчината на резекционната линия варира между 1-2 см. При операцията тумора не се доближава и не се пресича.

Хирургични методи

Хирургичните методи за премахване на първичния тумор са с достъп през устната кухина или чрез осигуряване на открит достъп чрез формиране на горни или долни букални ламба със или без мандибулотомия.

Хирургични методи за лечение на регионалните лимфни метастази:

- Елективна шийна лимфна дисекция (при cN0): Извършва се при случаи преценени като високо рискови за окултни метастази, както и когато оперативният достъп е през регионалния лимфен басейн:
  - Селективна елективна лимфна дисекция на I, II, III и/или IV ниво;
  - Модифицирана радикална шийна лимфна дисекция – I, II, III вариант;
- Терапевтична шийна лимфна дисекция: Извършва се при cN(+):
  - Класическа радикална шийна лимфна дисекция – операция по Crile;
  - Модифицирана радикална шийна лимфна дисекция;
  - Разширена радикална шийна лимфна дисекция.

III.2.1.2. Методика за изследване на демографски, клинични и туморни характеристики

А. Демографски характеристики:

Събираната демографска информация включва данни за възрастта към момента на диагнозата и пола.

Възраст

Според възрастта към момента на диагнозата, пациентите бяха разпределени във възрастови групи през 10 год. интервал.

Влиянието на възрастта е анализирано като непрекъсната променлива, а също така и като дихотомна. Изследване влиянието на възрастта върху прогнозата е извършено за групата на млади <40 год. и възрастова група > 40 год. Тази граница е в съответствие

с литературните данни, с цел по-лесна съпоставка на получените резултати.

Пол

Критерии за групиране по пол

Група мъже включва **126 (65,6%)** случаи;

Група жени включва **66 (34,4%)** случаи.

Б. Клинични характеристики:

Клиничните характеристики включват:

Б.1. Онкоанатомична локализация;

Б.2. cTNM стадий;

Б.3. Диагностично забавяне;

Б.4. Симптоми до диагнозата.

Б.1. Определяне на онкоанатомичните локализации при плоскоклетъчния карцином на устната кухина

Локализацията на първичните тумори на устните и устната кухина беше определяна според онкоанатомичните локализации на МКБ-10/ICD-O/.

Б.2. Стадиране на първичния тумор по TNM системата (2002 год.).

Б.3 и Б4. Изследване на диагностичното забавяне и симптоми до диагнозата

В. Туморни характеристики:

В.1. Локализация на първичния тумор;

В.2. Степен на диференциация;

В.3. Втори първичен или пореден карцином.

Информацията за случаите с втори, трети или пореден първичен карцином е събирана в процеса на проследяването и ретроспективно от персоналната медицинска документация.

Класифицирането на лезиите като втори или пореден първичен карцином се извърши според критериите въведени от Warren и Gates.

III.2.1.3. Методика за проследяване на пациентите за локален рецидив, вторични шийни метастази, регионален рецидив, втори или пореден първичен карцином

Проследяването на пациентите с ПККУК след дефинитивно лечение включва клиничен преглед и образни методи.

През първите 18 месеца клиничния преглед се извършва ежемесечно, след което до края на втората година през 3 месеца. През третата година проследяването се извършва през 6 месеца и след това до 5 год. на 12 месеца.

Регионалният лимфен басейн и зоната на първичния тумор се оценяват допълнително с ехографско изследване, КТ с контраст, МР и в определени случаи с PET-CT. В случаите без лимфна дисекция на третия следоперативен месец се извършва КТ с контраст на глава и шия.

Събираната информация включва данни в месеци за свободния от заболяване период до появата на рецидив на заболяването или ВПК, като се описва вида и локализацията на рецидива или ВПК.

Критерии за оценка на локални, локо-регионални и регионални рецидиви:

- Локален рецидив: Случаи с развитие на същия тумор в зоната на първичната локализация;
- Регионални метастази: Случаи с вторични туморни депозити в шийните лимфни възли. Регионалните метастази биват първични и вторични:

Първични регионални метастази: Случаи с шийни метастази, които се установяват към момента на първоначалната диагноза на злокачественото заболяване;

Вторични регионални метастази: Случаи с развитие на шийни метастази в процеса на проследяване след проведено лечение.

- Регионален рецидив: Случаи с развитие на тумор в лимфни или нелимфни структури в зоната на предходно дисецирана шия.

III.2.1.4. Методика за изследване на преживяемост при плоскоклетъчен карцином на устната кухина

Изследването за преживяемост е извършено върху групата от **192** оперирани пациенти.

Информацията за виталния статус на пациентите се получава в процеса на проследяване на случаите. При клиничен преглед се събира информация за отсъствието или наличие и вида на рецидива. Датата и причината за смърт се получават в процеса на проследяване чрез телефонно запитване или чрез пряк контакт със семейството.

Общата наблюдавана преживяемост и болестно специфичната преживяемост е изследвана като 2, 3, 5 и 10-годишна преживяемост и като средно време на преживяване.

От етични съображения и за да се защитят личните данни, в материала не е приложена персонална информация за ЕГН и причина за смърт при умиране от неонкологично заболяване.

Критерии за оценка на преживяемост:

- Обща преживяемост – включва всички случаи на умирания, независимо от причината за смърт и се определя като времето от момента на диагнозата до смъртта;
- Специфична преживяемост – определя се от момента на диагнозата до настъпването на смърт, поради причина, свързана с водещото онкологично заболяване;
- Починал от втори или пореден първичен карцином – включва всички случаи, при които причината за смърт е втори или пореден първичен карцином.

III.2.2. ХИСТОПАТОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

III.2.2.1. Подбор на случаите

На хистопатологично изследване са подложени всички 192 пациенти от това изследване.

III.2.2.2. Методика за подготовка на хистологичните образци

Резекционен материал

След приключване на оперативния процес се извършва оглед и фотодокументиране на резектата като същият се ориентира топографски и се маркира. Отбелязват се критичните резекционни линии и се описват анатомически.

В случаите с шийна лимфна дисекция, резекционният материал се маркира, описва и фиксира по общоприет протокол.

При резекционен материал от радикална шийна лимфна дисек-

ция, след приключването на шийната дисекция, резектатът се подлага на дисекция по лимфни нива.

III.2.2.3. Методика за изработване на биопсичен материал

Изработването на биопсичните материали се извършва в тясно сътрудничество между патолога и дисертанта.

След общ оглед на резектата и описание, се измерва туморната лезия в милиметри за определяне на pT стадия. Резекционните линии се оглеждат макроскопски, като се описват и се пускат от всички страни, за да се постигне 3D оценка на резекционните линии. Резектатът се прерязва напряко през туморната лезия. По този начин се получава информация за начина на растеж на тумора (екзофитен или ендофитен), дълбочината на инвазия, туморната дебелина и отношението спрямо резекционните линии.

Разрязването на тумора се планира така, че всеки препарат включва участъци от прилежащата на тумора резекционна линия за оценяване на резекционните линии и инвазивния фронт.

При малки тумори на хистологично изследване се подлага целият тумор.

В случаите с големи туморни лезии, биопсични проби се взимат от три или четири противоположни участъци. По този начин се осигурява по-цялостна преценка на тумора.

Изготвянето на хистопатологичните препарати започва с нарязване на резектата на паралелни срезове с дебелина около 5 мм, като посоката на разрезите са планира така, че да могат да се оценят латералните и дълбоките граници на тумора. В случаите, когато туморът е в близост до костта, костният препарат включва и прилежащите меки тъкани към костта.

Критерии за подбор на блокчета за хистологична оценка:

- Препарати, включващи минимум 10 мм в диам. от тумора и поне една стена, показваща максималната дълбочина на инвазия;
- Блокчета, включващи ясна лигавица и дълбока граница;
- Блокчета, съдържащи нормална мукоза от периферията на резектата;
- Блокчета от клинически инвазирана кост и блокчета, съдържащи костни хирургични граници.

След стандартни процедури по подготовка на патохистологичните образци се изработват хистологични препарати с дебелина 4-5 μ. Оцветяването на хистологичните препарати е с рутинна техника с хематоксилин и еозин.

III.2.2.4. Методика за оценка на хистопатологичните образци

Всички хистопатологични образци на тумора и резекционните линии са оценени от специалист по клинична патология според общоприетите методики и изисквания и в съответствие със стандарта по Клинична патология.

За целите на лечебния процес, туморните лезии са степенувани като е определена степента на диференциация.

Морфологичната диагноза включва информация за вида и подвида на тумора, pTN – статуса, данни за наличие на съдова или периневрална инвазия.

Информацията за степента на хистологичната диференциация се получи от медицинската документация за целите на лечебния процес.

След приключване формалният хистопатологичен диагностичен процес туморните образци се архивират за целите на научното изследване. Изследванията обект на това проучване не са взимани в съображение при клинико-патологичните обсъждания в онкологичен комитет.

Оценката на морфологичните параметри се извършва независимо от патолог, с опит в плоскоклетъчния карцином на устната кухина в колаборация с докторанта, след калибриране по отношение на параметрите. В случаите с разминаване в оценките се извършва повторен преглед до постигане на общо съгласие. Процесът по оценка на хистопатологичните образци започна със запознаване на лекарите патолози със научната хипотеза, задачите, целите на работата. Запознаването включва литературен обзор, базисни научни статии по-тези въпроси, схеми и микрофотографски снимки на различните морфологични параметри от научни публикации и учебници реферирващи морфологичните параметри и критерии обект на настоящата работа.

Оценяването на хистопатологичните образци се извършваше скрито, без информация за пола, възрастта, локализацията на тумора, както и данни свързани с биологичния ход на заболяването и прогнозата. Трудните случаи с високо изразена туморна хетерогенност се подлагаха на обсъждане.

Изследвани са следните морфологични параметри:

- Степен на кератинизация;
- Нуклеарен полиморфизъм;
- Степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация;
- Начин на инвазия на тумора;
- Степен на инвазия (дълбочина);

- Състояние на резекционната линия;
- Степен на малигненост на инвазивния туморен фронт по метода на Bryne.

Оценяването на морфологичните параметри се извършва върху неопластични клетки и групи от клетки на инвазивния фронт на тумора като са преценявани минимум три полета. Инвазивният фронт се дефинира като най-дълбоката зона на тумора включващ до 6 реда туморни клетки. При подбора на полетата за оценка се използва препоръката на Bryne, степенуването на морфологичните характеристики да се извърши върху участък с най-неблагоприятни параметри, независимо от общото впечатление, което създава инвазивния фронт на тумора. По този начин за определяне на степента на кератинизация се подбират участъци с най-ниска зрялост. Нуклеарният полиморфизъм се определя в участъци с най-високо представен нуклеарен полиморфизъм. Начинът на инвазия се степенува в най-неблагоприятните полета на най-дълбоките участъци на инвазивния фронт. Лимфо-плазмоцитната инфилтрация се преценява по цялото протежение на инвазивния фронт като се търсят зони с по-малко проявление.

По този начин, спазвайки препоръките на Bryne, всеки индивидуален случай на тумор ще бъде оценен и степенуван според предварително определени количествени критерии въведени от Anneroth. Оценяването на тумора се извършва върху участъците от инвазивния фронт показващи най-лоши морфологични туморни характеристики. Патохистологичните образци бяха оценявани проспективно след приключване на лечението.

Всеки случай беше документиран в изработен за целите на изследването формуляр.

Оценка на степента на кератинизация на туморно-клетъчната популация на клетките от инвазивния фронт:

Степента на кератинизация на тумора се определя според дефинициите, предложени от Anneroth, независимо от това дали кератина е под формата на индивидуално кератинизирали клетки или под формата на кератинови перли.

Използваните от нас критерии са по Anneroth G; Batsakis J; Luna M и са утвърдени в научната литература. Степента на кератинизация е оценена в четири степени Anneroth:

Критерии за оценка на степента на кератинизация:

- Степен I – високо кератинизирани неоплазми, където повече от 50% от клетките показват кератинизация;
- Степен II – средно кератинизирани неоплазми, 20-50% от туморната клетъчна популация са кератинизирани клетки;
- Степен III – минимална кератинизация, 5-20% кератинизирани клетки;
- Степен IV – установява се минимална или липсваща кератинизация, туморна популация е с много малко или отделни клетки с кератинизация.

Оценка на степента на нуклеарния полиморфизъм на туморно-клетъчната популация на клетките от инвазивния фронт:

Нуклеарният полиморфизъм или аберация включва: вариации в броя, размера и формата на ядрото на незрялата туморна клетка, повишено съотношение ядро/цитоплазма и наличие на хиперхромни и множествени ядра Anneroth. Степента на нуклеарен полиморфизъм е оценена в четири степени Anneroth:

Критерии за оценка на степента на нуклеарен полиморфизъм:

- Степен I – малък нуклеарен полиморфизъм (висока зрялост на клетъчната популация). Установяват се клетки с малък нуклеарен полиморфизъм. Туморната клетъчна популация е сравнително хомогенна, като повече от 75% от клетките изглеждат зрели;
- Степен II – средно изразен нуклеарен полиморфизъм, между 50% и 75 % от популацията на туморните клетки са зрели;
- Степен III – силно изразен нуклеарен полиморфизъм (ниска зрялост), 25-50% от популацията на туморни клетки са зрели;
- Степен IV – изключителен нуклеарен полиморфизъм, 0-25% от клетките са зрели.

Оценка на начина на инвазия на тумора:

Начинът на инвазия характеризира кохезивната способност на тумора да придържа клетките от туморната популация заедно и дава представа за инвазивните и инфилтративни характеристики на тумора. Начинът на инвазия се степенува в четири степени според препоръките направени от Anneroth.

Критерии за оценка на начина на инвазия:

- Степен I – характеризира неоплазма с "избутващи", добре очертани граници;
- Степен II – инвазията е под формата на плътни нишки, групи или шнурове;
- Степен III – инфилтрацията е под формата на малки групи от клетки или тънки нишки, като броя на клетките във всяка група е не по-малко от 15;

- Степен IV – характеризира неоплазма със забележима, дифузна клетъчна инфилтрация от единични клетки или от групи от клетки по-малко от 15.

Оценка на степента на лимфо-плазмоцитната инфилтрация:

Лимфо-плазмоцитната инфилтрация представлява възпалително клетъчен отговор на организма към туморния процес и отразява имунната реакция към неоплазмата Anneroth. Лимфо-плазмоцитната инфилтрация е оценена в най-дълбоките зони на инвазивния фронт, за да се избегне възпалителния инфилтрат от разязвяването на тумора (обектив х 40) при рутинно оцветяване с хематоксилин и еозин Anneroth.

Критерии за оценка на лимфо-плазмоцитната инфилтрация:

- Степен I – инфилтрат от лимфоцити и плазматични клетки без прекъсване по целия инвазивен фронт;
- Степен II – лимфоплазмоцитният инфилтрат прекъсва на участъци;
- Степен III – малко количество инфилтрат на случайни участъци;
- Степен IV -не се установява възпалителен отговор.

Оценка на степента на инвазия на тумора:

Степента на инвазия отразява дълбочината на инвазия на неоплазмата в анатомичните структури Anneroth.

Критерии за оценка на степента на инвазия на тумора:

Степента на инвазия се определя според нивото на ангажиране на анатомичните структури от тумора в дълбочина Anneroth.

- Степен I – тук се отнасят неоплазмите с Ca in situ или спорна инвазия;
- Степен II – ясна инвазия ангажираща само lamina propria;
- Степен III – инвазия под lamina propria, ангажираща мускули, слюнчени жлези и периост;
- Степен IV – случаите с голяма и дълбока инвазия във всички тъкани включително и в костта.

Оценка на резекционната линия:

Резекционните линии характеризира разстоянието от инвазивния карцином до хирургичната граница. Широчината на резекционната линия се измерва в милиметри. Изследват се латерални мукозни, субмукозни и дълбоки граници. При всеки тумор са изследвани минимум 3 резекционни линии според критерии въведени от Royal College of Pathologists (UK).

Критерии за оценка на резекционните линии:

- Микроскопски чисти – отстоене на тумора от резекционната линия > 5 мм;
- Микроскопски близки – отстоене на тумора от резекционната линия от 1-4 мм;
- Микроскопски ангажирани – наличие на тумор в резекционната линия или отстоене на тумора от резекционната линия < 1 мм.

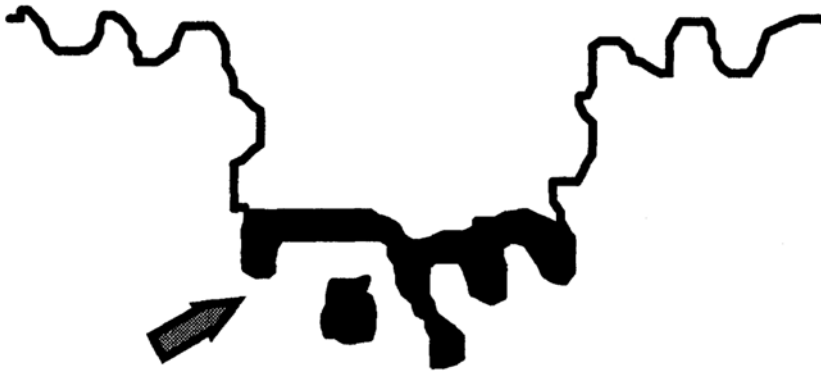
III.2.2.5. Методика за оценка на малигнения потенциал на тумора чрез степенуване на инвазивния туморен фронт

Малигненият потенциал на тумора зависи от биологичната агресивност на тумора. Биологичното поведение на злокачествения

тумор се характеризира с тенденция за локално рецидивиране, шийно и органно метастазиране и убиване.

В нашето изследване използваме модифицирания метод на Bryne за степенуване на туморната малигненост (табл. 1). Този метод оценява степента на малигненост чрез степенуване на инвазивния фронт на всеки индивидуален случай. Методът е базиран върху модификация на мултифакторната системата за степенуване на туморната малигненост въведена от Anneroth като оценява количествено степента на кератинизацията, степента на нуклеарния полиморфизъм, вида на инвазията и степента на лимфо-плазмоцитната инфилтрация.

Инвазивния фронт се дефинира като 4-6 реда туморни клетки от най-дълбоките участъци на туморния растеж. Оценяват се най-ниско диференцираните полета според препоръките на Bryne.



Фиг. 1. Схематично изобразяване на инвазивния туморен фронт, подлежащ на хистопатологично стадиране (Bryne M).

Изследвани са средно най-малко три различни полета на голямо увеличение Bryne. Всеки морфологичен параметър е степенуван

според критериите дефинирани от Anneroth разгледани в методика № III.2.2.4.

Всеки параметър е определен количествено от 1-4 и накрая е сумиран общ сбор на малигнеността на тумора в следните степени:

- Степен I: 4-8 точки;
- Степен II: 9-12 точки;
- Степен III: 13-16 точки.

Таблица 1. Мултифакторна система за оценка на туморната малигненост чрез степенуване на инвазивния туморен фронт Bryne M.

Морфологична характеристика	1	2	3	4
Степен на кератинизация	Висока кератинизация (> 50% от клетките)	Умерена кератинизация (20% – 50% от клетките)	Минимална кератинизация (5% – 20% от клетките)	Няма кератинизация (0-5% от клетките)
Нуклеарен полиморфизъм	Малък НП (> 75% зрели клетките)	Умерен НП (50%-75% зрели клетки)	Изразен НП (25%-50% зрели клетки)	Изключителен НП (0-25% зрели клетки)
Начин на инвазия	Избутваща, добре дефиниран инфилтриращ ръб	Инфилтрация под формата на солидни нишки или шнурове	Малки групи от клетки (n>15)	Подчертана и широка клетъчна дисоциация от малки групи от клетки (n < 15) и/или единични клетки
Лимфоплазмоцитна инфилтрация	Подчертана – без прекъсване	Умерена – на участъци прекъсва	Единична-случайни участъци	Не се установява

III.2.2.6. Микроскопско изследване

Хистопатологичните препарати по методика III.2.2.4. и III.2.2.5. са наблюдавани чрез светлинен микроскоп модел Carl Zeiss Jena Ergoval.

Микрофотографията е направена на Микроскоп Nikon E 600 (2x2,5; 4x2,5; 10;2,5; 40x2,5).

III.2.3. МЕТОДИКА НА СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

Статистически методи

Изхождайки от основната цел и задачи на проучването, както и от обема и вида на данните при провеждане на проучването бяха използвани следните статистически методи:

- вариационен анализ
- алтернативен анализ
- t-критерий за тестване на хипотези за наличие на статистически значимо различие между изследваните показатели. Използван е уровен на значимост на нулевата хипотеза $P < 0.05$. Критичната област за посочените стойности на P е двустранна;
- непараметричен анализ – при съпоставка на дадено емпирично и очакваното теоретично разпределение на данните. При тестването на хипотезите за несъществено (случайно) влияние на даден фактор са използвани екзактния тест на Фишер (Fisher's exact test) при четирикратни таблици и критерия χ^2 при многократни таблици;
- метод Life tables – за анализ и оценка на 5- и 10-годишната преживяемост;
- метод на Kaplan-Meier – за оценка на общата наблюдавана преживяемост.

В настоящото проучване е използван Log rank теста (известен още като тест на Mantel-Haenzel).

- **Модел на Cox (Cox proportional hazard model) –** за оценка на влиянието на повече от един фактора върху преживяемостта.
- Графичен анализ – за нагледно представяне на резултатите.

Статистическата обработка на данните е извършена с помощта на програмния продукт SPSS v.17.0.

IV. РЕЗУЛТАТИ

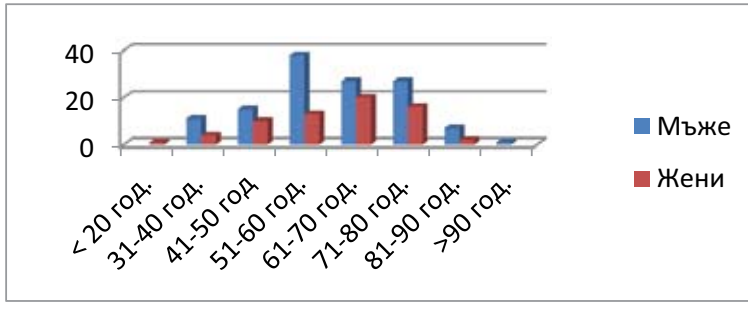
IV.1. РЕЗУЛТАТИ ПЪРВА ЗАДАЧА

Възраст на изследвания контингент

Разпределението на пациентите по възрастови групи и пол е представено на таблица 2 и диаграма 1.

Таблица 2. Разпределение на пациентите по пол във възрастовите групи

Възрастова група	Общ брой /%	Мъже брой /%	Жени брой /%
< 20 год.	1 (0,5%)	-	1 (1,5%)
31-40 год.	15 (7,8%)	11 (8,7%)	4 (6,0%)
41-50 год.	25 (13,0%)	15 (11,9%)	10 (15,1%)
51-60 год.	51 (26,6%)	38 (30,2%)	13 (19,7%)
61-70 год.	47 (24,4%)	27 (21,4%)	20 (30,3%)
71-80 год.	43 (22,4%)	27 (21,4%)	16 (24,2%)
81-90 год.	9 (4,7%)	7 (5,5%)	2 (3,0%)
>90 год.	1 (0,5%)	1 (0,7%)	-
Общо	192 (100,0%)	126 (100,0%)	66 (100,0%)



Диаграма 1. Разпределение на случаите във възрастовите групи

От диаграма 1 се вижда, че ПККУК е най-чест във възрастта между 51-60 години. В тази възрастова група са 51 (26,6%) пациенти. Тази тенденция се запазва висока и за възрастта между 61-70 години (47/24,4%). Високо представена е и възрастта между 71-80 годишните (43/22,4%). Наблюдаваме 1 (0,5%) случай на ПККУК в детска възраст (17 год. момиче с рак на езика) и 1 (0,5%) пациент над 91 год. В проучвания материал не се установи случай на възраст между 21-30 год.

Ракът на устната кухина нарастват с възрастта. При мъжете ПККУК е най-чест във възрастта 51-60 год. Високо засегната е възрастовата група на 61-70 и 71-80 годишните (табл. 2). При жените заболяването се среща най-често във възрастта 61-70 год. (табл. 2).

Средната възраст на изследвания контингент е 60,84 год. и варира между 17 и 91 години.

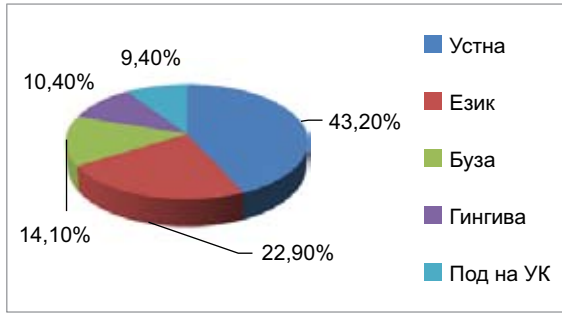
Установи се, че пациентите с ПККУК на възраст под 40 год. са 16 случая 8,3% от всички случаи. При зрелите пациенти > 40 се установиха 176 (91,7%) случая.

Разпределение по пол

Случаите с ПККУК при мъжете са 126 (65,6%) и 66 (34,4 %) при жените Половото разпределение мъже:жени е 1,9:1.

Локализация на първичния тумор

Най- е карцинома на долната устна с 83 (43,20%) случая, следван от карциномът на езика с 44 случая (22,90%). Случаите с карцинома на бузата са 27 (14,10%) случая. Карцином на гингивата са 20 (10,4%) и карцином на пода на устната кухина са 18 (9,4%).



Диаграма 2. Разпределение на пациентите по локализация на първичния тумор

Диагностично забавяне

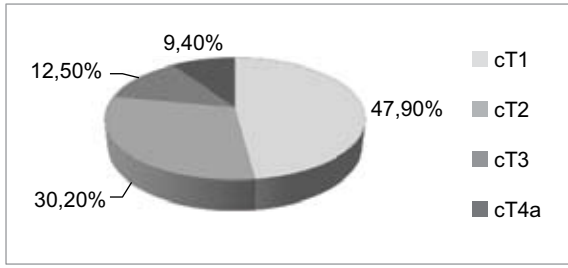
При изследване на времето от появата на първите симптоми до диагнозата, се установи, че средният период на диагностичното забавяне е 120 дни (4 месеца).

Симптоми до диагнозата

Симптоматични са само 39 (20,3%) от пациентите. Без оплаквания, свързани с развитието на тумора, са 112 (58,3%). Висок е процентът на пациентите, които не могат да определят оплакванията си 41 (21,4%).

Разпределение според cT категорията:

Най-висока е честотата на T1 – 92 (47,9%). Втора позиция заемат T2-лезиите – 58 (30,2%). Случаите с T3 са 24 (12,5%) и 18 (9,4%) за T4a. Всички случаи с T4 в нашето изследване са в подкатегория T4a (диагр.3).



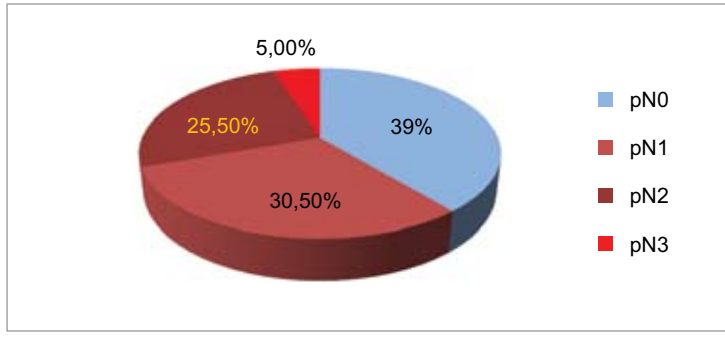
Диаграма 3. Разпределение на случаите според **cT-**категорията

Най-висок процент на cT1-категорията се наблюдава при ПКК на долната устна (63,9% от туморите са в cT1), следван от карцинома на езика с 43,20%. cT2-лезиите се наблюдават във всички локализации като се открояват при ПУК, където заемат 55,6% (p = 0,001).

Най-висок процент на cT4a (40,0%) се наблюдава при карцинома на гингивата (p = 0,001).

Разпределение според pN категорията

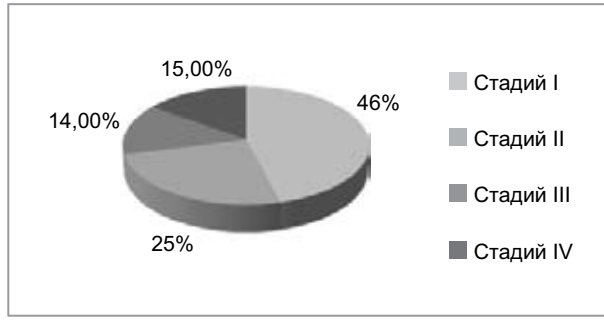
За цялата група в процеса на проследяването случаите с pN(+) са 63 (32,8%).



Диаграма 4. Разпределение на случаите според **pN**-категорията

Стадий по TNM системата

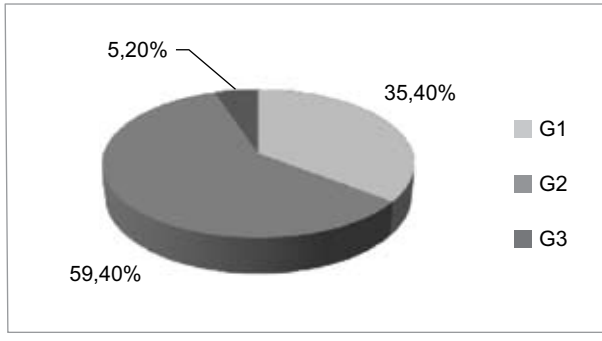
При анализа на туморния стадий се установи, че в стадий I са 88 (45,8%) от случаите. В стадий II – 48 (25,0%) случая, а в стадий III 27 (14,1 %). В стадий IVA са 15,0% (диагр. 5).



Диаграма 5. Разпределение на случаите по стадий по TNM

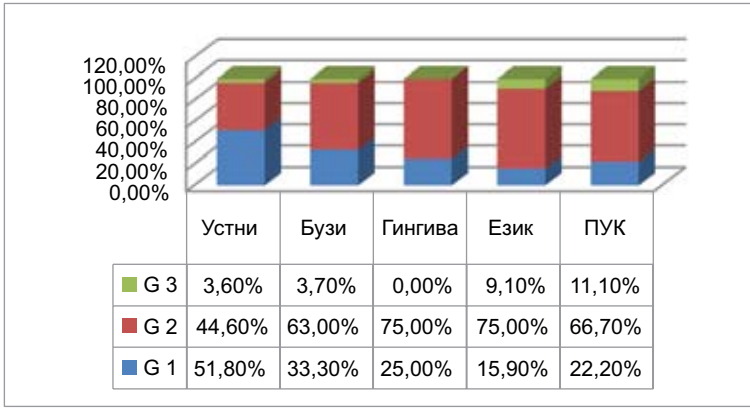
Степен на диференциация на тумора

Според степента на диференциация като високо диференцирани (G1) са определени 68 (35,4%) случаи, като умерено диференцирани (G2) – 114 (59,4%) случаи и като ниско диференцирани (G3) са 10 (5,2%) случаи (диагр. 6).



Диаграма 6. Разпределение на случаите според степента на хистологична диференциация (Grade/ Broders)

От диаграма 7 се вижда, че във всяка локализация туморите могат да се наблюдават и в трите хистологични степени (p = 0,004).



	Устни	Бузи	Гингива	Език	ПУК
G 3	3,60%	3,70%	0,00%	9,10%	11,10%
G 2	44,60%	63,00%	75,00%	75,00%	66,70%
G 1	51,80%	33,30%	25,00%	15,90%	22,20%

Диаграма 7. Разпределение на степента на диференциация (G) в локализацията на първичния тумор

Втори първичен и първично множествен карцином

Случаите с втори първичен карцином са 28 (14,5%). Средният брой тумори са 2,93.

При 16 (59,3%) случая вторият тумор е локализиран в устната кухина. С локализация извън устната кухина са 11 (40,7%) случая.

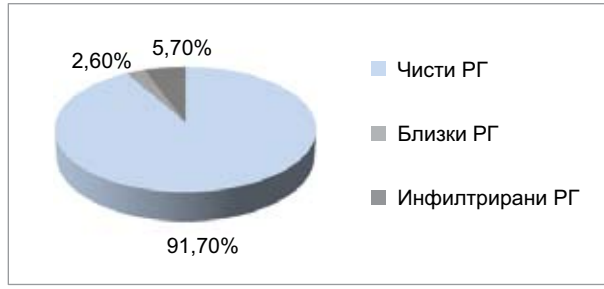
Синхронно развиващи се първично множествени тумори се установяват при 5 (17,9%) случая. Метахронно развиващи се тумори се установяват при 23 (82,1%).

Изследването на периода до развитие на втори първичен карцином показва, че средното време е 60 (5 години) месеца.

Състояние на резекционните граници

Чисти резекционни линии са постигнати при 176 (91,7%) от случаите. Близки са резекционни линии – при 5 (2,6%) от случаи-

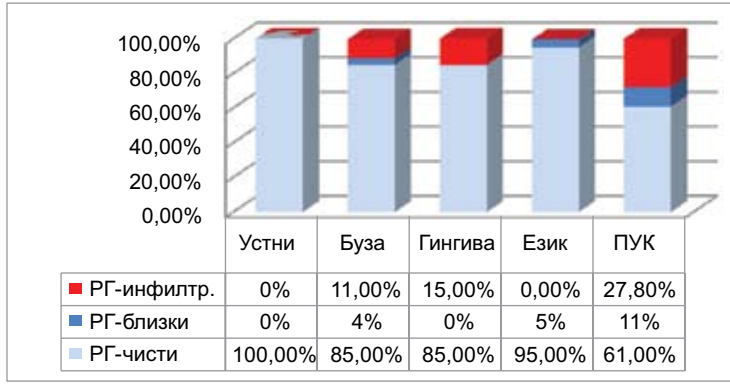
те. Ангажирани резекционни линии са намерени при 11 (5,7%) от случаите (диагр. 8).



Диаграма 8. Разпределение на случаите според състоянието на резекционната граница

При изследване на връзката между състоянието на резекционната линия и локализацията се установи статистическа значимост (p = 0,001). При карцинома на долната устна не се установяват случаи с инфилтрирани граници.

Най-висока честота на инфилтрирани граници се установява при карцинома на пода на устната кухина (27,8%), при близки граници 11% и чисти в 61% (диагр. 9).

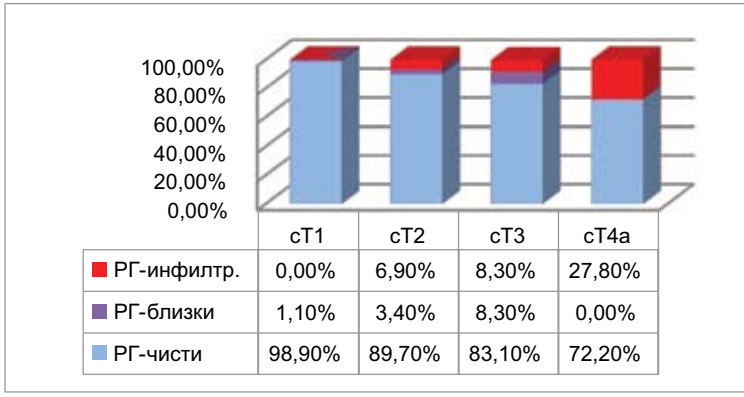


	Устни	Буза	Гингива	Език	ПУК
РГ-инфилтр.	0%	11,00%	15,00%	0,00%	27,80%
РГ-близки	0%	4%	0%	5%	11%
РГ-чисти	100,00%	85,00%	85,00%	95,00%	61,00%

Диаграма 9. Разпределение на статуса на резекционната граница в локализацията на първичния тумор

Установи се статистически значима връзка между състоянието на резекционните граници и cT-категорията (p = 0,001).

От диаграма 10 се вижда, че при cT1 в 98,90% са постигнати чисти резекционни линии. С нарастването на T-категорията се увеличават случаите с ангажирани граници (диагр. 10).



	cT1	cT2	cT3	cT4a
РГ-инфилтр.	0,00%	6,90%	8,30%	27,80%
РГ-близки	1,10%	3,40%	8,30%	0,00%
РГ-чисти	98,90%	89,70%	83,10%	72,20%

Диаграма 10. Разпределение на статуса на резекционната граница в T-категорията на първичния тумор

Локални рецидиви

Установи се, че локален рецидив се е развил при 19 (9,9%) случая, докато случаите без ЛР са 173 (90,1%) (диагр. 11)**.**

Диаграма 11. Разпределение на случаите без и с локален рецидив

При изследване на връзката между **локалните рецидиви** и **локализацията** се установи статистическа значимост (p = 0,001).

От диаграма 12 се вижда, че най-добър локален контрол е постигнат при случаите с карцином на долната устна, където 98,8% са без ЛР. При рака на езика без локален рецидив са 95,5%. Най-често локален рецидив се установява при карцинома на пода на устната кухина (44,4%).

	Устни	Бузи	Гингива	Език	ПУК
ЛР -Да	1,20%	14,80%	20,00%	4,50%	44,40%
ЛР -Не	98,80%	85,20%	80,00%	95,50%	55,60%

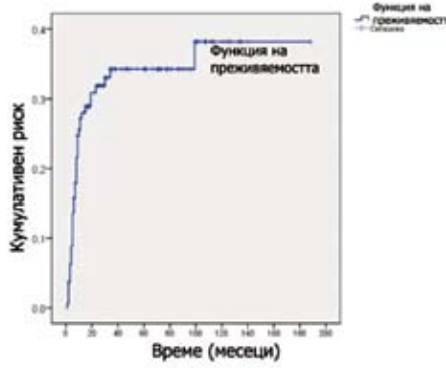
Диаграма 12. Разпределение на случаите без и с локален рецидив в локализацията на първичния тумор

Вторични метастази

Резултатите от проследяването на случаите с първоначален cN0 шиен статус показват, че при 47 (24,5%) от пациентите в следоперативния период са се развили вторични метастази.

Установи се, че през първата година (0-11 месеца) вторични метастази са се развили при 39 случая, през втората година вторични метастази са се развили при 5 случая и през третата година при 2 случая. Прави впечатление, че през първата година са се развили 84,7% от вторичните метастази.

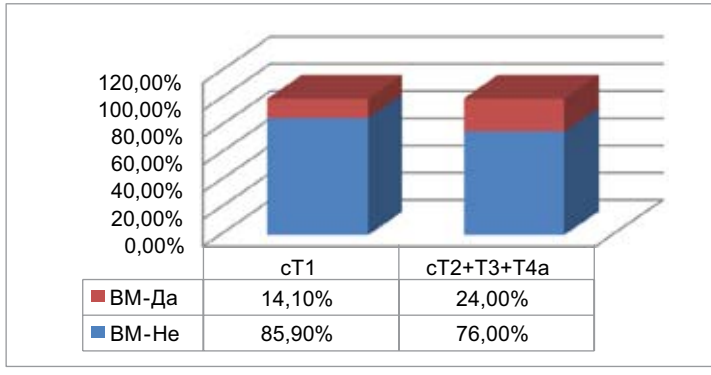
Кумулативната преживяемост без метастази за първата година е 76%, за втората година е 73%, за третата е 71%, за петата 71%, а за десетата е 68%.



Диаграма 13. Време на възникване на вторичните метастази

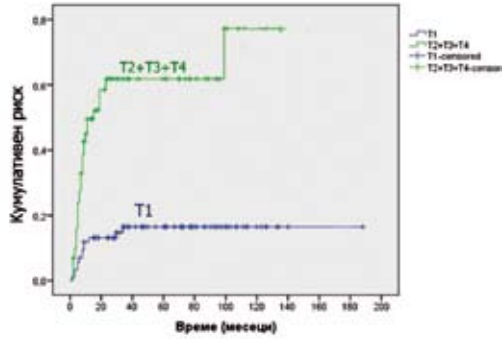
При изследване на връзката между развитието на **вторични метастази** и Т**-категорията** се установи статистическа връзка (p = 0,002).

От диаграма 14 се вижда, че в cT1 вторични метастази са се развили при 14,1%, докато при обединените cT2+T3+T4 вторични метастази са се развили в 24,0%.



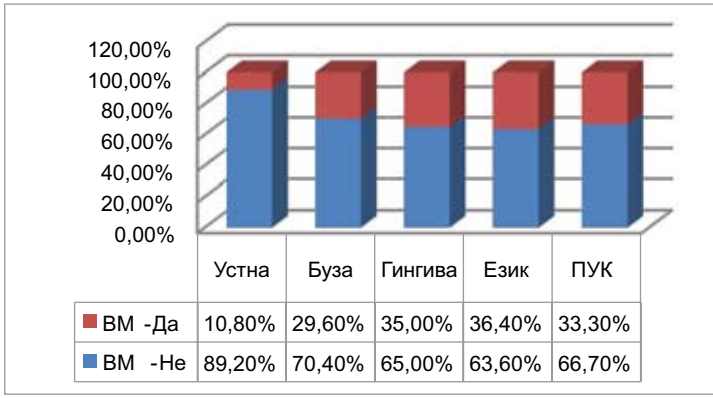
Диаграма 14. Разпределение на вторичните метастази в Т-категорията

При изследване на времето до развитие на вторичните метастази (Hazard function) във връзка с Т-категорията се установи, че от 90 случая с Т1 метастази са се развили при 13 случая. В процеса на проследяване при 77 пациента не са установени вторични метастази (85,6%). При анализ на комбинираните cT2+T3+T4a от 76 пациента вторични метастази са се развили при 34 случая. Без метастази в процеса на проследяване са 42 (55,3%). На диаграма 15 е представено кумулативно възникването на вторичните метастази във времето.



Диаграма 15. Възникване на вторичните метастази във времето във връзка с Т-категорията

При изследване на връзката на вторичните метастази и локализацията се доказа статистически значимост (p = 0,007) При изследване на разпределението на вторичните метастази в локализацията се установи, че карцинома на езика метастазира най-често (36,4%), близко следван от карцинома на гингивата (35,0%), ПУК (33,3%) и бузата (29,6%). Прави впечатление, че най-малка честота на вторичните метастази (10,8%) се установява при карцинома на долната устна (p = 0,007).

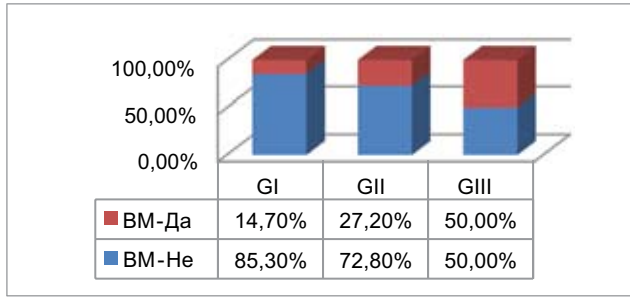


	Устна	Буза	Гингива	Език	ПУК
ВМ -Да	10,80%	29,60%	35,00%	36,40%	33,30%
ВМ -Не	89,20%	70,40%	65,00%	63,60%	66,70%

Диаграма 16. Разпределение на вторичните метастази в локализацията

При изследване на връзката между СХД и вторичните метастази се установи статистическа значимост (p = 0,023).

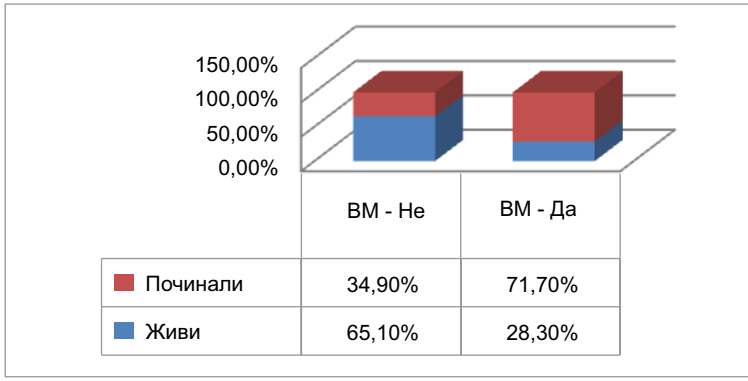
От диаграма 17 се вижда, че в групата с GI, вторични метастази са се развили в 14,7%, при GII са 27,2% и при GIII са метастазирали при 50,0% от случаите.



	GI	GII	GIII
ВМ-Да	14,70%	27,20%	50,00%
ВМ-Не	85,30%	72,80%	50,00%

Диаграма 17. Разпределение на вторичните метастази в степента на хистологична диференциация (G)

От диаграма 18 се установява, че групата без вторични метастази е представена от 65,10% живи и 28,3% починали. В групата с вторични метастази живи са 34,9%, докато починалите са 71,7%.

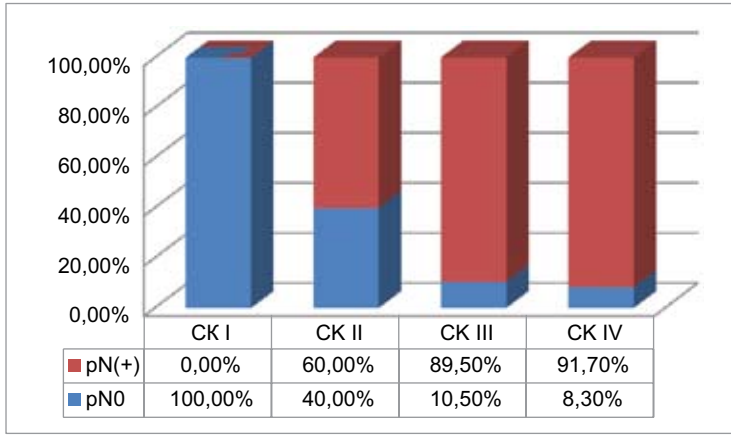


Диаграма 18. Разпределение на виталния статус в групите без и със вторични метастази

IV.2. РЕЗУЛТАТИ ВТОРА ЗАДАЧА

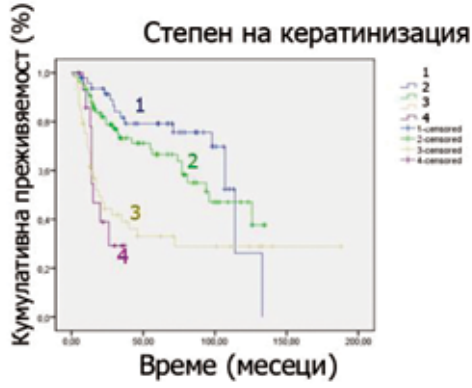
Степен на кератинизация на инвазивния фронт

Установи се статистически значима връзка между между **степента на кератинизация** (СК) и **нодалния статус** (p = 0,001).



Диаграма 19. Разпределение на нодалния статус в степента на кератинизация

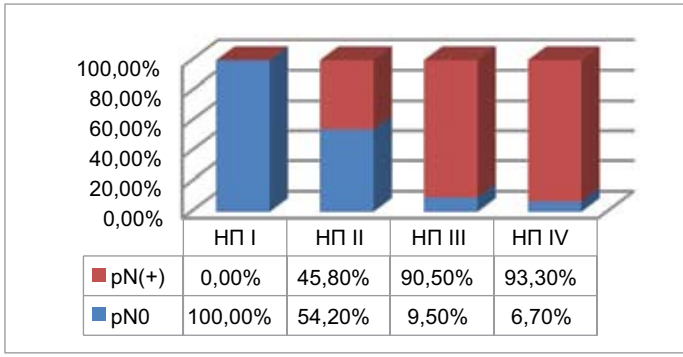
Влиянието на степента на кератинизация върху преживяемостта е онагледено чрез кривата на Kaplan-Meier (диагр. 20). Разликата между преживяемостта (анализирана чрез кумулативната функция на преживяемост) за изследваните четири групи е потвърдена, като статистически значима p = 0,0001.



Диаграма 20. Обща наблюдавана преживяемост според степента на кератинизация на инвазивния фронт (p = 0,0001), (крива на Kaplan-Meier)

Степен на нуклеарен полиморфизъм на инвазивния фронт

При изследване на разпределението на нодалния статус в степента на нуклеарен полиморфизъм се доказа статистически значима връзка (p = 0,001).

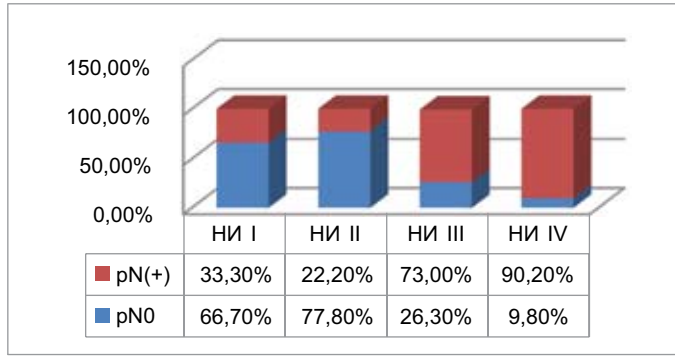


	НП I	НП II	НП III	НП IV
pN(+)	0,00%	45,80%	90,50%	93,30%
pN0	100,00%	54,20%	9,50%	6,70%

Диаграма 21. Разпределение на нодалния статус в степента на нуклеарен полиморфизъм

Начин на инвазия на тумора

Установи се статистическа зависимост между начина на инвазия и нодалния статуст (p = 0,001),(диагр. 22).



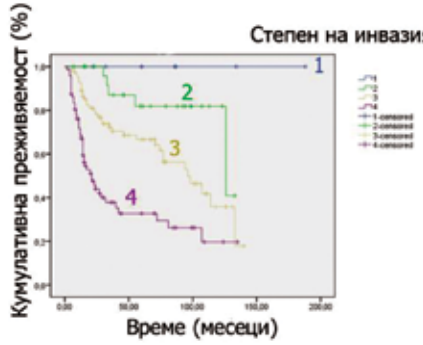
	НИ I	НИ II	НИ III	НИ IV
pN(+)	33,30%	22,20%	73,00%	90,20%
pN0	66,70%	77,80%	26,30%	9,80%

Диаграма 22. Разпределение на нодалния статус в начина на инвазия

Степен на инвазия на тумора

Влиянието на степента на инвазия е представено чрез кривата на преживяемостта на Kaplam-Meier (диагр. 23).

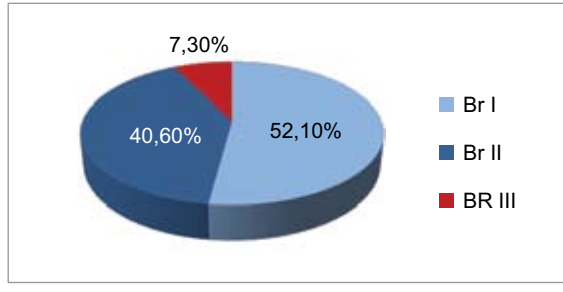
При първа степен на инвазия (СИ I) живи са 100%, за СИ II – 82,1%, за СИ III – 59% и за СИ IV-37% като се установява статистически значима разлика в преживяемостта (p = 0,0001).



Диаграма 23. Обща преживяемост в зависимост от степента на инвазия (крива на Kaplan-Meier)

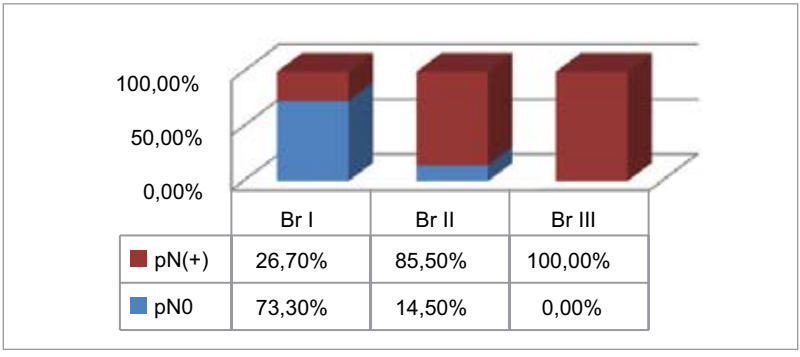
Степен на малигненост на инвазивния фронт по метода на Bryne

Резултатите за разпределението на степента на малигненост на инвазивния фронт в цялата група, оценен по метода на Bryne, е представен на диаграма 24.



Диаграма 24. Разпределение на степента на малигненост на инвазивния фронт в цялата група

От диаграма 25 се вижда, че при степен на малигненост първа (Br I) метастази се наблюдават в 26,70%. При степен втора (Br II) метастази се установяват в 85,50% и при степен трета (Br III) са 100,0% (p = 0,0001).

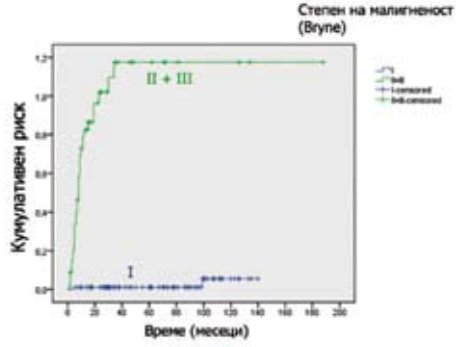


	Br I	Br II	Br III
pN(+)	26,70%	85,50%	100,00%
pN0	73,30%	14,50%	0,00%

Диаграма 25. Разпределение на нодалния статус в степента на малигненост на инвазивния фронт (Bryne)

При изследване на кумулативния риск за метастазиране в зависимост от степента на малигненост на инвазивния фронт (Hazard function, диагр. 26), се установи, че при първа степен на малигненост по Bryne от 95 случая метастази са се развили при 2 пациента. Без метастази в процеса на проследяване са 93 (97,9%) пациента.

При обединените втора и трета степен на малигненост от 75 случая, метастази са се развили при 45. Без метастази в процеса на проследяването са 26 (36,6%) (Log Rank Mantel-Cox = 88,514; p = 0,001).



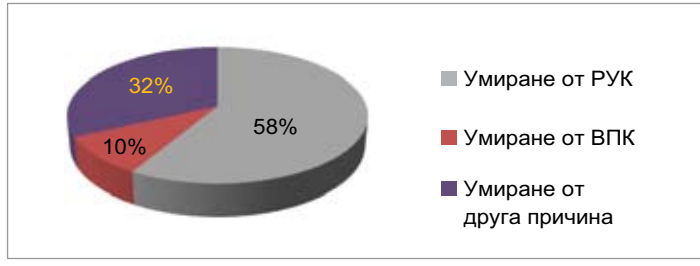
Диаграма 26. Време до възникване на вторичните метастази в зависимост от степента на малигненост на инвазивния фронт

IV.3. РЕЗУЛТАТИ ТРЕТА ЗАДАЧА

Причина за умиране

Резултатите от изследване на общата преживяемост при 192 пациенти към края на проучването показват, че 84 (43,8%) от пациентите са починали. Живи са 108 (56,3%) пациенти.

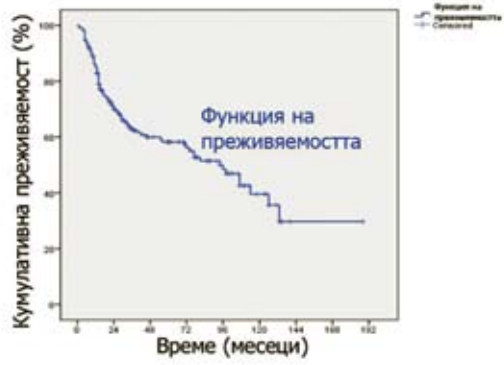
При анализиране на причините за смърт се вижда, че 49 (58,0%) са починали от рак на устната кухина. Починалите от втори първичен карцином в устната кухина са 8 (10,0%). При останалите 27 (32,0 %) пряка причина за неблагоприятен изход е друга причина, несвързана с онкологичното заболяване (диагр. 27).



Диаграма 27. Разпределение на случаите според причина за смъртта

Обща наблюдавана преживяемост на изследвания контингент

Резултатите от изследването на общата преживяемост оценена чрез метода на Kaplan-Meier при 192 пациенти показват, че средното време на преживяване е 94,23 месеца т.е 7,8 години, (95% CI [80,13; 108,320] (диагр. 28).



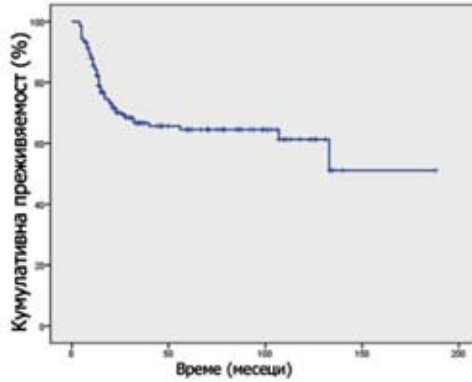
Диаграма 28. Обща наблюдавана преживяемост при 192 пациенти с ПККУК (Крива на Kaplan-Meier)

Оценена чрез Life-table метод едногодишната преживяемост е 86±3%, 2-годишната преживяемост е 71±3%; 3-годишната преживяемост 63±4%; 4-годишната преживяемост е 60±4%; 5-годишната преживяемост е 58±4%; 10-годишната преживяемост е 40±6%.

Специфична преживяемост

За изследване на специфичната наблюдавана преживяемост от цялата група (192 случая) са извадени пациентите с причина за смърт различна от основното онкологично заболяване. Изключени са 27 пациенти с умиране поради друга причина, както и 4 случая със смърт от втори първичен карцином извън устната кухина. По

този начин анализираната група за болестно специфична преживяемост включва 161 случая. Установи се, че **средната специфична преживяемост** е 118,8 месеца (95% CI [101.97; 135.54], което прави 9,8 години. Изследваната 5-годишната специфична преживяемост е 64±4%, 10-годишната съответно 62±5% и 15-годишната 46±14% (диагр. 29).



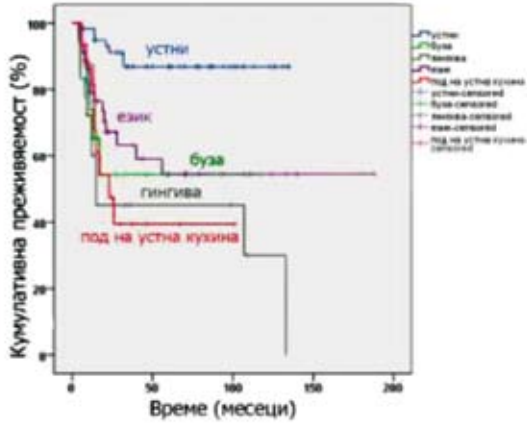
Диаграма 29. Специфична обща наблюдавана преживяемост при 161 пациенти с ПККУК (крива на Kaplan-Meier)

Прогностично значение на локализацията на първичния тумор за специфичната преживяемост

Специфична преживяемост според локализацията на първичния тумор

Най-висока средна специфична преживяемост имат случаите с плоскоклетъчен карцином на долната устна (120 месеца/9,9 години), (метода на Kaplan-Meier (диагр. 30). На второ място по средна преживяемост се нарежда карцинома на езика (111,76 месеца/9,3 години). Трета позиция заема карцинома на бузата (69,2 месеца/5,7

години). Средната специфична преживяемост за карцинома на гингивата е 61,54 месеца (5,1 години). Най-ниска средна преживяемост имат случаите с карцином на пода на устната кухина (49,3 месеца/4,11 години).

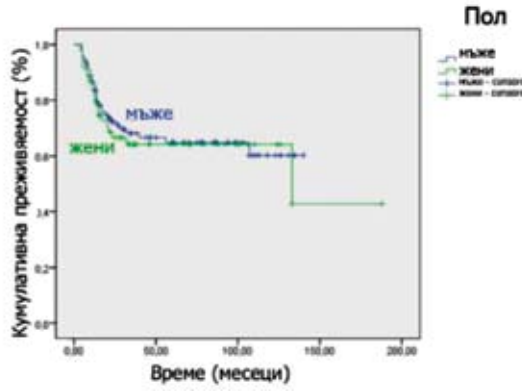


Диаграма 30. Специфична обща наблюдавана преживяемост при 161 пациенти с ПККУК по локализация (криви на Kaplan-Meier)

Прогностично значение на пола за специфична преживяемост

Специфична преживяемост според пола

За да се оцени влиянието на пола върху специфичната преживяемост се използва метода на Kaplan-Meier (диагр. 31) като не се установява статистически значима разлика в преживяемостта между мъжете и жените (P = 0,703).



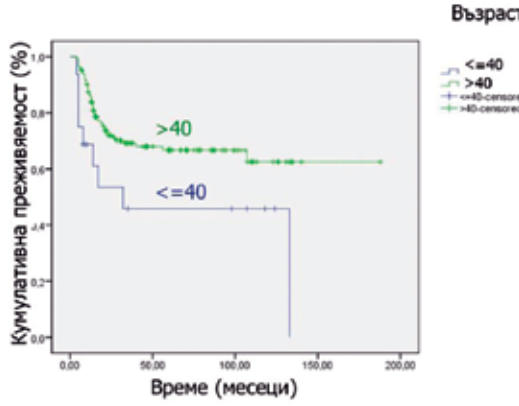
Диаграма 31. Специфична обща наблюдавана преживяемост по пол (криви на Kaplan-Meier)

Прогностично значение на възрастта за специфичната преживяемост

Специфична преживяемост според възрастта

За оценка прогностичното значение на възрастта за преживяемостта, се извърши изследване на специфичната преживяемост. Пациентите бяха разделени на млади (< 40 год.) и зрели (> 40 год.). и се използва метода на Kaplan-Meier (диагр. 32).

Установи се, че преживяемостта при младите пациенти (< 40 год.) е по-малка. Средната специфична преживяемост 67,458 месеца (5,6 години), живи са 43,8%. При възраст > 40 год. средната специфична преживяемост е 127,6 месеци (10,6 години), живи са 69,7%. Установи се статистически значима разлика в преживяемостта между двете групи ($p < 0.018$).



Диаграма 32. Специфичната обща наблюдавана преживяемост според възрастта (< 40 год. и > 40 год.), (криви на Kaplan-Meier)

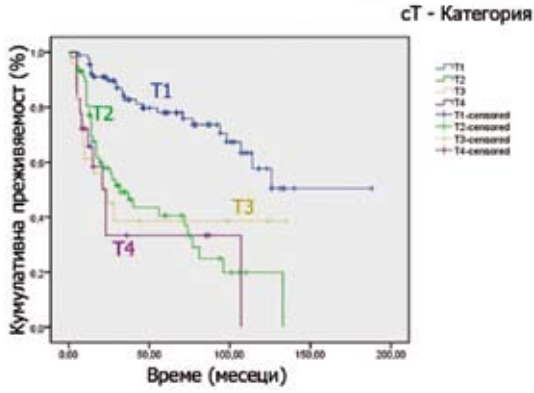
Прогностично значение на туморния размер (cT-категория) за общата преживяемост

Обща наблюдавана преживяемост според cT-категорията

Влиянието на cT-категорията върху общата преживяемост е изследвано като се използва метода на Kaplan-Meier (диагр. 33).

Установи се статистически значима разлика в преживяемостта в зависимост от туморния размер (p = 0,0001).

При T1 средната обща преживяемост е най-висока (129,940 месеца/ 10,8 години) като са живи 73,6%. При останалите T-категории средната обща преживяемост е близка (диагр. 33)

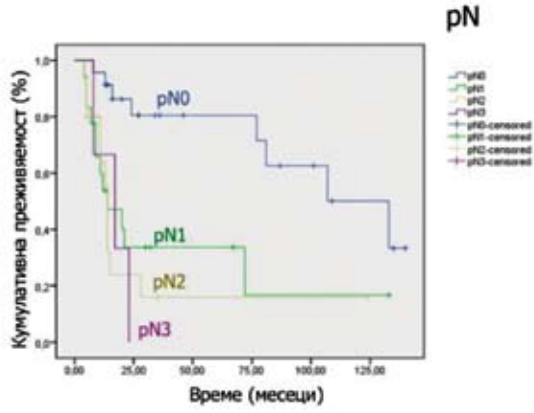


Диаграма 33. Общата наблюдавана преживяемост според Т-категория (криви на Kaplan-Meier).

Прогностично значение на pN-категорията

Обща наблюдавана преживяемост според pN0, pN1, pN2, pN3

Влиянието на **pN-**категорията върху общата преживяемост се изследва, като се използва метода на Kaplan-Meier (p = 0,002). Прави впечатление, че средната преживяемост при негативен патологичен шиен статус (pN0) е 99,6 месеца (7,9 год.) като живи са 65,2 %. При pN1 преживяемостта спада до 41,9 месеца (3,4 години) и живи са 33,3%. При pN2 средната обща преживяемост е 30,4 месеца (2,7 год.) и живи са 26,7%. При pN3 средната преживяемост е 16 месеца (1,3 год.) и няма нито един жив (диагр. 34).

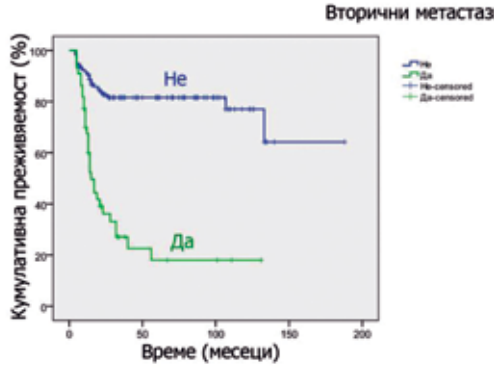


Диаграма 34. Общата наблюдавана преживяемост според pN – категорията (криви на Kaplan-Meier)

Прогностично значение на вторичните метастази

Специфична наблюдавана преживяемост в зависимост от вторичните метастази

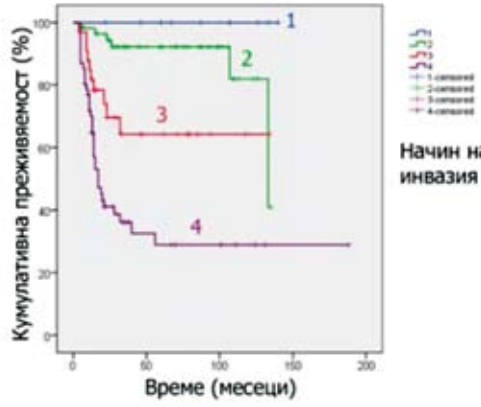
Установи се статистически значима разлика в преживяемостта между групите, които в процеса на проследяване не са развили вторични метастази и тези при които са възникнали вторични метастази ($p < 0,0001$, диагр. 35).



Диаграма 35. Специфична преживяемост при 161 пациента в зависимост от развитието на вторични метастази

Специфична преживяемост в зависимост от начина на инвазия на тумора

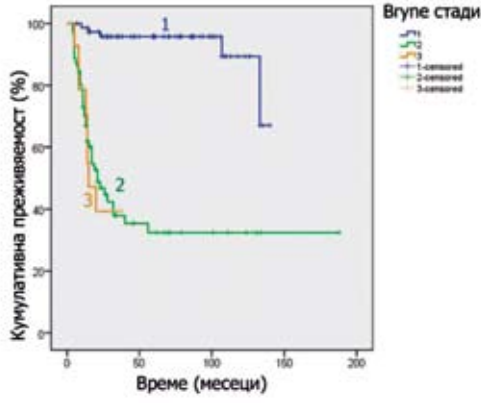
Установи се, че начина на инвазия на инвазивния оказва влияние върху **специфичната** преживяемост (метода на Kaplan-Meier) като се установи статистически значима разлика в преживяемостта ($p < 0.0001$, диагр. 36). При изблъскваща инвазия всички 100 % са живи. При начин на инвазия III (малки групи >15 клетки) средната специфична преживяемост е 91,9 месеца (7,7 год.) и живи са 69,7%. Най-ниска средна преживяемост от 66,2 месеца (5,5 год.) се установява при IV вид (инфилтрация от единични клетки или малки групи от клетки < 15) и живи са 39,3%.



Диаграма 36. Специфична наблюдавана преживяемост при 161 пациенти с ПККУК в зависимост от начина на инвазия (криви на Kaplan-Meier)

Прогностично значение на степента на малигненост на инвазивния туморен фронт по метода на Bryne

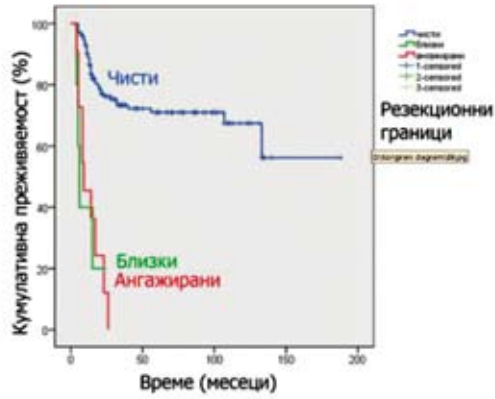
Установи се статистическа значима зависимост (p = 0,0001) между степента на малигненост на инвазивния фронт и специфичната преживяемост (метода на Kaplan-Meier), (диагр. 37).



Диаграма 37. Специфична преживяемост при 161 пациенти с ПККУК в зависимост от степента на малигненост на инвазивния фронт (криви на Kaplan-Meier)

Прогностично значение на статуса на резекционната граница

Резекционната линия оказва влияние върху специфичната преживяемост (p < 0.0001, диагр. 38). В случаите с хистологично чисти резекционни граници средната специфична преживяемост е 129,5 месеца (10,7 год.) и живи са 73,1%. При близки резекционни граници средната специфична преживяемост е 10,6 месеца (< 1 год.) и жив е само един случай. При ангажирани граници средната преживяемост е 12 месеца и жив е само един случай.



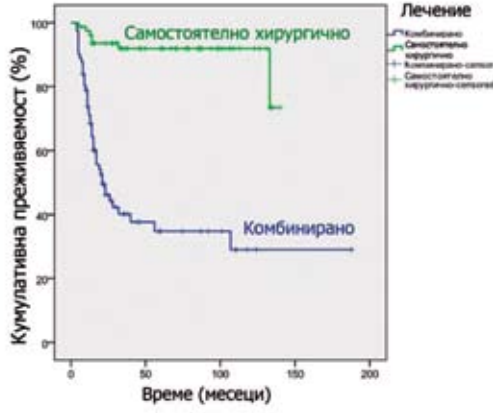
Диаграма 38. Специфичната наблюдавана преживяемост в зависимост от състояние на резекционните граници (криви на Kaplan-Meier)

Специфична преживяемост в зависимост от вида на лечението

Влиянието на лечението върху специфичната преживяемост е изследвано като са оценявани група пациенти, при които е проведено самостоятелно хирургично лечение и група, при които лечението е комбинирано (хирургично с адювантна лъчетерапия или хирургично с адювантна лъче-химиотерапия).

В групата със самостоятелно хирургично лечение средната специфична преживяемост е 128,6 месеца (10,6 год.) и живи са 91,3%. В групата на комбинираното лечение средната специфична преживяемост е 71,7 месеца (5,9 год.) и живи са 43,2%.

На диаграма 39 са представени кривите на преживяемостта за двете групи. Установи се статистически заначима разлика в преживяемостта ($p < 0,0001$).



Диаграма 39. Специфична наблюдавана преживяемост в зависимост от вида на лечението (криви на Kaplan-Meier)

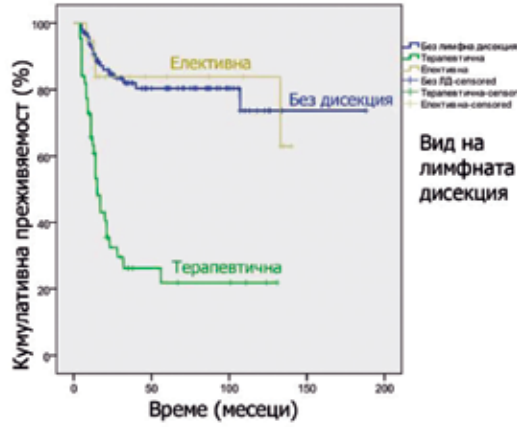
Специфична преживяемост в зависимост от вида на шийната лимфна дисекция

Влиянието, което оказва вида на шийната лимфна дисекция върху специфичната преживяемост се извърши като се оцениха: група, при която не е провеждана лимфна дисекция, група, при която е извършена терапевтична шийна дисекция и група с проведена елективна шийна дисекция.

Установи се, че в групата без шийна лимфна дисекция средната специфична преживяемост е най-висока 149 месеца (12,4 год.)

и живи са 81,6%. В групата с проведена терапевтична шийна дисекция (радикална шийна дисекция по Crile) средната специфична преживяемост е 41 месеца (3,4 год.). В групата с елективна шийна дисекция средната специфична преживяемост е 117,9 месеца (14,8 год.).

От диаграма 40 се вижда, че кривата на терапвтичната шийна дисекция е с почти вертикален ход и характеризира високите инциденти на умирания и късата преживяемост. Кривите на елективната дисекция и на тези без дисекция са с аналогичен ход и онагледяват високата и продължителна преживяемост.



Диаграма 40. Специфична наблюдавана преживяемост в зависимост от вида на шийната лимфна дисекция (криви на Kaplan-Meier).

Еднофакторен анализ на прогностичната стойност на някои клинико-патологични характеристики за преживяемостта

В настоящото проучване се анализира прогностичната стойност на следните фактори: степен на кератинизация, степен на нуклеарен полиморфизъм, начин на инвазия, степен на лимфоплазмоцит-

на инфилтрация, степен на малигненост на инвазивния туморен фронт (Bryne), резекционната граница, възрастта, cT-категорията, pN-статуса, стадий TNM, степен на диференциация, локализацията на първичния тумор. За оценка на влиянието на изследваните фактори беше извършено предварително оценка на преживяемостта за всяка от категориите на дефинираните променливи чрез метода на Kaplan-Meier.

Влиянието на всеки от изследваните фактори върху преживяемостта се анализира и с помощта на еднофакторен регресионен модел на Cox. Това даде възможност да се оцени релативният риск за настъпване на смърт при различните прогностични фактори.

Предварително се извърши прекодиране на изследваните фактори като всички се представиха като двоични променливи, от които едната показваше референтната категория.

Установени бяха следните статистически достоверни фактори, свързани с повишен риск за смърт:

Степен на кератинизация на инвазивния фронт – рискът за настъпване на смърт при пациенти с СК 3 и СК 4 е 6,093 по-голям в сравнение с пациентите със СК 1 и СК 2 (референтна категория) (p = 0,0001).

Степен на нуклеарен полиморфизъм на инвазивния фронт – рискът за настъпване на смърт при пациенти с НП 3 + НП 4 е 8,504 по-голям в сравнение с пациентите с НП 1 + НП 2 (p = 0,0001).

Начин на инвазия на инвазивния фронт – рискът за настъпване на смърт при пациенти с НИ 3 + НИ 4 е 8,812 по-голям в сравнение с пациентите с НИ 1 + НИ 2 (p = 0,0001).

Степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация – рискът за настъпване на смърт при пациенти с ЛПИ 2 + ЛПИ 3 е 2,680 по-голям в сравнение с пациентите с ЛПИ 1 (p = 0,0001).

Степен на малигненост на инвазивния туморен фронт (метод на Bryne) -рискът за настъпване на смърт при пациенти с Bryne 2 + Bryne 3 е 14,568 по-голям в сравнение с пациентите с Bryne 1 (p = 0,0001).

Резекционна граница – рискът за настъпване на смърт при пациенти с близки (РГ 2) и инфилтрирани (РГ 3) резекционни граници е 7,403 по-голям в сравнение с пациентите с чисти резекционни граници (РГ 1) (p = 0,0001).

Възраст (< 40/> 40) – релативния риск на фактора „възраст > 40“ има стойност по-малка от 1 (0,433), което говори за протективен ефект на възрастта върху преживяемостта, т. е. намаляване на риска от настъпване на смърт (p = 0,023).

Т-категория – рискът за настъпване на смърт при пациенти със cT2; T3; T4 е 12,719 по-голям в сравнение с пациентите със cT1 (p = 0,0001).

Шийни метастази – рискът за настъпване на смърт при пациенти с шийни метастази (pN) е 6,369 по-голям в сравнение с пациентите без шийни метастази N0 (p = 0,002).

Стадий по TNM – рискът за настъпване на смърт при пациенти със стадий III; стадий IV е 4,556 по-голям в сравнение с пациентите със стадий I и стадий II (p = 0,0001).

Степен на диференциация (G) – рискът за настъпване на смърт при пациенти G2; G3 е 2,313 пъти по-голям в сравнение с пациентите с G1 (p = 0,014).

Локализация на първичния тумор – рискът за настъпване на смърт при пациенти интраорална локализация е 5,373 пъти по-голям в сравнение с пациентите с карцином на долната устна (p = 0,0001).

Многофакторен анализ на прогностичната стойност на сигнификантните променливи за преживяемостта

Всички фактори, които бяха доказани като статистически значими при еднофакторния анализ, бяха анализирани чрез многофакторен анализ. Използван е регресионен модел на Cox със стъпкова прецедура за избор (stepwise forward selection procedure). Изследвани бяха сигнификантните при еднофакторния анализ.

Стъпковият регресионен анализ селектира като най-важни статистически значими прогностични фактори за специфичната преживяемост: Т-категорията, шийните метастази (pN-статуса) и резекционната граница.

Установени бяха следните статистически достоверни независими прогностични фактори, свързани с повишен риск за смърт:

Т-категория – рискът за настъпване на смърт при пациенти със cT2; T3; T4 е 3,785 по-голям в сравнение с пациентите със cT1 ($p = 0,007$).

Шийни метастази – рискът за настъпване на смърт при пациенти с шийни метастази (pN+) е 8,517 по-голям в сравнение с пациентите без шийни метастази N0 ($p = 0,001$).

Резекционна граница – рискът за настъпване на смърт при пациенти с близки (РГ 2) и инфилтрирани (РГ 3) резекционни граници е 10,455 по-голям в сравнение с пациентите с чисти резекционни граници (РГ 1) ($p = 0,0001$).

Еднофакторен анализ на прогностичната стойност на някои клинико-патологични характеристики за развитието на вторични метастази

За да разберем кои фактори са предсказващи за развитието на вторичните метастази, се анализира прогностичната стойност на

следните променливи: възраст, локализация на първичния тумор, степен на диференциация, cT-категорията, стадий TNM, резекционната граница, степен на кератинизация, степен на нуклеарен полиморфизъм, начин на инвазия, степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация, степен на малигненост на инвазивния туморен фронт (Bryne).

Влиянието на всеки от изследваните фактори за развитие на шийни метастази се анализира с помощта на еднофакторен регресионен модел на Cox, което даде възможност да се оцени релативният риск за развитие на метастази при различните прогностични фактори.

Предварително се извърши прекодиране на изследваните променливи като всички се представиха като двоични променливи от които едната показваше референтната категория.

Установени бяха следните статистически достоверни фактори, свързани с повишен риска за шийни метастазиране:

Възраст (< 40/> 40) – релативния риск на фактора „възраст > 40“ има стойност по-малка от 1 (0,578), което говори за протективен ефект на възрастта за развитието на шийни метастази т. е. намаляване на риска от метастазиране (0,0297).

Локализация на първичния тумор – рискът за метастазиране при пациенти интраорална локализация е 4,760 пъти по-голям в сравнение с пациентите с карцином на долната устна (p = 0,0001).

Степен на диференциация (G) – рискът за метастазиране при пациенти G2; G3 е 2,712 пъти по-голям в сравнение с пациентите с G1 (p = 0,005).

Т-категория – рискът за метастазиране при пациенти със cT2; T3; T4 е 4,019 по-голям в сравнение с пациентите със cT1 (p = 0,0001).

Стадий по TNM – рискът за метастазиране при пациенти със стадий III; стадий IV е 2,946 по-голям в сравнение с пациентите със стадий I и стадий II (p = 0,0001).

Резекционна граница – рискът за метастазиране при пациенти с близки и инфилтрирани резекционни граници е 4,339 по-голям в сравнение с пациентите с чисти резекционни граници (p = 0,005).

Степен на кератинизация на инвазивния фронт – рискът за метастазиране при пациенти с СК 3 и СК 4 е 8,021 по-голям в сравнение с пациентите със СК 1 и СК 2 (референтна категория), (p = 0,0001).

Степен на нуклеарен полиморфизъм на инвазивния фронт – рискът за метастазиране при пациенти с НП 3 + НП 4 е 10,948 по-голям в сравнение с пациентите с НП 1 + НП 2 (p = 0,0001).

Начин на инвазия на инвазивния фронт – рискът за метастазиране при пациенти с НИ 3+НИ 4 е 32,574 по-голям в сравнение с пациентите с НИ 1 + НИ 2 (p = 0,0001).

Степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация – рискът за метастазиране при пациенти с ЛПИ 2 + ЛПИ 3 е 3,326 по-голям в сравнение с пациентите с ЛПИ 1 (p = 0,0001).

Степен на малигненост на инвазивния туморен фронт (метод на Bryne) – рискът за метастазиране при пациенти с Bryne 2 + Bryne 3 е 51,617 по-голям в сравнение с пациентите със Bryne 1 (p = 0,0001).

Многофакторен анализ на прогностичната стойност на сигнификантните променливи за развитие на шийни метастази

Всички фактори, които бяха доказани като статистически значими при еднофакторния анализ, бяха анализирани чрез многофакторен анализ. Използван е регресионен модел на Cox със стъпкова

процедура за избор (stepwise forward selection procedure). Изследвани бяха следните сигнификантни при еднофакторния анализ променливи: възраст, локализация на първичния тумор, степен на диференциация, cT-категорията, стадий TNM, резекционната граница, степенн на кератинизация, степен на нуклеарен полиморфизъм, начин на инвазия, степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация, степен на малигненост на инвазивния туморен фронт.

Стъпковият регресионен анализ селектира като най-важни статистичвски значими прогностични фактори за развитието на шийни метастази: Т-категорията, степен на лимфоплазмоцитна инфилтрация, степен на малигненост на инвазивния туморен фронт .

Установени бяха следните статистически достоверни независими прогностични фактори, свързани с повишен риск за развитие на шийни метастази:

Т-категория – рискът за развитие на шийни метастази при пациенти със cT2; T3; T4 е 3,399 по-голям в сравнение с пациентите със cT1 (p = 0,0001).

Степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация – рискът за метастазиране при пациенти с ЛПИ 2+ЛПИ 3 е 2,339 по-голям в сравнение с пациентите с ЛПИ 1 (p = 0,005).

Степен на малигненост на инвазивния туморен фронт (метод на Bryne) – рискът за метастазиране при пациенти с Bryne 2+Bryne 3 е 46,431 по-голям в сравнение с пациентите със Bryne 1 (p = 0,0001).

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плоскоклетъчният карцином на устната кухина е един от десетте най-чести злокачествение тумори. Заболяването може да засегне всяка възраст, включително и детската. Установихме, че най-засегнатата възраст е на 51-60 годишните.

Заболяването засяга и двата пола като разпределението е 1,9:1.

В изследваната от нас група най-честата локализация на тумора е долната устна, следван от карцинома на езика.

В научната литература се обсъжда широко въпроса за прогнозата на злокачествените заболявания. През изминалите десетилетия са положени много усилия за намиране на фактори, които да могат да предсказват прогнозата в индивидуалния случай. Изследвани са много туморни параметри с цел намиране на предсказващи прогнозата фактори като резултатите са противоречиви. През последните години се работи активно за намиране на молекулярни маркери като предиктори на биологичното поведение, но изследванията са противоречиви.

Резултатите от научната разработка показват, че при анализ на морфологичните параметри при индивидуалния случай те могат да насочват клиницистите към откриване на по-агресивните тумори.

Традиционно в България хистопатологичната диагноза на случаите с ПККУК включва вида, подвида и степента на хистологична диференциация по Broders. Ние установихме, че СХД не е независим прогностичен фактор за развитието на шийни метастази и преживяемостта.

В настоящия етап в България хистопатологичните протоколи не включват оценка на прогностични фактори. Единствен отразяван параметър, е СХД и статуса на резекционните граници.

Въпросът с прогнозата на ПККУК в индивидулания случай остава нерешен.

Резултатите от нашето проучване потвърждават прогностичното значение на pN(+) за преживяемостта. При многофакторен анализ установихме, че шийните метастази са независм ПФ.

Основен и най-сериозен проблем за хирурзите остава лечебното поведение към шията при cN0. Намирането на фактори, предсказващи агресивното туморно поведение, може да подпомага вземането на решение за провеждане на елективна шийна дисекция при cN0.

В извършеното от нас изследване оценяваме прогностичното значение на клинико-патологични параметри. При многофакторен регресионен анализ установихме, че независими прогностични фактори за развитието на вторични метастази са степента на малигненост на инвазивния фронт (Bryne), Т-категорията и степента на лимфоплазмоцитна инфилтрация. Малигнограмата на Bryne оценява малигнения потенциал на тумора чрез количествено степенуване на СК, НП, НИ, ЛПИ. Методът е лесно приложим и широко цитиран в научната литература. В България до този момент не е прилаган като прогностичен инструмент.

В нашето проучване са изследвани клинико-патологични характеристики на първичния тумор, за да оценим прогностичната им стойност за специфичната преживяемост и развитието на вторични метастази.

Установихме, че независими прогностични фактори за преживяемостта са Т-категорията, състоянието на резекционната граница и шийния статус. Най-силен прогностичен фактор за специфичната преживяемост е състоянието на резекционната граница, която зависи от Т-категорията. От друга страна Т-категорията е независим

прогностичен фактор за развитието на шийните метастази, а те са силен прогностичен фактор за преживяемостта.

Горните резултати ни насочват към извода, че прогнозата при рака на устната кухина зависи най-вече от ранната диагностика и лечение при спазване на хирургичните протоколи за радикалност.

VI. ИЗВОДИ

1. ПККУК е заболяване на зрялата възраст. Боледуват, по-често мъжете. Средната възраст е 60,8 год. Най-засегнати са 51-60 годишните като могат да боледуват и деца.
2. Независимо, че рака на устната кухина се диагностицира лесно голям процент от случаите се откриват в напреднал стадий като това може да се дължи на без симптоматичното протичане на заболяването.
3. Най-засегнатата локализация от ПКК е долната устна, следван от рака на езика. Локализацията оказва влияние върху статуса на резекционната граница и е във връзка с локалните рецидиви, но установихме, че тя не е независим прогностичен фактор за развитието на вторични метастази и специфичната преживяемост.
4. Морфологичните характеристики на инвазивния фронт на тумора като СК, НП, НИ, ЛПИ са значими прогностични фактори за преживяемостта и развитие на вторични метастази при еднофакторен регресионен анализ. При многофакторен регресионен модел само ЛПИ се оказа независим прогностичен фактор за развитието на шийни метастази.
5. Основна причина за смърт при РУК са регионалните рецидиви и по-малко локалните рецидиви. Най-висока честота на локални рецидиви установихме при карцинома на пода на устната кухина като наблюдавахме, че локалните рецидиви са свързани основно със статуса на резекционната граница.
6. Степента на малигненост на инвазивния фронт по Bryne е предсказващ фактор за развитието на шийните метастази,

но не показа прогностична стойност относно специфичната преживяемост. Ние наблюдавахме, че случаите със степен на малигненост втора и трета имат еднакво лоша прогноза. Оставаме с убеждение, че съществуват основно две категории на агресивни и по-малко агресивни тумори. Случаите с втора степен на малигненост проявяват биологично поведение както при тези от трета степен.

7. **Пет-годишната специфична преживяемст е** 64±4% и се доближава до 10-годишната 62±5%. Установихме, че основно умиранията са през първите три години, но рецидив на заболяването е възможен и след повече от 5 години.
8. Най-висока средна специфична преживяемост имат случаите с карцином на долната устна, следвано от рака на езика. Най-ниска преживяемост имат случаите с карцином на пода на устната кухина. Високата преживяемост при рака на езика ние свързваме с ниската честота на локални рецидиви.
9. Многофакторният регресионен анализ установи, че пола не е прогностичен фактор. Възрастта > 40 се оказа протективен фактор за развитието на вторични метастази и специфичната преживяемост.
10. Т-категорията е важен фактор за статуса на резекционната граница и е независим прогностичен фактор за развитието на вторични метастази и преживяемостта. Установихме, че няма разлика в преживяемостта между Т2, Т3 и Т4 категориите, което подчертава огромното значение на ранната диагноза. Категориите Т2, Т3 и Т4 проявяват сходно биологично поведение.
11. Установихме, че степента на хистологична диференциация **не е независим прогностичен фактор** за развитие на **вто-**

рични метастази и преживяемостта при многофакторен регресионен анализ по Cox. Това означава, че тя не може да характеризира биологичната агресивност на тумора.

12. Лимфния статуса на шията (pN0 или pN+) е най-важния прогностичен фактор фактор за преживяемост. Установихме, че преживяемостта за pN1, pN2 и pN3 е близка и съществува статистически значима разлика в преживяемостта единствено между pN0 или pN(+). Тези резултати подчертават значението не само на прогностичната сила на вторичните метастази, но и на влиянието на окултните метастази, както и на мястото на елективната шийна дисекция при ранните случаи.
13. Най-рисков период за развитие на вторични метастази е първата година. Наблюдавахме, че през първите 12 месеца вторичните метастази се развиват в 84,7% от случаите. Което означава, че през този период трябва да се съсредоточат големи двустранни усилия.
14. Ранната диагноза, бързото лечение и спазване на радикалните протоколи са определящи за локалния контрол на заболяването.
15. След анализ на резултатите установихме, че всеки изследван фактор като самостоятелна променлива има прогностична сила при еднофакторен модел. Многофакторния модел установи, независими прогностични фактори за специфичната преживяемост са туморния размер (Т-категория), резекционната граница и развитието на вторични метастази.
    Независими прогностични фактори за развитието на вторични метастази са туморния размер, лимфо-плазмоцитната инфилтрация и степента на малигненост на инвазивния фронт.

16. Анализът на научната литература и резултатите показаха, че е възможно да се селектират рисковите случаи при внимателна клинична и хистопатологична оценка на прогностичните фактори. Степенуването на един тумор като ниско или високо малигнен е отговорен въпрос и не случайно в литературата няма установен абсолютен прогностичен фактор. Туморната хетерогенност и непрредказуемостта на биологичното поведение на индивидуалния тумор са фактори, които трябва да се съобразяват винаги.

VII. ПРИНОСИ

1. За първи път у нас се изследват клинико-патологични прогностични фактори за развитието на шийни метастази и преживяемостта при плоскоклетъчния карцином на устната кухина като са използвани регресионни еднофакторни и многофакторни модели.
2. Проведено е за първи път изследване на морфологичните характеристики на инвазивни туморен фронт и е валидирана прогностичната стойност на мултифакторната система за степенуване на малигнеността на инвазивния фронт по метода на Bryne.
3. За първи път у нас е изследвано влиянието на клинико-патологични характеристики върху общата и специфичната преживяемост при рака на устната кухина.
4. Изследването потвърждава докладвани резултати в литературата за прогностичното значението на ранния туморен стадий, навременното и радикално лечение както и негативното прогностично значение на шийните метастази.
5. С потвърдителен характер са резултатите за предсказващата сила на малигнограмата на Bryne за развитие на вторични шийни метастази.

ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЕ В НАУЧНИ ПРОЯВИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации

1. Станимиров П., Бобева А. Верукозен карцином на устната кухина, коекзистенция с плоскоклетъчен карцином. Обзор на литературата и проучване при 29 случая. Journal of IMAB-Annual Proceeding (Scientific Papers) -2004, Book 2.
2. Станимиров П. Клинико-епидемиологично проучване върху рака на езика за 13-годишен период. Journal of IMAB-Annual Proceeding (Scientific Papers) -2004, Book 2.
3. Станимиров П., Кимионис А. Метастатичен карцином на шията от неясна първична локализация. TNM – стадиране. Лечебни подходи. Проблеми на стоматологията, том XXX 2004.

Участия в научни прояви

4. Stanimirov P. Oral cancer: preliminary results. 7-Congress of the Balkan Stomatological Society. Turkey 2002.
5. Stanimirov P. Distribution of lower lip cancer by age and sex. 637 cases examined. 9-Congress of the Balkan Stomatological Society. Ohrid, 2004.
6. Stanimirov P. Carcinoma of the buccal mucosa: a clinical and epidemiological study. International Disease Management Symposium. 16-Annual Assembly of IMAB. 2006

7. Станимиров П., Инджова Ж. Оперативно лечение на карцинома на долната устна. Метод на пластично възстановяване при голям оперативен дефект. Шести научен конгрес на ССБ 2006; Резюме 37.
8. Stanimirov P. Oral cancer: Prognostic factors: Report. International Disease Management Symposium. 20-Annual Assembly of IMAB. 2010.

Изказвам специална признателност и благодарност на моя учител и научен ръководител проф. Р. Угринов дмн, за това че откри за мен онкологичната хирургия на главата и шията, както и че изгради в мен дисциплина и отговорно отношение към лечебния и преподавателския процес.

Изказвам дълбока благодарност на моя учител проф. Станко Киров.

Благодаря на Донка Костова и на д-р Анелия Бобева за помощта, подкрепата и приятелското отношение през изминалите години.