

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
ФАКУЛТЕТ ПО ОБЩЕСТВЕНО ЗДРАВЕ
„ПРОФ. Д-Р ЦЕКОМИР ВОДЕНИЧАРОВ, ДМН“

Д-р Стоян Филипов СТОЯНОВ

**КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ, ДИАГНОСТИЧНИ
И ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ НА ПРЕЖИВЯЕМОСТ
ПРИ ХИПОФАРИНГЕАЛНИ ПЛОСКОКЛЕТЪЧНИ КАРЦИНОМИ**

ДИ С Е Р Т А Ц И Я

**ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР“**

Област на висше образование: 7. „Здравеопазване и спорт“
Професионално направление: 7.4. „Обществено здраве“
**Научна специалност: „Социална медицина и организация на
здравеопазването и фармацията“**

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Проф. д-р Жени Стайкова, дмн

С о ф и я, 2 0 2 3 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ	4
ВЪВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА ПЪРВА - ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	8
1. ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ЗДРАВЕ	8
2. ВЛИЯНИЕ НА ПАНДЕМИЯТА COVID-19	13
3. РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ	19
3.1. Поведенчески и биологични фактори на риска.....	19
3.2. Фактори на околната среда	23
4. ХИПОФАРИНГЕАЛЕН ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ	25
4.1. Епидемиология	25
4.2. Рискови фактори и тяхното идентифициране	33
5. ПРЕВЕНЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА НА РАКОВИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ	37
5.1. Превенция на рака - Европейски кодекс за борба с рака (80).....	37
5.2. План на Европейската комисия (ЕК) за борба с рака (81)	39
5.3. Национална програма за превенция на хроничните незаразни болести 2021-2025 г.	57
5.4. Национален план за борба с рака на Република България.....	57
ГЛАВА ВТОРА - ЦЕЛ И ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	63
1. Цел.....	63
2. Задачи за изпълнение на целта	63
3. Изследователска рамка.....	63
3.1. Предмет на изследването.....	63
3.2. Обект на изследването	64
3.3. Работна хипотеза	65
4. Източници на информация.....	65
5. Период и продължителност на проучването	66
6. Изследователски методи	66
ГЛАВА ТРЕТА - РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	69
1. Анализ на динамиката на заболяемост от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином в Р. България по области за периода 2000-2013 г.	69
2. Клинични, диагностични и прогностични характеристики за преживяемост с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином.....	78

3. Спасителни мерки за увеличаване преживяемостта при рецидивиращ хипофарингеален плоскоклетъчен карцином след хирургична и химио–радиотерапия	83
4. Предложение за модел относно ранна и своевременна диагностика на хипофарингеален плоскоклетъчен карцином и лечебни алгоритми.....	85
5. Скринингът за ранна диагностика на хипофарингеален плоскоклетъчен карцином - част от профилактиката.....	86
6. Модели на карта за скринингов преглед и ранна диагностика за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином.....	89
6.1. Модел за анкетна карта за хората с повишен риск за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином	89
6.2. Модел за ранна диагностика за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином....	90
7. Рискове при провеждане на скрининг за рак на хипофаринкса	90
8. Проучване на рисковите фактори за рак на хипофаринкса	91
8.1. Резултати от анализа на връзката между предполагаемите рискови фактори и изследваното заболяване (Хипофарингеален плоскоклетъчен карцином).....	93
8.2. Количествена оценка на рисковите фактори, включени в анкетното проучване	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
ИЗВОДИ	108
ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	109
ПРЕПОРЪКИ	111
ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА	112
ПРИЛОЖЕНИЯ	126

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

АЛАТ	Аланин аминотрансфераза
АСАТ	Аспартат аминотрансфераза
АФ	Алкална фосфатаза
Chi-square test	Хи-квадрат тест
Cox Regression	Кокс регресионен анализ
DALY's	Индикатор за болестното бреме. Една единица DALY=една изгубена година живот в състояние на здраве
ECIS	Европейска информационна система за рака
EU-OSHA	Европейска агенция за безопасност и здраве при работа
Fisher's exact test	Тест на Фишер
HPV	Човешки папиломен вирус
LND	Честота и плътност на лимфните възли
N	Лимфен възел
PHLPP	Протеинови фосфатази, фактор за лоша прогноза
PS	Общо състояние
БОНД	Българско онкологично научно дружество
БДУ	Без допълнителни уточнения
ДКК	Диференциална кръвна картина
ЕК	Европейска комисия
ЕС	Европейски съюз
КОЦ	Комплексен онкологичен център
КТ	Компютърна томография
МЗ	Министерство на здравеопазването
МКБ-10	Международна статистическа класификация на болестите и проблемите, свързани със здравето
МС	Министерски съвет
НЦОЗА	Национален център по общественно здраве и анализи
PET-SCAN	Позитронно-емисионна томография
ПКК	Пълна кръвна картина
СЗО	Световна здравна организация
СУЕ	Скорост на утаяване на еритроцитите
Т	Първичен тумор
УНГ	Уши, нос, гърло
ХПК	Хипофарингеален плоскоклетъчен карцином
ХТЗ	Хормоно-заместителна терапия
ЯМР	Ядрено-магнитен резонанс

ВЪВЕДЕНИЕ

Като индивидуална диагноза, ракът има не само значително въздействие върху пациентите, но и рефлектира върху живота на техните семейства и цялото общество. Населението в Европа представлява една десета от световното население, но една четвърт от случаите на ракови заболявания в световен мащаб са установени сред него. По последни налични прогнозни данни от Европейската информационна система за рака - ECIS (7) държавите от ЕС за, ако не бъдат предприети решителни действия, се очаква до 2035 г. броят на хората, изгубили живота си вследствие на рак, да нарасне с 24%, което ще превърне онкологичните заболявания в основна причина за смъртност в ЕС.

Хипофарингеалният плоскоклетъчен карцином, като раково заболяване в Република България, по честота е на трето място от всички тумори на фаринкса. Най-често засегната е възрастта между 50-60 години. Заболяемостта от рак на хипофаринкса е с коефициент 0.4 до 0.6 на 100 000 население. От всичките злокачествени тумори на ЛОР органите, а тези на хипофаринкса са с честота 10.7.

Хипофарингеалният плоскоклетъчен карцином се открива много трудно, с тенденция е да рецидивира и метастазира след оперативно лечение, въпреки правилно и внимателно избраната хирургична интервенция и шийна дисекция.

В България ракът на хипофаринкса се открива най-често в напреднали клинични стадии - III –ти и IV-ти - и много рядко се диагностицира в ранен клиничен стадии - I-ви и II-ри, поради което лечебните резултати са незадоволителни. Причините за това са комплексни - областта на изследване е по-труднодостъпна; не се използват достатъчно диагностични методи; случва се квалификацията на лекарите да не е на необходимото ниво; сравнително рядката честота на заболяването предопределя в

значителна степен липсата на опит и онкологично мислене у изследващите го лекари. Диагностиката се затруднява и от началните неясни и неопределени оплаквания от страна на пациентите. Така наречената „бедна“ симптоматика не се познава, не се търси и става причина да се пропускат възможностите за ранна и своевременна диагностика. Това са случаите, в които туморът е с размер от няколко милиметра до 1 сантиметър и не е дал шийни метастази.

Съвременните методи за диагностика и лечение на раковите заболявания като цяло чувствително повишават както качеството на онкологичните грижи за пациентите, така и качеството на живот и тяхната преживяемост. В световен мащаб, учените са разработили и продължават да разработват множество тестове, които могат да бъдат използвани за скрининг на определен вид рак, но към настоящия момент няма разработен и предложен скрининг за рак на хипофаринкса.

Според СЗО, ако се предприемат необходимите мерки за превенция, профилактика, ранна диагностика, съвременно лечение и последваща адекватна грижа за онкологичните пациенти, близо 7 млн. души могат да бъдат спасени от поставянето на диагноза „онкологично заболяване“, включително и диагноза „хипофарингеален плоскоклетъчен карцином“. От здравната организация подчертават широк спектър от доказани интервенции за предотвратяване на нови случаи на рак. В основата им са превенцията, профилактиката и промоцията на здравословен начин на живот.

С цел постигане на промяна в полза на всички граждани на Съюза, Европейският план за борба с рака от 2021 г. съдържа конкретни действия, които ще подкрепят, координират и допълнят усилията на държавите членки за намаляване на причинените от заболяването страдания и загуби. Той бележи началото на нов етап в профилактиката и грижите във връзка с рака, в който пациентите да имат достъп до висококачествен скрининг и лечение, а лекарите - до най-съвременни технологии и специализация, при

пълно зачитане на отговорностите на държавите членки в областта на здравната политика.

В България, с успешното прилагане на Националната програма за превенция на хроничните незаразни болести 2021-2025 г. и Националния план за борба с рака, здравният статус на населението ще се подобри значително. Това ще позволи хората да учат, работят и участват по-дълго и ефективно в икономическия и социален живот. Изпълнението на тези стратегически документи изисква интензивно сътрудничество и съвместна работа с всички заинтересовани страни, чиито усилия имат потенциал да допринесат пряко или косвено за постигането на поставените в тях всеобхватни цели.

В световен, европейски и национален мащаб усилията все повече се обединяват около подобряването на здравето на индивида и обществото чрез профилактика и превенция, ефективност на здравните системи и ангажиране на двете страни - на тези, които предоставят здравни грижи, и на тези, които ги получават.

ГЛАВА ПЪРВА - ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И ЗДРАВЕ

По данни на Световната здравна организация (СЗО) раковите заболявания са втората най-често срещана причина за смърт - приблизително 20 милиона заболели и 10 милиона смъртни случая по света през 2020 г. Около 3 милиона души заболяват от рак в ЕС всяка година по данни на Регионалния офис на СЗО за Европа, а смъртните случаи са 1,7 милиона годишно - най-често от рак на гърдата, простатата, дебелото черво или белите дробове (81).

В България през 2020 г. броят на новите диагностицирани случаи на онкологични заболявания е 36 451, а броят на смъртните случаи се равнява на 19 460. Ракът на простатата, дебелото черво, белия дроб, млечната жлеза и маточната шийка, са сред петте най-често срещани видове рак в страната сред популацията от мъже и жени.

Злокачествените заболявания са втората основната причина за смърт в ЕС-28 - средно 262 смъртни случая на 100 000 души население за 2014 г. Те са на второ място в структурата на умираанията по причини в България с относителен дял 15.0%. Тенденцията на бруто показателите за смъртност през последното десетилетие при мъжете и жените е бавно възходяща.

Според последните представени данни на Евростат за 2018 г., България остава страна с най-висок стандартизиран коефициент за обща смъртност (1 588.58‰) сред страните от ЕС. В повечето европейски страни стандартизираният коефициент за смъртност е по-нисък от средния за ЕС (998.1‰). Структурата на умираанията по причини в България през 2020 г. по данни на НЦОЗА е следната - Болести на органите на кръвообращението 60.6%; *Новообразувания* 14.9%; Болести на дихателната система 4.8%; Болести на храносмилателната система 3.3%; Симптоми, Covid-19 - 6.9%; Външни причини 2.0 %, други класове болести - 4.4% (29).

Стандартизираната смъртност от злокачествени новообразувания за страната е близка до средната в ЕС, по-високи са обаче стандартизираните показатели за смъртност във възрастта 0-64 години както при мъжете, така и при жените.

90% е петгодишната преживяемост при диагноза в ранен стадий, който може да бъде установен с редовни ежегодни скринингови изследвания. 71% от болните достигат до 5-годишна преживяемост, ако заболяването е установено в по-късен стадий и има разпространение в околните тъкани или лимфни възли. Само 14% оцеляват 5 години след поставяне на диагнозата в късен стадий, когато заболяването е достигнало до по-далечни части на тялото. Програмите за превенция и скрининг могат да намалят смъртността от колоректален карцином с близо 30% до 2030 г.

По данни, изнесени в Годишния доклад на НЦОЗА за състоянието на здравето на гражданите в Р България и изпълнение на Националната здравна стратегия 2020, през 2020 г. в България намалява заболяемостта от злокачествени новообразувания спрямо предходната 2019 г. - 434.9‰, като показателят достига 399.3‰. Най-висока е заболяемостта от рак на храносмилателните органи (94.6‰) и рак на млечната жлеза при жените (84.6‰), следвана от рак на мъжките полови органи (76.0‰).

Таблица 1. Регистрирани новооткрити заболявания от злокачествени новообразувания

Година	Брой	На 100 000 население
1980	20 620	232.7
1990	22 038	252.8
1995	23 966	285.1
2000	26 156	320.1
2005	29 354	379.3
2010	32 067	425.6
2011	32 969	448.7
2012	31 588	432.4
2013	33 555	461.9
2014	31 928	442.0
2015	32 097	447.2

Година	Брой	На 100 000 население
2016	31 041	435.5
2017	30 057	424.8
2018	28 573	406.7
2019	30 338	434.9
2020	27 687	399.3
2021	26 973	392.2

Източник: *Национален център по общественото здраве и анализи (НЦОЗА)*

По отношение на локализацията по МКБ-10 за регистрираните новооткрити заболявания от злокачествени новообразувания, НЦОЗА съобщава следните данни, както следва:

- **За 2020 г. от общия брой заболели 27 687 души на 100 хиляди (399.3),** най-много са тези с новообразувания на храносмилателните органи (стомах, дебело черво, ректосигмоидална област, право черво (ректум), анус и анален канал) - 6 561 (94.6); следват новообразувания на мъжки полови органи, в.т. число простата - 2 553 (76.0); женски полови органи (шийка на матката, тяло на матката, яйчници) - 2 676 (74.9); Меланом и други злокачествени новообразувания на кожата - 3 756 (54.2); дихателни органи и гръден кош (трахея, бронхи, бял дроб) - 3 302 (47.6); млечна жлеза, в.т.число и при жените - 3 075 (44.3);
- **За 2021 г. от общия брой заболели 26 973 души на 100 хиляди (392.2),** най-много са тези с новообразувания на храносмилателната система (стомах, дебело черво, ректосигмоидална област, право черво (ректум), анус и анален канал) - 6 307 (91.7). На второ място са с новообразувания на женски полови органи (шийка на матката, тяло на матката, яйчници) - 2 598 (73.2); мъжки полови органи, в.т. число простата - 2 342 (70.3); следва Меланом и други злокачествени

новообразувания на кожата - 3 918 (57.0); дихателни органи и гръден кош (трахея, бронхи, бял дроб) - 3 028 (46.0); млечна жлеза, в.т.число и при жените - 3 075 (44.3).

Посочените по-горе статистически здравни данни (31) са тревожни, въпреки че се наблюдава лек спад на заболяемостта от злокачествени новообразувания в последните три години.

По последни данни на Българското онкологично научно дружество (БОНД), ракът на простатата е проблем от световен мащаб. Това заболяване е второ по честота при мъжете в света с 1,4 млн. диагностицирани през 2020 г. През същата година ракът на простатата е четвъртият най-често срещан рак в Европа и най-често диагностицираният рак в България. Заболяването е най-често срещаното онкологично заболяване сред мъжете както в Европа (20.2%), така и у нас (24.4%). През 2020 г. диагностицираните с рак на простатата българи са 4 983. Рискът от развитие на рак на простатата при мъжете под 75-годишна възраст се среща при един на 12 души, а рискът от смърт от заболяването преди навършване на тази възраст - при един на 103 мъже в Европа. Ракът на простатата е петата водеща причина за смърт сред онкологичните заболявания. В Европа през 2020 г. вследствие на болестта са починали 108 088 мъже.

Петгодишната относителна преживяемост при локализиран и регионален рак на простатата е 100% в сравнение с 30.5% при метастазирал рак. Именно затова ранната диагностика и своевременното лечение са от ключово значение. В същото време в България диагностицираните в трети и четвърти стадий са 23.8% от всички нови случаи, 10.1% са с неустановен стадий, а в първи и втори стадий са 66.1%.

Ранната диагностика е ключова за по-дългата преживяемост, затова редовните прегледи и скрининг са съществено важни. Близо 62% от пациентите се диагностицират в напреднал стадий, като това се дължи на късното откриване на заболяването.

Пак по данни на БОНД на година диагностицираните с белодробен карцином в България са над 4000, а 5-годишната преживяемост при това заболяване остава ниска.

Най-честата причина за рак на белите дробове е тютюнопушенето. То увеличава риска от развитие на болестта приблизително 30 пъти. Други рискови фактори са пасивното тютюнопушене, професионална експозиция към азбест, хром, арсен, кадмий, силиций, никел, напредналата възраст, замърсяването на въздуха, фамилната обремененост.

Един от водещите симптоми на рака на белите дробове е кашлицата. Не са за подценяване и други симптоми като: задух, болки в гърдите, загуба на тегло, отпадналост, неовладяна изострена хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), храчене на кръв и пр. Част от тях лесно биха могли да се асоциират с други белодробни болести и да забавят поставянето на диагнозата. Около 90% от новодиагностицираните пациенти с белодробен карцином имат изразени симптоми при поставяне на диагнозата, а едва 10% от пациентите нямат симптоми.

Икономическото отражение на онкологичните заболявания се дължи на множество фактори, но преди всичко е отражение на развитието на заболяемостта и смъртността от рак. Нарастването на заболяемостта увеличава разходите за диагностика и лечение. По същия начин нарастващата смъртност при пациенти в трудоспособна възраст повишава производствените загуби. Различни проучвания сочат, че делът на смъртните случаи от рак от общата смъртност е най-висок в икономически активните възрастови групи.

Данните от проучване от 2018 г., публикувано в *European Journal of Cancer* (**85**), показват, че общите разходи за рак в Европа през 2018 г. възлизат на 199 млрд. евро, като от тях разходите за България са 587 млн. евро. В тази връзка масовите програми за превенция и ранно откриване стават все по-рентабилни и спестяващи потенциални бъдещи разходи.

Българската здравна система не е устойчива, нуждае се от подход, който включва правилно управление, силен контрол и отчетност. За да се подобрява ефективността за справяне с онкологичните заболявания, на национално ниво трябва да се гарантира квалифицирана и адекватна медицинска сила в посока профилактика и точна здравна информация, за да се вземат възможно най-добрите решения за здравето на нацията. За това ще спомогне един национален план за борба с рака като отговор на Европейския план за борба с рака, но само ако той е устойчив и развиващ се във времето.

2. ВЛИЯНИЕ НА ПАНДЕМИЯТА COVID-19

През последните две години пандемията от Covid-19 оказва силно отрицателно въздействие върху хората с онкологични заболявания. Един от всеки четирима души в Европа и Централна Азия е диагностициран с рак през живота си. Той е една от водещите причини за заболяемост и смъртност в европейския регион на СЗО, като е причина за повече от 20% от всички смъртни случаи. През последните две години скринингът, диагностиката и лечението на рака пострадаха безпрецедентно, тъй като здравните служби се съсредоточиха да реагират най-вече на Covid-19.

В ранните етапи на пандемията според Регионалния офис на СЗО за Европа, в Белгия например, диагностицирането на инвазивни тумори е намаляло с 44%, в Италия прегледите за колоректални заболявания са намалели с 46% между 2019 и 2020 г., а в Испания броят на диагностицираните през 2020 г. ракови заболявания е бил с 34% по-нисък от очаквания **(88)**.

Последните глобални оценки за здравето на СЗО **(87)** относно непрекъснатостта на основните здравни услуги по време на пандемията от Covid-19 показват, че процентът на неуспешните грижи за онкоболните - скрининг и лечение - през последното тримесечие на 2021 г. е бил 5-50% в

докладващите държави. Ситуацията се е подобрила в сравнение с първото тримесечие на миналата година, когато услугите са нарушени с над 50% в 44% от държавите и с 5-50% в останалите, но въздействието на тези смущения ще се усеща с години.

44% от държавите съобщават за увеличаване на изоставането в скрининга за рак през втората половина на 2021 г. Начинът, по който пандемията забавя лечението на рака и създава забавяния в предоставянето на услуги, има смъртоносно взаимодействие. С напредването на събитията поддържането на основни здравни услуги, включително услуги в целия спектър на лечението на рака - от превенция, ранно откриване, диагностика и лечение до палиативни грижи - трябва да се превърне в компонент на планирането и реакцията при извънредни ситуации, което ще предотврати 30-40% от случаите на рак в Европа **(87)**.

СЗО предупреждава, че ако настоящите тенденции продължат, през следващите две десетилетия светът ще види 60% увеличение на случаите на рак. Най-голямото увеличение (приблизително 81%) ще се случи в страни с нисък и среден доход, където процентите на оцеляване в момента са най-ниски, защото тези страни съсредоточават ограничените си здравни ресурси върху борбата с инфекциозните заболявания и подобряването на здравето на майката и детето, а здравните служби не са оборудвани за предотвратяване, диагностициране и лечение на раковите заболявания. През 2019 г. повече от 90% от страните с високи доходи съобщават, че в системата на общественото здравеопазване са налични цялостни услуги за лечение на рак в сравнение с по-малко от 15% от страните с ниски доходи.

В доклада за дейностите, свързани със здравното обслужване на населението в отговор на пандемията от Covid-19 в България **(28)**, изготвен от екип на Националния център по обществено здраве и анализи, е отбелязано, че кризата освети всички недъзи и недостатъци на здравната система, които през последните две десетилетия бяха недооценявани.

Високата смъртност в двата пика на пандемията през 2020 и 2021 г. в международен план постави нашата страна на челните места в негативните световни класации. Причините за това имат комплексен характер.

Заключението на експертите, изготвили доклада, е следното: лошо състояние на общественото здраве и лоши здравно-демографски показатели на българския народ, които трайно остават по-неблагоприятни в сравнение със средните за ЕС през последните десетилетия.

Анализът на разходите по политики и програми от бюджета на МЗ показва, че разходите за политика „Промоция, превенция и контрол на общественото здраве“ през последните години са около 15% от общите разходи по политиките на МЗ, което е крайно недостатъчно и е доказателство, че те не са с висок приоритет. Най-висок е бил техният дял през 2016 г., след което той намалява и е устойчив в границите на 15%.

Данните за разходи за профилактика чрез профилактични програми на НЗОК също показват, че средствата за профилактика спрямо общите разходи на НЗОК, са в изключително нисък размер - под 2% годишно, като тенденцията е за плавно намаляване след 2012 г.- от 1,91% до 1,45% за 2020 година.

Дейностите за промоция на здраве и профилактика са недостатъчно финансирани, което от своя страна води до влошаване на здравния статус на населението, особено по отношение на хроничните незаразни болести (сърдечносъдови заболявания, онкологични заболявания, диабет и хронични респираторни заболявания), които са основната причина за високата смъртност в България - обща и преждевременна. Над 80% от смъртните случаи в България се дължат на тях, което изисква решителни действия за подобряване на здравето на население във всички възрастови групи, за намаляване на смъртността и удължаване на очакваната средна продължителност на живота.

Рисковете за здравето на пациенти с онкологични заболявания нараснаха пропорционално с увеличаване на честотата на случаите на Covid-19. Много от тях спряха лечението поради страх от заразяване. В сравнение с общата популация тези пациенти бяха изложени на по-висок риск при евентуално заразяване с коронавирус, а състоянието на пациенти на активно лечение се влоши допълнително при наслагване на инфекция със SARS-CoV-2.

Експериментално проучване за рака на гърдата показва, че вирусът индиректно може да доведе до заболяването. SARS-CoV-2 предизвиква инфламаторен отговор, причиняващ цитокинова буря. На първо място при пациенти с Covid-19 нивата на IL-6 са увеличени, което активира възпалителните сигнални пътища и води до индукция на цитокинова буря. По време на тежък Covid-19 провъзпалителните цитокини индуцират активирането на NF-κB в имунни и в неимунни клетки. Активираният NF-κB индуцира повторното пробуждане на спящи ракови клетки на гърдата (DBCCs) чрез активиране на пролиферацията на раковите клетки на гърдата и създаване на микросреда, благоприятна за метастази.

Chen, X., Wang, J., Wang R, Luan J, Huang H, Zhou P, Liu J, Xu X. (2016), проучват клиничното значение на Th1, Th2 и Th17 свързан цитокин излъчване при хипофарингеален плоскоклетъчен карцином (58). Изследвана е взаимовръзката между Th1, Th2 и Th17 за инфилтриране и метастазиране. Предмет на проучване са излъчваните нива на Th1, Th2 и Th17-свързан цитокин при карциномните и перикарциномните тъкани. Проучена е и взаимовръзката между Th1, Th2 и Th17 инфилтриране и метастазиране. Резултатите показват, че mRNA и протеинното излъчване от Th1-цитокени е било по-ниско, докато излъчването на Th2 и Th17-цитокени е високо в туморните клетки, като степента му се засилва с нарастване на клиничния стадий. Авторите посочват, че високите нива на излъчване на Th1, Th2 и

Th17- свързани цитокини в хипофарингеалните плоскоклетъчни карциноми, могат да доведат до метастази и раково развитие.

По отношение приложението на ваксините, онкологите категорично застанаха на единна позиция, че трябва да бъде индивидуално преценено за всеки пациент, но няма противопоказания, заради които при точно определен вид тумор да се избягва ваксинация. Проучване на колеги в УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ” отчита, че 57 на сто от пациентите, които са били на химиотерапия, при 76 на сто от тези на ендокринна (хормонална) терапия и при 85 на сто от хората, при които не се провежда лечение, ваксината е ефективна. Това е доказателство, че след ваксинацията пациентите имат ефективна защита срещу вируса. Данни от много проучвания по време на пандемията доказват, че след поставянето на бустерна доза на раково болен, изграждането на защитни антитела надминава 85 процента, което е сравнимо с резултатите при здравите хора.

По указание на СЗО, с Решение № 896/07.12.2020 г. на Министерския съвет на Република България, бе приет *Национален план за ваксиниране срещу Covid-19* (НПВ). Целта е противодействие на разпространението на вируса, намаляване на потенциалните здравни последици, постигане на имунитет при голяма част от населението и съответно предпазване и на лицата, които не могат да бъдат имунизирани и същевременно са рискови за по-тежко протичане и усложнения. Условие за прилагане на ваксините е те да са разрешени за пускане на пазара в Европейския съюз.

По данни, публикувани на сайта <https://plusmen.bg> - част от кампанията на МЗ „+ мен“ за популяризиране на ползите от ваксините и ваксинацията срещу Covid-19, към 20 октомври 2022 г. у нас със завършен ваксинационен курс във възрастовата група 40-49 г. са близо 388 хил. души, с бустерна доза – почти 120 хил., а около 4 хил. от тях са с поставена адаптирана ваксина.

В групата 60-69 г. със завършена ваксинация са над 382 хил. души, с бустерна доза – над 231 хил., като от тях повече от 9 хил. са получили адаптирана ваксина. Във възрастовата група 50-59 г. със завършен ваксинационен курс са близо 373 хил. души, от тях с бустерна доза са около 152 хил., от които над 5,3 хил. са с поставена адаптирана ваксина. 306 хил. души в групата 30-39 г. са със завършена ваксинация, в същата група поставените бустерни дози са близо 71 хил., а над 2,5 хил. са получили адаптирана ваксина.

В групата 70-79 г. със завършена ваксинация са близо 287 хил. души, с поставена бустерна доза – 223 хил., от които с адаптирана ваксина – над 10 хил. Във възрастовата група 18-29 г. със завършен ваксинационен курс са почти 223 хил. души, от тях с бустерна доза са близо 40 хил., от които около 1,3 хил. са с поставена адаптирана ваксина.

В групата на и над 80 г. със завършен ваксинационен курс са над 88 хил. души, с поставена бустерна доза – повече от 70 хил., като близо 3,4 хил. от тях са получили адаптирана ваксина.

Във възрастовата група 12-17 г. със завършена ваксинация са почти 26 хил. души, с бустерна доза – близо 2 хил., от които над 200 са с поставена адаптирана ваксина.

Статистиката не диференцира ваксинацията на хората с онкологични заболявания от общия брой ваксинирани за посочения период.

Пандемията от Covid-19 породи по безпрецедентен начин предизвикателства за ЕС, неговите държавите членки и населението му. От всички извлечени поуки през 2020 г. най-ясната е, че гражданите поставят здравето на първо място сред приоритетите си и че очакват Европа да направи повече, за да го защити. Пандемията показа, че в сътрудничеството, солидарността и единството на целите се крие голяма сила. Тази поука се прилага и в много голяма степен по отношение на профилактиката,

лечението и грижите за болните от рак, при което се следва подходът „здраве във всички политики“.

3. РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА ОНКОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Причините за неблагоприятната статистика по отношение на раковите заболявания в света, в Европа и у нас, са многофакторни и включват: експозиция на вредни влияния; липса на висококачествени програми за първична превенция; ниска здравна осведоменост и култура; недостатъчни програми за ранно откриване; късно диагностициране; неравномерно разпределение на висококачествена онкологична помощ; липса на достатъчно съвременно оборудване; липса на ефективно прилаган мултидисциплинарен подход в онкологията; липса на интегрирани онкологични бази данни и контрол на качеството; недостатъчни инвестиции във всички аспекти на онкологията - от науката и образованието до лечението и поддържащите грижи за пациентите.

Застаряващото население също спомага за ежегодното покачване на процентите на заболяемост от рак, поставяйки клиницистите в ситуация, в която се налага да лекуват пациенти със сложни медицински нужди.

Съществуват множество рискови фактори за възникване и развитие на онкологични заболявания – фамилна анамнеза, генетична предразположеност, начин на живот (пушене, пиене на алкохол, нездравословно хранене, наднормено тегло, недостатъчна физическа активност), излагане на радиация, професионална експозиция, експозиция на канцерогени в околната среда, инфекции, някои имунодефицити и лекарства.

3.1. Поведенчески и биологични фактори на риска

От първостепенно значение е промяната на поведенческите и биологичните фактори на риска и начина на живот. Около 1/3 от смъртните

случаи се дължат на тютюнопушене, прекомерна консумация на алкохол, неподходящ хранителен режим и липса на физическа активност, висок индекс на телесната маса.

Доказано е, че алкохолът и тютюневите вещества увреждат клетките в устата и гърлото с течение на времето. Те причиняват най-малко 3 от 4 ракови заболявания на главата и шията.

Поведенчески фактор на риска „тютюнопушене”

Страната ни е лидер по този фактор в Европа, епидемията расте по-бързо сред жените. Разпространението на тютюнопушенето сред българското население е най-високо в ЕС и е с почти седем процентни пункта над средното за страните-членки. Не по-малко от 28% от възрастното население, включително повече от един на всеки трима (35%) мъже, пушат ежедневно. При децата и юношите има ранно начало. Приносът на тютюнопушенето към разликата между очакваната средна продължителност на живота у нас и тази в ЕС за мъжете е с 1.79 г., а за жените - 0.02 г (12).

Данните от Националното проучване на факторите на риска за здравето, проведено през 2020 г. показват, че 39.4% от възрастното население в страната употребява никотинови изделия, като делът на мъжете е по-висок от този на жените, съответно 40.5% и 38.7%. Всеки 3-ти от анкетираните е ежедневен пушач, като най-висок е делът на ежедневните пушачи-мъже във възрастова група 45-54 години (49.0%) и жени – във възрастта 35-44 години (40.6%). Почти половината от пушачите (47.5%) изпушват до 10 цигари дневно, по 10-20 цигари пушат малко по-малко – 44.7%, а над 20 цигари – 7.8% (14.2% при мъжете и 3.0% при жените) (29).

Поведенчески фактор на риска „нездравословно хранене”

Резултатите от проведени проучвания у нас показват, че храненето на населението като цяло е нездравословно, въпреки някои положителни промени в структурата му през последните години: консумацията на

наситени мазнини остава висока (на слънчогледово олио, което не съдържа омега 3 мастни киселини - също); висок е приемът на червени меса; ниска е консумацията на риба; незадоволителен е приемът на плодове и зеленчуци; недостатъчен е приемът пълнозърнести храни; висока е консумацията на сол с храната; ниска е консумацията на води и натурални сокове.

През 2019 г. се наблюдава положителна тенденция в модела на потребление на някои храни – намаляване консумацията на тестени изделия, туршии, картофи, добавени мазнини, маргарин, захар. Средно дневното потребление общо на плодове и зеленчуци съответства на препоръчителните нива за дневен прием от 400 гр. Наблюдава се задържане в консумацията на риба, като все още не се достигат препоръчаните нива от 30 гр. дневно на лице от населението. Поддържат се негативните тенденции за намаляване консумацията на мляко, бобови храни и увеличаване консумацията на обработено месо и трайни колбаси, шоколадови изделия, на безалкохолни и алкохолни напитки (бира).

Поведенчески фактор на риска „алкохол”

Употребата на алкохол е една от проявите на нездравословен начин на живот и е проблем за повечето страни в света, включително и за България. Употребата и злоупотребата със спиртни напитки представляват сериозно предизвикателство както за личното здраве, така и за здравето в семейството и общественото здраве като цяло, което е пряко свързано със социалното и икономическото развитие на държавата.

Продължава повишаването на консумацията на алкохолни напитки средно на лице от домакинство в страната (за периода 2001-2018 г. с 12.8 л).

Делът на мъжете, които консумират редовно алкохолни напитки, е значително по-голям от този на жените, съответно 40.8% и 10.9%, като показателят при мъжете е най-висок във възрастовите групи 45-54 г. и 55-64 г. При останалите не се наблюдават значими различия между двата пола – съответно 40% от мъжете и 41% от жените. Високи са стойностите във

възрастовата група при мъжете 20-24 г., докато при жените не се наблюдават значими различия по възрастови групи (30).

Алкохолът е причина за усложнения при хронични незаразни заболявания и преждевременна смърт и при двата пола. Прекомерната употреба увеличава дългосрочния риск от определени сърдечни състояния, заболявания на черния дроб и рак, а честата консумация на големи количества може да доведе до зависимост.

Поведенчески фактор на риска „ниска физическа активност”

Ниската физическа активност на населението е четвъртият рисков фактор за глобалната смъртност (6% от смъртните случаи в света). Тя е проблем, който има съществен принос за влошаването на популационния здравен статус, причина е за 7.7% от всички смъртни случаи и формира 4.3% от глобалното бреме на болестите (по DALY's).¹

Национално проучване на факторите на риска за здравето 2014 г. на НЦОЗА сочи, че делът на редовно спортуващите у нас продължава да бъде нисък - едва 7%. Веднъж седмично и по-рядко практикуват физически упражнения и спорт близо 60.0% от изследваните, малко по-често жените (61.1% срещу 57.4%).

Разпределението по възрастови групи показва повишаване на показателите до 45-54 години (68.8%), след което те намаляват и постигат до 37.6% при най-възрастните. При мъжете най-висок е делът на 35-44 и 45-54-годишните, при жените – 25-34 и 35-44 години. Не практикуват физически упражнения поради болест и инвалидност – 16.0% от лицата, предимно във възрастта 45-54 г. и 55-64 години, повече жените.

Биологичен фактор на риска наднормена телесна маса

Относителният дял на лицата със затлъстяване в света, Европа и у нас продължава да се увеличава както сред децата, така и сред възрастните.

¹ Индикатор за болестното бреме. Една единица DALY=една изгубена година живот в състояние на здраве

Данните от проведено в България през 2014 г. проучване на факторите на риска за здравето в рамките на Националната програма за превенция на хроничните незаразни болести 2014-2020 г., отчитат запазване на висока честота на затлъстяване сред населението в активна възраст - със затлъстяване на 30-59 години са 29% от мъжете и 20.4% от жените, а при изследваните на възраст 60-74 г. - 29.3% от мъжете и 35.3% от жените. В България с наднормено тегло са около 30.2% от децата и младежите на възраст от 6 до 19 години, от които със затлъстяване са 12.7%.

3.2. Фактори на околната среда

Те са от съществено значение за човешкото здраве и благосъстояние. Европейският екологичен и здравен процес, ръководен от СЗО - Европа, работи усилено за изграждане на база от знания относно връзките между околната среда, здравето и благосъстоянието и постигане на свързаните с околната среда здравни цели и задачи на Програмата за устойчиво развитие до 2030 г. Екологичните стресови фактори са причина за 12-18% от всички смъртни случаи в 53-те държави от европейския регион на СЗО според доклад на организацията.

Замърсяването на атмосферния въздух е най-голямата заплаха за здравето. Основен замърсител са високите емисии на серен и азотен диоксид, праховите аерозоли и тежките метали, които периодично превишават възприетите норми и създават потенциален риск общественото здраве.

През последните години се отбелязва тенденция за намаляване на вредните атмосферни емисии, но въпреки това, излагането на замърсен въздух причинява над 400 000 случая на преждевременна смърт в ЕС всяка година. Според приблизителни изчисления на Европейската агенция за околна среда (ЕАОС) около 14 200 случая на преждевременна смърт през 2015 г. са се дължали на концентрации на фини прахови частици, 350 на концентрация на озон и 640 на концентрация на азотен диоксид. Основните

източници на замърсяване на въздуха с прахови частици (прах) са битовите отоплителни инсталации, работещи с твърди горива, и транспортът. Старият автомобилен парк повишава риска от превишаване на емисиите на азотни оксиди (NOx). България все още не е приложила никакви структурни мерки за справяне със замърсяването на въздуха и за хармонизиране на целите за качеството на въздуха със специфични ключови секторни политики - климат, енергетика, транспорт и др.

Качеството и управлението на водите е от съществено значение за здравето на населението. Спазването на микробиологичните и химичните параметри на Европейската директива за питейната вода у нас е на много високо ниво. Най-масов проблем е нитратното замърсяване на подземните питейни води. Сравнително малко и несистемни са данните за наличие на пестициди в тях, което затруднява оценката на експозицията на населението и прогнозирането на здравния риск. Микробиологичната нестандартност на питейните води, превишаващо в някои населени места приетия праг от СЗО, е свързан в определена степен със състоянието на водопроводната мрежа на малките водоснабдителни системи.

Замърсяване на почвите - изследванията в България доказват замърсяване с тежки метали от промишлеността, автомобилният трафик и енергетиката, на които почвата е най-трайно депо. Антропогенното им замърсяване с тежки метали е предпоставка за екологичен здравен риск.

Рисков екологичен фактор е и шумът. В Доклада за България на Европейската комисия за 2019 г. е записано, че шумът в околната среда е причина за около 700 преждевременни смъртни случая (или повече) годишно у нас и за около 2 900 случая на хоспитализиране. Той също така води до нарушения в съня при около 480 000 души в страната.

Риск за здравето има и **широкия спектър от химикали**, замърсители на въздуха, почвата и водата, потребителски продукти и храни. Продължаващият растеж на тяхното производство показва, че влиянието им

върху хората и околната среда ще продължи да нараства, което поражда опасения за последиците за здравето през целия ни живот или по време на уязвими етапи от живота.

Нейонизиращите лъчения имат висока степен на риск за персонала, обслужващ системите за мобилна комуникация, за работещите във физиотерапите, както и умерен риск за обслужващите системите за електроразпределение. Капацитетът на кадрите от здравната мрежа не е достатъчен, недостигат специалисти с подходящо образование за извършване на контрол на физическите фактори, а именно физици и инженери с насоченост в областта на измерванията и контрола.

Трудовата среда също крие опасност за здравето. Значителен дял от нея се характеризира с висока експозиция на рискови фактори: шум, вибрации, прах и химични опасности на работното място (азбест), ергономични, биологични, психосоциални опасности, работа при удължено работно време, сменна и нощна работа, предпоставки за високо ниво на стрес по време на трудовите процеси, отсъствие на нагласи за превенция на всички нива.

4. ХИПОФАРИНГЕАЛЕН ПЛОСКОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ

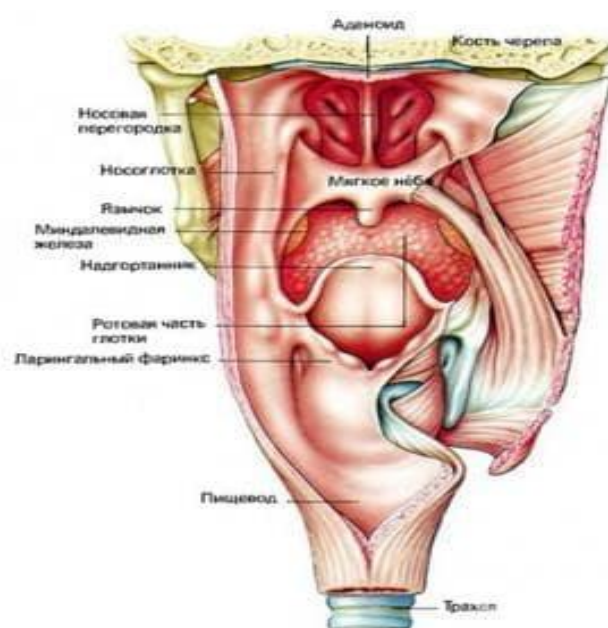
4.1. Епидемиология

Заболяването е злокачествен тумор в областта на гърлото, хипофаринкса. Обикновено това е умерено диференциран плоскоклетъчен карцином и е сравнително рядко заболяване, тъй като само 6% от всички тумори в областта на главата и шията са хипофарингеални карциноми. Клиничното протичане рака на хипофаринкса в началото е без симптоми и се открива късно, поради което и лечението започва в напреднал стадий на заболяването. По-късно се появяват симптоми, които зависят от локализацията на процеса, посоката на инвазия, дали са ангажирани околните тъкани и лимфни възли. При разрастване раковия процес може да ангажира

дъвкателните мускули, небцето, гласовите връзки, при което може да се промени тембъра на гласа или последния да изчезне.

Фаринксът или носоглътката е кух орган, изграден от мускулен маншон, през който се пресичат пътищата на въздуха и храната. Фаринксът е разделен анатомично на три участъка - горен (назофаринкс), среден (орофаринкс) и долен (гръклянен).

Долната част се нарича хипофаринкс.



Фиг.1. *Анатомия*

Злокачествените тумори на хипофаринкса са с разнообразна морфологична характеристика. От епителните тумори най-често се среща плоскоклетъчния (сквамозноклетъчен) карцином. Той бива вроговяващ (кератинизиращ) и невроговяващ (некератинизиращ), умерено, добре и слабо диференциран и апластичен (недиференциран). В хипофаринкса рядко може да се развие жлезист карцином и неходжкинов лимфом.

Заболеваемостта от рак на хипофаринкса е с коефициент 0.4 до 0.6 на 100 000 население. Туморите на глава и шия са на 5-то място по честота сред малигнените тумори по данни от Националния раков регистър. Хипофарингеалният карцином се среща най-често при по-възрастните хора,

а мъжете са засегнати значително по-често от жените - 80%. В момента на поставяне на диагнозата средната възраст е 64 години. Методите за лечение са оперативен, радиационна терапия и химиотерапия.

В повече от 95% от случаите туморът произхожда от повърхностния клетъчен слой - плоскоклетъчния епител. Прави се разграничение между хипофарингеален карцином и тумор на гласните струни - ларингеален карцином. Често обаче не е възможно да се направи точно разграничение, тъй като карциномите на синуса на пириформиса имат предимно субмукозно разпространение.

De Fiori, E., Conte, G., et al. (2016), съобщават за ролята на ултразвуковата „tru-cut biopsy“-биопсия при диагностицирането на нелекувани и рецидивиращи ларинго-хипофарингеални образувания (62). Ултразвуковата „tru-cut biopsy“-биопсия е ефективна процедура/метод за хистологична диагностика на ларинго-хипофарингеалните образувания, подозрителни за малигненост при пациенти, имащи контраиндикации за биопсиране чрез микро-ларингеална хирургия под обща анестезия, с подобни прояви на нелекувани образувания или суспектни за рецидиви.

Jager, EA., Ligtenberg, H., et al. (2016), докладват за определянето и оразмеряването на самата туморна маса чрез ЯМР-диагностика на ларингеален и хипофарингеален плоскоклетъчен карцином (90). Извършването на ЯМР-диагностика и оформянето на съответни водещи линии, насоки, указания относно определянето и оразмеряването на самата туморна маса, е от особено значение, както по отношение самите анатомични детайли на ЯМР-диагностика, така и поради определяне на точните граници, т.н. „гранични зони“, които в идеалната ситуация отговарят на хистопатологичното определение „истинския туморен обем“. Впоследствие авторите разработват тези указания за GTV-оразмеряване и граничните зони при ларингеални и хипофарингеални тумори по ЯМР-диагностика, изработвайки т.н. „златен стандарт“. В клиничната

радиотерапевтична практика самото определяне на размерите на GTV по MRI е два пъти по-голямо от самия туморен обем. Затова са тези валидизиращи указания, за да намалят до голяма степен свръхоценката на туморния обем.

Zhou, J., Yu, X., et al. (2015), докладват за погрешно излъчване на PHLPP1 и PHLPP корелиращо с лоша прогноза при пациенти с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином. PHLPP-фамилия се състои от 2 части: PHLPP1 и PHLPP2. Те участват в различни клетъчни активности, за да излъчат своите антитуморни и подтискащи метастазите функции (122). Авторите проучват излъчването на тези 2 модела в хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином и уточняват тяхното клинично значение. Повечето неканцерогенни тъкани показват високи нива на PHLPP2. Излъчванията, обаче, на PHLPP2 в туморните тъкани, авторите установяват в значително намалени нива - до 83.3% и 82.6%, респективно - $p < 0.0001$ и за двете (123). Излъчването и на двете форми – PHLPP-изоформи те откриват, че до голяма степен е ангажирано с клиничния стадий на тумора, диференциацията му и шийни метастази $/p < 0.05$, за всички. С многофакторен анализ е налице, че PHLPP1 и PHLPP2 са независим прогностичен фактор за лоша прогноза при пациенти с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином (57). Това проучване сочи, че при хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином погрешното излъчване на PHLPP1 и PHLPP2 са често явление, а загубата им може да предопредели пациентите с лоши прогностични резултати (93).

Dhoot, NM., Singh, S., et al. (2014), използват ултразвук с висока резолюция, в сравнение с КТ, за преценка на хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином (64). Авторите оценяват ролята на сонографията, сравнена с КТ. Независимо че малките тумори са трудни за визуализиране, те препоръчват този метод на изследване за преценка на туморното състояние на зоните в и около ларинкса. Това кохортно изследване включва

38 мъже и 2 жени на възраст между 36 и 59 години. В подраздела от тези оперирани 14 души, сонографията има прояви в 71.4% (10 от 14 случая), докато КТ-диагностиката достига 92.8% (13 от 14 случая), като разликата не е статистически значима $p > 0.05$. Данните от КТ и сонографията съвпадат в 67.5% (27 от 40 случая). Независимо, че много малките тумори са трудни за визуализиране от сонографа, то този метод може да играе важна роля в преценка за туморното състояние на зоните в и около ларинкса, особено когато има нужда от прекръстосване на образите.

Нова техника за оглед на хипофарингеалното пространство – модифициран метод на Килиян, предлагат *Sakai A, Okami K, Sugimoto K, Ebisumoto K, Yamamoto H, Maki D, Saito K, Iida M (2014) (100)*. Авторите съобщават този свой метод за нов, революционен метод, с възможност за широко оглеждане на хипофаринкса, чрез нова позиция на главата. Те наричат метода си като „Модифицирана методика на Килиян“. Чрез модифициран прием на Килиян става възможно да се огледа по-широко пространство от хипофарингеалната зона, отколкото чрез стандартната позиция на главата. Този модифициран метод позволява оглед на хипофаринкса, началото на хранопровода по-детайлно, с предпоставка той да се превърне в една незаменима техника за откриване на хипофарингеални плоскоклетъчни карциноми.

Murono, S., Tsuji, A., et al. (2014), проучват възможностите на „Модифицираният метод на Килиян“ за оглед на хипофарингеалното пространство, наскоро предложена ендоскопска техника за оглед на по-широка площ хипофарингеалното пространство, отколкото това е възможно чрез конвенционалните методи. Новото предложение „Модифициран метод на Килиян“, осигурява добър и ефективен оглед на вътрешността на хипофарингеалното пространство, дори при пациенти на радиотерапия. Процедурите са лесно изпълними и би могло да бъдат част от

флексибилните ларингоскопии на пациенти в специализираната извънболнична помощ (95).

Независимо от ниската си честота и напредък в диагностиката и терапията, хипофарингеалният плоскоклетъчен карцином си остава карцином с много висока смъртност в национален и международен план (51).

Имайки предвид, че заболяването е с най-лоша прогноза, спрямо туморите на глава и шия, *Bussu, F. et al. (2016)*, изследват различните модели на лечение в две различни университетски болници (52). Разгледана е документацията на 123-ма поетапно лекувани пациента с операбилен хипофарингеален карцином селективно. Целта на това проучване е да разбере и идентифицира главните клинични водещи фактори по отношение онкологичните резултати, да направи сравнителна характеристика между различните терапевтични модели. Резултатите на авторите сочат общ период на преживяемост 76%, като болестно-специфичната преживяемост е 80% за 3-години от общата група. Т и N класификацията, както и полът към индивидите влияят особено на преживяемостта и в двата вида анализи. Авторите правят извода, че първичният модел на лечение на пациенти с хипофарингеален карцином-операбилен, не влияе върху прогнозата при моно- и поливариантния анализ, за който и да е стадий.

Освен, че има много лоша прогноза, хипофарингеалният плоскоклетъчен карцином е с висока честота на локални и далечни метастази (18). При повече от 50% от засегнатите туморът се открива едва когато метастазите вече се виждат като подуване на лимфните възли на шията. *Wei, DM., Liu, DY, et al. (2015)*, проучват процесите на метилиране и излъчване на протеин киназа-1(DAPk1) – един туморно-супресорен ген в хипофарингеален плоскоклетъчен карцином и установяват клиничното им значение (112). Тези открития посочват, че при хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином протичането на процесите на метилиране и

излъчване на protein kinase-1– (DAPk1) са чести явления, свързани с лоша прогноза и пряко отговорни за смъртните случаи. Нивото на метилиране на proteinkinase-1(DAPk1) в туморната тъкан е значително по-високо в прилежащите на тумора тъкани. И хиперметирането, и слаборегулираното DAPk1 са пряко свързани с лимфонодуларни метастази.

Song, Yang., Lui, Hua, et al. (2015), изследват предоперативно съотношение на неутрофили към лимфоцити, като прогностичен фактор за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином след радикална резекция (102). За клиничната практика са необходими прости и полезни прогностични маркери, относно самия туморен процес. Това проучване изяснява прогностичното значение на предоперативното съотношение на неутрофили към лимфоцити (NLR) при пациенти с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином, претърпели радикална операция. Резултатите сочат, че високият предоперативен индекс на предоперативното съотношение неутрофили към лимфоцити (NLR), се свързва с повишени раневи усложнения и слаба преживяемост при болните с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином.

Ebisumoto, K., Okami, K., et al. (2015), съобщават за потенциален риск при лимфонодуларни метастази при хипофарингеален плоскоклетъчен карцином (66). Дълбочината на хипофарингеалният повърхностен рак, може да ни насочи към съдова инфилтрация потенциален риск от метастази в шийните лимфни възли. Авторите докладват хистопатологичните предпоставки от съдова инфилтрация, както и риска от регионално лимфно метастазиране при хипофарингеален повърхностен плоскоклетъчен карцином.

При 87% от случаите, карциномът на хирофаринкса се открива в напреднал клиничен стадий на заболяването - в III-ти и IV-ти клиничен стадий. Едва 13% от новодиагностицираните случаи в Република България са в I-ви и II-ри клиничен случай по данни на Националния раков регистър по области за Република България през периода 2000-2020 г.

Пациентите с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином много трудно преживяват 5 години. В национален и международен аспект, едва 15-30% от тях достигат 5-годишна преживяемост. Периодът от 5-годишна преживяемост като цяло намалява през последните две десетилетия, след широкото прилагане на нехирургически методики на лечение (21).

Хирургическото лечение е решение, независимо дали е комбинирано или не с постоперативна радиотерапия (47). Изследователите *Qian, W. et al. (2014)*, определят новата роля на отворените хирургически методики, комбинирани с адювантна химио-радиотерапия и докладват за *подобрена преживяемост*, поддържайки функционален фаринкс (100). Авторите целят да определят новата роля на отворените хирургически методики, комбинирани с адювантна химиотерапия при лечение на локорегионално авансиран ларингеален и хипофарингеален карцином - баланс между предимствата, ефикасността и функционалното съхранение. Петгодишният период на преживяемост при авансирани локорегионални, ларингеални и хипофарингеални карциноми като цяло намалява, скъсява се през последните две десетилетия, след широкото прилагане на нехирургическите методики. Резултатите от проучването на авторите сочат, че конструктивната частична ларингектомия, последвана от адювантна химио-радиотерапия биха могли да доведат до по-добри онкологични резултати, в сравнение с неоперативните достъпи при авансирани локорегионални и хипофарингеални карциноми. Сравнени с групата без органно съхранение, то тези със съхранени функции имат значително намален риск от обща смъртност.

Vandersteen, C., Benezery, K., Chamorey E, Eet al. (2015), докладват за текущо повлияване на локално авансиран хипофарингеален плоскоклетъчен карцином - онкологични и функционални резултати (109). В това проучване са включени пациенти с индуцирана химиотерапия, последвана от радиотерапия, първична RT+CT и първична фаринго-ларингектомия -

оформят началното терапевтично повлияване. Голяма част от пациентите с локално авансиран рак на хипофаринкса не могат да бъдат повлияни чрез ларинкс-съхраняваща терапия. Т4-стадият е едно от главните препятствия за прогноза по отношение онкологични и функционални резултати. Авторите проучват ретроспективно 100 пациента, лекувани за локално авансиран хипофарингеален рак в институтска болница през периода 2001-2012 г. Цялостното преживяване и преживяване без усложнения са 50% и 60% за 3-годишен период. В групата с пациентите за индукционна химиотерапия, 3-годишна приживяемост и преживяемост без усложнения са 58% и 70% - съответно. Т-стадият и показателят АСА са значими предвестници за цялостното преживяване.

Joo, YH., Cho, KS., et al. (2015), докладват за важни прогнози по отношение лимфнодуларното състояние и честота при пациенти с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином (**93**). Авторите посочват, че честотата и плътността на лимфните възли (LND) е по-важна и полезна, отколкото TNM-класификацията при определяне прогнозите за преживяемост след хирургическа интервенция при различните видове рак. Средният показател за LND е 0.060 /0.026-0.620/. Средният показател за LND>0=055 се свързва с повишен риск от рецидиви при пациенти с хипофарингеални плоскоклетъчни карциноми.

4.2. Рискови фактори и тяхното идентифициране

Поведенческите фактори на риска стоят в основата на възникването на незаразните болести, вкл. и на онкологичните новообразувания. За тяхното идентифициране се ползва стандартизирано интервю (анкетна карта) на СЗО за начина на живот, което откроява ключови целеви показатели, които да бъдат във фокуса на модела за превенция.

Тютюнопушенето е основен рисков фактор в патогенезата на тези редки тумори. Едно от най-канцерогенните съединения в тютюневия дим е акрилонитрил. Акрилонитрилът индиректно причинява увреждане на ДНК

чрез увеличаване на оксидативния стрес, което води до повишени нива на 8-оксо-2'-деоксигуанозин и формаמידопиримидин в ДНК.

Rzewnicku, I. , Biszewska, S. (2013), извършват епидемиологично проучване на ларингеален и хипофарингеален рак за периода 1988-2012 г. по материали на клиниката по УНГ на Медицински университет – Биолисток, Полша (101). Малигнените тумори като причина за смъртност в Полша са на второ място след сърдечно-съдовите заболявания. От него умират 26% от мъжете и 23% от жените. Туморите на глава и шия са на 5-то място по честота на малигнените тумори. Предимно са плоскоклетъчни. *Сред карциногенните фактори тютюнопушенето е основен фактор.* Анализът включва брой пациенти, възраст, пол, местоположение на първичния тумор /Т/, клинична преценка на състоянието на шийните лимфни възли /N/. Резултатите са статистически обработени. Проучването включва 1 313 пациента, претърпели операция в периода 1988-2012 г. - 1 199 мъже и 114 жени на възраст от 32 до 86 г. В проучването мъжете съставляват 91.3%, а жените – 8.7%. Хистологичната верификация потвърждава плоскоклетъчен карцином в 99% от случаите. Първичният тумор е най-често срещан в супраглотиса на ларинкса (48%) - в клиничен стадий T³ (33.5%), а T⁴-тумори са най-често срещани на хипофаринкс и трансглотичната област. Увеличени шийни лимфни възли се откриват при 52.4% от пациентите най-често N² (37.4%). Най-висок процент на пациентите с увеличени лимфни възли се намира в групата на най-младите хора (76.6%), а най-нисък процент на увеличени лимфни възли се установява при най-възрастните хора (30%).

Сред факторите, които могат да се считат за най-рискови, са *комбинацията на прекомерна консумация на алкохол и никотинови изделия.* Алкохолът и тютюневите вещества в комбинация увреждат клетките в устата и гърлото с течение на времето. Те причиняват най-малко 3 от 4 ракови заболявания на главата и шията. Колкото повече (и по-дълго) се

злоупотребява с алкохол и тютюн, толкова по-голям е рискът за развитие на рак на хипофаринкса.

Лошата устна хигиена също може да бъде рисков фактор. В Глобалния план за действие за профилактика и контрол на незаразните заболявания на СЗО 2013-2020 изрично се подчертава, че основната цел на Плана са не само четири основни незаразни заболявания – сърдечно-съдови, онкологични, хронични респираторни заболявания и диабет, но и други заболявания от значение за общественото здраве, които пряко се асоциират с четирите основни и едни от тях са оралните заболявания (73).

Риск са и *факторите на околната среда* - професионалното излагане на въглища, катран, азбестоцимент, метални киселини и други, които имат канцерогенен ефект.

Наследствените фактори също благоприятстват развитието на този карцином.

От голямо значение е и *отслабването на имунната система* чрез недохранване и ниска физическа активност.

За развитие на болестта като рисков фактор се считат и *вирусни инфекции*, най-често като вирус на Epstein-Barr или човешкия папиломен вирус (HPV).

Joo, YH., Yoo IeR, et al. (2014), изследват връзката между стандартизираните база данни и високорисков HPV при хипофарингеален плоско-клетъчен карцином (93). Авторите проучват връзката и потенциалното прогностично значение на (65) F-FDG PET/CT SUV и високорисков HPV статус при хипофарингеален плоскоклетъчен карцином. Специфичният 5-годишен период на преживяемост в кохортното изследване е 57%. Пациентите със SUV и максимални стойности повече от 7.9 / $p=0.005$ / и високорисков HPV- негативен / $p=0.047$ /, намаляват този 5-годишен период на преживяване. Медиалният (18) F-FDG PET/CT, с максимално стандартизирана база данни се преценя, че са свързани с високорисков HPV,

но са негативни към пациенти с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином.

Dalianis, T., Grun, N., et al. (2015), изследват човешкия папилома вирус (HPV), DNA и p16 в хипофарингеални плоскоклетъчни карциноми в корелация с клиничните данни (61). Човешкият папилома вирус (HPV), е един от рисковите фактори за хипофарингеални плоскоклетъчни карциноми, като наличието му е с прогностично значение за някои подвидове. Влиянието му върху преживяемостта при хипофарингеални карциноми не е проучено задълбочено. Авторите изследват HPV, DNA и p16- като излъчване във взаимовръзка с клиничните резултати. Направени са хипофарингеални туморни биопсии и са разгледани за наличие на HPV, DNA, както и за p16-излъчване по имунохистохимично изследване, като получените резултати се сравняват с такива, получени преди това изследване. След това анализират коефициента на преживяемостта върху пациентите от двете си проучвания, лекувани внимателно през 3-годишния период на проследяване. От туморните биопсии в 3.7% установяват HPV16 DNA, докато в 14.8% от случаите са били p16–позитивни, еквивалентни на тези в предишното им проучване. Целият 3-годишен период на преживяване е бил значително по-благоприятен за пациенти с HPV16 DNA и p16-позитивни тумора, в сравнение с преживяемостта на другите пациенти. Подобна, но не статистически важна тенденция намират и при специфичното за болестта преживяване. HPV DNA и p16 в хипофарингеалния рак са рядко явление и нямат тенденция да растат, но пък имат по-добро клинично представяне в сравнение с други хипофарингеални карциноми – без HPV. Нещо повече – p16 като свръх присъствие не е идеалния маркер за откриване наличие на HPV, нито пък да предвижда преживяемостта при този вид рак.

5. ПРЕВЕНЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА НА РАКОВИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ

В последното десетилетие СЗО очерта широк спектър от доказани интервенции за предотвратяване на нови случаи на рак. Те включват:

- контрол на употребата на тютюн (причина за 25% от смъртните случаи от рак);
- ваксиниране срещу хепатит В за предотвратяване на рак на черния дроб;
- елиминиране на рака на шийката на матката чрез ваксиниране срещу HPV;
- скрининг и лечение;
- прилагане на високо въздействащи интервенции за контролиране на рака.

5.1. Превенция на рака - Европейски кодекс за борба с рака (80)

През 1987 г. Европейската комисия публикува Европейски кодекс за борба с рака с *цел превенция и по-висока информираност на хората за действията, които те могат да предприемат за себе си или за своите семейства за да намалят риска от заболяването.*

Четвърто издание на Кодекса е изготвено през 2012-2013 г. от специалисти в областта на раковите заболявания, учени и други експерти от целия ЕС по проект, координиран от Международната агенция за научни изследвания на рака (*International Agency for Research on Cancer*) и с финансовата подкрепа на Здравната програма на ЕС.

Кодексът съдържа дванадесет препоръки, които повечето хора могат да спазват, без да са необходими специални умения или консултации. Според направени оценки почти половината от смъртните случаи вследствие на ракови заболявания в Европа е могло да бъдат предотвратени, ако всички са следвали тези препоръки. Към документа има препратки, в които се обяснява какъв е рискът от рак, разглеждан във всяка от

препоръките, както и се дава повече информация за това как хората могат да защитават себе си и семействата си. При изготвянето им експертите са взели под внимание най-новите налични научни данни. От тях е поискано да работят независимо и да се водят единствено от своето експертно мнение, а не от позицията на дадена организация или институция.

Европейски кодекс за борба с рака

(12 начина да намалите риска от рак)

Можете да направите диагнозата рак по-малко вероятна, като предприемете няколко прости стъпки.

1. Не пушете. Не употребявайте никотин под каквато и да е форма.
2. Превърнете дома си в място без тютюнев дим. Подкрепяйте инициативите за среда без тютюнев дим на работното място.
3. Контролирайте телесното си тегло.
4. Ежедневно извършвайте физическа дейност. Прекарвайте по-малко време в седнало положение.
5. Хранете се здравословно:
 - Яжте пълнозърнести храни, бобови растения, зеленчуци и плодове;
 - Ограничете висококалоричните храни (храни, богати на захари или мазнини) и избягвайте подсладените напитки;
 - Избягвайте консумацията на преработено месо; ограничете приема на червено месо и храни с високо съдържание на сол.
6. Ако пиете алкохол, ограничете приема му. Въздържанието от алкохол спомага за превенцията от рак.
7. Избягвайте пряката слънчева светлина, най-вече за децата. Използвайте слънцезащитни продукти. Не използвайте солариуми.
8. На работното си място се предпазвайте от канцерогенни вещества, като следвате инструкциите за безопасност.

9. Разберете дали в жилището си не сте изложени на лъчение от естествено високи нива на радон. Вземете мерки за намаляване на високите му нива.

10. За жените:

➤ Кърменето намалява риска от рак у жените. Ако можете, кърмете бебето си.

➤ Хормоно-заместителната терапия (ХЗТ) увеличава риска от появата на някои видове рак. Ограничете прилагането на ХЗТ.

11. Погрижете се децата ви да участват в програми за ваксинация срещу:

➤ Хепатит В (за новородени);

➤ Човешки папиломавирус (HPV) (за момичета).

12. Подлагайте се на организирани скринингови програми за рак:

➤ Рак на дебелото черво (мъже и жени);

➤ Рак на гърдата (жени);

➤ Рак на шийката на матката (жени).

Колкото повече от препоръките спазват хората, толкова по-нисък ще е рискът от рак за тях.

5.2. План на Европейската комисия (ЕК) за борба с рака (81)

С актуализацията на Европейския план за борба с рака от 3 февруари 2021 г., Европейската комисия поднови и актуализира ангажимента на Европа за профилактика, диагностика, лечение и грижи за болните от рак.

Европейският план за борба с рака съдържа конкретни действия в подкрепа, координация и допълване на усилията на държавите членки за намаляване на причинените от заболяването страдания. Той бележи началото на нова ера в профилактиката и грижите във връзка с рака, в която пациентите имат достъп до висококачествен скрининг и лечение с най-съвременни технологии при пълно зачитане на отговорностите на държавите членки в областта на здравната политика.

5.2.1. Цел и области на действие

Целта на Европейския план за борба с рака е да се подходи към целият цикъл на заболяването. Той е структуриран около **четири основните области на действие**, в които ЕС може да добави най-голяма стойност:

- профилактика;
- ранно откриване;
- диагностика и лечение;
- качество на живот за болните от рак пациенти и преживелите лица.

През следващите години Планът за борба с рака ще бъде с акцент върху научните изследвания и иновациите, ще използва потенциала, който предлагат цифровизацията и новите технологии, и ще мобилизира финансови инструменти с цел подпомагане на държавите членки. В него се очертават съществени действия за смекчаване на въздействието на пандемията от Covid-19 върху грижите за болните от рак и за подпомагане на структурните подобрения за по-устойчив процес на борба с рака. Новата амбициозна Програма „ЕС в подкрепа на здравето (EU4Health)“ и други инструменти на ЕС ще предоставят на държавите членки значителна финансова подкрепа в размер на 4 млрд. евро, във връзка с усилията им да направят здравните си системи по-надеждни и по-способни да се преборят с рака. Като се признава значението на партньорството, планът за борба с рака се основава на обхващащ всички заинтересовани страни *подход* „Здраве във всички политики“ и е резултат от обширен процес на консултации. Той отразява гледните точки на групите заинтересовани страни и пациентите, Европейския парламент и държавите членки.

На всеки един етап в Европейския план за борба с рака интересите и благополучието на пациентите, техните семейства и по-голямата част от населението заемат централно място. Във фокус са екипната работа и обединяване на усилията на национално равнище и на равнището на ЕС за да се преодолеят индивидуалните слабости, да се намали разпокъсаността и

да се отговори на рака с по-ефективни и по-хармонизирани мерки. За постигане на успех на фокус стоят също така комуникацията с широката общественост и ангажирането ѝ в подкрепа на общите усилия.

За изпълнение на плана за борба с рака е очертан широк спектър от политики на ЕС - цифровизацията, научните изследвания и иновациите са отправна точка за нов подход към грижите за болните от рак. Действията обхващат различни области на политиките - от заетостта, образованието, социалната политика и равенството, през маркетинга, селското стопанство, енергетиката, околната среда и климата до транспорта, политиката на сближаване и данъчното облагане. По този начин ще се осигури възможност Планът за борба с рака да бъде насочен към основните причини за възникването му в училищата и на работно място, в научноизследователските лаборатории, в малките и големите градове и в селските райони. Това ще се постигне чрез иновации, здравословен избор и подобрения на околната среда. Сътрудничеството за постигане на целите ще продължи в международен план със Световната здравна организация и с нейната Международна агенция за изследване на рака.

Ефективните стратегии за профилактиката на рака могат да ограничат заболяването, а по прогнозни данни на Регионалния офис на СЗО за Европа, 40% от случаите на ракови заболявания могат да бъдат предотвратени.

5.2.2. Ограничаване на рисковите фактори

Европейският план за борба с рака включва максимално ограничаване на рисковите фактори, а именно:

- **Изграждане на поколение от непушачи в ЕС:** драстично намаляване броя на пушачите до по-малко от 5% от населението до 2040 г. в сравнение с настоящите около 25%.

Употребата на тютюн продължава да бъде водещата причина за ракови заболявания, които могат да бъдат предотвратени, като на нея се дължат 27% от всички ракови заболявания. С преустановяването на

употребата на тютюневи изделия могат да бъдат избегнати девет от всеки десет случая на рак на белите дробове. Чрез стриктно прилагане на рамката на ЕС за контрол на тютюна и адаптирането ѝ към развитието и тенденциите на пазара, включително по-строги правила относно нови продукти, от 2021 г. в Европейския план за борба с рака са предложени действия, които да спомогнат за възпитаването на поколение, неупотребяващо тютюн. Междинната цел е да се постигне целта на СЗО за относително намаляване употребата на тютюн с 30% до 2025 г. в сравнение с 2010 г., което съответства на разпространението на тютюнопушенето в ЕС, равняващо се сега на около 20%.

- **Намаляване на вредната консумация на алкохол** в съответствие с целите на ООН за устойчиво развитие и намаляване на излагането на младите хора на въздействието на реклами на алкохол.

Вредите, свързани с употребата на алкохол, са сериозен проблем за общественото здраве в ЕС. През 2016 г. ракът е бил основната причина за смъртните случаи, дължащи се на алкохола, с дял от 29%, следван от цирроза на черния дроб (20%), сърдечносъдови заболявания (19%) и наранявания (18%). Европейската комисия ще увеличи подкрепата за държавите членки и заинтересованите страни за прилагане на най-добрите практики и дейности за изграждане на капацитет за намаляване на вредната консумация на алкохол в съответствие с целите на ООН за устойчиво развитие. Това включва и цел за постигане на относително намаляване на вредната консумация на алкохол с поне 10% до 2025 г. За да намали излагането на младите хора на маркетинга на алкохол, Комисията ще следи отблизо прилагането на разпоредбите на Директивата за аудио-визуалните медийни услуги върху търговските съобщения за алкохолни напитки, включително на онлайн платформите за споделяне на видеоклипове. Освен това Комисията ще преразгледа политиката си относно популяризирането на алкохолни напитки и в допълнение ще предложи задължително посочване

върху етикетите им на списъка на съставките, обявяването на хранителната стойност - преди края на 2022 г., и на предупреждения за вредата за здравето - преди края на 2023 г. Държавите членки ще получат подкрепа и за осъществяването на основани на факти кратки интервенции по отношение на алкохола в областта на първичното здравеопазване, на работното място и в социалните услуги.

- **Намаляване на замърсяването на околната среда** чрез привеждане на стандартите на ЕС за качество на въздуха в съответствие с насоките на Световната здравна организация и **понижаване на излагането на канцерогенни вещества и радиация.**

Европейските граждани очакват да живеят в здравословна и устойчива околна среда. Въпреки обширното законодателство относно замърсяването ѝ, свързаните с нея причини са в основата на над 250 хиляди смъртни случаи от рак в Европа ежегодно.

Замърсяването на въздуха е основен фактор за смъртност и включва замърсители от широк диапазон (енергетика, транспорт, селско стопанство, промишленост), като причинява 400 000 случая на преждевременна смърт на година, засягайки имунната, дихателната, ендокринната, репродуктивната и сърдечносъдовата система и белите дробове. Отслабването на имунната система на човека увеличава уязвимостта му към болести и намалява способността на организма да реагира в отговор на ваксините.

Въз основа на оценката на действащото законодателство в областта на *качеството на въздуха*, стандартите на ЕС ще бъдат преразгледани до края на 2022 г., за да бъдат приведени в по-тясно съответствие с препоръките на СЗО. Подобряването на плановете за мониторинг, моделиране и качество на въздуха ще помогне на местните органи да постигнат по-чист въздух.

За да се активизират действията във връзка със *замърсителите в повърхностните, подпочвените и питейните води, почвата и въздуха*,

Европейският план за борба с рака ще си взаимодейства тясно със Зеления пакт и плана за действие към него за нулево замърсяване. Съгласно Рамковата директива за водите Комисията ще предложи въвеждане на гранични стойности или намаляване на граничните стойности на концентрациите на някои замърсители в повърхностните или подпочвените води, които биха могли да допринесат за възникването на ракови заболявания, включително чрез консумация на риба и черупчести мекотели.

Намаляването на експозицията на опасни вещества и лъчение ще допринесе в значителна степен за профилактиката на рака. От особено значение е да се подобри безопасността на продуктите за обикновените и професионалните потребители и да се намали експозицията на канцерогени в специфична среда, като например на работното място, където 52% от годишните смъртни случаи в ЕС, свързани с професията, може да се дължат на свързани с работата ракови заболявания.

Като част от Европейския план за борба с рака Комисията предложи да се актуализира Директивата за канцерогените и мутагените за защита на работниците от рискове (2022 г.), произтичащи от експозицията по време на работа., като се установят нови или преразгледани гранични стойности на професионална експозиция за три важни вещества: акрилонитрил, никелови съединения и бензен.

В зависимост от резултатите от текущите консултации със социалните партньори Комисията представи през 2022 г. законодателно предложение за допълнително намаляване на експозицията на работниците на азбест, за да ги защити от рисковете от рак.

В *новата стратегическа рамка за здравословни и безопасни условия на труд* за периода 2021-2027 г. ще бъдат определени категорични ангажименти за намаляване на професионалната експозиция на химикали. Европейската агенция за безопасност и здраве при работа (EU-OSHA) ще доразвие проучването относно експозицията на работниците в Европа на

свързани с рака рискови фактори с цел да се спомогне за намаляване на свързаните с работата ракови заболявания. Комисията ще проучи и мерки относно излагането на ултравиолетово лъчение, включително от солариуми, което увеличава риска от меланом - най-сериозната форма на рак на кожата.

Комисията ще подкрепи държавите членки при изпълнението на изискванията относно защитата от йонизиращо лъчение, по-конкретно радон, което причинява голяма част от раковите заболявания на белите дробове. Капацитетът на ЕС за оценка на химичния риск ще бъде укрепен чрез старта на партньорството по линия на „Хоризонт Европа“ за оценка на рисковете, свързани с химикали. Резултатите се очакват през 2025 година.

• Предотвратяване на ракови заболявания, причинени от инфекции

Ваксинацията има важна роля за намаляване на честотата на рак, причинен от инфекции. В момента има две ваксини – ваксина срещу HBV (вирус на хепатит В), който може да причини рак на черния дроб, и ваксини срещу някои типове HPV (човешки папиломен вирус). Редица ракови заболявания могат да бъдат предотвратени чрез ваксинация и така да бъдат спасени човешки животи. Водеща инициатива относно профилактиката е премахване на раковите заболявания, причинени от човешки папиломавируси, чрез подкрепа от ЕС за държавите членки за извършване на ваксинация с цел до 2030 г. да бъдат ваксинирани поне 90% от целевата популация от момчета в ЕС и да се увеличи броят на ваксинирате момчета (2021-2030 г.).

Комисията на ЕС ще спомогне да се гарантира достъпът до ваксинация срещу хепатит В и до манипулации за профилактика на раковите заболявания на черния дроб и на стомаха, свързани с вируса на хепатит С и инфекции с *Helicobacter pylori*. Същевременно, както беше обявено във Фармацевтичната стратегия на ЕС, Комисията ще проучи

системата от стимули и задължения с цел стимулиране на иновации и гарантиране на по-добър достъп до лекарства и ваксини от първа линия.

• **Повишаване на знанията и здравната грамотност с цел насърчаване на по-здравословен начин на живот**

Подобряването на достъпа до рисковите и определящите здравето фактори и тяхното разбиране е от жизненоважно значение за повишаването на здравните резултати, особено във връзка със сложни заболявания като рака. С Европейския план за борба с рака ще се инициират действия за предоставяне на хората на необходимата информация и инструменти с цел да могат да направят по-здравословен избор.

Рискът от появата на раково заболяване се увеличава от съвкупния ефект от нездравословен хранителен режим и липса на физическа активност. *По отношение на храненето ЕК ще намали допълнително наличието на канцерогенни замърсители в храната.* Тя ще определи максимални равнища за повечето от тези замърсители въз основа на най-новите налични научни данни. След това планът за борба с рака ще бъде съсредоточен върху мерки за *по-лесен достъп до здравословни храни.* Същевременно Комисията заедно с държавите членки ще проучи данъчните стимули за увеличаване на потреблението на такива храни паралелно с мерки за подобряване на информацията за потребителите и здравната грамотност и за разглеждане на маркетинга и рекламата на продукти, свързани с риск от рак.

Борбата със затлъстяването и диабета започва в детска възраст. ЕК ще извърши оценка на Плана за действие на ЕС във връзка със затлъстяването при децата за периода 2014-2020 г. и ще предложи последващи действия. В стратегията „От фермата до трапезата“, ще предложи преразглеждането през 2023 г. и на схемата на ЕС за предлагане на плодове, зеленчуци и мляко в училищата с цел здравословните продукти да станат по-достъпни за децата и да се подобри разбирането им за ползите

от здравословното хранене, като ще използва подкрепата на мобилното приложение на ЕС за профилактика на рака.

В стратегията на ЕС също така се предлага **хармонизирано задължително етикетирание за хранителната стойност върху лицевата страна на опаковката**, за да се даде възможност на потребителите да правят информиран, здравословен и устойчив избор на храни. Целта на маркетинга и рекламата е да се повлияе на избора на потребителите. До края на 2022 г. Комисията планира да изготви доклад относно прилагането на Директивата за аудиовизуалните услуги, включително разпоредбите относно търговските съобщения за нездравословни храни и напитки. Комисията също така подкрепя държавите членки и заинтересованите страни в усилията им за промяната на състава на някои храни и за прилагане на ефективни политики за намаляване на предлагането на пазара на нездравословни хранителни продукти, включително чрез съвместно действие за **прилагане на валидирани най-добри практики в областта на храненето**. ЕК предприе преглед на политиката за насърчаване по отношение на селскостопанските продукти, за да се увеличи нейният принос към устойчивото производство и потребление и в съответствие с прехода към по-растителен хранителен режим с по-малко червено и преработено месо и други храни, свързани с риск от рак, и повече плодове и зеленчуци.

Мерките за данъчно облагане също могат да спомогнат за насърчаване на здравето. Предложението на Комисията относно ставките на ДДС позволява на държавите членки да използват по-целенасочено ставките, например за да подпомогнат наличието и финансовата достъпност на здравословна и питателна храна. Освен това през 2022 г. Комисията набележи данъчни мерки и политики на ценообразуване по отношение на захари, безалкохолни напитки и алкохолни напитки.

Кампанията „Здравословен начин на живот за всички“ (HealthyLifestyle4All), която стартира през 2021 г. и включва, наред с другото, **основни сектори, насърчаващи спорта, физическата активност** и здравословния хранителен режим, ще допринесе за постигането на целите на плана за борба с рака. Държавите членки, регионалните и местните органи и представителите на гражданското общество са поканени да помогнат за насърчаване на превръщането на здравословния избор в лесен и достъпен избор. За да се намалят неравенствата, кампанията „Здравословен начин на живот за всички“ е основно насочена към участието на хора с нисък социално-икономически статус и групи в неравностойно положение, като например хора с увреждания или лица с малцинствен расов или етнически произход, и върху осигуряването на балансирано участие на половете. Комисията ще насърчава инвестиции в инфраструктури за активна мобилност, столове за здравословно хранене и разработването на мерки за осведомяване. Тези усилия ще бъдат реализирани чрез основни инициативи на ЕС като Европейската седмица на спорта, училищната схема на ЕС, програмата „Еразъм“ и Европейската седмица на мобилността, както и политиката на ЕС за популяризиране на продукти на хранително-вкусовата промишленост.

- **Подобряване на ранното откриване на рака**

Ранното откриване чрез скрининг може да помогне за спасяването на човешки живот. Между държавите членки обаче продължава да съществува неравенство по отношение на достъпа. Броят на изложените на риск лица е различен в отделните държави членки. Той варира от 6 до 90% за рака на гърдата и от 25 до 80% за рака на шийката на матката. С новия подход към откриване на рак, предложен през септември 2022 г., Европейската комисия подкрепя държавите членки, за да се гарантира, че до 2025 г. 90% от жителите на ЕС, които отговарят на условията за скрининг за рак на гърдата, матката и дебелото черво, имат възможност да си направят такъв

скрининг. С предложението също така **обхватът на организирания скрининг за рак на населението се разширява**, като се включват белите дробове, простата и, при някои обстоятелства, ракът на стомаха.

Важна част от плана за борба с рака е насърчаването на сътрудничеството между здравните и социалните служби и обществото. В него ще участват социални работници, учители и медицински сестри, които ще образуват обществеността относно здравословното поведение, а пациентите - за това как да живеят добре след лечение на раково заболяване. **Европейският кодекс за борба с рака ще бъде актуализиран**, за да се вземат предвид последните научни развития, и ще се добавят нови основи на факти препоръки за подобряване на здравната грамотност. Целта е до 2025 г. поне 80% от населението на бъде осведомено за Кодекса. За да се подобри диагностиката, схемата за скрининг за рак ще допълни новата европейска инициатива за образна диагностика при ракови заболявания, като подобри наличието на данни от скринингите и насърчи нови методи за подобряване на качеството и скоростта на програмите за скрининг.

С цел укрепване на новата схема на ЕС за скрининг за рак предвидената мисия за борба с рака ще осигури данни относно **оптимизирането на съществуващите програми за скрининг на демографска основа**, ще разработи нови подходи за скрининг и ранно откриване и ще предостави възможности за разширяване на скрининга към нови ракови заболявания. Новата схема ще бъде разгърната в държавите членки с финансиране от програмата „ЕС в подкрепа на здравето“, подкрепа от инструмента за техническа подкрепа и заеми от Европейската инвестиционна банка. Европейският фонд за регионално развитие също може да подкрепи инвестиции в ранното откриване. Преживяемостта при рак на шийката на матката, рак на гърдата и рак на дебелото черво е ключов показател за ефективността на здравните системи по отношение на

полагането на грижи за болните от рак, като тя отразява както ефикасността при ранното откриване, така и ефективността на лечението.

- **Осигуряване на високи стандарти при грижите за болни от рак**

Европейският план за борба с рака се стреми да гарантира, че хората в ЕС имат правото на достъп до качествена профилактика и здравни грижи на приемливи цени, както е определено в Европейския стълб на социалните права. Висококачествените грижи за болните от рак зависят от редица фактори, като например работещ в мултидисциплинарни екипи висококачествен персонал, от навременен достъп до специализирани услуги във връзка с рака, предоставящи оптимално и качествено гарантирано лечение, както и от наличието на основни лекарства и иновации.

Когато става въпрос за оценка на висококачествените грижи за болните от рак и по-специално за навременна диагностика и лечение, пациентите все още са изправени пред значителни различия в стандартите за полагане на грижи, водещи до неприемливи несъответствия в целия ЕС. Например преживяемостта след лечение на рак на гърдата варира с 20% между държавите, а петгодишната преживяемост при рак на дебелото черво варира от 49 до 68%. В тази връзка Комисията ще създаде мрежа на ЕС, свързваща признати национални всеобхватни центрове за ракови заболявания във всяка държава членка, която да улесни внедряването в целия ЕС на диагностика и лечение с доказано качество, включително обучение, научни изследвания и клинични изпитвания. Това трансгранично сътрудничество ще подобри достъпа на пациентите до висококачествена диагностика и грижи и до най-новите иновативни лечения. То може да помогне и при мобилността на пациентите, за да се осигури адекватно лечение за пациенти със сложни състояния. Новият проект „Установяване на капацитета и на възможностите на ЕС за лечение на рака“ ще спомогне да се набележат и да се споделят наличните в целия ЕС различни възможности и експертен опит.

Висококачествената грижа за болните от рак зависи от висококачествения персонал. В Европейския план за борба с рака ще се използва обучение и продължаващо образование, включително по цифрови умения, изкуствен интелект, геномика и персонализирана медицина, с цел да се създаде по-силен мултидисциплинарен персонал в областта на раковите заболявания.

През 2021 г. Комисията стартира междудисциплинарна програма за обучение в областта на раковите заболявания. Като поставя акцент върху онкологията, хирургията и радиологията, програмата цели да осигури по-квалифициран и по-мобилен персонал в областта на раковите заболявания чрез трансгранично обучение и обмен на информация. Обучението включва и разглеждане на качеството на живот на пациентите и тяхното благосъстояние, включително психична и психологична подкрепа, съвети за храненето, както и насърчаване на автономността на пациентите. То ще помогне на държавите членки да се справят с липсата на умения и да осигурят за медицинския си персонал служители, обучени в областта на профилактиката, ранното откриване, диагностиката, лечението, рехабилитацията и преживяването на рака.

- **Осигуряване на достъп до есенциални лекарства и иновации**

Новостите в диагностиката и лечението на рака значително подобриха преживяемостта и качеството на живот на болните от рак пациенти. Въпреки това финансовите разходи са високи и се различават значително в целия ЕС. Освен това недостигът на лекарства за лечение на рак се увеличи значително, което има сериозни последици за пациентите. Преодоляването на тези предизвикателства е важна цел за Европейския план за борба с рака и за Комисията като цяло. За да подкрепи сигурността на снабдяването с радиоизотопи за диагностика и грижи за болните от рак и за да подобри качеството и безопасността на лъчевите технологии в медицината, Комисията ще представи нов план за действие в рамките на Стратегическата

програма за приложенията на йонизиращо лъчение в медицината, свързани с ядрените и радиационните технологии (SAMIRA). Освен това тя ще предостави насоки за научните изследвания и иновациите на ЕС и ще подпомага обучението на медицински специалисти по радиология, лъчетерапия и ядрена медицина в тясно сътрудничество с програмата за междудисциплинарно обучение.

Персонализираните лекарства за лечение на рак могат значително да подобрят профилактиката, откриването и прогнозата за болните от рак пациенти и могат да намалят риска от неблагоприятни ефекти. Те ще бъдат част от бъдещето на лекарствата за лечение на рак.

С новото партньорство за персонализирана медицина, което се предвижда да бъде създадено през 2023 г. и което ще бъде финансирано по програмата „Хоризонт Европа“, ще се определят приоритети за научни изследвания и образование в областта на персонализираната медицина, ще се подкрепят научноизследователски проекти относно профилактиката, диагностиката и лечението на рака и ще се отправят препоръки за въвеждането на подходи за персонализирана медицина в ежедневната медицинска практика. Като подготвително действие във връзка с партньорството, Комисията ще създаде пътна карта за персонализирана профилактика, в която се установяват пропуските в научните изследвания и иновациите, и ще подкрепи подход за набелязване на всички известни биологични аномалии, водещи до предразположеност към рак, включително наследствен рак.

Персонализираната медицина ще се възползва също и от високопроизводителните изчислителни технологии. Комбинирането на здравни данни на дадено физическо лице с мониторинг в реално време чрез интелигентни устройства и фармакокинетика ще формира основата за създаване на цифров близък (т.е. виртуално представяне) на всяко лице. По този начин ще се използва потенциалът на персонализираните медицински

подходи и ще се подобрят целенасочените стратегии за скрининг и профилактика, бързата диагностика и индивидуализираните терапевтични концепции.

- **Подобряване качеството на живот на болните от рак пациенти, преживелите лица и лицата, полагащи грижи**

Преживяемостта се е увеличила рязко благодарение на напредъка в ранното откриване, ефективните терапии и поддържащото лечение. Броят на преживелите рак лица се увеличава всяка година и понастоящем се изчислява на над 12 млн. в Европа. Тази цифра включва около 300 000 преживели рак в детска възраст, като се очаква този брой да нарасне значително през следващите години. Въпреки че това е причина за оптимизъм, преживелите лица, семействата им и лицата, полагащи грижи, могат да се изправят пред значителни предизвикателства. Тези предизвикателства често могат да бъдат избегнати или смекчени чрез сътрудничество между здравните и социалните системи, както и с работодателите. В този контекст вече не бива да насочваме вниманието си към това „колко дълго“ живеят хората след поставяне на диагнозата, а по-скоро върху това „колко добре и колко дълго живеят“. Целта на Европейския план за борба с рака е не само да гарантира, че болните от рак пациенти преживяват болестта си, но и че имат дълъг и пълноценен живот, в който няма дискриминация и несправедливи пречки.

С помощта на финансиране по програмата „ЕС в подкрепа на здравето“ Комисията ще стартира инициативата „По-добър живот за болните от рак пациенти“. Целта ѝ е през 2022 г. да се предостави „карта с чип за преживели рак лица“, за да се обобщи тяхната клинична история и да се улеснят и наблюдават последващите грижи, включително личните преживявания на пациентите. Тази персонализирана и доброволна „карта“, която е под формата на оперативно съвместима преносима електронна карта или приложение, ще свързва пациента с медицински специалисти, за да се

подобрят комуникацията и координацията във връзка с медицинското проследяване. Инициативата ще бъде допълнена от създаването до 2023 г. на виртуален „Европейски цифров център за болни от рак пациенти“ в рамките на предвидената мисия по „Хоризонт Европа“ за борба с рака с цел подкрепа на стандартизиран подход по отношение на доброволния обмен на данни на пациентите и мониторинг на здравословното състояние на преживелите лица.

Най-често срещаните проблеми, пред които се изправят преживелите лица, произтичат от недостатъчното управление на закъснелите и дългосрочни ефекти от лечението; слабата координация и липсата на комуникация между доставчиците на здравно обслужване; неудовлетворени психосоциални нужди и въпроси, свързани с рехабилитация, емоционален дистрес, рецидив на тумора и метастазазно заболяване. Преживелите рак лица срещат пречки и при връщането си на работа. Проучвания показват, че често пъти професионалното положение на хора, диагностицирани с рак, се влошава значително в годините след поставянето на диагнозата. Мерките за улесняване на социалната интеграция и реинтеграция на работното място, включително ранна оценка и адаптиране на условията на труд за болни от рак пациенти, трябва да бъдат неразделна част от клиничната пътека. Освен това, поради медицинската си история, редица преживели рак лица в дългосрочна ремисия често са обект на несправедливо отношение при достъпа до финансови услуги. Те често трябва да плащат непосилно високи премии, въпреки че са се излекували преди много години, дори десетилетия.

Комисията ще подкрепя държавите членки и в насърчаването на програми за преквалификация и повишаване на квалификацията с цел подпомагане на преживелите рак лица да се присъединят отново към пазара на труда, като е възможна финансова подкрепа от Европейския социален фонд плюс. През 2022 г. Комисията ще стартира ново проучване, свързано с

върщането на работа на преживели рак лица, в което ще се набележат националните политики за заетост и социална закрила и ще се установят пречките и оставащите предизвикателства.

Пропуските в достъпа до социална закрила могат да изложат благосъстоянието на хората на риск, да увеличат икономическата несигурност както за пациентите, така и за преживелите лица и да доведат до по-лоши здравни резултати. В предстоящата стратегическа рамка за здравословни и безопасни условия на труд Комисията ще проучи психосоциалните рискове и групите в неравностойно положение, включително преживелите рак лица. В допълнение планът за действие за прилагане на принципите на Европейския стълб на социалните права ще обхваща условията на труд, социалната закрила и приобщаването, насърчаването на здравето и грижите за всички работници, включително за тези, засегнати от рак. Освен това приетата наскоро Зелена книга относно застаряването на населението поставя началото на широк дебат по теми, сред които достъпът, качеството и финансовата достъпност на грижите и дългосрочното въздействие върху системите за социална закрила.

Ролята на лицата, полагащи неофициални грижи, по-специално членовете на семейството, е от съществено значение за оказването на подкрепа и осигуряването на грижи за болните от рак пациенти. Такива грижи често са свързани с жертви, включително трудности при съчетаването на професионалните дейности и дейностите по полагане на грижи, загуба на текущия доход поради намаляване на работното време и дългосрочно въздействие върху доходите им за старост. Това също така поддържа неравенствата между половете. Освен това отговорностите на лицата, полагащи грижи, могат да засегнат и тяхното физическо благосъстояние, и по-специално психическото им здраве. Поради това Комисията също така ще гарантира, че държавите членки са транспонирали напълно Директивата относно равновесието между професионалния и

личния живот на родителите и лицата, полагащи грижи, с която се въвежда отпуск за лицата, полагащи грижи, и възможността да се поиска гъвкаво работно време. Целта на предстоящата стратегия относно правата на хората с увреждания за периода 2021-2030 г. е да се насърчи създаването на подходящи условия на работното място за служители с увреждания. В това отношение ще бъде важна по-нататъшната подкрепа за адаптиране на моделите на трудова дейност за болни от рак пациенти и преживели лица, които се считат за хора с увреждания.

Чрез Европейския план за борба с рака ЕК ще проучи отблизо практики в областта на финансовите услуги (включително застраховки) от гледна точка на справедливостта по отношение на преживелите рак лица в дългосрочна ремисия. В краткосрочен план Комисията ще работи със съответните заинтересовани страни за осигуряване на достъп до финансови продукти за преживели рак лица.

- **Поставяне на рака в детска възраст в центъра на вниманието**

През 2020 г. в страните от ЕС са диагностицирани с рак над 15 500 деца и юноши, като смъртните случаи при младите пациенти са над 2000. В действителност ракът е основната причина за смърт поради заболяване при децата след навършване на една година. Съществуват обаче важни различия между рака в детска възраст и рака при възрастните по отношение на вида рак, степента, в която се разпространява, и начина, по който се лекува. Например до момента, в който пациентите бъдат диагностицирани, 80% от раковите заболявания при децата вече са се разпространили в други части на тялото, в сравнение с около 20% от раковите заболявания при възрастни.

До 30% от засегнатите от раково заболяване деца страдат от тежки дългосрочни последици. Тъй като броят на лицата, преживели рак в детска възраст, продължава да се увеличава, цялостните грижи, лечение и проследяване са от съществено значение, за да се помогне на младите пациенти да се възстановят добре и да се радват на оптимално качество на

живот, в Плана за борба с рака е предвидено създаване на „Мрежа на ЕС за преживели рак младежи“ (2021-2022 г.) и стартиране на инициативата „Ракови заболявания в детска възраст и ракови заболявания при юноши и младежи“ с цел подобряване на разбирането на раковите заболявания при децата (2022-2025 г.).

5.3. Национална програма за превенция на хроничните незаразни болести 2021-2025 г.

Програмата е приета с Решение № 552 от 28.07.2021 г. на Министерския съвет на Република България.

Целите в областта на превенцията на ХНБ до 2025 г. в *средносрочен план* са свързани със задържане на нивата за показателите (в сравнение с базовите данни от 2020 г.) за заболяемост, инвалидизация, смъртност, честота на разпространение на рисковите фактори.

В областта на Злокачествените новообразувания са набелязани следните цели:

- Намаляване на заболяемостта от злокачествени новообразувания.
- Увеличаване с 30% на случаите със злокачествени новообразувания, открити чрез преглед или скринингово изследване при локализациите, подлежащи на скрининг (рак на гърдата, рак на маточната шийка, рак на дебелото и правото черво).
- Намаляване с 30% на случаите с напреднало злокачествено новообразувание при локализациите, подлежащи на скрининг (рак на гърдата, рак на маточната шийка, рак на дебелото и правото черво).
- Стационариране на смъртността от злокачествени новообразувания.

5.4. Национален план за борба с рака на Република България

Република България, като държава-членка на ЕС, разработи проект за Национален план за борба с рака, основаващ се на заложените стратегически цели в Резолюцията на Европейския парламент (ЕП) от 16 февруари 2022 г. относно укрепването на Европа в борбата с рака - част от

Плана на Европейската комисия (ЕК) за борба с рака от 3 февруари 2021 г. С това страната ни ще допринесе за създаването на Европейски здравен съюз за по-добра подготовка на ЕС за здравни кризи и подобряване на здравните системи в Европа, като носи изцяло отговорността, свързана с предприемане на специфични и подходящи за страната здравни политики, мерки и действия на национално ниво.

По инициатива на Българското онкологично научно дружество (БОНД) бе създаден **Национален онкологичен алианс**, който включва 26 научни, съсловни, пациентски и други неправителствени организации. Неговата цел бе именно въвеждането на Европейския план за борба с рака и текущата работа по неговото адаптиране за страната ни, обобщена в Национален противораков план.

В Плана, приет на 4 януари 2023 г. с хоризонт до 2027 г., са заложени механизми, които засягат борбата с рака от превенцията му чрез здравно образование и насърчаване на здравословни навици у младите до изграждане на нужна инфраструктура за по-достъпно лечение и палиативни грижи в цялата страна.

Националният план за борба с рака си поставя следните цели:

Цел 1: Съвременен подход към рака: нови технологии, изследвания и иновации в полза на онкологичните грижи, ориентирани към пациента. Развитие на система, която предлага устойчиви и модерни грижи по отношение на онкологичните заболявания.

Цел 2: Спасяване на животи чрез осигуряване на устойчива превенция на раковите заболявания. Осигуряване на условия за подобряване на здравната осведоменост и култура и за прилагане на навременни превантивни мерки за елиминиране и намаляване на експозицията на вредни влияния, породени от подлежащи на изменение рискови фактори, които да ограничат заболяемостта сред населението и да доведат до по-висока здравна култура и поздравословен начин на живот.

Цел 3: Подобряване на процеса по ранно откриване на ракови заболявания Въвеждане на съвременни *скринингови програми за рак на дебелото черво, рак на гърдата, рак на маточната шийка, рак на простатата*, целящи да обхванат възможно най-голям процент от таргетната популация, въвличайки общопрактикуващите лекари в процеса и осигурявайки подходящ механизъм и скринингови методи в съответствие с европейските и световни стандарти. Проучване на доказателствата и създаване на скринингова програма за рак на белия дроб.

Цел 4: Осигуряване на високи стандарти по отношение на онкологичните грижи в сферата на диагностиката Осигуряване на възможности за съвременна диагностика за пациентите и равен достъп до диагностични методи, центрове и водещи специалисти.

Цел 5: Осигуряване на високи стандарти по отношение на онкологичните грижи в сферата на лечението Осигуряване на равен достъп на пациентите до съвременно лечение и успешно интегриране на мултидисциплинарния подход и системното онкологично лечение в клиничната практика в страната.

Цел 6: Подобряване на качеството на живот за онкологичните пациенти, оцелелите и тези, които полагат грижи за тях Подобряване качеството на живот и удовлетвореността от медицинските и немедицински грижи и реинтеграция чрез изграждане на ефективна мрежа от звена, специалисти и форми за пълноценна комуникация с пациентите и техните близки.

Цел 7: Поставяне на фокус върху специфични онкологични популации Осигуряване на съвременен подход в онкологичните грижи спрямо конкретни групи с фокус върху педиатрична онкология, редки тумори, злокачествени тумори на хематопоеичната система.

Основните подцели са свързани с:

➤ Насърчаване на здравословни хранителни навици и редовна физическа активност;

➤ Предотвратяване на рак чрез намаляване на вредния ефект, свързан с тютюнопушенето;

➤ Предотвратяване на рак чрез намаляване на вредния ефект от прекомерна консумацията на алкохол;

➤ Предотвратяване на рак и намаляване на риска от рак, причинен от инфекции;

➤ Предотвратяване на рак чрез намаляване на нивото на риска, причинен от рискови фактори, свързани с околната и работната среда.

В България през 2020 г. броят на новите случаи на рак е 36 451, а на смъртните случаи от онкологично заболяване - 19 460. Ракът на простатата, дебелото черво, белия дроб, млечната жлеза и маточната шийка, са сред петте най-често срещани видове рак в България. Причините за тези локализации са експозиция на вредни влияния, липса на висококачествени програми за първична превенция, ниска здравна осведоменост и култура, недостатъчни програми за ранно откриване, късно диагностициране, неравномерно разпределение на висококачествена онкологична помощ, липса на достатъчно съвременно оборудване, липса на ефективно прилаган мултидисциплинарен подход в онкологията, липса на интегрирани онкологични бази данни и контрол на качеството, недостатъчни инвестиции във всички аспекти на онкологията.

В тази връзка масовите програми за превенция и ранно откриване стават все по-рентабилни и спестяващи потенциални бъдещи разходи.

В плана е заложено да бъде създадена Национална мрежа за онкологичен контрол, която ще комбинира онкологичните центрове с високи постижения, за да се гарантира устойчиво предоставяне на услугите в цялата страна. Като част от Националната стратегия за електронно здравеопазване, следва да се доизгради национален раков регистър, в който

да се поддържа актуална информация от електронното здравно досие на пациентите, е записано още в документа.

Заложено е също актуален и пълен регистър да интегрира информация от пациентското електронно досие, като това ще помогне за определяне на пациента в съответна рискова група и провеждане на активности по превенция и ранен скрининг от личния лекар. Предвидено е също с помощта на личните лекари всички хора с фамилна анамнеза за онкологично заболяване или установен висок риск от наследствен рак и техните кръвни роднини да бъдат насочвани за генетично консултиране.

Заложено е и създаване на регистър за наследствените видове рак в България и на хората с висок наследствен риск и техните кръвни родственици като част от националния раков регистър. Предвижда се и осигуряване на финансиране на всички ефективни превантивни процедури и видове лечение при наличие на висок риск от наследствено онкологично заболяване, включително психологично консултиране и лечение.

Планът залага и дейности като осигуряване на ефективна психонкологична помощ и лечение и палиативни грижи. Според изследванията около 60% от всички болни със солидни тумори имат нужда от първоначална психологическа помощ, около 30% - от продължителна подкрепа и проследяване във връзка с възможността за развитие на тежки психологични разстройства като депресивни реакции, затруднено приспособяване към средата, посттравматичен стрес, когнитивни нарушения, психо-сексуални проблеми и други.

Планът предвижда създаването на стандарт за немедицинска грижа на пациентите с рак, в който ясно са разписани правилата за работа на психолози и социални работници, специалисти по диететика и хранене, специалисти по физикална медицина и рехабилитация в мултидисциплинарния екип за подкрепа на пациента. Заложено е и създаване на мрежа от навигатори, които да поемат немедицинската грижа

(навигация, лична асистенция, информиране и насочване) за пациентите с рак.

За изпълнение на заложените цели в Плана са предвидени дейности в различни направления, чрез които ще бъдат създадени условия за навременен достъп до съвременни методи за диагностика и лечение на онкологичните заболявания, които се основават на принципите за персонализирано здравеопазване и интегриран мултидисциплинарен подход. Според плана 40% от онкологичните заболявания могат да бъдат предотвратени чрез активна превенция.

Петте най-често срещани онкологични заболявания при мъжете и жените в България вече ще могат да бъдат профилактирани, диагностицирани и лекувани по европейски стандарти. ***Въвеждането на съвременни скринингови програми за рака на маточната шийка, на гърдата, на простатата, на дебелото черво и на белия дроб е най-ключовата част от Националния план за борба с рака.*** Той следва приоритетите от европейския антираков план, който през 2021 г. одобри 4 млрд. евро за спасяване на 30 млн. живота.

За профилактика, диагностика и лечение на онкологичните заболявания българската държава предвижда 601 млн. лв. Само за скринингови програми за 5-те вида рак и скрининг на туморни маркери са заложи общо 141 млн. лева, като средствата ще бъдат осигурени от европейско и национално съфинансиране.

ГЛАВА ВТОРА - ЦЕЛ И ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Цел

Целта на настоящото проучване е да се идентифицират и оценат рисковите фактори за възникване на хипофарингеален плоскоклетъчен карцином и да се предложат модели за ранна диагностика, лечение и скрининг.

2. Задачи за изпълнение на целта

За успешното изпълнение на поставената цел, са формулирани следните изследователски задачи:

➤ Проучване на литература по темата в света, Европа и у нас за целите на изследването и извеждане на традиционния модел за превенция и профилактика в международната и българската практика;

➤ Анализ на данните за пациенти с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином и възможностите за ранна диагностика, скринингови и прогностични фактори на преживяемост;

➤ Изготвяне на модел за профилактика, ранна диагностика и нов алгоритъм за лечение с цел по-продължителна преживяемост на пациентите и намаляване на заболяемостта;

➤ Разработване и реализиране на модел за скрининг чрез анкетно проучване за основните рискови фактори за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином;

➤ Извеждане на препоръки, относно превенцията на онкологичните болести, в частност хипофарингеален плоскоклетъчен карцином в България.

3. Изследователска рамка

3.1. Предмет на изследването

Предметът на изследването е динамиката на разпространени на хипофарингеален плоскоклетъчен карцином в резултат на проявлението на основните видове рискови фактори – индивидуални, поведенчески и свързаните с жизнената среда.

3.2. Обект на изследването

Обект на изследването са пациенти с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином. Основните въпроси, по които лицата са изследвани, са свързани клинични, диагностични и прогностични характеристики за преживяемост, както и с поведението им по отношение грижа за здравето - тютюнопушене, употреба на алкохол, хранене, фамилна обремененост и индивидуални характеристики.

Целевата група от респонденти е формулирана по предложен модел за скрининг за рак на хипофаринкса и осигурява представителна извадка по отношение рисковите фактори за възникване на заболяването и възможностите за профилактика и ранна диагностика.

Скринингът за изследване на рисковите фактори е извършен с индивидуална анкетна карта за изследване и с конкретни параметри за наблюдение в КОЦ Пловдив и КОЦ Бургас.

В изследването на рисковите фактори са включени общо 960 лица, от които 480 пациенти с доказана диагноза (Хипофарингеален плоскоклетъчен карцином) и 480 лица без диагноза (контролна група). Двете групи – пациенти и контроли са съпоставими по пол и възраст.

Проучването е направено за 10-годишен период - от 2010 до 2020 г. - във връзка с диагностиката и лечението и превенцията за рак на хипофаринкса с насоченост към справяне с предотвратимите рискове за това заболяване.

Всички изследвани са анкетираны по предложениия Модел за скрининг на хората с повишен риск за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином.

Анкетата (Приложение 1) съдържа 9 въпроса, свързани със злоупотреба на тютюн и алкохол, генетична предразположеност, професионални вредности, поражения с вируса на Епщайн-Бар, човешки

папилома вирус /HPV/, хронични заболявания на горните дихателни пътища и кулинарни предпочитания.

3.3. Работна хипотеза

Рисковете фактори за онкологичните заболявания имат специфични проявления сред изследваните за целите на дисертационния труд. Основната работна хипотеза е, че установените в международната практика рискови фактори влияят върху разпространението на тези болести, но в различна степен, като могат да бъдат идентифицирани статистически значими фактори, които имат водеща роля за определени пациенти (в случая с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином).

Традиционните модели за превенция се основават на кампании за повишаване информираността и здравната култура на населението, фокусирани върху всички или избрани рискови фактори.

Проявата на специфики по отношение различната степен на влияния на рисковите фактори, обект на управлението на риска, предполага идентифициране на специфичен модел за превенция. Въвеждането и установяването на стандартна методология за изследване на рисковите фактори в практиката на редица страни, предоставя възможност за допълнително оползотворяване на генерираните индивидуални данни с помощта на съвременните технологии.

Формулирането на алтернативен модел за превенция, ще позволи намаляването на риска от онкологично заболяване (в случая хипофарингеален плоскоклетъчен карцином) чрез информационни здравни кампании, прилагане на специфични скринингови програми за ранна диагностика, лечение и прогностични данни за преживяемост на заболелите.

4. Източници на информация

Изследването е базирано на всички източници на информация и данни по отношение на онкологичните заболявания, в частност - хипофарингеален плоскоклетъчен карцином. Източниците включват:

официални нормативни документи, специализирана професионална литература, официални статистически данни, както и целево събрани за нуждите на дисертационния труд първични данни - резултати от собствени проучвания.

5. Период и продължителност на проучването

Проучването на националната статистическа информация за динамиката на болестта обхваща периода 2000-2013 г. Собствените проучвания са реализирани в периода 2010-2020 г. в Комплексен онкологичен център (КОЦ) - Пловдив ЕООД и Комплексен онкологичен център (КОЦ) - Бургас ЕООД.

6. Изследователски методи

По време на изследователския процес използвахме следните методи за събиране на необходимата информация:

➤ *Системно-исторически анализ* - преглед на нормативната и научно-приложна документация и литература.

➤ *Документален метод (качествен анализ на съдържанието на документи)* - официални нормативни и научно-приложни документи, свързани с онкологичните болести; анализи на здравното състояние, материали по оценка на риска от онкологично заболяване.

➤ *Концептуален анализ* - за изясняване на терминологичните въпроси, свързани с рисковите фактори за онкологични болести.

➤ *Социологически/Анкетен метод* - провеждане на проучване на рискови фактори за ХПК чрез индивидуална анкетна карта за изследване и с конкретни параметри за наблюдение (Приложение 1).

➤ *Статистически метод*

✓ Дескриптивна статистика

• Количествените променливи са представени чрез обобщаващите статистически характеристики - средна аритметична (Mean), медиана (Median) и стандартно отклонение (SD);

- За обобщаване на резултатите при категорийните променливи са използвани - абсолютни честоти (n) – броят на единиците в отделно взета група и относителни честоти (%) – броят на единиците в отделно взета група отнесен към общия брой единици в извадката;

- ✓ Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) – използва се за проверка на формата на честотното разпределение. Най-често проверката е спрямо формата на нормалното разпределение.

- ✓ Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.

- ✓ Т-тест при две независими групи (Independent-Samples t-test) – при нормално разпределение на изследваната променлива в сравняваните групи.

- ✓ Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.

- ✓ Анализ на Каплан-Майер (Kaplan-Meier analysis) – за оценка на кумулативната преживяемост до настъпване на изследваното събитие.

- ✓ Бинарна логистична регресия (Binary Logistic Regression) – за количествена оценка на факторната зависимост на една бинарна променлива и различни факторни променливи (категорийни или количествени). Получената статистика – отношение на шансовете (Odds Ratio – OR) показва степента и посоката на въздействие на изследвания фактор върху бинарната зависима променлива.

Приетото прагово ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Статистическа значимост се приема, когато p стойността (p -value) е по-малка от α .

За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0

ГЛАВА ТРЕТА - РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Анализ на динамиката на заболяемост от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином в Р. България по области за периода 2000-2013 г.

Злокачествените тумори на хипофаринкса представляват интерес поради дискретната симптоматика на протичане и големите трудности, на които се натъква оториноларинголога при тяхното диагностициране. По честота те са на трето място от всички тумори на фаринкса. Най-често е засегната възрастта между 50–60 години. Заболеваемостта от рак на хипофаринкса е с коефициент от 0.4 до 0.6 на 100 000 жители. От всичките злокачествени тумори на ЛОР органите, тези на хипофаринкса са с честота 10.7% /5,6/. Като етиологични фактори за развитието на рак на хипофаринкса могат да се посочат вредните екзогенни привички като: тютюнопушене, професионални вредности, злоупотреба с алкохол и други (10, 13, 14).

Най-често този вид тумори са първични и хистологично произлизат от структурите (епителни и мезенхимни), които изграждат фаринкса, но са възможни и малигнени неоплазми, прораснали от съседни органи. От епителните тумори най-често се среща плоскоклетъчният карцином: диференциран и недиференциран, а в зависимост от степента на диференциация на: добре диференциран, умерено диференциран, слабо диференциран и недиференциран. Аденокарцинома в хипофаринкса се среща рядко. Освен тези епителни злокачествени тумори в хипофаринкса се наблюдават и единични случаи на Неходчкинов малигнен лимфом (тумори на лимфоидната тъкан).

При мъжете хипофарингеалният плоскоклетъчен карцином се среща 9 пъти по-често, спрямо при жените, в съотношение 9.4:1 .

Изследването за динамиката на заболяемост обхваща голяма група болни при собствено проучване. При проведеното епидемиологично

ретроспективно изследване, установяваме общо 957 случая на диагностицирани за първи път болни с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином в Република България и регистрирани по Области от Националния онкологичен регистър за периода 2000- 2013 г. Изследването е изчерпателно.

През изследвания период ежегодно в Република България са диагностицирани годишно около 70 случая.

Стандартизацията е направена по Световен стандарт Segi 1960. Използвана е Международната класификация на болестите, ревизия 10 от 2003 г. (МКБ ревизия 10 от 2003 г.).

Показателите за заболяемост и смъртност са изчислени на 100 000 души, както общата заболяемост и смъртност, така и заболяемостта по пол - мъже и жени - на заболяемост и смъртност.

Ретроспективно и проспективно са разгледани историите на заболяване на 102-ма болни с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином, от които 90 мъже (88.23%) и 12 жени (11.77%) на възраст между 45 и 70 години, регистрирани в КОЦ Пловдив.

Установяваме почти двойно нарастване на фактическата заболяемост в Република България по области от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином за изследвания период - от 0.72 случая на 100 000 население през 2000 г., на 1.20 случая на 100 000 население през 2013 г., което е видно на Таблица 2.

Таблица 2. *Заболеваемост от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином през периода 2000- 2013 г. в Република България*

Годи- на	Абсолютен брой новозаболели			Коефициент на 100 х. души население за фактическа заболеваемост			Коефициент на 100 х. души население за стандартна заболеваемост		
	мъже	жени	общо	мъже	жени	общо	мъже	жени	общо
2000	51	8	59	1.28	0.19	0.72	0.86	0.12	0.47
2001	56	6	62	1.45	0.15	0.72	1.06	0.08	0.55
2002	63	8	71	1.65	0.19	0.90	1.13	0.12	0.60

2003	64	3	67	1.68	0.07	0.85	1.08	0.06	0.53
2004	51	8	59	1.35	0.20	0.76	0.92	0.12	0.49
2005	64	10	74	1.70	0.25	0.96	1.11	0.17	0.61
2006	60	4	64	1.61	0.10	0.83	1.01	0.05	0.55
2007	56	10	66	1.51	0.25	0.86	0.95	0.14	0.52
2008	48	7	55	1.30	0.18	0.72	0.81	0.11	0.44
2009	68	7	75	1.85	0.18	0.99	1.19	0.11	0.61
2010	63	6	69	1.73	0.15	0.92	1.10	0.10	0.56
2011	58	8	66	1.62	0.21	0.90	1.05	0.12	0.57
2012	77	6	83	2.12	0.16	1.14	1.27	0.13	0.66
2013	79	8	87	2.24	0.21	1.20	1.28	0.11	0.66

Стандартизираната заболеваемост от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином в нараства от 0.47 случая на 100 000 население през 2000 г., на 0.66 случая на 100 000 население през 2013 г.

При мъжете фактическата заболеваемост от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином нараства от 1.28 случая на 100 000 население през 2000 г. на 2.24 случая на 100 000 население през 2013 г.

При жените не установяваме темп на нарастване на заболеваемостта от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином, която нараства от 0.19 случая на 100 000 население през 2000 г., на 0.21 случая на 100 000 население през 2013 г.

При мъжете стандартизираната заболеваемост от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином нараства от 0.86 случая на 100 000 мъже през 2000 г. , на 1.28 случая на 100 000 мъже през 2013 г., а при жените не установяваме темп на нарастване - 0.12 случая на 100 000 жени през 2000 г. и 0.11 случая на 100 000 жени през 2013 г. По-висок темп на нарастване при тях установяваме през 2005 г. и през 2007 г. - съответно 0.17 случая на 100 000 жени и 0.14 случая на 100 000 жени.

При мъжете по области в Република България, най-висока стандартизирана заболеваемост от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином установяваме в областите, както следва:

➤ **На първо място** най-висок коефициент на стандартизирана заболеваемост от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином от 3.8 случая на 100 000 мъже, установяваме в *област Добрич*;

➤ **На второ място** с висок коефициент на стандартизирана заболеваемост от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином от 3.7 случая на 100 000 мъже, установяваме в *област Силистра*;

➤ **На трето място** с висок коефициент на стандартизирана заболеваемост от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином от 3.1 случая на 100 000 мъже, установяваме в *област Хасково*;

➤ **На четвърто място** с висок коефициент на стандартизирана заболеваемост от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином от 3.0 случая на 100 000 население, установяваме в *област Габрово*.

При жените по области най-висока стандартизирана заболеваемост установяваме в областите, както следва:

➤ **На първо място** с най-висок коефициент на стандартизирана заболеваемост от 1.5 случая на 100 000 жени, установяваме в *област Смолян*;

➤ **На второ място** с висок коефициент на стандартизирана заболеваемост от 0.6 случая на 100 000 жени, установяваме в *област Враца*;

➤ **На трето място** с висок коефициент на стандартизирана заболеваемост от 0.3 случая на 100 000 жени, установяваме в *област Велико Търново*;

➤ **На четвърто място** с висок коефициент на стандартизирана заболеваемост от 0.2 случая на 100 000 жени, установяваме в *областите Плевен и Стара Загора*;

Най-често рак на хипофаринкса установяваме във възрастовите групи 50-54 години и 55-59 години. В млада възраст, до 29 години, рак на хипофаринкса установяваме в единични случаи през 2000 г., 2001 г., 2003 г., 2005 г. и 2007 г. (**Табл. 3**).

Таблица 3. Честота на фактичката заболяемост по възрастни групи за периода 2000-2013 г. в Република България

Година	Фактическа заболеваемост от рак на хипофаринкса по възрастни групи за периода 2000–2013 г. в Република България								Общо
	0 - 29 г.	30 - 39 г.	40 - 44 г.	45 - 49 г.	50 - 54 г.	55 - 59 г.	60 - 64 г.	65+	
2000	1	1	1	4	13	16	5	18	59
2001	2	2	4	11	11	10	11	11	62
2002	0	1	5	8	16	15	11	15	71
2003	1	0	1	6	11	10	15	23	67
2004	0	0	2	10	8	12	12	15	59
2005	1	1	3	8	14	16	12	19	74
2006	0	1	3	13	11	13	13	10	64
2007	1	2	1	2	13	14	13	20	66
2008	0	1	1	6	8	15	7	17	55
2009	0	0	4	7	11	20	9	24	75
2010	0	1	1	9	9	18	11	20	69
2011	0	2	4	8	14	12	10	16	66
2012	0	3	2	7	12	15	18	26	83
2013	0	0	1	9	11	12	16	38	87

По хистологичен тип установяваме следната структура на случаите с рак на хипофаринкса през периода 2000-2013 г.:

➤ **На първо място** - плоскоклетъчен карцином кератинизиращ без допълнителни уточнения (БДУ) кератинизиращ без допълнителни уточнения (БДУ) в 61.04% от случаите;

➤ **На второ място** - плоскоклетъчен карцином БДУ в 27.27% от случаите;

➤ **На трето място** - плоскоклетъчен карцином, едроклетъчен, некератинизиращ в 9.09% от случаите;

➤ **На четвърто място** - аденокарцином БДУ в 2.60% от случаите.

Органното съхраняване на фаринкса е също много важна част от лечението на хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином. Ето защо ние решихме да търсим посоката към благоприятно повлияване към 3 и 5-годишната преживяемост при лечението на пациентите с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином.

След 1990 г. е налице тенденция за лечение на хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином чрез радиотерапия без оперативно лечение.

Установяваме, че тенденцията на комбинираното лечение на хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином чрез оперативна интервенция и радиотерапия се запазва и остава сравнително непроменена.

Установяваме, че при една малка част от пациентите с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином, лечението е само оперативна интервенция.

Отчетохме епидемиологичните измерители за ефективността от лечението на рака на хипофаринкса като изследвахме фактическата и стандартизирана смъртност на тази локализация в Република България за периода 2000–2013 г. (Табл. 4).

Таблица 4. Фактическа и стандартизирана смъртност по пол (мъже и жени) от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином за периода 2000-2013 г. в Република България

Година	Брой случаи			Коефициент на фактическа смъртност на 100 000 мъже/жени			Коефициент на стандартизирана смъртност на 100 000 мъже/жени		
	мъже	жени	общо	мъже	жени	общо	мъже	жени	общо
2000	39	9	48	0.98	0.22	0.59	0.71	0.14	0.41
2001	51	6	57	1.32	0.15	0.72	0.90	0.07	0.47
2002	33	6	39	0.86	0.15	0.50	0.60	0.08	0.33
2003	52	9	61	1.34	0.22	0.78	0.89	0.11	0.48
2004	56	6	62	1.49	0.15	0.80	0.96	0.08	0.49
2005	35	13	48	0.93	0.33	0.62	0.59	0.14	0.36
2006	53	14	67	1.42	0.35	0.87	0.95	0.18	0.55
2007	44	14	58	1.19	0.35	0.77	0.75	0.22	0.46
2008	34	9	43	0.92	0.23	0.56	0.58	0.14	0.34
2009	40	10	50	1.09	0.26	0.66	0.72	0.13	0.41
2010	38	7	45	1.04	0.18	0.60	0.65	0.11	0.36
2011	47	10	57	1.31	0.27	0.78	0.77	0.15	0.44
2012	62	6	68	1.74	0.16	0.93	1.05	0.12	0.56
2013	48	3	51	1.36	0.08	0.70	0.75	0.04	0.37

При мъжете фактичката смъртност нараства от коефициент 0.98 случая на 100 000 мъже през 2000 г. до коефициент 1.36 случая на 100 000 мъже през 2013 г.

При жените установяваме намаляване на фактичката смъртност от коефициент 0.22 случая на 100 000 жени през 2000 г. до коефициент 0.08 случая на 100 000 жени през 2013 г., с темп на нарастване с коефициент 0.35 случая на 100 000 жени през 2006 г. и 2007 г. и коефициент от 0.33 случая на 100 000 жени през 2005 г.

При мъжете стандартизираната смъртност нараства от коефициент 0.71 случая на 100 000 мъже през 2000 г. на 0.75 случая на 100 000 мъже през 2013 г.

При жените стандартизираната смъртност намалява от коефициент 0.14 случая на 100 000 жени през 2000 г. до коефициент 0.04 случая на 100 000 жени през 2013 г. Установеният от нас моментен леталитет отчита добрия клиничен ефект от приложението на всеки нов комплексен подход, прилаган в здравните структури с онкологична дейност, свързан със заболяването рак на хипофаринкса.

Изследвахме и кумулативното време на преживяемост като пряк епидемиологичен измерител на ефективността от лечението и диспансерното проследяване на регистрираните 102 болни с рак на хипофаринкса в КОЦ Пловдив за периода 2000–2013 г. (Табл. 5).

Показателят кумулативно време на преживяемост е пряк епидемиологичен измерител за отчитане клиничния ефект от приложението на комплексния подход за лечение на рака на хипофаринкса в КОЦ Пловдив, сред населението на Пловдивска, Пазарджишка и Смолянска области с общ брой население 1 020 556 жители. То представлява вероятността даден пациент да преживее изследвания период от време до 5-години.

Общата преживяемост при наблюдаваните от нас 102 пациента в КОЦ Пловдив за изследвания период 2000-2013 г. се повиши, както следва:

- **1-годишната преживяемост** се повиши до 14.46% от наблюдаваните случаи;
- **Над 1-годишната преживяемост** се повиши до 7.22% от наблюдаваните случаи;
- **5-годишната преживяемост** достигна до 2.42% от наблюдаваните случаи.

Таблица 5. Кумулативна преживяемост на диагностицираните и регистрирани болни с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином в КОЦ Пловдив за периода 2000–2013 г.

Група	Коефициент на кумулативна преживяемост в процент						Медианна преживяемост	P
	3м.%	6м.%	9м.%	1г.%	над 1 г.%	5г.%		
Рак на хипофаринкса С 13.9	36.36	31.82	11.37	9.09	6.84	4.54	23.00	0.16
Рак на хипофаринкса С 13.2	35.89	20.52	15.38	20.52	7.69	0	25.0	0.16
Обща преживяемост	36.4	26.51	13.25	14.46	7.22	2.42	21.00	0.061

От нашето клинично–епидемиологично изследване през периода 2000–2013 г. на регистрираните и диспансеризирани болни в КОЦ Пловдив с рак на хипофаринкса, установяваме, **че достигат 1-годишна преживяемост едва 14.46% от случаите, а 5-годишна преживяемост достигат само 2.42% от случаите.**

➤ През периода 2000-2013 г. в Република България са диагностицирани общо 957 случая на новозаболели болни с рак на хипофаринкса или около 70 души годишно общо. Установяваме почти

двойно увеличение на заболяемостта, с коефициент от 0.72 случая на 100 000 население през 2000 г. и на 1.20 случая на 100 000 население през 2013 г. Коефициентът на стандартизираната заболяемост от 0.47 случая на 100 000 население през 2000 г., нараства на 0.66 случая на 100 000 население през 2013 г.

➤ При мъжете, спрямо жените, ракът на хипофаринкса се среща 9 пъти по-често /9.4:1/. Коефициентът на фактическата заболяемост при мъжете нараства от 1.28 случая на 100 000 мъже през 2000 г. на 2.24 случая на 100 000 мъже през 2013 г. Коефициентът на фактическата заболяемост при жените незначително нараства от 0.19 случая на 100 000 жени през 2000 г. на 0.21 случая на 100 000 жени през 2013 г.

➤ Заболяването от рак на хипофаринкса се установява най-често във възрастовата група от 55–64 години. Установяваме много рядко случаи на заболяване от рак на хипофаринкса до 45-годишна възраст, а случаите до 24-годишна възраст са единични.

➤ Коефициентът на фактическата смъртност нараства от 0.59 случая на 100 000 население през 2000 г. на 0.70 случая на 100 000 население през 2013 г. Коефициентът на фактическата смъртност при мъжете нараства от 0.98 случая на 100 000 мъже през 2000 г. на 1.36 случая на 100 000 мъже през 2013 г. При жените коефициентът на фактическата смъртност намалява от 0.22 случая на 100 000 жени през 2000 г. на 0.08 случая на 100 000 жени през 2013 г. Коефициентът на стандартизираната смъртност намалява общо от 0.41 случая на 100 000 население през 2000 г. на 0.37 случая на 100 000 население през 2013 г. Това се дължи на намалената стандартизирана смъртност при жените.

➤ Предлагаме проект за утвърждаване на алгоритъм за съвременен подход за ранна диагностика и комплексно лечение на рака на хипофаринкса в Република България.

2. Клинични, диагностични и прогностични характеристики за преживяемост с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином

Извършихме ретроспективен и проспективен анализ на 215 случая, лекуване в УНГ клиники и регистрирани в КОЦ Пловдив и КОЦ Бургас през периода 2010–2020 г.

От изследваните 215 случая с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином 206 са мъже (95.8%) и 9 са жени (4.2%).

Установихме най-честите анатомични локализации на хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином (Табл. 6).

Таблица 6. Анатомични локализации на хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином

№ по ред	Локализация	Показатели	
		брой	%
1.	Пириформен синус	116	77.3
2.	Задна фарингеална стена	36	16.5
3.	Задна крикоидна област	13	6.2
Общо		215	100

При 116 от случаите хипофарингеалният плоскоклетъчен карцином произхожда от пириформения синус (77.3% от случаите).

При 36 от случаите хипофарингеалният плоскоклетъчен карцином произхожда от задната фарингеална стена (16.5% от случаите).

При 13 от случаите хипофарингеалният плоскоклетъчен карцином произхожда от задната крикоидна област (6.2% от случаите).

Извършихме ретроспективен анализ и на проведеното лечение на хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином. На изследваната група от 215 случая оперативен вид на лечение е извършено, както следва (Табл. 7).

Таблица 7. Извършен оперативен вид лечение на изследвана група от 215 случая през периода 2010-2020 г.

№ по ред	Вид оперативно лечение	Показател	
		брой	%
1.	Частична хипофарингеална резекция	47	21.64
2.	Частична ларингектомия с частична хипофарингеална резекция	15	7.2
3.	Тотална ларингектомия с парциална хипофарингеална резекция	117	54.6
4.	Тотална ларингектомия с тотална хипофарингектомия и гастрофарингеална анастомоза	27	12.4
5.	Тотална ларингектомия с хопафарингеална резекция и ентеро- фарингеална анастомоза	9	4
Общо		215	100

От всичките наблюдавани от нас 215 пациента с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином на 47 от случаите е извършена оперативна частична хипофарингеална резекция (21.64% от случаите).

На 15 от пациентите с хипофарингеален карцином е извършена частична ларингектомия с частична хипофарингеална резекция (7.2% от случаите).

На 117 от пациентите с хипофарингеален карцином е извършена тотална ларингектомия с парциална хипофарингеална резекция (54.6% от случаите).

На 27 от пациентите с хипофарингеален карцином е извършена тотална ларингектомия с тотална хипофарингектомия и гастро-фарингеална анастомоза (12.4% от случаите).

На 9 от пациентите е извършена тотална ларингектомия с хипофарингеална резекция и ентеро-фарингеална анастомоза (4.2% от случаите).

2.1. Радиотерапия

На 135 от пациентите с хипофарингеален карцином е извършена **постоперативна радиотерапия** в клиника по лъчетерапия (62.8% от случаите).

2.2. Индекс на преживяемостта

С метода на Каплан-Майер, извършихме анализ на преживяемостта на изследваните от нас 215 болни с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином. Резултатите са, както следва (**Табл. 8**).

Таблица 8. Средна преживяемост според хирургическата интервенция при хипофарингеален плоскоклетъчен карцином

Група	Кумулативна преживяемост		Медианна преживяемост (в месеци)	p
	1-годишна (в процент)	3-годишна (в процент)		
Обща преживяемост с хирургическа интервенция	69	43	20.00 месеца	0.160
Радикални хирургически интервенции и химио-радиотерапия	76	56	24.00 месеца	<0.001

Като следващ етап от проучването бяха анализирани вероятните **фактори**, оказващи влияние върху **общата преживяемост** при болните с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином.

Проследяването на тази група болни от 215 случая с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином достигна **90.7%** от случаите.

Установяваме **едногодишната преживяемост** на случаите с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином с **хирургическа интервенция** да е **69%**, а **3-годишната преживяемост** да е **43%** от случаите. Медианната преживяемост на болните с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином е 20 месеца.

При втората група оперирани болни с радикални хирургически интервенции и химио-радиотерапия, установяваме 1-годишната преживяемост на случаите с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином с радикални хирургически интервенции и химио-радиотерапия да е 76%, а 3-годишната преживяемост да е 56% от случаите. Медианната преживяемост при болните с радикални хирургически интервенции и химио-радиотерапия за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином е 24 месеца.

2.3. Стадий на първичния тумор

Намерихме сигнификантна връзка $/p < 0,001$, коефициент на Крамер=0.311/ между наличието на метастази в шийни лимфни възли, локални рецидиви и далечни метастази при болните с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином.

Средната преживяемост на пациентите с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином, без шийни и регионални метастази, установихме че е 3-ри пъти по-голяма от тази на пациентите с метастази, а в абсолютен план това е над 3-години преживяемост за болните (Табл. 9):

Таблица 9. Средна преживяемост според наличието на шийни и регионални метастази при хипофарингеален плоскоклетъчен карцином

Метастази в шийни и регионални лимфни възли	Средна преживяемост в месеци	95% доверителен интервал
Без метастази	45.29 месеца	59.10–85.03
С метастази	19.20 месеца	15.61–18.30

Установяваме и основните причини за смърт при хипофарингеалните плоскоклетъчни карциноми (Табл. 10).

Таблица 10. Основни причини за смърт при хипофарингеален плоскоклетъчен карцином

№ по ред	Основни причини за смърт при хипофарингеален плоскоклетъчен карцином	Показатели	
		Брой	%
1.	Шийни лимфни метастази	47	21.9
2.	Локални рецидиви	81	37.5
3.	Далечни метастази	67	31.3

➤ В нашето клиничко-епидемиологично проучване установяваме, че: шийните метастази са причина за смърт при 47 от пациентите (21.9% от случаите); локалните рецидиви са причина за смърт при 81 от пациентите (37.5% от случаите); далечните метастази са причина за смърт при 67 от пациентите (31.3 % от случаите).

➤ Анализът сочи, че туморният размер и стадият на заболяването от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином влияят на прогнозата, относно преживяемостта при пациентите.

➤ Установяваме, че хипофарингеалният плоскоклетъчен карцином се открива с ранна изразена тенденция за рецидивирание и бързо метастазиране след оперативна интервенция на пациентите с този вид карцином.

➤ Установяваме, че правилното и внимателно подбраната хирургическа интервенция, задължително с шийна дисекция на лимфните възли, заедно с адювантна постоперативна химио-радиотерапия, е основната успешна стратегия за лечебен подход при пациентите с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином.

➤ Установяваме, че хипофарингеалните плоскоклетъчни карциноми на задната фарингеална стена имат тенденцията за по-голяма честота на метастазиране и рецидивирание, спрямо хипофарингеалните плоскоклетъчни карциноми на другите две локализации - пириформения синус и задната крикоидна област.

3. Спасителни мерки за увеличаване преживяемостта при рецидивиращ хипофарингеален плоскоклетъчен карцином след хирургична и химио–радиотерапия

Независимо от напредъка в оперативните подходи при лечението на хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином и на резултатната при него радио-химиотерапия, този вид карциноми имат една от най-лошите прогнози сред малигнените тумори на главата и шията.

Много е важно, както лечението на първоначалното заболяване от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином, така и повлияването на рецидивите, което допринася за подобряване на прилаганите лечебни програми и на цялостната приживяемост на пациентите.

Ние си поставихме за цел в това проучване да оценим ефективността от спасителните действия в лечебните програми при рецидиви, след приложено начално лечение на хипофарингеален плоскоклетъчен карцином.

В проучването **обхванахме 49 пациента**, лекувани за рецидивиращи хипофарингеални плоскоклетъчни карциноми в КОЦ Пловдив за периода 2010–2020 г. **Средното време за констатиране на рецидив от началото на лечението** за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином е 10.3 месеца (в интервал от 2.1 месеца до 61.1 месеца). Общият обем на рецидивно-спасителните дейности бе в 45% сред наблюдаваната група (**Табл. 11**).

Таблица 11. *Рецидивиращ плоскоклетъчен карцином, след приложено първоначално хирургическа и химио-радиотерапия при 49 пациента, лекувани за рецидивиращи хипофарингеални плоскоклетъчни карциноми*

№ по ред	Ефективност и резултати от спасителните действия при рецидиви, след проведено първоначално хирургическа и химио-радиотерапия	Показатели	
		Брой месеци	%
1.	Средно време за откриване на рецидиви от началото на лечението	10.3 месеца	-
2.	По вид рецидиви на случаите с рецидивиращи		

хипофарингеални плоскоклетъчни карциноми:		
• Локални рецидиви	42 случая	85
• Локорегионални рецидиви	49 случая	100
• Регионални рецидиви	11 случая	23
• Далечни рецидиви	9 случая	19

Установихме значителна кумулативна преживяемост без активност на тумора сред групата с проведена допълнително оперативна и химио-радиотерапия и липса на 3-годишна преживяемост при случаите с проведена допълнително само химио-радиотерапия (**Табл. 12**).

Таблица 12. Кумулативна преживяемост при болните с рецидивиращ ХПК и с проведено допълнително оперативна и химио-радиотерапия, и на случаите с проведена допълнително само химио-радиотерапия

№ по ред	Кумулативна преживяемост	Показатели		95% доверителен интервал
		Брой	%	
1.	Средна преживяемост при пациенти с проведена оперативна и химио-радиотерапия: • 1- годишна преживяемост • 3-годишна преживяемост	47 38	96 79	16.61– 28.30
2.	Средна преживяемост при пациенти с проведена само химио-радиотерапия: • 3-годишна преживяемост	0	0	0

➤ Установяваме, че спасителните мерки при рецидивиращи хипофарингеални плоскоклетъчни карциноми, след приложено първоначално хирургична и химио-радиотерапия, водят до увеличаване на 1-годишната и 3-годишната преживяемост, след проведена допълнително хирургична и химио-радиотерапия, съответно 96% от случаите за 1-годишна преживяемост и 79% от случаите за 3-годишна преживяемост.

➤ Не намерихме 3-годишна преживяемост при пациентите с рецидивиращ хипофарингеален плоскоклетъчен карцином и проведена допълнително само химио-радиотерапия, след първоначалното им лечение.

4. Предложение за модел относно ранна и своевременна диагностика на хипофарингеален плоскоклетъчен карцином и лечебни алгоритми

➤ Диагностични алгоритми

1. Анамнеза;
2. Изследване на глава и шия чрез палпация;
3. Изследване на устната кухина и фаринкс, чрез уреди с огледални образи;
4. Извършване на хипофарингоскопия с флексибилен фиброоптичен ларингоскоп;
5. Образни методи:
 - Компютърна томография /КТ/;
 - Ядрено – магнитен резонанс /ЯМР/;
 - Позитронно емисионна томография /PET–SCAN/;
 - Изотопна диагностика;
 - Биопсия на туморната формация и хистологично изследване.

➤ Лечебни алгоритми

I. Основна лечебна стратегия при хипофарингеален плоскоклетъчен карцином:

- Правилно и внимателно подбрана хирургична интервенция;
- Шийна дисекция;
- Адювантна постоперативна радиотерапия или химио–радиотерапия.

II. В ранен клиничен стадий (I-ви и II-ри) на хипофарингеален плоскоклетъчен карцином, които са изключителна рядкост, водещ метод на лечение е радиотерапията:

- Дефинитивна радиотерапия при I-ви и II-ри клиничен стадий на хипофарингеален плоскоклетъчен карцином и постигане на увеличена преживяемост;

- В III-ти клиничен стадий на хипофарингеален плоскоклетъчен карцином: хирургично лечение и постоперативна радиотерапия и постигане на увеличена преживяемост.

III. В напредналите клинични стадии (IV-a и IV-b) водещ метод е хирургичното лечение, с последващо радиолечение или химио– радиотерапия и постигане увеличаване на преживяемостта.

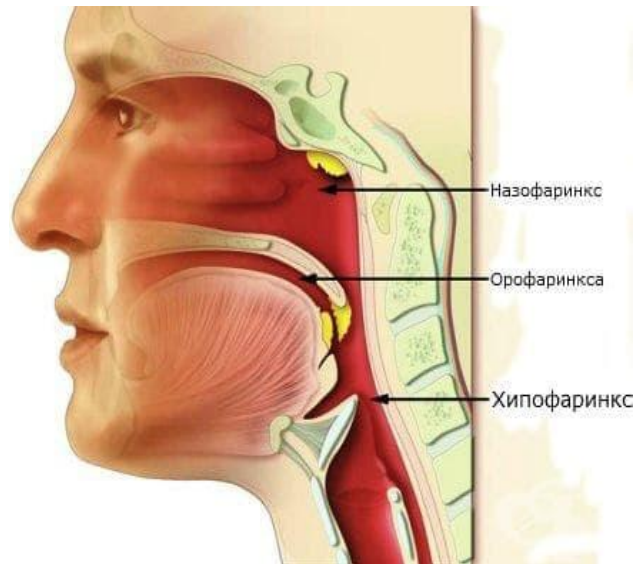
IV. В синхрон със спецификата на хирургичното лечение, активното прилагане на интензитет–модулирана радиотерапия се явява ключ към подобряване на резултатите от цялостното лечение на хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином и постигане увеличаване на преживяемостта.

V. Нео–адювантната химиотерапия с: двата препарата Platinum и Taxane или с трите препарата: Platinum, Taxane и 5-Fluorouracil (5.FU), може да бъде полезна процедура за приложение при пациенти с авансиран хипофарингеален плоско-клетъчен карцином за постигане на операбилност при тези болни и възможност за увеличаване на преживяемостта.

5. Скринингът за ранна диагностика на хипофарингеален плоскоклетъчен карцином - част от профилактиката

Скринингът се използва за ранна диагностика на онкологично заболяване, преди появата на първите симптоми. В световен мащаб учените са разработили и продължават да разработват множество тестове, които могат да бъдат използвани за скрининг на определен вид рак. *За съжаление, към настоящия момент няма разработен и предложен скрининг за рак на хипофаринкса.*

Все още в национален мащаб ракът на хипофаринкса се открива в напреднал клиничен стадии (III-ти и IV-ти) и много рядко се открива в ранен клиничен стадий (I-ви и II-ри). Ракът на хипофаринкса много бързо метастазира след хирургическа интервенция и има лоша прогноза и ниска преживяемост (Фиг. 2).



Фиг 2. Фаринкс – анатомично-топографска характеристика

Скрининговият тест, предлаган от нас, е изследване, позволяващо да се идентифицират лицата, които са изложени на риск за рак на хипофаринкса и са по-склонни да страдат от това заболяване.

Целта на предлагания от нас скрининг за ранна диагностика на рака на хипофаринкса е за постигане на следните резултати:

1. Да се намали броят на хората, които да развият рак на хипофаринкса.
2. Да се намали броят на хората, които умират от това заболяване.
3. Да се намерят хората в риск, които имат нужда от скрининг по-често, спрямо хората с нисък риск.

Бъдещите наши стратегии за превенция и скрининг са насочени към ранна диагностика на рака на хипофаринкса, с цел намаляване на заболеваемостта и смъртността от това заболяване.

Повишаването на осведомеността на населението за ролята на скрининга, ранното откриване, достъпът до лечение и клиничните изпитания, заемат съществено значение в стратегията ни за подобряване на резултатите за ранна диагностика на рака на хипофаринкса.

Водещият принцип в нашата стратегия за превенция и скрининг за рак на хипофаринкса е насочен ***към справяне с предотвратимите рискове за това заболяване.***

Тютюнопушенето е най-сериозният, но предотвратим риск от рак на хипофаринкса. Спирането на тютюнопушенето остава най-важната превенция за намаляване на риска от рак на хипофаринкса.

Предотвратими рискове за рака на хипофаринкса са и ежедневната употреба на големи количества алкохол и редовната консумация на пушени храни.

Разбирането ни за здравословен начин на живот означава възпитанието на подрастващите и населението към осмислени привички:

- Употреба на качествени храни;
- Отказ от тютюнопушенето;
- Отказ от употребата на алкохол;
- Активен спорт за всяка възрастова група от населението.

За постигането на здравословен начин на живот, считаме за необходимо да се насочим към Европейските институции, от които да изискаме психологическа подкрепа за населението в Република България като член на Европейския съюз, изразяваща се в изработване на общи програми:

- за отказ от тютюнопушенето и употребата на алкохол;
- за допълване с методи за редуциране на вредата;
- за разработване на ефективни стратегии за превенция на най-младото и подрастващо население от рак на хипофаринкса в Европейския съюз.

Скринингът за ранна диагноза на рака на хипофаринкса е атрактивна стратегия за увеличаване на процента на преживяемост от това заболяване.

6. Модели на карта за скринингов преглед и ранна диагностика за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином

Картата на пациента от скрининговия преглед за хипофарингеален карцином се попълва от лекаря при снемане на анамнезата, скрининговия УНГ преглед, прегледа на медицинската документация и при необходимост - преглед от онколог, с оглед преценка на включващи и изключващи критерии.

В картата на пациента се отбелязват: № на пациента, дата на скрининговия преглед, инициали на пациента и рождената му дата.

6.1. Модел за анкетна карта за хората с повишен риск за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином

1. Продължително тютюнопушене - активно и пасивно.
2. Консумация ежедневно на големи количества на алкохол.
3. Генетично предразположение. Наличие на злокачествено заболяване с тази локализация във фамилната анамнеза.
4. Професионални вредности - тежки метали, производство на химически бои, въглищен прах и азбест.
5. Специфично поражение с вируса Епщайн-Бар.
6. Човешки папилома вирус /HPV/.
7. Хронични заболявания на горните дихателни пътища
8. Наличие на нелекувани зъби в устната кухина.
9. Кулинарни предпочитания под формата на определени храни.

➤ Симптоми

1. Подути лимфни възли в областта на шията (първи признак на проблема за рак на хипофаринкса при над 50% от всички диагностицирани случаи).
2. Възпалено гърло, локализирано само на едно място, което продължава и след проведено лечение.
3. Болка, която преминава от гърлото към ушите.

6.2. Модел за ранна диагностика за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином

1. Анамнеза за заболяването с локален УНГ статус с биопсия.
2. Фарингоскопия и/или бронхоскопия.
3. Рентгенография на белите дробове.
4. Компютър-томографско изследване, ЯМР на първичния тумор.
5. При наличие на увеличени лимфни възли в областта на шията, се извършва КТ/ЯМР на горния медиастинум.
6. Ехография на коремни органи.
7. Зъбен статус (саниране и лечение).
8. Костно-мозъчна пункция за стадиране на лимфомите и при плоскоклетъчните карциноми G² и G³.
9. Лабораторни изследвания (ПКК, СУЕ, Тромбоцити, АЛАТ, АСАТ, Креатинин, АФ, Общ билирубин, Кръвна захар, Фибриноген, Бета 2 микроглобулин, Изследване на урина).

7. Рискове при провеждане на скрининг за рак на хипофаринкса

Скринингът за ранна диагностика за рак на хипофаринкса помага на лекарите да открият заболяването в по-ранен етап.

Ранната диагностика води до по-големи шансове за излекуване на болелите от рак на хипофаринкса и повишаване на тяхната преживяемост.

Като всяко изследване, и скрининговите също, носят своите рискове. Това са:

• Фалшиво положителните резултати

Понякога скрининговото изследване може да покаже наличие на туморна формация, но след назначаване на допълнителни тестове, се установява, че туморът не е злокачествен.

- **Свърхдиагностика**

Могат да бъдат назначавани допълнителни изследвания, които не са необходими. Те се назначават при фалшиво положителни резултати. Тези процедури могат да бъдат неприятни за пациента, да доведат до допълнителни разходи и да причинят ненужен стрес у него.

- **Фалшиво неверни резултати**

Понякога скрининговите изследвания могат да установят, че човек няма рак на хипофаринкса. В резултат на това, болният няма да получи лечението, от което се нуждае. Това поведение на мнимо благополучие води до по-късна диагностика на рака на хипофаринкса и намалена преживяемост при тези болни.

8. Проучване на рисковите фактори за рак на хипофаринкса

Проучването е направено за 10-годишен период (2010-2020 г.) във връзка с диагностиката, лечението и превенцията за рак на хипофаринкса с насоченост към справяне с предотвратимите рискове за това заболяване. Изследваните са анкетирани по предложения от нас Модел за скрининг на хората с повишен риск за ХПК.

Анкетната карта (*Приложение 1*) съдържа 9 въпроса, свързани с: продължително тютюнопушене - активно и пасивно; консумация ежедневно на големи количества алкохол; генетично предразположение (наличие на злокачествено заболяване с тази локализация във фамилната анамнеза); професионални вредности; специфично поражение с вируса Епщайн-Бар; човешки папилома вирус /HPV/; хронични възпалителни заболявания на горните дихателни пътища; наличие на нелекувани зъби в устната кухина и кулинарни предпочитания под формата на определени храни.

В изследването участват 960 лица - 480 пациенти с доказана диагноза и 480 условно здрави лица, избрани на случаен принцип (контролна група).

Разпределението на изследваните лица, в зависимост от пола, е относително еднакво в двете изследвани групи - пациенти и контроли ($p=0.515$).

Резултатите са представени на Таблица № 13.

Таблица № 13. *Разпределение на изследваните лица в зависимост от пола в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста*

Пол		Контроли	Пациенти	Общо	p
Жени	N	50	44	94	0,515
	%	10.4%	9.2%	9.8%	
Мъже	N	430	436	866	
	%	89.6%	90.8%	90.2%	
Общо	N	480	480	960	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

В тестовата група и в контролната група на изследваните преобладават мъжете (около 90%), което потвърждава, че мъжете са в пъти по-засегнати от заболяването в сравнение с жените (около 10%).

Изследваните лица - контроли и пациенти - са разпределени в 6 възрастови групи. Разпределението по възрастови групи е представено на Таблица № 14.

Таблица № 14. *Разпределение на изследваните лица в зависимост от възрастта в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста*

Възrastова група		Контроли	Пациенти	Общо	p
25-34 г.	N	2	2	4	1,000
	%	0.4%	0.4%	0.4%	
35-44 г.	N	10	10	20	
	%	2.1%	2.1%	2.1%	
45-54 г.	N	60	60	120	
	%	12.5%	12.5%	12.5%	
55-64 г.	N	350	350	700	
	%	72.9%	72.9%	72.9%	
65-74 г.	N	50	50	100	
	%	10.4%	10.4%	10.4%	
75 г. +	N	8	8	16	
	%	1.7%	1.7%	1.7%	
Общо	N	480	480	960	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

От представената таблица е видно, че най-голяма е групата на пациентите с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином във възрастова група 55-64 г.

8.1. Резултати от анализа на връзката между предполагаемите рискови фактори и изследваното заболяване (Хипофарингеален плоскоклетъчен карцином)

Връзката между предполагаемите рискови фактори и заболяването е изследвана с Хи-квадрат тест.

- *Продължително тютюнопушене*

Анализът от изследване на връзката между заболяването и тютюнопушенето показва, че е налице статистически значима връзка ($p < 0.001$). Резултатите са представени на Таблица № 15.

Таблица № 15. *Разпределение на изследваните лица в зависимост от тютюнопушенето в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста*

Продължително тютюнопушене		Контроли	Пациенти	Общо	p
Не	N	240	10	250	<0,001
	%	50.0%	2.1%	26.0%	
Активен пушач	N	168	408	576	
	%	35.0%	85.0%	60.0%	
Пасивен пушач	N	72	62	134	
	%	15.0%	12.9%	14.0%	
Общо	N	480	480	960	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

В групата на контролите 50% от изследваните са непушачи, а при пациентите този процент е 2.1% (Фигура № 3). Над 80% от пациентите са активни пушачи, докато в групата на контролите този дял е значимо по-нисък - 35.0%.



Фиг.№ 3. Относителен дял на изследваните лица в зависимост от тютюнопушенето в двете групи - пациенти и контроли

- *Консумация ежедневно на големи количества на алкохол*

Ежедневната консумация на големи количества алкохол се наблюдава много по-често при пациентите (85.0%) в сравнение с контролите (10.0%). Тази разлика е статистически значима ($p < 0.001$). Резултатите от анализа са представени на Таблица № 16 и Фигура № 4.

Таблица № 16. Разпределение на изследваните лица в зависимост от употребата на алкохол в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста

Консумация ежедневно на големи количества на алкохол		Контроли	Пациенти	Общо	p
		N	N	N	
Да	N	48	408	456	<0,001
	%	10.0%	85.0%	47.5%	
Не	N	432	72	504	
	%	90.0%	15.0%	52.5%	
Общо	N	480	480	960	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	



Фиг. № 4. Относителен дял на изследваните лица в зависимост от употребата на алкохол в двете групи - пациенти и контроли

- *Генетично предразположение. Наличие на злокачествено заболяване с тази локализация във фамилната анамнеза*

Установява се статистически значима връзка между изследваното заболяване и наличието на злокачествено заболяване с тази локализация във фамилната анамнеза ($p < 0.001$) (Таблица № 17).

Таблица № 17. Разпределение на изследваните лица в зависимост от фамилната обремененост в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста

Генетично предразположение. Наличие на злокачествено заболяване с тази локализация във фамилната анамнеза		Контроли	Пациенти	Общо	p
Да	N	58	336	394	<0,001
	%	12.1%	70.0%	41.0%	
Не	N	422	144	566	
	%	87.9%	30.0%	59.0%	
Общо	N	480	480	960	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

При пациентите с наличие на фамилна обремененост са 70.0% от изследваните, а при контролите този процент е много по-нисък (12.1%) (Фигура № 5).



Фиг. № 5. Относителен дял на изследваните лица в зависимост от фамилната обремененост двете групи - пациенти и контроли

• *Професионални вредности*

Изследвана е връзката между заболяването и наличието на професионални вредности. Резултатите показват, че е налице статистически значима връзка ($p < 0.001$) (Таблица № 18).

Таблица № 18. Разпределение на изследваните лица в зависимост от професионалните вредности в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста

Професионални вредности		Контроли	Пациенти	Общо	р
Не	N	375	86	461	<0,001
	%	78.1%	17.9%	48.0%	
Тежки метали	N	24	110	134	
	%	5.0%	22.9%	14.0%	
Производство на химически бои	N	19	43	62	
	%	4.0%	9.0%	6.5%	
Въглищен прах	N	14	38	52	
	%	2.9%	7.9%	5.4%	
Азбест	N	10	86	96	
	%	2.1%	17.9%	10.0%	
Асфалтополагане	N	14	72	86	
	%	2.9%	15.0%	9.0%	
Стъкларско производство	N	24	45	69	
	%	5.0%	9.4%	7.2%	
Общо	N	480	480	960	
	%	100,.%	100.0%	100.0%	

В групата на пациентите наличие на тежки метали се отчита при 22.9%, а при контролите този дял е значимо по-нисък – 5.0%. Значими разлики в относителните дялове между пациенти и контроли се наблюдават и при останалите професионални вредности. Резултатите са представени на Фигура № 6.



Фиг. № 6. Относителен дял на изследваните лица в зависимост от професионалните вредности в двете групи - пациенти и контроли

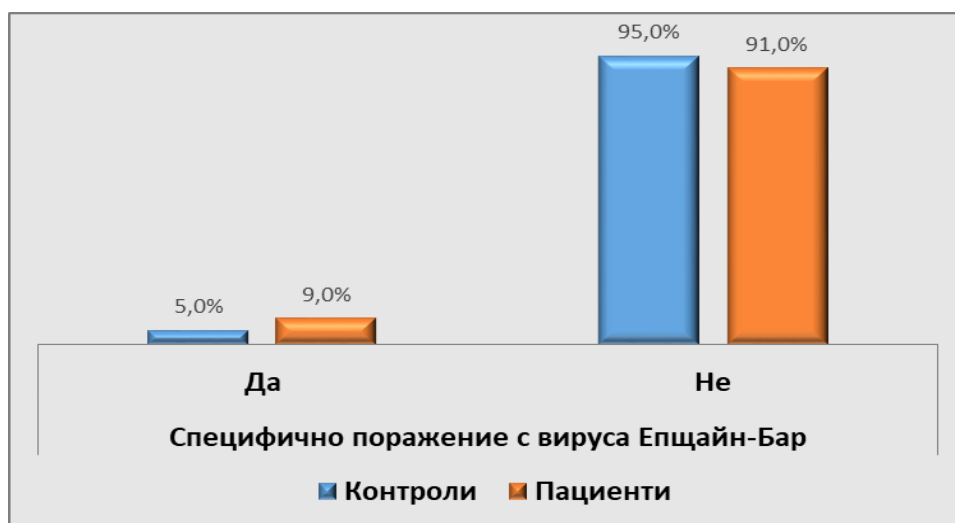
- *Специфично поражение с вируса Епщайн-Бар*

Статистически значима връзка е установена и със специфичното поражение с вируса Епщайн-Бар ($p=0.016$). Резултатите са представени на Таблица № 19.

Таблица № 19. Разпределение на изследваните лица в зависимост от специфичното поражение с вируса Епщайн-Бар в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста

Специфично поражение с вируса Епщайн-Бар		Контроли	Пациенти	Общо	р
Да	N	24	43	67	0,016
	%	5.0%	9.0%	7.0%	
Не	N	456	437	893	
	%	95.0%	91.0%	93.0%	
Общо	N	480	480	960	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

При 9.0% от пациентите е налице специфично поражение с вируса Епщайн-Бар, а при контролите този дял е по-нисък – 5.0% (Фигура № 7).



Фиг. № 7. Относителен дял на изследваните лица в зависимост от специфичното поражение с вируса Епщайн-Бар в двете групи - пациенти и контроли

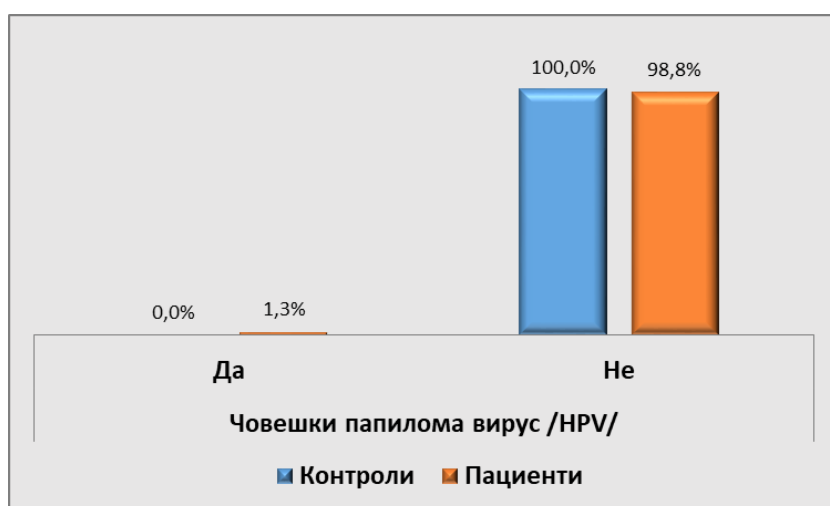
- Човешки папилома вирус /HPV/.

Изследвана е връзката между заболяването и наличието на човешки папилома вирус. Резултатите показват, че тази връзка е статистически значима ($p=0.031$) (Таблица № 20).

Таблица № 20. Разпределение на изследваните лица в зависимост от наличието на Човешки папилома вирус в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста

Човешки папилома вирус /HPV/		Контроли	Пациенти	Общо	p
Да	N	0	6	6	0,031
	%	0,0%	1,3%	0,6%	
Не	N	480	474	954	
	%	100,0%	98,8%	99,4%	
Общо	N	480	480	960	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

В контролната група няма лица с наличие на човешки папилома вирус, а при пациентите този дял е 1,3% (Фигура № 8).



Фиг. № 8. Относителен дял на изследваните лица в зависимост от специфичното поражение с вируса Епщайн-Бар в двете групи - пациенти и контроли

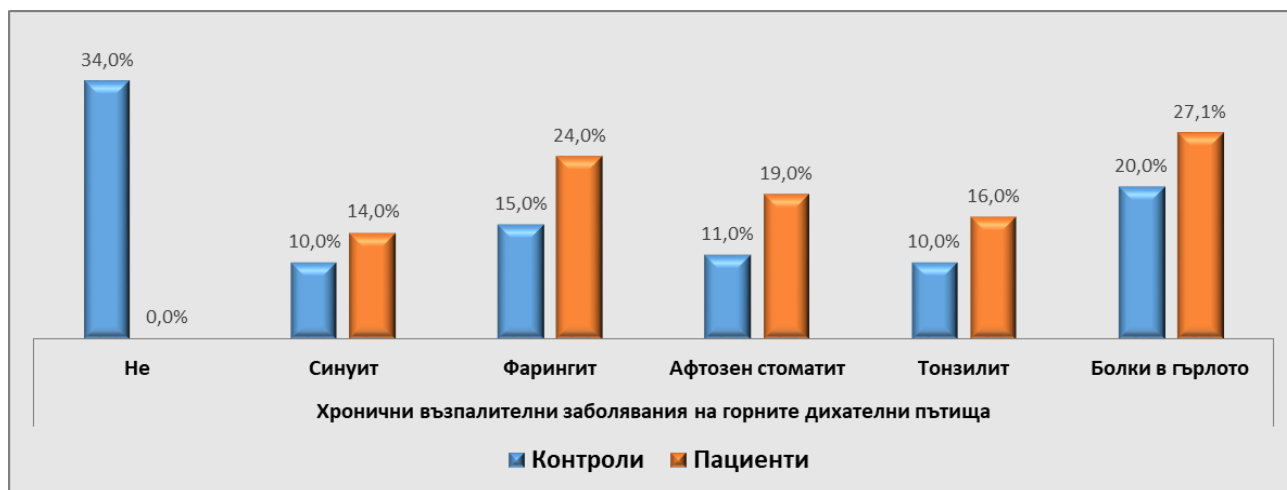
- *Хронични възпалителни заболявания на горните дихателни пътища*

Анализът показва, че е налице статистически значима връзка между изследваното заболяване (Хипофарингеален плоскоклетъчен карцином) и наличието на хронични възпалителни заболявания на горните дихателни пътища ($p < 0.001$) (Таблица № 21).

Таблица № 21. *Разпределение на изследваните лица в зависимост от наличието на хронични възпалителни заболявания на горните дихателни пътища в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста*

Хронични възпалителни заболявания на горните дихателни пътища		Контроли	Пациенти	Общо	p
Не	N	163	0	163	<0,001
	%	34.0%	0.0%	17.0%	
Синуит	N	48	67	115	
	%	10.0%	14.0%	12.0%	
Фарингит	N	72	115	187	
	%	15.0%	24.0%	19.5%	
Афтозен стоматит	N	53	91	144	
	%	11.0%	19.0%	15.0%	
Тонзилит	N	48	77	125	
	%	10.0%	16.0%	13.0%	
Болки в гърлото	N	96	130	226	
	%	20.0%	27.1%	23.5%	
Общо	N	480	480	960	
	%	100.0%	100,0%	100.0%	

При всички пациенти е установено някакво хронично възпалително заболяване на горните дихателни пътища, а при контролите около 1/3 от изследваните са без подобно заболяване (Фигура № 9). Най-често срещаното заболяване е болки в гърлото, като 27.1% от пациентите са с това заболяване, а при контролите този дял е 20.0%. На второ място е фарингита, 24.0% от пациентите имат фарингит, а при контролите – 15.0%. На следващо място е афтозен стоматит – 19.0% при пациентите и 11.0% при контролите.



Фиг.№ 9. Относителен дял на изследваните лица в зависимост от наличието на хронични възпалителни заболявания на горните дихателни пътища в двете групи - пациенти и контроли

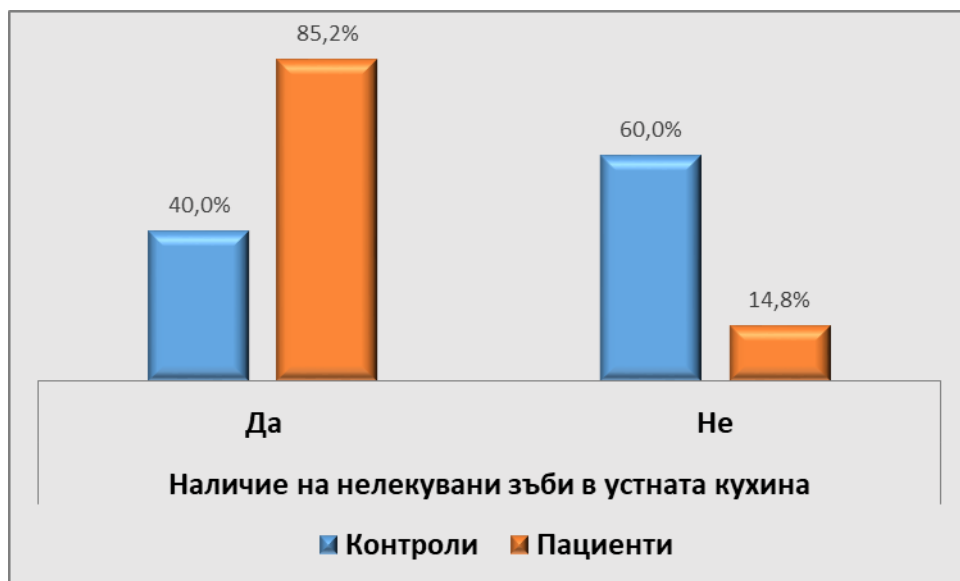
- *Наличие на нелекувани зъби в устната кухина*

На Таблица № 22 са представени резултатите от анализа на връзката между наличието на нелекувани зъби и изследваното заболяване. Резултатите показват, че връзката е статистически значима ($p < 0.001$).

Таблица № 22. Разпределение на изследваните лица в зависимост от наличието на нелекувани зъби в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста

Наличие на нелекувани зъби в устната кухина		Контроли	Пациенти	Общо	p
Да	N	192	409	601	<0,001
	%	40.0%	85.2%	62.6%	
Не	N	288	71	359	
	%	60.0%	14.8%	37.4%	
Общо	N	480	480	960	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

При 85.2% от пациентите са установени нелекувани зъби в устната кухина, а при контролите този дял е значимо по-нисък – 40.0% (Фигура № 10).



Фиг. № 10. Относителен дял на изследваните лица в зависимост от наличието на нелекувани зъби в двете групи - пациенти и контроли

- *Кулинарни предпочитания под формата на определени храни*

Статистически значима връзка на хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином се установява и със консумацията на определени храни (горещи, пикантни, пушени храни) ($p < 0.001$). Резултатите са представени на Таблица № 23 и Фигура № 11.

Таблица № 23. Разпределение на изследваните лица в зависимост от кулинарните предпочитания под формата на определени храни в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста

Кулинарни предпочитания под формата на определени храни		Контроли	Пациенти	Общо	p
Горещи храни	N	58	130	188	<0,001
	%	12.1%	27.1%	19.6%	
Пикантни храни	N	72	101	173	
	%	15.0%	21.0%	18.0%	
Пушени храни	N	48	168	216	
	%	10.0%	35.0%	22.5%	
Не определят	N	302	81	383	
	%	62.9%	16.9%	39.9%	
Общо	N	480	480	960	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

С най-висок относителен дял при пациентите са консумиращите пушени храни – 35.0%, при контролите този дял е значимо по-нисък – 10.0%. На второ място са горещите храни, при пациентите – 27.1%, при контролите – 12.1% (Фигура № 11).



Фиг.№ 11. Относителен дял на изследваните лица в зависимост от кулинарните предпочитания под формата на определени храни в двете групи - пациенти и контроли

8.2. Количествена оценка на рисковите фактори, включени в анкетното проучване

Анализът е извършен с еднофакторна бинарна логистична регресия.

Резултатите показват, че тютюнопушенето е рисковият фактор с най-голяма тежест в сравнение с останалите изследвани и установени рискови фактори (Таблица № 24).

Таблица № 24. Резултати от бинарната логистична регресия

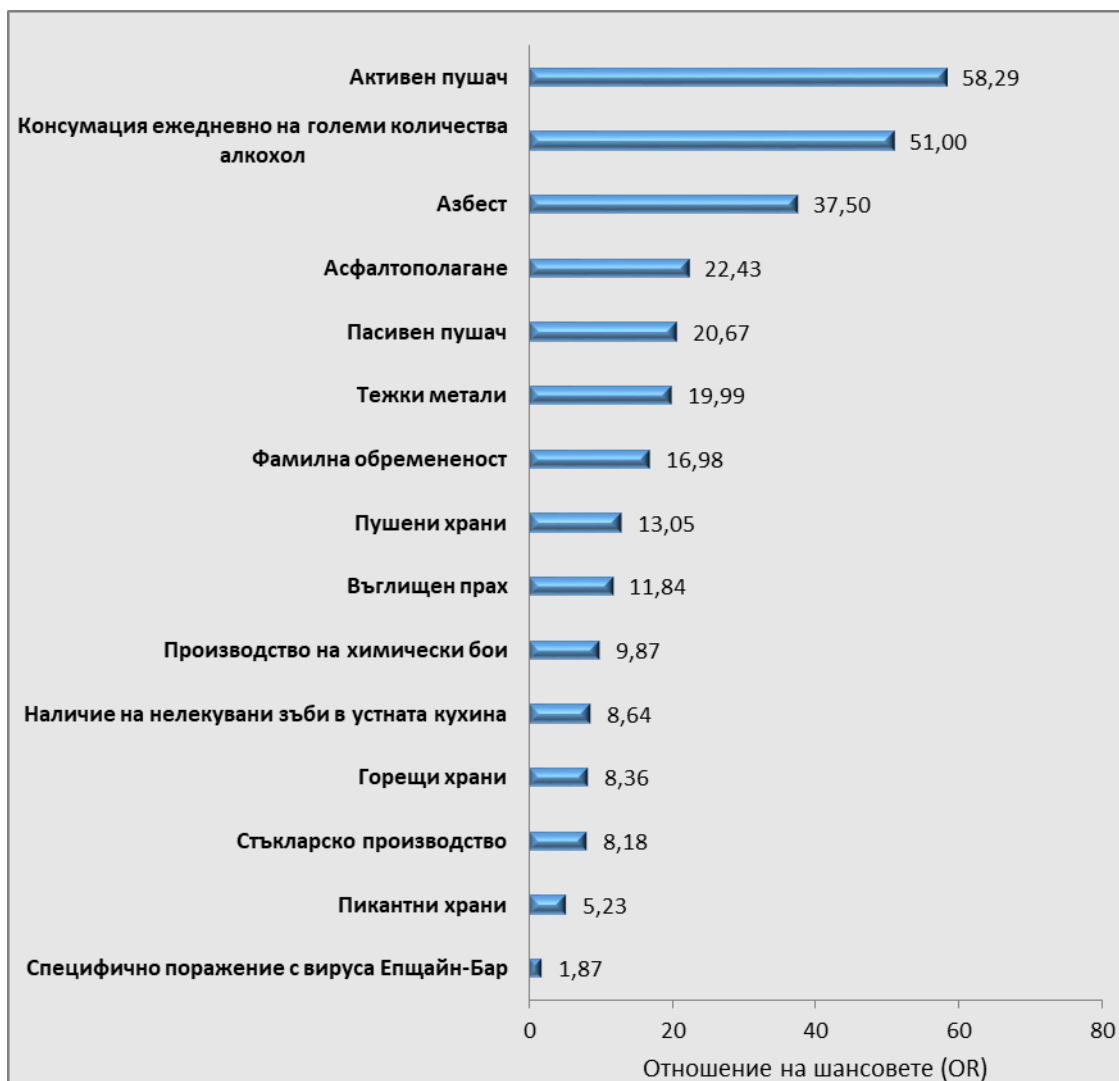
Фактор	OR	95% CI		p
Тютюнопушене				
Активен пушач	58.286	30.198	112.500	<0,001
Пасивен пушач	20.667	10.080	42.372	<0,001
Консумация ежедневно на големи количества алкохол	51.000	34.548	75.287	<0,001
Генетично предразположение. Наличие на злокачествено заболяване с тази локализация във фамилната анамнеза.	16.977	12.122	23.776	<0,001
Професионални вредности				
Тежки метали	19.985	12.123	32.947	<0,001
Производство на химически бои	9.868	5.478	17.777	<0,001
Въглищен прах	11.836	6.141	22.809	<0,001
Азбест	37.500	18.706	75.177	<0,001
Асфалтополагане	22.425	12.081	41.628	<0,001
Стъкларско производство	8.176	4.726	14.143	<0,001
Специфично поражение с вируса Епщайн-Бар	1.870	1.116	3.133	0,018
Наличие на нелекувани зъби в устната кухина	8.641	6.330	11.795	<0,001
Кулинарни предпочитания под формата на определени храни				
Горещи храни	8.357	5.630	12.403	<0,001
Пикантни храни	5.230	3.544	7.719	<0,001
Пушени храни	13.049	8.714	19.541	<0,001

Активното тютюнопушене увеличава шанса от настъпване на хипофарингеален плоскоклетъчен карцином с 58.29 пъти (OR=58.29; 95% CI: 30.20-112.50, $p<0.001$) в сравнение с непушачите.

Ежедневната употреба на големи количества алкохол е вторият по тежест рисков фактор, който увеличава шанса от развитие на заболяването с 51.00 пъти (OR=51.00; 95% CI: 34.55-75.29, $p<0.001$) в сравнение с тези, които не употребяват ежедневно големи количества алкохол.

На трето място като професионална вредност по сила на влияние е азбестът. Нарастването на шанса при този фактор е с 37.50 пъти (OR=37.50; 95% CI: 18.71-75.18, $p<0.001$) в сравнение с лицата, които не са подложени на тази професионална вредност.

На Фигура № 12 са представени всички изследвани и установени рискови фактори, подредени по сила на влияние.



Фиг № 12. Ранжиране на рисковите фактори по сила на влияние върху заболяването хипофарингеален плоскоклетъчен карцином

➤ Потвърждава се основната работна хипотеза, че установените в международната практика рискови фактори влияят върху разпространението на рак на хипофаринкса, но в различна степен.

➤ Идентифицирани са статистически значимите фактори, които имат водеща роля за определени пациенти с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином.

➤ От извършения анализ става ясно, че при мъжете хипофарингеалният плоскоклетъчен карцином се среща в пъти по-често, отколкото при жените.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целта на скрининговите програми за онкологични заболявания, както на всички профилактични програми, е навременното откриване на предракови състояния или ранни етапи от развитието на болестта, което да доведе до по-малко заболели и по-малък брой починали.

Световната здравна организация (СЗО) дефинира понятието скрининг по следния начин: скрининг е (предполагаемо) откриване на неприявена болест чрез тестове и процедури, които могат да се приложат бързо.

Според СЗО, за да бъде успешен, скринингът трябва да е добре обмислен и организиран, да обхваща значителна част от здравите хора в определена възраст, които биха могли да са в риск и да осигурява равен достъп и равномерен обхват на всички, подлежащи на даден скринингов тест.

За да подлежи едно онкологично заболяване на скрининг, е необходимо типът рак да е свързан с висока заболяемост и смъртност; да съществува ефективно лечение на ранните етапи на болестта; изследването (скрининговият тест) да се възприема добре от хората, да е безопасно и с ниска цена.

Важен елемент на всяка програма за масов скрининг е наличието на централизирана система за събиране и обобщаване на данните от скрининговите тестове (скринингов регистър), както и на система за известяване на хората, които следва да се явят за изследване.

СЗО насърчава необходимостта да се създават конкретни скринингови регистри, в които да се съхранява информация за всички, проведени по определена скринингова програма скринингови тестове. Тази информационна система дава възможност за сравняване на резултатите на лицата в продължителен период от време, анализ на резултатите и оценка на ефективността на скрининговите програми. В регистъра е необходимо да се

съхранява цялата информация за поканените за преглед и прегледаните лица.

Необходимо е скрининговите програми са насочени към значителни части от населението на една страна и да се провеждат при спазването на съвременните етични принципи и правила за защита на личната информация. Така, освен благоприятния ефект по отношение на смъртността от дадено заболяване, скрининговото изследване може да има и отрицателни странични ефекти върху част от изследваните хора. Задължение на медицинските специалисти е да запознават подлежащите на скрининг с всички възможни ползи и рискове от тестовете и процедурите, т.е. да получават съответното информирано съгласие.

Програмите за скрининг на онкологични заболявания включват и информационни кампании, насочени както към цялото общество, така и към медицинските специалисти. Тези кампании трябва да започнат след като е създадена необходимата организация за извикване и реализиране на скрининговата програма.

ИЗВОДИ

1. Ракът е световен проблем. Въпреки напредъка в диагностиката и лечението му през последните 20 години, той все още е втората водеща причина за смъртност.

2. Хипофарингеалният плоскоклетъчен карцином се диагностицира много трудно в ранен клиничен стадий. Неговата честота през годините 2000–2019 г. нараства със средна годишна процентна промяна от 1-8% ежегодно.

3. При проведеното в периода 2000-2013 г. базово епидемиологично ретроспективно изследване, са установени общо 957 случая на диагностицирани за първи път болни с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином в страната. Изследването е изчерпателно по отношение на клиничните, диагностични и прогностични характеристики за преживяемост с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином.

4. Скрининговият тест на 960 лица идентифицира основните рискови фактори и доказва, че те са в основата на това заболяване.

5. Скринингът, ранното откриване, достъпът до лечение и клиничните изпитания, заемат съществено значение за подобряване на резултатите при ранна диагностика на рака на хипофаринкса.

6. Преживяемостта с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином може да се повиши рязко при ранно откриване, ефективна терапия и поддържащо лечение.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Приноси с оригинален характер

1. За първи път в страната са направени ретроспективни и проспективни клиничко-епидемиологични проучвания, обхващащи 957 пациента с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином за периода 2000–2013 г. и новорегистрирани в Република България.

2. За първи път у нас е направено проучване сред 960 лица (тестова група от 480 пациенти с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином и контролна група от 480 условно здрави с оплаквания), което потвърждава идентифицираните рискови фактори за заболяването и насочва към превенция и профилактика за предотвратяването им и постигане на положителни промени за увеличаване общите резултати за здраве.

Приноси с теоретико-методологичен характер

3. Изследвани са през периода 2010–2020 г. клиничните и патологичните рискови фактори, сред големи групи болни, регистрирани в КОЦ Пловдив и КОЦ Бургас, влияещи върху преживяемостта на пациентите с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином, поотделно и интегрално, като е направена количествена оценка на рисковото им и протективно действия.

4. Направена е оценка на клиничната характеристика и началния терапевтичен отговор при пациенти с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином, лекувани с радиотерапия и последваща химио-радиотерапия.

5. Направена е оценка на спасителните мерки при рецидивиращи хипофарингеални плоскоклетъчни карциноми и възможност за удължаване на преживяемостта при тези болни.

Приноси с практико-приложен характер

6. Предложен е модел относно ранна и своевременно диагностика на хипофарингеалните плоскоклетъчни карциноми.

7. Разработен е алгоритъм за диагностика и лечение на хипофарингеалните плоскоклетъчни карциноми в Република България.

8. Предложен е и е извършен скрининг за рисковите фактори и за ранна диагностика на хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином.

9. Предложена е карта на пациента за скринингов преглед за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином.

ПРЕПОРЪКИ

Към Министерството на здравеопазването

1. След обективизираната оценка на динамиката на здравно-демографските процеси в страната и епидемиологичните данни за честота на факторите на риска за здравето (преброяване 2021 г.), подходът за подобряване здравето на нацията трябва да се базира на неотложни и широки профилактични дейности, осигуряващи дългосрочни промени и достатъчно финансиране на профилактиката.

2. Моделите за контрол на онкологичните заболявания следва да обхващат координацията на здравната помощ в целия ѝ аспект - осигуряването на лекарства, социалната подкрепа и други мерки - с оглед постигане на оптимално съотношение на разход/ефективност, за което са необходими промени в нормативната уредба.

3. За по-добро здраве и намаляване честотата на заболяванията, е необходимо да се въведат още политики, затрудняващи закупуването и използването на тютюневи изделия и алкохол и улесняващи здравословното хранене и извършването на физическа дейност.

4. Чрез партньорството за промоция на здраве, да се поощрява вземането на решения за целенасочени дейности и подкрепа за подходяща здравна, социална и екологична политика.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. Василевски Н., Л. Иванов, Г. Цолова, П. Димитров. Национално изследване на факторите на риска за здравето, свързани с начина на живот, сред население на възраст 25-64 години; 2007 г. Българско списание за обществено здраве. Специално издание, том 1, кн. 3 (1). 2009.

2. Василевски, Н. Профилактика на болестите с най-голямо болестно бреме – хроничните неинфекциозни болести. Бяла книга за здравеопазване, основано на стойност. Изд. „Мултипринт ООД“, С., 2012.

3. Воденичаров, Ц. и колектив. Модел за ефективно развитие на българското здравеопазване. сп. Здравен мениджмънт, 2005, 2, с. 5-15.

4. Димитров, П. Международни здравни политики в областта на хроничните незаразни болести – българска перспектива. С., 2013.

5. Димов, Д., Георгиев, Г.: Ушни, носни, гърлени болести. Знание ЕООД, 1998 г., с. 229-236.

6. Димов, И. Злокачествени тумори в оториноларингологията, 1981 г., с. 53-97

7. Европейска информационна система за рака (ECIS). Дост. на: <http://data.europa.eu/89h/jrc-ecis-v1>

8. Европейска стратегия за развитие в здравеопазването 2014 - 2020.

9. Европейско здравно интервю. Национален статистически институт, 2008.

10. Ербар П., Онкология: Мед. изд. „Шаров“, 1996 г., с.188.

11. Закон за здравето, обн. ДВ. бр.70/2004 г. с всички изм. и доп.

12. Здравният профил за Република България“, 2019 г. Дост. на: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/state/docs/chp_bulgaria_bulgarian.pdf

13. Йовчев,Ил., Консулов, Сп., Пазарджиклиев, Д.: Българска оториноларингология, том 1, бр. 1, 2002 г., с. 25- 27.

14. Йовчев, Ил., Консулов, Сп., Пазарджиклиев, Д.: Злокачествени тумори на орофаринкса по данни на ДОЗ-Пловдив за периода 1993-2001 г., Българска оториноларингология, том I, бр.1, 2002 г., с. 27-29.

15. Коен, Б., Р. Брук Лий. Основи на статистиката за социалните и поведенческите науки. Изд. „Изток-Запад“ С., 2013.

16. Консулов, Сп., Йовчев, Ил., Пазарджиклиев, Д.: История и развитие на хирургическото лечение на шийните лимфни възли при рак на ларинкса и хипофаринкса – литературен обзор. Българска оториноларингология, том I, бр. 2, 2002 г., с. 24-27.

17. Крофтън Д., Д. Симпсън. Тютюнопушенето: глобална заплаха. МЗ, НЦОЗ, 2003.

18. Маламов, М., Георгиев, Г., Меламед, М.: Рак на ларинкса, „Медицина и физкултура“, 1988 г., с. 5-193.

19. Маламов, М., Георгиев, Г.: Лечение на туморите на ушите, носа и гърлото. Медицина и физкултура, 1990 г., с. 122-152.

20. Маламов, М., Георгиев, Г.: Лечение на туморите на ушите, носа и гърлото, Медицина и физкултура, 1983 г. с. 117-124.

21. Маламов, М., Млъчков, Хр.: Сцинтиграфия на шийната лимфна система при болни със злокачествени образувания на гръкляна, сп. „Отоларингология“, бр. 3, XII, с. 112-117.

22. Маламов, М., Петков, Д.: Диагностични възможности на цервикалната лимфография при злокачествени образувания на гръкляна и гълтача, сп. „Отоларингология“, 1975 г., бр. 2, XII, с. 65-71.

23. Маламов, М.: Върху метастазите на рака на гръкляна. Върху шийните лимфни възли. Резултати от оперативното лечение, сп. „Оториноларингология“, бр. 2, XI, 1974 г., с. 76-83.

24. Национален план за ваксиниране срещу COVID-19 (НПВ) - Решение № 896/07.12.2020 г. на Министерския съвет на Република България.

- 25.** Национален раков регистър.
- 26.** Национална програма за превенция на хроничните незаразни болести 2014-2020, МЗ, приета с Решение № 538 на МС от 12.09.2013 г.
- Национална програма за превенция на хроничните незаразни болести 2021-2025 г., приета с Решение № 552 от 28.07.2021 г. на Министерския съвет на Р България.
- 27.** Национална програма за първична профилактика на рака на маточната шийка 2021-2024 г.
- 28.** НЦЗОА - Аналитичен доклад за дейностите свързани със здравето обслужване на населението в отговор на пандемията от Covid-19, за периода 01 март 2020-31 май 2021 г.
- 29.** НЦОЗА - Годишен доклад за състоянието на здравето на гражданите в Р България и изпълнение на Националната здравна стратегия 2020.
- 30.** НЦОЗА - Национално проучване факторите на риска за здравето, 2014 г.
- 31.** НЦОЗА - Регистрирани новооткрити заболявания от злокачествени новообразувания по локализация.
- 32.** Проект за национален план за борба с рака, публикуван на сайта на МЗ на 12 юли 2022 г.
- 33.** Проект на МЗ за Национална здравна стратегия 2030
- 34.** Рак: данни и статистика. Дост. на <https://health.ec.europa.eu/>
- 35. Раков, А. И., Вагнер, Р.И.:** Радикалните операции на шее при метастазах рака, „Медицина“ 1969 г., с. 3-184.
- 36. Цветков, Цв.** Здравословен начин на живот – здравословното хранене и здравето на българина. Журнал на МУ-Варна, 2016.
- 37. Цолова, Г., Н. Василевски, П. Димитров.** Смъртност, дължаща се на тютюнопушенето. Обща медицина. бр., 2, 2008.

38. Черноземски, И., Мушмов, М.: Методични указания за диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания, Медицина и физкултура.,1991 г. с. 51-58.

39. Чучков, Хр., Стойнов, Вл., Стойнов, Н.: Клинична анатомия, 1995 г., с. 82-117.

40. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Organization 2013. Available at:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1

41. A Tsunami of Noncommunicable Diseases Can Be Avoided If Action Taken Now, Reports Say, 10 February 2020, available at:
<https://ncdalliance.org/print/news-events/news/a-tsunami-of-noncommunicable-diseases-can-be-avoided-if-action-taken-now-reports-say>

42. Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2008-2013. WHO 2008.

43. Amar A., Curioni OA., Paiva DL., Rapoport A., Dedivitis RA., Cernea CR., Brandao LG. Epidemiological assessment and therapeutic response in hypopharyngeal cancer. Revista Brasileira de Otorrinolaryngologia. 79 (4): 500- 4, 2013 Aug.

44. Amar, A., Curioni, O.A., Paiva, D.L., Rapoport, A., Dedivitis, R.A., Cernea, C.R., Brandao, L.G. :Epidemiological assessment and therapeutic response in hypopharyngeal cancer. Revista Brasileira de Otorrinolaryngologia. 79 (4): 500-4, 2013 Aug. (Journal Article).

45. Amin, A.A., Rifaatm M., Ellabban, M.A., Zedan, M., Kamel, M., Bassiouny, M.: Transaxillary thoracodorsal artery perforator flap: a versatile new technique for hypopharyngeal reconstruction. Journal of Reconstructive Microsurgery. 30 (6): 397 -404, 2014 Jul.

46. Amlot, P. L. and O. Smith. Immunological and haematological complications of cancers. Oxford Textbook of Oncology. V.2 Ed. By M. Peckman, H. Pinedo and U. Veronesi. Oxford ed., 1995, p, 2253-2264.

47. Anderson, P., B. Baumberg. Alcohol in Europe, 2010. Available at:

48. Aulbert, E., Niederle, N.: Die Lebensqualitaet des chronisch Krebskranken. Stittgart, New York: Thieme 1990.

49. Bozec, A., Benezery, K., Ettaiche, M., Chamoery, E., Vandersteen, C., Dassonville, O., Poissonnet, G., Riss, J.C., Hannoun-Levi, J.M., Chand, M.E., Leysalle, A., Saada, E., Guigay, J., Sudaka, A., Demard, F., Santini, J., Peyrade, F.:- Induction chemotherapy- based larynx preservation program for locally advanced hypopharyngeal cancer: oncologic and functional outcomes and prognostic factors. European Archives of Oto-Rino-Laryngology. 273 (10): 3299-306, 2016 Oct. (Journal Article).

50. Bussu F., Mura F., Micciche F., Bertino G., Occhini A., Almadori G., Galli J., Pandolfini M., Gallus R., Autorino R., Guidi ML., Dinapoli N., Valentini V., Paludetti G., Benazzo .: Oncologic outcome of hypopharyngeal carcinoma treated with different modalities at 2 different university hospitals. Head & Neck. 38 (4) : 606 – 12, 2016 Apr.

51. Bussu, F., Mura, F., Micciche, F., Bertino, G., Occhini, A., Almadori, G., Galli, J., Pandolfini, M., Gallus, R., Autorino, R., Guidi, M.L., Dinapoli, N., Valentini, V., Paludetti, G., Benazzo, :- Oncologic outcome of hypopharyngeal carcinoma treated with different modalities at 2 different university hospital. Head & Neck. 38 (4): 606 – 12, 2016 Apr. (Comparative Study. Journal Article. Multicenter Study. Research Support, Non – U.S. Gov't).

52. Cancer: Fact sheet (updated September 2018), available at:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

53. Cancer: Fact sheet (updated September 2018), available at:
https://www.who.int/cancer/country-profiles/BGR_2020.pdf?ua=1

54. Candela, F.C., Shah, J.P., Jacques, D.P. et al.: „Patterns of cervical node metastasis from squamous carcinoma of the larynx”. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990, 116:423-435.

55. Candela, FC., Kothari., Shah, JP.: Patterns of cervical node metastases from squamous cell carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. Head Neck 1990, 12: 197-203.

56. Cheah, Y.K., Cheng, R.W., Yeap, S.K., Khoo, C.H., See, H.S.: Analysis of TP53 gene expression and p52 level of human hypopharyngeal FaDu (HTB-43) head and neck cancer cell line after microRNA- 181 a inhibition. Genetics & Molecular. 13 (1): 1679- 83, 2014 Mar 17. Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't).

57. Chen X., Wang J., Wang R., Su Q., Luan J., Huang H., Zhou P., Liu J., Xu X. The-1, The-2, and The-17- associated cytokine expression in hypopharyngeal carcinoma and clinical significance. European Archives of Oto-Rhino- Laryngology. 273 (2): 431-8, 2016 Feb.

58. Chen, F., Liu, J., Wang, L., Lv, D., Zhu, Y., Wu, Q., Li, G., Zheng, H., Tao, X.: Free posterior tibial flap reconstruction for hypopharyngeal squamous cell carcinoma. World Journal of Surgical Oncology. 12& 163, 2014 May 24. (Journal Article).

59. Crane, R.A., Johnson, C.M., Grice, G.P., Mullin, D.P., Bach, K.K.: Pleomorphic rhabdomyosarcoma presenting as a hypopharyngeal mass. Head & Neck. 37(7):E85-7, 2015 Jul. (Case Reports. Journal Article).

60. Dalianis, T., Grun, N., Koch., J., Vlastor, A., Tertipis, N., Nordfors, C., Nasman, A., Wendt, M., Romanitan, M., Munck- Wikland, E., Ramqvist, T.: Human papillomavirus DNA and p16(INK4a) expression in hypopharyngeal cancer and in relation to clinical outcome, in Stockholm, Sweden. Oral Oncology. 51 (9): 857 -61, 2015 Sep. Journal Article. Research Support, Non – U.S. Gov't).

61. De Fiori E., Conte G., Ansarin, M., De Benecetto, L., Bonello, L., Alterio, D., Maffini, F, Bellomi, M., Preda, L.:-The role of ultrasound- guided

transcutaneous tru-cut biopsy in diagnosing untreated and recurrent laryngo-hypopharyngeal masses. *European Journal of Radiology*. 85 (1): 158-63, 2016 Jan. (Evaluation Studies. Jurnal Article).

62. Denekamp J.: Störung der Zellvermehrung nach Bestrahlung. In: *Strahlentherapie – Radiologische Oncologie*. 3. Aufl. Scherer E. Berlin, Heidelberg, New York: Thieme 1993.

63. Doot, N.M., Singh, S., Choudhury, B., Katakai, a.c., Kalita, N.K., Bhattacharyya, M., Kalita, A.: Evaluation of hypopharyngeal carcinoma using high-resolution ultrasound: comparison with CT. *Journal of Clinical Ultrasound*. 42 (3): 143 – 9, 2014 Mar – Apr.

64. Durmus, K., Kucur, C., Uysal, I.O., Dzeigielewski, P.T., Ozer, E.: Feasibility and clinical outcomes of transoral robotic surgery and transoral robot-assisted carbon dioxide laser for hypopharyngeal carcinoma. *Journal of Craniofacial Surgery*. 26 (1): 235- 7, 2015 Jan.

65. Ebisimoto, K., Okami, K., Sakai, A., Ogura, G., Sugimoto, R., Saito, K., Komita, K., Nakamura, N., Lida, M.: The potential risk of vessel infiltration and cervical lymph node metastasis in hypopharyngeal superficialis cell carcinoma: a retrospective observational study. *Acta Oto – Laryngologica*. 135. (7): 729- 35. 2016 Jul. (Journal Article. Observational Study).

66. Einwein, D., Benker, G.: *Klinische Endokrinologie*. 2. Aufl. Stuttgart, New York: Schattauer 1992.

67. Elfeky., A.E., Nasr, W.F., Khazbak, A., Abdelrahman, M.S., Allam, Z.A., Gareer, W.Y., Elsebaey, H.: Hypopharyngeal reconstruction: a comparison of three alternatives. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 272 (10): 3045-50, 2015 Oct. (Journal Article).

68. Eurostat Statistics Explained: Cancer Statistics (data extracted in August 2020), available at: https://ec.europa.eu/eurostat/statisticsexplained/index.php?title=Cancer_statistics

69. Eurostat Statistics Explained: Cancer Statistics, Deaths from Cancer (data extracted in August 2020), available at: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cancer_statistics#Deaths_from_cancer

70. Ferlito, A., Silver, CE., Rinaldo, A., Smith, RV: „Surgical treatment of the neck in cancer of the larynx”, ORL, J Otorhynolaryngol., 2000, Jul-Aug., 62, pp. 217 -225.

71. Fukumoto, I., Kinoshita, T., Hanazawa, T., Kikkawa, N., Chiyomaru, T., Enokida, H., Yamamoto, N., Goto, Y., Nishikawa, R., Nakagawa, M., Okamoto, Y., Seki, N.: Identification of tumour suppressive microRNA-451a in hypopharyngeal squamous cell carcinoma based on microRNA expression signature. British Journal of Cancer. 11 (2): 386 – 94, 2014 Jul 15.

72. Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization. 2010.

73. Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases, p. 8, ISBN 978 92 4 150623 6, (NLM classification: WT 500), © World Health Organization 2013)

74. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. Available at: <http://ncdalliance.org/sites/default/files/rfiles/Final%20OR%20with%20GAP>

75. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Policies, strategies and interventions, WHO; World Heart Federation; World Stroke Organization, 2011.

76. Greco, F.A., D. Hainsworth. Cancer of unknown primary. In: Cancer. Principles and practice of oncology, V. T. De-Vita Jr, S. Hellman, S. A. Rosenberg (Eds), IV-th ed. Philadelphia, Lippincott, 1993, 2072-2091.

77. Grond, St., Zech, D.: Aktuelle Strategien in der Behandlung von Tumorschmerzen. Med. Klin, 1992.

78. Grundmann, E.: Einfluehrung in die Allgemeine Pathologie. 8. Aufl. Stuttgart, New York: Fischer 1992.

79. http://europa.eu/health-eu/news_alcoholineurope_en.htm

80. <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/bg/>

81. https://health.ec.europa.eu/non-communicable-diseases/cancer_en

82. <https://oncologos.eu/news/bond-e-sred-partnyorite-na-natsionalna-informatsionna-kampaniya-za-raka-na-beliya-drob/>

83. <https://oncologos.eu/news/prof-d-r-asen-dudov-e-sred-poslanitsite-na-kampaniya-za-raka-na-prostatata-moeto-zdrave-e-moya-otgovornost/>

84. <https://plusmen.bg>

85. <https://www.ejcancer.com/issues>

86. <https://www.who.int/data/global-health-estimates>

87. <https://www.who.int/data/stories/global-excess-deaths-associated-with-covid-19-january-2020-december-2021>

88. <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>

89. Huang, Y.C., Lee, Y.C., Tseng, P.H., Chen, T.C., Yang, T.L., Lou, P.J., Ko, J.Y., Liao, L.J., Hsu, W.L., Chang, Y.L., Wang, C.P.: Regular screening of esophageal cancer for 248 ewly diagnosed hypopharyngeal squamous cell carcinoma by unsedated transnasal esophagogastroduodenoscopy. *Oral Oncology*. 55: 55-60, 2016 Apr. (Journal Article. Research Support, Non – U.S. Gov't).

90. Jager EA, Ligtenberg H, Caldas – magalhaes J, Schakel T, Philippens ME, Pameijer FA, Kasperts N, Willems SM, Terhaard CH, Raaijmakers CP. (2016).: Validated guidelines for tumor delineation on magnetic resonance imaging for laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Acta Oncologica*. 55(11): 1305- 1312.

91. Jager EA, Willems SM, Schakoi T, Kooij N, Slootweg PS, Philippens ME, Caldas-Magalhaes J, Terhaard CH, Raaijma-Kers CP.: Interobserver variation among pathologists forvdelineation of tumor om H φ E –

sections laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. How is the gold standard? Acta Oncologica. 55(3): 391- 5. 2016. (Letter. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't). UI: 26073449.

92. Joo, Y.H., Cho, K.J., Lee, Y.S., Kim, S.Y., Kim, M.S.: Prognostic impact of perineural invasion in hypopharyngeal squamous cell carcinoma.

93. Katsoulakis, E., Riaz, N., Hu, M., Morris, L., Sherman, E., McBride, S., Lee, N.: Hypopharyngeal squamous cell carcinoma: Three-dimensional or intensity- modulated radiotherapy? A single institution's experience. Laryngoscope. 126 (3): 620-6, 2016 Mar. (Comparative Study. Journal Article).

94. Leventhal, A. SEE Public Health Expert group . The public health services project in the SEE countries-improving human ecology. European Journal of Public health, 2009, Vol.19., Suplm.1, 11 p.

95. Murono, S., Tsuji, A., Endo, K., Kondo, S., Waisaka, N., Yoshizaki, T.: Evaluation of modified Killian's method: a technique to expose the hypopharyngeal space. Laryngoscope. 124 (11): 2526 Nov. (Comparative Study. Evaluation Studies Article).

96. Neuman, J.R., Connolly, T.M., Illing, E.A., Kilgore, M.L., Locher, J.L., Carroll, W.R.: Survival trends in hypopharyngeal cancer: a population review. (Review). Laryngoscope. 125 (3): 624- 9, 2015 Mar . Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't . Review).

97. Nikiforov, B., T. Antova and J. Staykova. Health indicators for assessment of the effect of environment on the population. – Journal of Environmental Protection and Ecology (J.E.P.E.), 6, 2005, No 4, pp. 802-806.

98. Noncommunicable Diseases and Their Risk Factors: Third UN High-level Meeting on NCDs, available at: <https://www.who.int/ncds/governance/third-un-meeting/en/> 7 Third UN High-level Meeting on Non-communicable Diseases: Time to Deliver (27 September

2018, New York), available at: <https://www.who.int/ncds/governance/third-un-meeting/brochure.pdf?ua=1>.

99. Qiu, X., Chen, J., Zhang, Z., You, Y., Wang, Z.: Aberant GRK6 promoter methylation is associated with poor in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Oncology Report*. 35 (2): 1027-33, 2016 Feb. (Journal Article. Research Support, Non – U.S. Gov't).

100. Rzewnicki, I., Biszewska, J., (2013): Epidemiology of laryngeal and hypopharyngeal cancer in the period 1988 – 2012 in the material of the Otolaryngology Clinuc of the Bialystok Medical University. Polish. *Otolaryngologia Polska*. 67 (6): 265 – 73 Nov-Dec.

101. Sa, N., Yu, I., Mu, Y., Sun, G., Xu, W.: Expression and effect of microRNA -214 in advanced hypopharyngeal carcinoma. Chinese. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Ke Za Zhi = Chinese Journal of Otorhinlaryngology. Head & Neck Surgery*. 49 (12): 990 -4, 2014 Dec.

102. Sandritter, W.: Morphologische Eigenschaften maligner Tumoren. In: *Stahlentherapie – Radiologische Onkologie*. 3. Aufl. Scherer Berlin, Heidelberg. New York: Springer, 1987.

103. Song Y, Liu H, Gao L, Liu X, Ma L, M., Gao Z.: Result showed that high preoperative NLR is associated with increased wound complications and poor survival in patients With HPSCC. *Journal of Craniofacial Surgery*. 26 (2): e 137-40, 2015 Mar.

104. Spitz, MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Fncol*. 1994, 21: 281-288.

105. Sustainable Development Goals: The Sustainable Development Agenda, available at: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/development-agenda/>.

106. Takehana, K., Kodaira, T., Tachibana, H., Kimura, K., Shimizu, A., Makita, C., Tomita, N., Nishikawa, D., Suzuki, H., Hirakawa, H., Hanai, N., Hasegawa, Y.: Retrospective analysis of the clinical efficacy of definitive

chemotherapy for patients with hypopharyngeal cancer. Japanese Journal of Clinical Oncology. 46 (4):344-9, 2016 Apr.

107. Thomas, C.: Grundlagen der klinischen Medizin. Band 2. Schmitz - Moormann P., Thomas C., Gebert, G., Gerok, W.: Verdaunsapparat. Stuttgart, New York: Schattauer 1989.

108. Thomas, C.: Makro-pathologie. 8. Aufl. Stuttgart New York: Schattauer 1993.

109. Vandersteen, C., Benezery, K., Chamorey, E., Ettaiche, M., Dassonville, O., Poissonnet, G., Riss, J.C. Pierre, C.S., Hannoun-Levi, J.M., Chand, M.E., Leyssale, A., Peyrade, F., Sudaka, A., Haudebourg, J., Santini, J., Bozec, A.: Contemporary therapeutic management of locally advanced hypopharyngeal cancer: oncologic and functional outcomes – a report on 100 cases. Acta Oto- Laryngologica. 135 (2): 193 -200, 2015 Feb. (Journal Article).

110. Vogel, G., Angermann, H. dtv-Atlas zur Biologie. Muenchen: Deutscher Taschenbuch Verlag, 1990.

111. Wagely DP, Prasad ML, Sasaki CI: Oncotarget. 7 (5): 5892- 908, 2016 Feb 02 (Journal Article. Research Support. Non- U.S. Gov't). UI: 26745676.

112. Wakisaka N, Hirai N, Kondo S, Aga M, Nakanishi Y, Tsuji A, Endo K, Muro S, Y Oshizaki T.: T-status and oral fluoropyrimidine, S-1, adjuvant chemotherapy are prognostic factor in reduced- RADPLAT for hypopharyngeal cancer. Acta. Oto-Laryngologica. 136 (8): 834- 40, 2016, AUG. (Journal Article). UI: 27007816.

113. Wei, D.M., Lui, D.P., Jin, T., Wang, J., Pan, X.L.: Aberrant methylation and expression of DAPk1 in human hypopharyngeal squamous cell carcinoma. Acta Oto- Laryngologica. 135 (1): 70- 8, 2015 Jan. (Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't).

114. Wendt, M., Romanitan, M., Nasman, A., Dalianis, T., Hammarstedt, L., Marclund, L., Ramqvist, T., Marklund, L., Munck-

Wikland, E.: Presence of human papilloaviruses and p16 expression in hypopharyngeal cancer. *Head & Neck*. 36 (1):107- 12. 2014 Jan. (Comparative study journal Article. Research Support Non- U.S. Gov't).

115. WHO Guidelines for the Management of Cancer Pain (Infographic), available at: https://www.who.int/images/defaultsource/infographics/cancer/cancer-pain-infographic1.jpg?sfvrsn=a95f38ce_5.

116. World Medical Association. Handbook of Declarations. WMA, Inc. 1992.

117. Wu, Y., Li, D., Li, Z., Liu, W., Wang, X., Xu, Z.: Reconstruction of defect after resection of hypopharyngeal and cervical esophageal cancer by multiple tissue flaps. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology. Head & Neck Surgery*. 50(9): 760-4, 2014 Sep. (English Abstract. Journal Article).

118. Wu, Z., Deng, X.Y., Zeng, R.F., Su, Y., Gu, M.F., Zhang, Y., Xie, C.M., Zheng, L.: Using CT or MRI to assess locoregional spread to determine the radiotherapy target of hypopharyngeal carcinoma. *Asia- Pacific Journal of Clinical Oology*. 10 (2): e 21 – 7, 2014 Jun.

119. Yasumatsu R, Nakashima T, Toh S, Taura M, Komune S.: Salvage of recurrent hypopharyngeal carcinoma after primary curative treatment. *Acta Oto-Laringologica*. 133(10): 1110-6, 2013 Oct.(Journal Article).

120. Yu Y., Wang XL., Xu ZG., LiQ. Zhonhua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi : Prognostic value of the number of lymph nodes retrieved after selective neck dissection in hypopharyngeal squamous carcinoma. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery*. 48 (2): 148-53, 2013 Feb.

121. Yu, L., Mu, Y., Sa, N., Wang, H., Xu, W.: Tumor necrosis factor alfa induced apithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis via NF-kappaB signaling pathway-mediated TWIST expression in hypopharyngeal cancer. *Oncology Reports*. 31(1): 321-7, 2014 Jan. (Journal Article. Rewsearch Support. Non-U.S. Gov't).

122. Zhang X., Wang J., Wu W., Liu M., Zhao F., Huang D.: Non-surgical combined modality treatments for laryngeal organ preservation in advanced hypopharyngeal carcinoma. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head & Neck Surgery. 49 (7): 558- 63, 2014 Jul.

123. Zhang, M., Li, X., Lu, X. : Metformin inhibits the proliferation of hypopharyngeal carcinoma FaDu cells and enhances the chemotherapeutic sensitivity of cells. Chinese. Journal of Otorhinolaryngology. Head & Neck Surgery. 49 (4): 317 -22, 2014 Apr. English Abstract. Journal Article. .

124. Zhou, J., Li, Y., Qian, Y., Li, W., Liu, D., Li, G., Pan, X., Lei, D.: Overall survival with and without laryngeal function preservation in 580 patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma. Oncology Report. 34(6): 3196 – 202, 2015 Dec.

125. Zimmermann, M., Amann, H.: Schmerztherapeutische Versorgung von Tumorpatienten. Stuttgart New York: Schattauer, 1995.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Модел за скрининг на хората с повишен риск за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином - с индивидуална карта за изследване и с конкретни параметри за наблюдение

Модел за скрининг на хората с повишен риск за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином - с индивидуална карта за изследване и с конкретни параметри за наблюдение	
Име:.....	
Пациент №.....	
Дата на прегледа:.....	
Дата на раждане:.....	
1. Продължително тютюнопушене - активно и пасивно.	<input type="checkbox"/> не <input type="checkbox"/> активен пушач <input type="checkbox"/> пасивен пушач
2. Консумация ежедневно на големи количества на алкохол	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> не
3. Генетично предразположение. Наличие на злокачествено заболяване с тази локализация във фамилната анамнеза.	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> не
4. Професионални вредности	<input type="checkbox"/> тежки метали <input type="checkbox"/> производство на химически бои <input type="checkbox"/> въглищен прах <input type="checkbox"/> азбест
5. Специфично поражение с вируса Епщайн-Бар	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> не
6. Човешки папилома вирус /HPV/	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> не
7. Хронични възпалителни заболявания на горните дихателни пътища	<input type="checkbox"/> синусит <input type="checkbox"/> фарингит <input type="checkbox"/> афтозен стоматит <input type="checkbox"/> тонзилит <input type="checkbox"/> болки в гърлото
8. Наличие на нелекувани зъби в устната кухина	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> не
9. Кулинарни предпочитания под формата на определени храни	<input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> не