

---

---

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

**Ръководител: проф. д-р Р. Угринов, дмн**

---

---

**Д-р Павел Кирилов Станимиров**

**ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТЪЧНИЯ**  
**КАРЦИНОМ НА УСТНАТА КУХИНА**

**научна специалност: 03.03.04**

**ДИСЕРТАЦИЯ**

**За присъждане на образователна и научна степен „Доктор”**

**Научен ръководител:**

**Проф. д-р Радомир Угринов, дмн**

**София, 2013 год.**

---

---

**ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ**

АСПК	аденосквамозен карцином
АПКК	аденоиден плоскоклетъчен карцином
БПКК	базалоиден плоскоклетъчен карцином
ВДТ	високо диференциран тумор
ВК	верукозен карцином
ВКК	вретеновидно-клетъчен карцином
ВПК	втори първичен карцином
ГДХП	горни дихателни и храносмилателни пътища
ГШ	глава и шията
ДЗ	диагностично забавяне
ДМ	далечни метастази
ДУ	долна устна
ЕШЛД	елективна шийна лимфна дисекция
ИКИ	извън капсулна инвазия
ИФ	инвазивен фронт
КИ	костна инвазия
КК	карцинома куникулатум
КЛШМ	контралатерални шийни метастази
КМ	кожни метастази
ЛВ	лимфни възли
ЛДШ	лимфна дисекция на шията
ЛЕК	лимфоепителен карцином
ЛК	локален рецидив
ЛПИ	лимфо-плазмоцитна инфилтрация
ЛР	локален рецидив
ЛРР	локо-регионален рецидив
ЛТ	лъчетерапия
МИКМ	микрочметастази
МФССМ	мултифакторни системи за степенуване на малигнеността
НДТ	ниско диференцирани тумори
НИ	начин на инвазия
НП	нуклеарен полиморфизъм
ПКК	плоско клетъчен карцином
ПККДУ	плоско клетъчен карцином на долната устна
ПККУК	плоско клетъчен карцином на устната кухина
ПККПУК	плоско клетъчен карцином на пода на устната кухина
ПККБ	плоско клетъчен карцином на бузата
ПККГ	плоско клетъчен карцином на гингивата
ПККТН	плоско клетъчен карцином на твърдото небце
ПККРМП	плоско клетъчен карцином на ретромоларното пространство
ПККЕ	плоско клетъчен карцином на езика
ПНИ	периневрална инвазия
ППКК	папиларен плоскоклетъчен карцином
ПГП	пет годишна преживяемост
ПУК	под на устната кухина

ПФ	прогностичен фактор
РГ	резекционни граници
РГШ	рак на глава и шия
РМ	регионални метастази
РР	регионален рецидив
<b>РУК</b>	<b>рак на устната кухина</b>
СК	степен на кератинизация
СШД	селективна шийна дисекция
СХД	степен на хистологична диференциация
ТД	туморната дебелина
ТР	туморен размер
ШЛВ	шийни лимфни възли
ШЛМ	шийни лимфни метастази
УДТ	умерено-диференциран тумор
УК	устна кухина
ХТ	химиотерапия

## Съдържание

I. Въведение .....	6
II. Литературен обзор .....	8
II.1. Онко-анатомична дефиниция на рака на устната кухина .....	8
II.1.1. Анатомични локализации и подлокализации на рака на устната кухина .....	8
II.2. Епидемиология.....	9
II.2.1. Тенденции в честотата .....	10
II. 2.2. Смъртност.....	11
II.2.3. Преживяемост .....	11
II. 3. Хистологична класификация на плоскоклетъчния карцином на устните и устната кухина ..	12
II. 3.1. Хистопатология на конвенционалния плоскоклетъчен карцином.....	12
II.4. Прогностично значение на хистологичния подвид на оралния плоскоклетъчен карцином ....	14
II. 4.1. Верукозен плоскоклетъчен карцином.....	14
II.4.2. Базалоиден плоскоклетъчен карцином .....	15
II.4.3. Вретеновидно-клетъчен карцином.....	15
II.4.4. Аденосквамозен плоскоклетъчен карцином .....	15
II.4.5. Аденоиден плоскоклетъчен карцином.....	16
II.4.6. Папиларен плоскоклетъчен карцином.....	16
II.4.7. Карцинома куникулатум .....	16
II.4.8.Лимфоепителен карцином .....	16
II.5. Клинична патология на плоскоклетъчния карцином на устната кухина .....	17
II.5.1. Плоскоклетъчен карцином на устните.....	17
II.5.2. Плоскоклетъчен карцином на езика.....	19
II.5.3. Плоскоклетъчен карцином на пода на устната кухина .....	21
II.5.4. Плоскоклетъчен карцином на бузата.....	22
II.5.5. Плоскоклетъчен карцином на гингивата .....	24
II.5.6. Плоскоклетъчен карцином на ретроларното пространство .....	25
II.5.7. Плоскоклетъчният карцином на твърдото небце.....	26
II.6. Прогностични фактори свързани с пациента.....	27
II.6.1. Пол .....	27
II.6.2. Расата и етническа принадлежност.....	27
II.6.3. Възрастта като прогностичен фактор .....	28
II.6.4. Диагностично забавяне .....	28
II.6.5. Тютюн и алкохол .....	29
II.6.6. Социално-икономическо състояние.....	29
II.6.7. Прогностично значение на придружаващите заболявания (Коморбидност).....	29
II.7. Прогностични фактори свързани с тумора .....	30
II.7.1. Анатомична локализация .....	30
II.7.2. Размер на първичния тумор.....	31
II.7.3. Прогностично значение на TNM класификацията .....	31
II.7.4. Прогностично значение на диференциацията на тумора.....	31

II.7.5. Прогностично значение на In Situ карцинома.....	32
II.7.6. Туморна дебелина и дълбочина на инвазия.....	32
II.7.7. Прогностично значение на макроскопския вид.....	34
II.7.8. Периневрална инвазия /неврална инвазия.....	34
II.7.9. Лимфо-вакуларна инвазия.....	35
II.7.10. Костна инвазия.....	35
II.7.11. Кожна инвазия.....	36
II.8. Многофакторни системи за степенуване на малигнеността на тумора.....	36
II.9. Степенуване малигнеността на инвазивния фронт.....	43
II.9.1. Модел на инвазия на тумора.....	44
II.10. Прогностични фактори, отнасящи се до лимфните метастази.....	45
II.10.1. Окултни метастази.....	45
II.10.2. Лимфни метастази.....	46
II.10.3. Извънкапсулна инвазия.....	47
II.10.4. Прогностично значение на микрометастазите.....	48
II.10.5. Кожни метастази.....	48
II.11. Прогностични фактори, отнасящи се до рецидива.....	48
II.12. Втори първичен или множествен карцином.....	50
II.13. Резекционна линия.....	51
II.13.1. Прогностично значение на състоянието на резекционната граница.....	51
II.14. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	52
III. СОБСТВЕНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ.....	55
III.1. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО.....	55
III.2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА.....	56
III.2.1. МАТЕРИАЛ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ И ЕДИНИЦИ НА НАБЛЮДЕНИЕ.....	56
III.2.2. МЕТОДИКИ.....	59
III.3. РЕЗУЛТАТИ.....	79
III.3.1. РЕЗУЛТАТИ ПЪРВА ЗАДАЧА.....	79
III.3.2. РЕЗУЛТАТИ ВТОРА ЗАДАЧА.....	95
III.3.3. РЕЗУЛТАТИ ТРЕТА ЗАДАЧА.....	115
III.4. ОБСЪЖДАНЕ.....	144
III.4.1. ОБСЪЖДАНЕ ПЪРВА ЗАДАЧА.....	144
III.4.2. ОБСЪЖДАНЕ ВТОРА ЗАДАЧА.....	154
III.4.3. ОБСЪЖДАНЕ ТРЕТА ЗАДАЧА.....	163
III.5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ИЗВОДИ.....	181
IV. БИБЛИОГРАФИЯ.....	186

## ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТЪЧНИЯ КАРЦИНОМ НА УСТНАТА КУХИНА

### I. Въведение

Ракът на устната кухина е най-честия тумор на главата и шията (314) и заедно с карцинома на орофаринкса е шести по честота в света (214, 240, 261, 341). Ежегодно в света се диагностицират повече от 300 000 нови случаи на РУК (225). РУК глобално е шестата причина за смърт от злокачествени заболявания (287).

Терминът „рак на устната кухина” или „орален рак” включва всички злокачествени новообразувания, развиващи се от тъканите на устната кухина. Хистологично в 90-95% от случаите се касае за плоскоклетъчен карцином (ПКК) (225, 326). Честотата на РУК варира широко в различните части на света и е между 0.1-31.5 на 100 000 (214, 241) и заема 3-5% от всички злокачествени тумори (297). В Европа, РУК е седми по честота (45) с тенденции за нарастване на случаите (38). ПККУК е локално агресивен с тенденция за метастазизиране в регионално метастазизиране в над 50% от случаите (353).

Независимо от напредъка на хирургията, лъчетерапията и химиотерапията, преживяемостта за РУК не се е подобрила и половината от пациентите загиват през първите две години (38, 55, 297).

Ранната диагноза и лечение е най-важния фактор за намаляване на смъртността и тежките последици от лечението (24). Независимо, че ПККУК е лесен за диагноза, голяма част от пациентите се откриват в напреднал стадий (300).

Денталните лекари могат да имат ключова роля за намаляване честотата на ПККУК, чрез откриване на пациентите с високо рисково поведение, здравно информиране, както и ранното диагностициране на потенциално малигнените лезии (276).

Лечението на ПККУК е въз основата на TNM стадия. TNM класификацията се базира на предположението, че малките тумори имат по-добра прогноза от големите. Независимо от това, е известно, че туморите в една и съща T-категория имат различно биологично поведение и TNM стадият не винаги е надежден прогностичен фактор (57). В практиката наблюдаваме някои малки T1 лезии, които показват агресивно поведение и имат изненадващо лоша прогноза. Противоположно на това има случаи с напреднали първични тумори, които дават късни метастази. Развитието на вторични шийни метастази е основна причина за смърт.

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

През годините са разработени различни системи за степенуване на туморната малигненост. За първи път Broders (51) въвежда система за предсказване на туморното поведение оценявайки тенденцията за диференциация на неоплазмата. Jakobsson (146), разработва многофакторна система при която за първи път се оценява зоната на взаимодействие между тумора и гостоприемника. Anneroth et al. (19) разработва многофакторна система за степенуване на малигнеността (МФССМ) на ПККУК, която оценява степента на кератинизация (СК), нуклеарния полиморфизъм (НП), начина на инвазия (НИ), лимфоплазмоцитната инфилтрация (ЛПИ) и митотичната активност. Тази система подобно на Broders (51) оценява целия тумор. Bruyne (54), формира хипотеза, че клетките на дълбокия инвазивен фронт са с най-агресивна биология и модифицира многофакторната, степенуваща система на Anneroth et al. (19) като оценява само шест слоя клетки от най-анапластичните участъци на инвазивния фронт. Сега е известно, че няколко молекулярни маркери на инвазивния фронт са важни за туморното разпространение. Това са загубата на адхезионни молекули, секрецията на протеолитични ензими, повишената клетъчна пролиферация, инициацията на ангиогенеза (24). Предсказващата прогностична стойност на молекулярните и биологични маркери е противоречива. Различията в методиките, високата цена, малките групи пациенти са причина за ниската прогностична стойност на молекулярните и биологични маркери (38, 130).

В момента няма ясни индикатори за прогностичната стойност на молекулярните маркери. Независимо от големия брой доклади те се разглеждат като научни изследвания, а не като рутинни прогностични инструменти (38, 130).

ПККУК се лекува чрез хирургия, ЛТ и ХТ, самостоятелно или комбинирано, в зависимост от локализацията, стадия и общото състояние (349).

Преди лечението се отчита СХД на тумора, без да се придава особено значение на детайлната патохистологична характеристика. Вземането на решение за провеждане или отказ от адювантна ЛТ или ХТ е въз основа на TNM стадия и основно на субективна преценка. Основен проблем представляват cN0 случаите, при които се съобщава за висок процент на окултни метастази. При тези случаи съществуват противоречиви позиции относно провеждането на елективна шийна дисекция. Намирането или потвърждаването на прогностични фактори за развитието на шийните метастази и преживяемостта е мотив за тази работа.

## II. Литературен обзор

### II.1. Онко-анатомична дефиниция на рака на устната кухина

Терминът „рак на устната кухина” или „орален рак” включва всички злокачествени неоплазми, развиващи се от вермилионът на горната и долната устна и всички интраорални локализации - език, пода на устната кухина (ПУК), гингива на долна и горна челюст, бузите, ретромоларното пространство (РМП), мекото и твърдото небце. В международната класификация на болестите (МКБ-10) (116), тези локализации кореспондират с кодовете C00-C10 (ICD) (116, 304). Хистологично в 90-95% от случаите се касае за ПКК (225, 326).

**II.1.1. Анатомични локализации и подлокализации на рака на устната кухина (МКБ-10) (116), (AJCC) (304)**

- Устни (C00);
- Външна повърхност на горната устна (вермилион) (C00.0);
- Външна повърхност на долната устна (вермилион) (C00.1);
- Устни комисури (C00.6);
- Устна кухина (C02-C0.6);
- Букална лигавица;
- Лигавица на горна устна (C00.3);
- Лигавица на долна устна (C00.4);
- Лигавица на бузата (C06.0);
- Ретромоларна област (C06.2);
- Горен и долен буко-алвеоларен сулкус (C06.1);
- Гингива и алвеола на горна челюст (C03.0);
- Гингива и алвеола на долна челюст (C03.1);
- Твърдо небце (C05.0);
- Език;
- Злокачествено новообразувание на основата на езика (задна трета) (C01);
- Дорзална повърхност на езика (предни 2/3) (C02.0);
- Странични ръбове на езика (C02.1);
- Вентрална повърхност на езика (C02.2);
- Под на устната кухина (C04).

## II.2. Епидемиология

**Оро-фарингеалният карцином** е шести по честота в света (214, 240, 261, 341). Световната годишна заболеваемост от РУК е около 300 000 случая и 130 300 за фарингеалния, като ракът на назофаринкса не е включен (109, 225). Съобщава се за увеличаване на случаите в много райони на света. Приблизително 2/3 от случаите са в развиващите се страни (109). Наблюдават се широки вариации в честотата на ПККУК. Райони с високо разпространение са Южна и Югоизточна Азия (Шри Ланка, Индия, Пакистан, Тайланд), Западна Франция и Източна Европа (Унгария, Словакия, Словения), Латинска Америка, Бразилия, Уругвай, Пуерто Рико (341). Във високорисковите страни като Шри Ланка, Индия, Бангладеш, ПККУК е най-честият тумор при мъжете и заема до 25% от всички нови случаи на рак при човека (67). В Европа ПККУК заема седма позиция, като за 2004 г. регистрираните нови случаи с ПККУК и орофаринкса са били 67 000 (45). Най-висока е заболеваемостта сред мъжете във Франция и Унгария, докато най-ниска е в Гърция и Кипър (40, 341). Рискът за развитие на РУК в Европа се изчислява на 1.85% за мъжете и 0,37% за жените. Заболеваемостта е по-висока в западна Европа в сравнение със северна и южна Европа (45, 341).

Най-висока честота на ПККУК в Европа през последните години е намерена във Франция, където годишно се съобщават 15 500 нови случая, което представлява 5,5% от всички случаи с рак в страната. Честотата при мъжете е 32.2/100 000 и 4.7/100 000 при жените (265). В северна Франция, честотата при мъжете достига до 42.3 на 100 000, като годишно свързано със заболяването умират около 5 хиляди (265).

Във Великобритания през 2003 г. са регистрирани 4660 нови случаи на орален и орофарингеален карцином. Заболяването заема 1.6% от всички нови случаи с рак и показва по-голяма честота от рака на шийката на матката, овариалния карцином и левкемията (66). Освен това се съобщава за увеличаване на честотата при по-млади от 45 год., като на тях се пада 6% от всички случаи с РУК (180).

В Унгария, Словакия, Словения са докладвани високи нива на РУК (27). Особено сериозно е положението в Унгария, където РУК и на орофаринкса е шести по-честота и съставлява 3% от раковата смъртност в страната. Годишната смъртност от РУК е 13.6/100 000 за мъжете и 1.9/100 000 за жените (341).

В Испания, Португалия, Германия, Швейцария и северните региони на Италия се отчитат средни нива в сравнение с други държави на Европа (341). Ниски нива на заболеваемост в Европа се отчитат в Гърция, Финландия, Швеция (341).

В САЩ ракът на устната кухина е седми по честота при мъжете. През 2010 год. са регистрирани 36 540 нови случая (148), като случаите при мъжете са 15.6/100 000 и 6.1/100 000 при жените (318). Годишно умират 7800 (318).

В Южна Америка и Карибите, РУК и на орофаринкса е пети по честота сред мъжете и шести сред жените (341, 360). За Африка данните са ограничени и неточни (341). В Азия, честотата е висока. В Индия годишно се регистрират над 100 000 случая. Честотата на ПККЕ е 10.9/100 000, а ракът на лигавицата на устната кухина е 9,6/100 000 (341, 241). В Южна Азия, най-висока е честотата в Шри Ланка, където РУК е най-честия тумор сред мъжете и заема 15.5% от всички случаи с рак (109, 208, 341). В Япония е докладвана честота от 5.2/100 000 (199, 341). Ракът на устните е най-чест в Канада и Австралия и заема 50% от всички случаи с ПККУК (317).

Ракът на езика е най-честата интраорална локализация в Европа и САЩ и съставлява 40-50%, докато плоскоклетъчният карцином на бузата (ПККБ) е по-чест в Азия, поради дъвченето на бетел и тютюн, и в Шри Ланка заема 40% от интраоралните локализации (208). ПККУК е по-чест при мъжете (80, 300). Докладва се за нарастване на случаите при млади пациенти. За периода 1990-1999 год. в Шотландия са се удвоили от 0.6 на 1.3/100 000 (83), като не се отчита по-агресивно поведение, в сравнение с възрастните (341). ПККУК показва връзка със социално икономическия статус и бедността (321). Най-висока честота се установява сред бедното население. Тази връзка се проследява добре при мъжете. Изключение се наблюдава при младите пациенти, където 25% са с професионален клас (321).

### **II.2.1. Тенденции в честотата**

Докладва се за нарастването на честотата на ПККУК в Европа през последните десетилетия (134). За Великобритания от 1989 год. средното нарастване на случаите е с 2.7% всяка година като това се отдава на увеличената консумация на алкохол (134). В САЩ нарастваща тенденция се наблюдава при чернокожите мъже за периода 1974-1990 год. За периода 1995-2004 год. се отчита значително намаляване на случаите с ПККУК, годишно с 1,5% за всички раси (341). Във Франция се наблюдава също тенденция за намаляване на случаите при мъжете за периода 1980-2000 год. Случаите при тях са намалели от 40,2/100 000 на 32,2/100 000 (341). При жените се наблюдава тенденция на нарастване от 3,3/100 000 през 1980 год. на 4,7/100 000 през 2000 год. (341). В Япония се наблюдава нарастване от 2,7/100 000 през 1975 год. на 5,4 през 1995 год. и остава стабилно към 2001 (199).

СЗО прогнозира повишаване на случаите с плоскоклетъчен карцином на устната кухина (ПККУК) през следващите десетилетия. В източна Европа през последните две десетилетия се отчита повишаване на смъртността от РУК (169).

## II. 2.2. Смъртност

За повечето страни възрастово разпределената смъртност за ПККУК се изчислява на 3-4 на 100 000 мъже и 1,5-2 на 100 000 жени (169). Смъртността от ПККУК се увеличава за периода 1950-1980 год. в повечето Европейски страни (169). В Германия за този период има четирикратно нарастване на смъртността (341). Във Франция смъртността при жените за периода 1980-2000 год. нараства с 1.73 % и достига 4.7 на 100 000 (265). Значително нарастване на смъртността се наблюдава при мъжете от страните в източна Европа (България, Чехия, Унгария, Полша, Румъния и Словакия) (169). Изключително високи нива се отбелязват за Унгария в средата на 90-те години, където смъртността е 20,2 на 100 000 (169). В САЩ за 2000-2004 год. смъртността е 4.1/100 000 за мъжете и 1.5/100 000 за жените (318). При младите пациенти в Западна Европа се наблюдава слаба, но устойчива тенденция към нарастване на смъртността (180).

Във Великобритания съотношението починали към новорегистрирани е 0,6 (1400 смъртни случая и 2500 новорегистрирани) (133).

В САЩ РУК заема 2-4% от злокачествените тумори като годишно умират 8000, а във Великобритания 900 души (71,329).

## II.2.3. Преживяемост

Терминология:

- *Обща преживяемост*: определя се от момента на диагнозата до момента на последното проследяване или смърт от всяка причина (7).

- *Болестно специфична преживяемост*: определя се от момента на диагнозата до смъртта причинена от същото злокачествено заболяване.

- *Свободна от заболяване преживяемост*: определя се от момента на завършване на лечението до доказване на рецидив (7).

Смъртността от ПККУК е висока и независимо от напредъка в лечението на онкологичните заболявания не се наблюдава значително подобряване (171). Оперативното

лечение на РУК довежда до тежки естетични и функционални нарушения в храненето, гълтането, пиенето, говора (50). Въпреки, че тези остатъчни явления могат да доведат до депресия или недोхранване, много от пациентите се справят. Качеството на живот е изключително важно за тази група пациенти (50). За повечето страни, 5 годишната преживяемост (ППП) за рака на езика и устната кухина е около 50%, докато за рака на устните е над 90%. Преживяемостта при жените с рак на езика и устната кухина е по-висока в сравнение с мъжете (269). TNM стадият към момента на диагнозата значително повлиява ППП, като за I стадий е 80%, докато за IV – преживяемостта спада до 15% (269). Много ниски нива на преживяемост се докладват в развиващите се страни, основно поради късно диагностициране. Главна причина за смъртта са локалните рецидиви (ЛР) (354).

Общата ППП варира между 30-60% според различните доклади (112, 227, 300). Докладвана е обща 2-годишна преживяемост около 55%, докато ППП е 34% (311). ППП за I и II стадий е 60% и по-малко от 50% за III и IV (166).

Стадият на заболяването към момента на диагнозата значително повлиява болестно свързаната преживяемост. По-ниска преживяемост се наблюдава при мъжете (92). Свързаната със заболяването преживяемост в Швейцария за периода 1974-1978 год. е 35% за мъжете и 50% при жените и остава сходна за 1979-1983 год. - 30% за мъжете и 44% за жените (176). За същите периоди е наблюдавано намаляване на преживяемостта за възрастта под 60 години от 46% (1974-1978 год.) на 34% (1979-1983 год. Тази тенденция не е наблюдавана за по-възрастните пациенти (176).

### **II. 3. Хистологична класификация на плоскоклетъчния карцином на устните и устната кухина**

Хистологичната класификация на злокачествените епителни тумори на лигавицата на устната кухина включва конвенционалния плоскоклетъчен карцином и следните подтипове на плоскоклетъчния карцином (28). Като подварианти се разглеждат верукозният, базалоидния карцином, папиларния, вретеновидно-клетъчния карцином, акантолитичния, аденосквамозния, лимфоепителния карцином и carcinoma cuniculatum (28).

#### **II. 3.1. Хистопатология на конвенционалния плоскоклетъчен карцином**

ПКК се развива от повърхностния плоскоклетъчен епител или от респираторния цилиндричен епител, след плоскоклетъчна метаплазия (28, 68). Конвенционалният ПКК заема 90% от всички злокачествени тумори на УК (34).

ПКК е епителна неоплазма, характеризираща се с наличие на инвазивни острови и/или повлекла от малигнени епителни клетки, наподобяващи на тези от спиозния слой (51, 248). Неопластичните епителни клетки най-общо се представят с богата еозинофилна цитоплазма, с големи ядра и повишен ядрено/цитоплазматичен индекс. Често се наблюдава значителен ядрен и клетъчен плеоморфизъм (223). Микроскопски туморът се характеризира с плоскоклетъчна диференциация с образуване на кератин и/или наличие на междуклетъчни мостове (68, 28).

Инвазивният ПКК разрушава базалната мембрана. Растежът на туморни клетки е под формата на повлекла, шнурове, нишки, острови или като единични некохезивни туморни клетки в субепителната строма (28, 68, 248, 288). Микроскопски може да се наблюдава периневрална, лимфна и васкуларна инвазия, което е сигурен белег за инвазивен карцином (68, 288). Имунохистохимически, ПКК експресира епителиални маркери като цитокератин и епителен мембранен антиген (68). Традиционно, степенуването на ПКК е базирано върху определяне на степента на диференциация на тумора предложено от Broders (51). Той субективно оценява степента на сходство между тумора и архитектурата на нормалния епител въз основа на степента на кератинизация, клетъчния и ядрения плеоморфизъм и митотичната активност (51). СЗО след като адаптира метода на Broders (51), определя четири степени на диференциация: високо диференцирани (**Grade 1/G1**), умерено (**Grade 2/G2**), ниско диференцирани карциноми (**Grade 3/G3**) и недиференцирани карциноми (**Grade 4/ G3**) (68, 248, 304).

В случаите, при които един тумор показва различна степен на диференциация в различните участъци, крайното степенуване се определя от по-ниската степен на диференциация т.е. по-високата степен на малигненост (248).

Независимо, че тази класификация на ПКК е широко използвана, практиката показва, че тя има незначителна връзка с изхода на заболяването, отговора към лечението и прогнозата (248). Причините за това могат да са различия, свързани с локализацията, субективния характер на хистологичното степенуване, попадане на случайни участъци, невъзможност за преценка на инвазивната зона при малки биопсии, както и липсата на ясно дефинирани критерии по процедурите на хистологичното степенуване (248).

### ***Микроинвазивен плоскоклетъчен карцином***

Наблюдава се разрушаване на базалната мембрана с повърхностна суббазална инвазия от 0,5 мм (28) до 2 мм (86). Дълбочината на инвазия се измерва от нивото на

съседната незасегната базална мембрана (68). Независимо, че при микроинвазивния карцином туморните клетки имат достъп до лимфните и кръвоносните съдове, рядко могат да се наблюдават метастази и прогнозата като цяло е добра. Диагнозата микроинвазивен карцином не трябва да се поставя върху оскъдни или тангенциално взети биопсични материали (68, 86, 212).

### ***Стромна реакция***

Инвазивният ПКК почти винаги се свързва с дезмопластична стромна реакция, която се състои от пролиферация на миофибробласти, значително отлагане на екстрацелуларен матрикс и неоваскуларизация (178). Дезмопластична стромна реакция се наблюдава само в случаите с инвазивен карцином и никога при плоскоклетъчна интраепителиална лезия (370). Дезмопластичната стромна реакция обикновено е добре изразена във високо диференцираните тумори (ВДТ) и умерено диференцираните тумори (УДТ) и липсва при ниско диференцираните (НДТ) или лимфоепителните карциноми. Интензивността на дезмоплазията е обратно пропорционална на плътността на стромната ЛПИ. При ПКК с подчертана дезмоплазия, ЛПИ е фокална и оскъдна, докато интензивната ЛПИ се наблюдава в случаи със слабо изразена или без дезмоплазия (68).

## **II.4. Прогностично значение на хистологичния подвид на оралния плоскоклетъчен карцином**

### **II. 4.1. Верукозен плоскоклетъчен карцином**

Верукозният карцином (ВК) на УК е локално инвазивен, неметастиращ вариант на ПКК (4). Описан е хибриден вариант на ВК, при който се наблюдават едновременно ВК и огнища от добре диференциран конвенционален ПКК (29, 205). Пациентите с хибридни варианти на ВК, трябва да бъдат лекувани агресивно, както при конвенционален ПКК (238).

Прогнозата при ВК е по-благоприятна, като туморът проявява по-доброкачествено биологично поведение в сравнение с конвенционалния ПКК (257). Истинският ВК е локално инвазивен, без да проявява метастатична активност (29, 205) и не са описани ДМ (29, 205). Общата пет годишна преживяемост (ПГП) при ВК е 77% (138). Развитието на

метастази е възможно в случаите с анапластична трансформация към конвенционален, инвазивен ПКК (205).

#### **II.4.2. Базалоиден плоскоклетъчен карцином**

Базалоидният плоскоклетъчен карцином (БПКК) е агресивен, като се характеризира с висока тенденция към ЛР, ШЛМ (26,) и висока смъртност (142).

Средната преживяемост на пациентите с БПКК е около 18 месеца (26). Биологичното поведение на БПКК е подобно (26) или по-агресивно от конвенционалния ПКК, когато се сравнят съпоставими групи (346).

#### **II.4.3. Вретеновидно-клетъчен карцином**

Вретеновидно-клетъчният карцином (ВКК) е рядък вариант на ПКК и представлява бифазен тумор съставен от конвенционален ПКК и малигнен вретеновидно клетъчен компонент (68, 100). В 50% от случаите метастазира в регионалните лимфни възли (369). ВКК проявява бърз растеж и агресивно поведение с 55% смъртност до втората година (100).

Прогнозата на ВКК е близка до тази на конвенционалния ПКК и е свързана с локализацията на тумора, стадия и начина на растеж. Интраоралните локализации са по-агресивни в сравнение с тези на глотиса. Докладваната 5-годишна преживяемост е между 63% и 94%; общият леталитет е 30%-34% (32).

#### **II.4.4. Аденосквамозен плоскоклетъчен карцином**

Аденосквамозният карцином (АСК) е рядка, агресивна неоплазма, развиваща се от повърхността на епитела и се характеризира с картината на ПКК и истински аденокарцином ( 222).

Прогноза: АСК е по-агресивен от конвенционалния ПКК (120, 222) с тенденция за ранно метастазиране в ШЛМ. Често рецидивира локално и понякога туморът десиминира (158). ПГП е между 13% и 25% (120, 158).

#### **II.4.5. Аденоиден плоскоклетъчен карцином**

Аденоидният плоскоклетъчен карцином (АПКК) (Акантолитичен ПКК) е рядък вариант на ПКК. При интраорална локализация, туморът проявява агресивно поведение подобно на ПКК или по-агресивно (30). Метастазира в регионалните ЛВ в 75%, а ДМ са в 25% (158). ПГП е 15-25% (158), като половината от пациентите умират след 12-35 месеца (10). Прогнозата при този тумор остава неясна поради ниската му честота (149).

#### **II.4.6. Папиларен плоскоклетъчен карцином**

Папиларният плоскоклетъчен карцином (ППКК) е рядък инвазивен вариант на ПКК имащ тенденция за по-агресивно поведение от ВК (248) и прогнозата при този спорен тумор е неясна (33).

#### **II.4.7. Карцинома куникулатум**

Карцинома куникулатум (*Carcinoma cuniculatum*) (КК) представлява рядък вариант на ПКК и е описан за първи път през 1954 год. от Aird et al (6). Туморът образува дълбоки и често сложни епителни тунели, от където идва името (*cuniculus* Лат.; заешки тунели). Първоначално туморът е описан на кожата на плантарната повърхност на стъпалото, а в последствие и на оралната лигавица, орофаринкса и ларинкса (157). Туморът се характеризира с растеж в дълбочина и образуване на канали от изключително високо диференциран плоскоклетъчен епител и разминаване между изглеждащата доброкачествена хистология и клиничната изява. Туморът се разглежда като подвариант на ВК (280), но е по-агресивен от него (157). КК на устната лигавица е описан като инвазиращ челюстите и кожата тумор. Метастазите са редки. Туморът е винаги кератинизиран с ендофитен растеж и вариабилен екзофитен епителен растеж (122). Диагнозата върху биопсичния материал може да бъде много трудна и е нужно да се анализират данните от клиничните и рентгеновите признаци (9).

#### **II.4.8. Лимфоепителен карцином**

Лимфоепителният карцином (ЛЕК) е ниско диференциран или недиференциран ПКК карцином (68). ЛЕК може да се наблюдава като чиста форма и като смесена форма с конвенционален ПКК, като същото може да се отнася и за метастазите (68, 195).

ЛЕК е по-агресивен от конвенционалния ПКК с висока честота на ШЛМ и ДМ в белия дроб, черния дроб и костите (195). Към момента на диагнозата в 76% от пациентите са наблюдавани РМ и в 36% ДМ (97). ЛЕК е лъче- и химио-чувствителен. Метод на избор е ЛТ и ХТ. Хирургичното лечение е резерва за пациентите с персистиращо заболяване след дефинитивна лъчетерапия (97). Адювантната ХТ се препоръчва за намаляване честотата на далечните метастази (97).

## **II.5. Клинична патология на плоскоклетъчният карцином на устната кухина**

### **II.5.1. Плоскоклетъчен карцином на устните**

Плоскоклетъчният карцином на долната устна (ПККДУ) заема 25-30% от неоплазмите в областта на ГШ (като се изключи рака на кожата) и е първи по-честота (42%) измежду различните интраорални локализации на РУК (167, 303).

Втори първичен карцином (ВПК) се наблюдава в 5-15%, със среден период между два метакронно развиващи се тумори от 10 години. В 50% от случаите се наблюдават синхронно развиващи се неоплазми (24), като при 13-30% ВПК е на кожата или белия дроб. Патохистологично в около 95% се касае за ПКК, и по рядко за верукозен или аденоиден вариант (90) .

ПККДУ нараства бавно от 6 до 24 месеца до диагнозата, и рядко метастазира. Има тенденция да се разпространява повече латерално, от колкото в дълбочина. Вертикалният растеж в дълбочина е свързан с повишен риск за метастази (303).

#### ***II.5.1.1. Прогностични фактори при плоскоклетъчния карцином на долната устна:***

*T-стадия:* Честотата на е директно свързана с размера на първичния тумор. За T1 варира от 0% - 15%, за T2 -11%-35%, за T3 и T4 е между 17% и 100% (88, 371).

При T1 и T2 се намират ниска честота на окултни метастази (ОКМ) (9,4%). Съобщават се различни данни за връзката между T-стадия и метастазите (235). Докладвано е, че туморите до 2 см нямат метастатичен потенциал (147), докато по-големите от 2 см, туморната дебелина > 6 мм, G3 и G4 са свързани с висок риск за развитие на ШЛМ (115). Регионалните метастази (РМ) са важен ПФ и намаляват преживяемостта до 36-55% (24). В

70% се установяват извънкапсулни метастази (ИКМ) (270). Най-висока честота на ШЛМ е наблюдавана през втората година и рядко след петата и почти никога по-късно (270).

*Дълбочината на инвазия:* При тумори с дебелина по-малка от 2 мм липсват метастази; при ТД от 2 до 6 мм рискът е нисък и е висок при ТД > от 6 мм (235).

*Значение на подлокализацията:* ПКК на горната устна метастазира в 50% в преаурикуларните, интрапаротидните, лицевите и субмандибуларните ЛВ (303) с 40-60% ПГП. Карциномът на комисурата е по-агресивен и проявява биологично поведение близко до плоскоклетъчния карцином на бузата и ПГП е 34% (37), а честотата на ШЛМ е 30% (303). Прогностични фактори за развитие на ЛР при рак на устните са големият ТР, позитивните граници (90), ТД, инфилтративният модел на инвазия и ПНИ (90). Честотата на ЛР се движи между 5% и 20% (315), със свързана смъртност от 5-10% и най-вече през втората година (371). ЛР са с по-добра прогноза и преживяемост (78%), докато преживяемостта при РР е 52% (371). При първично хирургично лечение, най-често рецидивът на заболяването е под формата на ШЛМ, докато при първично лъчетерапевтично лечение рецидивите се развиват в пространството между устната и шията (303). Възможностите за спасяване след ЛР достигат до 80%, съответно 60% от тези с ШЛМ и 25% от пациентите с локо-регионален рецидив (129).

Регионалната болка е индикатор за ПНИ и е свързана в 80% с развитието на метастази (115, 303). Най-лош ПФ е инвазията или фиксирането на рецидива към мандибулата или ПУК, разпространението по n. mentalis и инфилтрацията на кожата (108).

#### ***II.5.1.2. Прогностично значение на метода на лечение:***

Оперативното лечение се приема като по-добрия метод в сравнение с ЛТ (371). Безопасна РГ се осигурява със зона от здрава обкръжаваща тумора тъкан, не по-малка от 1 см. (88). По-агресивно поведение изискват лезиите по-големи от 3 см, тези с G3-G4, туморите с N(+) към диагнозата, и локализиран на горната устна и комисурата (371).

Проследяването за ПККДУ трябва да бъде минимум 5 години. Независимо, че повечето метастази възникват през първите 3 години след лечението, честотата на ШЛМ нараства в периода на проследяването. Около 95% от метастазите се развиват през първите 5 години след лечението (268).

Пет годишната преживяемост за ПККДУ за T1N0 е 85% до 99%, за T2N0 е 71% до 97%, за T3 и T4 е 40% до 80% (88).

## II.5.2. Плоскоклетъчен карцином на езика

Плоскоклетъчният карцином на езика (ПККЕ) е най-честият интраорален карцином и заема около 30-40% от РУК (263). Най-висока честота се установява при мъжете в Индия, Франция, Бразилия, където е между 7,4-9,4 на 100 000 годишно (217). В Саудитска Арабия заема 5.6% от раковата заболеваемост и е по-чест при мъжете (217). По-ниска честота се установява в северна Европа, където честотата е 0,4-1% на 100 000 (217). Във Великобритания е 1,1 % (217).

Приблизително 75% от ПККЕ се локализира върху предните 2/3 на езика (288). В 75% от случаите туморът се развива по ръба (247), следван от вентралната повърхност (12-15%), гърба на езика (5-7 %) и най-рядко върха 2-3% (288). Най-честата подлокализация е средната трета на ръба на езика (290). Коренът на езика (задна трета) се засяга в 25% от случаите (247).

ПККЕ е заболяване на средната и късната възраст със средна възраст около 60 години. При жените се установява повишаване на случаите към края на четвъртото десетилетие (43). През последните десетилетия в Англия и Уелс се наблюдава тенденция за увеличаване на случаите при жени (133). Половото съотношение мъже:жени е 2:1 (43).

Клинически туморът се представя като язва, екзофитна, или инфилтративна лезия или комбинация от описаните с различна степен на плътност (1, 3, 256). Лезиите често са безболезнени, което е най-вероятната причина за късно диагностициране (256). Често туморът се предхожда от еритроплакия, левкоплакия и по-рядко от лихен планус (1, 2, 256). В сравнение с другите интраорални локализации, ракът на предните 2/3 има най-висок метастатичен потенциал, като към момента на диагнозата 30%-40% от пациентите имат клинично проявени метастази (305).

### ***II.5.2.1. Прогностични фактори при рака на езика:***

Ролята на *възрастта и пола като прогностичен фактор* е противоречива. Преживяемостта при мъжете с ПККЕ е по-ниска в сравнение с жените, като е докладвана свързана с възрастта ПГП - 37% за мъжете и 50% за жените за периода 1985-1994 год. (36). В друго проучване, което анализира пациентите по групи, не се намира разлика в преживяемостта (113). Съществуват съобщения за по-лоша прогноза при млади пациенти (273), докато други не намират разлика в преживяемостта при по-млади от 40 год., когато съпоставянето е по групи (114, 297). Други проучвания съобщават за по-добра преживяемост при пациенти <40 год с рак на езика (216).

*T-стадий:* Наблюдават се случаи с малки T1-лезии, които имат непредвидимо агресивно поведение, което насочва, че има други значими ПФ, отговорни за туморното поведение. В подкрепа е фактът, че в 30-40% от случаите с I и II стадий, се развиват метастази след първоначалното лечение (21).

*Подлокализацията,* не е намерена като ПФ за развитието на метастази като при локализация по страничния ръб, честотата на метастазите са 27%, вентралната повърхност-24%, върхът-22%, гърбът-21% (288).

Други в проучване на случаи с рак на гърба на езика намират по-лоша прогноза в сравнение с ръба на езика, като никой не е преживял пет години, докато преживяемостта за ръба на езика е била 51% (170). В проучване СХД не е показала прогностична стойност (246).

*Значение на туморната дебелина при ПККЕ.*

При T1-T3N0 ПККЕ и ПККПУК при ТД  $\leq 2$  мм, рецидивите са 13%, а преживяемостта 97%. При ТД 3-8 мм, рецидивите са 46%, преживяемостта 83%. При ТД  $\geq 9$  мм рецидивите са 65%, преживяемостта 65% (311). При T1/T2N0 ПККЕ и ТД  $< 3$  мм в 8% се наблюдават ОКМ, ЛР са 0%, а преживяемостта е 100% (367). При ТД от 3-9 мм, ШЛМ са 44%, ЛР са 7%, а преживяемостта е 76% (367). При ТД  $> 9$  мм, ШЛМ са 53%, ЛР са 24%, а преживяемостта 66% (367). При ТД над 4 мм прогноза е лоша (21). Клинически малките T1 и T2 лезии трябва да се лекуват по-агресивно в случаите с по-голяма ТД (21).

*Метастазирането* при ПККЕ първоначално е ипсилатерално в I и II ниво на шията, но се описва и прескачане на метастазите през едно или повече лимфни нива, включително метастазиране в V ниво (63).

При T1 и T2 лезии ОКМ са установени в 30% (105, 189, 286); 30-40 % (141). Общата честотата на ШЛМ за T1 и T2 са 30-40% (21). ПФ за развитие на ШЛМ са инвазивния растеж, СХД, НП, инфилтративния модел, дълбочината на инвазия и ТД. Не е установена статистическа връзка между ШЛМ и възрастта, пола, локализацията и клиничния стадий. Намерена е връзка между ШЛМ и дълбочината на мускулната инвазия (63).

*Далечни метастази:* ПККЕ има тенденция да остава за дълго време локализиран в областта на ГШ. ДМ могат да възникват при загуба на локален контрол и са най-често в белия дроб (320).

*Рецидиви:* ЛР или РР при пациентите с ПККЕ са причина за смърт в 60-70% от случаите (310). При проследяване се установява, че 45% от T2N0 и 86% от T3/T4N0 развиват метастази. В една голяма серия 37% от лекуваните пациенти са развили ЛРР, като

в 75% рецидивите са възникнали през първата година след лечението (112, 159). Рискови фактори за рецидив в шията са инфилтративния модел на растеж и близките РГ (159).

#### ***II.5.2.2. Прогностични фактори свързани с метода на лечение:***

Повечето автори препоръчват следоперативна ЛТ за случаите с близки или ангажирани РГ или в случаите с 2 или ШЛМ и в случаите с ИКМ (189).

*Преживяемост:* Ракът на езика е заболяване със сериозна прогноза. Общата ПГП варира между 30-60% според различните доклади (112, 227, 300). Докладвана е обща 2-годишна преживяемост около 55%, докато ПГП е 34% (311). ПГП за случаите с рецидив е 45%, докато за пациентите без рецидив преживяемостта е 74% (159).

#### **II.5.3. Плоскоклетъчен карцином на пода на устната кухина**

Плоскоклетъчният карцином на пода на устната кухина (ПККПУК) е втори по честота след ПККЕ и съставлява около 30% от всички интраорални локализации (160). В 70-90% от случаите се засягат мъжете (197) със средна възраст 60 год. (160). Отчита се тенденция за повишаване на случаите при жените (197). Болката е най-честия симптом (64%), със средна продължителност до диагнозата около 4 месеца (197). Най-често туморът се развива в сублингвалната област (72%), в 15% се локализира в средната трета на мандибуло-лингвалния сулкус и в 13% в задната трета (22). Ранните лезии се представят като левкоплакия или еритроплакия, докато по-напредналите случаи най-често са плътни улцеро-инфилтративни лезии (160). Гингивата и периоста на мандибулата се ангажират в 50%-60% (166). Фиксирането на езика е симптом за дълбока инвазия в мускулите на езика и е лош ПФ. Хистологически повечето тумори са G2 (160). Малките T1 и T2 тумори са лечими чрез широка ексцизия или лъчетерапия (166).

#### ***II.5.3.1. Прогноза и прогностични фактори при ПКК на пода на устната кухина***

ПККПУК е сред най-агресивните от интраоралните локализации и трудното постигане на локален и регионален контрол се свързва с богатия лимфен дренаж, липсата на анатомични бариери и близостта до мандибулата (288). В сравнение с рака на езика метастазира по-рядко и прогнозата за T1 е малко по-добра (160). Преживяемостта се подобрява при провеждане на елективна терапия на шията при високо-рисковите групи за

ОКМ (311). ПГП за I и II стадий е 60% и по-малко от 50% за III и IV (166). При случаите с преминаване на средната линия или ангажиращи езика или мандибулата ПГП е между 50-60% (166). Честотата на ЛР при T1 и T2 са 16%, докато при T3 и T4 са 27% (343).

*Лимфни метастази:* ШЛМ са един от най-важните ПФ, намаляващи преживяемостта с приблизително 25% (61). Честотата на ШЛМ варира от 20-60% в различните доклади (160), като към момента на първоначалната диагноза ШЛМ са наблюдавани в 40%, (315).

*Окултни метастази:* Честотата на ОКМ при ПККПУК е висока: 20-30% за T1 (61, 315, 343) и нараства до 40% за T2 и до 70% за T3 (166).

*Туморната дебелина* е важен предсказващ фактор за развитие на ШЛМ при ПККПУК като при лезии с дебелина 1,5 мм рискът е 60% и се препоръчва ЛДШ (212).

*Далечни метастази* се наблюдават при 10-15% от пациентите (283).

*Втори първичен карцином* възниква в 17%-36% от преживелите и се наблюдава от 1 до 17 год. след първия и е причина за високата морбидност и смъртност (166).

*Хирургични граници:* Локалният контрол е 90% при чисти хирургични граници и пада до 62% при случаите с близки или ангажирани граници (343). Нивата на ЛР при IV стадий, лекувани само с хирургия или комбинирано чрез хирургия и ЛТ, са близки (26% и 27%) (343).

#### **II.5.4. Плоскоклетъчен карцином на бузата**

Най-често плоскоклетъчния карцином на бузата (ПККБ) се развива в задната трета на бузата, следвана от средната и най-рядко в предната трета на лигавицата на бузата (288). Туморът е по-чест при мъжете, но се отчита тенденция за нарастване при жените. ПККБ е много деструктивен с улцеративно инвазиране на кожата и проявява тенденция за разпространение към инфратемпоралното пространство (288).

*Преживяемост и прогностични фактори.* Три годишната свободна от заболяване преживяемост за I и II стадий са 85% и 63%, и 41% и 15% за III и IV стадий (228). ПГП без заболяване е 77% и 65% за I и II стадий и пада до 27% и 18% за III и IV стадий (41). ЛР, ШЛМ и ВПК са важни ПФ, намаляващи преживяемостта (228).

*Локални рецидиви:* ПККБ е агресивен с нива на рецидиви 30-80% (41, 331) и лоша прогноза за задно разположените тумори (288). Честите ЛР се свързват с топографските особености и липсата на анатомични бариери в тази област (288).

*Регионални метастази:* ППП за pN0 е 70%, докато за pN(+) е 23%-49%- (98, 254). Към момента на диагнозата докладваната честота на ШЛМ е между 27% и 40% (98,254, 41). ОКМ се установяват в около 26% от случаите с cN0 (98). Честотата на ШЛМ при T1/T2 е 39%, 56% за T3 и 72% за T4 (41). Наблюдава се също висока честота от 56% на вторични метастази (288). Далечните метастази от ПККБ са редки (267). Метастазите с ИКИ намалява преживяемостта, като ППП е била 24% срещу 69% за случаите без разпространение извън капсулата на лимфния възел (98).

*Туморната дебелина:* При T1-T4 ПККБ при ТД<3 мм се установяват рецидиви при 22%, а преживяемостта е 100% (331). При ТД от 3 мм до 5,9 мм, рецидивите са в 23%, а преживяемостта 90% (331). При ТД ≥6 мм, рецидивите са в 54%, а преживяемостта е 40% и е значим независим фактор за лошата прогноза (331).

*T-стадият и състоянието на резекционната линия* са използвани като индикатори за риска от ЛР. Докладвани са висока честота на ЛР от 40% при T1 и T2 лезии със свободни хирургични граници като този факт няма просто обяснение (296). Това проучване показва, че ранния T стадий и чистите РГ не могат да бъдат предиктори за локалния контрол (296). През 1973 год. са докладвани ЛР в 40% за всички случаи с ПККБ и тези данни не са се променили значително през годините (41, 331).

*Втори първични карциноми:* От всички локализации на рака на главата и шията (РГШ), бузата е локализацията с най-много първично множествени карциноми. Случаите с ВПК са от 3 до 35% (267).

#### **II.5.4.1. Прогностично значение на метода на лечение**

Традиционното лечение на ПККБ е оперативно с последваща адювантна ЛТ при определени случаи (76).

Ефектът на дефинитивната ЛТ е сравним с хирургичните методи, когато се сравнят аналогични групи (221). Три годишната свободна от болест преживяемост за пациентите в I и II стадий е 85% и 63%, и 41% и 15% III и IV (221). Това изследване показва, че ЛТ е ефективна за лечение на малките лезии в I и II стадий (221). Елективната ЛДШ намалява регионалните рецидиви (РР) от 25% на 10% за пациентите с N0 (98). Стандартното лечение за ПККБ в University of Texas M. D. Anderson Cancer Center включва елективна супраомохионидна дисекция за всички пациенти с T2 (98). Следоперативна ЛТ се препоръчва, когато се установи повече от 1 патологичен лимфен възел или при метастаза с

ИКИ, независимо от броя на метастазите, както и в случаите на близки РГ. Авторите приемат, че ЕШД подобрява преживяемостта при случаите с ранен стадий (98). При ранните лезии лечението е самостоятелно хирургично или ЛТ. При напреднали лезии се препоръчва операция със следоперативна ЛТ (11).

Туморният стадий и състоянието на РГ са фактори, определящи нуждата от адювантна ЛТ (296). Едно проучване показва, че 3-годишния локорегионален контрол не е значително повишен, за случаите със следоперативна ЛТ при I и II стадий (71% срещу 75%) (94). ЕШД се препоръчва за всички случаи с ПККБ, като се изключват само T1 лезиите (41).

### **II.5.5. Плоскоклетъчен карцином на гингивата**

Плоскоклетъчният карцином на гингивата (ПККГ) заема 6% до 10% (143, 167) от ПККУК. Най-често се развива в областта на премоларите и моларите на долната челюст (167). По-често боледуват мъже около шесто десетилетие, но се отчита повишаване на случаите при жените (288). Има съобщения за случай на ПККГ в детска възраст при 7, 10, 13, 14 годишни (324).

В около 95% ПККГ са G1 с тенденция да инфилтрират челюстните кости (303).

В западните страни половото разпределение м:ж е 2:1 (229). В Индия честотата е много висока и повече от 70% от туморите се развиват при пациенти по-млади от 50 год. Върху мандибулата се развива при 70%-80%, докато върху максилата при 20% - 30% (288, 303). ВПК се наблюдава в около 13% от случаите (143). Макроскопски се представя като разрастваща маса, улцеративна и по-рядко като екзофитна, папиларна или фунгозна лезия. Поради малката дебелина на гингивата, туморът лесно инфилтрира подлежащата кост и може да се разпространи по периодонталния лигамент, ПУК, бузата или небцето (303). При беззъби челюсти, туморът може да инвазира по-лесно алвеоларния нерв или да инфилтрира максиларния синус (303).

Докладваната 2 годишна преживяемост е 66% (143), докато ПГП за ПККГ е 36%-50% (96, 143, 303) като не се намират различия за локализацията на горната и долната челюст. ПГП за I-стадий е 73% и пада до 17% за III стадий. Лечимостта на тумора достига до 80% за туморите до 3 см (303).

Общата преживяемост и нивата на рецидиви при ПККГ са сравними с другите интраорални локализации (96).

### **II.5.5.1. Прогностични фактори за ПКК на гингивата**

При унивариантен анализ, възрастта, полът, първичната локализация, клиничните или рентгенови доказателства за (костна инвазия) КИ не са значими ПФ за общата преживяемост. Значими ПФ за преживяемостта при мултивариантен анализ са туморният (Т-) стадий, позитивните мекотъканни граници и ШЛМ (pN+), докато доказването на КИ не е (96).

Фактори, предсказващи риск от ЛР при унивариантен анализ, са Т-стадият, инфилтрираните или близки граници и ШЛМ. При многофакторен анализ само ШЛМ са значим предиктор за РР (96).

ПККГ най-често метастазира в подчелюстните ЛВ в 35% (167). Метастазите са с тенденция към по-ниска диференциация в сравнение с първичния тумор (167).

ПККГ на мандибулата метастазира по-често в сравнение с този на максилата (303). ОКМ трябва да се очакват в I и II лимфно ниво. При клинично позитивни метастази могат да се очакват и в III ниво (143).

*Значение на зъбите при карцинома на гингивата.*

Съществува мнение, че екстракцията улеснява инвазията в челюстните кости (288).

*Значение на вида на резекцията:* При внимателно подбрани пациенти с ПККГ се установява, че маргиналната резекция е ефективна, колкото сегментната за локалния контрол (62).

### **II.5.6. Плоскоклетъчен карцином на ретромоларното пространство**

Ретромоларното пространство е малка лигавична област, която започва зад третия молар, обхваща възходящия клон на мандибулата и достига краниално до максиларния тумор. Областта граничи с бузата, гингивата на горната и долната челюст, *arcus palatoglossus*, мекото небце и ПУК (119,128,288).

Плоскоклетъчният карцином на ретромоларното пространство (ПККРМП) заема 7% от случаите с ПККУК (128). Засяга най-често мъже между 50-70 год. (64). В около 30% се наблюдава като ВПК (64). Туморът с тази локализация протича агресивно. Клинически се представя като язва, язвено-инфилтративна, дълбоко инфилтрираща или широко разпространява се лезия, ангажираща букалната мукоза и/или мукозата на фауциума (288). ПККРМП протича дълбоко инфилтративно, докато ракът на предния тонзиларен пиляр се

разпространява повърхностно и се различават значително в клинично и биологично отношение. По-често се наблюдава инвазия към максилата, отколкото към мандибулата (128, 288). Към момента на диагнозата в 2-15% се установява инвазия на периоста и подлежащата кост, което клинически е трудно да се прецени (62, 64). Честота на ШЛМ за ПККРМП е 39%, докато за рака на гингивата на мандибулата е 30% (62). ПГП за ПККРМП е ниска- 26% (64).

#### **II.5.6.1. Прогностични фактори при ПКК на ретромолярното пространство**

Състоянието на РГ е най-значимият ПФ за локорегионалния контрол (47). При мултивариантен анализ, нодалният статус е значим фактор за свободната от заболяване преживяемост и за риска от ДМ (140).

*Прогностични фактори свързани с метода на лечение:* Препоръчва се оперативно лечение при възможност за постигане на чисти граници (64, 161) с резекция или хемимандибулотомия (161, 342). При широко ангажиране на меките тъкани или дъвкателните мускули се извършва хемимандибулектомия с последваща ЛТ(161, 342). При ангажиране на птеригоидните мускули прогнозата е лоша ( 128).

Общата ПГП за ПККРМП е 20%. Самостоятелното оперативно лечение и дефинитивната ЛТ са равностойни по отношение на контрола на заболяването.

ПГП при случаи с комбинирано оперативно лечение, с последваща ЛТ (50Gy) за T1 е 80%, за T2 – 57,8% за T3 – 65,2% и 46,5% за T4 (161). Докладваните ЛР са 27% и авторите препоръчват провеждане на следоперативна ЛТ за случаите с напреднали лезии и за случаите с ШЛМ (140). Комбинираното лечение (оперативно и ЛТ) дава по-добър локорегионален контрол и свободна от заболяване преживяемост (140, 207).

#### **II.5.7. Плоскоклетъчният карцином на твърдото небце**

Плоскоклетъчният карцином на твърдото небце (ПККТН) е най-рядката локализация и заема 4-5% от ПККУК в западните страни и 1% в САЩ (143). Висока честота се наблюдава в Латинска Америка, Карибите, както и в Южна Индия, основно сред жените, пушещи цигарата обърната “reverse smoking”. Най-засегнатата възраст е между 60 и 70 години (143, 167).

Съотношението на жлезистите към епителните тумори на твърдото небце е 3:1 до 4:1. Плоскоклетъчният карцином се развива по-често на мекото небце (70%), докато върху твърдото небце е рядък (30%) (143,303). Лимфният дренаж е богат и в горните югуларни лимфни възли може да метастазира и в ретрофарингеалните (315). Ракът на мекото небце метастазира по-често (40%) в сравнение с твърдото (15%) (143, 303).

Туморът расте повърхностно, без да показва тенденция към дълбока инвазия (288). Напредналите форми перфорират подлежащата кост и навлизат в носната кухина (303).

### **II.5.7.1. Прогностични фактори при плоскоклетъчен карцином на твърдото небце**

*Шийните метастази* са значим ПФ за преживяемостта при ПККТН (152). При 1/3 от пациентите се наблюдават метастази към момента на диагнозата (331). Докладваната двугодишна и ПГП е 86% и 57% (143). При развитие на ШЛМ никой не преживява 2 години (143). Общите нива на лечимост за рака на небцето са около 40% (143).

Хирургичното лечение е предпочитан метод (288). За хирургично лекуваните, честотата на ЛР е висока - 63%, и ПГП е 33% (103). Пет годишният локален контрол на заболяването чрез ЛТ е 79% за ранните лезии и 42% при напредналите (152). Докладваната ПГП е 44% при пациенти лекувани с ЛТ или оперативно с постоперативна ЛТ (491). ЛТ може да се използва за лечение на ранните стадии на ПКК, хирургично неоперабилни, както и при случаите с близки граници (152). Според същите автори препоръчваната доза е 47,5-55 Gy за 3 седмици (152).

## **II.6. Прогностични фактори свързани с пациента**

### **II.6.1. Пол**

Съществуват противоречиви доклади за влиянието на пола върху преживяемостта, като не е намерена връзка (99, 181, 231). Едно относително голямо изследване (161) намира връзка между пола и преживяемостта, като 73,6% от жените са имали 3 годишна преживяемост в сравнение с 62,9% от мъжете.

### **II.6.2. Расата и етническа принадлежност**

Расата и етническата принадлежност оказват влияние върху прогнозата, вероятно чрез генетическа предиспозиция и/или чрез социално-икономическите фактори, достъпа до

здравни грижи и недостатъчната информация относно методите за превенция и ранно откриване на ПККУК (300).

При черното население се наблюдава изключително висока честота на рака ПККУК и високи нива на смъртност (300).

### **II.6.3. Възрастта като прогностичен фактор**

В научната литература продължава да съществува противоречие по този въпрос (181, 225, 231, 303). Намрена е по добра преживяемост при младите (216). Други намират по-ниска (150), както и еднаква преживяемост за случаите под и над 40 год. възраст (99, 181, 231, 276, 326).

Като лош ПФ са посочени НДТ и p53 мутации. Съобщава се за по-ниска СХД на туморите при младите пациенти (326).

Съществуват доклади за по-чести ЛР и по-агресивно поведение при младите под 40 год. (53, 114, 234). Според други, няма такава зависимост (250). Честотата на ЛР при млади жени под 40 г. с ПККЕ е 65% в сравнение с 41% при жени над 40 г. Наблюдавано е по-бързо развитие на рецидив при младите (до 14 месец), в сравнение с по-възрастните от 40 г. (до 40 месеца). Авторът препоръчва по-агресивно първоначално лечение и активно следене за рецидиви при млади жени (337).

Пациентите без рискови фактори за развитие на рак имат по-лоша прогноза в сравнение с рисковите (114). Докладвани са по-висока честота на инфилтративните лезии при младите, докато при възрастните са наблюдавани повече екзофитни лезии. Според автора това се обяснява с по-агресивно биологично поведение при по-младите (168).

### **II.6.4. Диагностично забавяне**

Пациентите търсят лекарска помощ към третия месец след появата на симптомите (203). ДЗ се определя като времето между първите симптоми и окончателната диагноза. ДЗ довежда до намаляване на преживяемостта и увеличаване на смъртността. ДЗ се разглежда като забавяне от пациента и професионално забавяне. ДЗ от пациента е времето от появата на първите симптоми до първия преглед от лекар. Професионалното забавяне е времето от първата консултация до окончателната диагноза (203). Професионалното забавяне може да е резултат от грешки в провеждането на изследването, ниска подозрителност на лекаря,

както и липса на опит с тези тумори. Няколко изследвания съобщават, че денталните лекари осигуряват по-добър преглед при изследване на лезиите на устната лигавица при рутинен преглед в сравнение с различните медицински специалисти (95).

#### **II.6.5. Тютюн и алкохол**

Съобщава се за значима връзка между пушенето, пиенето и преживяемостта (266). За ПККЕ преживяемостта на петата и десетата година за непушачите е била 69% и 59%, в сравнение с 43% и 22% за пушачите. Пет и 10 годишната свободната от рецидив преживяемост за непушачите е 63% и 56%, като всички пушачи са развили рецидив до 5-та година (99). Освен това, пациентите с рак, които продължават да пушат по време на ЛТ, имат по-лош отговор и по-ниски нива на преживяемост в сравнение с непушещите (99).

Употребата на алкохол е независим фактор свързан с оцеляването при пациенти с ПККУК и рак на панкреаса (368).

#### **II.6.6. Социално-икономическо състояние**

Ниският социално-икономически статус и социалната депривация са предиктори на лоша прогноза при пациенти с ПККУК (194).

Лошата орална хигиена и трудният достъп до медицинска помощ са фактори свързани с РУК (234). Социалното подпомагане намалява стрес-индуцираната имуносупресия (250). При проучване на пациенти с рак на гърдата, по-високото ниво на социално подпомагане се свързва с повишаване на противотуморните, естествени клетки убийци (234). Проучване предлага психосоциално лечение за удължаване на преживяемостта, като се базира на невро-имунни връзки (234).

#### **II.6.7. Прогностично значение на придружаващите заболявания (Коморбидност)**

Преживяемостта е по-ниска при пациенти с придружаващи заболявания на сърдечно-съдовата система, периферни съдови заболявания, белодробни и бъбречни заболявания, както и с други злокачествени заболявания (266). Имунокомпрометираните болни имат по-лоша прогноза и по-ниска ПГП (255).

Недохранването увеличава риска от следоперативни усложнения и намалява свързаната със заболяването преживяемост (335). Анемията може да доведе до хипоксична

лъчерезистентност с последващ лош локален контрол и намалена преживяемост (188). При мултивариантен анализ се установява, че хемоглобинът е независим предиктор на локалния контрол и преживяемостта. Изследване намира, че анемията може да повлияе изхода от РГШ несвързано с механизма на хипоксичната лъчерезистентност (188).

*Имунен дефицит:* По-висока честота ПККУК е докладвана при млади пациенти подложени на хронична имunosупресия във връзка с нефротрансплантация (337). Независимо, че се установяват случаи с ПККУК при пациенти с HIV, не се установява повишаване на честотата на ПККУК във връзка със заболяването (102).

## **II.7. Прогностични фактори свързани с тумора**

### **II.7.1. Анатомична локализация**

Продължава да съществува схващане, че туморите локализиращи в задните отдели на УК или орофаринкса, са с лоша прогноза. Приемането на такова схващане е спорно (174). Биологична агресивност на туморите с такава локализация се обяснява с факта, че те се развиват в клинично “тихи” зони и могат да достигнат голям размер преди да са дали симптоми (174). От друга страна големият ТР определя повишена тенденция за ШЛМ (174).

Различията в агресивността на туморите при различните локализации в УК могат да се обяснят не само с анатомичните фактори, а и чрез големи биологични различия (172). Особеностите на кръвоснабдяването и лимфния дренаж на различните локализации в УК са от значение за развитието на ШЛМ (325). Локализацията влияе силно на развитието на ШЛМ и е по-значим предсказващ фактор, отколкото СХД, НИ, ПНИ, васкуларната инвазия, чистите РГ, както и развитието на ВПК (348, 354, 358). Рискът за метастазиране нараства с по-задната локализация като за устните метастази се установяват в 10%, за езика е 25%, за гингивата 30%, ПУК 40%, орофаринкса 55% до 65% за хипофаринкса (287). ШЛМ се доказват хистологично в 59-64% от рака на езика, ретромоларната област и орофаринкса, докато при рака на бузата и гингивата те са 22 % и респ. 7% (354).

Наблюдава се слабо намаляване на ПГП за по-задно локализиращите тумора в УК. Това се обяснява главно със значението на туморната локализация за развитие на ШЛМ (354, 358). При рака на езика, ретромоларното пространство и орофаринкса 38-41% от случаите са починали, докато за рака на ПУК и бузата 10-17 % от случаите са починали (354).

### II.7.2. Размер на първичния тумор

*Прогностично значение на туморния размер (T – категорията)*

Туморният размер е прогностичен фактор (84, 251, 353) за преживяемостта (260), статуса на резекционната граница (358) и локалните рецидиви (283, 354).

### II.7.3. Прогностично значение на TNM класификацията

Туморният диаметър се използва за означаване на туморния размер в клиничната (cTNM) и патологичната (pTNM) на стадиращата TNM система (UICC 2002) (304). Прогностичното значение на TNM системата се оспорва като не е намерена връзка с преживяемостта (93, 231, 266, 331). В друг доклад е установена връзка с прогнозата (181). TNM системата е критикувана поради оценяваните биологично различни субкатегории (245), както и поради липсата на оценка на клиничното състояние на пациента (258).

Докладваната преживяемост според TNM за I, II, III, IV стадий е: 75%, 65, 6%, 49% и 30% (181). Докладвана е ППП в 82% за ранните стадий и 49% за напредналите стадии (126). Случаите с ДМ за T1 са 0,3% и 21% за T4 туморите (117). При пациентите с персистенция или рецидив, или ВПК, едно-годишната преживяемост за I стадий е 60%, а за IV -32% (224).

### II.7.4. Прогностично значение на диференциацията на тумора

Прогностичното значение на СХД по Broders (51) е противоречиво. Процесът на хистологичното степенуване е субективен и в голяма степен зависи от решението на патолога (223). Според системата за степенуване на Broders/WHO (51), около 90% от туморите са във G2 (247), което не корелира с прогнозата. Пет и 10 годишния свободен от рецидив период за пациентите с ПККЕ е бил за 59% и 36% за ВДТ; 58% и 46% УДТ и 48% и 0% за НДТ (99). Според Anneroth G, et al.(19) една от главните причини за ниската прогностична стойност на СХД са хетерогенните клетъчни популации с различно ниво на диференциация наблюдавани при ПКК.

Според Р. Райчев (1) СХД може да се свърже понякога с биологичното поведение. Освен това, при случаите с НДТ по-трудно се постигат чисти РГ (154).

### **II.7.5. Прогностично значение на In Situ карцинома**

Carcinoma in situ (CIS) е рядка лезия и представя 2,8% от всички злокачествени тумори на ГДХП, за разлика от шийката на матката, където 66% от всички злокачествени тумори са CIS (44). Биологичната прогресия от CIS в инвазивен карцином е трудно или дори невъзможно да се прецени (299). Остава неясно колко процента от инвазивния РГШ се предхожда от CIS, както и колко процента от CIS лезиите ще преминат в инвазивен карцином или ще останат в това състояние, както и дали може да се очаква регресия до нормален епител (299). Въпреки липсата на яснота за времето на превръщане на CIS в инвазивен тумор, доказателствата сочат, че нелекуваните лезии се превръщат в инвазивен карцином (264).

Няма категорични доказателства за ефекта на ексцизионната биопсия или хирургичната ексцизия (299). В едно проучване върху 41 нелекувани случая с Ca in situ при 46% се е развил инвазивен карцином през следващите 4 години (264). При Ca in situ не се очаква развитие на метастази (264). Не се установяват разлики между CIS и инвазивните карциноми що се отнася до възрастовото, половото и расово разпределение и разпределението по локализации (264).

### **II.7.6. Туморна дебелина и дълбочина на инвазия**

Туморната дебелина се измерва като се реконструира въображаемо мукозната повърхност, за да се компенсира улцеративния или екзофитен растеж (350).

Ретроспективното определяне на ТД е трудно, тъй като при биопсичното пускане на препаратите, туморът може да бъде срязан под различен ъгъл и плоскост или да бъде пуснат участък от периферията (21). От друга страна, предоперативните биопсии не могат да се използват за определяне на ТД, защото са от периферни или най-повърхностни участъци и рядко включват дълбоки части на тумора (21).

Начинът на растеж на тумора (екзофитен/ендофитен растеж, улцеративен, инфилтративен, нодуларен, екзофитен) оказва влияние върху туморната дебелина и дълбочината на инвазия (251).

ТД не винаги е еквивалент на дълбочината на инвазия, защото ТД зависи от начина на растеж на тумора и в случаите с улцерации не може да се оцени точно. В други случаи, туморът показва значителен екзофитен растеж с много малка дълбочина на инвазия и има

биологично поведение на тумор с малка ТД (213). Въпросът за ТД и дълбочината на инвазия остава отворен като двете понятия не са еквивалентни (147). Независими изследвания намират, че ТД в случаите с T1/T2N0 е по-точен предиктор на ОКМ, ЛР и преживяемостта в сравнение с ТР (231, 251).

Няколко проучвания анализират значението на ТД в прогнозата на ПМКК (230, 311, 348, 367). Правени са опити да се намери критичната ТД, за да се установи коя е критичната стойност, имаща прогностично значение (367) като резултатите се различават (348). ТД е свързана с развитието на ОКМ, ШЛМ и ЛР (231, 311, 331).

ТД може да предскаже наличието на ОКМ, независимо от Т-стадия. Тумори с дебелина < 2 мм нямат склонност да метастазират, докато тези над 8 мм имат високи нива на метастазиране (231, 311). ТД над 5 мм е значим прогностичен фактор за ОКМ и е един от показателите за извършване на ЕШД (231, 311).

С нарастване на ТД директно се повишава риска за развитие на ШЛМ (231, 364). Yamazaki et al. (364) при T1/T2N0, ПМКК установяват, че Т-категорията и ТД са статистически значими за развитие на ШЛМ. При ТД >11 мм, 6-10 мм и ≤ 5 мм, честотата на ШЛМ са: 50%; 40%; 30% (364). Въпреки, че ТД не е независим фактор, тя е ПФ за възникването на РМ. ТД значително корелира с развитието на РМ само в групата на Т1 и слабо за Т2 туморите (230). При ТД ≤ 3 мм, честота на ШЛМ е 10%, а ПГП е 100%. При ТД ≥ 4 мм, ШЛМ са 48%, а ПГП 75%. За различните локализации са докладвани различни стойности на критичната ТД. За ПМКК и езика средната ТД за случаите без метастази е 3,8 мм и респ. 9,6 мм, докато за случаите с метастази ТД е била 7,6 мм за пода на устната кухина и 15,1 мм за езика (348). O'Brien (230) не намира различия в средните стойности на ТД при различните локализации. Подобно на Woolgar (348) установява, че случаите с метастази имат средни стойности на ТД значително по-големи от средните стойности на тези без метастази (8,5 мм срещу 5,8 мм). Критичната ТД за развитие на РМ за ПМКК е 1,5 мм (212), в сравнение с 6 мм за рака на бузата (331). За рака на вентралната повърхност на езика, критичната ТД е по-малка отколкото за ръба на езика, най-вероятно заради анатомични различията (350). ТД като вариабилна действа право пропорционално на риска за ШЛМ и свързаната с болестта смъртност. ТД може да се използва като критерий за определяне на терапевтичния подход при Т1 и Т2 лезиите (212, 230). За критична ТД се посочва размер от 4 мм (364). По-дебелите тумори имат 4кратно по-висок риск за метастази в сравнение с по-тънките (15).

### **II.7.7. Прогностично значение на макроскопския вид**

Патологичната оценка при напречен разрез през тумора, показва съотношението екзофитен/ендофитен растеж, равнинна и обемна форма (улцеративен, нодуларна, инфилтративна и други. Тези характеристики могат да имат прогностично значение (251). Туморите с екзофитен или повърхностен растеж имат по-добра прогноза в сравнение с улцеративния или инвазивния начин на развитие (21, 303). Дълбоко инфилтриращите тумори, вероятно имат лесен достъп до кръвоносните и лимфни съдове, което благоприятства широкото локално, регионално и далечно разпространение. При ендоефитно развиващите се тумори, се съобщава за повишена резистентност на ЛТ, дължащо се вероятно на безкислородната среда (274). При ендоефитния начин на растеж се наблюдава по-висока честота на ЛР и по-често позитивни РГ (313). В някои случаи туморите със значителен екзофитен растеж показват малка дълбочинна на инвазия, което може да определя и по-нисък метастатичен потенциал и по-добра прогноза (213).

### **II.7.8. Периневрална инвазия /неврална инвазия**

ПККУК проявява подчертан невротропизъм и честотата на периневралната инвазия (ПНИ) е от 6% до 30% (52, 306). Освен ПНИ може да се наблюдава и ендоневрално разпространение (303). В случаи с периневрална инвазия 30-40% от пациентите имат оплаквания от мравучкане, парене, жилеща или стрелкаща болка (303).

Хирургичната резекция се приема за най-резултатния лечебен метод като се препоръчва провеждане на следоперативна ЛТ в случаите с ПНИ (201). ПНИ е свързана с локализацията, ТР и ТД, НИ, наличието на ШЛМ, близките или инфилтрирани РГ и преживяемостта и е лош прогностичен белег (319, 348, 354). С увеличаване на дълбочината на инвазия се увеличават и случаите с ПНИ (52, 295). ПНИ е важен предсказващ фактор за развитието на ШЛМ (104,350). Докладвана е честота на ШЛМ за случаите със и без ПНИ в 73% и респ. в 46% (104). Туморите, които инвазират периневралното пространство, са биологически много по-агресивни като честотата на ЛР е много по-висока, (52, 104, 295, 350). Пет годишната свободна от заболяване преживяемост за случаите без ПНИ е 94,6% и 56,6% за случаите с ПНИ (295).

Смъртността за случаите с ПНИ е 54%, докато за случаите без е 25% (104). ПНИ е маркер за по-агресивно биологично поведение и винаги трябва да се търси при хистологичното изследване (295).

### II.7.9. Лимфо-васкуларна инвазия

Проникването на туморни клетки в лимфните и кръвоносни съдове се приема за първата стъпка на метастазирането (82).

*Лимфна инвазия:* Инвазия в лимфните съдове се установява, както в стромата на тумора, така и в периферните инфилтрирани зони (156).

*Кръвоносна инвазия:* Директна инвазия на кръвоносните съдове се установява в централните и периферните зони на тумора (156). Туморна инвазия се установява най-вече при вените. В някои случаи се установява инвазия в кръвоносните съдове под формата на шнурове от карциномни клетки (156).

Съдовата инвазия от единични туморни клетки не е честа при ПККУК (237). Прогностичната значимост на лимфо-васкуларната инвазия е оценявана от Jakobsson et al. (146) в разработената от него мултифакторна система за степенуване на малигнеността. По-късно е премахната поради трудното ѝ дефиниране (19,57).

Намерена е важна връзка между васкуларната инвазия и туморната локализация, ТР, ТД, ПНИ, ИФ, НИ, ШЛМ, ЛР и преживяемостта (319, 348, 354).

### II.7.10. Костна инвазия

Клинически отношението на тумора към костта се оценява като: инвазиращ, фиксиран, съседен (много близко, нито определено фиксиран, нито подвижен), близък (подвижен) (185).

Туморът инвазира мандибулата директно (69, 196) през алвеоларния гребен (201), или през лингвалния кортикалис (302). Съдово-нервният сноп може да бъде инфилтриран по съседство (185, 201, 229, 302), и рядко на разстояние от основната туморна маса (185). Съдово-нервният сноп и костномозъчните пространства осигуряват лесен начин за разпространение на тумора в костта (201). СХД на тумора не оказва влияние върху начина и степента на КИ (185, 229). Препоръчваната ширина на резекция е минимум 10 мм от видимо нормалната кост (69).

В TNM класификация ангажирането на мандибулата или максилата с инвазия през кортикалиса до спонгиозната кост се класифицира като Т4 (Т4а), с което се подразбира лоша прогноза (304). ПГП за случаите с инвазия е 29% в сравнение с 44% за случаите без инвазия (150). Приема се, че мандибуларната инвазия сама по-себе си не предсказва лоша прогноза (229).

### II.7.11. Кожна инвазия

Директното ангажиране на кожата от конвенционален ПККУК е индикатор за лоша прогноза, като преживяемостта е 7 месеца (81). Лимфното разпространение на рака в кожата (рак с броня) е много лош ПФ и средната преживяемост е само 3 месеца (81).

## II.8. Многофакторни системи за степенуване на малигнеността на тумора

Многофакторните системи за степенуване на малигнеността са разработени в стремежа за предсказване на малигнения потенциал на тумора и прогнозата в индивидуалния случай, както и за подобряване възпроизводимостта на хистологичния резултат (54, 275).

Broders (1927) (51) въвежда метод за степенуване на плоскоклетъчния карцином при случаи с ПККДУ, като оценява количеството на високо диференцираните клетки в самия тумор. Авторът степенува количествено пропорцията от неоплазмата, наподобяваща нормалния плоскоклетъчен епител като въвежда четири степенна система: високо диференцирани (G1), умерено диференцирани (G2), лошо диференцирани (G3) и недиференцирани или анапластични (G4). Тази система осигурява лесно оценяване на туморната диференциация и най-общо предсказва прогнозата, като НДТ са с по-висок риск за рецидив и по-ниска преживяемост (226). От друга страна, методът е критикуван като субективен и при мултивариантен анализ не предсказва преживяемостта (119, 151).

Eneroth et al. (101) при анализ на 123 случая с ПКК на небцето, установяват връзка между СХД и начина на инвазия. Те намират по-висока честота на ШЛМ и по-ниска преживяемост при НДТ, в сравнение с ВДТ. Авторът наблюдава, че ВДТ инвазират като образуват добре оформен ръб, шнурове и нишки от неопластични клетки. Докато НДТ показват дифузен растеж със слаба или без тенденция за формиране на повлекла (101).

Jakobbson et al (1973) (146) (табл.1) разработва МФССМ при рака на ларинкса, като за първи път оценява зоната на взаимодействие между тумора и гостоприемника. Авторът оценява структурата и растежа на неоплазмата, СК, НП и броя на митозите. Взаимоотношението между тумора и гостоприемника се оценява чрез начина и стадия на инвазия, съдовата инвазия и степен на ЛПИ. Jakobbson et al. (146) намира статистически значима връзка между степента на малигненост, рецидивите и преживяемостта. Най-

важните фактори за прогнозирането на ПГП и развитието на рецидив са НП на популацията на туморните клетки, видът на инвазия в отношенията тумор-макроорганизъм, и крайният сбор от точките на малигненост (146).

Таблица 1. Хистологична система за степенуване на малигнеността по Jakobsson et al (146).

Хистологично степенуване на малигнеността, базирано върху туморната клетъчна популация				
Туморно клетъчна популация	1	2	3	4
Структура	Папиларна и солидна	Повлекла	Малки нишки и групи от клетки	Подчертана клетъчна дисоциация
Диференциация	Висока кератинизация	Умерена кератинизация	Ниска; минимална кератинизация	Ниска; няма кератинизация
Нуклеарен полиморфизъм	Няколко уголемени ядра	Умерен брой от уголемени ядра	Множество	Анапластични незрели уголемени ядра
Митози	Единични	Умерен брой	Голям брой	Множество
Хистологично степенуване на малигнеността, базирана върху взаимоотношението тумор-гостоприемник				
	1	2	3	4
Модел на инвазия	Добре дефинирана гранична линия	Корди, шнурове	Групи от клетки, няма дефинирана граница	Дифузен растеж
Стадий на инвазия	Възможна	Микрокарцином	В съединителната тъкан	Масивна
Васкуларна инвазия	Няма	Възможна	Малка	Множествена
Клетъчен отговор (плазмо-лимфоцитна инфилтрация)	Подчертана	Умерена	Слаба	Няма

Willen R et al.(1975) (345) модифицират системата на Jakobsson et al. (146) върху 124 пациента с карцином на гингивата, като премахват параметрите „структура” и „васкуларна инвазия”. В групата без метастази установяват, че туморите са по-високо диференцирани, с ниска митотична активност и инфилтрират чрез плътни повлекла със заострени граници с интензивна ЛПИ. В групата с метастази, неоплазмите са по-малко диференцирани, показват значителен НП с повишена митотична активност и проявяват дифузен инфилтративен растеж с по-слабо представена ЛПИ (345).

Crissman et al.(84) (табл.2), модифицира системата на Jakobsson et al. (146) при 77 случая с ПККУК в две стъпки, като обединява „структура” и „вид на инвазия” в един

параметър „модел на инвазия”. Освен това оценява васкуларната инвазия с „да“ и „не“ (наблюдава се/не се наблюдава). Диференцираните кохезивни неоплазми инфилтрират с добре очертани “избутващи” ръбове, докато по-ниско диференцираните, некохезивни неоплазми инфилтрират като малки, неправилни агрегати от неопластични клетки или като отделни клетки. Според автора неоплазмите, инвазиращи като големи кохезивни популации от туморни клетки имат по-добра прогноза, отколкото неоплазмите, инвазиращи като малки агрегации от клетки или като отделни клетки (84). При анализ само на хистологичните параметри авторът намира, че само честота на митозите и стадия (дълбочина) на инвазия корелират с биологичното поведение (84).

Таблица 2. Хистологична система за степенуване на малигнеността по Crissman et al. (84).

Хистологични критерии	1	2	3	4
Туморна цитология	Висока степен	Умерена степен	Ниска степен	Не може да се установи
Цитоплазмена кератинизация	Добре образувани кератинови перли (>50% от клетките)	Умерено изразена тенденция за образуване на перли (20%-50%)	(5%-20%)	Няма
Нуклеарна диференциация	Няколко уголемени ядра (75% са зрели)	Умерен брой уголемени с вариращи размери (50%-70% са зрели)	Множество уголемени плеоморфни ядра (25%-50% са зрели)	Анапластични ядра (0-25% са зрели)
Честота на митозите	0-1	2-3	4-5	>5
Взаимоотношения тумор-гостоприемник в стромата				
Възпалително клетъчен отговор	Подчертана	Умерена	Слаба	Няма
Модел на туморния растеж	CIS, вероятна	Ранна или микроинвазия	Инвазия в стромата	Инвазия в субмукозата
Модел на инвазия	Верукозна или екзофитна	Екзофитна с инфилтративни нишки	Инфилтративни нишки	Инфилтрация с малки групи или клетъчни дисоциации
Васкуларна инвазия	Не се установява			Установява се

Lund et al.(186) модифицира степенуващата система на Jakobsson et al. (146) представяйки по-точна дефиниция на всеки параметър и степен, и предлагат хистологичния

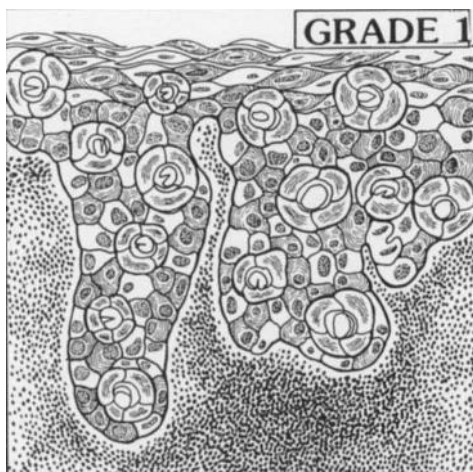
резултат да се представя като тотална сума от точки. Lund et al.(186) при 438 случаи с ПККУК намира статистически значима връзка между резултата от микроскопското степенуване на тумора и смъртността, честотата на ЛР и метастазите.

През 1987 Anneroth et al.(19) модифицира степенуващата система на Jakobsson et al.(146) и създава МФССМ (малигнограма) (табл.3).

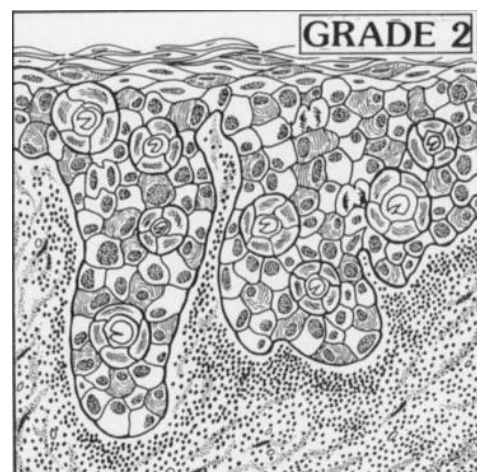
Таблица 3. Мултифакторна система за степенуване на малигнеността на оралния плоскоклетъчен карцином по Anneroth et al.(19)

истологична система за степенуване на малигнеността				
Морфологични параметри	1	2	3	4
Степен на кератинизация	Високо кератинизирани (>50% от клетките)	Умерено кератинизирани (20%-50% от клетките)	Минимално кератинизирани (5%-20% от клетките)	Не се установява кератинизация (0-5%)
Нуклеарен полиморфизъм	Малък нуклеарен полиморфизъм (>75% от клетките са зрели)	Умерен НП (50%-75% от клетките са зрели)	Изразен НП (25%-50% от клетките са зрели)	Изключителен НП (0-25% от клетките са зрели)
Брой на митозите	0-1	2-3	4-5	>5
Хистологично степенуване на малигнеността на взаимоотношението тумор-гостоприемник				
Морфологични параметри	1	2	3	4
Модел на инвазия	Избутващ, добре дефиниран инфилтриращ ръб	Инфилтриращи солидни повлекла или нишки	Инфилтрация от малки групи клетки(>15%)	Подчертана и широка дисоциация от малки групи от клетки (<15%) и/или единични клетки
Стадий на инвазия (дълбочина)	CIS или спорна инвазия	Инвазия в ламина проприя	Инвазия в субмукозата, близка до мускули, сл.жлези и периоста	Широка и дълбока инвазия заместваща съединителната тъкан и инфилтрира челюстна кост
Лимфо-плазмоцитна инфилтрация	Подчертана	Умерена	Лека	Няма

Авторът оценява независимо туморната клетъчна популация като степенува променливите: СК, НП и брой на митозите. Освен това степенува малигнеността на взаимоотношението тумор - гостоприемник като оценява НИ, степента на инвазия (дълбочина на инвазия според анатомичната структура на ангажиране) и ЛПИ. Авторът разработва подробно критерии за всеки от изброените морфологични параметри (Фиг. 1 до Фиг. 8). Всеки параметър е оценен от 1 до 4, като накрая всеки тумор е оценен количествено с общ сбор точки на малигненост. Anneroth et al.(19) прилага системата при проучване на ПККЕ и ПККПУК и установява, че при премахване на параметъра “васкуларна инвазия“ възпроизводимостта на системата се подобрява за всички морфологични параметри. Клиничната валидност на модифицираната версия на системата е изпробвана върху 89 пациента с ПККПУК (18). Намерена е статистически значима връзка между средния тотален малигнен резултат и клиничния стадий, честотата на рецидивите и смъртността (18).



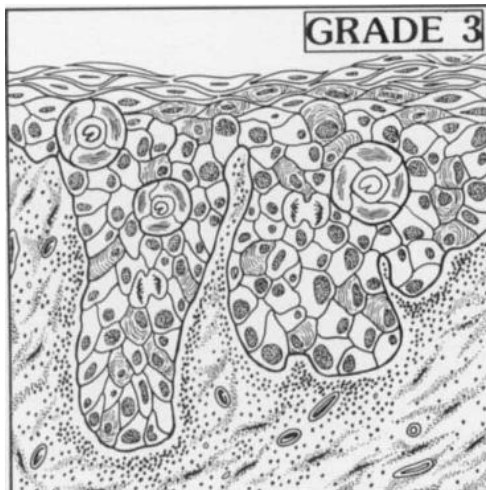
Фиг. 1.



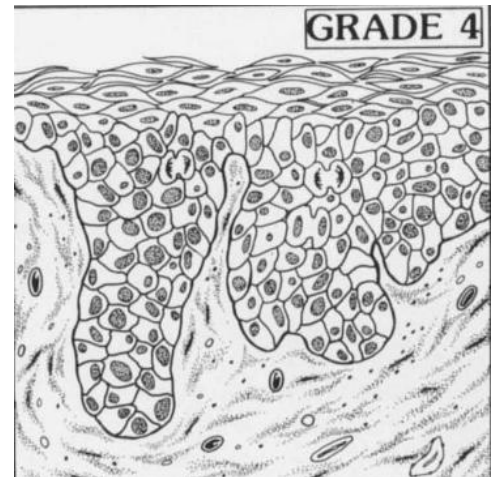
Фиг. 2.

Фиг. 1. Степен 1 (Grade 1): **Степен на кератинизация** - Степен I. Високо кератинизирана неоплазма. Повече от 50% от клетките показват кератинизация под формата на кератинови перли и индивидуално кератинизирани клетки. **Степен на лимфоплазмоцитна инфилтрация**; Степен I. Подчертана (значителна) лимфоплазмоцитна инфилтрация (по Anneroth et al.-19).

Фиг. 2. Степен 1 (Grade1): **Степен на кератинизация** - Степен II. Умерено кератинизирана неоплазма. Кератинизация се наблюдава при 20 до 50% от туморните клетки. **Степен на лимфоплазмоцитна инфилтрация** - Степен II. Умерена инфилтрация (по Anneroth et al.-19)



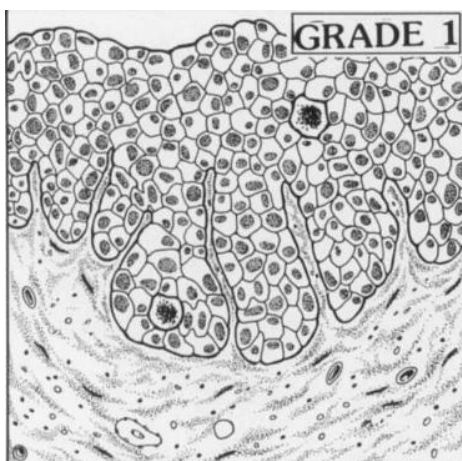
Фиг. 3.



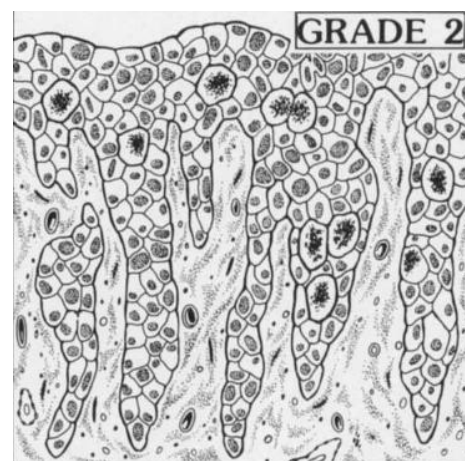
Фиг. 4.

Фиг. 3. Степен 3 (Grade 3): **Степен на кератинизация** - Степен III. Минимално кератинизирана неоплазма. Кератинизирани са 5-20% от клетките. **Степен на лимфоплазмоцитна инфилтрация** - Степен III. Слабо изразена инфилтрация. (по Anneroth et al.-19).

Фиг. 4. Степен 4 (Grade 4): **Степен на кератинизация** - Степен IV. Минимална или липса на кератинизация. Туморната клетъчна популация показва много малко или единични кератинизирани клетки от 0-5% (по Anneroth et al.-19). **Степен на лимфоплазмоцитна инфилтрация** - Степен IV. Не се наблюдава инфилтрация (по Anneroth et al.-19).



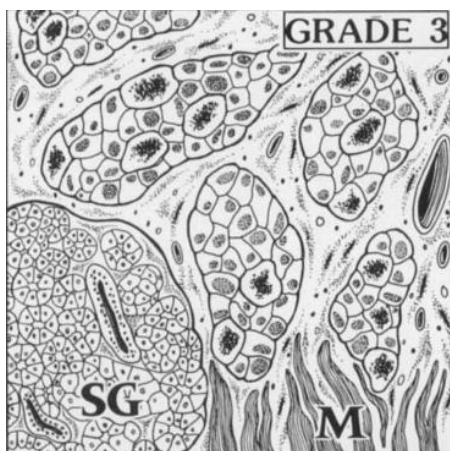
Фиг.5.



Фиг.6.

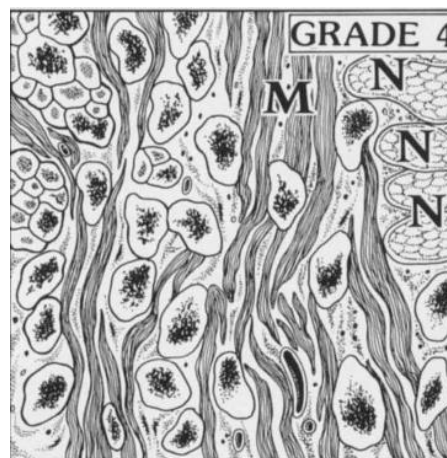
Фиг. 5. Степен 1 (Grade 1): **Начин на инвазия (модел)**; Степен I Инвазията е избутвеща с добре очертан инвазивен ръб (по Anneroth et al.-19). **Стадий на инвазия** - Степен I. Спорна инвазия (по Anneroth et al.-19).

Фиг. 6. Степен 2 (Grade 2): **Начин на инвазия (модел)**; Степен II. Инвазията е под формата на солидни острови, повлекла и нишки (по Anneroth et al.-19). **Стадий на инвазия**; Степен II. Инвазията ангажира само Lamina propria (по Anneroth et al.-19).



Фиг. 7.

Фиг. 7. Степен 3 (Grade 3): **Начин на инвазия (модел)**; Степен III. Инвазията е от малки групи клетки ( $n > 15$ ), формиращи острови или нишки. **Стадий на инвазия**; Степен III. Инвазията е под ламина проприя в непосредствена близост до мускулите и слюнчените жлези или периоста (по Anneroth et al.-19) (отнася се до малките слюнчени жлези и сублингвалната жлеза).



Фиг. 8.

Фиг.8. Степен 4 (Grade 4): **Начин на инвазия (модел)**; Степен IV. Инвазията е на широк фронт (десиминирана) от единични клетки или малки групи, образувани от  $< 15$  клетки. **Стадий на инвазия**; Степен IV. Обширна, масивна, дълбока инвазия от туморни клетки, заместваща съединително-тъканната строма, както и случаите с ангажиране на челюстните кости (по Anneroth et al.19).

Woolgar (1997)(350) разработва хистологична степенуваща система (табл.4), която оценява СК (висока, средна и ниска), НП (минимален, умерен и множествен), митотичната активност (от 0-15; 16-35 и от 36-55 митози). Моделът на инвазията е оценяван като избутващ, на групи или шнурове и като тънки шнурове или острови.

Степента на инвазия е оценявана като гранична, инвазия в lamina propria и като инвазия в субмукозата. Woolgar (350) намира значителна връзка между СК, броя на митозите, НИ, степента на инвазия и степента на ЛПИ и наличието на ШЛМ, но не и със степента на НП.

Таблица 4. Хистологична степенуваща система Woolgar (350).

Степен на кератинизация	Висока	Умерена	Ниска
Нуклеарен полиморфизъм	Минимален	Умерен	Множествен
Митотична активност	0-15	16-35	36-55
Модел на инвазия	Избутващ	Едри повлекла	Нишки или острови
Степен на инвазия	Гранична	В lamina propria	В субмукозата

## II.9. Степенуване малигнеността на инвазивния фронт

Инвазията на тумора може да бъде с експанзивен модел, инфилтративен модел или да се наблюдават и двата модела (59, 84). При експанзивния модел микроскопски се наблюдават големи острови от туморни клетки с добре дефиниран избутващ ръб, докато инфилтративният модел се характеризира от малки пръснати клетки или малки групи, или нишки с лошо дефиниран инфилтративен ръб. Начинът на растеж на тумора в ИФ има прогностично значение.

Byrne M. et al.(1989) (54) разработва хипотеза, че клетките на ИФ са отговорни за биологичното туморно поведение. Byrne M. et al.(54) сравнява метода на Broders (51) и метода на Anneroth et al.(19) при 130 случая с рак на бузата като оценява най-инвазивните участъци на тумора. Авторът оценява туморната клетъчна популация и зоната на взаимодействие между тумора и гостоприемника, като изключва параметъра стадий (дълбочина) на инвазия (табл.5). Всички параметри са оценени от 1 до 4 и накрая е сумиран общ сбор - оценяващ. Той намира, че степенуването на ИФ е с висока прогностична стойност за разлика от системата на Broders. Според автора ИФ е отговорен за биологичното поведение на тумора и е значим и независим предиктор на преживяемостта и може да бъде важен ПФ при избора на лечение (54, 56, 57). Пациентите с общ малигнен сбор между 5 и 10 точки имат 5 год преживяемост в 57%, сравнена с 19% за случаите с малигнен сбор по-голям от 10 точки. Степенуващата система на Broders (51) не успява да корелира с преживяемостта в двете групи (54). ИФ на тумора е отговорен за клиничното поведение на ПККУК (54, 56, 57).

Таблица 5. Мултифакторна система, степенуваща малигнеността на инвазивния фронт Bryne M (54).

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

Молекулярната и морфологичната характеристика на ИФ може да предскаже по-добре прогнозата в сравнение с други участъци при тумора. Параметрите като загубата на адхезионни молекули, секрецията на протеолитични ензими, повишената клетъчна пролиферация, инициацията на ангиогенезата имат по-добра предсказваща стойност (59). Bryne et al. (58) препоръчват да се оценяванет 4-6 клетъчни слоя на най-дълбокия ИФ на поне три участъка на най-ниско диференцираните полета. Степенуването на ИФ може да предскаже развитието на ОКМ и ИКИ (275, 350, 351) и трябва да се взема под внимание при преценката за извършване на СШД. Bryne et al. (57) сравнява прогностичната стойност на броя на митозите. Те установяват, че прогностичното значение леко се подобрява след изключването на параметъра „брой на митозите“ и предлагат този параметър да не се включва в степенуването на ИФ (57).

### II.9.1. Модел на инвазия на тумора

Anneroth et al.(19) степенува НИ в четири степени.

Степен I - туморът инвазира с добре очертани „избутващи” граници (фиг. 5).

Степен II - инвазията е под формата на плътни нишки, групи и шнурове (фиг. 6).

Степен III - инвазията е от малки групи от клетки или инфилтриращи нишки с брой на туморните клетки във всяка група  $>15$  (фиг. 7).

Степен IV - забележима, дифузна клетъчна инфилтрация от единични клетки или групи от туморни клетки с брой  $<15$  (фиг. 8) (Anneroth et al.)(19).

Brune M. (1998) (59) предлага хипотеза, че молекулярните и хистологични характеристики на ИФ оказват влияние върху прогнозата по-добре, отколкото другите участъци на тумора. Според автора моделът на инвазия зависи от някои молекулярни характеристики на инвазивния фронт като загуба на адхезионни молекули, секрецията на протеолитични ензими, увеличената клетъчна пролиферация, и инациацията на ангиогенезата. Brune M. (1998) (59) разработва проста морфологична система за предсказване на малигнеността на тумора, която оценява само ИФ.

Bankfalvi et al. (2000) (25) изследват ролята на ИФ като прогностичен и предсказващ фактор при ПМК като използват метода на Brune M (54). Те застъпват мнението, че инвазивният туморен фронт може да предсказва биологичната агресивност на епителните тумори. Sawair et al. (2003) (275) изследва най-анапластичните области на ИФ като оценява СК, НР, броя на митозите, НИ, ЛПИ. Всеки параметър е точкуван от 1 до 4, като за всеки тумор е определен общ малигнен сбор. При мултивариантен анализ установяват, че тоталният малигнен сбор се свързва с общата преживяемост, докато моделът на туморна инвазия е свързан с ШЛМ (275). Броят на позитивните лимфни възли е ясно свързан с РР, докато лечебният подход и състоянието на РГ е свързан с ЛР. Schliephake (2003) (277) преразглеждат сегашните знания върху прогностичните стойности на туморните маркери в лечението на ПМК и заключават, че прогностичното значение на повечето туморни маркери все още не е напълно ясно. Маркерите на ангиогенезата показват ниска значимост за прогнозата и лечението на ПМК. Резултатите от оценката на маркерите на туморната инвазия и метастатичния потенциал все още не могат да бъдат приети официално с прогностична стойност (277).

## **II.10. Прогностични фактори, отнасящи се до лимфните метастази**

### **II.10.1. Окултни метастази**

Терминът “окултни” (скрити) метастази характеризира лимфни метастази, които не са открити при щателното клинично и образно изследване или чрез аспирационна

цитология и не трябва да се смесва с микрометастази (МИКМ) (16, 111). Честотата на окултните метастази (ОКМ) при cN0 е от 24% до 42% (65, 163, 285, 312).

Пациентите с ОКМ имат по-добра прогноза в сравнение с тези с клинично позитивни възли (136). ПФ за развитие на ОКМ са Т-категорията (206). При Т1 честота на ОКМ  $\leq 20\%$ , при Т2 честота е  $\sim 20\text{-}30\%$ . При Т3 и Т4 честотата на ОКМ  $\geq 30\%$  (206). Според други, Т- категорията не корелира с честотата на ОКМ (8). При изследване на връзката между ТР, ТД и нивата на ОКМ се установява, че размерът  $\geq 2$  см е неточен предсказващ фактор на туморното поведение, докато ТД корелира по-добре с ОКМ и преживяемостта (213).

Локализацията на първичния тумор е свързана с риска от развитието на ОКМ. За ПККЕ в Т1N0 честотата на ОКМ е 30%, докато при ПККПУК е 20% (65, 163, 283, 311, 312.). Най висока честота на ОКМ се наблюдава при ПКК на задната трета на езика, където ОКМ са 61% (124).

Туморите на максиларната гингива, твърдото небце и устните имат ниски нива на ОКМ, и при тях не се препоръчва ЕШД (307). Други фактори, предсказващи развитието на ОКМ са НИ, степента на ЛПИ, СХД, митотичната активност и НИ (136).

### **II.10.2. Лимфни метастази**

Регионалните метастази представляват развитие на туморни депозити (метастази) в шийните ЛВ. Различават се *първични регионални лимфни метастази*, когато регионалните метастази се наблюдават към момента на първоначалната диагноза и *вторични регионални метастази*, които възникват в хода на заболяването след поставяне на диагнозата (18).

Далечните метастази представляват неопластични депозити в далечни органи извън регионалните лимфни възли. Първичните ДМ се установяват към момента на диагнозата, докато вторичните ДМ се развиват в хода на заболяването, след като диагнозата е била поставена (18).

Стадиране на шията (pN) е от голямо значение, тъй-като преживяемостта е ясно свързана с броя на позитивните ЛВ, тяхната локализация и ИКИ (296, 348).

#### **II.10.2.1. Фактори, предсказващи развитието на шийните метастази**

Предиктори за развитието на ШЛМ при ПККУК са: локализация на първичния тумор, Т-стадия и дълбочината на инвазия (348, 354, 358).

*Локализацията на първичния тумор* определя риска за развитие на ШЛМ. Най-често метастазира ПККЕ, следван от ПККПУК, гингивата на долната челюст, букалната лигавица, гингивата на горната челюст, твърдото небце и устните (107).

*T-стадия СХД* на тумора е предиктор за възникване на ШЛМ (233).

При T1 и T2 лезии метастазите са 30%, докато в T3 и T4 те са в 60% (233).

### **II.10.2.1. Прогностично значение на шийните лимфни метастази:**

ШЛМ са най-важния ПФ за преживяемостта (233, 293). Като ПФ са разглеждани броя (13, 165) и анатомичното ниво на ангажиране (165, 348, 354) и страната (контра-, ипсилатерално) на ангажиране (165), големината на ШЛМ (155, 251), както и наличието на ИКИ и ангажирането на меките тъкани на шията (155, 354).

Според Woolgar (348, 354), освен с наличието на ШЛМ, преживяемостта е свързана с локализацията, стадия на първичния тумор, хистологичния модел на инвазия, състоянието на РГ и рTNM стадия.

### **II.10.3. Извънкапсулна инвазия**

Инвазията на тумора извън капсулата на лимфния възел (извънкапсулна инвазия) може да бъде макроскопска или микроскопска (110). ИКИ е предсказващ фактор за агресивността на тумора, неблагоприятната прогноза (125, 220, 357) и висок риск за ДМ (333). Woolgar et al. (354) докладва, че всички случаи с макроскопско ИКИ са починали през първите 15 месеца, докато тези с микроскопско са починали след втората година и тригодишната преживяемост е сходна 33% и 36%. В контраст три годишната преживяемост за случаите с вътревъзлови метастази е 72%, а преживяемостта за случаите без метастази е 81% (354). ППП за случаите с ИКИ е ниска- 21%, докато при тези с вътревъзлови метастази преживяемостта е била -64% (357). Степента на разпространението на тумора извън капсулата ( $\leq 2$  мм или  $> 2$  мм) няма прогностична стойност за изхода (125). При ИКИ в71% са установени ДМ. Това подкрепя провеждането на ХТ в случаите с ИКИ за намаляване на риска от ДМ (220).

#### **II.10.4. Прогностично значение на микрометастазите**

Микрометастазите (МИКМ) се дефинират като единични или множествени малки туморни депозити с размер до 3 мм в лимфно-възловите синуси с незначително засягане на нодалната архитектура (347, 349). Терминът “микрометастази” не е синоним на термина “окултни” метастази (355). МИКМ се диагностицират при рутинните хистологични техники с хематоксилин-еозин като не се отдава предимство на имунохистохимията (355). Не е напълно изяснена “съдбата” на метастатичната клетка. Повечето от туморните клетки загиват в лимфните съдове. Еволюцията на метастатичните клетки попаднали в ЛВ зависи от заобикалящите ги метаболитни условия и имунния отговор (321).

Клиничният изход при пациентите с МИКМ е подобен на пациентите без метастази, но броят на случаите е малък, за да се отхвърли прогностичното значение на МИКМ (355).

#### **II.10.5. Кожни метастази**

Истинските кожни метастази (КМ) от ПККУК не са чести и заемат 10-15% от всички нелимфни метастази за РГШ (249). Дермалното ангажиране от директно туморно разпространение или ятрогенна туморна имплантация не трябва да се разглежда като истинска КМ. Близките КМ са в резултат на разпространение на туморната клетка по дермалните лимфни структури с депозиране на неопластични клетки в кожата (249). ПНИ също се обсъжда като механизъм на туморно разпространение за формиране на КМ (249). Далечните КМ са в резултат на хематогенно разпространение. КМ от рак на ГШ обикновено се свързват с напреднали ШЛМ, при две или повече ШЛМ или при ИКИ, както и при случаи с рецидиви (249). При развитие на КМ прогнозата е лоша и общата преживяемост е приблизително 7 месеца и до 1 год. не е доживял никой (365). Лечението на КМ от рак на ГШ е палиетивно. Едно изследване при 26 случая с КМ от РГШ, отчитат повишаване на преживяемостта след ексцизия на КМ с подобряване на качеството на живот (81).

#### **II.11. Прогностични фактори, отнасящи се до рецидива**

Рецидивът е повторно развитие на тумор, след като е било проведено първично лечение. Рецидивите биват локални, регионални, локо-регионални и далечни (18).

Персистенция: това са случаите, в които се намира резидуален тумор след приключване на дефинитивно, оперативно или лъчелечение, или заболяването се проявява отново в период до 6 месеца след лечението (1,3, 333).

Локален рецидив (ЛР) е развитие на същото туморно заболяване в мястото на първичния тумор след проведено първично лечение (333).

Локо-регионален рецидив (ЛРР) е повторно развитие на тумор (рецидив) в областта на първичния тумор и рецидив (вторични метастази) в регионалните лимфни възли или в нелимфни структури на шията (18, 333).

Регионален рецидив (РР) е развитие на рецидив (вторични метастази) в лимфни или нелимфни структури на шията (18, 333).

Далечен рецидив (далечни вторични метастази, органни метастази) е развитие на рецидив (метастази) в органи или структури, извън мястото на първичния тумор и лимфните възли на шията (18, 333).

Високата честота на рецидивите, въпреки агресивните хирургични и лъчетерапевтични методи, представлява голям терапевтичен проблем (290). Докладвана е честота на ЛР от 42%, ЛРР са 8% (42), РР са 16%-36%-41% (42, 165).

Агресивността на тумора определя времето до развитие на рецидива. Свободният от заболяване период, до появата на рецидив е ПФ. При случаите с по-дълъг свободен от заболяване период се установява по-висока преживяемост. Пациентите, които развиват рецидив до първата година имат по-лоша прогноза, в сравнение със случаите с рецидив, развил се след първата година (144). Средният период до поява на една от формите на рецидив е 11,9 месеца, като 78% от рецидивите са се развили през първата година, 92% са се развили през първите 2 години от началното лечение (42).

Докладваните нива на рецидив в зоната на лимфна дисекция са между 15% и 50% от случаите (65). Регионалните рецидиви са основна причина за смърт при пациентите с ПККУК. РР се развиват в резултат на растежа на ОКМ, развитие на вторични ШЛМ извън полето на дисекцията или рецидиви (персистенции) в оперираното поле при ЛДШ (348,354, 357). Може да се наблюдава и контралатерален рецидив на шията (348, 354, 357).

Факторите, влияещи върху честотата на регионалните рецидиви са: броят на метастатичните ЛВ към момента на първичното оперативно лечение на шията; видът на шийната дисекция; адювантната терапия (125, 220); напредналият туморен стадий; pN(+) статусът; позитивните РГ (42).

Средният период до поява на рецидив в зоната на оперираната шия е 5 месеца (1-11 месеца). Средната преживяемост е 7 месеца (2-15 месеца) като няма нито един пациент, който да е оцелял след шиен рецидив в полето на дисекцията (354).

*Локо-регионалните рецидиви* са свързани с нодалния статус, ПНИ, васкуларната инвазия, РГ, ШЛМ и ИКИ и тези фактори са предиктори и са индикатори за следоперативна ЛТ (135).

Докладваната 5 годишна преживяемост за случаите с рецидиви общо варира от 9% до 59,9% (123, 144).

Шийните рецидиви са значима причина за смърт от ПККУК (354, 357). Рецидивите след дисекция са с много лоша прогноза и 5 годишната преживяемост за групата на спасяваните е 30% (123, 144).

## **II.12. Втори първичен или множествен карцином**

Втори първичен карцином (ВПК) е всеки малигнен тумор, възникващ след появата на първи тумор (362). Waren et al. (340) критериите за ВПК. При пациентите с РГШ се установяват строги тенденции за развитието на ВПК на ГДХП, хранопровода и белия дроб (316). Според съвременните молекулярни теории, синхронно възникващите ПККУК могат да възникнат независимо в едни пациент и туморите да са генетично несвързани (поликлонална теория). При други случаи, туморите могат да имат общ клонален произход (моноклонална теория) (278). При моноклоналната хипотеза възникването на множествените тумори се обяснява с миграция на дъщерни клетки, изхождащи от една трансформирана родоначална клетка, което довежда до генетично свързани тумори (278).

ВПК в УК се класифицират като: Рецидивиращ тумор, при който всички молекулярни аберации са сходни с първия; Втори тумор в полето или “ миграция на премалигнени клетки”, при който лезиите са генетически свързани, като някои маркери са сходни, други са различни; Истински втори първичен карцином - молекулярният профил на двата тумора е различен (362).

ВПК се развиват в респираторната ос (ларинкс - бял дроб) или храносмилателната ос (фаринкс - хранопровод) (239). Когато първият тумор е локализиран в ларинкса, предилекционна локализация за ВПК е респираторната ос, докато при локализация в хипохаринкса вторият се локализира най-често в храносмилателната ос. При локализация на първичния тумор в УК или орофаринкса вторите неоплазми най-често се развиват отново в УК или орофаринкса (362). Рискът при пушачите за развитие на втори тумор е 1,6

до 1,7 пъти по-висок, отколкото при непущачите (362). Съобщава се за намаляване на случаите със спиране на пушенето и алкохола (298).

Общата преживяемост за ВПК е 68,7% за първата година и 43,5% за третата и 29% за петата година. Синхронно развиващите се тумори са с по-лоша прогноза в сравнение с метакронните (332).

### **II.13. Резекционна линия**

Целта на хирургичната ексцизия е да се премахне тумора с най-малко 1 см здрави нормални тъкани около тумора отвсякъде. Макроскопска РГ > 1 см е адекватна при хирургичното лечение на ПККУК (204). Важно е да се отбележи, че по време на фиксацията възниква свиване на тъканите и резекционният борд на фиксирания препарат ще бъде по-малък от резекционния борд по време на операцията (319). При рутинна оценка на РГ трябва да се взема под внимание тъканното свиване, което може да бъде 30-47% от ширината на РГ към момента на операцията (130). Освен това, при рутинното патологично стадиране, не се взема под внимание тъканното свиване от фиксацията, което е около 15% от обема на резектата и отстоянието от резекционната линия ще бъде по-малко при микроскопско измерване в сравнение с макроскопското измерване (31). Трудности в определянето на състоянието на РГ произлизат от наличието в тях на тежка дисплазия или Са *in situ*, които могат да бъдат преценени като инфилтрация от основния тумор. Някои съвременни публикации включват тежката дисплазия и Са *in situ* в определението за позитивни граници (14, 31,183)

Микроскопски, РГ са чисти при отстояние от тумора на 5 мм и повече, от 1 до 5 мм са близки и при по-малко от 1 мм са ангажирани, като трябва да се оценят мукозните и дълбоките граници (31, 130). Spiro et al. (313) дефинира понятието близки граници в случаите, при които тумора и резекционна линия се виждат в едно зрително поле при малко увеличение.

#### **II.13.1. Прогностично значение на състоянието на резекционната граница**

Състоянието на РГ е независим ПФ за общата и за свободната от рецидив преживяемост (7, 99).

Хистологичното ангажиране на РГ от туморния процес се свързва с ниска обща преживяемост, високи нива на локални рецидиви (99, 159, 183, 319).

При ангажирани граници пет годишен свободен от заболяване период са имали 11%, в сравнение с 47% за случаите с близки граници и 78% за тези с чисти граници (319, 348, 357).

Пет и 10 годишната обща преживяемост за хистологично чистите граници е 72% и 64%, докато за ангажираните е 21% и 0% (99). При ангажирани граници, всички пациенти са развили рецидив за по-малко от 5 години (99).

При мултивариантен анализ 5-годишната свободна от рецидив преживяемост е 81% за случаите с чисти РГ срещу 53% при ангажираните (7).

Докладвани са случаи на ЛР при чисти РГ, което се обяснява с теорията за “поле на канцеризация”. Честотата на ЛР е 36% при позитивни граници и 18% при чисти (313). При неблагоприятен модел на инвазия (разпръснати малки групи от клетки или острови от туморни клетки) микроскопската границата от 5 мм не може да се приеме за чиста (275). Рискът от ЛР се повишава при интраоперативното пресичане на тумора от резекционната линия независимо, че в края на операцията може да се достигне до хистологично здрави граници (279). При р53 мутации в РГ е намерен повишен риск от ЛР (48). В случаите с Т1 и Т2 лезии с хирургични микроскопски граници > 5 мм, ЛР са редки и не са във връзка с други хистопатологични параметри (336). Нарастването на туморния размер води до увеличаване на случаите с близки или ангажирани граници. Това се дължи на техническата трудност за постигане на чисти граници при резекция на големи тумори (183, 319). Ангажирането на резекционните линии при макроскопски чиста ексцизия може да се разглежда като хистологичен индикатор за агресивно поведение на заболяването (319).

## II.14. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

След направения преглед на литературата се установява, че ракът на устната кухина в световен план е сериозен здравен проблем. Високата честота на заболяването, заемащо шеста позиция в света (214, 240, 261, 341) и седма позиция в Европа (45) утежнява проблема.

Заболяването се характеризира с висока биологична агресивност със тенденция да рецидивира, метастазира и убива.

През изминалите десетилетия са положени много усилия за намиране на факторите, които определят агресивното поведение на тумора, но резултатите са противоречиви. Изследвано е влиянието върху прогнозата на демографски, клинични и морфологични фактори като резултатите са противоречиви.

Локализацията на тумора има прогностично значение. Туморите, локализиращи се върху долната устна са с категорично по-добра прогноза в сравнение от другите интраорални локализации. От друга страна в нашата практика ние наблюдаваме ранни случаи с рак на долната устна, които протичат изключително агресивно. Това ни даде основание да потърсим предсказващи фактори на агресивното поведение.

Друг важен предсказващ фактор, който предизвиква много противоречия е размерът на първичния тумор. Очакването, че ранните тумори имат по-добра прогноза от напредналите не винаги се оправдава. Докладваните случаи на агресивни малки лезии с големи метастази, както и големи първични тумори без метастази обърква клиницистите и изследователите. Това ни накара да изследваме влиянието на размера на тумора върху развитието на шийни метастази, локални рецидиви и преживяемостта.

Особен интерес за клиницистите представляват ранните T1-тумори, при които се очаква добра прогноза. Докладваната висока честота на окултни и вторични метастази при ранните лезии поставя въпроса за провеждане на елективна шийна лимфна дисекция при високо-рисковите случаи. Откриването на високо-рисковите за метастазиране случаи е от голямо значение. Това ни насочи към търсене на фактори, които предсказват развитието на шийни метастази.

Степента на диференциация на тумора по Broders (51) е задължителен параметър при диагностично-лечебния процес на случаите с ПККУК. Независимо от докладваната ниска прогностична стойност за рецидивите, метастазите и преживяемостта системата на Broders (51) е широко използвана. Това е основание да проведем наше изследване за оценка на прогностичната стойност на метода.

Особен интерес представляват научните разработки на Bryne (57), който въвежда мултифакторна система за степенуване на туморната злокачественост чрез оценка на инвазивния фронт на тумора при плоскоклетъчния карцином на устната кухина.

Изследвания намират положителна връзка между стадиране на туморната малигненост по метода на Bryne (57) и развитието на шийните метастази. Методът на Bryne (57) оценява количествено степента на кератинизация, степента на нуклеарен полиморфизъм, начина на инвазия и степента на лимфоцитна инфилтрация.

Методът на Вгупе (57) е описан през 1992 година и въпреки, че е широко застъпен в научната литература и до настоящия момент не е навлязъл в практиката у нас. Това ни дава основание да изследваме върху собствен материал прогностичната стойност на степенуването на инвазивния туморен фронт.

Много съвременни изследователи се опитват да открият биологични маркери, предсказващи агресивното туморно поведение, но към настоящия етап не могат да се приемат като прогностични фактори.

Откриването на пф за развитието на шийни метастази, локални рецидиви и преживяемостта е от голямо значение за клиницистите. В настоящия момент решение за вида и обема на лечението се взема основно върху TNM системата, степента на туморната диференциация по Broders, както и субективна преценка.

В клиничната практика остава нерешен въпросът с предсказването на риска за развитие на ШМ. Проблемът с лечебното поведение към регионалния шиен лимфен басейн при cT1N0/cT2N0, както и с индикациите за провеждане на адювантна ЛТ/ХТ е нерешен. В лечебните заведения няма приети терапевтични протоколи, които да са базирани на доказателства. Решението за провеждане на адювантна ЛТ или ЛХТ се взема основно на базата на TNM-класификацията.

Остава отворен въпроса за показанията за провеждане на елективна шийна дисекция. Високата честота на окултни метастази при cT1N0 в тези случаи, както и негативното им влияние върху преживяемостта ни насочва към изследване на фактори, които могат да предскажат развитието на шийни метастази.

Прогнозата при напреднал рак е лоша и този проблем често се обсъжда в контекста на късното диагностициране. Специално внимание предизвиква въпросът с предсказването на агресивното туморно поведение при ранните лезии и този проблем остава нерешен в онкологичната литература.

Предсказването на биологичното поведение е от голямо значение, поради възможност за индивидуализиране на терапията при всеки болен.

Именно тези не напълно решени проблеми ни насочват към изследване на някои прогностични фактори при ПККУК в опит за предсказване на шийните метастази, рецидивите и преживяемостта.

### **III. СОБСТВЕНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ**

#### **III.1. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО**

**Цел:**

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

За постигане на целта си поставихме следните задачи:

- 1. Да се анализира група пациенти с плоскоклетъчен карцином на устната кухина относно възрастта, пола, диагностичното забавяне, симптоми до диагнозата, локализацията, TNM стадий, степен на диференциация. Да изследваме случаите с локални рецидиви, шийни метастази, регионални рецидиви и втори първични карцином**
- 2. Да изследваме прогностичната стойност относно шийните метастази и преживяемостта на променливите морфологични параметри: степен на кератинизация, степен на нуклеарен полиморфизъм, вид на инвазия, степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация, дълбочина на инвазия, състоянието на резекционната граница, степента на малигненост на инвазивния туморен фронт по Вгупе**
- 3. Да се изследва прогностичното значение на наблюдаваните фактори за развитието на шийни метастази и общата и специфичната преживяемост като се приложат еднофакторен и многофакторен регресионен модел по Cox**

## III.2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

### III.2.1. МАТЕРИАЛ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ И ЕДИНИЦИ НА НАБЛЮДЕНИЕ

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

**III.2.1.1. Обект на клиничната разработка** са **192** случая с първичен плоскоклетъчен карцином на устните и устната кухина. От които **126 (65,6%)** са мъже и **66 (34,4%)** са жени.

- ✓ Случаите с плоскоклетъчен карцином на устните са 83;
- ✓ Случаите с плоскоклетъчен карцином на езика са 44;
- ✓ ПКК на бузата и ретромоларното пространство - 27;
- ✓ ПКК на гингивата - 20;
- ✓ ПКК на пода на устната кухина - 18.

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

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

#### **Наблюдаваните показатели са:**

- Разпределение по пол;
- Разпределение по възраст;
- Локализация на първичния тумор;
- сТ/рТ-категория; сN/pN-категория; TNM-стадий;
- Времето до поставяне на диагнозата (диагностично забавяне);
- Наличие или липса на симптоми;
- Резекционни граници
- Локални рецидиви;
- Вторични метастази;
- Регионални рецидиви;

- Случаи на втори или пореден първичен карцином;
- Вид на лечението;
- Преживяемост;
- Причина за умирање.
- Болестно специфична преживяемост.
- Обща преживяемост

Изследването на прогностичните фактори е извършено върху същата група от **192** пациента, с минимално проследяване > 12 месеца. Изследваните прогностични фактори са общоприети в литературата. Общата клинично-патологична характеристика на изследвания контингент е представена на табл. 6.

Таблица 6. Обща характеристика на изследвани 192 случая с първичен плоскоклетъчен карцином на устната кухина

<b>Клинична характеристика</b>	<b>Брой</b>	<b>Проценти</b>
Мъже	126	65,6%
Жени	66	34,4%
< 40 год.	16	8,3%
> 40 год.	176	91,6%
Устна	83	43,20%
Език	44	22,90
Буза	27	14,10
Гингива	20	10,4%
Под на устната кухина	18	9,4%
<b>Туморни характеристики</b>	<b>Брой</b>	<b>Проценти</b>
cT1	92	47,9%
cT2	58	30,2%
cT3	24	12,5%
cT4a	18	9,4%
cN0	165	85,9%
cN1	16	8,3%
cN2	9	4,7%

cN3	2	1,0%
Стадий I	88	45,8%
Стадий II	48	25,0%
Стадий III	27	14,1%
Стадий IVA	4	15,1%
G1	68	35,4%
G2	114	59,4%
G3	10	5,2%
<b>Лечение</b>	<b>Брой</b>	<b>Проценти</b>
Хирургично лечение на първичния тумор	192	100,0%
Радикална, терапевтична шийна дисекция (Crile)	46	23,9%
Елективна шийна дисекц. (Модифицирана и селективна)	22	11,4%
Без шийна дисекция	124	64,5%
Самостоятелно хирургично лечение	107	55,7%
Комбинирано (хирургично + лъчетерапия ± химиотер.)	85	44,2%
Живи	108	56,3%
Починали	84	43,8%

**III.2.1.2. Обект на хистопатологичното изследване** са 192 пациенти. То е направено в колаборация със специалисти по клинична патология, които са участвали в лечебно-диагностичния процес. Изследваните показатели са степенувани по четиристепенна скала по критерии, дефинирани от Anneroth G (19) като са оценявани единствено на инвазивния фронт на тумора. За всеки индивидуален случай е оценена биологичната агресивност на тумора като е приложена тристепенна малигнограма за хистологично степенуване на дълбокия инвазивен фронт по метода на Bruyne M (57).

**Наблюдаваните показатели са:**

- Степен на кератинизация;

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

### ***III.2.1.3. Източници на информация***

Основен източник на информация на индивидуално ниво за всеки конкретен случай е история на заболяването и патохистологичните формуляри. Авторът е формирал собствена база данни, като информацията за всеки случай е събирана проспективно. Изготвен е формуляр за събиране на статистическа информация в съответствие с целите на изследването (Приложение 1.). Всички пациенти са проследявани в амбулаторни и стационарни условия като последната проверка на виталния статус е извършена през месец май 2013 година.

## **III.2.2.МЕТОДИКИ**

### ***III.2.2.1. КЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ***

#### **III.2.2.1.1. Подбор на пациенти**

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

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

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

Анализираната група включва 192 пациенти, собствени случаи и наблюдения, при които докторантът е извършил диагностика чрез клиничен преглед, биопсично изследване и TNM стадиране. При 170 пациенти докторантът е оператор и е извършил хирургичното лечение на първичния тумор и на регионалния лимфен басейн. При 22 случаи, в период преди придобиване на специалност по Лицево-челюстна хирургия, докторантът е участвал като първи асистент и лекуващ лекар.

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

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

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

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

Критерии за подбор на случаите:

- Случаи с ПКК на устните и устната кухина;
- Пациенти от двата пола;
- Пациенти, които са подложени на първично хирургично лечение;

- Пациенти с първичен или втори първичен или пореден ПККУК;
- Случаи с минимално следоперативно проследяване > 12 месеца.

Изключващи критерии:

- Пациенти с друг вид злокачествен тумор на устната кухина;
- Пациенти с рецидив на предходно лечение;
- Пациенти с ПККУК, неподходящи за хирургично лечение.

ХИРУРГИЧНО ЛЕЧЕНИЕ:

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

При **107** случая е лечението е само хирургично.

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

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

Случаите различни от T1, (без карцинома на долната устна), близки или ангажирани резекционни линии, pN(+) са лекувани с адюватна лъчетерапия/лъче-химиотерапия.

Хирургични граници:

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

Хирургични методи:

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

❖ Открити хирургични достъпи:

*Хирургичен достъп чрез мандибулотомия:*

- При карцином на пода на устната кухина- в случаи с напреднали тумори както и при дистално разположени лезии. При показания се извършва мандибулектомия или маргинална (континуитетна) резекция;
- При карцином на езика - в случаи с дълбока инфилтрация, както и дистално разположени тумори.

*Хирургичен достъп чрез формиране на долно букално ламбо с разрез през долната устна:*

- При карцином на лигавицата на бузата - карцином с дистална локализация; карцином на ретромаларното пространство;
- В случаите с карцином на ретромаларното пространство с костна инвазия се извършва хемимандибулектомия или континуитетна резекция.

*Хирургичен достъп чрез формиране на горно букално ламбо по Weber-Ferguson:*

- При карцином на твърдото небце - палатектомия с различностепенна максилектомия;
- При карцином на гингивата на горната челюст - при ранни лезии се извършва субтотална максилектомия; при напреднали тумори се извършва тотална или разширена максилектомия.

*Хирургичен достъп през субмандибуларното пространство:*

- При карцином на гингивата на долната челюст - за осъществяване на сегментна мандибулектомия или хемимандибулектомия;
- При блок - резекция в случаи с напреднал карцином на пода на устната кухина.

*Хирургичен достъп през устната комисура:*

- При случаи с карцином на езика;
- При блок - ексцизия в цяла дебелина на устната комисура и бузата.

❖ Хирургични методи с достъп през устната кухина

- Хемиглосектомия – в случаите с ранни лезии на карцином на езика;
- Ексцизия на ранна лезия на карцином на пода на устната кухина;
- Ексцизия на карцином на мекото небце;
- Палатектомия при ранни лезии на карцином на лигавицата на твърдото небце;

- Ек்சизия на ранни лезии на карцином на букалната лигавица;
- Ек்சизия на ранна лезия на карцином на гингивата на долната челюст с маргинална мандибулектомия
- ✓ Като ранни лезии разглеждаме туморите с размер < 1 см.

**Хирургични методи за лечение на карцином на долната устна:**

- При малки туморни лезии (< 1 см): W- ек்சизия на тумора с резекционна линия 1 см и реконструкция с тъкани на устната;
- При туморни лезии > 1 см резекция с резекционна линия 1- 2 см или повече. Едномоментна реконструкция на оперативния дефект:
  - Метод на Bernard;
  - Метод на Bernard-Burow;
  - Метод на Webster-Bernard;
  - Метод на Bruns;
  - Метод на Дифенбах;
  - Възходящ стъпаловиден метод;
  - Метод на Fries при дефект на комисурата.

**Хирургични методи за лечение на регионалните лимфни метастази:**

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

**III.2.2.1.2. Методика за изследване на демографски, клинични и туморни характеристики**

**А. Демографски характеристики:**

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

## Възраст

Според възрастта към момента на диагнозата, пациентите бяха разпределени в следните групи:

- Група 1 - пациенти < 20 години: един случай (жена) (0,5%)
- Група 2 - пациенти 31-40 години: 15 (7,8%) случаи (11 мъже и 4 жени)
- Група 3 - пациенти 41-50 години: 25 (13%) случаи (15 мъже и 10 жени)
- Група 4 - пациенти 51-60 години: 51 (26,6%) случаи (38 мъже и 13 жени)
- Група 5 - пациенти 61-70 години: 47 (24,5%) случаи (27 мъже и 20 жени)
- Група 6 - пациенти 71-80 години: 43 (22,4%) случаи (27 мъже и 16 жени)
- Група 7 - пациенти 81-90 години: 9 (4,7%) случаи (7 мъже и 2 жени)
- Група 8 - пациенти > 90 години: един случай (0,5%) (мъж)

Влиянието на възрастта е анализирано като непрекъснатата променлива, а също така и като дихотомна. Изследване влиянието на възрастта върху прогнозата е извършено за групата на млади <40 год. и възрастова група > 40 год. Тази граница е в съответствие с литературните данни, с цел по-лесна съпоставка на получените резултати.

## Пол

### Критерии за групиране по пол

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

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

## Б. Клинични характеристики:

Клиничните характеристики включват:

- Б.1. Онкоанатомична локализация;
- Б.2. cTNM стадий;
- Б.3. Диагностично забавяне;
- Б.4. Симптоми до диагнозата.

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

Локализацията на първичните тумори на устните и устната кухина беше определяна според онкоанатомичните локализации на МКБ-10/ICD-O/ (116).

В изследването са включени случаи със следните локализации и подлокализации:

- C00.0 Вермилион на горната устна;

- C00.1 Вермилион на долната устна;
- C00.6 Комисура на устната;
- C01 Задна трета на езика;
- C02.0 Дорзална повърхност на езика (включва предните 2/3 на гърба на езика);
- C02.1 Ръб на езика, включително и върха;
- C02.2 Вентрална повърхност на езика (включва предните 2/3 на вентралната повърхност на езика, лингвалния френулум);
- C03.0 Гингива на максилата;
- C03.1 Гингива на мандибулата;
- C04.0 Предна част на пода на устната кухина;
- C04.1 Странична част на пода на устната кухина;
- C06.0 Букална лигавица;
- C06.2 Ретромоларна област.

#### Б.2.Стадиране на първичния тумор по TNM системата

Клиничното TNM стадиране (сTNM) се извършва след клиничен преглед, образно изследване и хистопатологична верификация на първичния тумор. Клиничният стадий на заболяването се определя според препоръките и критериите на TNM системата (304).

*N-категорията* характеризира състоянието на регионалните лимфни възли. Стадирането на лимфния статус на шията се извършва след клиничен преглед. Извършва се също ехографско изследване и/или КТ с контраст, МР или PET-СТ при индикации (304).

#### Б.4. Изследване на диагностичното забавяне и симптоми до диагнозата

Диагностичното забавяне се дефинира, като времето изчислено в месеци от възникване на първите симптоми до диагнозата. Информацията е събирана от данните получени при снемането на анамнезата. Събирана е също информация за наличие или отсъствие на симптоми.

#### Критерии за оценка на симптоми на заболяването до диагнозата

- Симптоматични - случаите с болка, дискомфорт, дисфагия, функционални нарушения;
- Асимптоматични - случаите без оплаквания. Лезията е забелязана в устната кухина от пациента или е открита случайно при клиничен преглед;

- Неопределени - случаите при които пациентите не могат да определят една от горните групи.

## **В. Туморни характеристики:**

- В.1. Локализация на първичния тумор;
- В.2. Степен на диференциация;
- В.3. Втори първичен или пореден карцином.

### В.1. Локализация на първичния тумор

Определянето на локализацията на първичния тумор съвпада с клиничните характеристики за определяне на онкоанатомичната локализация на тумора.

### В.2. Степен на хистологична диференциация на тумора

Информацията за степента на диференциация на тумора Broders (51), WHO (28, 248) е взета от хистопатологичната документация на лечебното заведение за целите на лечебно-диагностичния процес.

### В.3. Втори първичен или пореден карцином

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

Класифицирането на лезиите като втори или пореден първичен карцином се извърши според критериите въведени от Warren S, Gates O (340).

### Критерии за оценка на втори първичен карцином

- Двата тумора да са малигнени;
- Да не се касае за метастаза;
- Между двата тумора да има минимум 2 см разстояние или ако са в една и съща локализация да има  $\geq 5$  години между появата на двата.

Събирана е информация за времето на възникване на втория тумор спрямо първия, както и за локализацията на втория или пореден тумор:

- Симултантни - случаи на първична множественост, при които едновременно се установяват два или повече първични тумори в устната кухина;
- Синхронни – случаи, при които втория първичен карцином се развива до 6 месеца от диагностицирането на първия карцином;
- Метахронни – случаи, при които втория първичен карцином се развива 6 месеца след диагностицирането на първия;

- Случаи с втори първичен карцином в устната кухина;
- Случаи с втори първичен карцином с друга локализация извън устната кухина.

### **III.2.2.1.3. Методика за проследяване на пациентите за локален рецидив, вторични шийни метастази, регионален рецидив, втори или пореден първичен карцином**

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

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

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

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

Получената информация се регистрира в анкетна карта, изработена за целта. (приложение 1).

#### Критерии за оценка на локални, локо-регионални и регионални рецидиви(18, 333):

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

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

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

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

#### III.2.2.1.4. Методика за изследване на преживяемост при плоскоклетъчен карцином на устната кухина

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

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

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

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

Критерии за оценка на виталния статус на пациента към последния клиничен преглед във връзка с това изследване:

Виталният статус на пациентите се класифицира по следния начин:

- Жив без данни за рецидив;
- Жив със заболяване;
- Жив с втори първичен карцином;
- Починал от ПККУК;
- Починал от друга причина, без данни за карцином;
- Починал от втори или пореден първичен карцином.

Критерии за оценка на преживяемост:

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

### **III.2.2.2. ХИСТОПАТОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ**

#### **III.2.2.2.1. Подбор на случаите**

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

#### **III.2.2.2.2. Методика за подготовка на хистологичните образци**

##### Резекционен материал

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

В случаите с шийна лимфна дисекция, резекционният материал се маркира, описва и фиксира по общоприет протокол (130, 352).

При резекционен материал от радикална шийна лимфна дисекция, след приключването на шийната дисекция, резектатът се подлага на дисекция по лимфни нива. Лимфните възли след точно описание са пускат в отделни контейнери за изследване (153).

Резектатът се фиксира в 10% разтвор на формалин за 24-48 часа и с придружаващ патохистологичен формуляр се транспортира до патохистологичната лаборатория.

#### **III.2.2.2.3. Методика за изработване на биопсичен материал**

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

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

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

При малки тумори на хистологично изследване се подлага целият тумор.

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

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

Критерии за подбор на блокчета за хистологична оценка:

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

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

#### **III.2.2.2.4. Методика за оценка на хистопатологичните образци**

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

За целите на лечебния процес, туморните лезии са степенувани като е определена степента на диференциация (28, 51, 248).

Морфологичната диагноза включва информация за вида и подвида на тумора, pTN - статуса, данни за наличие на съдова или периневрална инвазия (130).

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

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

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

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

Изследвани са следните морфологични параметри:

- Степен на кератинизация;
- Нуклеарен полиморфизъм;
- Степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация;
- Начин на инвазия на тумора;
- Степен на инвазия (дълбочина);
- Състояние на резекционната линия;
- Степен на малигненост на инвазивния туморен фронт по метода на Вгупе .

Оценяването на морфологичните параметри се извършва върху неопластични клетки и групи от клетки на инвазивния фронт на тумора като са преценявани минимум три полета. Инвазивният фронт се дефинира като най-дълбоката зона на тумора включващ до 6 реда туморни клетки (57, 58, 59). При подбора на полетата за оценка се използва препоръката на Вгупе (58), степенуването на морфологичните характеристики да се извърши върху участък с най-неблагоприятни параметри, независимо от общото впечатление, което създава инвазивния фронт на тумора. По този начин за определяне на степента на кератинизация се подбират участъци с най-ниска зрялост. Нуклеарният полиморфизъм се определя в участъци с най-високо представен нуклеарен полиморфизъм. Начинът на инвазия се степенува в най-неблагоприятните полета на най-дълбоките участъци на инвазивния фронт. Лимфо-плазмоцитната инфилтрация се преценява по цялото протежение на инвазивния фронт като се търсят зони с по-малко проявление.

По този начин, спазвайки препоръките на Bruyne (58), всеки индивидуален случай на тумор ще бъде оценен и степенуван според предварително определени количествени критерии въведени от Anneroth (19). Оценяването на тумора се извършва върху участъците от инвазивния фронт показващи най-лоши морфологични туморни характеристики. Патохистологичните образци бяха оценявани проспективно след приключване на лечението.

Всеки случай беше документиран в изработен за целите на изследването формуляр (приложение 1).

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

Степента на кератинизация на тумора се определя според дефинициите, предложени от Anneroth (19), независимо от това дали кератина е под формата на индивидуално кератинизирани клетки или под формата на кератинови перли.

Използваните от нас критерии са по Anneroth G; Batsakis J; Luna M (19) и са утвърдени в научната литература. Степента на кератинизация е оценена в четири степени Anneroth (19):

**Критерии за оценка на степента на кератинизация:**

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

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

Нуклеарният полиморфизъм или аберация включва: вариации в броя, размера и формата на ядрото на незрялата туморна клетка, повишено съотношение ядро/цитоплазма и наличие на хиперхромни и множествени ядра Anneroth (19). Степента на нуклеарен полиморфизъм е оценена в четири степени Anneroth (19):

Критерии за оценка на степента на нуклеарен полиморфизъм:

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

**Оценка на начина на инвазия на тумора:**

Начинът на инвазия характеризира кохезивната способност на тумора да придържа клетките от туморната популация заедно и дава представа за инвазивните и инфилтративни характеристики на тумора. Начинът на инвазия се степенува в четири степени според препоръките направени от Anneroth (19).

Критерии за оценка на начина на инвазия:

- Степен I - характеризира неоплазма с “избутващи”, добре очертани граници;
- Степен II - инвазията е под формата на плътни нишки, групи или шнурове;
- Степен III - инфилтрацията е под формата на малки групи от клетки или тънки нишки, като броя на клетките във всяка група е не по-малко от 15;
- Степен IV - характеризира неоплазма със забележима, дифузна клетъчна инфилтрация от единични клетки или от групи от клетки по-малко от 15.

**Оценка на степента на лимфо-плазмоцитната инфилтрация:**

Лимфо-плазмоцитната инфилтрация представлява възпалително клетъчен отговор на организма към туморния процес и отразява имунната реакция към неоплазмата Anneroth (19). Лимфо-плазмоцитната инфилтрация е оценена в най-дълбоките зони на инвазивния фронт, за да се избегне възпалителния инфилтрат от разязвяването на тумора (обектив х 40) при рутинно оцветяване с хематоксилин и еозин Anneroth (19) .

Критерии за оценка на лимфо-плазмоцитната инфилтрация:

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

**Оценка на степента на инвазия на тумора:**

Степента на инвазия отразява дълбочината на инвазия на неоплазмата в анатомичните структури Anneroth (19).

**Критерии за оценка на степента на инвазия на тумора:**

Степента на инвазия се определя според нивото на ангажиране на анатомичните структури от тумора в дълбочина Anneroth (19) .

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

**Оценка на резекционната линия:**

Резекционните линии характеризира разстоянието от инвазивния карцином до хирургичната граница. Широчината на резекционната линия се измерва в милиметри. Изследват се латерални мукозни, субмукозни и дълбоки граници. При всеки тумор са изследвани минимум 3 резекционни линии според критерии въведени от Royal College of Pathologists (UK) (130).

**Критерии за оценка на резекционните линии:**

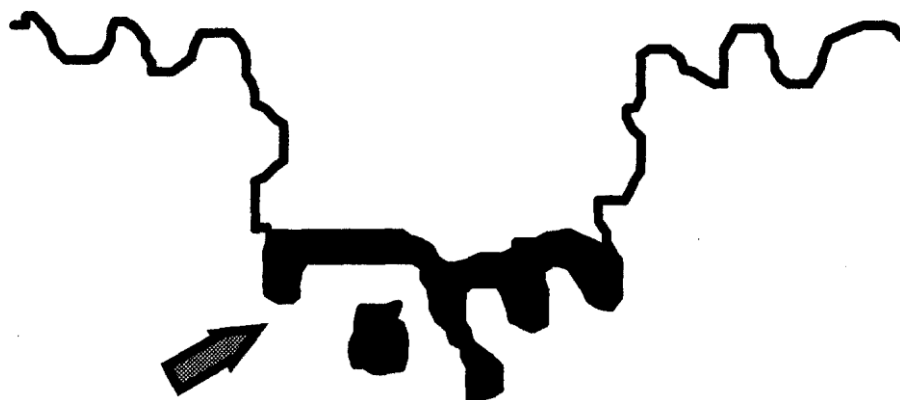
- Микроскопски чисти - отстоене на тумора от резекционната линия > 5 мм;
- Микроскопски близки - отстоене на тумора от резекционната линия от 1-4 мм;
- Микроскопски ангажирани - наличие на тумор в резекционната линия или отстоене на тумора от резекционната линия < 1 мм.

### III.2.2.2.5. Методика за оценка на малигнения потенциал на тумора чрез степенуване на инвазивния туморен фронт

Малигненият потенциал на тумора зависи от биологичната агресивност на тумора. Биологичното поведение на злокачествения тумор се характеризира с тенденция за локално рецидивирание, шийно и органно метастазиране и убиване.

В нашето изследване използваме модифицирания метод на Bryne (57) за степенуване на туморната малигненост (табл.6). Този метод оценява степента на малигненост чрез степенуване на инвазивния фронт на всеки индивидуален случай. Методът е базиран върху модификация на мултифакторната системата за степенуване на туморната малигненост въведена от Anneroth (19) като оценява количествено степента на кератинизацията, степента на нуклеарния полиморфизъм, вида на инвазията и степента на лимфолазмоцитната инфилтрация.

Инвазивния фронт се дефинира като 4-6 реда туморни клетки от най-дълбоките участъци на туморния растеж. Оценяват се най-ниско диференцираните полета според препоръките на Bryne (52, 58).



Фиг. 9. Схематично изобразяване на инвазивния туморен фронт, подлежащ на хистопатологично стадирание (Bryne M)(58).

Изследвани са средно най-малко три различни полета на голямо увеличение Bryne (58). Всеки морфологичен параметър е степенуван според критериите дефинирани от Anneroth et al. (19) разгледани в методика № III.2.2.2.4.

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

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

Табл.7 Мултифакторна система за оценка на туморната малигненост чрез степенуване на инвазивния туморен фронт Byrne M (57).

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

### III.2.2.2.6. Микроскопско изследване

Хистопатологичните препарати по методика III.2.2.2.4. и III.2.2.2.5. са наблюдавани чрез светлинен микроскоп модел Carl Zeiss Jena Ergoval.

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

### III.2.2.3. МЕТОДИКА НА СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

#### Статистически методи

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

- вариационен анализ – при описание на количествени показатели (признаци) с нормално или близко до нормалното разпределение. За тестване на нормалността на разпределението е използван теста на Колмогоров-Смирнов;
- алтернативен анализ – за оценка честотата на поява и относителния дял при качествени признаци;

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

$$S(t) = \prod_{t_i \leq t} \frac{n_i - m_i}{n_i}$$

Оценката на функцията на преживяемост  $S(t)$  се дава чрез формулата:

а, оценката на дисперсията от формулата на Greenwood

$$Var[\hat{S}(t)] \cong [\hat{S}(t)]^2 \sum_{t_i \leq t} \frac{m_i}{n_i(n_i - m_i)}$$

където  $n_j$  е броя на живите до момента  $j$ , а  $m_j$  - броя на починалите в момента  $j$

- (vii) непараметрични тестове за съпоставка на преживяемостта в две или повече извадки.

В настоящото проучване са използвани фамилия тестове, базирани на изчисляването на претеглените разлики между емпиричния и очакван брой на събитието във всеки от разглежданите моменти. Използва се следната формула:

$$\chi^2 = \frac{[\sum_{i=1}^k w_i (O_i - E_i)]^2}{\sum_{i=1}^k w_i^2 v_i}$$

където:

- $k$  е броя на различните моменти от време ( дадена константа);
- $w_i$  е теглото за  $i$ -тия момент;

- $O_I$  са емпиричните честоти във всеки разглеждан момент  $i$  с дисперсия  $v_I$ ;
- $E_I$  – са очакваните честоти (при условие че е изпълнена  $H_0$ );
- а  $w_I$  е теглото за  $i$ -тия момент.

В настоящото проучване е използван Log rank теста (известен още като тест на Mantel-Haenzel), получен от горната формула при  $w_I=1$ .

- **Модел на Cox (Cox proportional hazard model)** – за оценка на влиянието на повече от един фактора върху преживяемостта. Използвахме следния модел на Cox:

$$S(t) = [S_0(t)]^p$$

Където:

$$p = e^{B_1 * x_1 + B_2 * x_2 + \dots + B_n * x_n}$$

Кумулативната функция на преживяемост (или относителния дял на случаите, които преживяват до даден времеви момент) е изразена чрез базовата функция на преживяемост  $S_0(t)$  и ковариантите .

- Графичен анализ – за нагледно представяне на резултатите.

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

### III.3. РЕЗУЛТАТИ

#### III.3.1. РЕЗУЛТАТИ ПЪРВА ЗАДАЧА

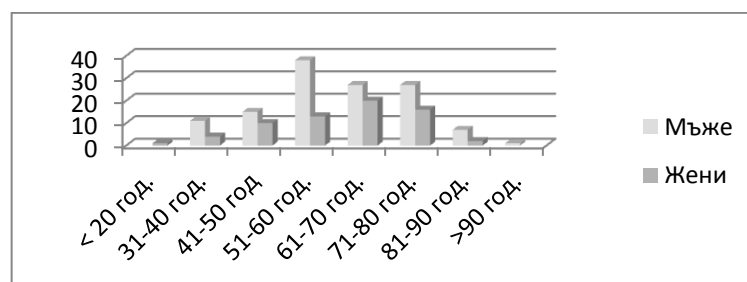
Да се анализира група пациенти с плоскоклетъчен карцином на устната кухина относно възрастта, пола, локализацията, диагностичното забавяне, симптоми до диагнозата, TNM стадий, степен на диференциация. Да изследваме случаите с локални рецидиви, шийни метастази, регионални рецидиви и втори първични карцином.

#### Възраст на изследвания контингент

Разпределението на пациентите по възрастови групи и пол е представено на таблица 8 и диаграма 1.

Таблица 8. Разпределение на пациентите по пол във възрастовите групи

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



Диаграма 1. Разпределение на случаите във възрастовите групи

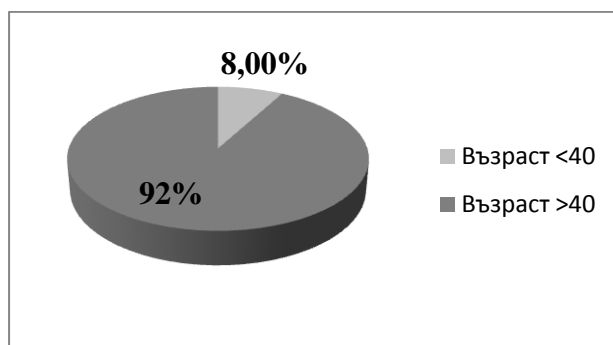
От диаграма 1 и таблица 8 се вижда, че ПККУК е най-чест във възрастта между 51-60 години. В тази възрастова група са 51 (26,6%) пациенти. Тази тенденция се запазва висока и за възрастта между 61-70 години (47/24,4%). Високо представена е и възрастта между 71-80 годишните (43/22,4%). Наблюдаваме 1 (0,5%) случай на ПККУК в детска възраст (17 год. момиче с рак на езика) и 1 (0,5%) пациент над 91 год. В проучвания материал не се установи случай на възраст между 21-30 год.

Прави впечатление, че случаите с рак на устната кухина нарастват с възрастта, както за мъжете така и за жените. При мъжете ПККУК е най-чест във възрастта 51-60 год. Високо засегната е възрастовата група на 61-70 и 71-80 годишните (табл.8). При жените заболяването се среща най-често във възрастта 61-70 год. (табл. 8).

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

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

На диаграма 2 е представено процентното разпределение на пациентите с ПККУК на възраст по-малка от 40 год. и тези с възраст над 40 год.

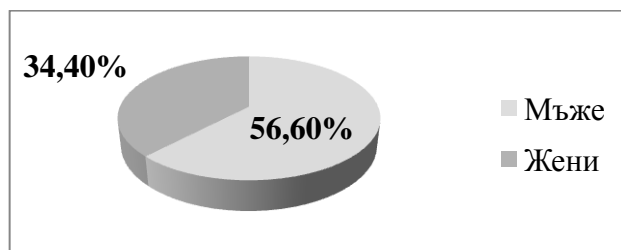


Диаграма 2. Разпределение по възраст < 40 и > 40 години

### Разпределение по пол

Случаите с ПККУК при мъжете са 126 (65,6%) и 66 (34,4 %) при жените (диаграма 3). Половото разпределение мъже:жени е 1,9:1.

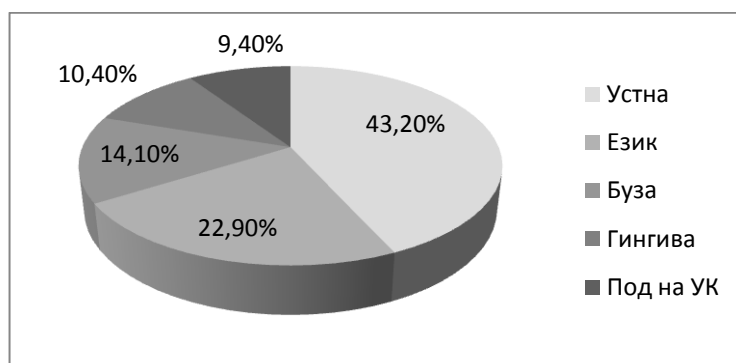
Установи се, че ПККУК преобладава във всяка възрастова група при мъжете (диагр.1).



Диаграма 3. Разпределение на пациентите по пол

### Локализация на първичния тумор

Най-честата локализация в изследваната група е карцинома на долната устна с 83 (43,20%) случая. На второ място се нарежда карциномът на езика с 44 случая (22,90%), следван от карцинома на бузата с 27 (14,10%) случая. Случаите с карцином на гингивата са 20 (10,4%) и карцином на пода на устната кухина са 18 (9,4%) (табл. 9, прилож. 2).



Диаграма 4. Разпределение на пациентите по локализация на първичния тумор

### Диагностично забавяне

При изследване на времето от появата на първите симптоми до диагнозата, се установи, че средният период на диагностичното забавяне е 120 дни (4 месеца). Минималното забавяне е 21 дена, максималното е 720 дни (табл.10, прилож.2).

Установи се, че липсва връзка между забавянето и туморния стадий (Т-категория) ( $p=0,226$ ) (табл. 10, прилож.2).

Разпределението на диагностичното забавяне при различните локализации на първичния тумор е представено на таблица 11 (прилож. 2).

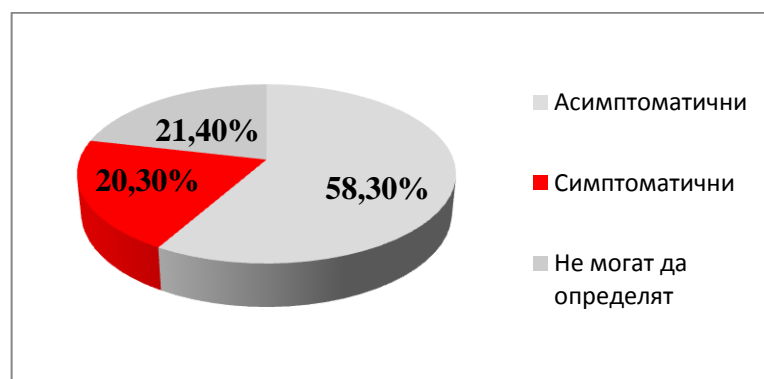
От табл.11 се вижда, че най-малкото забавяне е 21 дена за долната устна и 30 дни за интраоралните локализации. Максималното забавяне варира значително.

Най-високо средно време на забавяне се установява за карцинома на долната устна (178 дена). От интраоралните локализации карциномът на пода на устната кухина е с най-малко средно време на забавяне (108 дена).

Сходни по средно време на забавяне са случаите с първични тумори на гингивата и езика – 210 дни, и тези с локализация на бузата – 270 дни. Установява се статистически значима връзка между локализацията и времето до диагнозата ( $p=0,003$ ) (табл.11,прилож.2).

**Симптоми до диагнозата**

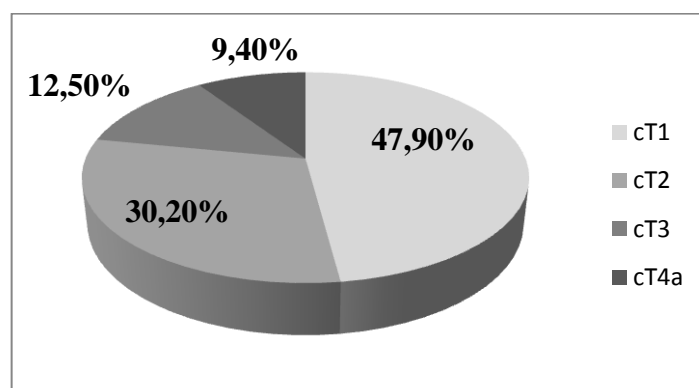
При изследване на симптомите, свързани с появата на първичния тумор, се установява, че оплаквания са съобщили само 39 (20,3%) от пациентите. Без оплаквания, свързани с развитието на тумора, са 112 (58,3%). Висок е процентът на пациентите, които не могат да определят оплакванията си 41 (21,4%) (диагр.5).



Диаграма 5. Разпределение на случаите според симптомите до диагнозата

**Разпределение според cT категорията:**

При изследване на T-категорията към момента на диагностицирането се установи, че в проследената група най-висока е честотата на T1 - 92 (47,9%). Втора позиция заемат T2-лезииите – 58 (30,2%). Случаите с T3 са 24 (12,5%) и 18 (9,4%) за T4a. Всички случаи с T4 в нашето изследване са в под-категория T4a (диагр.6).



Диаграма 6. Разпределение на случаите според cT-категорията

При изследване на връзката между cT-категорията и локализацията се установи статистически значима зависимост ( $p=0,001$ ) (табл. 12, прилож. 2).

На диагр. 7 (прилож. 3) е представено разпределението на cT-категорията в локализацията на първичния тумор. Установява се, че най-висок процент на cT1-категорията се наблюдава при ПКК на долната устна (63,9% от туморите са в cT1), следван от карцинома на езика с 43,20%. cT2-лезиите се наблюдават във всички локализации като се открояват при ПУК, където заемат 55,6%.

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

#### **Разпределение според pT категорията**

В изследването pT-категорията е близка cT- категорията. В pT1 са 92 (47,9%) случая. В pT2 - 58 (30,2%), pT3 - 25 (13,0%), pT4 - 17 (8,9%) (табл.6).

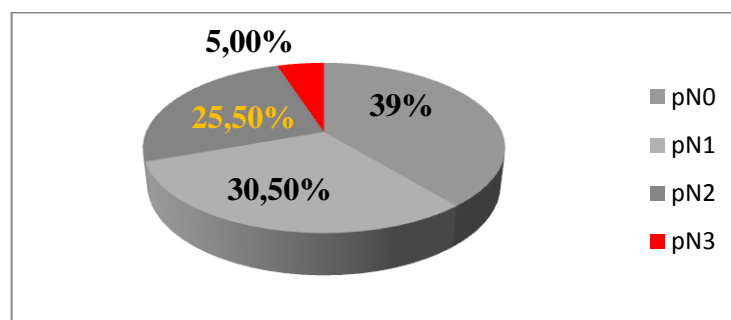
#### **Разпределение според cN категорията**

При изследване на нодалния статус към момента на първоначалната диагноза се установи, че 165 (85,9%) от случаите са стадираны като cN0. Клинично преценени като cN1 са 16 (8,3%). В cN2 са 9 (4,7%) случая. Най-малко са случаите с cN3- 2 (1%) (диагр.8, прилож.3).

#### **Разпределение според pN категорията**

При анализ на дисекционния материал от 59 шийни лимфни дисекции се установи, че при 23 случая **патологичния нодален статус е pN0 (39%)**. В pN1 са 18 (30,5%). В pN2 са 15 (25,5%) в pN3 са 3 (5%).

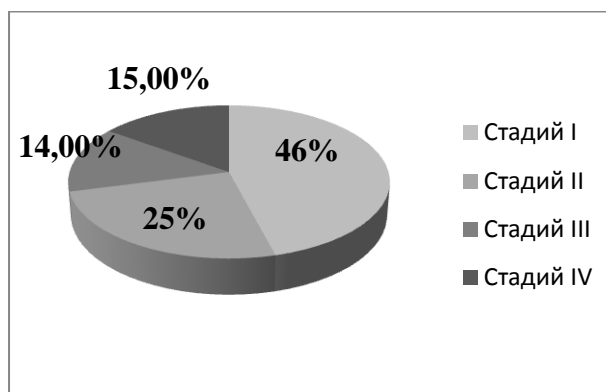
За цялата група в процеса на проследяването случаите с pN(+) са 63 (32,8%).



Диаграма 9. Разпределение на случаите според pN-категорията

#### **Стадий по TNM системата**

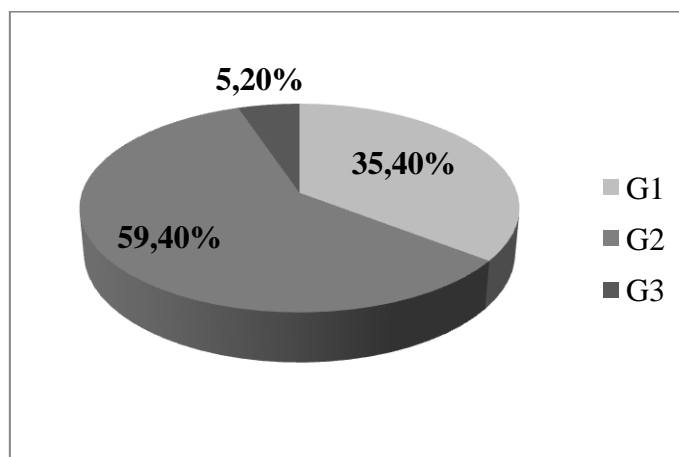
При анализа на туморния стадий се установи, че в стадий I са 88 (45,8%) от случаите. В стадий II - 48 (25,0%) случая, а в стадий III 27 (14,1 %). В стадий IVA са 15,0% (диагр.10).



Диаграма 10. Разпределение на случаите по стадий по TNM

### Степен на диференциация на тумора

Според степента на диференциация като високо диференцирани (G1) са определени 68 (35,4%) случаи, като умерено диференцирани (G2) - 114 (59,4%) случаи и като ниско диференцирани (G3) са 10 (5,2%) случаи (диагр.11).

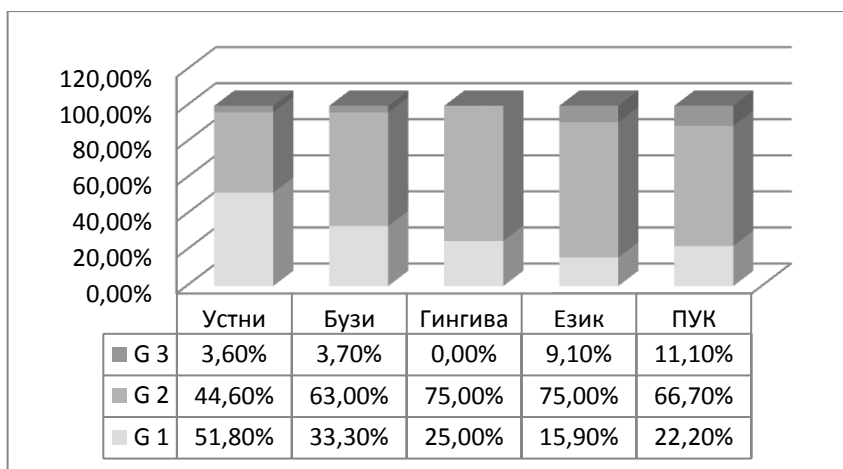


Диаграма 11. Разпределение на случаите според степента на хистологична диференциация (Grade/ Broders)

При изследване на разпределението на степента на диференциация в локализацията на първичния тумор се установи статистическа зависимост ( $p=0,004$ ) (табл. 13, прилож. 2).

От диаграма 12 се вижда, че във всяка локализация туморите могат да се наблюдават и в трите хистологични степени. Прави впечатление, че при долната устна половината от случаите са с висока степен на диференциация (G1). При разглеждане на ниско диференцираните (G2) тумори се вижда, че най-висок дял заемат при карцинома на пода на устната кухина (11,10%) и езика (9,10%). При долната устна и бузата случаите са както

следва по 3,60% и 3,70%. При карцинома на гингивата в това изследване не се установиха G3 лезии. Случаите със степен втора (G2) преобладават във всички локализации.



Диаграма 12. Разпределение на степента на диференциация (G) в локализацията на първичния тумор

### **Втори първичен и първично множествен карцином**

Случаите с втори първичен карцином са 28 (14,5%). Средният брой тумори са 2,93. При един пациент (жена) се установи 18 метакронно развиващи се първично множествени карциноми (два на долната устна и 16 на кожата на лицето и тялото) (табл.6, прилож.1).

С 2 ВПК са 19 (9,9%) пациента. С 3 ВПК са 6 (3,1%), При 2 случая се установяват 4 (1%) карциноми. При един пациент (0,5%) се установяват 18 метакронно развиващи се карциноми (табл.6, прилож.1).

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

Синхронно развиващи се първично множествени тумори се установяват при 5 (17,9%) случая (диагр.13, прилож. 3). Метакронно развиващи се тумори се установяват при 23 (82,1%) (диагр.13, прилож.3).

Изследването на периода до развитие на втори първичен карцином показва, че средното време е 60 (5 години) месеца. Минималното време е 6 месеца. Максималното време е 252 месеца (21 години),(табл.6, прилож.1).

### **Състояние на резекционните граници**

Резултатите от изследването на статуса на резекционната граница (при средно изследвани 3,29 граници) показват, че чисти резекционни линии са постигнати при 176

(91,7%) от случаите. Близки са резекционни линии – при 5 (2,6%) от случаите. Ангажирани резекционни линии са намерени при 11 (5,7%) от случаите (диагр.14).



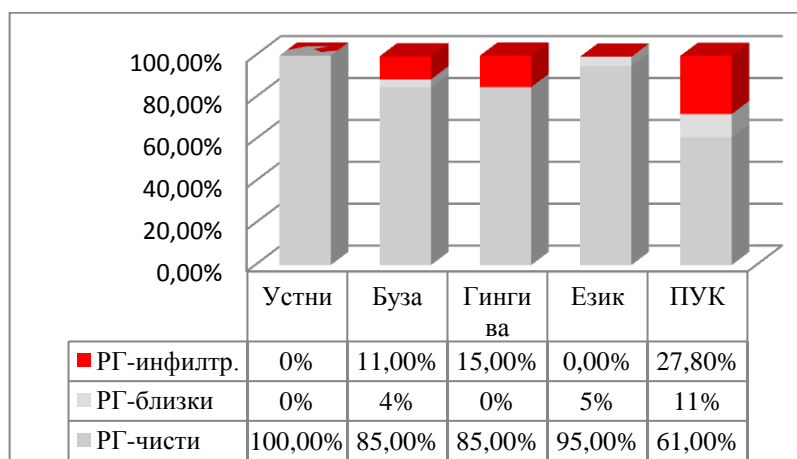
Диаграма 14. Разпределение на случаите според състоянието на резекционната граница

При изследване на връзката между състоянието на резекционната линия и локализацията се установи статистическа значимост ( $p=0,001$ ). Резултатите от разпределението на локализацията в статуса на резекционната граница са представени на табл. 14. (прилож. 2).

От диаграма 15 (прилож. 3) се вижда, че в групата с чисти резекционни линии (176 пациенти) са представени всички локализации, като структурата на групата е представена в проценти. Групата с инфилтрирани резекционни линии е съставена от 11 случая като преобладава карцинома на пода на устната кухина 5 (45,5%) случая и карцинома на бузата и гингивата с по 3 (27,20%). В тази група не се установяват случаи с карцином на долната устна.

При изследване на разпределението на статуса на резекционната граница в локализацията на първичния тумор (табл. 15, прилож.2) се установи, че при долната устна в 100% са постигнати чисти резекционни линии. При карцинома на бузата чисти резекционни линии са постигнати при 85 %, докато случаите с инфилтрирани граници са 11% и 4% за близките резекционни линии. Аналогична е картината при карцинома на гингивата, където инфилтрираните граници са 15% срещу 85% чисти. Чисти резекционни линии са постигнати в 95,5% при рака на езика, където само при 2 случая (4,5%) сме установили близки граници. Най-висока честота на инфилтрирани граници се установява при карцинома на пода на устната кухина (27,8%), при близки граници 11% и чисти в 61%.

На диаграма 16 е представено разпределението на статуса на резекционната граница в локализацията на първичния тумор.



Диаграма 16. Разпределение на статуса на резекционната граница в локализацията на първичния тумор

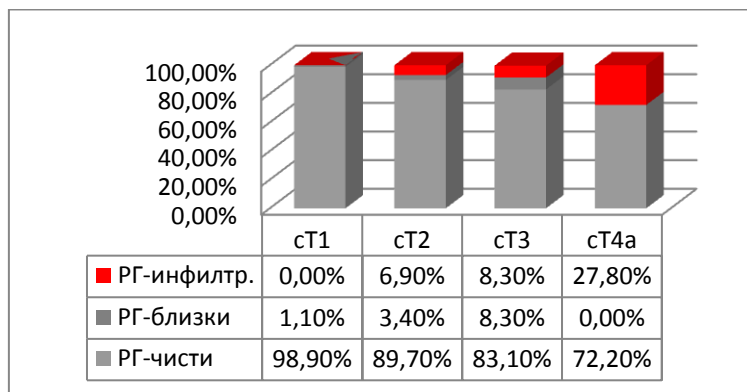
Вижда се, че е налице зависимост между локализацията на първичния тумор и състоянието на резекционната линия ( $\chi^2 = 38,113$ ;  $df=8$ ;  $p=0,001$ ), (табл. 15).

Връзката между състоянието на резекционните граници и сТ-категорията на първичния тумор е представена на табл. 16 (прилож. 2.) като се доказва статистическа значимост ( $p=0,001$ ).

От диаграма 17 (прилож. 3) се вижда, че в случаите с чисти резекционни граници преобладават ранните Т1 (51,70%) и Т2 (29,50%) тумори. В случаите с инфилтрирани граници в преобладават Т4а лезиите (45,50%). Добре се вижда тенденцията, че с нарастването на сТ-категорията се увеличават случаите с инфилтрирани граници.

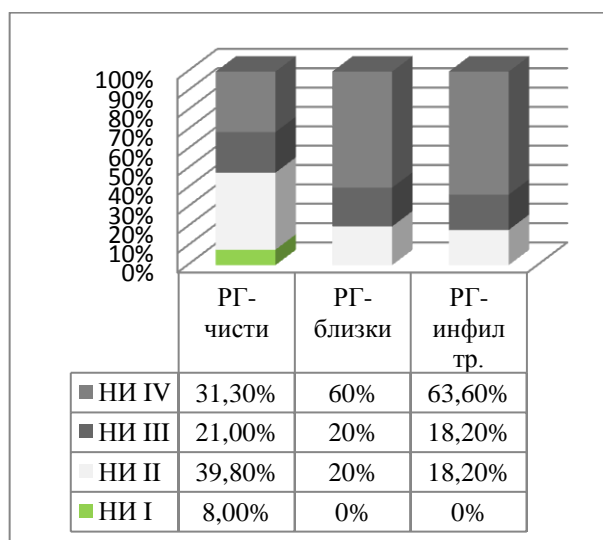
При изследване на разпределението на резекционната граница в Т-категорията се установи статистическа зависимост ( $p=0,001$ ), (табл. 17, прилож.2).

От диаграма 18 се вижда, че при сТ1 в 98,90% са постигнати чисти резекционни линии. Случаите с близки граници са 1,10% и не се установяват инциденти на инфилтрирана резекционна линия. При сТ2 в 89,70% са постигнати чисти резекционни линии при 3,40% близки и 6,90% инфилтрирани резекционни граници. При сТ2-категорията чистите резекционни граници са 83,10%, с 8,3% за близките и 8,3% за инфилтрираните граници. При сТ4а чисти резекционни линии са постигнати при 72,20%, докато случаите с инфилтрирани граници са 27,80%.



Диаграма 18. Разпределение на статуса на резекционната граница в Т-категорията на първичния тумор

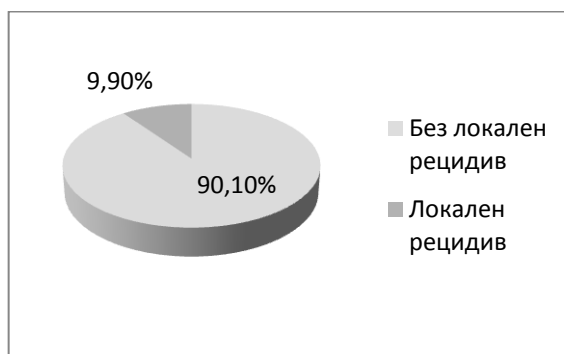
При изследване на връзката между състоянието на резекционната линия и начина на инвазия не се установи статистическа значимост ( $p=0,297$ ), (табл 18, прилож.2).



Диаграма 19. Разпределение на начина на инвазия в резекционната граница

### Локални рецидиви

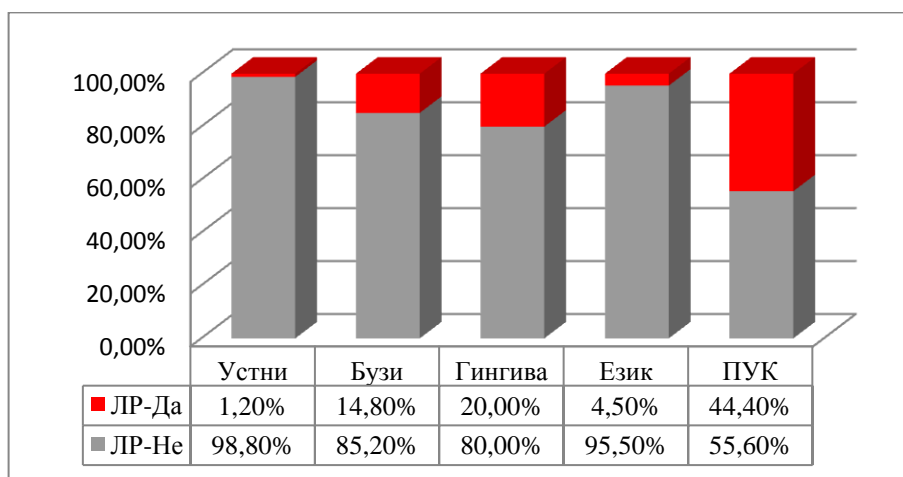
Установи се, че локален рецидив се е развил при 19 (9,9%) случая, докато случаите без ЛР са 173 (90,1%) (диагр.20).



Диаграма 20. Разпределение на случаите без и с локален рецидив

При изследване на връзката между **локалните рецидиви** и **локализацията** се установи статистическа значимост ( $p=0,001$ ) (табл. 19, прилож.2).

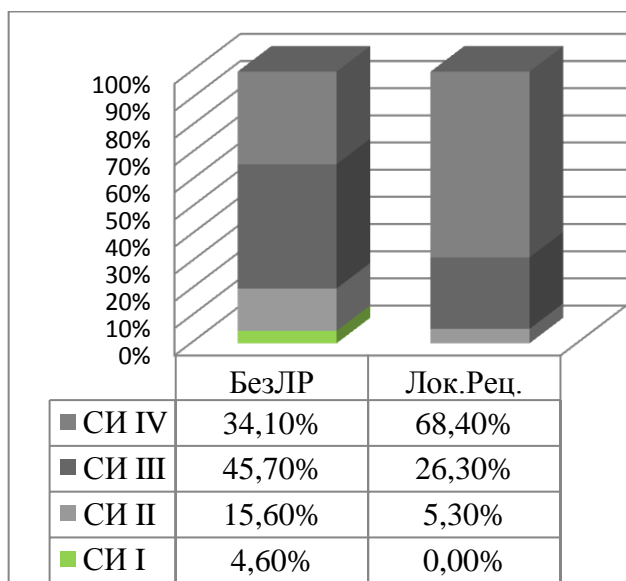
От диаграма 21 се вижда, че най-добър локален контрол е постигнат при случаите с карцином на долната устна, където 98,8% са без ЛР. Висок локален контрол е постигнат при карцинома на езика, където без локален рецидив са 95,5%. При карцинома на бузата и гингивата в 14,8% и респективно в 20,0% се установява развитие на локален рецидив. Най-висока честота на локален рецидив се установява при карцинома на пода на устната кухина (44,4%).



Диаграма 21. Разпределение на случаите без и с локален рецидив в локализацията на първичния тумор

При изследване на влиянието на **степенга на инвазия** върху **локалните рецидиви** се установи статистическа значимост ( $p=0,030$ ) (табл. 20, прилож.2).

От диаграма 22. се вижда, че в групата с локален рецидив преобладават случаите със степен на инвазия СИ IV (68,40%) и СИ III (26,30%).



Диаграма 22. Разпределение на степента на инвазия в групите без и с локален рецидив

При изследване на влиянието на **начина на инвазия** върху локалните рецидиви не се установи статистически значима връзка ( $p=0,081$ ) (табл.21, прилож. 2). От диаграма 23 (прилож. 3) се вижда, че няма преобладаващо разпределение. Прави впечатление, че случаите с некохезивен IV вид инвазиите се разпределят приблизително еднакво в двете групи.

### Вторични метастази

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

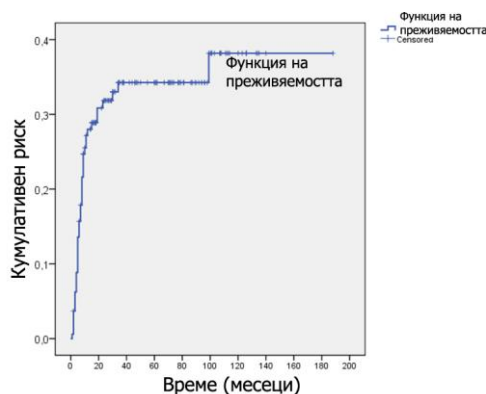
Изследването на времето в месеци до развитие на вторичните метастази е представено на таблица 22, като е използван Life table метод. Установи се, че през първата година (0-11 месеца) вторични метастази са се развили при 39 случая, през втората година вторични метастази са се развили при 5 случая и през третата година при 2 случая. Прави впечатление, че през първата година са се развили 84,7% от вторичните метастази.

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

На диаграма 24 е представена кривата на развитие на шийните метастази. Вижда се вертикален ход на кривата, отразяваща кумулативно времето на развитие на вторични метастази. Установи се един случай с ВМ на осмата година (табл. 22).

Таблица 22. Време до развитие на вторичните метастази (Life table)

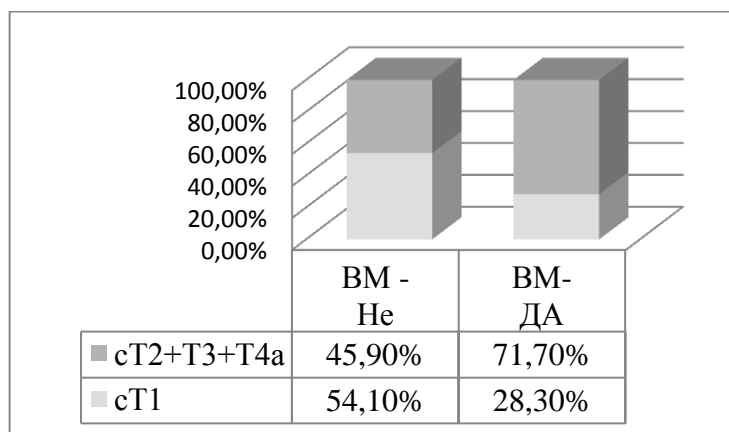
Времеви интервал (месеци)	Бр. живи в началото на интервала	Бр. възникнали вторични метастази през интервала	Кумулативна преживяемост без метастази (%)	Стандартна грешка (%)
0-11	166	39	76	3
12-23	119	5	73	4
24-35	99	2	71	4
36-47	76	0	71	4
48-59	65	0	71	4
60-71	62	0	71	4
72-83	49	0	71	4
84-95	37	0	71	4
96-107	29	1	68	5
108-119	16	0	68	5
120-131	11	0	68	5
132-143	5	0	68	5
144-155	1	0	68	5
156-167	1	0	68	5
168-179	1	0	68	5
180	1	0	68	5



Диаграма 24. Време на възникване на вторичните метастази

При изследване на връзката между развитието на **вторични метастази** и **T-категорията** се установи статистическа връзка ( $p=0,002$ ) (табл. 2, прилож. 2).

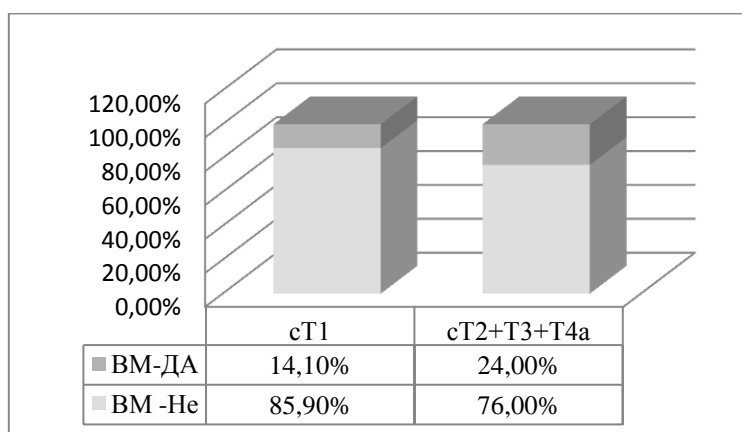
На диаграма 25 е представено разпределението на cT1 и обединената cT2+T3+T4a в групата със и без метастази. Вижда се, че в групата без метастази преобладават случаите със cT1 (54,10%), докато при групата с вторични метастази преобладават обединените cT2+T3+T4a (71,70%).



Диаграма 25. Разпределение на cT-категорията в групите без и с вторични метастази

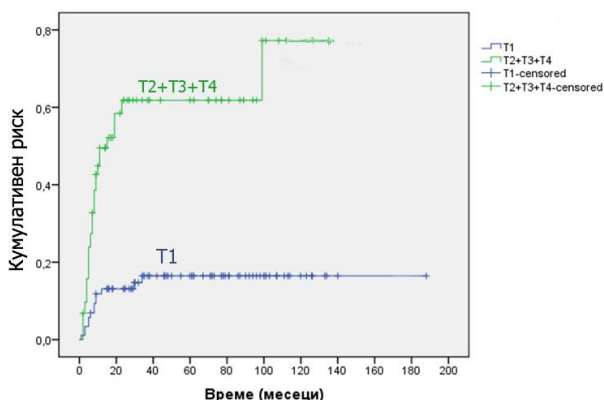
При изследване на разпределението на вторичните метастази в cT-категорията (табл. 24) се намира статистическа значимост ( $p=0,002$ ).

От диаграма 26 се вижда, че в cT1 вторични метастази са се развили при 14,1%, докато при обединените cT2+T3+T4 вторични метастази са се развили в 24,0%.



Диаграма 26. Разпределение на вторичните метастази в T-категорията

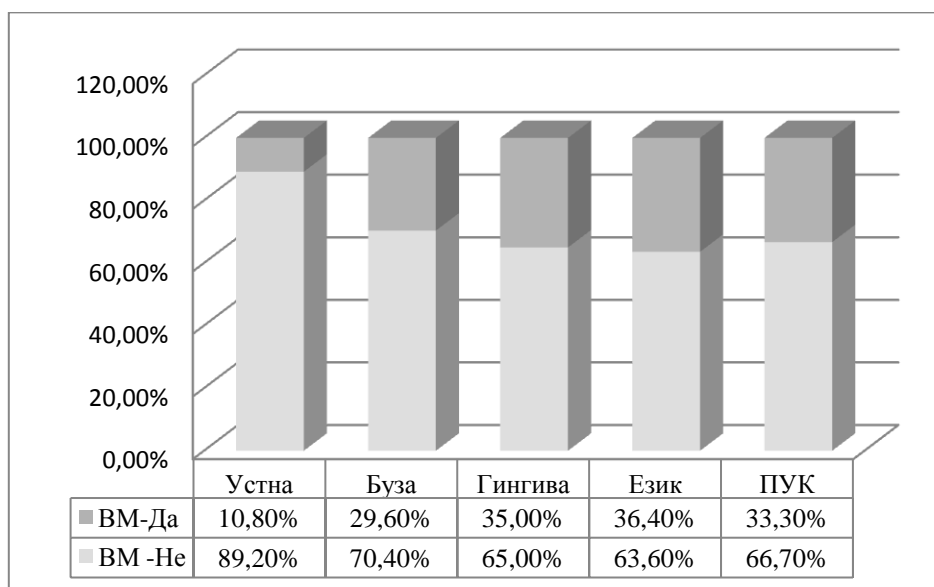
При изследване на времето до развитие на вторичните метастази (Hazard function) във връзка с T-категорията се установи, че от 90 случая с T1 метастази са се развили при 13 случая. В процеса на проследяване при 77 пациента не са установени вторични метастази (85,6%). При анализ на комбинираните cT2+T3+T4a от 76 пациента вторични метастази са се развили при 34 случая. Без метастази в процеса на проследяване са 42 (55,3%). На диаграма 27 е представено кумулативно възникването на вторичните метастази във времето.



Диаграма 27. Възникване на вторичните метастази във времето във връзка с T-категорията

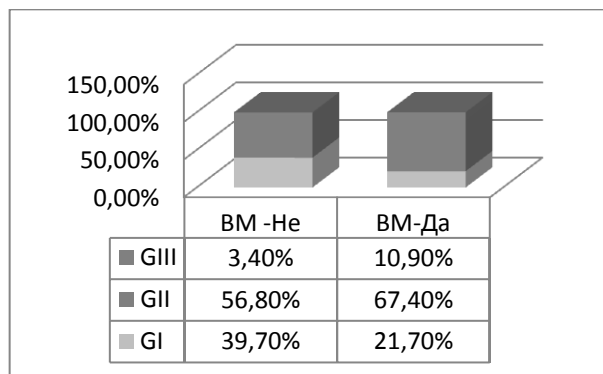
При изследване на връзката на вторичните метастази и локализацията се доказва статистически значимост ( $p=0,007$ ) (табл.25, прилож. 2). Разпределението на локализацията в групите със и без метастази е представено на диаграма 28 (прилож.3). Вижда се, че в групата без метастази най-голям дял заема карцинома на долната устна. В групата с метастази плоскоклетъчния карцином на езика съставлява 34, 80%.

При изследване на разпределението на вторичните метастази в локализацията се установи, че карцинома на езика метастазира най-често (36,4%), близко следван от карцинома на гингивата (35,0%), ПУК (33,3%) и бузата (29,6%). Прави впечатление, че най-малка честота на вторичните метастази (10,8%) се установява при карцинома на долната устна ( $p=0,007$ ), (табл. 26, прилож. 2, диагр. 29, прилож. 3).



Диаграма 29. Разпределение на вторичните метастази в локализацията

Разпределението **степеня на диференциация** на тумора (G) в групите без и с метастазите е представено на таблица 27 (прилож.2).

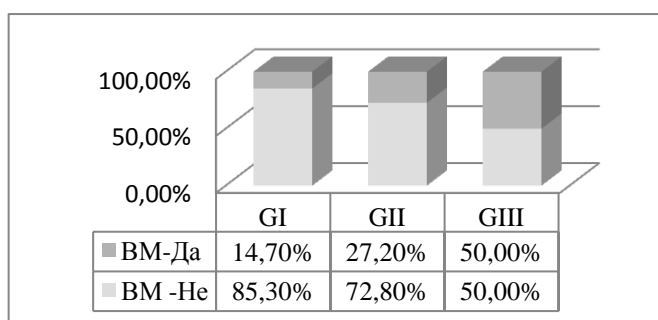


Диаграма 30. Разпределение на степента на диференциация в групите без и с метастази

От диаграма 30 се вижда, че групата без метастази е изградена основно от GI (39,70%) и GII (56,80%). В групата с метастази GI е представен 21,70%, GII в 67,40%, GIII с 10,90%.

При изследване на връзката между СХД и вторичните метастази се установи статистическа значимост ( $p=0,023$ ) (табл. 28, прилож. 2).

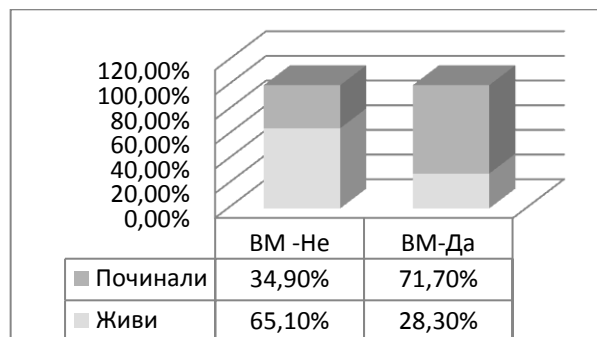
От диаграма 31 се вижда, че в групата с GI, вторични метастази са се развили в 14,7%, при GII са 27,2% и при GIII са метастазирали при 50,0% от случаите.



Диаграма 31. Разпределение на вторичните метастази в степента на хистологична диференциация (G)

Разпределението на виталния статус (живи и починали) в групите без и с вторични метастази е представено на таблица 29 (прилож.2).

От диаграма 32 се установява, че групата без вторични метастази е представена от 65,10% живи и 28,3% починали. В групата с вторични метастази живи са 34,9%, докато починалите са 71,7%.



Диаграма 32. Разпределение на виталния статус в групите без и с вторични метастази

### Регионални рецидиви

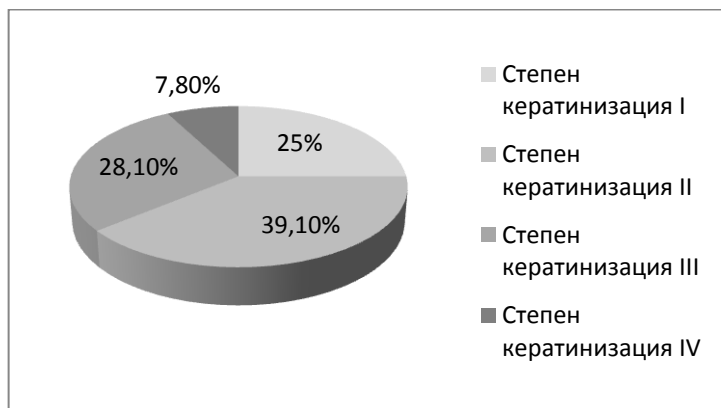
Регионален рецидив се е развил при 36 (52,9%) от оперираните с шийна дисекция.

### III.3.2. РЕЗУЛТАТИ ВТОРА ЗАДАЧА

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

#### Степен на кератинизация на инвазивния фронт

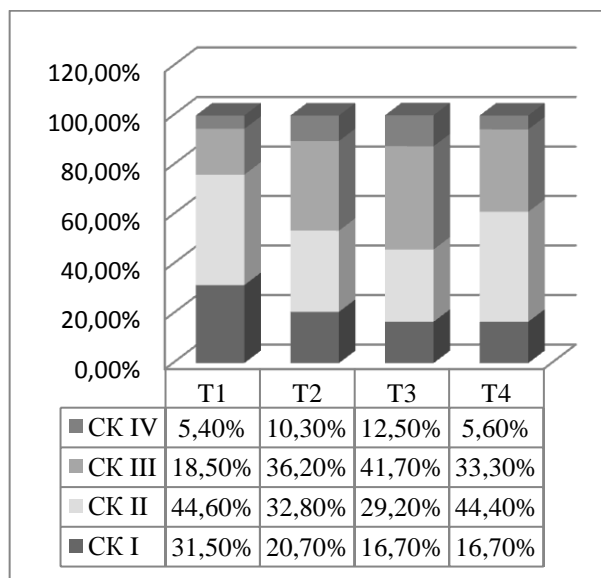
Резултатите от изследване на степента на кератинизация на клетките на инвазивния туморен фронт в цялата група са представени в таблица 30 (прилож. 2).



Диаграма 33. Разпределение на степента на кератинизация на инвазивния фронт в цялата група

Установява се, че случаите със степен II са най-чести и представляват 39,1%, следвани от III степен (28,1%).

При изследване на връзката между **степента на кератинизация** на инвазивния фронт и **T-категорията** не се намери статистическа значимост ( $p=0,151$ , табл. 31, прилож. 2). Установи се известна пропорционалност в разпределението на различните степени в T-категориите (диагр. 34).



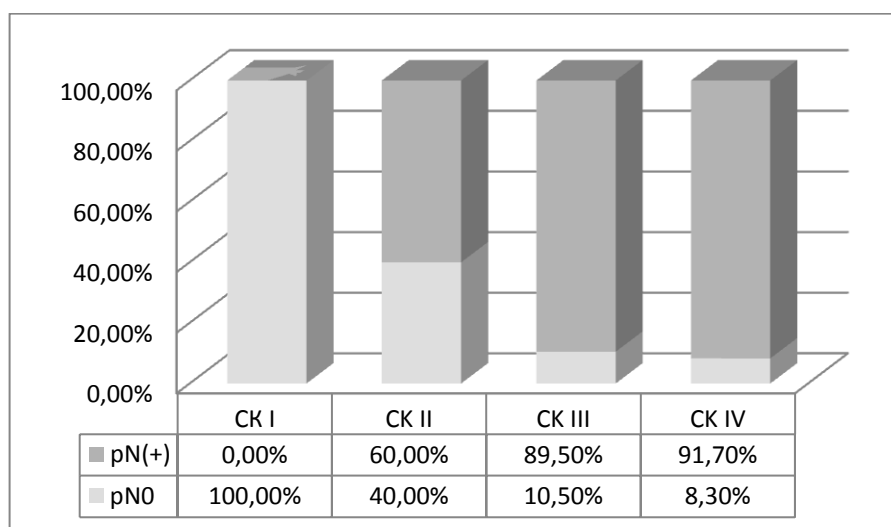
Диаграма 34. Разпределение на степента на кератинизация в T-категорията

При изследване на връзката между **степента на кератинизация (СК)** и **нодалния статус** се установява статистически значима връзка ( $p=0,001$ ), (табл. 32, прилож. 2, диагр. 35, прилож. 3). При  $pN0$ , СК II заема 63,2%, следвана от степен III с 21,1%. Случаите със степен IV са само 5,3%. В групата с метастази ( $pN+$ ), най-висока честота заема трета

степен на кератинизация (54,0%). Случаите с IV степен са 17,5%. От диаграма 15 прави впечатление, че в групата с метастази видимо превалят случаите с ниска степен на кератинизация на инвазивния фронт (III и IV степен), които заемат близо  $\frac{3}{4}$  от случаите.

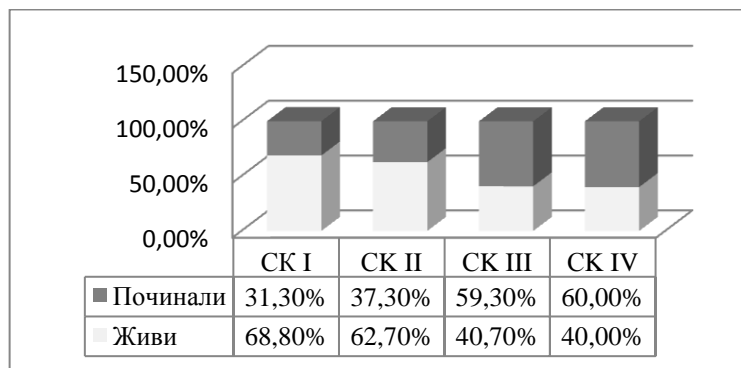
Резултатите от разпределението на нодалния статус в степента на кератинизация са представени на таблица 33 (прилож. 2) като се установи статистическа значима връзка ( $p=0,001$ ).

От диаграма 36 се вижда, че при СК I не се установяват случаи с метастази. При СК II метастази се наблюдават в 60,0%. При СК III метастази се установяват в 89,50%. При СК IV метастазите са 91,70 %.



Диаграма 36. Разпределение на нодалния статус в степента на кератинизация

При изследване на влиянието на **степената на кератинизация** върху **виталния статус** се установява статистически значима връзка ( $p=0,011$ , табл.34, прилож. 2). От диаграма 37 (прилож.3) се вижда разпределението на СК в групите на живи и починали. Прави впечатление, че в групата на починалите превалява СК II и СК III. В групата на живите водещо място заемат СК II и СК I (74%).

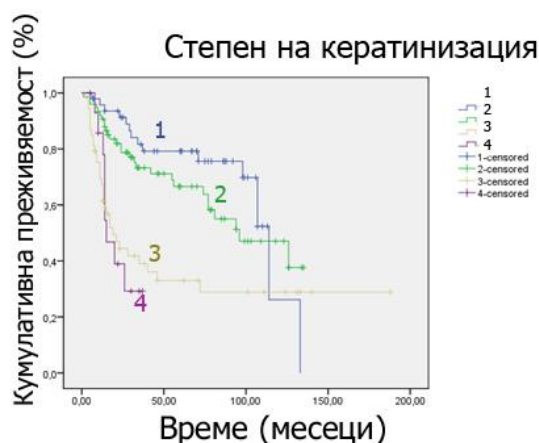


Диаграма 38. Разпределение на виталния статус в степента на кератинизация

От диаграма 38 и таблица 35 (прилож. 2) се установява, че при СК I живи са 68,8%, при СК II живи са 62,7%, при СК III - 39,6 % и СК IV- 40,0%.

Влиянието на степента на кератинизация върху преживяемостта е онагледено чрез кривата на Kaplan-Meier (диагр. 39). На диаграма 39 е представена общата преживяемост като функция чрез кривата на Kaplan-Meier. От таблица 36 се вижда, че най-висока средна преживяемост от 96,5 месеца са имали случаите с първа степен на кератинизация. При втора степен на кератинизация средната преживяемост също е висока (87,2 месеца). Значително намаляване се наблюдава при III степен (67,7 месеца) и отчетливо ниска при IV степен (21,6 месеца).

Разликата между преживяемостта (анализирана чрез кумулативната функция на преживяемост) за изследваните четири групи е потвърдена, като статистически значима  $p=0,0001$  (табл. 36.) (Метод на Kaplan-Meier)



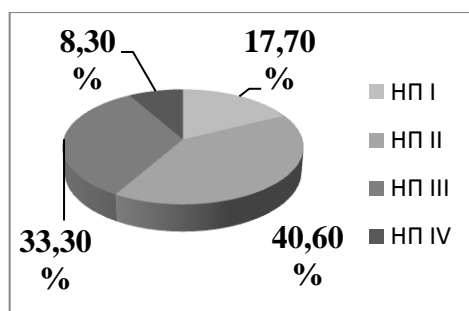
Диаграма 39. Обща наблюдавана преживяемост според степента на кератинизация на инвазивния фронт ( $p=0,0001$ ), (крива на Kaplan-Meier)

Таблица 36. Оценка на общата наблюдавана преживяемост в зависимост от степента на кератинизация на инвазивния фронт (Метод на Kaplan-Meier)

Степен кератинизация	Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна обща прежив. (месеци)	95% CI	Log rank test P
I	48	33 (68,8%)	96,55	[81,933; 111,170]	26.6 P<0.0001
II	75	47 (62,7%)	87,24	[74,104; 100,381]	
III	53	21 (39,6%)	67,77	[43,600; 91,946]	
IV	15	6 (40,0%)	21,64	[15,729; 27,557]	
Общо	191	107 (56,0%)	94,22	[80,133;108,320]	

Степен на нуклеарен полиморфизъм на инвазивния фронт

Резултатите за разпределението на степента на нуклеарния полиморфизъм на инвазивния туморен фронт в цялата група са представени на таблица 30 (прилож. 2) и диаграма 40.



Диаграма 40. Разпределение на степента на нуклеарен полиморфизъм в цялата група

Установихме, че най-често се наблюдава втора степен на НП 40,6%. Високо представена също е III степен с 33,3%. Най-малко са случаите с IV степен 8,3%.

При изследване на връзката между НП и туморната категория (Т) се установи статистическа значимост (p=0,030, табл. 37, прилож. 2).

На диаграма 41 (прилож.3) е представено процентното разпределение на различните степени на нуклеарен полиморфизъм в Т-категорията. Вижда се отчетливо, че I степен е най-застъпена при Т1 - 25%, след това при Т2 - 15,5%. Прави впечатление, че при Т4 няма нито един случай с висока зрелост на клетките на инвазивния фронт. Втора степен е високо и почти равномерно представена във всички Т-категории. Подобна е и тенденцията за III степен, но там отчетливо се вижда нарастване на случаите при Т2 и равномерно разпределение при Т3 и Т4. Степен IV е най-слабо застъпена при ранните Т1 случаи и почти пропорционално в останалите.

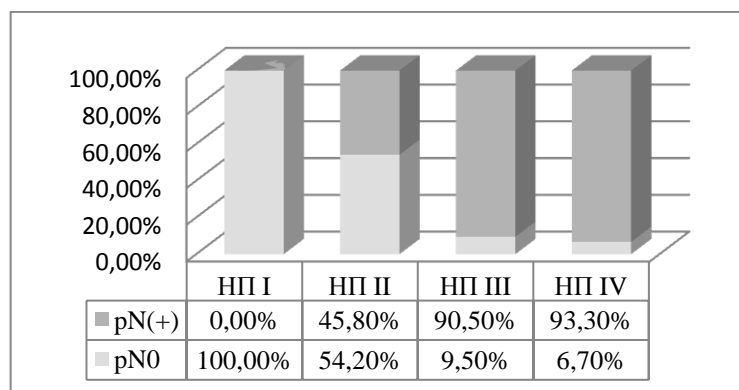
Изследването на връзката между степента на НП на инвазивния фронт и нодалния статус установи зависимост (p=0,001, табл. 38, прилож. 2).

При pN0 случаите с втора степен са 68,4%, докато при pN(+) най-висок дял от 60,3% се падат на III степен (диагр. 42, прилож. 3).

На диаграма 42 (прилож. 3) се вижда, че в случаите с метастази в 82,5% е намерена трета и четвърта степен на нуклеарен полиморфизъм, което подчертава значението на НП за предсказването на риска от шийни метастази. Не се намира нито един случай с първа степен НП и случаите с II степен са 17,50%.

При изследване на разпределението на нодалния статус в степента на нуклеарен полиморфизъм се доказва статистически значима връзка ( $p=0,001$ , табл. 39, прилож. 2).

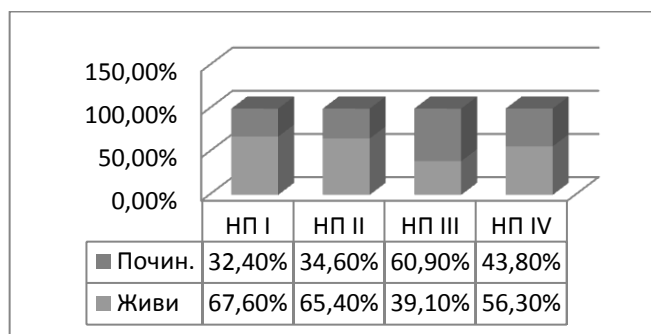
От диаграма 43 се вижда, че в случаите с нисък нуклеарен полиморфизъм (НП I) не се установяват метастази. При степен втора (НП II) метастази се наблюдават 45,80%, при НП III в 90,50% и 93,30% за степен IV.



Диаграма 43. Разпределение на нодалния статус в степента на нуклеарен полиморфизъм

При изследване на влиянието на степента на нуклеарен полиморфизъм върху виталния статус се установява статистически значима връзка ( $p=0,007$ ) (табл. 40). От диаграма 44 (прилож. 3) прави впечатление, че в групата на живите най-висока честота (47,20%) имат случаите с II степен, докато в групата на починалите 46,40% се пада на III степен (ниска клетъчна зрялост).

Резултатите от изследването на разпределението на виталния статус в степента на нуклеарен полиморфизъм е представено на таблица 41 (прилож. 2) и диаграма 45, като се установи статистическа значимост ( $p=0,007$ ). При I степен са живи 67,6%, за II степен - 65,4%, за III степен - 38,1 % и IV - 56,3%.



Диаграма 45. Разпределение на виталния статус в степента на нуклеарен полиморфизъм

Влиянието на НП върху общата наблюдавана преживяемост е онагледено на диаграма 46 (Метод на Kaplan-Meier), (табл. 42).

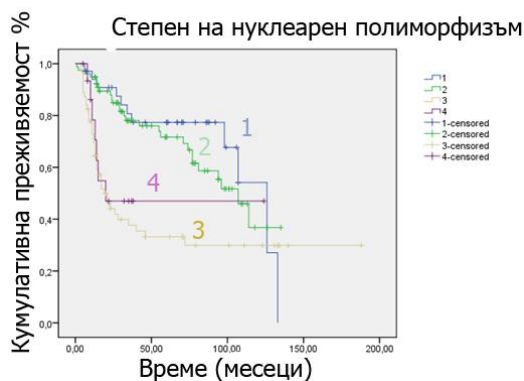
Средната преживяемост за I степен е 99 месеца и 90 месеца за II степен. При III и IV степен средната преживяемост в месеци е съответно, както следва 68 и 65 месеца.

Установява се статически значима разлика в преживяемостта между първа и втора степен и трета и четвърта ( $p=0,0001$ , диагр. 46).

Таблица 42. Оценка на общата наблюдавана преживяемост в зависимост от степента на нуклеарен полиморфизъм на инвазивния фронт

Степен нуклеарен полиморфиз	Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна обща преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
I	34	23 (67,6%)	99,33	[82,037; 116,634]	22.049 P<0.0001
II	78	51 (65,4%)	90,27	[77,910; 102,630]	
III	63	24 (38,1%)	68,99	[47,356; 90,627]	
IV	16	9 (56,3%)	65,24	[35,145; 95,335]	
Общо	191	107 (56,0%)	94,22	[80,133;108,320]	

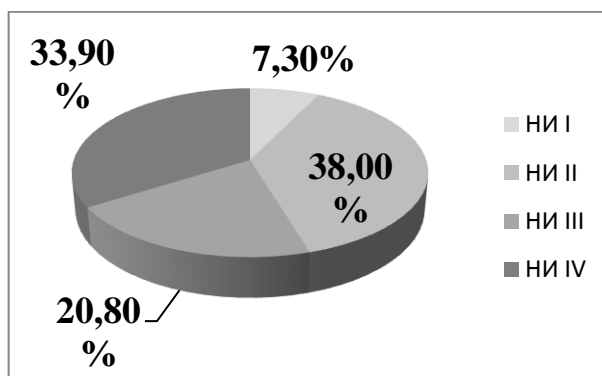
От кривата на преживяемостта на Kaplan-Meier (диагр. 46) се вижда почти отвесно намаляване на преживяемостта през първите три години за случаите с ниска зрялост на клетките на инвазивния фронт, които характеризират III и IV степен на нуклеарен полиморфизъм.



Диаграма 46. Обща наблюдавана преживяемост според степента на нуклеарен полиморфизъм на клетките на инвазивния фронт (  $p=0,0001$ ), (крива на Kaplan-Meier)

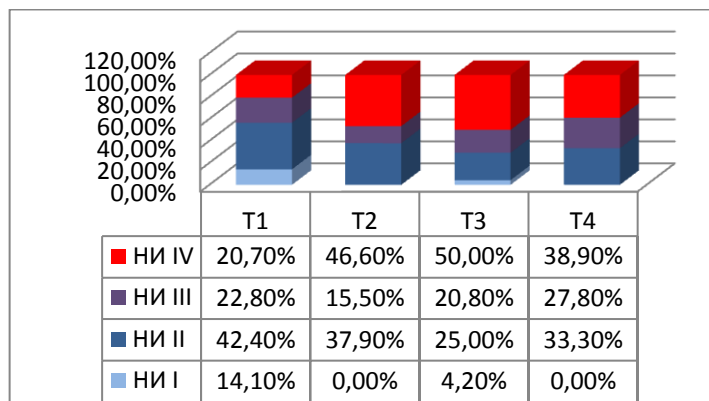
#### Начин на инвазия на тумора

Разпределението на начина на инвазия в цялата група е представено в таблица 30 (прилож. 2). От диагр. 47 се вижда, че най-висок дял (38,0%) се пада на НИ II (инвазия под формата на плътни групи). Най-малко е представен избутващият I вид с 7,3%. Прави впечатление високата честота на инфилтративния IV вид - 33,9%.



Диаграма 47. Разпределение на начина на инвазия в цялата група

При изследване на връзката между начина на инвазия и T-категорията се приложи хи-квадрат анализ, като статистическата значимост е потвърдена ( $p=0,004$ , табл. 43, прилож.2). При T1 – лезиите са срещат и четирите вида инвазия (диагр. 48). Най-висока е честотата на II вид (42,40%). Некохезивна инвазия от III вид и инфилтративна (IV) вид са представени с 22,8% и съответно 20,7%. Прави впечатление, че избутващият начин на инвазия (НИ I) е представен с 14,1%, като същия намираме при T3-лезии само в 4,2% и не се установява в T2 и T3.



Диаграма 48. Разпределение на начина на инвазия в Т-категорията

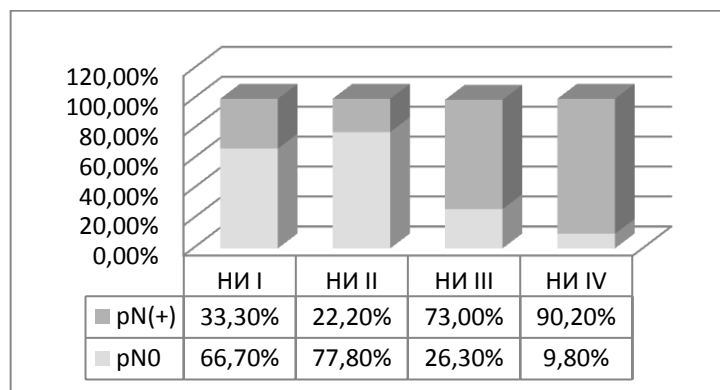
При T2, T3 и T4 се вижда, че преобладават случаите с инфилтративен вид (НИ IV) (диагр.48). Наблюдава се също известна пропорционалност в разпределението на останалите II и III вид инвазия. При T2 и T4 не се намери нито един случай с избутващ начин на инвазия (НИ I).

При анализиране на разпределението на начина на инвазия за T1 и групирани T2+T3+T4 се установява също статистически значима връзка между начина на инвазия и Т-категорията ( $p=0,0001$ , табл. 44, прилож.2).

От диаграма 49 (прилож. 3) се вижда, че при T1 преобладават кохезивните НИ I (14,10%) и НИ II (43,40%), докато в T2+T3+T4 превалират некохезивните НИ III (19,0%) и инфилтративния IV вид (46,0%). Прави впечатление, че избутващата инвазия (НИ I) заема само 1%.

Статистически значима връзка се установи между начина на инвазия и шийните метастази ( $p=0,001$ , табл.45, прилож.2). От разпределението на начина на инвазия в случаите с метастази и без метастази (диагр. 50, прилож. 3) се наблюдава, че в групата на pN(+) отчетливо преобладават случаите с инфилтративен модел на инвазия (НИ IV) с 73%. При pN+ в 95,2% инвазията е некохезивна представена като НИ III (22,2%) и НИ IV (73%). При pN0 се наблюдава приблизително по равно разпределение между случаите с кохезивна инвазия (НИ I и НИ II) (47,3%) и некохезивна инвазия (НИ III и НИ IV) (52,6%).

Резултатите от изследването на разпределението на нодалния статус в начина на инвазия са представени на табл. 46 (прилож.2) като се установи статистическа значимост ( $p=0,001$ ). На диаграма 51 е представено разпределението на нодалния статус в начина на инвазия. Прави впечатление, че в групата с кохезивна инвазия метастазите са 33,30% и 22,20% за начин на инвазия I и II, докато при начин на инвазия III и IV метастазите са 73,0% и 90,20%.

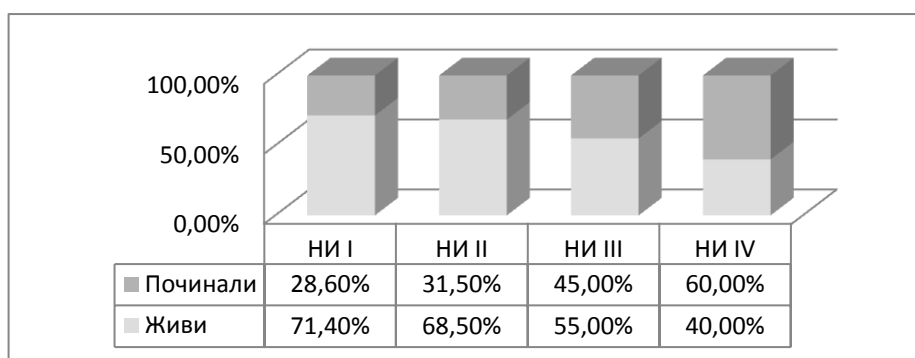


Диаграма 51. Разпределение на нодалния статус в начина на инвазия

При изследване на връзката между начина на инвазия и виталния статус се установи също статистическа значимост ( $p=0,005$ , табл.47, прилож. 2).

При починалите в 46,4% се установява, инфилтративна инвазия (НИ IV) (диагр. 52, прилож. 3). Общо неблагоприятна, некохезивна инвазия (НИ III и IV) се установи при 67,8%. При живите преобладава НИ II с 46,3%, като общо случаите с кохезивна инвазия (НИ I и II) са 55,6% (табл.47, прилож. 2).

Резултатите за разпределението на виталния статус в начина на инвазия са представени на таблица 48 (прилож. 2) като се потвърди статистическа значимост ( $p=0,005$ ). От диаграма 53 се вижда, че при НИ I 28,60% са починали при НИ II починалите са 31,50%. При НИ III са 45,00% и при НИ IV починалите са 60,00%.



Диаграма 53. Разпределение на виталния статус в начина на инвазия

Влиянието на начина на инвазия върху общата преживяемостта оценено чрез метода на Kaplan-Meier е представено на диаграма 54 и таблица 49. При НИ I са живи 71,4%, за НИ II – 68,5%, НИ III - 55,0% и НИ IV е 39,1%. Средната преживяемост в месеци за НИ I е 112,8 месеца, за НИ II-97,2, НИ III – 72,6 и 62 месеца за IV вид на инвазия, като разликата

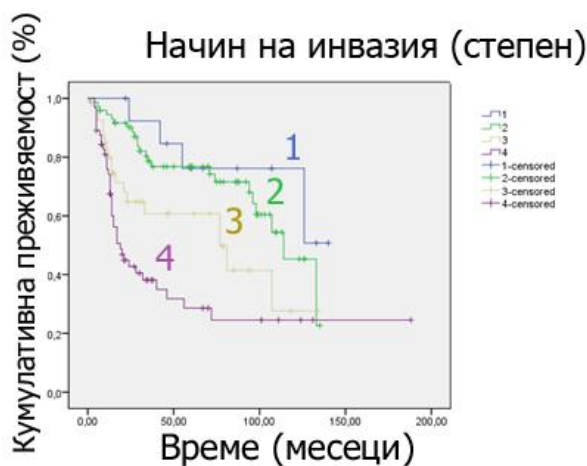
между преживяемостта (анализирана чрез кумулативната функция на преживяемост) за изследваните четири групи е потвърдена, като статистически значима ( $p=0,0001$ , табл. 49).

От диаграма 54. се вижда, че най-висока преживяемост имат случаите с НИ I.

Добра преживяемост се намира при НИ II. При случаите с НИ III и НИ IV се наблюдава почти вертикално спускане на кривата на преживяемостта като повечето пациенти са починали през първите три години.

Таблица 49. Оценка на общата наблюдавана преживяемост в зависимост от начина на инвазия (Метод на Kaplan-Meier).

Степен на начина на инвазия	Общ бр. пациенти	Живи бр. (%)	Средна обща прежив. (месеци)	95% CI	Log rank test P
I	14	10 (71,4%)	112,79	[89,600; 135,984]	30,052 P<0.0001
II	73	50 (68,5%)	97,24	[85,149; 109,349]	
III	40	22 (55,0%)	72,63	[53,744; 91,534]	
IV	16	25 (39,1%)	61,99	[40,025; 83,972]	
Общо	191	107 (56,0%)	94,22	[80,133; 108,320]	

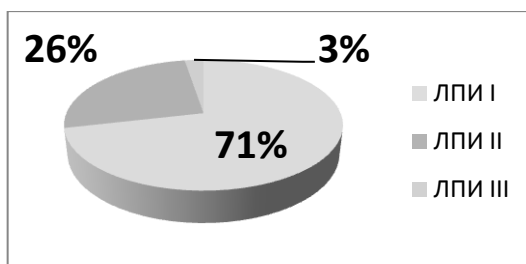


Диаграма 54. Обща наблюдавана преживяемост пациента според начина на инвазия (крива на Kaplan-Meier)

Степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация

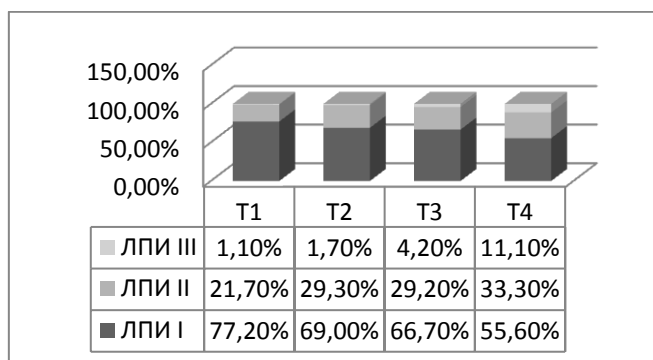
Резултатите от разпределението на лимфо-плазмоцитната инфилтрация на инвазивния фронт в цялата група са представени на таблица 30 (прилож. 2). Установява се,

че най-висока честота заемат случаите с I степен (71,4%). Прави впечатление ниският процент (2,6%) на III степен и липса на случаи с IV степен (диагр. 55).



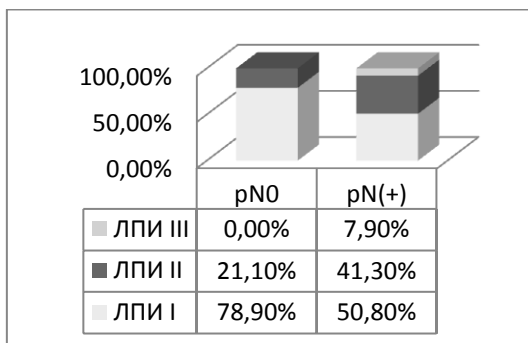
Диаграма 55. Разпределение на степента на лимфо-плазмоцитна инфилтрация в цялата изследвана група

При изследване на разпределението на ЛПИ в T-категорията се установява, че I степен е високо представена във всички туморни категории (диагр. 56). Не се установи статистически значима връзка между ЛПИ и T-категорията ( $p=0,188$ , табл.50, прил. 2).



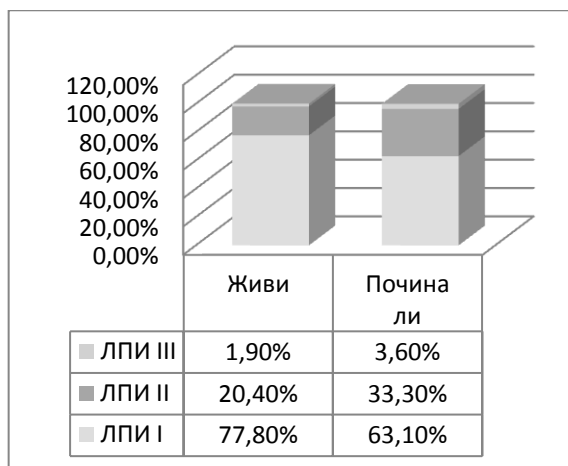
Диаграма 56. Разпределение на степента на лимфо-плазмоцитната инфилтрация в T-категорията

Подобна е тенденцията в разпределението на ЛПИ в групите с и без метастази, (диагр.57) като също не се установява статистическа значима връзка между ЛПИ и шийните метастази ( $p=0,076$ , табл.51, прилож. 2).



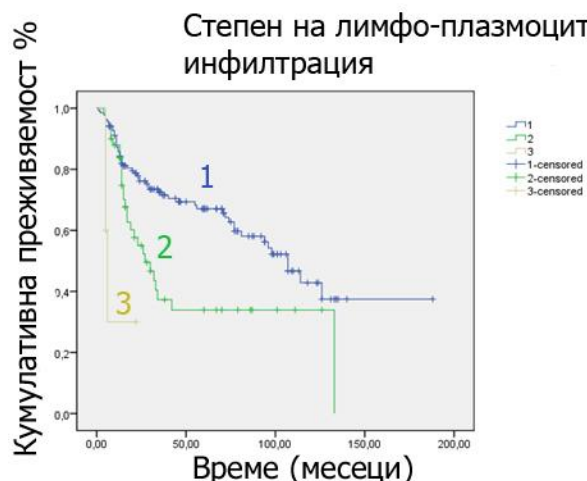
Диаграма 57. Разпределение на степента на лимфо-плазмоцитната инфилтрация в групите с метастази pN(+) и без метастази pN0

Не се установи също връзка между ЛПИ и виталния статус ( $p=0,082$ , табл.52, прилож. 2). Разпределението на ЛПИ в групите на живи и починали е представено на диаграма 58, на която се вижда сходно разпределение на ЛПИ в групите.



Диаграма 58. Разпределение на степента на лимфо-плазмоцитната инфилтрация в групите на живи и починали

Влиянието на ЛПИ за преживяемостта е представено чрез кривата на Kaplan-Meier на диагр. 59 и табл. 53. Преживяемостта за ЛПИ I е 61%, за ЛПИ II - 44,0%, за ЛПИ III е 40,0%. От графиката за преживяемост се наблюдава, че кривите за трите степени имат аналогичен вертикален ход, като тези за първа и втора степен се обединяват.



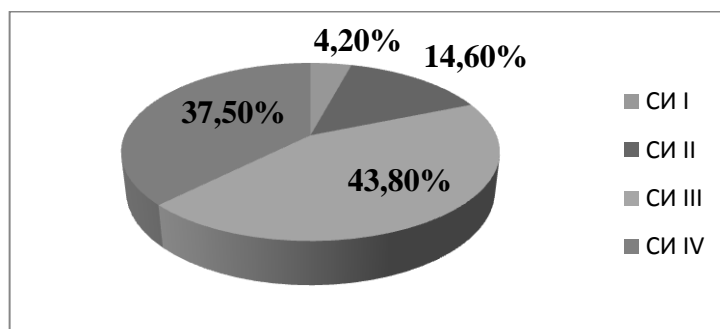
Диаграма 59. Обща наблюдавана преживяемост според степента лимфо-плазмоцитна инфилтрация (p=0,0001) (крива на Kaplan-Meier)

Таблица 53. Оценка на общата наблюдавана преживяемост в зависимост от степента на лимфо-плазмоцитната инфилтрация (Метод на Kaplan-Meier)

Степен на лимфо-плазмоц.инф	Общ бр. пациенти	Живи бр. (%)	Средна обща прежив. (месеци)	95% CI	Log rank test P
I	136	83 (61,0%)	106,47	[90,446; 122,504]	20,273 P<0.0001
II	50	22 (44,0%)	58,07	[40,449; 75,696]	
III	5	2 (40,0%)	10,40	[2,706; 18,094]	
Общо	191	107 (56,0%)	94,22	[80,133;108,320]	

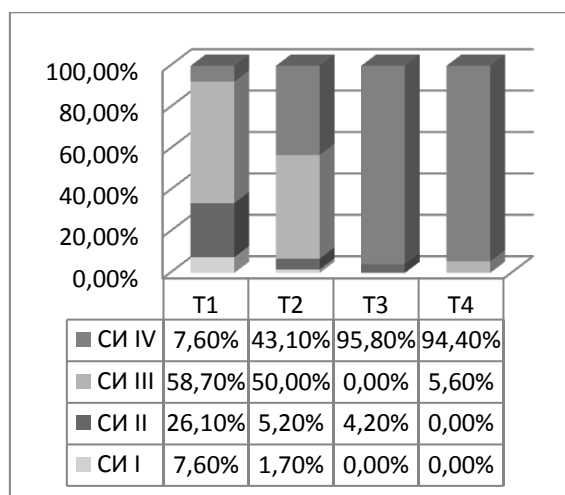
Степен на инвазия на тумора

При анализиране на разпределението на степента (дълбочина) на инвазия на тумора от таблица 30 и диаграма 60 се установява, че преобладават случаите с напреднала III (37,5%) и IV степен (43,8%). Вижда се, че в цялата група преобладават случаите с напреднала III и IV степен инвазия. Прави впечатление ниският процент на случаите с начална инвазия (Степен I), които са само 4,2%.



Диаграма 60. Разпределение на степента на инвазия в цялата изследвана група

При изследване на връзката между степента на инвазия и Т-категорията се установява статистическа значимост ( $p=0,0001$ , табл. 54, прилож. 2). От диаграма 61 се вижда, че при Т1 лезиите преобладават случаите с СИ III (58,70%) и тук влизат по-голямата част от СИ II и СИ I. При Т2 степента на инвазия в 50% е СИ III и в 43,10% е представена от СИ IV. При Т3 и Т4 инвазията е от IV степен в над 94% от случаите.



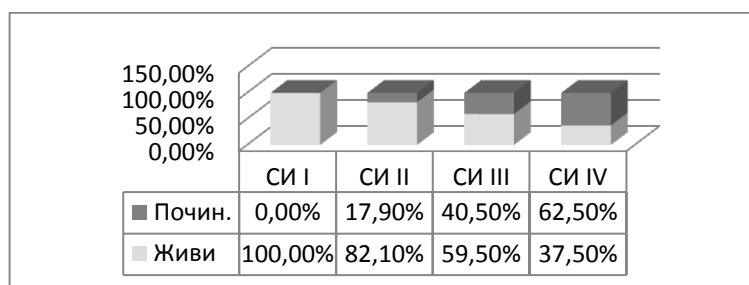
Диаграма 61. Разпределение на степента на инвазия в Т-категорията

Значението на степента на инвазия за шийните метастази е представено на диаграма 62 (прилож. 3). Не се намери връзка между СИ и нодалния статус ( $p=0,956$ ), (табл. 55, прилож. 2). От разпределението на СИ в групите с и без метастази (диагр. 62, прилож. 3) се вижда, че степените III и IV са представени почти по равно в двете групи.

Степента на инвазия оказва влияние върху виталния статус ( $p=0,001$ , табл. 56, прилож. 2). Разпределението на степента на инвазия в групите на живи и починали е представено на диаграма 63 (прилож. 3). В групата на починалите преобладават случаите с IV степен (53,6%), следвани от степен III (40,50%). При анализ на разпределението,

ранните I и II степен се наблюдава, че няма нито един случай със СИ I в групата на починалите, докато СИ II в 21,30% е при живите и само 6% при починалите.

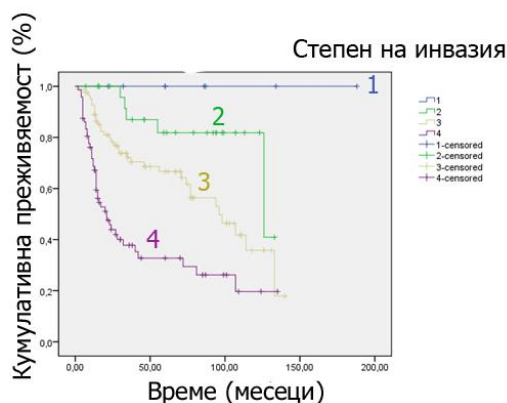
Установихме зависимост между СИ и виталния статус ( $p=0,001$ , табл. 57, прилож. 2). От диаграма 64 се установява, че при СИ I са живи 100%, при СИ II – 82,10%, при СИ III – 59,50% и 37,50% за IV степен на инвазия.



Диаграма 64 Разпределение на виталния статус в степента на инвазия

Влиянието на степента на инвазия е представено чрез кривата на преживяемостта на Карлам-Меиер (диагр. 65).

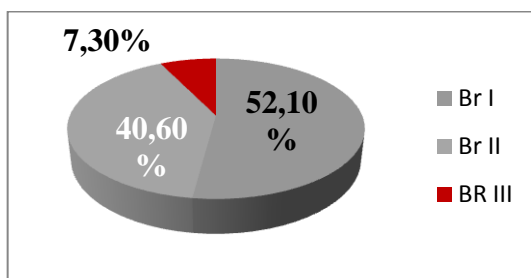
При първа степен на инвазия (СИ I) живи са 100%, за СИ II - 82,1%, за СИ III – 59% и за СИ IV-37% като се установява статистически значима разлика в преживяемостта ( $p=0,0001$ ).



Диаграма 65. Обща преживяемост в зависимост от степента на инвазия (Log rank test  $P; \chi^2=40,240; df=3; p=0,0001$ ) (крива на Карпан-Меиер)

#### Степен на малигненост на инвазивния фронт по метода на Бруне

Анализът на разпределението на степента на малигненост на инвазивния фронт (СМИФ) в цялата група, оценен по метода на Бруне, е представен на таблица 30 (прилож. 2) и диаграма 66.

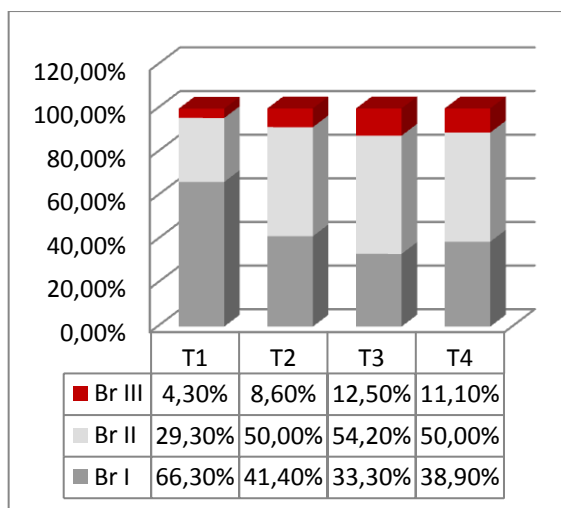


Диаграма 66. Разпределение на степента на малигненост на инвазивния фронт в цялата група

Установи се, че най-честа е степен I (Br. I), която заема 52,10% от всички случаи. На второ място е степен II (Br II) с 40,6%. Прави впечатление ниският процент на трета степен - 7,3%.

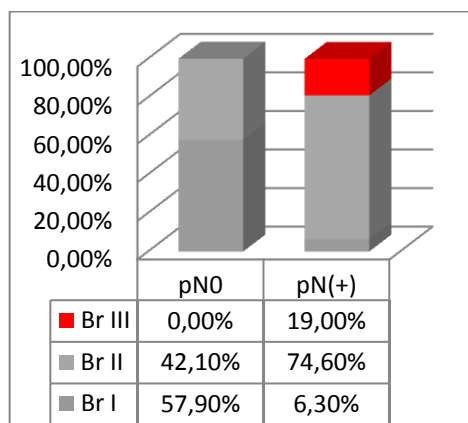
При изследване на разпределението на степента на малигненост в T-категорията се установи статистически значима връзка ( $p=0,019$ , табл.58, прилож.2).

При T1 лезиите в 66,30% от случаите оценената малигненост е от Br. I, която характеризира ниско агресивните тумори. При T2, T3 и T4 се наблюдава намаляване на Br I и увеличаване на случаите с Br II и Br III (диагр. 67).



Диаграма 67. Разпределение на степента на малигненост на инвазивния фронт (Br<sub>у</sub>не) в T-категорията

Изследването на връзката между степента на малигненост по Br<sub>у</sub>не и шийните метастази е представено на таблица 59 (прилож. 2) като се установи статистическа значимост ( $p=0,0001$ ).

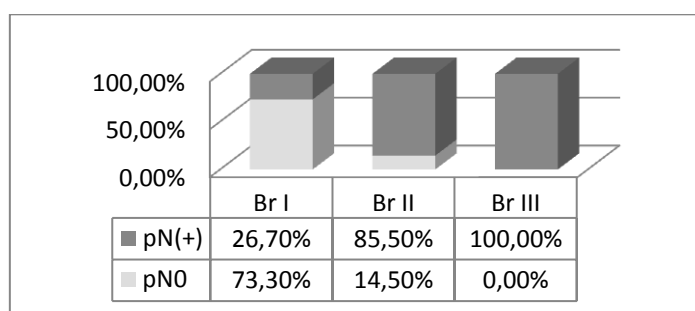


Диаграма 68. Разпределение на степента на малигненост на инвазивния фронт (Br<sub>у</sub>) в групите с метастази pN(+) и без метастази pN0

При анализ на разпределението на степента на малигненост в групите с и без метастази (диагр. 68) подчертано се вижда, че в случаите с метастази доминира Br II (74,6%) и Br III (19,0%). Прави впечатление, че в случаите с метастази първа степен на малигненост е намерена само в 6,3% от тях. В групата без метастази преобладават случаите с първа степен на малигненост (57,90%) и не се намират случаи с Br III.

При изследване на разпределението на нодалния статус в степента на малигненост на инвазивния фронт (Br<sub>у</sub>) се установи статистическа значимост ( $p=0,0001$ ), (табл. 60, прилож. 2).

От диаграма 69 се вижда, че при степен на малигненост първа (Br I) метастази се наблюдават в 26,70%. При степен втора (Br II) метастази се установяват в 85,50% и при степен трета (Br III) са 100,0%.



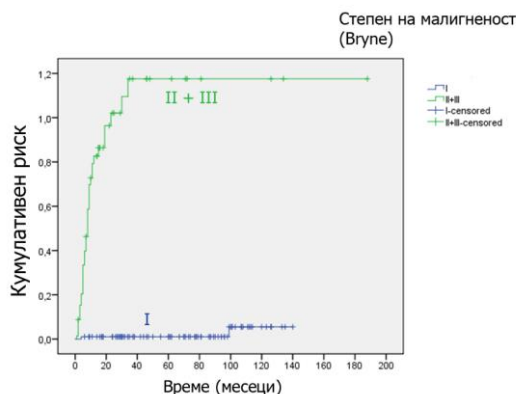
Диаграма 69. Разпределение на нодалния статус в степента на малигненост на инвазивния фронт (Br<sub>у</sub>)

Изследването на връзката между степента на малигненост и виталния статус показва статистическа значимост ( $p=0,0001$ , табл. 61, прилож. 2).

При изследване на времето на възникване на вторични метастази, в зависимост от степента на малигненост на инвазивния фронт (Hazard function, диагр. 69), се установи, при

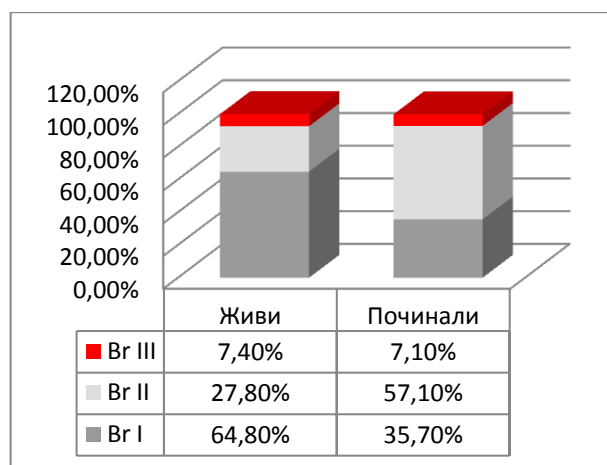
първа степен на малигненост по Вруне от 95 случая метастази са се развили при 2 случая. Без метастази в процеса на проследяване са 93 (97,9%) пациента.

При обединените втора и трета степен на малигненост от 75 случая, метастази са се развили при 45. Без метастази в процеса на проследяването са 26 (36,6%) (Log Rank Mantel-Cox =88,514; p=0,001), (табл. 62, прилож. 2).



Диаграма 70. Време до възникване на вторичните метастази в зависимост от степента на малигненост на инвазивния фронт

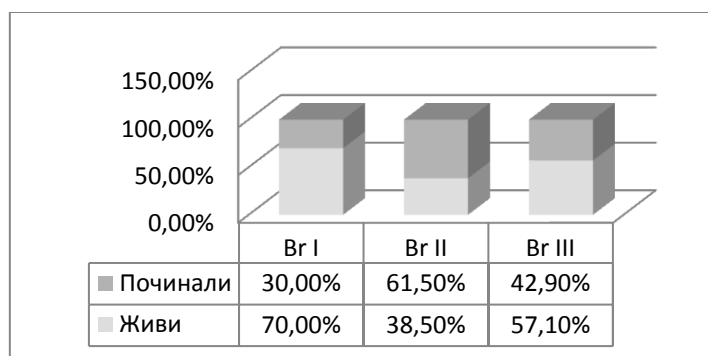
При анализ на разпределението на малигнената степен в групите на живи и починали (диагр. 71) се вижда, че в групата на починалите преобладават случаите с Br II (57,10%). В групата на живите най-много случаи се установяват на Br I (64,80%). Случаите с трета степен са по равно разпределени и в двете групи. При изследване на преживяемостта се установи, че за степен I е 70,0%, за степен II – 37,7% и 57,1% за трета степен.



Диаграма 71. Разпределение на степента на малигненост на инвазивния фронт в групите на живи и починали

Резултатите от изследване на разпределението на виталния статус в степента на малигненост на инвазивния фронт са представени на таблица табл. 63 (прилож. 2) като се доказва статистически значима връзка между изследваните фактори ( $p=0,0001$ ).

От диаграма 72 се вижда, че при степен на малигненост първа (Br I) са живи 70,0%, при степен втора Br II са живи 38,5% и 57,10% при Br III.



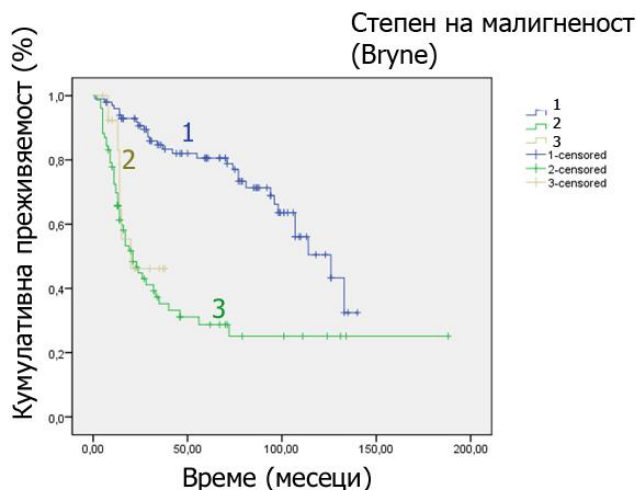
Диаграма 72. Разпределение на виталния статус в степента на малигненост на инвазивния фронт (Brune)

Влиянието на степента на малигненост върху общата преживяемост е представено на диаграма 73 и таблица 64.

Таблица 64. Оценка на общата наблюдавана преживяемост в зависимост от степента на малигненост на инвазивния фронт по метода на Brune (Kaplan-Meier)

Степен малигненост (Brune)	Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна обща преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
I	100	70 (70,0%)	102,686	[92,432; 112,939]	39,402 P<0.0001
II	77	29 (37,7%)	62,478	[42,773; 82,182]	
III	14	8 (57,1%)	25,169	[18,041; 32,297]	
Общо	191	107 (56,0%)	94,22	[80,133;108,320]	

Кривата на Kaplan-Meier (диагр. 73) представя динамиката на преживяемостта. Наблюдаваме, че при първа степен на малигненост (Br I) са живи 70,0%, при Br II -37,7% и 57,1% при Br III ( $p=0,0001$ ) (табл. 64). Средната преживяемост за Br I е 102,6 месеца, Br II - 64,4 месеца и 25,1 месеца за Br III.



Диаграма 73. Обща наблюдавана преживяемост според степента на малигненост на инвазивния фронт по метода на Bryne (крива на Kaplan-Meier)

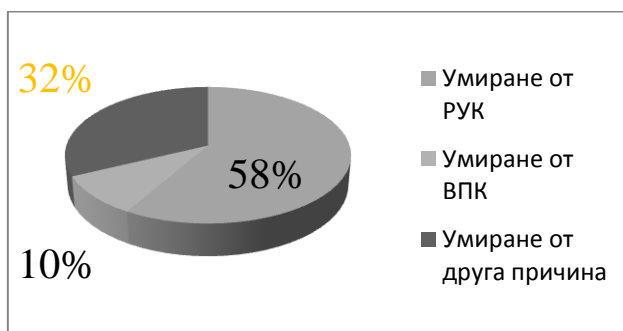
### III.3.3. РЕЗУЛТАТИ ТРЕТА ЗАДАЧА

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

#### Причина за умирање

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

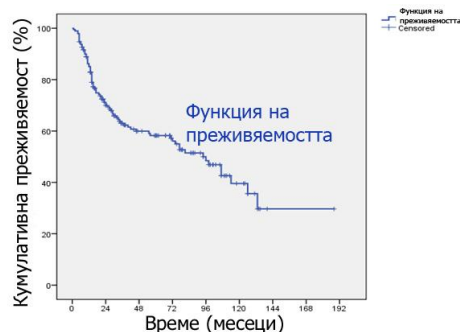
При анализиране на причините за смърт се вижда, че 49 (58,0 %) са починали от рак на устната кухина. Починалите от втори първичен карцином в устната кухина са 8 (10,0%). При останалите 27 (32,0 %) пряка причина за неблагоприятен изход е друга причина, несвързана с онкологичното заболяване (диагр. 74).



Диаграма 74. Разпределение на случаите според причина за смъртта

Обща наблюдавана преживяемост на изследвания контингент

Резултатите от изследването на общата преживяемост оценена чрез метода на Kaplan-Meier при 192 пациенти показват, че средното време на преживяване е 94,23 месеца т.е 7,8 години, (95% CI [80,13;108,320] (диагр. 75).



Диаграма 75. Обща наблюдавана преживяемост при 192 пациенти с ПККУК (Крива на Kaplan-Meier)

Таблица 65. Обща наблюдавана преживяемост при 192 пациенти с ПККУК (Крива на Kaplan-Meier)

Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна обща преживяемост (месеци)	Стандартна грешка (%)	95% CI
192	108 (56,0%)	94,227	± 7,2	[80,13;108,320]

Оценена чрез Life-table метод (табл. 66) показва, че едногодишната преживяемост е 86±3%, 2-годишната преживяемост е 71±3%; 3-годишната преживяемост 63±4%; 4-годишната преживяемост е 60±4%; 5-годишната преживяемост е 58±4%; 10- годишната преживяемост е 40±6%.

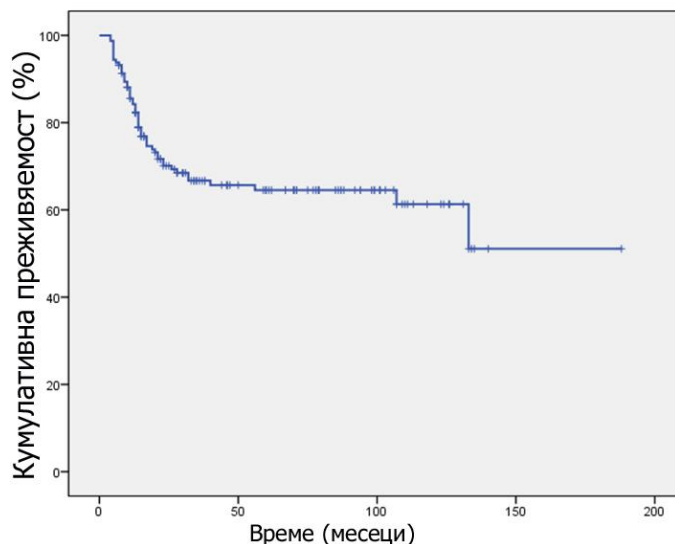
Таблица 66. Обща наблюдавана преживяемост на 191 пациента с ПККУК (Life-table)

Времени интервал (месеци)	Брой живи в началото на интервала	Брой починали през интервала	Кумулативна преживяемост (%)	Стандартна грешка (%)
0-11	191	26	86	3
12-23	158	26	71	3
24-35	112	12	63	4
36-47	85	4	60	4
48-59	71	2	58	4
60-71	67	1	57	4
72-83	52	5	51	4
84-95	41	1	50	4
96-107	32	4	42	5
108-119	18	1	40	5
120-131	12	1	36	6
132-143	6	1	27	9
144-155	1	0	27	9
156-167	1	0	27	9
168-179	1	0	27	9
180-191	1	0	27	9

#### Специфична преживяемост

За изследване на специфичната наблюдавана преживяемост от цялата група (192 случая) са извадени пациентите с причина за смърт различна от основното онкологично заболяване. Изключени са 27 пациенти с умирање поради друга причина, както и 4 случая със смърт от втори първичен карцином извън устната кухина. По този начин анализираната група за болестно специфична преживяемост включва 161 случая.

Установи се, че **средната специфична преживяемост** е 118,8 месеца (95% CI [101.97; 135.54], което прави 9,8 години. Изследваната 5-годишната специфична преживяемост е  $64\pm 4\%$ , 10-годишната съответно  $62\pm 5\%$  и 15-годишната  $46\pm 14\%$  (диагр. 76).



Диаграма 76. Специфична обща наблюдавана преживяемост при 161 пациента с ПККУК (крива на Kaplan-Meier)

Таблица 67. Специфична преживяемост на 161 пациента с ПККУК (Life-table)

Времени интервал (месеци)	Брой живи в началото на интервала	Брой починали през интервала	Кумулативна преживяемост (%)	Стандартна грешка (%)
0-11	161	23	85	3
12-23	132	22	70	4
24-35	89	4	67	4
36-47	70	1	66	4
48-59	59	1	64	4
60-71	56	0	64	4
72-83	42	0	64	4
84-95	36	0	64	4
96-107	28	1	62	5
108-119	17	0	62	5
120-131	12	0	62	5
132-143	6	1	46	14
144-155	1	0	46	14
156-167	1	0	46	14
168-179	1	0	46	14
180	1	0	46	14

**Прогностично значение на локализацията на първичния тумор за  
специфичната преживяемост**

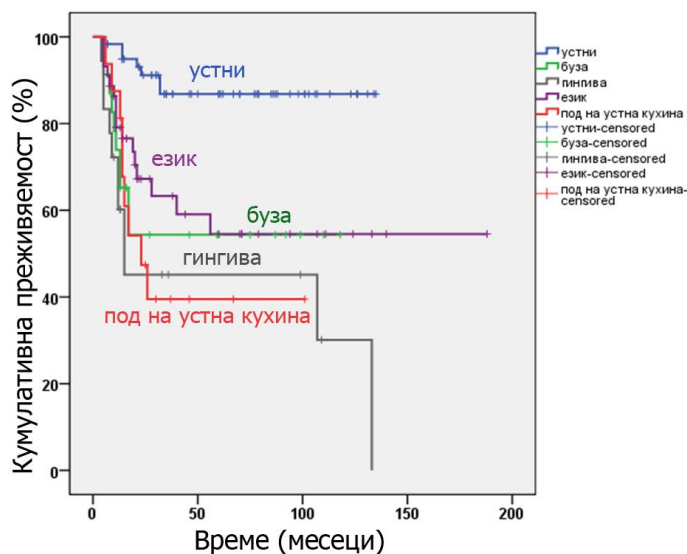
Специфична преживяемост според локализацията на първичния тумор

При изследване на специфичната преживяемост по локализации по метода на Kaplan-Meier (табл. 68) се установи, че най-висока средна специфична преживяемост имат случаите с плоскоклетъчен карцином на долната устна (120 месеца/9,9 години).

На второ място по средна преживяемост се нарежда карцинома на езика (111,76 месеца/9,3 години). Трета позиция заема карцинома на бузата (69,2 месеца/5,7 години). Средната специфична преживяемост за карцинома на гингивата е 61,54 месеца (5,1 години). Най-ниска средна преживяемост имат случаите с карцином на пода на устната кухина (49,3 месеца/4,11 години).

Таблица 68. Оценка на специфичната наблюдавана преживяемост по локализация (Метод на Kaplan-Meier)

Локализация	Общ брой пациенти	Живи бр. (%)	Средна специфична преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
Устни	60	53 (88.3)	119.98	[109.56; 130.39]	27.88 P<0.0001
Буза	23	13 (56.5)	69.15	[46.47; 91.83]	
Гингива	18	7 (38.9)	61.54	[30.99; 92.09]	
Език	44	28 (63.6)	111.76	[82.64; 140.87]	
ПУК	16	7 (43.8)	49.32	[27.68; 70.94]	
Общо	161	108 (67.1)	118.75	[101.97; 135.54]	



Диаграма 77. Специфична обща наблюдавана преживяемост при 161 пациента с ПККУК по локализация (криви на Kaplan-Meier)

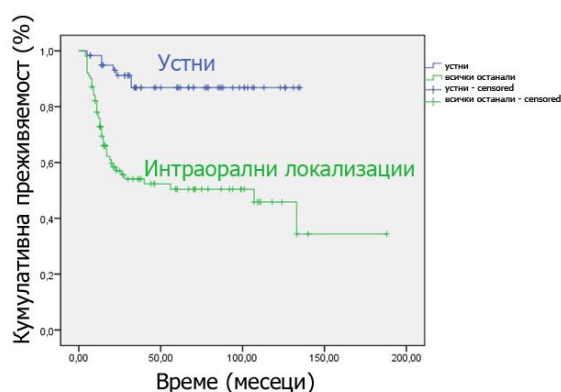
За да оценим прогностично значението на локализацията върху преживяемостта, се извърши прекодиране на локализацията, като се образуваха група на устните и група на интраоралните локализации и се използва метода на Kaplan-Meier (табл. 69 и диаграма 78).

Таблица 69. Оценка на специфичната наблюдавана преживяемост в зависимост от локализацията (устни и интраорални локализации) (метода на Kaplan-Meier)

Локализация	Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна обща преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
Устна	60	53 (88,3)	119,980	[109,567; 130,393]	21,686 P=0,001
Интраорал.*	101	55 (54,5)	92,380	[71,890; 112,870]	
Общо	161	108 (67,1)	118,754	[101,968; 135,541]	

\* Интраорална локализация – обединява карцинома на езика, бузата, гингивата, пода на устната кухина.

Установи се, че средната специфична преживяемост в месеци за рака на устните е 120 месеца (9,9 години) като 88,3% са живи. При интраорална локализация средната специфична преживяемост 92,380 месеца (7,6 години) като са живи 54,5%.



Диаграма 78. Специфична обща наблюдавана преживяемост при 161 пациента с ПККУК по локализация (устна и интраорални локализации)

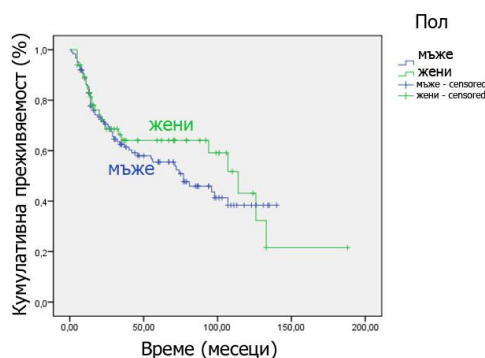
### Прогностично значение на пола за общата и специфична преживяемост

#### Обща и преживяемост според пола

При изследване на общата преживяемост по пол се установи, че средната обща преживяемост при мъжете е 77,7 месеца (6,4 години), докато при жените е 96,481 месеца, като не се установява статистически значима разлика в преживяемостта между двете групи ( $p=0,486$ , табл. 70). На диаграма 79 е представена динамиката на преживяемостта по метод на Kaplan-Meier.

Таблица 70. Оценка на общата наблюдавана преживяемост по пол (Метод на Kaplan-Meier)

Пол	Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна обща преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
Мъже	125	67 (53,6)	77,659	[66,619;88,699]	0,486 P=0,486
Жени	66	40 (60,6)	96,481	[73,920; 119,042]	
Общо	191	107 (56,0)	94,227	[80,133; 108,320]	



Диаграма 79. Обща наблюдавана преживяемост по пол (криви на Kaplan-Meier)

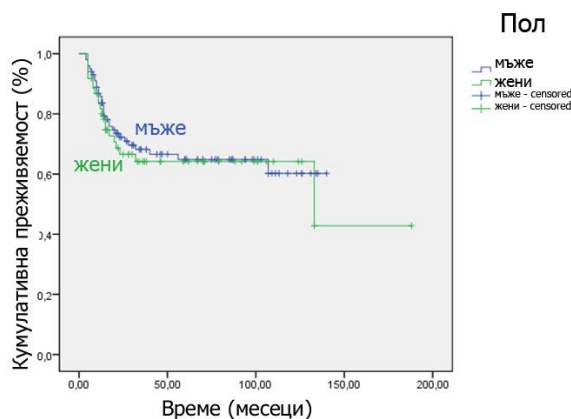
Специфична преживяемост според пола

За да се оцени влиянието на пола върху специфичната преживяемост се използва метода на Kaplan-Meier (табл. 71).

Таблица 71. Оценка на специфичната наблюдавана преживяемост по пол (Метод на Kaplan-Meier).

Пол	Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна обща преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
Мъже	100	68 (68,0)	95,374	[82,836; 107,912]	0,145 P=0,703
Жени	61	40 (65,6)	113,705	[86,280; 141,130]	
Общо	161	108 (67,1)	118,754	[101,968; 135,541]	

Установи се, че средната специфична преживяемост за мъжете е 95,374 месеца (7,9 години) като са живи 68,0%. При жените е 113,7 месеца (9,4 години) като са живи 65,6%. От кривите на преживяемостта на Kaplan-Meier (диагр. 80) се вижда, че те се сливат и не се установява статистически значима разлика в преживяемостта между мъжете и жените (P=0,703).



Диаграма 80. Специфична обща наблюдавана преживяемост по пол (криви на Kaplan-Meier)

**Прогностично значение на възрастта за специфичната преживяемост**

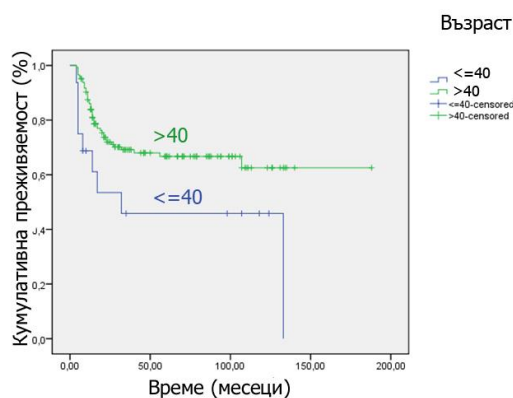
Специфична преживяемост според възрастта

За оценка прогностичното значение на възрастта за преживяемостта, се извърши изследване на специфичната преживяемост. Пациентите бяха разделени на млади (<40 год.) и зрели (>40 год.), и се използва метода на Kaplan-Meier (табл. 72, диагр. 81).

Таблица 72. Оценка на специфичната наблюдавана преживяемост според възрастта (<40 год. и > 40 год.)

Възраст	Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна специфична преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
<40	16	7 (43,8)	67,458	[34,136;100,781]	5,586 P<0.018
>40	145	101 (69,7)	127,589	[112,397; 142,782]	
Общо	161	108 (67.1)	118,754	[101,968; 135,541]	

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



Диаграма 81. Специфичната обща наблюдавана преживяемост според възрастта (<40 год. и > 40 год.), (криви на Kaplan-Meier)

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

### Обща наблюдавана преживяемост според сТ-категорията

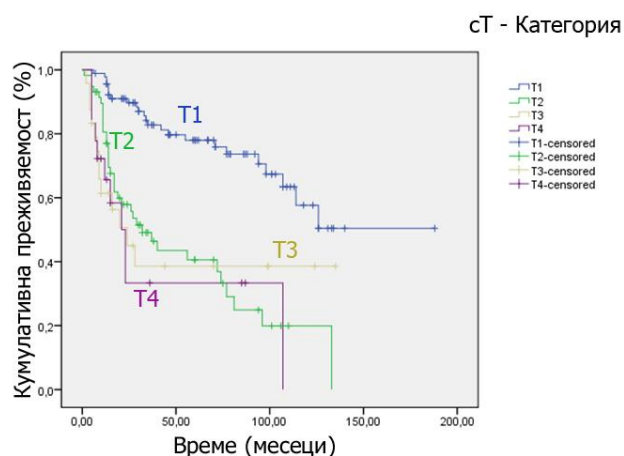
Влиянието на сТ-категорията върху общата преживяемост е изследвано като се използва метода на Kaplan-Meier (табл. 73, диагр. 82).

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

При T1 средната обща преживяемост е най-висока (129,940 месеца/ 10,8 години) като са живи 73,6%. При останалите T-категории средната обща преживяемост е близка (табл. 73). На диаграма 78 е представена общата наблюдавана преживяемост според T-категорията по метода на Kaplan-Meier. Прави впечатление, че кривите на преживяемостта за T2, T3 и T4 се доближават и сливат в определени участъци. Установява се, че е налице статистически значима разлика в преживяемостта само между T1 и всички останали.

Таблица 73. Оценка на общата наблюдавана преживяемост според T-категорията

сТ	Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна обща преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
сТ1	91	67 (73,6)	129,940	[110,946; 148,934]	36,778 P=0,0001
сТ2	58	22 (37,9)	54,710	[40,426; 68,993]	
сТ3	24	11 (45,8)	59,713	[33,211; 86,215]	
сТ4a	18	7 (38,9)	44,819	[20,223; 69,414]	
Общо	191	107(56,0)	94,227	[80,133; 108,320]	



Диаграма 82. Общата наблюдавана преживяемост според T-категория (криви на Kaplan-Meier).

**Прогностично значение на TNM стадия за преживяемостта**

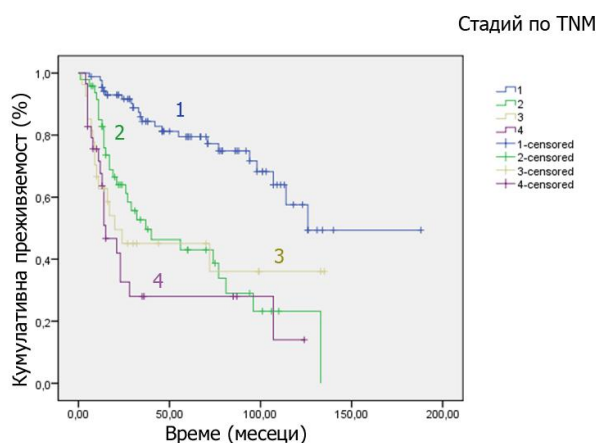
Обща наблюдавана преживяемост в зависимост от туморния стадий по TNM

Влиянието на стадия по TNM върху общата преживяемост се оцени като се използва метода на Kaplan-Meier (табл. 74, диагр. 83).

Установи се статистически значима разлика в преживяемостта в зависимост от туморния стадий ( $p=0,0001$ ). При първи стадий средната обща преживяемост е 130,7 (10,83 години) и живи са 73,6%. При втори стадий средната преживяемост пада значително до 59,5 месеца (4,9 години) като живите са 37,6%. От кривите на преживяемостта на Kaplan-Meier (диагр. 82) се вижда, че е налице разлика в преживяемостта основно между първи стадий и всички останали. Кривите на преживяемостта за II, III и IVA се доближават и в определени участъци се сливат.

Таблица 74. Оценка на общата наблюдавана преживяемост според стадия по TNM (метод на Kaplan-Meier)

Стадии по TNM	Общ бр. пациенти	Живи бр. (%)	Средна обща преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
I	87	66 (73,6)	130,655	[110,956; 150,354]	39,884 P=0,0001
II	48	20 (37,9)	59,466	[43,294; 75,637]	
III	27	12 (45,8)	61,172	[37,092; 85,253]	
IVA	29	10 (38,9)	41,987	[23,015; 60,960]	
Общо	191	107 (56,0)	94,227	[80,133; 108,320]	



Диаграма 83. Общата наблюдавана преживяемост според стадия по TNM (криви на Kaplan-Meier).

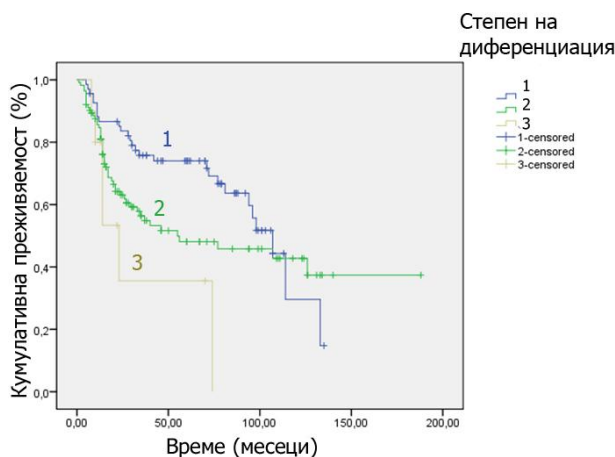
**Прогностично значение на степента на хистологична диференциация на тумора (Broders)**

Обща наблюдавана преживяемост в зависимост от степента на хистологична диференциация (Broders)

Влиянието на степента на диференциация на тумора върху общата преживяемост е изследвано с метода на Kaplan-Meier като се установи статистически значима разлика ( $p=0,027$ , табл. 75). При високо диференцираните тумори (G1) средната обща преживяемост е 88,7 месеца (7,4 год.) и са живи 60,3%. При ниско диференцираните тумори (G3) средната обща преживяемост е 35,9 месеца (3 год.).

Таблица 75. Оценка на общата наблюдавана преживяемост според степента на хистологична диференциация (Broders), (метод на Kaplan-Meier)

Степен диференц. (G)	Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна обща преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
G1	68	41 (60,3)	88,699	[76,067; 101,331]	7,196 P=0,027
G2	113	62 (54,9)	92,545	[74,293; 110,796]	
G3	10	4 (40,0)	35,933	[12,730; 59,136]	
Общо	191	107 (56,0)	94,227	[80,133; 108,320]	



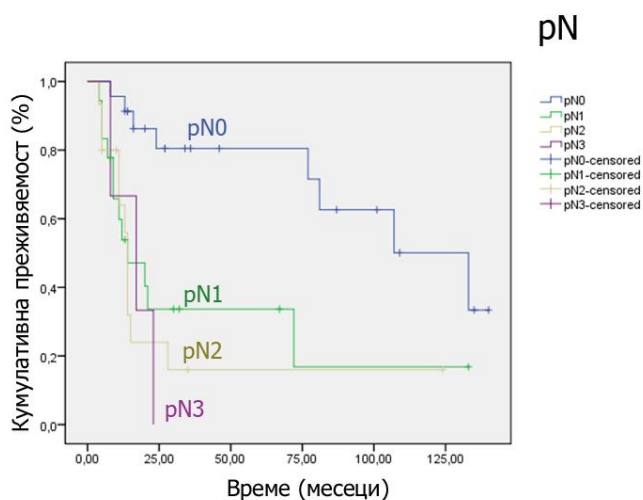
Диаграма 84. Обща наблюдавана преживяемост според степента на хистологична диференциация (криви на Kaplan-Meier)

**Прогностично значение на pN-категорията**  
Обща наблюдавана преживяемост според pN0, pN1, pN2, pN3

Влиянието на pN-категорията върху общата преживяемост се изследва, като се използва метода на Kaplan-Meier. Установи се статистически значима разлика ( $p=0,002$ , табл. 76). Прави впечатление, че средната преживяемост при негативен патологичен шиен статус (pN0) е 99,6 месеца (7,9 год.) като живи са 65,2 %. При pN1 преживяемостта спада до 41,9 месеца (3,4 години) и живи са 33,3%. При pN2 средната обща преживяемост е 30,4 месеца (2,7 год.) и живи са 26,7%. При pN3 средната преживяемост е 16 месеца (1,3 год.) и няма нито един жив (диагр. 85).

Таблица 76. Оценка на общата наблюдавана преживяемост според pN- категорията (Метод на Kaplan-Meier).

pN- статус	Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна обща преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
pN 0	23	15(65,2)	99,571	[77,103;122,038]	15,224 P=0,002
pN 1	18	6(33,3)	41,817	[16,205;67,429]	
pN 2	15	4(26,7)	30,373	[7,684;53,063]	
pN 3	3	0(0,0)	16,000	[7,457;24,543]	
Общо	59	25(42,4)	61,506	[45,332;77,681]	



Диаграма 85. Общата наблюдавана преживяемост според pN - категорията (криви на Kaplan-Meier)

### Прогностично значение на вторичните метастази

#### Специфична наблюдавана преживяемост в зависимост от вторичните метастази

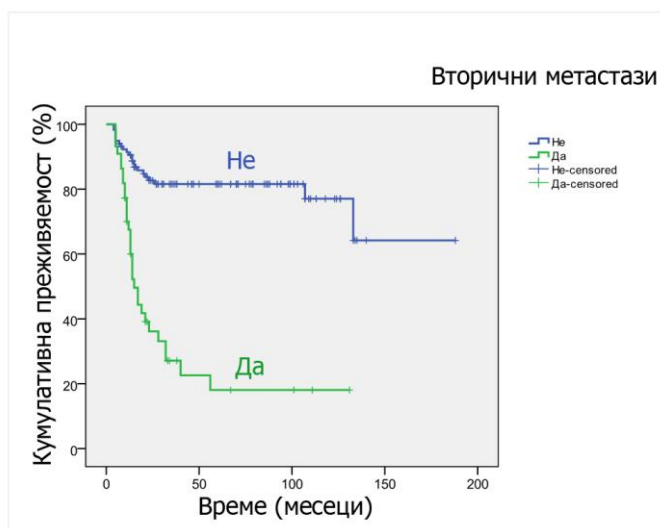
Влиянието на вторичните метастази върху преживяемостта е представено на диаграма 86. Установи се статистически значима разлика в преживяемостта между групите,

които в процеса на проследяване не са развили вторични метастази и тези при които са възникнали вторични метастази ( $p < 0,0001$ , табл. 77).

Таблица 77. Оценка на специфичната наблюдавана преживяемост в зависимост от наличие на вторични метастази метастази (метод на Kaplan-Meier)

Вторични метастази	Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна специфична преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
Не	117	95 (81.2)	144.91	[126.47;163.35]	48.53 P<0.0001
Да	44	13 (29.5)	38.66	[23.34;53.99]	

Случаите, които в процеса на проследяване не са развили вторични метастази, средната специфична преживяемост е 144,9 месеца (11,8 години) и живи са 95%. При развитие на вторични метастази средната специфична преживяемост спада до 38,7 месеца (3,3 години) и живи са 29,5%.



Диаграма 86. Специфична обща наблюдавана преживяемост при 161 пациента в зависимост от развитието на вторични метастази (криви на Kaplan-Meier)

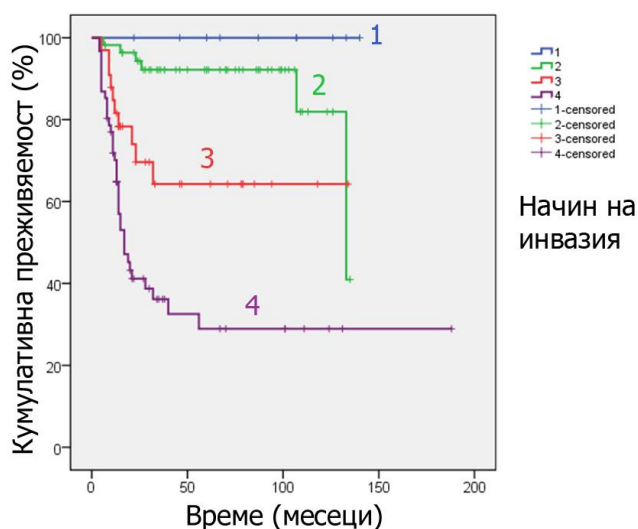
Специфична преживяемост в зависимост от начина на инвазия на тумора

За да оценим прогностичното значение на начина на инвазия на инвазивния фронт на тумора за **специфичната** преживяемост се приложи метода на Kaplan-Meier като се установи статистически значима разлика в преживяемостта ( $p < 0,0001$ , табл. 78). При първи начин на инвазия (изблъскваща) всички 100 % са живи. При начин на инвазия II (плътни групи) средната специфична преживяемост е 122,2 месеца (10,18 год.) и живи са 89,3%.

При начин на инвазия III (малки групи >15 клетки) средната специфична преживяемост е 91,9 месеца (7,7 год.) и живи са 69,7%. Най-ниска средна преживяемост от 66,2 месеца (5,5 год.) се установява при IV вид (инфилтрация от единични клетки или малки групи от клетки < 15) и живи са 39,3%.

Таблица 78. Оценка на специфичната наблюдавана преживяемост в зависимост от начин на инвазия (Метод на Kaplan-Meier)

Начин на инвазия	Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна специфична преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
I	11	11 (100)	-	-	50.17 P<0.0001
II	56	50 (89.3)	122,15	[112.31;131.99]	
III	33	23 (69.7)	91,94	[70.32;113.56]	
IV	61	24 (39.3)	66,163	[43.06;89.27]	
Общо	161	108 (67.1)	118,75	[101.97;135.54]	



Диаграма 87. Специфична наблюдавана преживяемост при 161 пациента с ПККУК в зависимост от начина на инвазия (криви на Kaplan-Meier).

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

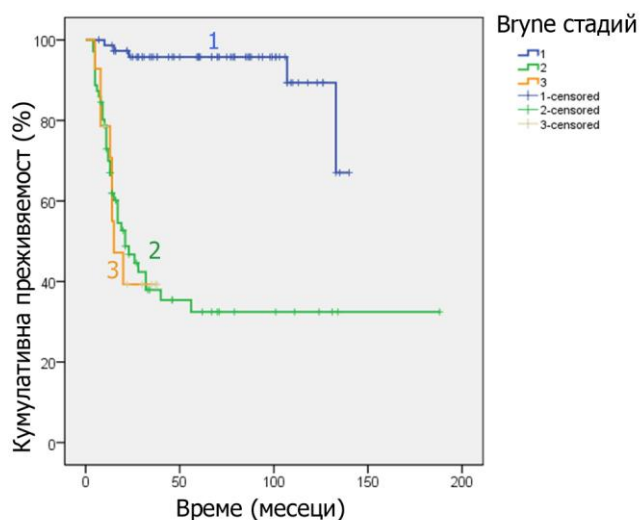
#### Специфична преживяемост в зависимост от степента на малигненост на инвазивния фронт по метода на Bryne

Прогностичното влияние на степента на малигненост на инвазивния фронт върху специфичната преживяемост е оценена чрез метода на Kaplan-Meier (табл.79) като се

установи статистическа значима зависимост ( $p=0,0001$ ). При ниска степен на малигненост (Br I) средната специфична преживяемост е 131,1 месеца (10,9 год.) и живи са 93,4%. При средна степен на малигненост (Br II), средната специфична преживяемост е 72,6 месеца (6 год.) и живи са 43,7%. При висока степен на малигненост (Br III), средната специфична преживяемост е 22,4 месеца (1,8 год.) и живи са 42,9% (табл. 79).

Таблица 79. Оценка на специфичната наблюдавана преживяемост в зависимост от степента на малигненост по Bryne (метод на Kaplan-Meier)

Степен на малигненост (Bryne)	Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна специфична преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
I	76	71 (93,4)	131,08	[123.80;138.37]	55.17 P<0.0001
II	71	31 (43,7)	72,58	[50.64;94.52]	
III	14	6 (42,9)	22,40	[15.37;29.43]	
Общо	161	108 (67,1)	118,75	[101.97;135.54]	



Диаграма 88. Специфична преживяемост при 161 пациенти с ПККУК в зависимост от степента на малигненост на инвазивния фронт (криви на Kaplan-Meier).

### Прогностично значение на статуса на резекционната граница

#### Специфична преживяемост в зависимост от състоянието на резекционната линия

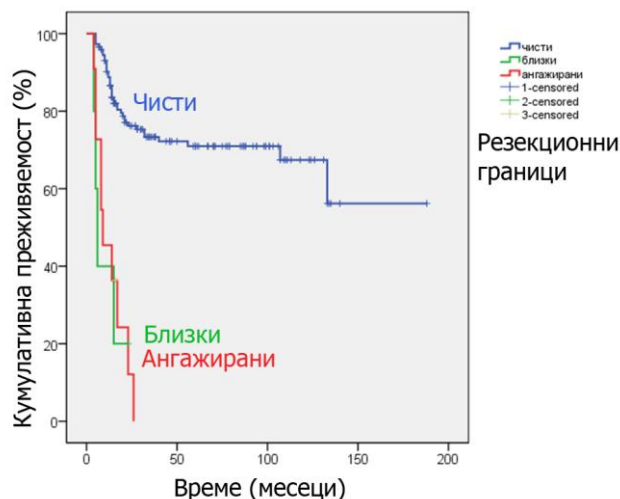
Установи се, че резекционната линия оказва влияние върху специфичната преживяемост ( $p<0.0001$ , табл. 80). В случаите с хистологично чисти резекционни граници средната специфична преживяемост е 129,5 месеца (10,7 год.) и живи са 73,1%. При близки резекционни граници средната специфична преживяемост е 10,6 месеца (<1 год.) и живи е

само един случай. При ангажирани граници средната преживяемост е 12 месеца и жив е само един случай.

Таблица 80. Оценка на специфичната наблюдавана преживяемост в зависимост от състояние на резекционните граници (метод на Kaplan-Meier)

Състояние на резекционните граници	Общ бр. пациенти	Живи брой (%)	Средна специфична преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
Чисти	145	106 (73,1)	129,47	[111,99;146,94]	52,99 P<0,0001
Близки	5	1 (20)	10,60	[4,17;17,032]	
Ангажирани	11	1 (9,1)	12,82	[7,94;17,69]	
Общо	161	108 (67,1)	118,75	[101,97;135,54]	

На диаграма 89 са представени кривите на преживяемостта на Kaplan-Meier в зависимост от състоянието на резекционната граница. Вижда се, че кривите на близките и инфилтрираните граници се сливат и показват ниската преживяемост. Кривата на чистите резекционни граници се разполага на разстояние от първите, без да ги доближава или пресича, и отразява високата преживяемост.



Диаграма 89. Специфичната наблюдавана преживяемост в зависимост от състояние на резекционните граници (криви на Kaplan-Meier)

**Специфична преживяемост в зависимост от вида на лечението**

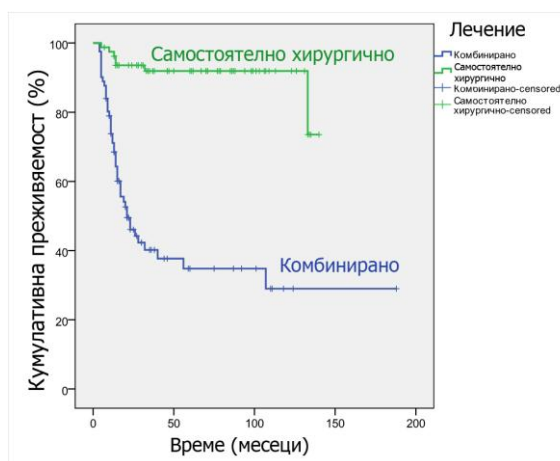
Влиянието на лечението върху специфичната преживяемост е изследвано като са оценявани група пациенти, при които е проведено самостоятелно хирургично лечение и група, при които лечението е комбинирано (хирургично с адювантна лъчетерапия или хирургично с адювантна лъче-химиотерапия) (табл. 81).

Таблица 81. Оценка на специфичната наблюдавана преживяемост в зависимост от вида на лечението (метод на Kaplan-Meier )

Вид на лечението	Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна специфична преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
Самостоятелно хирургично	80	73 (91,3)	128,637	[120,652;136,622]	49,153 P<0,0001
Комбинирано	81	35 (43,2)	71,655	[50,772; 92,538]	
Общо	161	108 (67,1)	118,75	[101,97;135,54]	

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

На диаграма 90 са представени кривите на преживяемостта за двете групи. Установи се статистически значима разлика в преживяемостта ( $p<0,0001$ ).



Диаграма 90. Специфична наблюдавана преживяемост в зависимост от вида на лечението (криви на Kaplan-Meier)

Специфична преживяемост в зависимост от вида на шийната лимфна дисекция

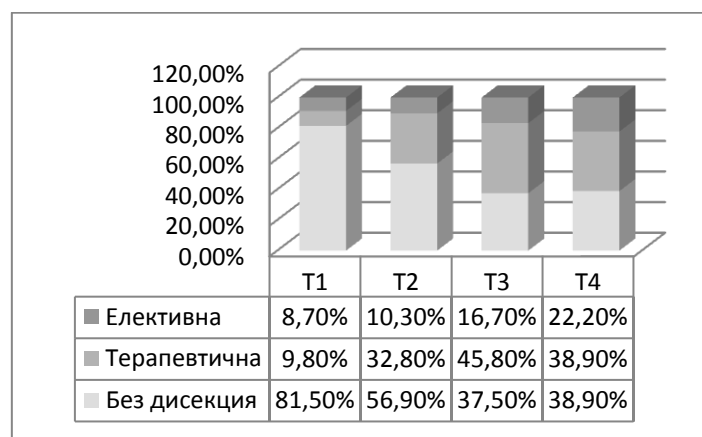
При изследване на разпределението на вида на шийната дисекция в T-категорията се установи статистическа зависимост ( $p=0,0001$ , табл. 82).

Таблица 82. Разпределение на вида на шийната дисекция в T-категорията

T-категор.	Вид на лечението							
	Без дисекция		Терапевтична дисекция		Елективна дисекция		Общо	
T1	75	81,5%	9	9,8%	8	8,7%	92	100%
T2	33	56,9%	19	32,8%	6	10,3%	58	100%
T3	9	37,5%	11	45,8%	4	16,7%	24	100%
T4	7	38,9%	7	38,9%	4	22,2%	18	100%
$\chi^2 = 28,307$ ; $df=6$ ; $p=0,0001$								

От диаграма 91 се вижда, че случаите без дисекция са основно при T1-групата. При нея случаите с терапевтична дисекция са 9,80%. Прави впечатление, че с увеличаване на T-категорията нараства и честотата на случаите с терапевтична дисекция.

При анализиране на елективната дисекция нейното процентно съотношение в T-групите нараства с нарастване на туморния стадий, но заема по-нисък дял в сравнение с терапевтичната дисекция.



Диаграма 91. Разпределение на вида на шийната дисекция в T-категорията

Влиянието, което оказва вида на шийната лимфна дисекция върху специфичната преживяемост се извърши като се оцениха: група, при която не е провеждана лимфна

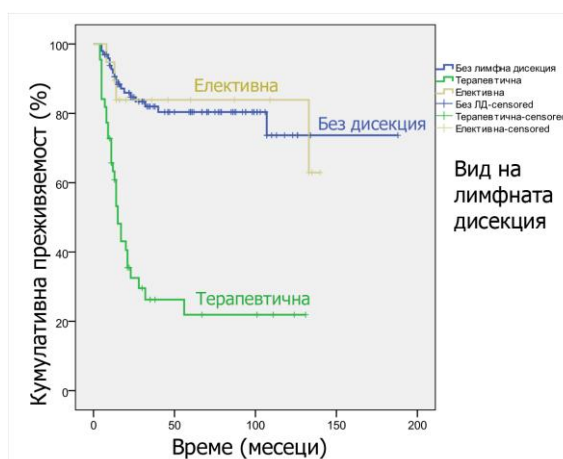
дисекция, група, при която е извършена терапевтична шийна дисекция и група с проведена елективна шийна дисекция (табл. 83).

Таблица 83. Оценка на специфичната наблюдавана преживяемост в зависимост от вида на шийната лимфна дисекция (Метод на Kaplan-Meier).

Вид на шийната лимфна дисекция	Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна специфична преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
Без дисекция	98	80 (81,6)	148,976	[131,754; 166,198]	51,480 P<0,0001
Терапевтична ШЛД (Crile)	44	13 (29,5)	41,025	[25,129; 56,920]	
Елективна ШЛД	19	15 (78,9)	117,854	[96,539; 139,170]	
Общо	161	108 (67,1)	118,754	[101,97;135,54]	

Установи се, че в групата без шийна лимфна дисекция средната специфична преживяемост е най-висока 149 месеца (12,4 год.) и живи са 81,6%. В групата с проведена терапевтична шийна дисекция (радикална шийна дисекция по Crile) средната специфична преживяемост е 41 месеца (3,4 год.). В групата с елективна шийна дисекция средната специфична преживяемост е 117,9 месеца (14,8 год.).

От диаграма 92 се вижда, че кривата на терапевтичната шийна дисекция е с почти вертикален ход и характеризира високите инциденти на умирация и късата преживяемост. Кривите на елективната дисекция и на тези без дисекция са с аналогичен ход и онагледяват високата и продължителна преживяемост.



Диаграма 92. Специфична наблюдавана преживяемост в зависимост от вида на шийната лимфна дисекция (криви на Kaplan-Meier).

### **Еднофакторен анализ на прогностичната стойност на някои клиничко-патологични характеристики за преживяемостта**

В настоящото проучване се анализира прогностичната стойност на следните фактори: степен на кератинизация, степен на нуклеарен полиморфизъм, начин на инвазия, степен на лимфоплазмоцитна инфилтрация, степен на малигненост на инвазивния туморен фронт (Bryne), резекционната граница, възрастта, cT-категорията, pN-статуса, стадий TNM, степен на диференциация, локализацията на първичния тумор (табл. 84 и 85). За оценка на влиянието на изследваните фактори беше извършено предварително оценка на преживяемостта за всяка от категориите на дефинираните променливи чрез метода на Kaplan-Meier.

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

Предварително се извърши прекодиране на изследваните фактори като всички се представиха като двоични променливи, от които едната показваше референтната категория (табл. 84 и 85).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 84. Еднофакторен регресионен анализ на изследваните прогностични фактори за специфичната преживяемост (Cox Regression)

Фактор	Релативен риск	95% CI	P
Степен на кератинизация (СК)			
СК 1; СК 2	1*		
СК 3; СК 4	6,093	[3,326; 11,161]	0,0001
Нуклеарен полиморфизъм			
НП 1; НП 2	1*		
НП 3; НП 4	8,504	[8,504; 17,519]	0,0001
Начин на инвазия			
НИ 1; НИ 2	1*		
НИ 3; НИ 4	8,812	[3,746;20,730]	0,0001
Степен на лимфо-плазмоцитна инф.			
ЛПИ 1	1*		
ЛПИ 2; ЛПИ 3	2,680	[1,556; 4,615]	0,0001
Степен на малигненост (Bryne):			
Bryne 1	1*		
Bryne 2; Bryne 3	14,568	[5,759; 36,846]	0,0001

Резекционни граници (РГ)			
РГ 1	1*		
РГ 2; РГ 3	7,403	[3,913; 14,007]	0,0001

1\*- Референтна категория

Таблица 85. Еднофакторен регресионен анализ на изследваните прогностични фактори за специфичната преживяемост (Cox Regression)

Фактор	Релативен риск	95% CI	P
Възраст:			
<40	1*		
>40	0,433	[0,210;0,890]	0,023
T-категория			
cT1	1*		
cT2;T3;T4	12,719	[5,044; 32,069]	0,0001
Шийни метастази:			
N0	1*		
pN(+)	6,369	[1,944; 20,863]	0,002
Стадий TNM:			
Ст. I; Ст. II	1*		
Ст. III; Ст IV	4,556	[2,627; 7,903]	0,0001
Степен на диференциация (G)			
G1	1*		
G2; G3	2,313	[1,186; 4,512]	0,014
Локализация:			
Устни	1*		
Интраорална лок.	5,373	[2,419; 11,935 ]	0,0001

1\*-Референтна категория

### Многофакторен анализ на прогностичната стойност на сигнификантните променливи за преживяемостта

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

procedure). Изследвани бяха сигнификантните при еднофакторния анализ променливи на два етапа:

Първо се изследваха степен на кератинизация, степен на нуклеарен полиморфизъм, начин на инвазия, степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация, степен на малигненост на инвазивния туморен фронт (Bryne), резекционната граница.

Резултатите от анализа показаха, че стъпковият регресионен анализ селектира като статистически значими само степента на малигненост на инвазивния фронт и резекционната граница (табл. 86).

Второ се изследваха сигнификантните: възраст, cT-категория, pN-статуса, стадий по TNM, степен на диференциация, локализацията на първичния тумор и регресионен анализ селектира като статистически значими само cT-категорията и pN-статуса (табл. 87).

Третият етап на многофакторния анализ включи изследване на получените за сигнификантни при горните два етапа фактори. Оцениха се: степента на малигненост на инвазивния туморен фронт (Bryne), резекционната граница, cT-категорията и pN-статуса.

Стъпковият регресионен анализ селектира като най-важни статистически значими прогностични фактори за специфичната преживяемост: T-категорията, шийните метастази (pN-статуса) и резекционната граница (табл. 88).

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

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

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

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

Таблица 86. Многофакторен регресионен анализ на изследваните прогностични фактори за специфичната преживяемост (Многофакторна Cox регресия)

Фактори	Коефициент В	Стандарт-на грешка	Релативен риск	95% CI	P
Степен на малигненост (Bryne)					
Bryne I			1*		
Bryne II; Bryne III	2,504	0,480	12,233	[4,776; 31,333]	0,0001
Резекционна граница					

Чисти			1*		
Близки; Инфилтрирани	1,381	0,328	3,979	[2,094; 7,561]	0,0001

1\*-Референтна категория

Таблица 87. Многофакторен регресионен анализ на изследваните прогностични фактори за специфичната преживяемост (Многофакторна Соx регресия)

Фактори	Коефициент В	Стандартна грешка	Релативен риск	95% CI	Р
сТ-категория					
сТ1				1*	
сТ2;Т3;Т4а	1,471	0,483	4,353	[1,688; 11,223]	0,002
Шиен статус (pN)					
pN0				1*	
pN(+)	1,858	0,633	6,409	[1,852; 22,178]	0,003

1\*-Референтна категория

Таблица 88. Многофакторен регресионен анализ на изследваните прогностични фактори за специфичната преживяемост (Многофакторна Соx регресия)

Фактори	Коефициент В	Стандартна грешка	Релативен риск	95% CI	Р
сТ-категория					
сТ1			1*		
сТ2+Т3+Т4а	1,331	0,494	3,785	[1,437; 9,971]	0,007
Шиен статус (pN)					
pN0			1*		
pN(+)	2,142	0,638	8,517	[2,440; 29,732]	0,001
Резекц. граница					
Чисти			1*		
Инфилтрирани	2,347	0,495	10,455	[3,965; 27,564]	0,0001

1\*-Референтна категория

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

За да разберем кои фактори са предсказващи за развитието на вторичните метастази, се анализира прогностичната стойност на следните променливи: възраст, локализация на първичния тумор, степен на диференциация, сТ-категорията, стадий TNM, резекционната граница, степен на кератинизация, степен на нуклеарен полиморфизъм, начин на инвазия,

степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация, степен на малигненост на инвазивния туморен фронт (Byrne), (табл. 89 и 90).

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

Предварително се извърши прекодиране на изследваните променливи като всички се представиха като двоични променливи от които едната показваше референтната категория (табл. 89 и 90).

Установени бяха следните статистически достоверни фактори, свързани с повишен риска за шийни метастазиране (табл. 89 и 90):

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 89. Еднофакторен регресионен анализ на изследваните прогностични фактори за развитие на вторични метастази (Cox регресия)

Фактор	Релативен риск	95% CI	P
Възраст			
<40	1*		
>40	0,578	[0,578; 1,618]	0,0297
Локализация:			
Устни	1*		
Интраорална лок.	4,760	[2,299; 9,857]	0,0001
Степен на диференциация (G):			
G1	1*		
G2; G3	2,712	[1,346; 5,462]	0,005
cT-категория			
cT1	1*		
cT2; T3; T4a	4,019	[2,114; 7,641]	0,0001
Стадий TNM:			
Стадий I; II	1*		
Стадий III; IVA	2,946	[1,632; 5,316]	0,0001
Резекционни граници:			
Чисти	1*		
Близки; Инфилтрирани	4,339	[1,542; 12,213]	0,005

1\*-Референтна категория

Таблица 90. Еднофакторен регресионен анализ на изследваните прогностични фактори за развитието на вторични метастази (Cox регресия)

Фактор	Релативен риск	95% CI	P
Степен на кератинизация:			
СК 1; СК 2	1*		
СК 3; СК 4	8,021	[4,252; 15,133]	0,0001
Нуклеарен полиморфизъм:			

НП 1; НП 2	1*		
НП 3; НП 4	10,948	[5,265; 22,767]	0,0001
Начин на инвазия			
НИ 1; НИ 2	1*		
НИ 3; НИ 4	32,574	[7,875; 134,728]	0,0001
Лимфо-плазмоцитна инфилтрация			
ЛПИ 1	1*		
ЛПИ 2; ЛПИ 3	3,326	[1,860; 5,947]	0,0001
Степен на малигненост (Bryne)			
Bryne I	1*		
Bryne II; Bryne III	51,617	[12,426; 214,406]	0,0001

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

Всички фактори, които бяха доказани като статистически значими при еднофакторния анализ, бяха анализирани чрез многофакторен анализ. Използван е регресионен модел на Cox със стъпкова процедура за избор (stepwise forward selection procedure). Изследвани бяха следните сигнификантни при еднофакторния анализ променливи: възраст, локализация на първичния тумор, степен на диференциация, cT-категорията, стадий TNM, резекционната граница, степен на кератинизация, степен на нуклеарен полиморфизъм, начин на инвазия, степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация, степен на малигненост на инвазивния туморен фронт.

Стъпковият регресионен анализ селектира като най-важни статистически значими прогностични фактори за развитието на шийни метастази: T-категорията, степен на лимфоплазмоцитна инфилтрация, степен на малигненост на инвазивния туморен фронт (табл. 91).

Установени бяха следните статистически достоверни независими прогностични фактори, свързани с повишен риск за развитие на шийни метастази (табл. 91):

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

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

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

Таблица 91. Многофакторен регресионен анализ на изследваните прогностични фактори за развитие на вторични метастази (Многофакторна Cox регресия)

Фактори	Коефициент В	Стандартна грешка	Релативен риск	95% CI	P
Т-категория					
cT1	1*				
cT2+T3+T4a	1,223	0,339	3,399	[1,749; 6,606]	0,0001
Лимфо-плазмоцитна инфилтрация					
ЛПИ 1	1*				
ЛПИ 2+ ЛПИ 3	0,850	0,304	2,339	[1,289; 4,243]	0,005
Степен на малигненост (Bryne)					
Bryne I	1*				
Bryne II + Bryne III	3,838	0,734	46,431	[11,015; 195,716]	0,0001

## III.4. ОБСЪЖДАНЕ

### III.4.1. ОБСЪЖДАНЕ ПЪРВА ЗАДАЧА

#### Възраст и пол на изследвания контингент

**Констатации** въз основа на резултатите:

1. ПККУК е заболяване на зрялата възраст със средна възраст - 60,8 год.
2. Заболяването е най-често в групата 51-60 годишните. Може да засегне всяка възрастова група, включително и детско- юношеската.
3. Заболяването е по-често при мъжете с полово разпределение мъже:жени - 1,9:1.
4. Съотношението мъже:жени при млади < 40 години е 2,2:1.

ПККУК е заболяване, засягащо по-често мъжкия пол (214, 300), което се отдава на по-голямата употреба на алкохол и цигари (262).

Ние установихме, че заболяването е по-често при мъжете със съотношение мъже към жени 1,9:1. Половото разпределение при ПККУК е от 3:1 (80) до 1.8:1 (300), като подобни резултати са докладвани в различни краища на света (214, 241).

ПККУК е заболяване на зрялата възраст (121, 297, 318). Средната възраст на изследвания контингент в нашето изследване е **60,84 год.** и варира между 17 и 91 години. ПККУК е по-чест при мъжете със средна възраст около 60 год. (121, 297). Средната възраст в САЩ (2000-2004 год.) е 62 години (318).

Ние установихме, че честотата на заболяването нараства с всяко десетилетие с пик в групата на 51-60 год. (табл. 8, диагр.1).

От анализа на разпределението на случаите по възрастови групи се вижда, че плоскоклетъчният карцином е заболяване на възрастните. Случаите с плоскоклетъчен карцином нарастват с всяко десетилетие (табл. 8, диагр.1). Честотата на заболяването нараства с възрастта. Установява се пик в групата на 51-60 годишните и остава висока и за 61-70 годишните. Нарастването на случаите с ПККУК с възрастта при мъжете се обяснява с кумулиране на канцерогенни фактори (262).

Значително намаляване на честотата на ПККУК наблюдаваме при 81-90 годишните. Това най-вероятно се дължи на генетични особености или фактори, свързани със стила на живота и придружаващата коморбидност. В тази група установяваме само 9 случая (7 мъже и 2 жени).

В групата >91год има един случай на мъж с плоскоклетъчен карцином на долната устна. При него беше проведено оперативно лечение и пациентът живя 6 години и почина от старост.

Докладвана е честота около 6% за възраст < 45 год. (180) с тенденция за нарастване на случаите (83). В изследваната от нас група случаите с **млади < 40** години заемат 8,3% (диагр. 1), при съотношението мъже:жени 2,2:1. Подобни резултати (2,3:1) са докладвани в Индия, което се отдава на повишената консумация на алкохол и тютюн (145). Данните за разпределение между двата пола при младите са различни: съотношение мъже:жени 3,8:1 (271), и доминират мъжете (145,218).

В нашата група най-младият пациент е момиче на 17 години с карцином на гърба на езика. Заболяването се диагностицира от нас в напреднал трети стадий (клиничен случай 4, прилож 4). Непознаването на клиничната изява на заболяването е довело до забавяне на диагнозата и до неправилно лечение. Проверка на архива на катедрата по Орална и лицево-челюстна хирургия – София показва, че няма данни за друг случай с ПКК в детско-юношеска възраст. Случаите на ПКК на езика в света са малко (184).

### **Локализация на първичния тумор**

**Констатации** въз основа на резултатите:

Констатации:

1. Най-засегнатата локализация от ПКК е долната устна.
2. От интраоралните локализации ракът на езика е най-чест.

Плоскоклетъчният карцином на долната устна (ПККДУ) заема 25-30% от неоплазмите в областта на ГШ (като се изключи рака на кожата) и е първи по-честота (42%) измежду различните интраорални локализации на РУК (167, 303).

Най-висока е честота на ПККДУ при мъжете в Южна Австралия (15 на 100 000) и средна възраст 58 год. (215).

В САЩ годишно заболяват е около 3600 души (253) при полово разпределение мъже:жени - 10-20:1. Приема се, че това най-вероятно се дължи на протективния ефект на червилото (303).

В изследваната група ние установихме, че най-често ПКК се развива върху вермилиона на долната устна. Съобщава се, че вермилиона е ангажиран в 90%-95% и то в средата на отсечката между комисурата и срединната линия (303).

В изследваната от нас група има само един случай с ПКК, изхождащ от вермилиона на горната устна.

При анализ на интраоралните локализации ние установихме, че най-чест е карциномът на езика (диагр. 4), следван от карцинома на бузата.

Плоскоклетъчният карцином на езика е най-честият интраорален карцином и заема около 30-40% от ПККУК (263). Честотата на ПККЕ варира в различните региони. Най-висока честота се установява при мъжете в Индия, Франция, Бразилия, където е между 7,4-9,4 на 100 000 годишно (217).

В източноевропейските страни честотата е 1% на 100 000 годишно (217).

Честотата на карцинома на бузата варира значително в различните части на света.

Ние установихме, че ПККБ се нарежда на трето място след рака на долната устна и езика. В Индия ПККУК заема 14% от всички случаи с рак. Той е най-честата локализация при мъжете (17%) и е на трето място при жените (11%) (241). В Западна Европа и Северна Америка ПККБ съставлява 10% от случаите с рак на устните и устната кухина (241).

В групата с карцином на бузата ние сме обединили като под-локализации C06.0 (лигавица на бузата) и C06.2 (ретромоларна област).

При анализиране на разпределенията на карцином на бузата в пола, установихме, че съотношението мъже : жени е 1,25:1, докато при карцинома на езика е 1,6:1. (табл.9, прилож. 2).

### **Диагностично забавяне**

**Констатации** въз основа на резултатите:

1. Средното време до диагнозата е 4 месеца.
2. Не се установи статистически значима връзка между Т-категорията и забавянето.
3. Установихме, че е налице разлика в забавянето в зависимост от локализацията на първичния тумор.

Независимо, че РУК се развива в анатомично достъпна за преглед зона, късното диагностициране продължава да е често, като много от случаите се откриват в напреднал

стадий (203, 314). Наблюдава се трайна тенденцията за късно диагностициране през изминалите 40 год. (203, 314).

В САЩ към момента на диагнозата 36% от пациентите са с локализирано заболяване. При 43% се наблюдават регионални метастази и при 9% са наблюдавани далечни метастази (71).

Ранната диагноза на ПККУК осигурява висока преживяемост и по-добро качество на живот (236). Забавянето на диагнозата довежда до намаляване на преживяемостта и довежда до по-висока, свързана с лечението, морбидност. При I стадий ПГП е 80% и 10% за IV стадий (203).

Първоначално в създадената база данни за целите на изследването събрахме информация за вида на забавянето (професионално или пациентско). Професионалното забавяне е по причина на лекар или дентален лекар. Пациентското забавяне е поради нежелание в пациента да се обърне към лекар. В процеса на събиране на информацията установихме много голямо противоречие в предоставяната информация от пациентите. За да избегнем спекулативни данни, обединихме забавянето до диагнозата в един параметър, като го отчитаме в месеци. Изследването на времето до диагнозата е от значение за клиницистите, защото дава информация за биологията на тумора. Познаването на този параметър може да се използва като предпоставка за определяне на броя на профилактичните прегледи при пациенти с потенциално малигнени лезии.

В това изследване наблюдаваме изключително вариране на информацията от 21 дена до 720 дни. Средният период до диагнозата е 120 дни (4 месеца). Наблюдаваме, че пациентите с рак на долната устна съобщават за по-голяма давност на лезията, в сравнение с интраоралните локализации. Според нас това се дължи на наличие на предходни пренеопластични лезии.

Докладването в литературата диагностично забавяне е между 3 и 5 месеца (344). Не е установена връзка между забавянето и пола (344) и социално-икономическия статус (127). Ние не установихме връзка между забавянето и Т-категорията (табл. 10, прилож. 2), но се установи връзката между **забавянето и локализацията**. Средното време на забавяне при карцинома на долната устна е 178 дни. За разлика от карцинома на пода на устната кухина, където забавянето е 108 дни (табл. 11, прилож.2).

В литературата диагностичното забавяне се обяснява с три хипотези (70, 281): 1. хипотеза за „туморна биология” или „туморна агресивност” - възможно е да се наблюдават бързо нарастващи тумори, при които заболяването се диагностицира в напреднал стадий, както и бавно растящи тумори, при които времето до диагнозата е по-дълго, но могат да се

открит в ранен стадий. 2. хипотеза на грешната диагноза или на „тихия тумор”- пациенти с асимптоматични тумори могат да забележат минимални промени рано и да се консултират с лекар, но не познаване на лезията от лекаря довежда до късно диагностициране в напреднал стадий (70, 281). 3. логична хипотеза -предполага, че диагностицирането в напреднал стадий е от по-голямо забавяне (70).

### **Симптоми до диагнозата**

**Констатации** въз основа на резултатите:

1.ПККУК може да се развива при липса на субективни болкови симптоми. Без оплаквания са повече от 50% от случаите.

Оплакванията на пациентите свързани с първичния тумор могат да бъдат от усещане на болка, затруднение в говора, гълтането, ограничено отваряне на устата, засягане на сетивни или моторни нерви. В нашето изследване ние установихме, че само 20,3% са съобщили за оплаквания, свързани с първичния тумор (диагр.5).

В групата на симптоматичните пациенти намираме често неопределени оплаквания. Наблюдавали сме случаи, при които повод за диагностициране на заболяването е развитието на пареза на лицевата мускулатура в резултат от периневрано разпространение (при карцином на ретромоларното пространство, както и при карцином на долната устна).

Асимптоматичното протичане на туморните процеси е характерно за почти всички тумори при човека. Липсата на симптоми може да е един от факторите за късното диагностициране.

### **сТ и TNM стадий**

**Констатации** въз основа на резултатите:

1. В изследваната от нас група най-висока честота заемат случаите с Т1
2. При карцинома на долната устна преобладават ранните сТ1 и сТ2 лезии

В нашето изследване най-голям процент заемат случаите с Т1, които са 47,90% (диагр. 6). Съвпадането в голяма степен на сТ и рТ категориите се дължи на проспективния начин на събиране на информацията. Всички случаи на сТ4/рТ4 в това изследване са в Т4а

категория според критериите на TNM система (2002)(304). В САЩ към момента на диагнозата 36% от пациентите са с локализирано заболяване (71).

В TNM системата (304) T4-категорията беше подразделена на T4a и T4b в зависимост от локалното разпространение. Случаите с T4 преди влизане на новата TNM система са престадирани като T4a. Важно е да се отбележи, че като T4a са включени случаи с карцином на гингивата на горната и долната челюст, при които се установява инвазия по дълбока от алвеоларната кост.

Самостоятелно тълкувани, тези данни могат да доведат до създаване на заблуда за стадия на диагностицирането на рака на устната кухина. В нашето изследване това разпределение отразява структурата на T-категорията, която е била обект на оперативната ни дейност. В групата с T4a влизат случаи, при които е преценено, че е възможно провеждане на оправдана операция. Реалната ситуация за стадия на заболяването към диагнозата в България не е известна, като няма изследвания, които да можем да приемем за сравнение. Високата честота на T1-категорията в нашето изследване е за сметка на карцинома на долната устна (табл 12. прилож. 2; диагр. 7).

В изследваната от нас група преобладават случаите стадий I (45%), следвани от стадий II (25%) (диагр.10).

### **Втори първичен и първично множествен карцином**

**Констатации** въз основа на резултатите:

1. Честотата на случаите с втори първичен карцином е 14,5%.
2. Втора интраорална локализация се установи при 59%. С локализация извън устната кухина са 41%.
3. Метакронно развитие се наблюдава при 82,1%. Синхронно развиващи се тумори се установяват в 17,9%.
4. Средното време до развитие на ВПК е 60 месеца (5 год.).

Рискът за развитието на втори тумор е от голямо значение за прогнозата и избора на първоначалното лечение при рака на главата и шията (303).

Установихме, че с **втори първичен карцином са 14,5%**. С втора интраорална локализация са 59,3%. Наблюдавахме, че предпочитана е ипсилатералната страна. Проследихме пациент, при който в продължение на 11 год. се развиха 7 независими карцинома. Всички тумори бяха едностранни, започваха от повърхностния епител като de

ново карциноми. Заболяването протече без да метастазира. Пациентът преживя 11 години. След като се изчерпаха възможностите за лечение, пациентът загина от масивен карцином, който се разви под формата на локален рецидив в резидуалните тъкани в зоната на предходните операции.

Честотата на ВПК в литературата е 5% до 36% (91, 211), като при пушачи и пиещи се развиват два пъти повече (362).

Докладвана е 8,7% честота за случаите с ВПК в устната кухина (211). Синхронни тумори са установени в 4,7%, от които 66% са симултантни (362).

Рискът за развитието на ВПК е 4% при пациентите с първичен рак на УК (362). Най-честата локализация на ВПК е в главата в 35% - 39%, следван от белият дроб в 25%-32%, хранопровода в 9%. В 20% - 31% туморите възникват извън аеродигестивния тракт (362).

Рискът за ВПК варира с анатомичната локализация на първия тумор, като се докладва специфична свързаност с локализацията на първия тумор (211, 301).

Точна хипотеза за механизма на канцерогенезата при вторите първични или първично множествени тумори не е известна. През годините са разработени теоритични постановки като „поле на канцеризация или обречената мукоза” (301), моноклонална и поликлонална теория (278).

При клиничното проследяване на случаите с втори първичен карцином ние наблюдавахме, че всеки следващ тумор представлява проблем за провеждане на лечение. Това се дължи на изчерпване на възможностите на лъчетерапията, както и ограничаване на възможностите за провеждане на оперативно лечение, поради намаляване на обема на меките тъкани от предходните операции. Това поставя въпроса за внимателно планиране на обема на първоначалното лечение при млади пациенти с ранни T1 и T2 лезии. Наблюденията ни, натрупани през изминалите години, ни водят до съгласие с позицията за избягване на елективна лъчетерапия при ранни T1/T2N0 лезии и препоръчаната елективна шийна дисекция при тези случаи (303).

### **Локални рецидиви**

**Констатации** въз основа на резултатите:

1. Честота на локалните рецидиви е 9,9% и зависят директно от статуса на резекционната граница.
2. Установи се статистически значима връзка между локалните рецидиви и локализацията на първичния тумор и степента на инвазия.
3. Не се установи връзка между локалните рецидиви и начина на инвазия на тумора.

В литературата се докладва висока честота на локалните рецидиви, достигаща до 42% (41, 42, 296, 331). В нашето изследване честотата на локалните рецидиви е значително по-ниска 9,9%. Тези данни не могат да се коментират директно, защото получените резултати са от несъпоставими групи. Има съобщения за наблюдавани локални рецидиви при чисти РГ (296), но ние наблюдавахме, че ЛР зависят директно от ширината на резекционната линия.

В нашето изследване установихме, че развитието на локален рецидив зависи от статуса на резекционната линия, степента на инвазия и локализацията. Най-ниски нива на локален рецидив наблюдавахме при рака на долната устна и карцинома на езика. При карцинома на пода на устната кухина локалните рецидиви са 44,4% (диагр. 21).

Всички случаи с инфилтрирани или близки граници в процеса на проследяване развиха локален рецидив и загинаха от него. Следоперативно провежданата лъчетерапия не може да промени хода на заболяването. Ние не сме си поставяли за цел да анализираме влиянието на хирургичния достъп върху развитието на локален рецидив, но наблюдавахме, че високата честота на локален рецидив при пода на устната кухина е при случаите с интраорален достъп. Туморната категория е фактор, който оказва влияние най-вече чрез трудността за отстраняване на тумора в 3D пространството, при наличие на анатомични ограничения. Степента на инвазия кореспондира с туморния размер. Ние установихме, че степента на инвазия е фактор за развитието на локален рецидив. Подобни са съобщенията на Vikram (339), който намира, че Т-категорията и статуса на резекционната линия са във връзка с локалните рецидиви. С нарастването на Т-категорията се увеличават случаите с локален рецидив (74, 96).

Woolgar et al (354), разглеждайки въпроса за рецидива в зоната на първичния тумор, разграничава три категории: 1. Рецидив, който се развива от туморен резидиум (истински рецидив). 2. Нов първичен тумор (метахронен), развил се в съседство на първичния тумор от съседната мукоза; 3. Нов първичен тумор (метахронен), развил се в друга локализация на УК.

Истинският рецидив се развива в дълбочина на тъканите, възниква по-бързо в сравнение с метахронните и има лоша прогноза. В контраст, ВПК се развиват от повърхностния епител в съседство на първичния тумор. Диагностицират се обикновено по-рано и е възможна повторна успешна локална ексцизия (354).

Изследвания намират, че честотата на ЛР значително корелира с Т-стадия, ПНИ и статуса на РГ, ИКИ (135). В нашето изследване не се откри връзка на локалния рецидив с

начина на инвазия на тумора. То потвърждава съобщенията, че състоянието на РГ е най-значимият фактор за локален контрол (284).

### **Вторични метастази**

**Констатации** въз основа на резултати:

1. Вторичните метастази се наблюдават в 24,5 %.
2. Най-рискова е първата година, през която са се развили 84,7% от всички метастази.
3. Случаите на вторични метастази намаляват значително през втората година и единични случаи наблюдаваме през третата година.
4. Заболяването може да рецидивира и след дълъг свободен от заболяване период.
5. Кумулативната преживяемост без метастази за първата година е 76%, за втората година е 73%, за третата е 71%, за петата 71%, за десетата 68%.

Вторичните метастази се развиват в процеса на проследяването след лечение на първичния тумор и са най-важния прогностичен фактор за преживяемостта (233, 286, 293, 296, 348). Те са важен фактор довеждащ до намаляване на преживяемостта с 50% (286) и са най-честата причина за неуспех на лечението (105, 141, 286). Спасителната хирургия в тези случаи обикновено има лош отговор, най-често поради метастази с ИКИ, което се наблюдава при късно проведена ЛДШ (286).

В процеса на проследяване вторични метастази се развили при 47 (24,5%) от пациентите. Развитието на вторични метастази характеризира прогресия на онкологичното заболяване. В нашето изследване 84,7% от вторичните метастази са се развили през първата година. Установихме, че честотата на ВМ намалява значително през втората година. През третата година метастази са се развили само при два случая. При един пациент наблюдавахме развитие на вторична метастаза (регионален рецидив) в орбитата на осмата година при липса на локален рецидив. В този случай развитието на вторичната метастаза може да бъде в лимфна или в нелимфна структура и да се класифицира като регионален рецидив (клиничен случай 5, прилож 4).

Горните резултати подчертават значението на следоперативното проследяване на шията през първата година. Ние проследяваме статуса на шията ежемесечно през първите 18 месеца. В Япония регионалният лимфен басейн се проследява ежеседмично през първите 6 месеца и на две седмици за следващите 18 месеца (330). Скенер се провежда на 3, 6, 12 месец след първоначалното лечение (330).

При изследване на свободния от заболяване период до развитие на вторични метастази, се установи, че през първата година без метастази преживяват 76%, през втората година кумулативната преживяемост (свободни от заболяване) без метастази са 73% и за третата, четвъртата и петата без метастази са 71% (табл. 22).

*Значение на T-категорията за развитие на вторични метастази*

Рискът за шийни метастази при T1 и T2 лезиите е между 10% и 30% (284).

Метастатичното десиминиране е директно свързано с размера на първичния тумор. T1 туморите на езика и пода на устната кухина метастазират в 14% и 11% от случаите, докато за T4 метастазите са 77% и 54% (177).

Ние установихме, че вторичните метастази при T1 са 14,1% срещу 24% за обединените T2; T3 и T4 категории (диагр. 26).

T1-туморите се разглеждат като ранни и тук се включват всички случаи с размер на тумора от 1-20 мм, което практически не е малък диапазон. Възможно е варирането на размера на тумора вътре в T1-категорията да оказва допълнително влияние върху метастазирането. От друга страна, при определяне на туморния размер не се взима в съображение степента на инвазия на тумора, както различните биологични туморни характеристики. Вторичните метастази характеризират агресивната туморна биология. Това означава, че туморите от една и съща T-категория включват в себе си различно агресивни лезии. Афоризма на клиницистите „голям тумор, малки метастази и малък тумор, големи метастази” описва емпирично горните наблюдения (клиничен случай 1, приложение 4)

*Значение на локализацията за развитие на вторични метастази*

Локализацията на първичния тумор определя риска за развитие на ШЛМ. Най-често в шията метастазира ПККЕ, следван в низходящ ред от ПККПУК, гингивата на долната челюст, букалната лигавица, гингивата на горната челюст, твърдото небце и устните (107).

Ние установихме статистически значима връзка между локализацията и вторичните метастази (табл.26, прилож. 2), (диагр. 29). Най-често метастазира карцинома на езика (36,40%), следван от карцинома на гингивата (35,0%), карцином на пода на устната кухина са 33,30%; бузата (29,60%). Най-малко метастазира карцинома на долната устна, където VM са 10,80% (диагр. 29). Нашите резултати са близки с докладваните (287).

Прави впечатление, че интраоралните локализации метастазират с близка честота.

Според метастатичния потенциал локализацията се разделят в три групи (290). *Първата група* с нисък метастатичен потенциал включва туморите на устната, ПУК, лигавицата на бузата, твърдото небце и гингивата. Тези локализации не се различават

значително по отношение на степента на метастазиране. *Втората група* включва рака на предните 2/3 на езика, показващ висока тенденция към метастазиране. *Третата група* включва рака на задната 1/3 на езика и мезофаринкса и е с най-висок метастатичен потенциал (290).

Резултатите от нашето изследване показват, че няма значима разлика в метастатичния потенциал на интраоралните локализации.

В литературата се докладва, че ПКК на долната устна до 2 см няма метастатичен потенциал (147). Ние установихме развитие на вторични метастази при малки T1 (до 1 см.) тумори на долната устна с последваща ниска преживяемост. Емпирично приемаме, че не трябва да се подценява карцинома на долната устна, независимо от T-категорията.

Докладваната честота на VM за ПККДУ е 10-15%-20% (219, 270, 315, 371). При тези нива на метастазиране се приема, че не се налага провеждане на ЕЛДШ (219).

При карцинома на езика са установени метастази в 30% (105, 189, 286), 30-40 % (21,141). Метастазите при карцинома на пода на устната кухина са 20-60% (160, 315). При карцинома на бузата са 27% до 40% (41, 98, 254). При карцинома на гингивата метастази са установени при 35,% (167).

Вторичните метастази са основна причина за умирање при ПККУК. При ранните карцинома на устните, преживяемостта е над 90% за cN0/pN0 и спада < 50% за случаите с метастази (371).

При изследване на виталния статус на цялата група (общата преживяемост) ние установихме, че в групата в групата с вторични метастази са починали 71,7% и живи са само 28,3 %, което потвърждава констатацията, че вторичните шийни метастази намаляват лечимостта на заболяването с 50% (286).

#### **III.4.2. ОБСЪЖДАНЕ ВТОРА ЗАДАЧА**

##### Степен на кератинизация на инвазивния фронт

**Констатации** въз основа на резултати:

1. Установи се статистически значима връзка между степента на кератинизация и нодалния статус, виталния статус и общата преживяемост.
2. Не се намери връзка между степента на кератинизация и T-категорията.

3. Степента на кератинизация е предсказващ фактор за развитие на шийни метастази и специфичната преживяемост при еднофакторен регресионен анализ, но не е независим прогностичен фактор при многофакторен модел.

Степента на кератинизация и нуклеарният полиморфизъм са параметрите върху които се базира определянето на степента на диференциация на тумора (19). За разлика от традиционното определяне на степента на кератинизация по метода на Broders (51) ние оценявахме не повече от шест реда клетки на инвазивния фронт като приложихме критериите на Anneroth (19). При системата на Broders (51) търсеният критерии е тенденцията за кератинизация и зрелостта на клетката. Степенуването на кератинизацията се извършваше независимо от това дали кератина е под формата на перли или като единични кератинизирани клетки (17). Степента на кератинизация като периметър влиза в почти всички морфологични системи за степенуване на туморната агресивност (19, 84, 146, 350).

При стандартното хистопатологично оценяване при хетерогенност на полето се степенува преобладаващата характеристика. При случаите с пропорционално представяне на различни степени на един параметър се оценява по-високата степен.

В нашето изследване оценявахме най-високата степен на наблюдавания параметър (най-недиференцираните полета),(клинични случаи, прил. 4). По-този начин инвазивният фронт се оценява върху участъци, характеризиращи най-агресивните клетъчни популации.

В своя оригинална статия Broders (51) говори за „самоконтрол на рака” като под това разбира способността на тумора да се диференцира и да наподобява клетъчно и структурно тъканите на плоскоклетъчния епител. При изследване на характеристиките на инвазивния фронт на цялата група установихме, че най-честа е втора степен (средно кератинизирани клетки) при която от 20-50% от клетките са кератинизирани (диагр. 33). Също установихме, че преобладава и втора степен на нуклеарен полиморфизъм (средно представен) при който 50-75% от клетките на ИФ са оформени (диагр. 40). Тези резултати кореспондират с докладваното в литературата преобладаване на умерено диференцираните тумори (247, 248). В нашето изследване подобно на докладите (247, 248) преобладават случаите с G2 (диагр. 11).

Ние не намерихме връзка между степента на кератинизация и T-категорията ( $p=0,151$ , табл. 31, прилож.2). Това означава, че инвазивният фронт на малките туморни лезии може да бъде представен от високо-кератинизирани до некератинизирани клетки. В

изследваната от нас група при T1 лезиите СК 4 сме установили при 5,4% и 5,6% при T4 лезиите (диагр. 34).

Ние установихме, че с намаляването на кератинизацията на инвазивния фронт се увеличават случаите на шийни метастази (диагр. 36). В случаите със СК 1 не се установяват шийни метастази. Подобна е тенденцията и при изследване на степента на кератинизация и виталния статус. С намаляване на кератинизацията нарастват случаите на починалите (диагр. 38). Подобни резултати докладва Woolgar (350), като е установена значителна връзка между степента на кератинизация и шийните метастази.

При изследване на влиянието на различните степени на кератинизация върху преживяемостта ние установихме, че кривите на Kaplan-Meier за трета и четвърта степен на кератинизация се сливат. Това показва, че тези две степени оказват еднакво влияние върху резултативния признак а също така това може да се дължи на субективност на преценката.

Степента на кератинизация като самостоятелен прогностичен фактор е предиктор за преживяемостта и развитието на шийните метастази, но при многофакторен анализ се установи, че не е независим прогностичен фактор. В научната литература има много малко съобщения по този въпрос. Odell et al. (232), изследва 106 случая с ранен карцином на езика като оценява корелацията между степента на кератинизация с локалните рецидиви и шийните метастази. Автора установява, че степента на кератинизация на инвазивния фронт корелира значително с локалните рецидиви и по слабо с шийните метастази (232).

#### Степен на нуклеарен полиморфизъм на инвазивния фронт

##### **Констатации** въз основа на резултати:

1. Съществува статистически значима връзка между НП нодалния статус, виталния статус и преживяемостта.
2. Степента на нуклеарен полиморфизъм е предсказващ фактор за развитие на шийни метастази и специфичната преживяемост при еднофакторен регресионен анализ, но не е независим прогностичен фактор при многофакторен анализ.

Нуклеарният полиморфизъм като морфологична туморна характеристика се оценява в почти всички малигнограми за степенуване на туморната агресивност (19, 84, 146, 350). Параметърът се използва като един от критериите при определяне на степента на

диференциация на целия тумор (19, 68, 248). Степента на нуклеарния полиморфизъм се използва като един от критериите при определяне на степента на малигненост на инвазивния фронт (54, 57). Прогностичното значение на степента на нуклеарния полиморфизъм се оспорва най-вече поради съществуването на субективна преценка при определянето на параметъра (350).

Woolgar (350) намира значителна връзка между СК, броя на митозите, НИ, степента на инвазия и степента на ЛПИ и наличието на ШЛМ, но не и със степента на НП. След като изследвахме влиянието на степента на нуклеарен полиморфизъм върху преживяемостта установихме, че кривите на Kaplan-Meier за степен първа и втора и степен трета и четвърта се сливат. Тези наши резултати потвърждават трудното дефиниране на тази категория в степени (диагр. 46). Ние установихме, че средната преживяемост за първа и втора степен е близка. Близка преживяемост се наблюдава и за степените трета и четвърта. Това означава, дефинирането на тази категория в четири степени е трудно осъществимо и е обект на субективна преценка. Нашите резултати потвърждават докладите, които разглеждат нуклеарния полиморфизъм като трудно възпроизводима категория и препоръчват премахването му от многофакторните степенуващи малигнеността системи (275, 350, 356).

### **Прогностично значение на начина на инвазия**

#### **Констатации въз основа на резултати:**

1. Установи се статистически значима връзка между НИ, преживяемостта и нодалния статус.
2. Не се установи статистически значима връзка на начина на инвазия със статуса на резекционите граници и локалните рецидиви.
3. Начинът на инвазия е **предсказващ фактор** за развитието на вторични шийните метастази и специфичната преживяемост при еднофакторен регресионен анализ по Cox.
4. Начинът на инвазия не е независим прогностичен фактор при многофакторен регресионен модел по Cox.

Терминът „начин на инвазия” (НИ) се припокрива с понятията „вид”, ”модел”, „структура”. НИ характеризира взаимоотношението тумор-макрорганизъм (19, 146). НИ отразява капацитета на кохезивността на туморните клетки да държат туморната клетъчна популация заедно в инвазивната зона и стромата (84).

Mc Gavran et al. (202) описват избутващия и инфилтративен начин на растеж при изследване на ПКК на ларинкса и установяват, че има забележима връзка между честотата на метастазите и типа на инвазивен растеж. Те намират, че НДТ значително корелират с инфилтриращ ръб, когато се сравнят с по-добре диференцираните.

Изследвания показват, че НИ може да предскаже изхода, независимо от другите хистологични параметри (90, 159). Ние установихме, че НИ е във връзка с Т-категорията ( $p=0,004$ ), (табл.43, прилож. 2). При малките туморни лезии преобладава кохезивния начин на инвазия. Ние наблюдавахме, че с нарастването на туморния размер нарастват случаите с некохезивни модели на инвазия. Изследванията на Crissman (84) установяват, че при начин на инвазия от степен първа прогнозата е добра.

НИ корелира с няколко *in vitro* маркери на малигнеността като загуба на контактено задържане и подвижността на туморните клетки и секрецията на протеолитични ензими (86). Туморите, които инфилтрират в малки групи или нишки, или инфилтрират чрез очевидно разпръснати клетки, имат по-агресивно поведение. Наблюдавана е връзка между агресивния НИ, лошия локо-регионален контрол (90, 159) и преживяемостта (356). Нашето изследване върху начина на инвазия на туморния фронт показва, че най-често преобладават случаите с некохезивен вариант НИ 3 и НИ 4 (диагр. 47). Експанзивният, избутващ модел на инвазия, който характеризира по-ниско агресивните тумори се среща най-рядко (клиничен случай 2, прилож.4). Ние наблюдавахме, че при един и същи случай туморът може да инвазира в различните участъци с различен модел. Тези наблюдения потвърждават хипотезата на Bryne (54, 57) за туморната хетерогенност (клиничен случай 6, прилож 4)

Ние не сме си поставяли за цел да изследваме хетерогенността на инвазивния фронт. В нашето проучване степенувахме участъците с най-неблагоприятен параметър, независимо от общата характеристика на ИФ.

Ние установихме значима връзка между НИ и шийните метастази. Подобни резултати съобщава Mc Gavran et al. (202) и Odell (232), като намират също връзка между начина на инвазия и шийните метастази. Odell (232) намира връзка между НИ и локалните рецидиви. Ние не установихме статистически значима връзка между НИ и локалните рецидиви ( $p=0,081$ ) (табл.21, прилож. 2).

Bankfalvi et al. (25) намират, че инвазивният фронт съдържа най-агресивните клетки, които имат способността да инвазират кръвоносните съдове и да метастазират.

Получените от нас резултати показаха, че с нарастване на начина на инвазия се увеличават случаите на умирање (диагр. 53). Подобни резултати се докладват и от други

изследователи. Crissman (84), Spiro (313) установява по-ниска преживяемост за случаите с агресивен начин на инвазия (клиничен случай 3, прилож.4).

Влиянието на начина на инвазия върху преживяемостта беше оценено чрез метода на Kaplan-Meier. Ние установихме статистически значима разлика в преживяемостта в зависимост от начина на инвазия ( $p < 0.000$ , табл. 78, прилож. 2). Кривите на Kaplan-Meier са добре разграничени (диагр. 87), което означава, че различните степени на този параметър са лесно възпроизводими.

Прогностичното значение на НИ върху преживяемостта е изследвано от Crissman et al. (84). При мултивариантен анализ установяват, че начина на инвазия е единственият фактор, който предсказва независимо преживяемостта (84). Инфилтративният модел се свързва с по-агресивно поведение на тумора и лоша прогноза в сравнение с експанзивния (59). Начинът на инвазия е посочван като важен предсказващ фактор за риска от метастазиране при карцинома на долната устна (115). Оценката на НИ в рутинни хистологични срезове осигурява прост метод за преценка на туморното поведение (86). При еднофакторен анализ ние установихме, че НИ е предсказващ фактор за вторичните метастази и преживяемостта, но многофакторният регресионен анализ установи, че не е независим предсказващ фактор за специфичната преживяемост и развитието на вторични шийни метастази.

Byrne M (54) намира, че моделът на инвазия се свързва с възрастта и TNM стадия, но не с хистологичната степен. Туморите с по-агресивен инвазивен модел се свързват с риск от развитие на ЛР, най-вероятно поради трудното постигане на чисти РГ вследствие на инфилтрация на резектата от неопластични клетки. В този смисъл моделът на инвазия е един от критериите при преценката на необходимостта от адювантна следоперативна ЛТ или ХТ (182). Woolgar (356) препоръчва предоперативно оценяване на начина на инвазия. В случаите с некохезивна инвазия препоръчва планиране на широка ексцизия. В нашето изследване ние не установихме връзка на НИ със статуса на резекционните граници и локалните рецидиви. Това означава, че при достатъчно широка ексцизия силата на този фактор намалява. Нашите резултати се разминават с тези на Lopes et al. (182), който намира по-висока честота на локалните рецидиви при инфилтративните модели на инвазия.

### Степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация

**Констатации** въз основа на резултати:

1. Степента на лимфо-плазмоцитна инфилтрация е независим прогностичен фактор за развитието на шийни метастази при многофакторен анализ.

2. Степента на лимфо-плазмоцитна инфилтрация е прогностичен фактор за преживяемостта при еднофакторен анализ, но не е независим прогностичен фактор при многофакторен анализ.

Прогностичното значение на възпалителния инфилтрат в периферията на тумора е изследвано от Magnano et al (191), Mohit-Tabatabai et al.(212), Rasgon et al.(259). Установена е връзка между силата на лимфо-плазмоцитната инфилтрация и прогнозата при плоскоклетъчния карцином на устната кухина (17, 191, 212, 259).

Anneroth (17) намира висока честота на шийните метастази в случаите със слабо изразена лимфо-плазмоцитна инфилтрация. ЛПИ е разглеждана като изява на имунна реакция към тумора и може да бъде позитивен белег (17). Ние не установихме статистически значима връзка между степента на ЛПИ и T-категорията (табл.50, прилож. 2). В нашето изследване регресионния модел на Cox установи, че като еднофакторен параметър ЛПИ има предсказваща стойност за преживяемостта и развитието на вторични метастази ( $p=0,0001$ ) (табл. 84), ( $p=0,0001$ )(табл. 90).

При **многофакторен** регресионен анализ се установи, че ЛПИ е независим прогностичен фактор за развитието на шийни метастази, но не е прогностичен фактор за специфичната преживяемост (табл. 88 и 91). (клиничен случай 7, прилож. 4). Подобни резултати докладва Magnano (192), който намира, че лимфоцитната инфилтрация е прогностичен фактор при многофакторен анализ. Автора съобщава, че перитуморната лимфоцитна инфилтрация намалява риска от метастази (192). Подобни резултати докладва Sarioglu et al. (272). В литературата няма консенсус за значението на ЛПИ. Noguchi et al.(139) съобщава, че наличието на еозинофилен инфилтрат е лош прогностичен белег, както и че плазмоцитния инфилтрат повишава риска от метастазиране (192).

Независимо от противоречията ЛПИ като морфологичен параметър влиза в многофакторни системи за оценка на туморната малигненост на Anneroth(19), Bryne (58), Crissman (84), Jacobsson (146), Lund (186), Woolgar (350) и др.

## **Степен на инвазия на тумора**

### **Констатации въз основа на резултати**

1. Установи се статистически значима връзка между степента на инвазия на тумора, T-категория, виталния статус и преживяемостта.

2. При изследване на връзката между степента на инвазия и шийните метастази не се намери статистическа значима връзка.

Степента на инвазия характеризира дълбочината на проникването на тумора в подепителната съединителна тъкан и кореспондира с дълбочината на инвазия. Степента на инвазия може да бъде оценена чрез анатомични критерии (Метод на Clark) (78), както и чрез измерване на дълбочината на инвазия чрез микрометър (Метод на Breslow) (49). Параметрите - степен на инвазия, туморна дебелина и дълбочина на инвазия са свързани, но не се припокриват напълно (147).

В нашето изследване за критерий използваме анатомичното ниво на инвазия от тумора. Методът е въведен от Clark (78) и лесно приложим в практиката и може да се извърши при рутинна светлинна микроскопия. Определянето на степента на инвазия не изисква специална апаратура. За постигане на оптимална обективност е необходимо патохистологичните материали да включват освен тумора и прилежаща стена от заобикалящата съединителна тъкан.

Методът на Clark (78) е приложен за устните и устната кухина от Frierson (115), Mohit-Tabatabai (212), Shingaki (292). Няколко независими изследвания (292, 252) намират, че туморната дебелина е независим предсказващ фактор при мултивариантен анализ в частност за T1 и T2 лезиите. Туморната дебелина се приема за по-добър предсказващ фактор за прогнозата в сравнение със туморния размер (252).

Anneroth (17) в своята многофакторна система за степенуване на малигнеността изследва степента на инвазия като дефинира критерии за устната кухина. Bryne (57) изключва степента на инвазия като параметър от малигнограмата за степенуване на инвазивния фронт.

Ние изследвахме всички случаи с ПККУК, за да оценим степента на инвазия на тумора. Използвани бяха критериите на Anneroth (17). В нашето изследване преобладават случаите с трета и четвърта степен на инвазия (табл. 30, прилож. 2, диагр. 60).

В степен I влизат случаи с Ca in situ, както и случаите с гранична инвазия. Тук се включват лезии с най-малка дълбочина на инвазия. В тази група не сме наблюдавали развитие на метастази, локални рецидиви и пациентите са без заболяване.

Втора степен (дълбочина) на инвазия включва случаите с инвазия на тумора в Lamina propria. Ламина проприя включва кръвоносни и лимфни съдове и нерви, което осигурява възможност за метастазиране на тумора по лимфен или кръвоносен път, както чрез перинеурален път.

При трета степен на инвазия, туморът инвазира субмукозата, мускули, малки слюнчени жлези, периоста. Субмукозата съдържа големи кръвоносни, лимфни съдове и нерви. Метастазирането от тази зона е улеснено.

При четвърта степен на инвазия се наблюдава масивна инвазия, заместваща нормалната съединително тъканна строма на органа. Тук се отнасят и случаите с костна инвазия. Ние изследвахме връзката между степента на инвазия, T-категорията, шийните метастази и виталния статус и установихме, че има статистически значима връзка между СИ и T-категорията ( $p=0,0001$ ) (табл. 54, прилож. 2, диагр. 61) и виталния статус ( $p=0,001$ ) (табл. 56, диагр. 63).

Не се установи статистически значима връзка между степента на инвазия и шийните метастази ( $p=0,956$ ) (табл. 55, прилож. 2, диагр. 62).

Съществуват много доклади за значението на степента на инвазия за преживяемостта и развитието на шийните метастази. Независими изследвания намират, че степента на инвазия и туморната дебелина при T1/T2N0 е по-точен предиктор за ОКМ, ЛР и преживяемостта в сравнение с T-категорията (231, 251). Няколко проучвания анализират значението на степента на инвазия в прогнозата на ПККУК (230, 311, 348,367). Степента на инвазия се свързва с развитието на ОКМ, ШЛМ и ЛР (231, 311, 331).

Степента на инвазия може да предскаже наличието на ОКМ, независимо от T-стадия. Тумори с дебелина < 2 мм нямат склонност да метастазират, докато тези над 8 мм имат високи нива на метастазиране (231, 311). ТД над 5 мм е значим прогностичен фактор за ОКМ и е един от показателите за извършване на ЕШД (231, 311).

За критична ТД се посочва размер от 4 мм (364). По-дебелите тумори имат 4кратно по-висок риск за метастази в сравнение с по-тънките (15).

### III.4.3. ОБСЪЖДАНЕ ТРЕТА ЗАДАЧА

#### **Обща наблюдавана преживяемост на изследвания контингент**

**Констатации** въз основа на резултати:

1. Общата наблюдавана 5-годишна преживяемост е  $58\pm 4\%$ .
2. Средната обща наблюдавана преживяемост на лекуваната и проследена от нас група е 94,2 месеца (7,8 год.).
3. Една година преживяват  $86\pm 3\%$ , две години преживяват  $71\pm 3\%$ ; три години преживяват  $63\pm 4\%$ ; четири години  $60\pm 4\%$ , пет години е  $58\pm 4\%$ ; 10-годишната преживяемост е  $40\pm 6\%$ .

**Общата** наблюдавана **5-годишна** преживяемост е  **$58\pm 4\%$**  (Life-table метод, табл. 66).

При изследване на общата преживяемост в изследването са включени всички случаи на умирање през периода на проследяване независимо от причините за смъртта.

Петгодишната преживяемост в нашето изследване е близка с доклади от развити страни (табл. 92, прилож. 2). За Великобритания е докладвана 65% петгодишна преживяемост (354). За рака на устните и устна кухина в Германия е докладвана 49% (131). За Румъния е докладвана обща преживяемост в 31% (187). За Италия общата преживяемост за устната кухина е 64%. (118). В САЩ за устната кухина е 56% (138).

#### **Специфична преживяемост**

**Констатации** въз основа на резултати:

1. **Петгодишната** специфична преживяемост е  **$64\%$**  и е близка до 10-годишната 62%.
2. Едногодишната обща преживяемост е  $85\pm 3\%$ , **2-годишната** преживяемост е  $70\pm 4\%$ ; 3-годишната преживяемост  $67\pm 4\%$ ; **4-годишната** преживяемост е  **$66\pm 4\%$** ; 5-годишната преживяемост е  $64\pm 4\%$ ; **10-годишната** преживяемост е  **$62\pm 5\%$** ; 15-годишната  $46\pm 14\%$ .
3. Средната специфична преживяемост е 118 месеца (9,8 години).

Специфичната преживяемост характеризира най-точно хода на злокачественото заболяване и биологичната агресивност на рака. За да изследваме специфичната

преживяемост, от цялата група се извадиха случаите с друга причина за смъртта. Изключени бяха 27 пациенти с умирање поради друга причина, както и 4 случая със смърт от втори първичен карцином извън устната кухина. Анализът на болестно специфична преживяемост се извърши върху 161 случая.

Специфичната преживяемост най-точно отразява биологичната агресивност на рака на устната кухина.

Преживяемостта варира значително и зависи от много фактори като туморния стадий, рецидивите и шийните метастази.

Във Финландия докладваната 5-годишна специфична преживяемост е 58% (262). За САЩ е докладвана специфична преживяемост за устните от 68-95%, за езика 25-59%, за пода на устната кухина 32-67% (Shiboski et al.) (2007) (291).

### **Причина за умирање**

**Констатации** въз основа на резултати:

1. В края на изследването са живи 56,3% от изследваните 192 случая. Починали са 43,8%.
2. Ракът на устната кухина е причина за смърт при 58%. При 10% причината за смърт е втори първичен карцином. От друга причина са починали 32%.
3. Основна причина за умирање при рака на устната кухина е регионален рецидив в зоната на дисецираната шия или развитие на вторични метастази в зоната на облъчваната шия.

Ракът на устната кухина се характеризира с високи нива на смъртност. Независимо от напредъка в лечението на рака преживяемостта не се е подобрила значително (38, 75, 171).

При анализиране на причините за смърт, установихме, че водещи са шийните метастази. Най-често загубата на контрол на заболяването се дължи на развитие на регионален рецидив в зоната на предходна шийна дисекция.

В процеса на проследяване установихме, че регионален рецидив се разви в 52,9% от оперираните с шийна дисекция. Всички пациенти, които развиха регионален рецидив в полето на шийната дисекция починаха. Ние не сме изследвали връзката на регионалния рецидив с вида на шийната дисекция (елективна, терапевтична), както и връзката с вида на шийните метастази (окултни, първични, вторични).

В литературата се докладва, че шийните метастази намаляват преживяемостта с 50% (286). Докладваните нива на спасяване след първични или вторични метастази е между 29% и 50% (106, 137, 164).

Клиничните ни наблюдения показват, че извънкапсулната инвазия, както и мекотъканныя инфилтрация и формирането на метастатичен пакет, предсказват неблагоприятния изход.

Локалните рецидиви са докладвани като основна причина за смърт (354). Ние установихме, че локален рецидив се е развил при 9,9%. Прогнозата при локален рецидив е лоша, като ние не наблюдавахме спасени.

### **Прогностично значение на локализацията на първичния тумор за специфичната преживяемост**

#### **Специфична преживяемост според локализацията на първичния тумор**

**Констатации** въз основа на резултати:

1. Най-висока средна специфична преживяемост имат случаите с карцином на долната устна (120 месеца/9,9 год.).
2. Средната специфична преживяемост при карцинома на езика е 111,8 месеца (9,3 год.).
3. Най-ниска средна специфична преживяемост се установява при карцинома на пода на устната кухина (49,3 месеца/4,1 години).
4. Локализацията е прогностичен фактор при еднофакторен регресионен модел.
5. Локализацията не е независим прогностичен фактор.

Ракът на долната устна по-рядко довежда до смърт (338). При плоскоклетъчния карцином на устните, преживяемостта е по-висока, в сравнение с интраоралните локализации (269, 303, 371).

При ранни лезии на устните преживяемостта може да достигне до 100%, докато при развитие на шийни метастази преживяемостта спада до по-малко от 50% (338, 371). Пет годишната преживяемост за ПККДУ за T1N0 е 85% до 99%, за T2N0 е 71% до 97%, за T3 и T4 е 40% до 80% (88).

Ракът на долната устна, е разглеждан като тумор с различно биологично поведение, в сравнение с интраоралните локализации (215).

Ние установихме, че средната специфична преживяемост, оценена по метода на Kaplan-Meier, е 120 месеца/9,9 год. и е по-добра в сравнение с интраоралните локализации. Тези резултати са очаквани, и са свързани с ниските нива на метастазиране. Честота на вторичните метастази при рака на долната устна в нашето изследване са 10,80% (диагр. 29.). В литературата за рака на долната устна са докладвани метастази 10-15%-20% (219, 270, 315, 371). Наблюдаваме също много ниски нива на локален рецидив - 1,2% (диаграма 21, прилож. 3).

На второ място по средна специфична преживяемост се нарежда карциномът на езика (111,8 месеца, 9,3 год.). Изследване на специфичната преживяемост показва, че в края на изследването са живи 63,6%.

Пет годишната специфична преживяемост за рака на езика в Европа е 37% за мъжете и 50% за жените (36). Ние установихме, че пациентите < 40 год. имат по-ниска преживяемост. В научната литература съществуват противоречиви доклади. Има съобщения както за по-лоша прогноза при младите (273), така и за по-добра (216).

В научната литература се докладват много високи нива на локални и регионални рецидиви достигащи до 60-70%. В нашето изследване истински локален рецидив сме наблюдавали при 4,5% (диагр. 21), което явно се дължи на високото ниво на постигнати хистологично чисти резекционни граници от 95% (диагр. 16).

Ние установихме, че при рака на езика вторични метастази са се развили при 36,4%. В литературата ракът на езика е докладван като агресивен тумор с най-високи нива на метастазиране до 30-40% за T1 и T2 са (21).

Карциномът на бузата заема трета позиция по преживяемост в нашето изследване. Средната специфична преживяемост е 69 месеца. Живи в края на изследването са 56%. За рака на бузата е докладвана три годишна свободна от заболяване преживяемост за I и II стадий в 85% и 63%, и 41% и 15% за III и IV стадий (228). ПГП без заболяване е 77% и 65% за I и II стадий и пада до 27% и 18% за III и IV стадий (41). Най-важни прогностични фактори са локалните рецидиви и шийните метастази (228). Ние установихме, че локалните рецидиви при рака на бузата са 14,8% (диагр. 21). В литературата рака на бузата е докладван като агресивен с високи нива на рецидив от 30-80% (41, 331). В този висок процент са включени всички случаи на локален, регионален рецидив и развитие на метастази, докато ние изследваме само случаите на истински локален рецидив.

Ние установихме, че вторични метастази са се развили при 29,6% от случаите с рак на бузата. Нашите резултати кореспондират с докладваните в литературата шийни метастази между 27% и 40% (98,254, 41).

Най-ниска средна преживяемост имат случаите с карцином на пода на устната кухина (49,3 месеца, 4,1 год.). Според нас това се дължи на високите нива на локални рецидиви-44,4% (диагр. 21) и високите нива на вторични метастази – 33,3% (диагр. 29). Нашите резултати характеризират пода на устната кухина като агресивна и рискова локализация и кореспондират с докладите в литературата. Честотата на шийните метастази варира от 20-60% в различните доклади (160), като към момента на първоначалната диагноза ШЛМ са наблюдавани в 40% (315). Честотата на ЛР при T1 и T2 са 16%, докато при T3 и T4 са 27% (343). Нашите резултати показаха, че локализацията като самостоятелен фактор е предсказващ фактор за преживяемостта (табл.85). Leite et al. (175) установяват по-добра преживяемост за случаите с рак на устната в сравнение с рака на езика като подобни резултати установихме и ние. Локализацията влияе силно на развитието на ШЛМ и е по-значим предсказващ фактор, отколкото СХД, НИ, ПНИ, васкуларната инвазия, чистите РГ, както и развитието на ВПК (348, 354, 358). При многофакторен модел ние установихме, че локализацията не е независим прогностичен фактор за специфичната преживяемост (табл.87).

### **Прогностично значение на пола за общата и специфична преживяемост**

#### **Обща и преживяемост според пола**

**Констатации** въз основа на резултати:

1. Общата средна преживяемост при жените е по-висока от тази при мъжете, като не се установява статистическа значимост.
2. Полът не е прогностичен фактор за общата и специфичната преживяемост.

Изследванията върху прогностичното значение на пола не намират разлика в преживяемостта между двата пола (181, 154).

Ние изследвахме влиянието на пола върху общата и отделно върху специфичната преживяемост.

Общата средна преживяемост при жените е 96,5 месеца (8 год.), живи са 60,6% и е по висока от тази при мъжете (77,7 месеца, 6,4 год.), (табл. 70, диагр. 79). Подобни резултати са докладвани като наблюдаваната по-висока обща преживяемост при жените се

свързва с по-ниската коморбидност (161). Съществуват доклади, както за по-ниска преживяемост при жените, така и за по-лоша прогноза при мъжете (266).

Резултатите от нашето изследване подобно на други изследвания (99, 181, 231) не намират връзка между пола и специфичната преживяемостта ( $p=0,703$ ), (табл. 71, диагр. 80).

## **Прогностично значение на възрастта за специфичната преживяемост**

### **Специфична преживяемост според възрастта**

**Констатации** въз основа на резултати:

1. Пациентите с възраст  $> 40$  год. имат по-добра специфична преживяемост спрямо възрастта  $< 40$  год.
2. Като самостоятелен фактор възрастта  $> 40$  год. има протективен ефект за развитието на шийни метастази и специфичната преживяемост.
3. Възрастта не е независим прогностичен фактор за преживяемостта и за развитието на вторични метастази при многофакторен регресионен модел.

Съществува общоприето мнение, че младите пациенти с ПККУК са с по-лоша прогноза от възрастните. В научната литература продължава да съществува противоречие по този въпрос като някои не намират връзка (181, 225, 231, 303), други намират по-лоша прогноза при възрастните (175, 266) Докладвана е по-висока преживяемост при млади пациенти с рак на бузата в сравнение с рака на езика (200). При голяма група с рак на езика е установено намаляване на преживяемостта с възрастта (53). Изследване на локалните рецидиви и регионалните метастази намира близки стойности за възрастта  $<40$  год. и  $>40$  год. Локалният контрол е 86% срещу 84%, при регионален контрол 89% срещу 78%, но са установени по-високи нива на ДМ при младите, в сравнение с възрастните пациенти (14% срещу 6%) (77).

Противоречията за биологичното поведение и прогнозата при младите пациенти идва от генетичната податливост и имунологичния статус (276).

Ние установихме статистически значима разлика в преживяемостта между пациентите с възраст  $<40$  год. и над  $> 40$  год. ( $p<0.018$ ). При възраст  $<40$  год. преживяемостта е по ниска - 67,5 месеца (5,6 години) като живи са 43,8%. При възраст  $>40$

год. средната специфична преживяемост е 127,6 месеци (10,6 години), живи са 69,7% (метода на Kaplan-Meier, табл. 72, диагр. 81).

Констатирахме че пациентите > 40 год. имат по-добра прогноза при еднофакторен модел, но възрастта не е независим предсказващ фактор за специфичната преживяемост при многофакторен регресионен модел (табл. 84, табл. 87).

При изследване на прогностичното значение на възрастта за развитието на вторични метастази при еднофакторен анализ се установи, че възрастта > 40 год. има протективен ефект за развитие на шийни метастази със сила 0,578, спрямо референтната категория (табл. 89). При многофакторен модел възрастта загуби прогностичната си стойност. Съществуват доклади, които подобно на нас не са открили връзка между възрастта и прогнозата (7, 181, 224, 231, 324).

### **Прогностично значение на туморния размер (сТ-категория) за общата преживяемост**

#### **Обща наблюдавана преживяемост според сТ-категорията**

##### **Констатации:**

1. Т- категорията като самостоятелна променлива при еднофакторен модел е предсказващ фактор за развитието на шийните метастази и специфичната преживяемост.
2. Т-категорията е независим прогностичен фактор за развитието на шийните метастази и специфичната преживяемост при многофакторния регресионен модел.
3. Съществува статистически значима връзка между Т-категорията и статуса на резекционните граници.
4. Установява се статистически значима връзка между Т-категорията и шийните метастази.
5. Съществува статистически значима разлика в преживяемостта между сТ1 и всички останали. Разликата в преживяемостта между Т2, Т3 и Т4 е близка.

Туморният диаметър на повърхността на лезията е характеристика, използвана за определяне на туморния размер за сТNM и рТNM системата (304).

Прогнозата за големите туморни лезии е лоша (84, 251). Туморният размер е важен предиктор на шийните метастази (348, 353). Въпросът с поведението към шийния лимфен

басейн при cT1N0 остава нерешен. За ПККЕ в cT1N0 честотата на ОКМ е 30%, докато при ПККПУК е 20% (65, 163, 283, 311, 312,). Високи нива на окултни метастази при cN0 ( 24% до 42% ) (65, 163, 285, 312), както и намаляване на преживяемостта с 50% при клинични метастази (286) поставя актуално въпроса за търсене на предсказващи фактори.

Ние установихме, че честотата на вторичните метастази при cT1 е 14,10%. Докато за обединената cT2; T3; T4 категории вторичните метастазите са 24% ( диагр. 26). Туморният диаметър на първичния тумор е определящ фактор за избора на лечебния метод (279, 319), изхода от заболяването (279, 319) и чистите резекционни граници (279, 319, 358). С покачване на T-категорията се увеличават случаите на локални рецидиви (279, 319, 348).

Ние установихме, че при cT1 сме постигнали 100% чисти резекционни граници, докато при cT4 инфилтрираните граници са 27,8% (диагр. 18).

Наблюдавахме, че с нарастване на туморния размер преживяемостта намалява, което е в подкрепа на научните съобщения (84, 251).

Получените от нас резултати подчертават значението на ранното диагностициране за преживяемостта (табл.73, диагр.82). Нашите резултати показват голяма разлика в преживяемостта между T1 и T2 лезиите. При T1 живи са 73,6%, докато при T2 са живи 37,9%. Подобни резултати са публикувани в литературата. Докладваната преживяемостта според T-категорията е както следва: T1, T2, T3, T4 - 72%; 52%; 36%; 26% (23). Пет-годишната преживяемост за T1 и T2 ПККЕ е 89% и 67% (209), докато при T3 и T4 е 47% и 27,7% (260). Съществува доклад, който не намира връзка между T - стадия и ОКМ (8, 213).

Също така ние установихме, че случаите с T2, T3 и T4 имат близка преживяемост (табл.73). Подобни са наблюденията на Moore (213), който не намира разлика в преживяемостта за случаите с туморен диаметър 2-3 см, 3-4 см и > 4 см.

С увеличаване на TP, възможностите за лечение намаляват. Това се свързва с големината на туморната лезия, дълбоката инвазия и риска за окултни или клинични метастази (290, 303).

Изследваната от нас прогностична сила на cT-категория за развитието на шийни метастази и специфичната преживяемост, показва, че T-категорията е независим прогностичен фактор (табл. 88 и табл. 91). Подобни резултати са докладвани Magnano et al (192, 193), които намират, че T-категорията е независим прогностичен фактор за шийните метастази. Повечето изследвания (79, 213), но не всички (210) намират връзка между T-категорията и преживяемостта при унивариантен анализ.

## Прогностично значение на TNM стадия за преживяемостта

**Констатации** въз основа на резултати:

1. TNM стадия не е независим прогностичен фактор за преживяемостта при многофакторен регресионен модел.
2. В еднофакторен регресионен модел TNM стадия е прогностичен фактор за преживяемостта.

Ние установихме, че TNM стадият не е независим прогностичен фактор в многофакторен модел (табл. 88).

Нашите резултати потвърждават изследвания, които оспорват прогностичната стойност на TNM стадия (93, 231, 266). Urist MM et al. (331) не намира връзка между TNM системата и преживяемостта, докато в друг доклад връзката е потвърдена (181). В TNM не са взети под внимание много фактори, характеризиращи взаимодействието “тумор-гостоприемник” (245). Посочва се, че всеки стадий включва биологически различни подкатегории като туморен размер, шийни метастази и далечни метастази. Пациентите с ПККУК в четвърти стадий могат да имат голям първичен тумор, без ШЛМ или ДМ, или малък тумор с големи ШЛМ, или малък първичен тумор с наличие на ДМ с прескачане на регионалния лимфен басейн (245). TNM системата за ПККУК се базира на макроскопското описание на тумора и не се отчита клиничното състояние на пациента (258).

Нашето изследване за влиянието на TNM стадия за преживяемостта показва, че е налице статистически значима разлика в преживяемостта в зависимост от TNM стадия. Средната преживяемост намалява с увеличаване на туморния стадий. При стадий I средната обща преживяемост е 130,7 месеца (10,8 год.) и живи са 73,6%. При стадий II средната преживяемост пада значително до 59,5 месеца (4,9 год.) като живите са 37,6% (метода на Kaplan-Meier, табл. 74, диагр. 83). Доклади съобщават близки резултати:

за I, II, III, IV стадий е както следва: 72%, 54%, 37%, 29% (258). Подобни са резултатите на друг доклад, респективно - 75%, 65%, 49% и 30% (181). Докладвана е ППП в 82% за ранните стадий и 49% за напредналите стадии (126).

## Прогностично значение на степента на хистологична диференциация на тумора (Broders)

**Констатации** въз основа на резултати:

1. Установи се статистически значима връзка между степента на диференциация на тумора и шийните метастази.
2. Установи се статистически значима разлика в преживяемостта в зависимост от степента на диференциация на тумора.
3. Степента на хистологична диференциация е прогностичен фактор за развитието на шийните метастази и преживяемостта при еднофакторен модел.
4. При многофакторен регресионен модел на Cox, степента на диференциация не е независим прогностичен фактор за развитието на шийни метастази и специфичната преживяемост.

Степента на хистологичната диференциация (51) се използва от десетилетия като фактор, предсказващ прогнозата. Има съобщения, които намират връзка степента на диференциация и биологичното поведени на тумора. Намерен е по-бавен растеж при високо-диференцираните тумори и късно метастазиране и по-бързо метастазиране при G3 (247). Определянето на степента на диференциацията по Broders (51) е традиционно широко използвано (28, 51, 57, 248). Прогностичното влияние на степента на диференциация се оспорва (99, 227). Една от главните причини за ниската прогностична стойност на метода се посочва туморната хетерогенност (19, 58).

В литературата има доклади за връзка между степента на диференциация и шийните метастази (202, 232).

Ние установихме статистически значима връзка между степента на диференциация на тумора и вторичните метастази (табл. 28, прилож. 2, диагр. 31). Наблюдавахме, че с нарастването на туморната степен се увеличават случаите на метастази (диагр. 31). Подобни резултати са докладвани. Авторите намират, че СХД е значим и независим фактор и рискът за развитие на ШЛМ нараства с намаляване степента на диференциация (154, 350, 363). Нашите изследвания върху прогностичното значение на степента на диференциация за развитието на шийните метастази и преживяемостта установи, че като самостоятелна променлива при еднофакторен модел е прогностичен фактор (табл. 85, табл. 89). При

многофакторен регресионен модел СХД загуби прогностична стойност за преживяемостта и шийните метастази.

Тези резултати се потвърждават от доклади, според които СХД не е предиктор в многофакторен модел за поява на ШЛМ (79, 84, 231) и за преживяемостта (166, 290, 294). Съществуват и доклади, намиращи връзка на СХД с преживяемостта (79, 84).

Изследвания върху карцинома на долната устна намират, че степента на диференциация на тумора е значим фактор за развитието на шийните метастази (88, 115, 371), като G1 туморите метастазират рядко (6%), а G3 и G4 метастазират в 50%. Ниско диференцираните тумори имат склонност за периневрална инвазия и метастазиране в шийните лимфни възли (303).

В настоящия момент повечето автори намират, че степенуването по Broders (51) показва лоша корелация с отговора от лечението и изхода от заболяването при индивидуалния случай (231, 247, 251). СХД не оказва значително влияние върху общата преживяемост при пациентите с ПККЕ (99).

Пет и 10 годишния свободен от рецидив период за пациентите с ПККЕ е 59% и 36% за ВДТ; 58% и 46% УДТ и 48% и 0% за НДТ (99). В нашето изследване средната преживяемост за G1 и G2 е близка, което кореспондира с предходното съобщение.

### **Прогностично значение на pN-категорията**

#### Обща наблюдавана преживяемост според pN0, pN1, pN2, pN3

#### **Констатации въз основа на резултати:**

1. Статусът на шията (pN0 или pN+) е важен фактор за общата преживяемост.
2. Установи се статистически значима разлика в преживяемостта единствено между pN(0) и pN(+).
3. Преживяемостта за pN1, pN2 и pN3 е близка.

Лимфният статус на шията е най-важният ПФ, предсказващ неблагоприятната прогноза (233, 293).

В научната литература има много доклади за влиянието на подкатегорията на pN статуса върху преживяемостта.

Ние установихме, че съществува статистически значима разлика единствено между pN0 и pN(+). Кривите на преживяемостта за pN1, pN2, pN3 се доближават значително и се

сливат. От получените от нас резултати (табл.76, диаграма 85) можем да направим извода, че броят на позитивните лимфни възли няма съществено значение за преживяемостта.

Нашите резултати се потвърждават от много доклади, намиращи висока преживяемост за pN0 и ниска за pN(+). Докладваната петгодишна преживяемост за pN0 е от 60% до 70% (23, 89, 155). За случаите с една метастаза преживяемостта е от 32% до 59% (23, 89, 155). При 2 ЛВ, е около 30%, при 3 или повече позитивни възли е 13%-26% (23, 89, 155). Наличието на един метастатичен възел при пациент с ПККУК намалява шансовете за излекуване с 50% в сравнение с pN0 пациентите (12, 23). Преживяемостта за групата с pN0 на 1-та, 2-та и 5-та година е 95%, 86% и 86%, докато за групата с pN(+) е 71%, 52% и 44% (348). Пет и десет годишната преживяемост за пациентите с pN0 е 73% и 64%, сравнено с 40% и 30% за пациентите с pN(+) (99).

Горните съобщения показват високата и продължителна преживяемост при pN0 и значителното намаляване на преживяемостта за pN(+). Важно е да отбележим, че тези резултати коментират клинично проявените метастази и не можем да направим извод за влиянието на окултните метастази върху преживяемостта.

### **Прогностично значение на вторичните метастази**

#### **Специфична наблюдавана преживяемост в зависимост от вторичните метастази**

**Констатации** въз основа на резултати:

1. Шийните метастази са независим прогностичен фактор за специфичната преживяемост при многофакторен регресионен модел на Cox.

Негативното влияние на вторичните метастази върху преживяемостта е обект на много научни разработки (13, 155, 165, 233, 251, 293, 354).

Ние установихме, че вторичните метастази заедно, със статуса на резекционната линия, са най-важните независими прогностични фактори за специфичната преживяемост. Тези резултати се потвърждават от много изследователи, намиращи сходни резултати (233, 286, 293, 296, 348). Нашите резултати показват, че средната специфична преживяемост за пациентите, които в процеса на проследяването не развиха вторични метастази, е висока (144,9 месеца и живи са 95%). Специфичната преживяемост намалява до 38,7 месеца за случаите с вторични метастази като живи са 29,5%. Тези резултати потвърждават

негативното влияние на вторичните метастази върху преживяемостта (233, 286, 293, 296, 348), като при pN(+) намалява с 50% (286), което наблюдавахме и ние.

Можем да направим извода, че развитието на вторичните метастази е важен и независим прогностичен фактор, което доказахме при многофакторен анализ. Развитието на VM е посочвано като най-честата причина за неуспех на лечението (105, 141, 286).

Проблемът с проследяването на cN0 не е решен, като остава отворен въпросът за нуждата, обема и вида на лечението (330). Съществуват доклади, критикуващи елективния подход (334), както и подкрепящи (65, 105, 205, 285). Ние сме наблюдавали случаи, които независимо от стриктния ежемесечен клиничен и образен контрол, развиха множествени или гранично операбилни метастази. Това се подкрепя от други автори (285).

Вторичните метастази могат да са резултат на предходни окултни метастази или да са изява на истинска туморна прогресия на заболяването. В нашето изследване установихме, че честотата на вторичните метастази е 24,5 %. В литературата е докладвана честота на шийните метастази от 25% до 65% (294, 352). Висока е също честотата на докладваните окултни метастази при cN0 в границите на 24% до 42% (65, 163, 285, 312). Освен това се съобщава за по-добра прогноза при ОКМ, в сравнение с клинично проявените (136).

Ние изследвахме влиянието на вида на шийната дисекция върху специфичната преживяемост с метода на Kaplan-Meier (диагр. 92, табл. 83.) и установихме, че случаите с елективна дисекция имат висока преживяемост близка до случаите, които са останали cN0 в процеса на проследяване. Също така наблюдавахме, че преживяемостта в групата на терапевтичната дисекция е ниска. В литературата въпросът за влиянието на вида на шийната дисекция върху преживяемостта е обект на дискусии през изминалите десетилетия (163, 164, 285, 330). Ние извършихме наблюдение по този проблем, но приемаме, че този въпрос е от особено значение и е обект на задълбочено и целенасочено изследване.

### **Прогностично значение на степента на малигненост на инвазивния фронт за развитието на шийни метастази и специфичната преживяемост**

#### **Степен на малигненост на инвазивния фронт (метода на Byrne)**

##### **Констатации:**

1. Степента на малигненост на инвазивния фронт е независим прогностичен фактор за развитието на шийни метастази при еднофакторен и многофакторен регресионен модел.

2. Степента на малигненост на инвазивния фронт е прогностичен фактор за преживяемостта и шийните метастази при еднофакторен регресионен анализ, но при многофакторен регресионен анализ не е независим прогностичен фактор за преживяемостта.

Предсказването на биологичното поведение на рака на устната кухина е обект на много научни изследвания (19, 58, 84, 146, 186).

За първи път Broders (51) система за степенуване на туморната малигненост, която след модификации на C3O (248) се използва и до днес. През 1973 Jakobsson (146) въвежда полуколичествена степенуваща система като оценява не само тумора, но и зоната на съприкосновение на тумора и организма като степенува начина и степента на инвазия, васкуларната и лимфоплазмоцитната инфилтрация. Anneroth (19) разработва многофакторна система за степенуване на малигнеността, като дефинира наблюдаваните морфологични параметри като степен на кератинизация, нуклеарен полиморфизъм, степен на инвазия, начин на инвазия, лимфо-плазмоцитна инфилтрация. В нашето изследване сме използвали също тези критерии. Bryne et al (54) модифицира метода на Anneroth (19) като оценява само инвазивния фронт на тумора. За да оценим малигнения потенциал на всеки тумор сме използвали този метод. Степенуването на малигнеността на инвазивния фронт по метода на Bryne (54) цели предсказване на биологичната агресивност на тумора.

Bryne et al. (54) анализира факта, че туморната популация е съставена от хетерогенни туморно-клетъчни популации. Автора установява, че клетките на дълбокия инвазивен фронт са по-малко диференцирани отколкото тези в сърцевината на тумора или повърхността. Bryne M. et al. (54) разработва хипотеза, че клетките на ИФ са отговорни за биологичното туморно поведение. След като модифицира степенуващата система на Anneroth et al. (19), създава система за степенуване на малигнеността на тумора чрез степенуване на клетките на инвазивния фронт на тумора (57).

Ние изследвахме туморните характеристики на клетките на инвазивния фронт със светлинна микроскопия при стандартно оцветяване с хематоксилин и еозин. Извършихме количествена оценка в четири степенна скала на всеки параметър. Оценяваните фактори са степента на кератинизация, нуклеарния полиморфизъм, начина на инвазия и лимфоплазмоцитната инфилтрация. Всички параметри са точкувани от 1 до 4 и накрая е сумиран общ малигнен сбор. В зависимост от сумата на общия малигнен сбор туморите се степенуват в тристепенна скала.

Byrne M. et al. (54) намира, че степенуването на ИФ е с висока прогностична стойност за разлика от системата на Broders (54). Според автора ИФ е отговорен за биологичното поведение на тумора и е значим и независим предиктор на преживяемостта, и може да бъде важен ПФ при избора на лечение (54, 56, 57).

Ние установихме, че съществува статистически значима връзка между СМИФ и развитието на шийните метастази. Установихме значително нарастване на шийните метастази във втора степен и метастазиране на всички при трета степен (диагр. 69). Установихме се, че СМИФ оценявана по метода на Byrne е независим предсказващ фактор за развитието на шийни метастази в многофакторен модел (табл. 91). Нашите резултати се потвърждават от изследвания, които намират, че СМИФ може да предсказва шийните метастази, локалните рецидиви и преживяемостта (58, 198, 275). Други изследвания намират СМИФ е предсказващ фактор за развитието на окултни метастази и извън капсулната инвазия (351, 350).

Ние установихме, че степента на малигненост на инвазивния фронт оказва влияние върху преживяемостта (метод на Kaplan-Meier, табл. 79), но наблюдавахме, че кривите на преживяемостта за втора и трета степен се сливат, което насочва, че най-вероятно туморите от втора и трета степен са еднакво агресивни. Ние наблюдавахме статистически значима разлика в специфичната преживяемост единствено между степен първа и останалите степ втора и трета.

Степента на малигненост на инвазивния фронт е докладвана като прогностичен фактор за преживяемостта (54, 56, 57, 275). Ние изследвахме също тази зависимост (табл.79, диагр.88), но нашите резултати показаха, че СМИФ не е прогностичен фактор за преживяемостта (табл. 87).

### **Прогностично значение на статуса на резекционната граница**

**Констатации** въз основа на резултати:

1. Установи се статистически значима връзка между статуса на резекционната линия и локализацията на първичния тумор.
2. Намерена беше статистически значима връзка между T-категорията и резекционната линия.
3. Не се установи зависимост между начина на инвазия на тумора и състоянието на резекционната граница.

4. При еднофакторен и многофакторен регресионен модел (Cox) статусът на резекционната линия е независим прогностичен фактор за преживяемостта.

5. Статусът на резекционната линия не е предсказващ фактор за развитието на вторични метастази при многофакторен регресионен модел на Cox.

Рискът за смърт в случаите с близки граници е близък до този на случаите с ШЛМ (319). Значението на статуса на резекционната линия се допълва от наблюденията, че адювантната следоперативна ЛТ не довежда до намаляване на риска от ЛР при пациентите с ангажирани или близки граници до нива близки за чистите граници (183, 319). Byers (60) установява, че при позитивни резекционни граници честотата на локалните рецидиви е 80% в сравнение с 12-18% при чисти резекционни граници. Широчината на микроскопската граница от 5 мм се приема като стандарт (99, 118).

В нашето изследване чисти резекционни граници сме постигнали при 176 (91,7%) случаи (диагр.14). Инфилтрирани резекционни линии установихме при 5,7% (11 случая) (диагр.14).

Ние установихме, че статуса на резекционната граница зависи от локализацията на първичния тумор (табл. 15, прилож. 2). При карцинома на долната устна чисти резекционни линии сме постигнали при 100%. Локализацията с най-висока честота на инфилтрирани граници е пода на устната кухина. Прави впечатление, че при карцинома на езика от общо 44 случая, чисти РГ са постигнати при 42 (95,5%) случая, близки РГ са 2 (4,5%) случая. Доклади намират връзка между статуса на РГ и локализацията, туморния размер, дебелината на тумора, начина на инвазия, периневралната и васкуларна инвазия, локалните и регионални рецидиви и преживяемостта (319, 348, 357).

Установихме, че статусът на резекционната линия зависи от сТ категорията (табл. 16, прилож.2, диагр. 17). С увеличаване на Т-категорията нарастват случаите с инфилтрирани граници (диагр.18). Получените резултати кореспондират с изследвания, които установяват, че с нарастване на туморния размер се увеличават случаите с близки или ангажирани граници. Това се дължи на техническата трудност за постигане на чисти граници при резекция на големи тумори (183, 319). При постигане на микроскопски чисти резекционни граници >5 мм при Т1 и Т2, локалните рецидиви са редки и не са във връзка с други хистопатологични параметри (336).

Ние не установихме връзка между начина на инвазия и статуса на резекционната линия (табл.18, прилож. 2). Sutton (319) в изследване съобщава, че ангажирането на

резекционните линии при макроскопски чиста ексцизия може да се разглежда като хистологичен индикатор за агресивно поведение на заболяването (319).

Резекционната граница е важен прогностичен фактор за специфичната преживяемост в еднофакторен модел (табл. 80). В случаите с хистологично чисти резекционни граници средната специфична преживяемост е 129,5 месеца (10,7 год.) и живи са 73,1%.

Ние установихме, че близките и инфилтрираните граници имат еднакво лоша значение за преживяемостта. При близки граници средната специфична преживяемост е 10,6 месеца (<1 год.) и жив е само един случай. При ангажирани граници средната преживяемост е 12 месеца и жив е само един случай (диаграма 89). Подобни резултати докладва El-Husein (99), който установява 5-годишна преживяемост в 63% за случаите с чисти резекционни граници, като няма нито един преживял при инфилтрирани граници.

Ние изследвахме прогностичното значение на резекционната граница в многофакторен модел и установихме, че статусът на резекционната линия е важен независим прогностичен фактор за специфичната преживяемост (табл. 88). Тези наши резултати кореспондират с доклади намиращи също, че резекционната граница е значим прогностичен фактор (183, 289, 319, 348, 354, 357).

Изследвахме прогностичното значение на статуса на резекционната граница за развитие на вторични метастази. Установихме, че статусът на резекционната граница не е независим предсказващ фактор за развитието на вторични метастази (табл.91), което се потвърждава и от други изследвания (79)

В това изследване не сме оценявали влиянието на оперативния достъп върху статуса на резекционната линия и преживяемостта.

### **Специфична преживяемост в зависимост от вида на лечението**

В изследваната от нас група не сме си поставяли за цел да изследваме влиянието на вида на лечението върху преживяемостта и вторичните метастази. Въпросът за вида на лечението, обема на първоначалното лечение, хирургичния достъп, подхода към шийния лимфен басейн при pN0, вида на шийната дисекция при pN(+) не е решен напълно. В литературата съществуват много доклади и на този етап няма общоприет протокол. El-Husseiny et al. (99) анализира общата преживяемост в зависимост от терапевтичния метод и установява, че 5- и 10-годишната обща преживяемост при самостоятелно хирургично лечение е 65% и 45% . При комбиниране на резекция и ЛТ общата 5 и 10 годишна

преживяемост е 74% и 63% (99). Най-лоша обща преживяемост е намерена при пациентите лекувани самостоятелно с ЛТ, като общата 5 годишна преживяемост е 26% (99). При сравняване на групите лекувани само хирургично и тези лекувани с хирургия и ЛТ, не са намерени значими разлики между тях (99). При мултивариантен анализ не се установява значителна разлика в 5 и 10 годишната обща и свободна от болест преживяемост в зависимост от терапевтичния метод (99).

Ние изследвахме единствено специфичната преживяемост по метода на Kaplan-Meier (табл. 81). Установихме по-висока средна преживяемост в групата със самостоятелно хирургично лечение (128,6 месеца, 10,6 год.) като живи са 91,3%. В групата на комбинираното лечение средната специфична преживяемост е 71,7 месеца (5,9 год.) и живи са 43,2%. Тези резултати сами по себе си констатират специфичната преживяемост на две групи, включващи различни клинични и туморни характеристики, и не могат да се използват за изводи.

### III.5. ЗАКЛУЧЕНИЕ И ИЗВОДИ

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

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

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

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

В ежедневиия лечебен процес е от голямо значение да могат да се прилагат лесно достъпни за клиницистите прогностични инструменти.

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

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

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

Въпросът с прогнозата на ПККУК в индивидуалния случай остава нерешен.

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

Основен и най-сериозен проблем за хирурзите остава лечебното поведение към шията при cN0. Намирането на фактори, предсказващи агресивното туморно поведение,

може да подпомага вземането на решение за провеждане на елективна шийна дисекция при cN0.

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

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

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

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

**ИЗВОДИ:**

1. ПККУК е заболяване на зрялата възраст. Боледуват, по-често мъжете. Средната възраст е 60,8 год. Най-засегнати са 51-60 годишните като могат да боледуват и деца.
2. Независимо, че рака на устната кухина се диагностицира лесно голям процент от случаите се откриват в напреднал стадий като това може да се дължи на без симптоматичното протичане на заболяването.
3. Най-засегнатата локализация от ПКК е долната устна, следван от рака на езика. Локализацията оказва влияние върху статуса на резекционната граница и е във връзка с локалните рецидиви, но установихме, че тя не е независим прогностичен фактор за развитието на вторични метастази и специфичната преживяемост.
4. Морфологичните характеристики на инвазивния фронт на тумора като СК, НП, НИ, ЛПИ са значими прогностични фактори за преживяемостта и развитие на вторични метастази при еднофакторен регресионен анализ. При многофакторен регресионен модел само ЛПИ се оказва независим прогностичен фактор за развитието на шийни метастази.
5. Основна причина за смърт при РУК са регионалните рецидиви и по-малко локалните рецидиви. Най-висока честота на локални рецидиви установихме при карцинома на пода на устната кухина като наблюдавахме, че локалните рецидиви са свързани основно със статуса на резекционната граница.
6. Степента на малигненост на инвазивния фронт по Вгупе е предсказващ фактор за развитието на шийните метастази, но не показва прогностична стойност относно специфичната преживяемост. Ние наблюдавахме, че случаите със степен на малигненост втора и трета имат еднакво лоша прогноза. Оставаме с убеждение, че съществуват основно две категории на агресивни и по-малко агресивни тумори. Случаите с втора степен на малигненост проявяват биологично поведение както при тези от трета степен.
7. **Пет-годишната специфична преживяемост е  $64\pm 4\%$  и се доближава до 10 - годишната  $62\pm 5\%$ .** Установихме, че основно умиранията са през първите три години, но рецидив на заболяването е възможен и след повече от 5 години.
8. Най-висока средна специфична преживяемост имат случаите с карцином на долната устна, следвано от рака на езика. Най-ниска преживяемост имат случаите с карцином на пода на устната кухина. Високата преживяемост при рака на езика ние свързваме с ниската честота на локални рецидиви.
9. Многофакторният регресионен анализ установи, че пола не е прогностичен фактор. Възрастта  $> 40$  се оказва протективен фактор за развитието на вторични метастази и специфичната преживяемост.

10. T-категорията е важен фактор за статуса на резекционната граница и е независим прогностичен фактор за развитието на вторични метастази и преживяемостта. Установихме, че няма разлика в преживяемостта между T2, T3 и T4 категориите, което подчертава огромното значение на ранната диагноза. Категориите T2, T3 и T4 проявяват сходно биологично поведение.

11. установихме, че степента на хистологична диференциация **не е независим прогностичен фактор** за развитие на **вторични метастази** и преживяемостта при многофакторен регресионен анализ по Cox. Това означава, че тя не може да характеризира биологичната агресивност на тумора.

12. Лимфния статуса на шията (pN0 или pN+) е най-важния прогностичен фактор за преживяемост. Установихме, че преживяемостта за pN1, pN2 и pN3 е близка и съществува статистически значима разлика в преживяемостта единствено между pN0 или pN(+). Тези резултати подчертават значението не само на прогностичната сила на вторичните метастази, но и на влиянието на окултните метастази, както и на мястото на елективната шийна дисекция при ранните случаи.

13. Най-рисков период за развитие на вторични метастази е първата година. Наблюдавахме, че през първите 12 месеца вторичните метастази се развиват в 84,7% от случаите. Което означава, че през този период трябва да се съсредоточат големи двустранни усилия.

14. Ранната диагноза, бързото лечение и спазване на радикалните протоколи са определящи за локалния контрол на заболяването.

15. След анализ на резултатите установихме, че всеки изследван фактор като самостоятелна променлива има прогностична сила при еднофакторен модел. Многофакторния модел установи, независими прогностични фактори за специфичната преживяемост са туморния размер (T-категория), резекционната граница и развитието на вторични метастази.

Независими прогностични фактори за развитието на вторични метастази са туморния размер, лимфо-плазмоцитната инфилтрация и степента на малигненост на инвазивния фронт.

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

**ПРИНОСИ:**

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

#### IV. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Иконописов Р., Райчев. Р: Морфологична класификация на спиноцелуларните карциноми, В: Кератопреканцерози и рак на кожата и устната кухина, Мед и физк, София 1982 стр. 99-102.
2. Медицински стандарт по клинична патология. Наредба № 18 от 6 август 2002 г. за утвърждаване на медицински стандарт "клинична патология" МЗ; изм. ДВ. бр.34 от 24 Април 2007г.
3. Угринов Р. Лицево-челюстна хирургия. 2006; София
4. Ackerman LV: Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 1989; 23:670.
5. Adami J, Gabel H, Lindelof B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2003; Oct 6;89(7):1221-7.
6. Aird I, Johnson HD, Lennox B, et al. Epithelioma cuniculatum A variety of squamous carcinoma, peculiar to the foot. *Br J Surg* 1954;42:245 - 50.
7. Al-Rajhi N, Khafaga Y, El-Husseiny J. Early stage carcinoma of oral tongue: prognostic factors for local control and survival. *Oral Oncology* 2000; 36:508±514.
8. Ali S, Tiwari RM, Snow GB. False-positive and false-negative neck nodes. *Head Neck* 1985;8:78–82.
9. Allon D, Kaplan I, Manor R, Calderon S. Carcinoma cuniculatum of the jaw: a rare variant of oral carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;94: 601-608.
10. Alos L, Castillo M, Nadal A, Caballero M, Mallofre C, Palacin A, Cardesa A. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12 cases. *Histopathology* 2004; 44: 570-579.
11. Alvi A, Myers EN, Johnson JT: Cancer of the oral cavity, in E Myers and J Suen (eds): *Cancer of the Head and Neck* (ed 3). Philadelphia, PA, Saunders, 1996, pp 343-346.
12. Alvi A. Johnson JT. Extracapsular spread in the clinically negative neck (NO): implications and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 114: 65-70.
13. Alvi A, Johnson J T, Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer. *Head Neck* 1997; 19: 500–505.
14. Amaral TM, Freire AR, Carvalho AL et al. Predictive factors of occult metastasis and prognosis of clinical stages I and II squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth *Oral Oncology* 2004; 40 780–786.

15. Ambrosch P, Kron M, Fischer G. Micrometastases in carcinoma of the upper aerodigestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. *Head Neck* 1995;17:473–9.
16. Ambrosch, P. and U. Brinck. Detection of nodal micrometastases in head and neck cancer by serial sectioning and immunostaining. *Oncology* 1996; 10:122169.
17. Anneroth G, Hansen LS. A methodologic study of histologic classification and grading of malignancy in oral squamous cell carcinoma. *Scand J Dent Res* 1984;92:448–68.
18. Anneroth G, Batsakis JG, Luna M. Malignancy grading of squamous cell carcinoma in the floor of mouth related to clinical evaluation. *Scand J Dent Res* 1986; 94: 347-58.
19. Anneroth G, Batsakis J, Luna M. Review of the literature and a recommended system of malignancy grading in oral squamous cell carcinomas. *Scand J Dent Res*. 1987 Jun;95(3):229-49.
20. Antoniadou DZ, Styaniadis K, Papanayotou P, Trigonidis G. Squamous cell carcinoma of the lips in a northern Greek population. Evaluation of prognostic factors on 5-year survival rate--I. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B: 333-9.
21. Asakage T, Yokose T, Mukai K, et al. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer* 1998, Apr 15;82(8):1443-8.
22. Aygun C, Salazar OM, Sewchand W, et al. Carcinoma of the floor of the mouth: a 20 year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:619-626.
23. Baatenburg de Jong RJJ, Hermans J, Molenaar J J, et al. Prediction of survival in patients with head and neck cancer 2001; *Head Neck* 23:718724.
24. Baker SR, Krause CJ: Carcinoma of the lip. *Laryngoscopem* 1980; 90:19.
25. Bankfalvi A, Piffko J. Prognostic and predictive factors in Oral cancer: the role of invasive tumor front. *J Oral Pathol Med* 2000; 29:291-298.
26. Banks ER, Frierson HF, Mills SE, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 40 cases. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:939~946.
27. Banoczy J, Squier C. Smoking and disease. *Eur J Dent Educ* 2004; 8 :7–10.
28. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. WHO Classification Head and Neck Tumours 2005.
29. Batsakis JG, et al: The pathology of head and neck tumors: verrucous carcinoma. Part 15. *Head Neck Surg* 1982; 5:29.
30. Batsakis JG, Huser J. Squamous carcinomas with glandlike (adenoid) features. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99:87-88.

31. Batsakis JG. Surgical excision margins: a pathologist's perspective. *Adv Anat Pathol* 1999;6:140–8.
32. Batsakis JG, Suarez P. Sarcomatoid carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Adv Anat Pathol* 2000; 7:282–293.
33. Batsakis JG, Suarez P. Papillary squamous cell carcinoma: will the real one please stand up? *Adv. Anat. Pathol.* 2000; 7, 2-8.
34. Beenken SW, Urist MM. Head and neck tumors. In: Way LW, Doherty GM, editors. *Current surgical diagnosis and treatment*. 11th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2003;p. 282-97.
35. Bell RB, Kademani D, Homer L, Dierks EJ, Potter BE. Tongue cancer: Is there a difference in survival compared with other subsites in the oral cavity? *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 229-36.
36. Berrino F, Gatta G. Variation in survival of patients with head and neck cancer in Europe by site of origin of the tumours. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2154-2161.
37. Betka J. Distant metastases from lip and oral cavity cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001; Jul-Aug;63(4):217-21.
38. Bettendorf O, Piffko J, Bankfalvi A. Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy? *Oral Oncol* 2004;40:110-9.
39. Bilkay U, Kerem H, Ozek C, et al. Management of lower lip cancer: a retrospective analysis of 118 patients and review of the literature. *Ann Plast Surg* 2003; 50: 43-50.
40. Black RJ, Bray F, Ferley J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075–107.
41. Bloom ND, Spiro RH. Carcinoma of the cheek mucosa. A retrospective analysis. *Am J Surg* 1980;140:556–559.
42. Bon SK et al. Recurrence and salvage treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity. doi:10.1016/j.oraloncology.2005.11.016.
43. Boing CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. *CA* 1993;43:7-26
44. Bouquot JE, Gnepp DR. Epidemiology of carcinoma in situ of the upper aerodigestive tract. *Cancer* 1988;61(8):1685±90.
45. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481–8.

46. Brandizzi D, Chuchurru JA, Lanfranchi HE, Cabrini RL. Analysis of the epidemiological features of oral cancer in the city of Buenos Aires. *Acta Odontol Latinoam* 2005; 18: 31-5.
47. Brennan CT, Sessions DG, Spitznagel EL, et al. Surgical pathology of cancer of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope* 1991;101:1175—1197.
48. Brennan JA, Mao L, Hruban RH, et al. Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 1995;332:429—435.
49. Breslow, A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann. Surg.*1970; 172, 902-908.
50. British Dental Association. BDA occasional paper No. 6. Opportunistic oral cancer screening; April 2000.
51. Broders AC. The microscopic grading of cancer *Surg Clin North Am* 1941. 21: 947
52. Brown B, Barnes L, Mazariegos J, Taylor F, Johnson J, Wagner RL. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *Cancer* 1989;64:1195-202.
53. Bruce J, Davidson, Wendy A, et al. Age and survival from squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 23: 273—279, 2001.
54. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, et al. New malignancy grading is a better prognostic indicator than Broders' grading in oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 1989;18:432-437.
55. Bryne, M, Nielsen K, Koppang, et al. :Reproducibility of two malignancy grading systems with reportedly prognostic value for Oral cancer patients. *J Oral Pathol Med.* 1991 ;20:369-72.
56. Bryne M. Prognostic value of various molecular and cellular features in oral squamous cell carcinoma: a review. *J Oral Pathol Med* 1991; 20:413-20.
57. Bryne, M, Koppang HS, Lilleng R, Kjaerheim A. : Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. *J. of Pathology* 1992 ; 166: 375-381.
58. Bryne M, Jenssen N, Boysen M. *Histological grading in the deep invasive front of T1 and T2 glottic squamous cell carcinomas has high prognostic value.* *Virchows Arch.* 1995;427(3):277-81.
59. Bryne M . Is the invasive front of an oral carcinoma the most important area for prognostication? *Oral Dis* 1998; 4:70—77.

60. Byers RM, Bland KI, Borlase B, Luna M. The prognostic and therapeutic value of frozen section determination in the surgical treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1978;136:525–8.
61. Byers RM, White D, Yue A. Squamous carcinoma of the oral cavity: choice of therapy. *Yearbook Oncol* 1981;VI:1–27.
62. Byers RM, Newman R, Russel N, Yue A: Results of treatment for squamous carcinoma of the lower gum. *Cancer* 1981; 47: 2236±2238.
63. Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY *et al*. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head Neck* 1998; 20: 138–144.
64. Byers RM, Anderson B, Schwarz EA, et al. Treatment of squamous carcinoma of the retromolar trigone. *Am J Clin Oncol* 1984;7:647—652.
65. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ, et al. Rationale for elective modified neck dissection. *Head and Neck Surgery* 1988;10:160-167.
66. Cancer Research Campaign. *CancerStats*. Oral cancer – UK. UK: CRC; April 2005
67. Cancer incidence in five continents. IARC., vol 1X. Available from: <http://wwwdep.iarc.fr>.
68. Cardesa A, Slootweg PJ(Eds.) *Pathology of the Head and Neck*; Springer 2006.
69. Carter R L, Tanner NSB, Clifford P. Direct bone invasion of the head and neck: pathological and clinical implications. *Clinical Otolaryngology* 1980; 5, 107.
70. Carvalho AL, Pintos J, Schlecht NF, et al. Predictive factors for diagnosis of advanced-stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 313-8.
71. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing and controlling oral and pharyngeal cancer. Recommendations from a national strategic planning conference. *MMWR* 1998;47(RR-14):1-12.
72. Cerezo L, Liu FF, Tsang R, Payne D. Squamous cell carcinoma of the lip: analysis of the Princess Margaret Hospital experience. *Radiother Oncol* 1993; 28: 142-7.
73. Charabi B, Topping H, Kirkegaard J, Hansen HS. Oral cancer--results of treatment in the Copenhagen University Hospital. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000; 543: 246.
74. Chen TY, Emrich LJ, Driscoll DL. The clinical significance of pathological findings in surgically resected margins of the primary tumor in head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13:833-7.

75. Chen YK, Huang HC, Lin LM, Lin CC. Primary oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703 cases in southern Taiwan. *Oral Oncol* 1999; 35: 173-9.
76. Chhetri DK, Rawnsley JD, Calcaterra TC. Carcinoma of the buccal mucosa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:566–571.
77. Chun-Ta Liao, Hung-Ming Wang, Ling-Ling Hsieh et al. Higher distant failure in young age tongue cancer patients. *Oral Oncology* 2006; 42:586–92
78. Clark, WH, From L, Bernardino E, Mihm M, , Histogenesis and biologic behaviour of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res.* 1969; 29, 705-727.
79. Close L, Brown P, Vuitch M, et al. Microvascular invasion and survival in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115:1304-1309.
80. Cognetti FC, Pinnar P, Ruggeri EM, et al. Prognostic factors for chemotherapy response and survival using combination chemotherapy as initial treatment for advanced head and neck squamous cell cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 829–837.
81. Cole RD, McGuirt WF. Prognostic significance of skin involvement from mucosal tumors of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 1246-8.
82. Constantinides P, Heiwitt D, Harkey M. Vessel invasion by tumour cells. An ultrastructural study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989;415(4):335A16.
83. Conway D, Macpherson LMD, Warnakulasuriya KAAS, et al. Incidence of oral and oropharyngeal cancer in the United Kingdom (1990–1999) – current status, recent trends and intercountry comparisons. *Oral Oncol* 2006;42:586–92.
84. Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL, et al. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx *Cancer* 1984. 54: 2995.
85. Crissman JD, Tumor-host interactions as prognostic factors in the histologic assessment of carcinomas. *Pathol. Annu.* 1986; 21, 29-52.
86. Crissman JD, Sakr WA Squamous neoplasia of the upper aerodigestive tract. In: Pilch BZ (ed) *Head and neck surgical pathology* (2001); Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia,pp 34–52.
87. Crissman J.D. Tumor-host interactions as prognostic factors in the histologic assessment of carcinomas. *Pathol. Annu.* 1986; 21, 29-52.
88. Cruse CW, Radocha RF. Squamous cell carcinoma of the lip. *Plast Reconstr Surg* 1987; 80:787.
89. Denis F, Garaud P, Manceau A, et al., Prognostic value of the number of involved nodes after neck dissection in oropharyngeal and oral cavity carcinoma, 2001; Jan-Feb, *Cancer Radiother*, 5(1):12-22.

90. de Visscher JG, van den Elsaker K, Grond AJ, et al. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip: evaluation of long-term results and prognostic factors--a retrospective analysis of 184 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; Jul;56(7):814-20; discussion 820-1
91. Dhooge IJ, De Vos M, Van Cauwenberge PB. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives. *Laryngoscope* 1998; 108:250-6.
92. Dickman PW, Hakulinen T, Luostarinen T, et al. Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. *Acta Oncol* 1999; 38.
93. Diniz FM, Garcia CT, Antunez LJ, et al. Pharmacodiagnostic evaluation of EGFR expression in oral squamous cell carcinoma. *Oral Diseases* 2007; 13:285-90.
94. Dixit S, Vyas RK, Toparani RB, et al: Surgery versus surgery and postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: A comparative study. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:502-510,
95. Diz Dios P, Padron Gonzalez N, Seoane Leston J, et al. "Scheduling delay" in oral cancer diagnosis: a new protagonist. *Oral Oncol* 2005; 41: 142-6.
96. Dominique G, Faucher A, et al. Outcome of squamous cell carcinoma of the gingiva: a follow-up study of 83 cases. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2000; 28, 331±335.
97. Dubey P, Ha CS, Ang KK, et al. Nonnasopharyngeal lymphoepithelioma of the head and neck. *Cancer* 1998; 82:1556–1562.
98. Eduardo M, Diaz Jr, Christopher H, et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: one institution experience with 119 previously untreated patients. *Head Neck* 2003; 25: 267–273.
99. El-Husseiny G, Kandil A, Jamshed A, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000 Jun;38(3):193-86.
100. Ellis GL, Corio RL. Spindle cell carcinoma of the oral cavity. A clinicopathologic assessment of fifty-nine cases. *Oral Surg* 1980; 50:523-534.
101. Eneroth CM, Moberger G. : Squamous cell carcinoma of the palate. *Acta Otolaryngol* (1973) ; 75: 293-295 vide ref no.2.
102. Epstein JB, Scully C. Neoplastic disease in the head and neck of patients with AIDS. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1992;21:219-26.
103. Evans JF, Shah JP, Epidermoid carcinoma of the palate. *Am J Surg* 1981; 142:451-5.

104. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:637-40.
105. Fakih AR, RS Rao, AM Borges, and AR Patel. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue *Am J Surg* 1989. 158: 309.
106. Fakih AR, Rao RS, Patel AR. Prophylactic neck dissection in squamous cell carcinoma of oral tongue: a prospective randomized study. *Semin Surg Oncol* 1989;5(5):327-30.
107. Farr HW, Arthur K. Epidermoid Carcinoma of the Mouth and Pharynx 1960-1964. *J Laryngology Otology* 1972; 86:243-253.
108. Fazekas-May M, Sulfivan M, and Collins SL: Recurrent squamous cell carcinoma of the lower lip. *Head and Neck Surg* 1989; 11: 188.
109. Ferlay J, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base (2002 estimates)*. Lyon: IARC Press; 2004.
110. Ferlito A, Rinaldo A, Kenneth O, et al. Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral Oncology* 2002; 38:747-751.
111. Ferlito, AA, Shaha R, Rinaldo A. The incidence of lymph node micrometastases in patients pathologically staged N0 in cancer of oral cavity and oropharynx. *Oral Oncol* 2002; 38:35.
112. Franceschi D, Gupta R, Spiro RH, Shah JP. Improved survival in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1993; 166: 360-365.
113. Franco EL, Dib LL, Pinto DS, et al. Race and gender influences on the survival of patients with mouth cancer. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 37-46.
114. Friedlander PL, Schantz SP, Shaha AR et al. Squamous cell carcinoma of the tongue in young patients: a matched-paired analysis. *Head Neck* 1998; 20: 363-368.
115. Frierson HF, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum Pathol* 1986; 17:346-354.
116. Fritz A, Percy C, Jack A et al. *International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition*. World Health Organization, Geneva, 2000.
117. Garavello, W, Ciardo A, Spreafico R, et al. Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:762-766.
118. Garzino-Demo P, Dell'Acqua A, Dalmaso P, et al. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma. *J Craniomaxillofac Surg* 2006; 34: 344-50.

119. Gendena EM, Ferlito A, Shaha AR et al. Management of cancer of the retromolar trigone. *Oral Oncology* 2003 39 633–637.
120. Gerughty RM, Hennigar GR, Brown RM. Adenosquamous carcinoma of the nasal, oral and laryngeal cavities. A clinicopathologic survey of ten cases. *Cancer* 1968;22:1140-1155.
121. Gillison ML. Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck* 2007;29; 779-99.
122. Giovanni De Petris, Matthew L, ToruSi, Carcinoma cuniculatum of the esophagus. *Annals of Diagnostic Pathology* 2005; 9:134–138.
123. Goodwin WJr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means. *Laryngoscope* 2000;110(Suppl. 93):1–18.
124. Gourin CG, Johnson JT, Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the base of tongue. *Aug, Head Neck* 2001; 23(8):653-60.
125. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, et al. Extent of extracapsular spread. A critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer* 2003;97:1464-70.
126. Guerra MFM, Gi'as LN, Campo FR, Pe'rez JS. Marginal and segmental mandibulectomy in patients with oral cancer: a statistical analysis of 106 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1289-96.
127. Guggenheimer J, Verbin RS, Johnson JT, et al. Factors delaying the diagnosis of oral and oropharyngeal carcinomas. *Cancer* 1989;64: 932-935.
128. Hao S, Tsang N, Chang K. Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Retromolar Trigone. *Laryngoscope*, 116:916–920, 2006.
129. Heller JS, Shah JP: Carcinoma of the lip. *Am J Surg* 1979; 138: 600.
130. Helliwell T, Woolgar JA. Standards and minimum datasets for reporting common cancers. Minimum dataset for head and neck carcinoma histopathology reports. The Royal College of Pathologists, London, 1988.
131. Hemprich A, Müller RP. Long-term results in treating squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity, and oropharynx. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989; 18: 39-42.
132. Hindle I, Nally F. Oral cancer: a comparative study between 1962-67 and 1980-84 in England and Wales. *Br Dent J* 1991; 170:15-19.
133. Hindle I, Downer MC, Speight PM. The epidemiology of oral cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1996; Oct;34(5):471-6.
134. Hindle I, Downer MC, Moles DR, Speight PM. Is alcohol responsible for more oral cancer? *Oral Oncol* 2000;36:328–33.

135. Hinerman RW, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning DB, Villaret DB. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35-year experience. *Head Neck* 2004;26:984–94.
136. Hiratssuka H, Miyakawa A, Nakamori K, et al. Multivariate analysis of occult lymph node metastasis as a prognostic indicator for patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Aug, Cancer* 1997; 1;80(3):351-6.
137. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau SK, Lam LK. Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. *Head Neck* 1992;14:359–63.
138. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 951-62.
139. Horiuchi K, Mishima K, Ohsawa M, et al. Prognostic factors for well-differentiated squamous cell carcinoma in the oral cavity with emphasis on immunohistochemical evaluation. *J Surg Oncol* (1993); 53: 92-96
140. Huang CJ, Chao KSC, Tsai J, et al. Cancer of retromolar trigone: long-term radiation therapy outcome. *Head Neck* 2001;23:758—763.
141. Hughes CJ, Gallo O, Spiro RH, Shah JP. Management of occult neck metastases in the oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg* 1993; 166: 380-383.
142. Ide F, Shimomaya T, Horie N, Kusama K. Basaloid squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a new case and review of 45 cases in the literature. *Oral Oncol* 2002; 38: 120–4.
143. Ildstad ST, Bigelow ME et al. Squamous cell carcinoma of the alveolar ridge and palate. A 15 year survey. *Ann Surg* 1984; 199: 445-453.
144. Ivan Marcelo Agra et al. Prognostic factors in salvage surgery for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2006; 28: 107–113.
145. Iype EM, Pandey M, Mathew A, et al. Oral cancer among patients under the age of 35 years. *J Postgrad Med.* 2001 Jul-Sep;47(3):171-6.
146. Jakobsson PA, Eneroth DM, Killander D, et al. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta Radiol Ther Phys Biol* 1973. 12: 1.
147. Jan GAM, de Visscher, Joris K, et al. Surgical Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Lower Lip: Evaluation of Long-Term Results and Prognostic Factors-A Retrospective Analysis of 184 Patients. *J Oral Maxillofac Surg.*
148. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(5):277-300.

149. Jones AC, Freedmen PD, Kerpel SM. Oral adenoid squamous carcinoma: a report of three cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 676–81.
150. Jones AS, England J, Hamilton J, et al. Mandibular invasion in patients with oral and oropharyngeal squamous carcinoma. *Clin Otolaryngol* 1997; **22**: 239-245
151. Jones K, Lodge-Rigal D, Reddick R, et al., Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell cancer of the oral cavity. *Archives of Otolaryngology, Head and Neck Surgery* 1992; 118(5): 483-485.
152. Joroza A, Sykes A, Slevin N. Carcinoma of the hard palate treated with radiotherapy: a retrospective review of 31 cases. *Oral Oncology* 2001; 37:493-497.
153. Jose J, Coatesworth AP, Johnston C, MacLennan K. Cervical node metastases in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the significance of extracapsular spread and soft tissue deposits. *Head Neck* 2003; 25:451-456.
154. Kademani D, Bell B, Bagheri S, et al. Prognostic factors in intraoral squamous cell carcinoma: The influence of histologic grade. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1599-1605.
155. Kalnins IK, Leonard AG, Sako K, et al. Correlation between prognosis and degree of lymph node involvement in carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg* 1977 Oct;134(4):450-4.
156. Kanae N, Michiko Y, Tamio N, et al. Vascular invasion in squamous cell carcinomas of human oral mucosa. *Oral Oncology* 2001; 37: 357-364.
157. Kao GF, Graham JH, Helwig EB. Carcinoma cuniculatum (verrucous carcinoma of the skin). *Cancer* 1982;49:2395- 403.
158. Keelawat S, Liu CZ, Roehm PC, Barnes L. Adenosquamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic study of 12 cases and review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2002; 23: 160-168.
159. Kirita T, Okabe S, Izumo T, Sugimura M. Risk factors for the postoperative local recurrence of tongue carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52: 149-154.
160. Kissane JM et al. *Anderson's Pathology*, vol.II, Mosby 1990
161. Kowalski LP, Franco EL, de Andrade Sobrinho J, et al. Prognostic factors in laryngeal cancer patients submitted to surgical treatment. *J Surg Oncol* 1991;48:87-95
162. Kowalski LP, Hashimoto I, Magrin J. End results of 114 extended “commando” operations for retromolar trigone carcinoma. *Am J Surg* 1993;166:374—379.
163. Kowalski LP, Magrin J, Waksman G, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of head and neck tumors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:958-963.
164. Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR, . Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma. *Head Neck* 2000;22:207–14.

165. Kowalski LP. Results of salvage treatment of the neck in patients with oral cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:58–62.
166. Kramer S, Gelber RD, Snow JB, et al. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. *Head Neck Surg* 1987;10:19—30.
167. Krolls SO, Hoffinan S. Squamous cell carcinoma of the oral tissues: a statistical analysis of 14,253 cases by age, sex and patients. *J Am Dent Assoc* 1976;92:571-574.
168. Kuriakose M, Sankaranarayanan M, Nair MK et al. Comparison of oral squamous cell carcinoma in younger and older patients in India. *Oral Oncology European Journal Cancer* 1992;28B:113-20.
169. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. Trends in oral cancer mortality in Europe. *Oral Oncol* 2004;40:433-9.
170. Lam KH, Wong J, Lim STK, Ong GB. Carcinoma of the tongue: factors affecting the results of surgical treatment. *Br J Surg* 1980;67:101–105.
171. Lam L, Logan RM, Luke C, Rees GL. Retrospective study of survival and treatment pattern in a cohort of patients with oral and oropharyngeal tongue cancers from 1987 to 2004. *Oral Oncol* 2006; 23: 150-8.
172. Landis SH, Murray T, Bolden C, et al. Cancer statistics, 1999 *CA Cancer J Clin* 1999. 49: 8.
173. Langdon JD, Harvey PW, Rapidis AD et al. Oral cancer: the behaviour and response to treatment of 194 cases. *J Maxillofac Surg* 1997;5:221–37.
174. Leipzig B et al. Carcinoma of the anterior tongue. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91:94.
175. Leite ICG, Koifman S. Survival analysis in a sample of oral cancer patients at a reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Oral Oncol* 1998;34:347-52.
176. Levi F, Randimbison L, Van-Cong T, et al. Trends in cancer survival in Vaud, Switzerland. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1490-1495.
177. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972; 29: 1446-9.
178. Liotta LA, Rao CN, Barsky SH Tumor invasion and the extracellular matrix. *Lab Invest* 1983; 49:636–649.
179. Liu SA, Tsai WC, Wong YK, et al. Nutritional factors and survival of patients with oral cancer. *Head Neck* 2006; 28: 998-1007.

180. Llewellyn CD, Johnson NW et al. Risk factor for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people-a comprehensive literature review. *Oral oncology* 2001 ;37: 401-418.
181. Lo W-L, Kao S-Y, Chi L-Y, et al. Outcomes of oral squamous cell carcinoma in Taiwan after surgical therapy: factors affecting survival. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:751-8.
182. Lopes MA, Nikitakis NG, Reynolds MA, Ord RA, Sauk Jr J. Biomarkers of lymph node metastases in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60:142-7.
183. Loree TR, Strong EW. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg* 1990;160: 410-414.
184. Luc G. T. Morris, MD, Snehal G et al. Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue in the Pediatric Age Group: A Matched-Pair Analysis of Survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 July ; 136(7): 697-701.
185. Lukinmaa PL, Hietanen J, Soderholm AL, et al. The histologic pattern of bone invasion by squamous cell carcinoma of the mandibular region. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1992; Feb;30(1):2-7.
186. Lund C et al. Epidermoid carcinoma of the lip. histologic grading in the clinical evaluation. *acta radiol the? phys biol* 1975; 14:465-74.
187. Lung T, et al Head and neck cancer epidemiology and histological  
Head and neck cancer, epidemiology and histological aspects - Part 1: a decade's results 1993-2002. *J Craniomaxillofac Surg* 2007; 35: 120-5.
188. Lutterbach J, Guttenberger R. Anemia is associated with decreased local control of surgically treated squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1345-1350.
189. Lydiatt D D, Robbins K T, Byers R M, Wolf P F. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head and Neck* 1993; 75.15:308-312.
190. Mabanta SR, Mendenhall WM, et al. Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes. *Head Neck* 1999;21:591-594.
191. Magnano M, Bussi M, De Stefani A, et al. 1995; Prognostic factors for head and neck tumor recurrence. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995; 115: 833-838.
192. Magnano M, De Stefani A, Lerda W, et al. Prognostic factors of cervical lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma. *Tumori* 1997;83:922-926
193. Magnano M, Bongioannini G, Lerda W, et al. Lymph node metastasis in head and neck squamous cells carcinoma: multivariate analysis of prognostic variables. *J Exp Clin Cancer Res* 1999;18:79-83

194. Macfarlane GJ, Sharp L, Porter S et al. Trends in survival from cancers of the oral cavity and pharynx in Scotland: a clue as to why the disease is becoming more common? *Br J Cancer* 1996; 73: 805-808.
195. MacMillan C, Kapadia SB, Finkelstein SD, et al. Lymphoepithelial carcinoma of the larynx and hypopharynx: study of eight cases with relationship to Epstein-Barr virus and p53 gene alterations, and review of the literature. *Hum Pathol* 1996; 27:1172–1179.
196. Marchetta F, Sako S, Murphy J B. The periosteum of the mandible and intraoral carcinoma. *American Journal of Surgery*, 1971; **122**, 711.
197. Marks JE, Lee F, Smith PG et al. Floor of mouth cancer: patient selection treatment results. *Laryngoscope* 1983;93:475-480.
198. Martinez-Gimenco, C., E.M. Rodriguez, C.N. Vila and C.L. Varela, 1995, Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastasis. *Laryngoscope*, 105, 728–33.
199. Marugame T, Matsuda T, Kamo K, et al. Japan cancer surveillance research group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2001 based on the data from 10 population-based cancer registries. *Japanese J Clin Oncol* 2007;37:884–91. Available from: [http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/statistics/en/table\\_download.html](http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/statistics/en/table_download.html).
200. Mathew Iype E, Pandey M, Mathew A. Squamous cell cancer of the buccal mucosa in young adults. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2004; 42, 185—189.
201. McGregor AD, MacDonald DC. Patterns of spread of squamous cell carcinoma within the mandible. *Head Neck Surg* 1989; 11: 457.
202. McGavran M.H., Bauer W.C. and Ogura J.H. : The incidence of cervical lymph node metastasis from epidermoid carcinoma of the pharynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. *Cancer* 1961 ; 14: 55-66.
203. McLeod NM, Saeed NR, Ali EA. Oral cancer: delays in referral and diagnosis persist. *Br Dent J* 2005; 198:681-4.
204. McMahon J, O'Brien J, Pathak I, et al: Influence of condition of surgical margins on recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003; 41:224.
205. Medina JE, Dichtel W, Luna MA. Verrucous-squamous carcinomas of the oral cavity. A clinicopathologic study of 104 cases. *Arch Otolaryngol* 1984 Jul;110(7):437-40.
206. Mendenhall WM, Million RR. Elective neck irradiation in squamous cell carcinoma of the head and neck: analysis time-dose factors and causes of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:741–6.

207. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Retromolar trigone squamous cell carcinoma treated with radiotherapy alone or combined with surgery. *Cancer* 2005;11:2320–2325.
208. Ministry of Health. National Cancer Control Programme, Sri Lanka. Cancer incidence data: Sri Lanka year 2000. 6th Publication. Maharagama: NCCP; 2005.
209. Mitchell R, Crighton LE. The management of patients with carcinoma of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993; 31:304-308.
210. Moe K, Wolf GT, Fisher SG, et al. Regional metastases in patients with advanced laryngeal cancer. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:644-648
211. Moertel G, and Foss EL.: Multicentric carcinomas of oral cavity. *Surg. Gynec. Q obst* 1958; 106:652-654.
212. Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, et al: Relation of thickness of floor of mouth stage I and II cancers to regional metastasis. *Am J Surg* 1986; 152:351.
213. Moore C, Flynn MB, Greenberg RA. Evaluation of size in prognosis of oral cancer. *Cancer* 1986;58:158–62.
214. Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of mouth cancer: a review of global incidence. *Oral Dis* 2000; 6: 65-74.
215. Moore SR, Allister J, Roder D, et al. Lip cancer in South Australia, 1977-1996. *Pathology*. 2001 May;33(2):167-71.
216. Mork J, Glatre E. Squamous cell carcinomas of the head and neck in Norway, 1953-92: an epidemiologic study of a low-risk population. *Cancer Causes Control* 1998 Jan;9(1):37-48.
217. Muir C, Waterhouse J, Mack T, et al. Cancer incidence in five continents. Volume V. International Agency for Research on Cancer 1, Lyon 1987.
218. Müller S, Pan Y, Li R, Chi AC: Changing trends in oral squamous cell carcinoma with particular reference to young patients: 1971–2006, The Emory University experience. *Head Neck Pathol* 2008, 2:60–66.
219. Myers EN, Suen JY. *Cancer of the Head and Neck*, third edition, Philadelphia: Saunders, 1996.
220. Myers JN, Greenberg JS, Mo V et al . Extracapsular spread. A significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer* 2001;92:3030–6.
221. Nair MK, Sankaranarayanan R, Padmanabhan TK. Evaluation of the role of radiotherapy in the management of carcinoma of the buccal mucosa. *Cancer* 1988;61:1326–1331.

222. Napier SS, Gormley JS, Newlands C, Ramsay-Baggs P. Adenosquamous carcinoma. a rare neoplasm with an aggressive course. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995; 79: 607–11.
223. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JM. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2002. p. 295-303.
224. Nguyen TV, Yueh B. Weight loss predicts mortality after recurrent oral cavity and oropharyngeal carcinomas. *Cancer* 2002.
225. Nikolakakos A N, Editor. *Oral cancer research advances*. Copyright © 2007 by Nova Science Publishers, Inc.
226. Noguchi M, Kido Y, Kubota H, et al. Prognostic factors and relative risk for survival in N1-3 oral squamous cell carcinoma: a multivariate analysis using Cox's hazard model. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999;37:433-437.
227. Nyman J, Mercke C, Lindstrom J. Prognostic factors for local control and survival of cancer of the oral tongue. *Acta Oncol* 1993; 32:667-673.
228. O'Brien PH, Carlson R, Steubner EA, Stanley CT. Distant metastases in epidermoid cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1971;27:304–307.
229. O'Brien CJ, et al: Invasion of the mandible by squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Head Neck Surg* 1986; 8:247.
230. O'Brien C J, Laner C S. Tumor thickness influences prognosis at T1 and T2 oral cavity cancer-but what thickness?. *Head Neck* 2003; 25:937-945.
231. O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, et al. Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer. *Oral Oncol*. 2003 Jun;39(4):386-90.
232. Odell EW, Jani P, Sherriff M et al. The prognostic value of individual histologic grading parameters in small lingual squamous cell carcinomas. The importance of the pattern of invasion. *Cancer*, 1994; 74:789-794.
233. Okada Y, Mataga I, Katagiri M, et al. An analysis of cervical lymph nodes metastasis in oral squamous cell carcinoma. Relationship between grade of histopathological malignancy and lymph nodes metastasis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Jun;32(3):284-8.
234. Oliver R, Dearing J, Hindle I. Oral cancer in young adults : report of three cases and review of the literature. *Apr.8 , Br Dent J* 2000;188(7) : 362-5.
235. Onercl M, Yilmaz T, Gedikoglu G. Tumor thickness as a predictor of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122(1):139-42.

236. Onizawa K, Nishihara K, Yamagata K, Yusa H, Yanagawa T, Yoshida H. Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2003; 39: 781-8.
237. Ono Y, Nakajima T, Saku T. Vascular invasion of O-1N, hamster squamous cell carcinoma with high potential of lymph node metastasis: ultrastructural comparison between lymphatics and blood vessels. *Pathol Int* 1998;48(4):254-64
238. Orvidas LJ, Kerry DK, Lewis JE, Suman VJ. Verrucous carcinoma of the larynx. *Head Neck* 1998; 20:197–203.
239. Panosetti A, Luboinski B, Mamelle G, Richard JM. Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study. *Laryngoscope* 1989;99:1267–1273.
240. Parkin SM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers. *International Journal of Cancer* 1988;41:184-197.
241. Parkin DM, Whelan SL, Fearlay J, et al, editors. Cancer incidence in five continents, vol VIII. IARC Scientific Publications No. 155. Lyon: IARC Press; 2002.
242. Paulino AF, Singh B, Shah JP, Huvos AG. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2000; 110: 1479-1482.
243. Pericot J, Escribà JM, Valdés A, et al. Survival evaluation of treatment modality in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *J Craniomaxillofac Surg* 2000; 28: 49-55.
244. Pettrrs L, Goepfert H, Ang K: Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: First report of a randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26:3.
245. Piccirillo JF: Purposes, problems and proposals for progress in cancer staging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121:145.
246. Piffkò J, Bänkfalvi À, Öfner D, et al. Prognostic value of histobiological factors (malignancy grading and AgNOR content) assessed at the invasive tumour front of oral squamous cell carcinomas. *Br J Cancer* 1997;75: 1543-1546.
247. Pindborg JJ. Oral cancer and precancer. London, John Wright and Sons. 1980.
248. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Waal I. *Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa*. Berlin: Springer-Verlag; 1997.
249. Pitman KT, Johnson JT. Skin metastases from head and neck carcinoma: incidence and impact. *Head Neck* 1999; 21: 560-5.
250. Pitman, K., Johnson, J., Wagner, R., Myers, E., Cancer of the tongue in patients less than forty, (2000) *May Head and Neck* 22(3) : 297-302.

251. Platz H, Fries R, Hudec M, et al. The prognostic relevance of various factors at the first admission of the patient. Retrospective DOSAK study on carcinoma of the oral cavity, *J Maxillofac Surg* (1983). 11:3-12
252. Po Wing Yuen A, Lam KY, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma - a comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimenco score, and pathologic features. *Head Neck* 2002;24:513-20.
253. Pogoda JM, Preston-Martin S. Solar radiation, lip protection, and lip cancer risk in Los Angeles County women (California, United States). *Cancer Causes Control* 7 (4): 458-63, 1996.
254. Pop LA, Eijkenboom WM, de Boer MF, et al. Evaluation of treatment results of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:483-487.
255. Preciado DA, Matas A, Adams GL. Squamous cell carcinoma of the head and neck in solid organ transplant recipients. *Head Neck* 2002;24:319-25.
256. Prince S, Bailey BM. Squamous carcinoma of the tongue: review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999 Jun;37(3):164-74.
257. Proffitt SD, Spooner TR, Kosek JC. Origin of undifferentiated neoplasm from verrucous epidermal carcinoma of oral cavity following radiation. *Cancer* 1970; 26:389.
258. Pugliano F, Piccirillo J, Zequeira M, et al., Clinical severity-staging system for oral cavity cancer : 5-year survival rates. *Jan, Otolaryngol Head Neck Surg* 1999. 120(1):38-45.
259. Rasgon BM, Cruz RM, Hilsinger RL & Sawicki JE (1989) Relation of lymph-node metastasis to histopathologic appearance in oral cavity and oropharyngeal carcinoma: A case series and literature review. *Laryngoscope* 99: 1103-1110
260. Pukander J, Karhuketo T, Penttila M, et al. Radical surgery for lingual cancer. *Clin Otolaryngol* 1990; 15:229-234.
261. Raubenheimer EJ, De Villiers PIA. Clinical manifestations of oral precancer and cancer. *Journal of the Dental Association of South Africa* 1989;11-14.
262. Rautava J, Luukkaa M, Heikinheimo K, Alin J, Grenman R, Happonen RP. Squamous cell carcinomas arising from different types of oral epithelia differ in their tumor and patient characteristics and survival. *Oral Oncol* 2007; 43: 911-9.
263. Regezi JA & Sciubba J. *Oral Pathology: Clinical-Pathologic Correlations*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, United States of America, p. 77-92, 1993.
264. Reid BC, Winn DM, Morse D.E. Head and neck in situ carcinoma: incidence, trends, and survival. *Oral Oncology* 2000; 414±420.

265. Remontet L, Buemi M, Velten M, Jouglu E, Esteve J. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Collective expert evaluation report. Lyon: INSERM; 2002.
266. Ribeiro KCB, Kowalski LP, et al. Perioperative complications, comorbidities, and survival in oral or oropharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:219-28.
267. Robinson E, Neugut AI, Murray T, et al: A comparison of the clinical characteristics of first and second primary head and neck cancers. A population-based study. *Cancer* 1999; 68:189-192.
268. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL: Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear and lip. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976.
269. Rubin PH. Clinical oncology. A multidisciplinary approach to physicians and students. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 1993.
270. Sack JC and Ford CN: Metastatic squamous cell carcinoma of the lip. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1978; 104:282.
271. Samuel E U, Majeed R, Gerd W et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity and the oropharynx in patients less than 40 years of age: a 20-year analysis *Head & Neck Oncology* 2012, 4:28 doi:10.1186/1758-3284-4-28.
272. Sarioglu T, Yilmaz T, Sungur A et al. The effect of lymphocytic infiltration on clinical survival in cancer of the tongue. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994; 251: 366-369.
273. Sarkaria JN & Harari PM. Oral tongue cancer in young adults less than 40 years of age: rationale for aggressive therapy. *Head Neck* 1994; 16: 107-111.
274. Sartorelli AC. Therapeutic attack on hypoxic cells of solid tumors. *Cancer Res* 1988; 48:775.
275. Sawair FA, Irwin CR, Gordon DJ, et al. Invasive front grading: reliability and usefulness in the management of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2003;32:1-9.
276. Schantz SP, TC Hsu, N Ainslie, and RP Moser. Young adults with head and neck cancer express increased susceptibility to mutagen-induced chromosome damage *JAMA* 1989. 262: 3313.
277. Schliephake H. Prognostic relevance of molecular markers of Oral cancer – A review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 2003 ; 32: 233-245.
278. Scholes AG, Woolgar JA, Boyle MA, et al. Synchronous oral carcinomas: independent or common clonal origin? *Cancer Res* 1998 May 1;58(9):2003-6.

279. Scholl P, Byers RM, Batsakis JG, Wolf P, Santini H. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of carcinoma of the tongue. Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg* 1986;152:354–60.
280. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:1 - 21.
281. Scott SE, Grunfeld EA, McGurk M. The idiosyncratic relationship between diagnostic delay and stage of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2005; 41: 396-403.
282. Scully C, Newman L, et al. The role of the dental team in preventing and diagnosing cancer: 2. Oral cancer risk factors. *Dent Update* 2005; 32: 261-2, 264-6, 269-70.
283. Shaha AR, Spiro RH, Shah JP, Strong EW. Squamous carcinoma of the floor of the mouth. *Am J Surg* 1984 Oct;148(4):455-9.
284. Shah JP, Cendon RA, Farr HW, Strong EW. Carcinoma of the oral cavity: factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J Surg* 1976;132:504–7.
285. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1990; 66: 109-113.
286. Shah J P, Andersen P E. Evolving role of modifications in neck dissection for oral squamous carcinoma. *Br J Maxillofac Surg* 1995; 33: 3–8.
287. Shah JP, Patel GP. *Head and neck surgery and oncology*. Mosby, New York; pp 175, 268; 2003.
288. Shah JP, Johnson NW, Batsakis JG. *Oral cancer*. Martin Dunitz. 84; 2003.
289. Shaw RJ, Brown JS, Woolgar JA, Lowe D, Rogers SN, Vaughan ED. The influence of the pattern of mandibular invasion on recurrence and survival in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2004;26:861–9.
290. Shear M, Hawkins DM, Farr HW. The prediction of lymph node metastases from oral squamous carcinoma. *Cancer* 1976 Apr;37(4):1901-7.
291. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Racial disparity in stage at diagnosis and survival among adults with oral cancer in the US. *Community Dent Oral Epidemiol* 2007; 35: 233-40.
292. Shingaki, S., I. Suzuki and T. Wakajima, Evaluation of histopathologic parameters in predicting cervical lymph node metastasis of oral and oropharyngeal carcinomas. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1988; 66, 683–688.
293. Shingaki S, Kobayashi T, Suzuki I, et al. Surgical treatment of stage I and II oral squamous cell carcinomas: analysis of causes of failure. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995 Oct;33(5):304-8.

294. Shingaki S, Suzuki I, Kobayashi T, Nakajima T. Predicting factors for distant metastases in head and neck carcinoma: An analysis of 103 patients with locoregional control. *J Oral Maxillofacial Surg* 1996;54:853–857
295. Shingaki S, Nagata M, et al. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:423–31.
296. Sieczka E, Datta R, Singh A et al. Cancer of the Buccal Mucosa: Are Margins and T-Stage Accurate Predictors of Local Control? *Am J Otolaryngol* 2001;22:395–399.
297. Siegelmann-Danieli N, Hanlon A, Ridge JA, et al. Oral tongue cancer in patients less than 45 years old: institutional experience and comparison with older patients. *J Clin Oncol* 1998; 16(2): 745–753.
298. Silverman S, Gorsky M, Greenspan D. Tobacco usage in patients with head and neck carcinomas: a follow-up study on habit changes and second primary oropharyngeal cancers. *J Am Dent Assoc* 1983;106:33–35.
299. Silverman SJ, Gorsky M, Kaugars GE. Leukoplakia, dysplasia, and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82(2):117
300. Silverman S. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancer. The outcomes, the trends, the challenge. *J. Am. Dent. Assoc.* 2001; 132, 7S–11S.
301. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* 1953;6:963–968.
302. Siotweg P J, Muller H. Mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 1989; 17, 69.
303. Snow J B. *Otorhinolaryngology: head and neck surgery*. 15<sup>th</sup> Edition. Williams & Wilkins.
304. Sobin LH, Wittekind C, *UICC TNM classification of malignant tumours*. 6th ed. New York: Wiley-Liss, Inc; 2002.
305. Soderholm A, Lindqvist C, Sankila R, et al. Evaluation of various treatments for carcinoma of the mandibular region. *Br. J. Oral and Maxillofacial Surg.* 29,223.
306. Soo K-C, Carter RL, O'Brien CJ, et al. Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope* 1986; 96:1145–8.
307. Spiro RH, Strong EW. Epidermoid carcinoma of the mobile tongue, treatment by partial glossectomy alone. *Am J Surg* 1971; 122:707–710.

308. Spiro RH, Alfonso AE, Farr HW, et al. Cervical node metastases from epidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx. A critical assessment of current staging *Am J Surg* 1974; 128: 562.
309. Spiro RH, Gerold FP, Strong EW. Mandibular “swing” approach for oral and oropharyngeal tumors. *Head Neck Surg* 198; 3:371-378.
310. Spiro RH. Squamous cancer of the tongue *Cancer* 1985. 35: 252.
311. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of mouth. *Am J Surg* 1986; 152:345-350.
312. Spiro JD, Spiro RH, Shah JP, et al. Critical assessment of supraomohyoid neck dissection. *Am J Surg* 1988; 156:286-289.
313. Spiro RH, Guillaumondegui OJr, Paulino AF, Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. *Head Neck* 1999; 21: 408–413.
314. Stewart BW, Kleihues P, eds. *World Cancer Report*. Lyon: IARC, 2003.
315. Strong EW and Spiro RH. Cancer of the oral cavity. In: *Cancer of the Head and Neck*. Edited by Suen j and Myers E. New York, Churchill Livingstone, 1981.
316. Sturgis EM, Miller RH. Second primary malignancies in the head and neck cancer patient. *Ann Rhinol Otol Laryngol* 1995;104:946–954.
317. Sugerman PB, Savage NW. Oral cancer in Australia: 1983–1996. *Aust Dent J* 2002;47:45–56.
318. Surveillance epidemiology and end results (SEER). SEER Cancer statistics review 1975–2004. National Cancer Institute.
319. Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED, Woolgar JA. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:30–4.
320. Takagi M, Kayano T, Yamamoto H et al. Causes of oral tongue cancer treatment failures. Analysis of autopsy cases. *Cancer* 1992; 69:1081-1087.
321. Tarin D. Metastasis: secondary proliferation in distant organs. In: Puztai L, Lewis CE, Yap E (eds) *Cell Prolifcralion in Cancer*. L'K: Oxford University press. 1996: 316 341.
322. Thames Cancer Registry. *Cancer inequalities in London 2000–2004*. London:TCR; 2007.
323. Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:277–285.

324. Timothy JB, Vikram R, Reddy BA et al. Adolescent gingival squamous cell carcinoma: Report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:682-5.
325. Tiwari R. Squamous cell carcinoma of the superior gingivolabial sulcus. *Oral Oncol* 2000;36:461-5.
326. Totsuka Y, Usui Y, Tei K, et al. Mandibular involvement by squamous cell carcinoma of the lower alveolus: analysis and comparative study of histologic and radiologic features. *Head and Neck Surgery* 1991, **13**,40.
327. Tsukuda M, Ooishi K, Mochimatsu I, et al. Head and neck carcinomas in patients under the age of forty years. *Japanese Journal of Cancer Research* 1993;84:748-52.
328. Tumuluri V, Thomas GA, Fraser IS. The relationship of proliferating cell density at the invasive tumor front with prognostic and risk factors in human oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 204-3.
329. U.S. Department of Health and Human Services. Oral health in America: a report of the Surgeon General—executive summary. Rockville (MD): US Department of Health and Human Services, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health; 2000. p. 1-13.
330. Umeda M, Yokoo S, Take Y, et al: Lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity: Correlation between histologic features and the prevalence of metastasis. *Head Neck Surg* 1992,14:263.
331. Urist MM, O'Brien CJ, Soong SJ, et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of prognostic factors. *Am J Surg* 1987 Oct;154:411-414
332. Vaamonde P. Second primary malignancies in patients with cancer of the head and neck; *Otolaryngol head neck surg* 2003;129:65-70.
333. Vaidya AM, Petruzzelli GJ, Clark J. Patterns of spread in recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:393-6.
334. Vandenbrouck C, Sancho-Garnier H, Chassagne D, et al. Elective versus therapeutic radical neck dissection in epidermoid carcinoma of the oral cavity: results of a randomized clinical trial. *Cancer* 1980 Jul 15;46(2):386-90.
335. van Bokhorst, de van der Schueren MA, et al. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck* 1997;19:419-425.

336. van Es RJ, van Nieuw Amerongen N, Slootweg PJ, et al. Resection margin as a predictor of recurrence at the primary site for T1 and T2 oral cancers. Evaluation of histopathologic variables. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122:521-525.
337. Vargas H, Pitman KT, Johnson JT, et al. More aggressive behavior of squamous cell carcinoma of the anterior tongue in young women. *Oct, Laryngoscope* 2000; 110(10 Pt 1):1623-6.
338. Veness MJ, Ong C, Cakir B, Morgan G. Squamous cell carcinoma of the lip. Patterns of relapse and outcome: Reporting the Westmead Hospital experience, 1980-1997. *Australas Radiol* 2001; 45: 195-9.
339. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. Failure at the primary site following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg* 1984; 6:720-3.
340. Waren S, Gates O. Multiple malignant tumours: a statistical study. *American Journal of Cancer* 1932;16:1358±69
341. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45(4-5):309-16. Epub 2008 Sep 18.
342. Wax MK, Bascom DA, Myers LL. Marginal mandibulectomy vs segmental mandibulectomy: indications and controversies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:600—603.
343. Wesley L. Hicks, Thom R. Loree, Rafael I. Garcia. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review. *Head Neck* 19: 400—405, 1997.
344. Wildt J, Bundgaard T & Bentzen SM (1995) Delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol* 20: 21-25.
345. Willen R, Nathanson A, Moberger G. and Anneroth G. Squamous cell carcinoma of the gingiva. Histological classification and grading of malignancy. *Acta Otolaryngol* 1975; 79:146-154 vide ref no.2.
346. Winzenburg SM, Niehans GA, George E, et al. Basaloid squamous carcinoma: a clinical comparison of two histologic types with poorly differentiated squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119.
347. Woolgar JA, Scott J, Vaughan ED, Brown JS. Pathological findings in clinically false-negative and false-positive neck dissections for oral carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;
348. Woolgar JA, Scott J, Vaughan ED, et al. Survival, metastasis and recurrence of oral cancer in relation to pathological features. *Ann R Coll Surg Engl* 1995 Sep;77:325-331.

349. Woolgar JA, Beirne JC, Vaughan ED, et al. Correlation of histopathologic findings with clinical and radiologic assessments of cervical lymph-node metastases in oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1995; 24:30-37.
350. Woolgar JA, Scott J. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. *Head Neck* 1995; Nov-Dec;17(6):463-72.
351. Woolgar, J., Carcinoma of the tongue: pathological considerations in management of the neck, (1996) Nov, *J R Soc Med*, 89(11):611-5.
352. Woolgar JA, Detailed topography of cervical lymph-node metastases from oral squamous cell carcinoma. Feb, *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26(1):3-9.
353. Woolgar JA. Pathology of the N0 neck. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1999, 37, 205–209.
354. Woolgar JA, Rogers S, West CR, et al. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral Oncol* 1999; May;35(3):257-65.
355. Woolgar JA. Micrometastasis in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma: incidence, histopathological features and clinical implications. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; Jun;37(3):181-6.
356. Woolgar JA. T2 carcinoma of the tongue: the histopathologist's perspective. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999;37:187-193.
357. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 2003;39:130-7.
358. Woolgar JA, Triantafyllou A. A histopathological appraisal of surgical resection margins in oral and oropharyngeal cancer resection specimens. in press, doi:10.1016/j.oraloncology.2005.
359. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *oraloncology.2005* *Oral Oncol.* 2006 Mar;42(3):229-39. Epub 2005 Sep 16. Review.
360. Wunsch-Fiho V, de Camargo A. The burden of mouth cancer in Latin America and the Caribbean: epidemiologic issues. *Seminars Oncol* 2001;28:158–68.
361. Wutzl A, Ploder O, Kermer C, et al. Mortality and causes of death after multimodality treatment for advanced oral and oropharyngeal cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 255-60.

362. Xavier Leon, Miquel Quer, Santiago Diez, et al. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 21: 204–210, 1999.
363. Yamamoto E, Miyakawa A, Kohama G: Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Head Neck Surg* 6:938, 1984.
364. Yamazaki H, Inoue T, Teshima T, et al. Tongue cancer treated with brachytherapy: is thickness of tongue cancer a prognostic factor for regional control?. *Anticancer Res* 1998 Mar-Apr;18(2B):1261-5.
365. Yoskovitch A, Hier MP, Okrainec A, Black MJ, Rochon L. Skin metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124:248-52.
366. Yuen APW, Wei WI, Lam LK, Ho WK, Kwong D. Results of surgical salvage of locoregional recurrence of carcinoma of the tongue after radiotherapy failure. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:779–782.
367. Yuen APW, Lam KY, Lam LK, et al. Prognostic significance of clinically stage I and II oral tongue carcinoma—a comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score, and pathologic features. *Head Neck* 2002;24 513–520.
368. Yu GP, Ostroff JS, Zhang ZF, et al. Smoking history and cancer patient survival: a hospital cancer registry study. *Cancer Detect Prev* 1997;21(6):497-509.
369. Zarbo RJ, Crissman JD, Venkat H, Weiss MA. Spindle-cell carcinoma of the upper aerodigestive tract mucosa. *Am J Surg Pathol* 1986;10:741-753.
370. Zidar N, Gale N, Kambič V, Fischinger J (2002) Proliferation of myofibroblasts in the stroma of epithelial hyperplastic lesions and squamous carcinoma of the larynx. *Oncology* 62:381–385.
- 371.** Zitsch RP 3rd, Park CW, Renner GJ, et al. Outcome analysis for lip carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995 Nov;113(5):589-96.

Статистическа карта №.....

Име....., ЕГН.....

1. 1-опертор; 2-асистент .
2. Възраст.
3. Пол: мъж-1; жена-2.
4. Локализация на тумора: код по МКБ.
5. Дата на заболяването: месец, година.
6. cT: 1-cT1; 2-cT2; 3-cT3; 4-cT4.
7. cN: 0; 1; 2; 3.
8. с TNM:
9. pT: 1; 2; 3; 4.
10. pN: 0; 1; 2; 3.
11. TNM групиране по стадий: 1-стадий I; 2-стадий II; 3-стадий III; 4-стадий IV.
12. Забавяне до диагнозата в дни.
13. Симптоми до диагнозата: 1-симптоматични; 2-асимптоматични; 3-не могат да определят.
14. Степен на диференциация (grade): 1-G1; 2-G2; 3-G3; 4-G4.
15. Брой втори първичен карцином (ВПК).
16. Локализация на ВПК: 1- в УК; 2-извън УК.
17. 1-синхронни; 2-симултантни; 3-метахронни.
18. Време до ВПК в месеци.
19. Степен на кератинизация: 1; 2; 3; 4.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

20. Нуклеарен полиморфизъм: 1; 2; 3; 4.
21. Начин на инвазия: 1;2;3;4.
22. Степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация: 1;2;3;4.
23. Малигнограма по Бруне: 1-степен I; 2-степен II; 3-степен III.
24. Степен на инвазия: 1; 2; 3; 4.
25. Резекционни граници: 1-чисти; 2-близки; 3-ангажирани.
26. Брой резекционни граници.
27. Локален рецидив: 0-не; 1-да.
28. Дата на локалния рецидив – месец, година.
29. Вторични метастази: 0-не; 1-да.
30. Дата на вторичните метастази – месец, година.
31. Регионален рецидив: 0-не; 1-да.
32. Дата на регионалния рецидив – месец, година.
33. Дата на последната проверка – месец, година.
34. Причина за смъртта: 1-починал от карцинома; 2- починал от друга причина; 3- починал от втори първичен карцином.
35. Дата на смъртта – месец, година.
36. Витален статус: 0-жив; 1-починал.
37. Лечение: 1-комбинирано; 2-хирургично.
38. Шийна лимфна дисекция: 0-не; 1-терапевтична шийна дисекция; 2-елективна шийна дисекция.

**ПРОТОКОЛ ЗА ХИСТОПАТОЛОГИЧНО СТЕПЕНУВАНЕ НА  
ИНВАЗИВНИЯ ФРОНТ НА ТУМОРА ПО МЕТОДА НА ВРУНЕ**

№.....

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

**Степен на малигненост на тумора по Вруне:**

**Степен I:** (4 до 8 точки)

**Степен II:** (9 до 12 точки)

**Степен III:** (13 до 16 точки)

Резекционни граници: Чисти > 5 мм.....

Близки: <5 мм. ( 1-5 мм.).....

Ангажирани – инфилтрирани.....

Брой на ангажираните граници.....



Таблица 9. Разпределение по пол и локализация

Пол	Локализация на първичния тумор				
	Устна	Език	Буза	Гингива	ПУК
Мъже	64	27	15	10	12
Жени	19	17	12	10	6
Общо	83	44	27	20	18

Таблица 10. Разпределение на диагностичното забавяне в дни според cT-категорията

Т-категория	Брой пациенти	Мин. забавяне (дни)	Макс. забавяне (дни)	Средно забавяне (дни)	95% интервал на доверителност	
					Долна граница	Горна граница
cT1	92	21	720	140,88	118,48	163,28
cT2	58	30	366	138,19	117,71	158,67
cT3	24	60	365	161,46	121,41	201,51
cT4	18	40	360	186,67	139,61	233,72
df=3; F=1,462; p=0,226						

Таблица 11. Разпределение на забавянето в дни според локализацията на първичния тумор

Локализация	Брой пациенти	Минимално забавяне	Максимално забавяне	Средно забавяне	95% интервал на доверителност	
					Долна граница	Горна граница
Устни	83	21	720	178,14	153,25	203,03
Буза	27	30	270	125,56	102,98	148,13
Гингива	20	30	210	117,00	92,09	141,91
Език	44	30	210	130,57	102,28	158,86
Под на устната кухина	18	30	360	108,33	73,20	143,47
F = 4,214; p = 0,003						

Таблица 12. Разпределение на T-категорията в локализацията на първичния тумор

Локализация	T-категория									
	cT1		cT2		cT3		cT4a		Общо	
Устни	53	63,9%	20	24,1%	4	4,8%	6	7,2%	83	100%
Буза	8	29,6%	11	40,7%	5	18,5%	3	11,1%	27	100%
Гингива	5	25,0%	4	20,0%	3	15,0%	8	40,0%	20	100%
Език	19	43,2%	13	29,5%	12	27,3%	0	0,0%	44	100%
Под на устната кухина	7	38,9%	10	55,6%	0	0,0%	1	5,6%	18	100%
$\chi^2 = 55,171; df=12; p=0,001$										

Таблица 13. Разпределение на степента на диференциация (G) в локализацията на първичния тумор

Локализация	Степен на хистологична диференциация (G) (Broders)							
	G1		G2		G3		Общо	
Устни	43	51,8%	37	44,6%	3	3,6%	83	100%
Бузи	9	33,3%	17	63,0%	1	3,7%	27	100%
Гингива	5	25,0%	15	75,0%	0	0,0%	20	100%
Език	7	15,9%	33	75,0%	4	9,1%	44	100%
Под на устната кухина	4	22,2%	12	66,7%	2	11,1%	18	100%
$\chi^2 = 22,508; df=8; p=0,004$								

Таблица 14. Разпределение на локализацията на първичния тумор в статуса на резекционната граница

Резекционна граница	Локализация на първичния тумор											
	Устни		Буза		Гингива		Език		ПУК		Общо	
Чисти	83	47,2%	23	13,1%	17	9,7%	42	23,9%	11	6,3%	176	100%
Близки	0	0,0%	1	20,0%	0	0,0%	2	40,0%	2	40,0%	5	100%
Инфилтрирани	0	0,0%	3	27,2%	3	27,2%	0	0,0%	5	45,5%	11	100%
$\chi^2 = 38,113; df=8; p=0,001$												

Таблица 15. Разпределение на статуса на резекционната граница в локализацията на първичния тумор

Резекционна граница	Локализация на първичния тумор									
	Устни		Буза		Гингива		Език		ПУК	
Чисти	83	100,0%	23	85,2%	17	85,0%	42	95,5%	11	61,1%
Близки	0	0,0%	1	3,7%	0	0,0%	2	4,5%	2	11,1%
Инфилтрирани	0	0,0%	3	11,1%	3	15,0%	0	0,0%	5	27,8%
Общо	83	100,0%	27	100,0%	20	100,0%	44	100,0%	18	100,0%
$\chi^2 = 38,113; df=8; p=0,001$										

Таблица 16. Разпределение на сТ-категорията в статуса на резекционната граница

Резекционна граница	Т-категория									
	сТ1		сТ2		сТ3		сТ4а		Общо	
Чисти	91	51,70%	52	29,50%	20	11,40%	13	7,40%	176	100%
Близки	1	20,00%	2	40,00%	2	40,00%	0	0,00%	5	100%
Инфилтрирани	0	0,00%	4	36,40%	2	18,20%	5	45,50%	11	100%
$\chi^2 = 26,909; df=6; p=0,001$										

Таблица 17. Разпределение на статуса на резекционната граница в сТ-категорията на първичния тумор

Резекционна граница	Т-категория									
	сТ1		сТ2		сТ3		сТ4а			
Чисти	91	98,9%	52	89,7%	20	83,3%	13	72,2%		
Близки	1	1,1%	2	3,4%	2	8,3%	0	0,00%		
Инфилтрирани	0	0,00%	4	6,9%	2	8,3%	5	27,8%		
Общо	92	100,0%	58	100,0%	24	100,0%	18	100,0		
$\chi^2 = 26,909; df=6; p=0,001$										

Таблица 18. Разпределение на начина на инвазия в статуса на резекционната граница

Резекционна граница	Начин на инвазия									
	НИ I		НИ II		НИ III		НИ IV		Общо	
Чисти	14	8,0%	70	39,8%	37	21,0%	55	31,3%	176	100%
Близки	0	0,0%	1	20,0%	1	20,0%	3	60,0%	5	100%
Инфилтрирани	0	0,0%	2	18,2%	2	18,2%	7	63,6%	11	100%
$\chi^2 = 7,267; df=6; p=0,297$										

Таблица 19. Разпределение на случаите с и без локален рецидив според първичната локализация

Локализация	Локални рецидиви					
	Не		Да		Общо	
Устни	82	98,8%	1	1,2%	83	100%
Бузи	23	85,20%	4	14,8%	27	100%
Гингива	16	80,0%	4	20,0%	20	100%
Език	22	95,5%	2	4,5%	44	100%
Под на устната кухина	10	55,6%	8	44,4%	18	100%
$\chi^2 = 35,562; df=4; p=0,001$						

Таблица 20. Разпределение на степента на инвазия в групите без и с локален рецидив

Локален рецидив	Степен на инвазия									
	СИ I		СИ II		СИ III		СИ IV		Общо	
ЛР-не	8	4,6%	27	15,6%	79	45,7%	59	34,1%	173	100%
ЛР-да	0	0,0%	1	5,3%	5	26,3%	13	68,4%	19	100%
$\chi^2 = 8,976; df=3; p=0,030$										

Таблица 21. Разпределение на начина на инвазия в групите без и с локален рецидив

Локален рецидив	Начин на инвазия									
	НИ I		НИ II		НИ III		НИ IV		Общо	
ЛР-не	14	8,1%	69	39,9%	36	20,8%	54	31,2%	173	100%
ЛР-да	0	0,0%	4	21,1%	4	21,1%	11	57,9%	19	100%
$\chi^2 = 6,735$ ; $df=3$ ; $p=0,081$										

Таблица 23. Разпределение на cT-категорията в групите без и с вторични метастази

Вторични метастази	cT-категория					
	cT1		cT2+T3+T4		Общо	
BM -не	79	54,1%	67	45,9%	146	100%
BM-ДА	13	28,3%	33	71,7%	46	100%
$\chi^2 = 9,365$ ; $df=1$ ; $p=0,002$						

Таблица 24. Разпределение на вторичните метастази в cT-категорията

Вторични метастази	cT-категория			
	cT1		cT2+T3+T4	
BM -не	79	85,9%	67	76,0%
BM-ДА	13	14,1%	33	24,0%
Общо	92	100,0%	100	100,0%
$\chi^2 = 9,365$ ; $df=1$ ; $p=0,002$				

Таблица 25. Разпределение на локализацията в групите без и с вторични метастази

Вторични метастази	Локализация											
	Устни		Буза		Гингива		Език		ПУК		Общо	
BM -не	74	50,7%	19	13,0%	13	8,9%	28	19,2%	12	8,2%	146	100%
BM-да	9	19,6%	8	17,4%	7	15,2%	16	34,8%	6	13,0%	46	100%
$\chi^2 = 14,236$ ; $df=4$ ; $p=0,007$												

Таблица 26. Разпределение на вторичните метастази в локализацията

Вторични метастази	Локализация									
	Устни		Буза		Гингива		Език		ПУК	
ВМ -не	74	89,2%	19	70,4%	13	65,0%	28	63,6%	12	66,7%
ВМ-да	9	10,8%	8	29,6%	7	35,0%	16	36,4%	6	33,3%
Общо	83	100,0%	27	100,0%	20	100,0%	44	100,0%	18	100,0%
$\chi^2 = 14,236; df=4; p=0,007$										

Таблица 27. Разпределение на степента на диференциация в групите без и с вторични метастази

Вторични метастази	Степен на хистологична диференциация (G) (Broders)							
	G I		G II		G III		Общо	
ВМ -не	58	39,7%	83	56,8%	5	3,4%	146	100%
ВМ-да	10	21,7%	31	67,4%	5	10,9%	46	100%
$\chi^2 = 7,572; df=2; p=0,023$								

Таблица 28. Разпределение на вторичните метастази в степента на хистологична диференциация

Вторични метастази	Степен на хистологична диференциация (G) (Broders)					
	G I		G II		G III	
ВМ –не	58	85,3%	83	72,8%	5	50,0%
ВМ-да	10	14,7%	31	27,2%	5	50,0%
Общо	68	100,0%	114	100,0%	10	100,0%
$\chi^2 = 7,572; df=2; p=0,023$						

Таблица 29. Разпределение на виталния статус в групите без и със метастази

Вторични метастази	Витален статус					
	Живи		Починали		Общо	
BM –не	95	65,1%	51	34,9%	146	100%
BM-да	13	28,3%	33	71,7%	46	100%
$\chi^2 = 19,257; df=1; p=0,0001$						

Таблица 30. Характеристика на наблюдаваните морфологични параметри

Степен	Морфологични параметри на инвазивния фронт					
	Кератинизация	Нуклеарен полиморфизъм	Начин на инвазия на тумора	Лимфо-плазмоцитна инфилтрация	Степен на инвазия	Малигненост на инвазивния фронт (Bryne)
	Брой/ (%)	Брой/ (%)	Брой/ (%)	Брой/ (%)	Брой/(%)	Брой/(%)
I	48 (25)	34 (17,7)	14 (7,3)	137 (71,4)	8 (4,2)	100 (52,1)
II	75 (39,1)	78 (40,6)	73 (38,0)	50 (26)	28 (14,6)	78 (40,6)
III	54 (28,1)	64 (33,3)	40 (20,8)	5 (2,6)	84 (43,8)	14 (7,3)
IV	15 (7,8)	16 (8,3)	65 (33,9)	0 (0,0)	73 (37,5)	-
Общо	192 (100,0)	192 (100,0)	192 (100,0)	192 (100,0)	192 (100,0)	192 (100,0)

Таблица 31. Разпределение на степента на кератинизация на инвазивния фронт в T-категорията

T-категория	Степен на кератинизация на инвазивния фронт									
	СК I		СК II		СК III		СК IV		Общо	
T1	29	31,5%	41	44,6%	17	18,5%	5	5,4%	92	100%
T2	12	20,7%	19	32,8%	21	36,2%	6	10,3%	58	100%
T3	4	16,7%	7	29,2%	10	41,7%	3	12,5%	24	100%
T4	3	16,7%	8	44,4%	6	33,3%	1	5,6%	18	100%
$\chi^2 = 13,265; df=9; p=0,151$										

Таблица 32. Разпределение на степента на кератинизация на инвазивния фронт в групите с метастази pN(+) и без метастази pN0.

pN	Степен на кератинизация на инвазивния фронт									
	СК I		СК II		СК III		СК IV		Общо	
pN0	2	10,5%	12	63,2%	4	21,1%	1	5,3%	19	100%
pN(+)	0	0%	18	28,6%	34	54,0%	11	17,5%	63	100%
$\chi^2 = 16,301; df=3; p=0,001$										

Таблица 33. Разпределение на нодалния статус в степента на кератинизация

pN	Степен на кератинизация на инвазивния фронт							
	СК I		СК II		СК III		СК IV	
pN0	2	100,%	12	40,0%	4	10,5%	1	8,3%
pN(+)	0	0,0%	18	60,0%	34	89,5%	11	91,7%
Общо	2	100,0%	30	100,0%	38	100,0%	12	100,0%
$\chi^2 = 16,301; df=3; p=0,001$								

Таблица 34. Разпределение на степента на кератинизация на инвазивния фронт в групите на живи и починали

Витален статус	Степен на кератинизация на инвазивния фронт									
	СК I		СК II		СК III		СК IV		Общо	
Живи	33	30,6%	47	43,5%	22	20,4%	6	5,6%	108	100%
Починали	15	17,9%	28	33,3%	32	38,1%	9	10,7%	84	100%
$\chi^2 = 11,190; df = 3; p = 0,011$										

Таблица 35. Разпределение на виталния статус в степента на кератинизация

Витален статус	Степен на кератинизация на инвазивния фронт							
	СК I		СК II		СК III		СК IV	
Живи	33	68,8%	47	62,7%	22	40,7%	6	40,0%
Починали	15	31,3%	28	37,3%	32	59,3%	9	60,0%
Общо	48	100,0%	75	100,0%	54	100,0%	15	100,0%
$\chi^2 = 11,190; df = 3; p = 0,011$								

Таблица 36. Оценка на общата наблюдавана преживяемост в зависимостот степента на кератинизация на инвазивния фронт (Метод на Kaplan-Meier)

Степен кератинизация	Общ брой пациенти	Живи брой (%)	Средна обща преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank test P
I	48	33 (68,8%)	96,55	[81,933; 111,170]	26.6 P<0.0001
II	75	47 (62,7%)	87,24	[74,104; 100,381]	
III	53	21 (39,6%)	67,77	[43,600; 91,946]	
IV	15	6 (40,0%)	21,64	[15,729; 27,557]	
Общо	191	107 (56,0%)	94,22	[80,133;108,320]	

Таблица 37. Разпределение на степента на нуклеарен полиморфизъм на клетките на инвазивния фронт в Т-категорията.

Т-категория	Степен на нуклеарен полиморфизъм									
	НП I		НП II		НП III		НП IV		Общо	
T1	23	25%	42	45,7%	24	26,1%	3	3,3%	92	100%
T2	9	15,5%	18	31,9%	24	41,4%	7	12,1%	58	100%
T3	2	8,3%	9	37,5%	9	37,5%	4	16,7%	24	100%
T4	0	0,0%	9	50,0%	7	38,9%	2	11,1%	18	100%
$\chi^2 = 18,477; df=9; p=0,030$										

Таблица 38. Разпределение на степента на НП на инвазивния фронт в групите с метастази pN(+) и без метастази pN0.

pN	Степен на нуклеарен полиморфизъм									
	НП I		НП II		НП III		НП IV		Общо	
pN0	1	5,3%	13	68,4%	4	21,1%	1	5,3%	19	100%
pN(+)	0	0,0%	11	17,5%	38	60,3%	14	22,2%	63	100%
$\chi^2 = 22,957; df=3; p=0,001$										

Таблица 39. Разпределение на нодалния статус в степента на нуклеарен полиморфизъм

pN	Степен на нуклеарен полиморфизъм							
	НП I		НП II		НП III		НП IV	
pN0	1	100,0%	13	54,2%	4	9,5%	1	6,7%
pN(+)	0	0,0%	11	45,8%	38	90,5%	14	93,3%
Общо	1	100,0%	24	100,0%	42	100,0%	15	100,0%
$\chi^2 = 22,957; df=3; p=0,001$								

Таблица 40. Разпределение на степента на нуклеарен полиморфизъм на инвазивния фронт в групите на живите и починалите.

Витален статус	Степен на нуклеарен полиморфизъм									
	НП I		НП II		НП III		НП IV		Общо	
Живи	23	21,3%	51	47,2%	25	23,1%	9	8,3%	108	100%
Починали	11	13,1%	27	32,1%	39	46,4%	7	8,3%	84	100%
$\chi^2 = 12,122; df=3; p=0,007$										

Таблица 41. Разпределение на виталния статус в степента на нуклеарен полиморфизъм

Витален статус	Степен на нуклеарен полиморфизъм							
	НП I		НП II		НП III		НП IV	
Живи	23	67,7%	51	65,4%	25	39,1%	9	56,3%
Починали	11	32,4%	27	34,6%	39	60,9%	7	43,8%
Общо	34	100,0%	78	100,0%	64	100,0%	16	100,0%
$\chi^2 = 12,122; df=3; p=0,007$								

Таблица 42. Оценка на общата наблюдавана преживяемост в зависимост от степента на нуклеарен полиморфизъм на инвазивния фронт

Степен нуклеарен полиморф.	Общ бр. пациенти	Живи бр. (%)	Средна обща прежив. (месеци)	95% CI	Log rank test P
I	34	23 (67,6%)	99,33	[82,037; 116,634]	22.049 P<0.0001
II	78	51 (65,4%)	90,27	[77,910; 102,630]	
III	63	24 (38,1%)	68,99	[47,356; 90,627]	
IV	16	9 (56,3%)	65,24	[35,145; 95,335]	
Общо	191	107 (56,0%)	94,22	[80,133;108,320]	

Таблица 43. Разпределение на начина на инвазия в T-категорията

T-категория	Начин на инвазия									
	НИ I		НИ II		НИ III		НИ IV		Общо	
T1	13	14,1%	39	42,4%	21	22,8%	19	20,7%	92	100%
T2	0	0,0%	22	37,9%	9	15,5%	27	46,6%	58	100%
T3	1	4,2%	6	25,0%	5	20,8%	12	50,0%	24	100%
T4	0	0,0%	6	33,3%	5	27,8%	7	38,9%	18	100%
$\chi^2 = 24,261; df=9; p=0,004$										

Таблица 44. Разпределение на начина на инвазия в T1 и обединените T2+T3+T4 категории.

T-категория	Начин на инвазия									
	НИ I		НИ II		НИ III		НИ IV		Общо	
T1	13	14,1%	39	42,4%	21	22,8%	19	20,7%	92	100%
T2+T3+T4	1	1,0%	34	34,0%	19	19,0%	46	46,0%	100	100%
$\chi^2 = 21,648; df=3; p=0,001$										

Таблица 45. Разпределение на начина на инвазия в групите с метастази pN(+) и без метастази pN0.

pN	Начин на инвазия									
	НИ I		НИ II		НИ III		НИ IV		Общо	
pN0	2	10,5%	7	36,8%	5	26,3%	5	26,3%	19	100%
pN(+)	1	1,6%	2	3,2%	14	22,2%	46	73,0%	63	100%
$\chi^2 = 23,488; df=3; p=0,001$										

Таблица 46. Разпределение на нодалния статус в начина на инвазия

pN	Начин на инвазия							
	НИ I		НИ II		НИ III		НИ IV	
pN0	2	66,7%	7	77,8%	5	26,3%	5	9,8%
pN(+)	1	33,3%	2	22,2%	14	73,7%	46	90,2%
Общо	3	100,0%	9	100,0%	19	100,0%	51	100,0%
$\chi^2 = 23,488; df=3; p=0,001$								

Таблица 47. Разпределение на начина на инвазия в групите на живи и починали.

Витален статус	Начин на инвазия									
	НИ I		НИ II		НИ III		НИ IV		Общо	
Живи	10	9,3%	50	46,3%	22	20,4%	26	24,1%	108	100%
Починали	4	4,8%	23	27,4%	18	21,4%	39	46,4%	84	100%
$\chi^2 = 12,757; df=3; p=0,005$										

Таблица 48. Разпределение на виталния статус в начина на инвазия

Витален статус	Начин на инвазия							
	НИ I		НИ II		НИ III		НИ IV	
Живи	10	71,4%	50	68,5%	22	55,0%	26	40,0%
Починали	4	28,6%	23	31,5%	18	45,0%	39	60,0%
Общо	14	100,0%	73	100,0%	40	100,0%	65	100,0%
$\chi^2 = 12,757; df=3; p=0,005$								

Таблица 49. Оценка на общата наблюдавана преживяемост в зависимост от начина на инвазия (Метод на Kaplan-Meier).

Степен на начина на инвазия	Общ бр. пациенти	Живи бр. (%)	Средна обща прежив. (месеци)	95% CI	Log rank test P
I	14	10 (71,4%)	112,79	[89,600; 135,984]	30,052 P<0.0001
II	73	50 (68,5%)	97,24	[85,149; 109,349]	
III	40	22 (55,0%)	72,63	[53,744; 91,534]	
IV	16	25 (39,1%)	61,99	[40,025; 83,972]	
Общо	191	107 (56,0%)	94,22	[80,133; 108,320]	

Таблица 50. Разпределение на степента на лимфо-плазмоцитната инфилтрация в Т-категорията

Т-категория	Степен на лимфоплазмоцитна инфилтрация							
	ЛПИ I		ЛПИ II		ЛПИ III		Общо	
T1	71	77,2%	20	21,7%	1	1,1%	92	100%
T2	40	69,0%	17	29,3%	1	1,1%	58	100%
T3	16	66,7%	7	29,2%	1	4,2%	24	100%
T4	10	55,6%	6	33,3%	2	11,1%	18	100%
$\chi^2=8,749; df=6; p=0,188$								

Таблица 51. Разпределение на степента на лимфо-плазмоцитната инфилтрация в групите с метастази pN(+) и без метастази pN0.

pN	Степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация							
	ЛПИ I		ЛПИ II		ЛПИ III		Общо	
pN0	15	78,9%	4	21,1%	0	0,0%	19	100%
pN(+)	32	50,8%	26	41,3%	5	7,9%	63	100%
$\chi^2=5,157; df=2; p=0,076$								

Таблица 52. Разпределение на степента на лимфо-плазмоцитната инфилтрация в групите на живи и починали

Витален статус	Степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация							
	ЛПИ I		ЛПИ II		ЛПИ III		Общо	
Живи	84	77,8%	22	20,4%	2	1,9%	108	100%
Починали	53	63,1%	28	33,3%	3	3,6%	84	100%
$\chi^2=5,013; df=2; p=0,082$								

Таблица 53. Оценка на общата наблюдавана преживяемост в зависимост от степента на лимфо-плазмоцитната инфилтрация (Метод на Kaplan-Meier).

Степен на лимфо-плазмоцитна инфилтрация	Общ бр. пациенти	Живи бр. (%)	Средна обща прежив. (месеци)	95% CI	Log rank test P
I	136	83 (61,0%)	106,47	[90,446; 122,504]	20,273 P<0.0001
II	50	22 (44,0%)	58,07	[40,449; 75,696]	
III	5	2 (40,0%)	10,40	[2,706; 18,094]	
Общо	191	107 (56,0%)	94,22	[80,133; 108,320]	

Таблица 54. Разпределение на степента на инвазия в T-категорията

T-категория	Степен на инвазия									
	СИ I		СИ II		СИ III		СИ IV		Общо	
T1	7	7,6%	24	26,1%	54	58,7%	7	7,6%	92	100%
T2	1	1,7%	3	5,2%	29	50,0%	25	43,1%	58	100%
T3	0	0,0%	1	4,2%	0	0,0%	23	95,8%	24	100%
T4	0	0,0%	0	0,0%	1	5,6%	17	94,4%	18	100%
$\chi^2 = 102,943; df=9; p=0,0001$										

Таблица 55. Разпределение на степента инвазия в групите с метастази pN(+) и без метастази pN0.

pN0	Степен на инвазия									
	СИ I		СИ II		СИ III		СИ IV		Общо	
pN0	0	0,0%	1	5,3%	6	31,6%	12	63,2%	19	100%
pN(+)	1	1,6%	3	4,8%	19	30,2%	40	63,5%	63	100%
$\chi^2 = 0,319; df=3; p=0,956$										

Таблица 56. Разпределение на степента на инвазия в групите на живи и починали.

Витален статус	Степен на инвазия									
	СИ I		СИ II		СИ III		СИ IV		Общо	
Живи	8	7,4%	23	21,3%	50	46,3%	27	25,0%	108	100%
Починали	0	0,0%	5	6,0%	34	40,5%	45	53,6%	84	100%
$\chi^2 = 24,502 ; df=3; p=0,001$										

Таблица 57 Разпределение на виталния статус в степента на инвазия

Витален статус	Степен на инвазия									
	СИ I		СИ II		СИ III		СИ IV			
Живи	8	100,0%	23	82,1%	50	59,5%	27	37,5%		
Починали	0	0,0%	5	17,9%	34	40,5%	45	62,5%		
Общо	8	100,0%	28	100,0%	84	100,0%	72	100,0%		
$\chi^2 = 24,502 ; df=3; p=0,001$										

Таблица 58. Разпределение на степента на малигненост на инвазивния фронт (Brune) в T-категорията.

T-категория	Степен на малигненост на инвазивния фронт (Brune)							
	Br I		Br II		Br III		Общо	
T1	61	66,3%	27	29,3%	4	4,3%	2	100%
T2	24	41,4%	29	50,0%	5	8,6%	58	100%
T3	8	33,3%	13	54,2%	3	12,5%	24	100%
T4	7	38,9%	9	50,0%	2	11,1%	18	100%
$\chi^2 = 15,164; df=6; p=0,019$								

Таблица 59. Разпределение на степента на малигненост по Brune в групите с метастази pN(+) и без метастази pN0.

pN	Степен на малигненост на инвазивния фронт (Brune)							
	Br I		Br II		Br III		Общо	
pN0	11	57,9%	8	42,1%	0	0,0%	19	100%
pN(+)	4	6,3%	47	74,6%	12	19,0%	3	100%
$\chi^2 = 27,120; df=2; p=0,0001$								

Таблица 60. Разпределение на нодалния статус в степента на малигненост на инвазивния фронт (Brune)

pN	Степен на малигненост на инвазивния фронт (Brune)					
	Br I		Br II		Br III	
pN0	11	73,3%	8	14,5%	0	0,0%
pN(+)	4	26,7%	47	85,5%	12	100,0%
Общо	15	100,0%	55	100,0%	12	100,0%
$\chi^2 = 27,120; df=2; p=0,0001$						

Таблица 61. Разпределение на степента на малигненост на инвазивния фронт в групите на живи и починали.

Витален статус	Степен на малигненост на инвазивния фронт (Brune)							
	Br I		Br II		Br III		Общо	
Живи	70	64,8%	30	27,8%	8	7,4%	108	100%
Починали	30	35,7%	48	57,1%	6	7,1%	84	100%
$\chi^2 = 17,716; df=2; p=0,0001$								

Таблица 62. Средна преживяемост без метастази (Hazard function)

Степен на малигненост (Bryne)	Общ брой пациенти	Без метастази, брой (%)	Средна преживяемост без метастази в месеци	95% CI	Log rank test P
I	95	93 (97,9%)	136,8	[132,4;141,1]	88,541 P<0.000 1
II + III	71	26 (36,6%)	64,5	[43,160;85,8]	
Общо	166	119 (71,7%)	133,5	[120,2;146,9]	

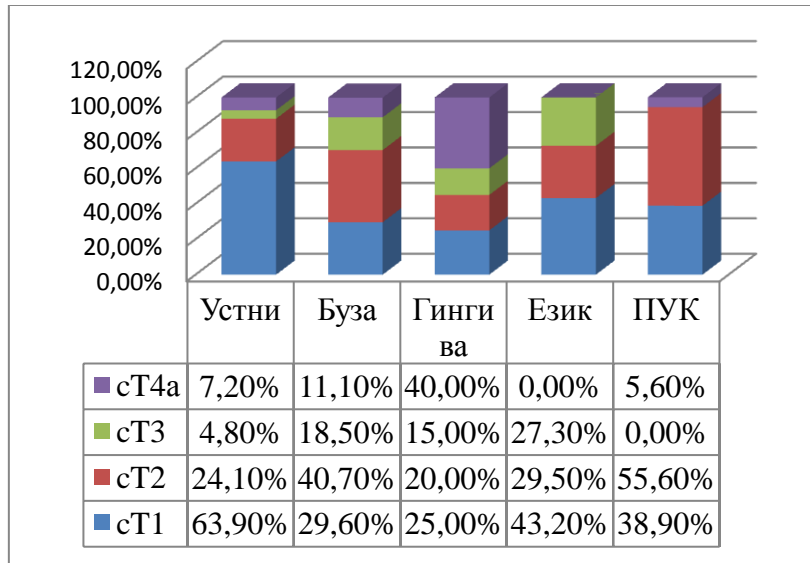
Таблица 63. Разпределение на виталния статус в степента на малигненост на инвазивния фронт (Bryne).

Витален статус	Степен на малигненост на инвазивния фронт (Bryne)					
	Br I		Br II		Br III	
Живи	70	70,0%	30	38,5%	8	57,1%
Починали	30	30,0%	48	61,5%	6	42,9%
Общо	100	100,0%	78	100,0%	14	100,0%
$\chi^2 = 17,716; df=2; p=0,0001$						

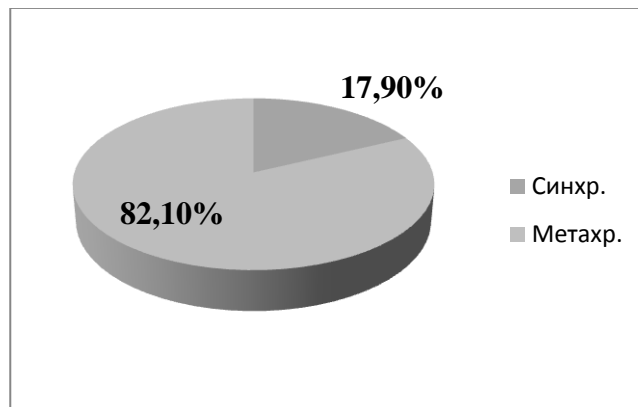
Автор/ Год.	Страна	Период	Брой	Локализация	5-год. преживяемост
Woolgar et al. 1999 (Error! Reference source not found.)	Великобритания	1989-1995	200	Език, Буза, ПУК, Ретромолярно, Орофаринкс	Обща:63%; За рTNM ст. I-85%, II-90%, III-82%, IV-42%
Rautava et al. 2007 (Error! Reference source not found.)	Финландия	1988-1997	188	Език, Гингива, ПУК, Твърдо небце Ретромолярно,	Обща: 38%, специфична: 58%
Charabi et al. 2000 (Error! Reference source not found.)	Дания	1992-1996	304	ПКК на устната кухина	3-годишна прежив. Обща:42%; за ст. I-58%, IV-18%
Hemprich & Muller (Error! Reference source not found.) 1989	Германия	1970-1985	352	Устни, Устна кухина	Обща: 49%, Устни:69%; УК:51%
Wutzl et al. 2007 (Error! Reference source not found.)	Австрия	1990-2000	222	УК, Орофаринкс Стадий I-IV	Обща:62%
Garzino-Demo et al. 2006 (Error! Reference source not found.)	Италия	1989-2002	245	Език, Буза, ПУК, Гингива	Обща:64%; сTNM ст. I-80%, II-78%, III-48%, IV-42%
Pericot et al. 2000 (Error! Reference source not found.)	Испания	1983-1989	88	Устна кухина	Обща:79%; сTNM ст. I-82%, II-70%, III-78%, IV-48%
Antoniades et al. 1995 (Error! Reference	Гърция	1979-1989	408	Устни	Обща:83%; сTNM ст. I-92%, II-68%, III-40%, IV-11%

source not found.)					
Lung et al 2007 (Error! Reference source not found.)	Румъния	1993-2002	352	Рак на ЛЧО	Обща:31%
Hoffman et al. 1998 (Error! Reference source not found.)	САЩ	1985-1994	88035	Устни, УК, Орофаринкс	Устни:91%, УК:56%, Орофар.:46%
Bell et al. 2007 (Error! Reference source not found.)	САЩ	1993-2003	215	Език,ПУК,Гинг. Небце,Буза, Ретромол.	Обща:56%
Cerezo et al. 1993 (Error! Reference source not found.)	Канада	1976-1985	117	Устна	Обща:81%
Brandizzi et al. 2005 (Error! Reference source not found.)	Аржентина	1950-2000	1370	Устна кухня	Обща:39%
Liu et al. 2006 (Error! Reference source not found.)	Тайлан	1995-2002	1010	Устние, Език, ПУК, Гингива, Небце, Буза, Ретромоларно	Обща:63%
Bilkay et al. 2003 (Error! Reference source not found.)	Турция	1983-1999	118	Долна устна	Обща: 73%, TNM: I-100%,II-94%,III-67%,IV-49%

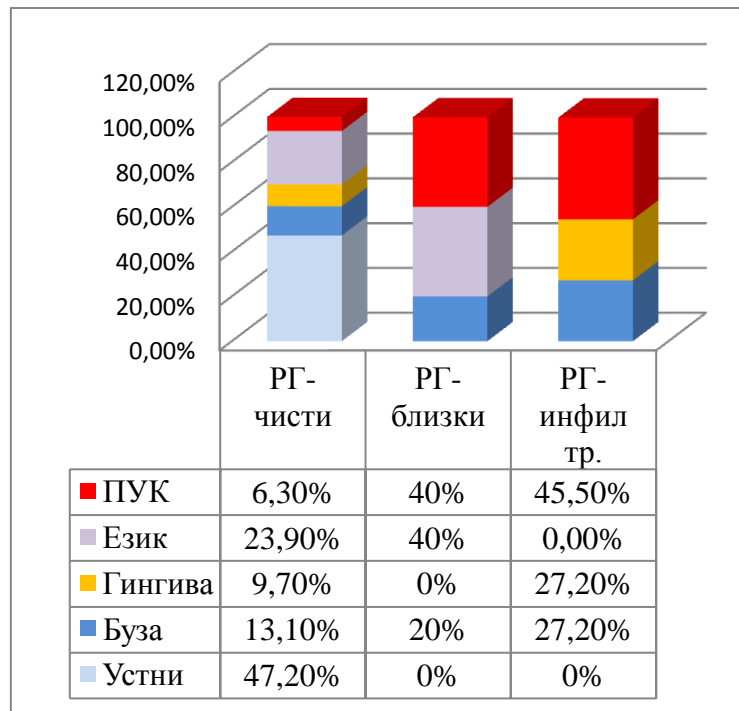
Таблица 92. Обща наблюдавана преживяемост в различни части на света



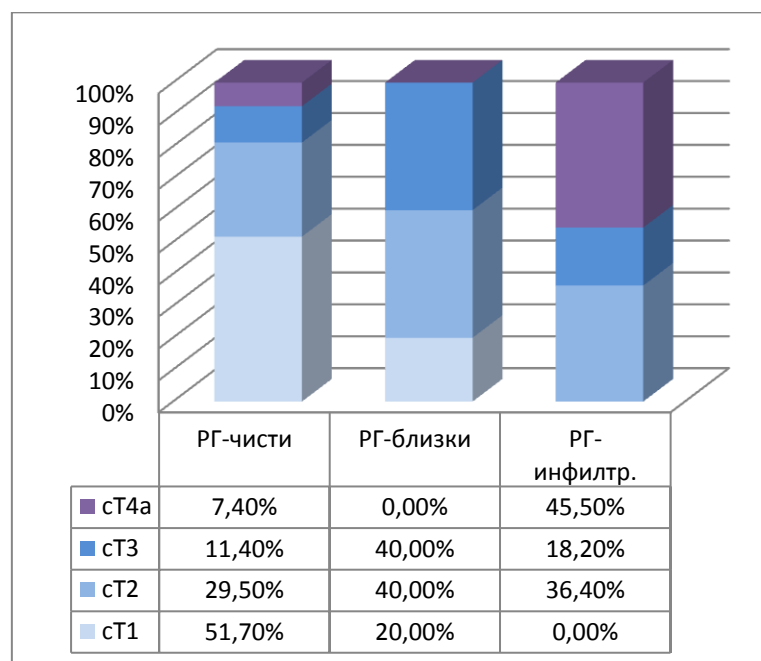
Дијаграма 7. Разпределение на T-категијата в локализацијата



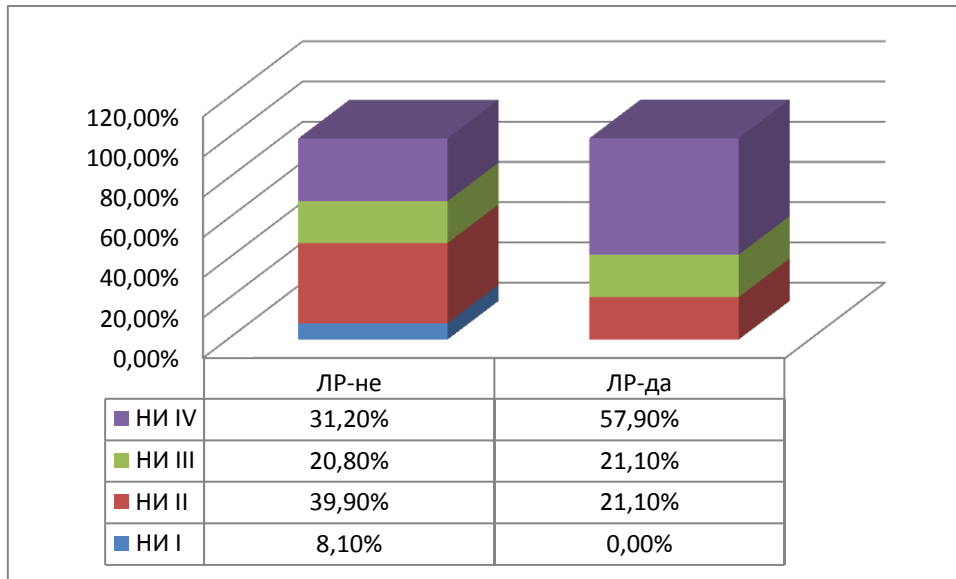
Дијаграма 13. Разпределение между синхронни и метахронни тумори



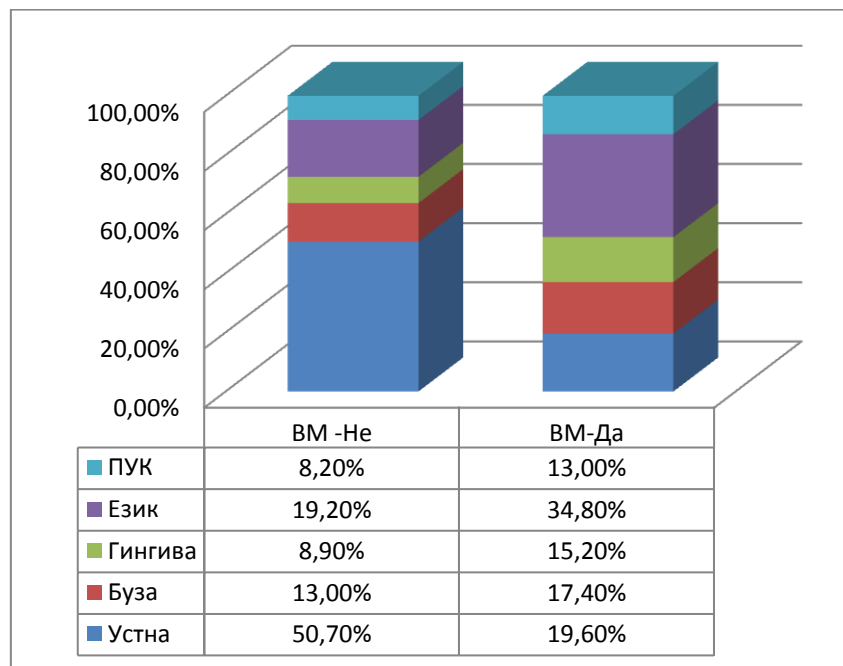
Диаграма 15. Разпределение на локализацията на първичния тумор в статуса на резекционната граница



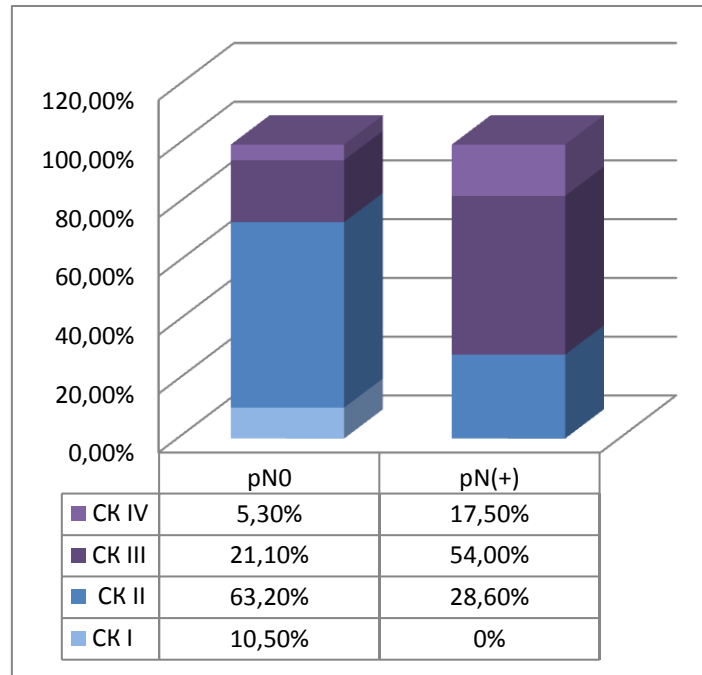
Диаграма 17. Разпределение на cT-категорията в статуса на резекционната граница



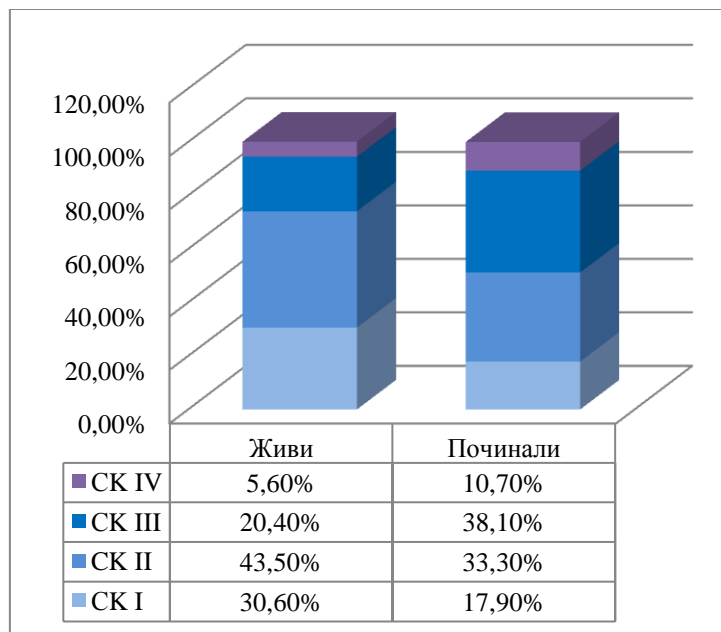
Диаграма 23. Разпределение на начина на инвазия в групите без и с локален рецидив



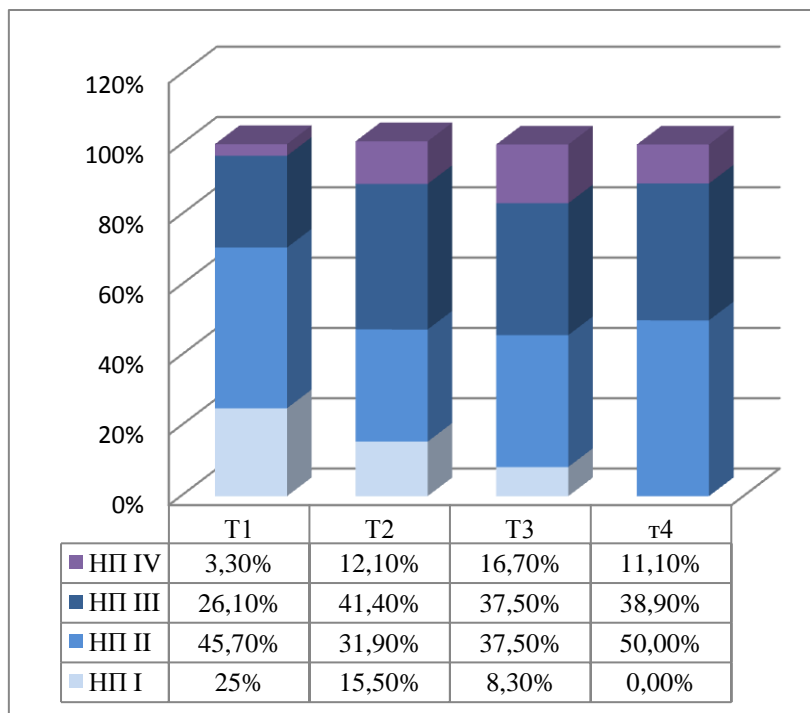
Диаграма 28. Разпределение на локализацията в групите без и с вторични метастази



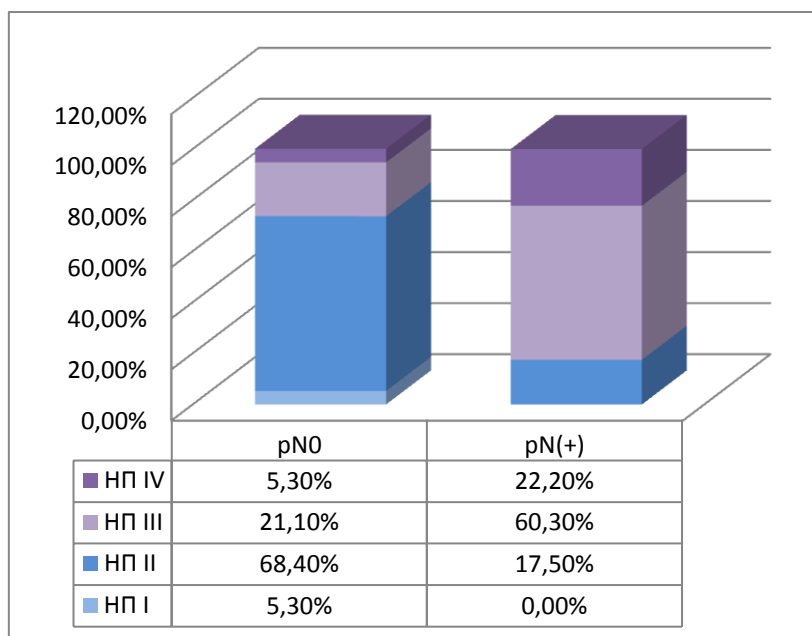
Диаграма 35. Разпределение на степента на кератинизация в pN0 и pN(+)



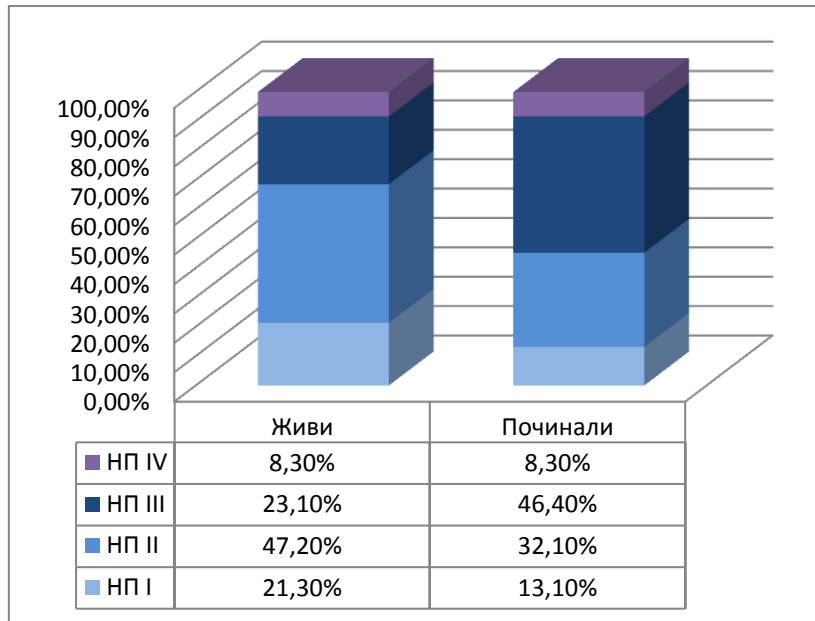
Диаграма 37. Разпределение на степента на кератинизация на инвазивния фронт в групите на живи и починали при наблюдавана обща преживяемост



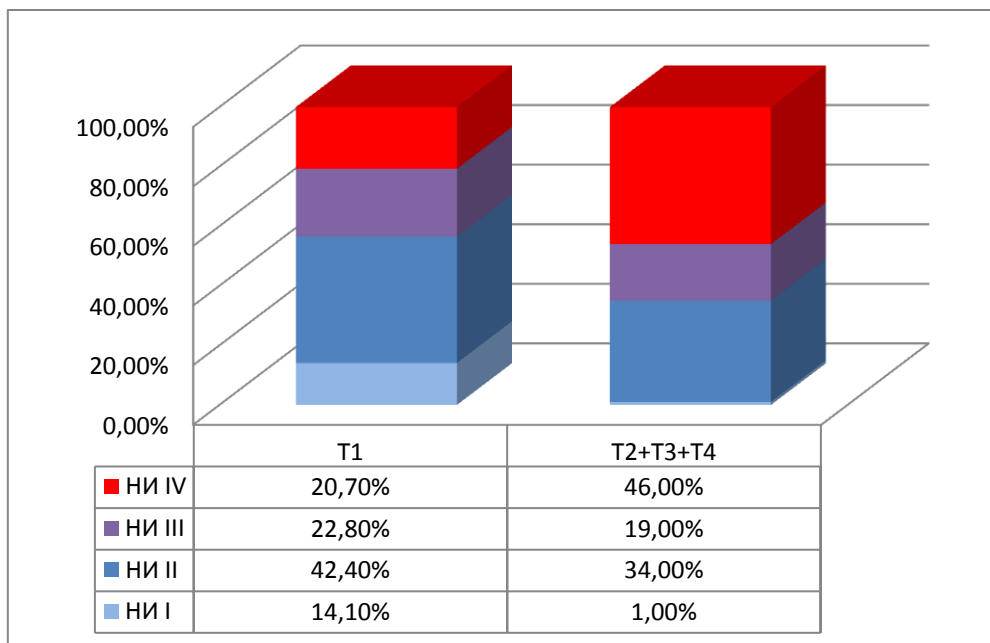
Диаграма 41. Разпределение на степента на нуклеарен полиморфизъм на клетките на инвазивния фронт в Т-категорията



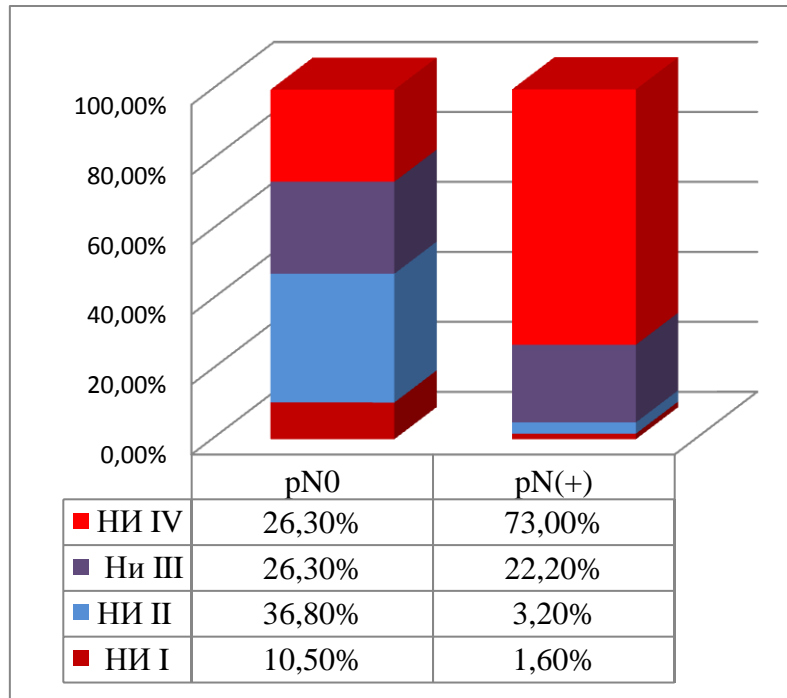
Диаграма 42. Разпределение на степента на НП на инвазивния фронт в групите с без метастази pN(+) и без метастази pN0



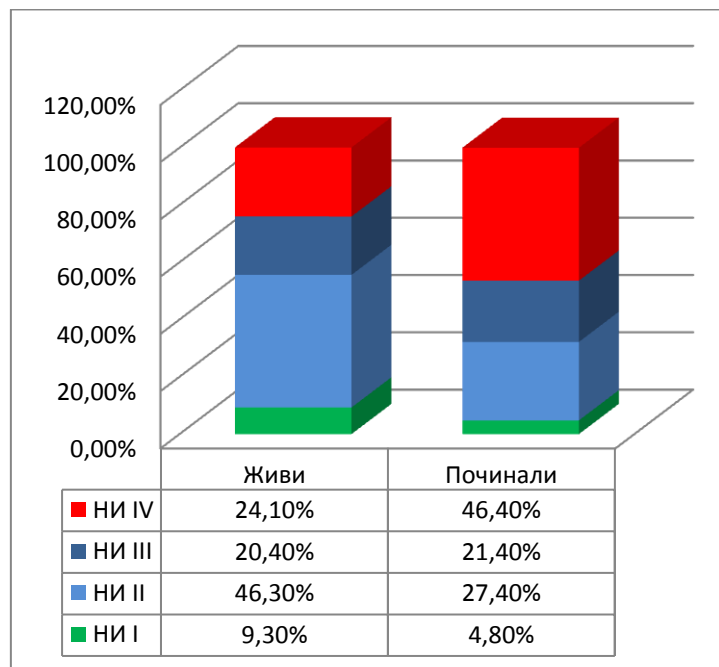
Диаграма 44. Разпределение на степента на НП на инвазивния фронт в групите на живите и починали



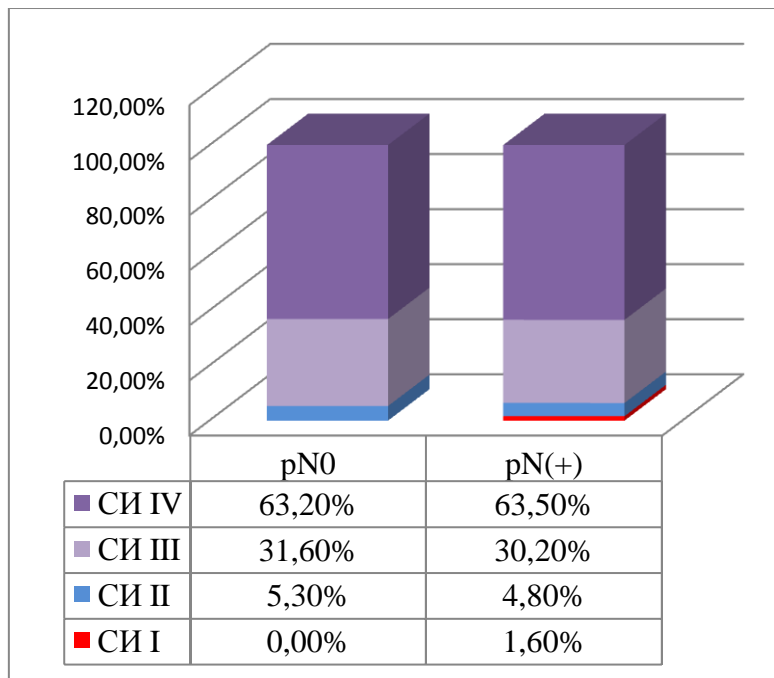
Диаграма 49. Разпределение на начина на инвазия в T1 и обединените T1+T2+T3 категории



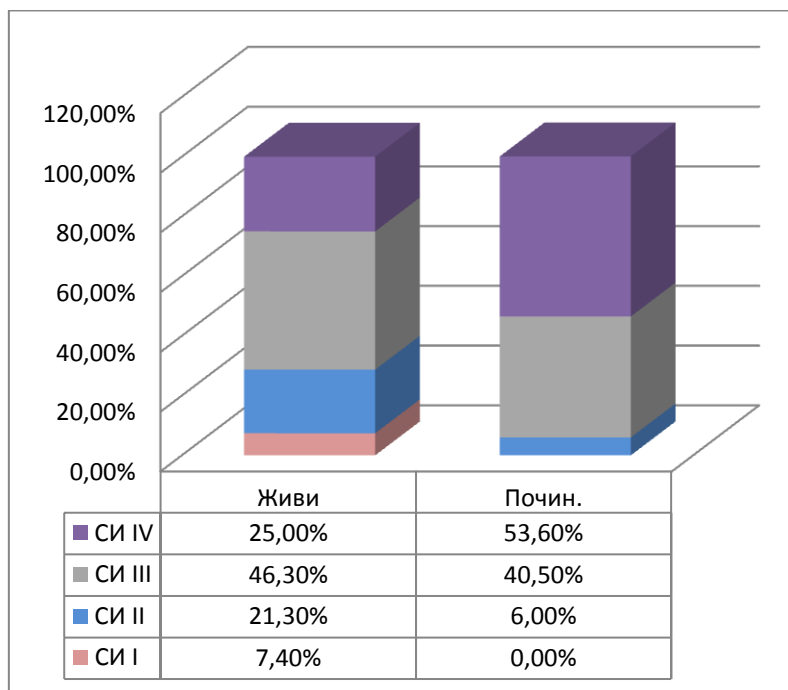
Диаграма 50. Разпределение на начина на инвазия в групите с метастази pN(+) и без метастази pN0



Диаграма 52. Разпределение на начина на инвазия в групите на живи и починали

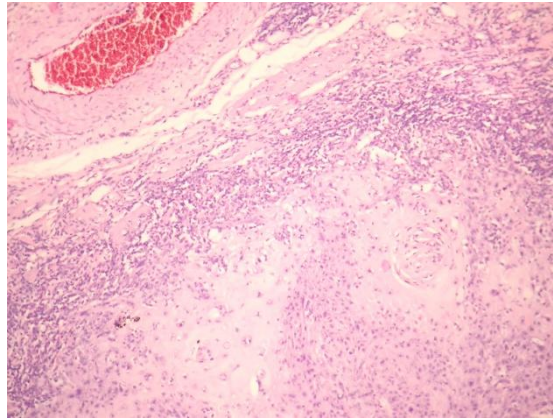


Диаграма 62. Разпределение на степента на инвазия в групите с метастази pN(+) и без метастази pN0

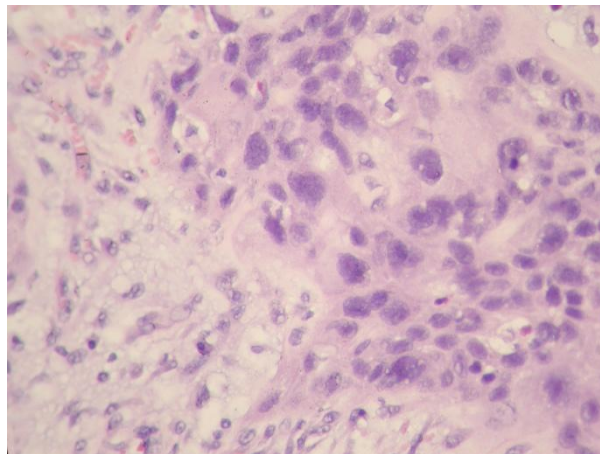


Диаграма 63. Разпределение на степента на инвазия в групите на живи и починали

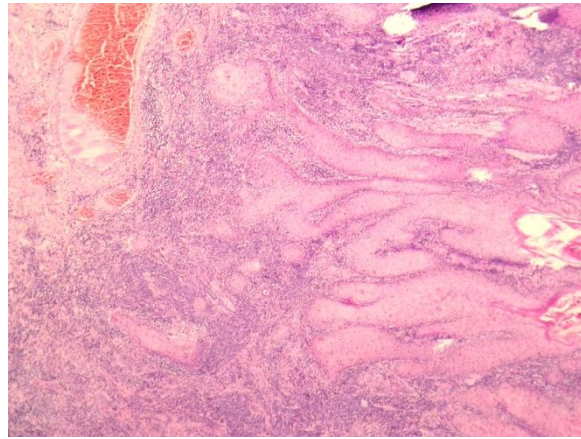
Микрофотографии на наблюдаваните морфологични параметри  
върху инвазивния фронт



Фиг. 1(10 x 2,5) Висока кератинизация > 50%  
от клетките на инвазивния фронт са кератинизирани (степен 1);  
Слабо представен нуклеарен полиморфизъм (степен 1);  
Начинът на инвазия е избутващ (степен 1);  
Лимфо-плазмоцитната инфилтрация е подчертана (степен 1)

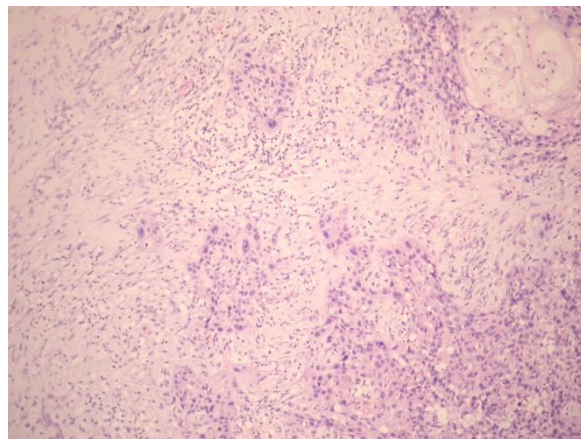


Фиг. 2 (40 x 2,5) Изключителен нуклеарен полиморфизъм  
(степен 4)



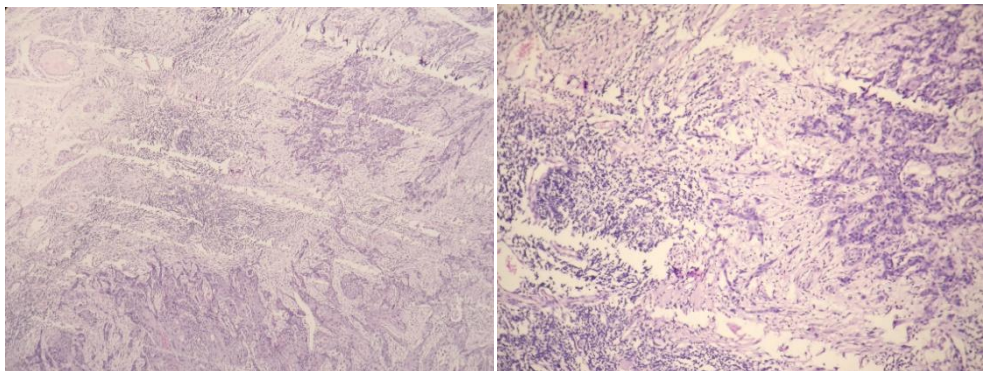
Фиг 3 (10 x 2,5) Начин на инвазия е под формата на пътни групи (степен 2)

Вижда се подчертана лимфо-плазмоцитна инфилтрация (степен 1)

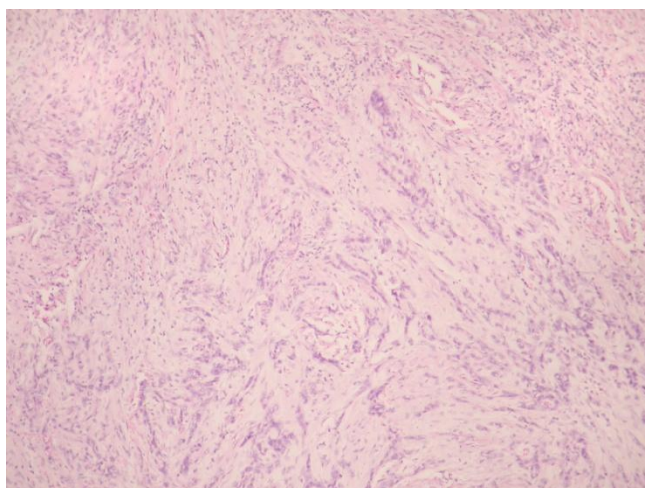


Фиг. 4 (10 x 2,5) Начин на инвазия под формата на малки групи (степен 3)

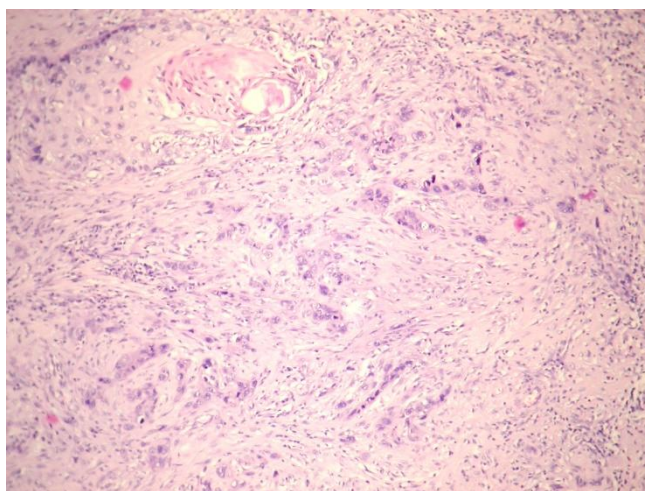
Некохезивен модел на инвазия (степен 3). Нуклеарният полиморфизъм е високо представен



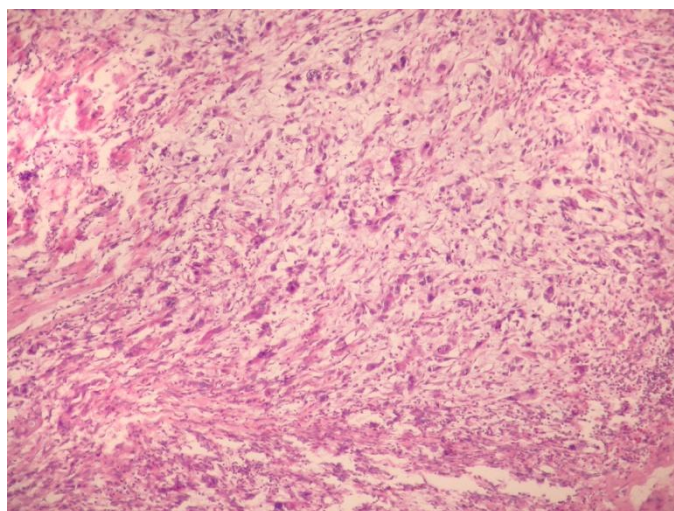
Фиг. 5 (10 x 2,5) Начин на инвазия под формата на малки групи (степен 3)



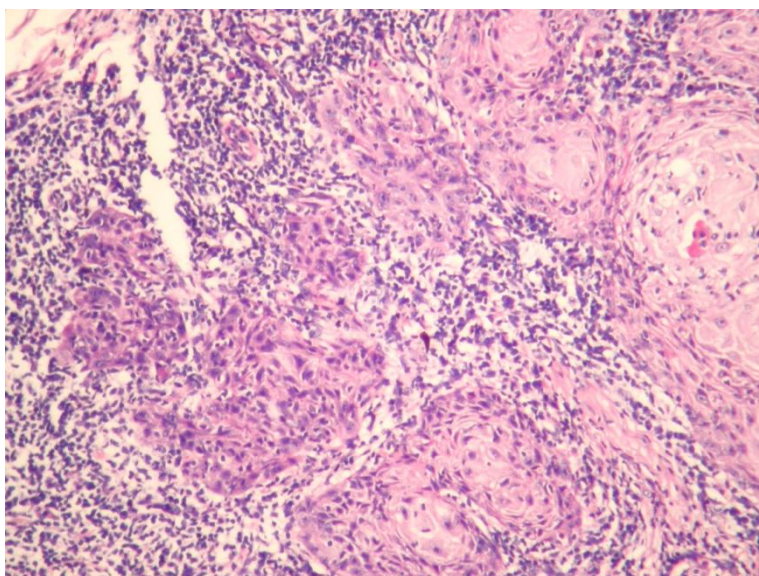
Фиг. 6 (10 x 2,5) Инфилтративен начин на инвазия (степен 4)



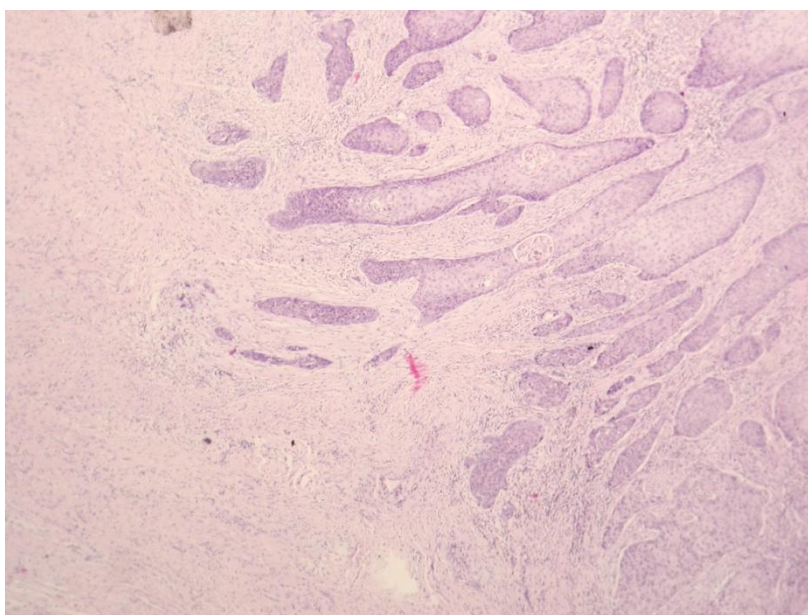
Фиг. 7 (10 x 2,5) Инфилтративен начин на инвазия (степен 4)



Фиг. 8 (10 x 2,5) Инфилтративен начин на инвазия (степен 4)



Фиг. 9 (10 x 2,5) Лимфо-плазмоцитна инфилтрация (степен 1, силно представена)



Фиг. 10 (10 x 2,5) Лимфо-плазмоцитна инфилтрация (степен 2, умерено представена)