

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

**Д-р Стоян Филипов СТОЯНОВ**

---

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

## **А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

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

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

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:**

**Проф. д-р Жени Стайкова, дмн**

**Рецензенти:**

**Проф. д-р Красимир ВИЗЕВ, дмн**

**Проф. д-р Елена ШИПКОВЕНСКА, дм**

**С о ф и я, 2 0 2 3 г.**

Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита от катедрен съвет на катедра „Превантивна медицина“ при Факултет по Обществено Здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“ на Медицински Университет - София.

Дисертационният труд е представен на 126 страници и съдържа 24 таблици и 12 фигури. Книгописът съдържа 125 заглавия, от които 39 на кирилица и 86 на латиница.

Научното жури от 5 хабилитирани лица в съответната научна област по темата на дисертацията е в състав:

1. Проф. д-р Красимир ВИЗЕВ, дмн - вътрешен член за МУ - София, Катедра „Превантивна медицина“ при Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“ при МУ - София;
2. Проф. д-р Георги ХРИСТОВ, дм - вътрешен член за МУ - София, Катедра „Превантивна медицина“ при Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“ при МУ - София;
3. Проф. д-р Елена ШИПКОВЕНСКА, дм - външен член за МУ - София, пенсиониран преподавател повече от пет години от академичния състав на Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“ при МУ - София;
4. Проф. Диана ИВАНОВА, дм - външен член за МУ София, заместник декан на Медицински факултет при СУ „Св. Кл. Охридски“;
5. Проф. д-р Мария СЕМЕРДЖИЕВА-ФИЛИПОВА, дм - външен член за МУ - София, декан на Факултет по обществено здраве при МУ - Пловдив.

**Резервни членове:**

1. Доц. Рачо Ст. РИБАРОВ, дм - вътрешен член за МУ - София, Катедра „Превантивна медицина“ при Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“ при МУ - София;
2. Проф. д-р Кънчо ЧАМОВ, дм - външен член за МУ - София, пенсиониран преподавател повече от пет години от академичния състав на Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“ при МУ – София.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 06.06.2023 г. от 14:00 часа в Зала №7 на Факултет по обществено здраве „Проф. д-р Цекомир Воденичаров, дмн“, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“ ЕАД, ул. „Бяло море“, №8, гр. София.

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>Научна специалност: „Социална медицина и организация на здравеопазването и фармацията”</b> .....	1
СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ .....	4
ВЪВЕДЕНИЕ .....	5
I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ .....	7
1. Цел .....	7
2. Задачи за изпълнение на целта .....	7
3. Изследователска рамка .....	7
4. Източници на информация .....	9
5. Период и продължителност на проучването .....	9
6. Изследователски методи .....	9
II. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ .....	12
1. Анализ на динамиката на заболяемост от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином в Р. България по области за периода 2000-2013 г. ....	12
2. Клинични, диагностични и прогностични характеристики за преживяемост с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином .....	19
3. Спасителни мерки за увеличаване преживяемостта при рецидивиращ хипофарингеален плоскоклетъчен карцином след хирургична и химио–радиотерапия .....	23
4. Предложение за модел относно ранна и своевременна диагностика на хипофарингеален плоскоклетъчен карцином и лечебни алгоритми .....	24
5. Скринингът за ранна диагностика на хипофарингеален плоскоклетъчен карцином - част от профилактиката .....	26
6. Модели на карта за скринингов преглед и ранна диагностика за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином .....	28
7. Рискове при провеждане на скрининг за рак на хипофаринкса .....	29
8. Проучване на рисковите фактори за рак на хипофаринкса .....	30
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	43
ИЗВОДИ .....	45
ПРЕПОРЪКИ .....	46
ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД .....	47
ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД .....	48
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	49

## СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

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

## **ВЪВЕДЕНИЕ**

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

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

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

В Р България ракът на хипофаринкса се открива най-често в напреднали клинични стадии – III-ти и IV-ти - и много рядко се диагностицира в ранен клиничен стадии - I-ви и II-ри, поради което лечебните резултати са незадоволителни. Причините за това са комплексни - областта на изследване е по-труднодостъпна; не се използват достатъчно диагностични методи; случва се квалификацията на лекарите да не е на необходимото ниво; сравнително рядката честота на заболяването предопределя в значителна степен липсата на опит и онкологично мислене у изследващите го лекари. Диагностиката се затруднява и от началните неясни и неопределени оплаквания от страна на пациентите. Така наречената „бедна“ симптоматика не се познава, не се търси и става причина да се пропускат възможностите за ранна и своевременна диагностика. Това са случаите, в които туморът е с размер от няколко милиметра до 1 сантиметър и не е дал шийни метастази.

Съвременните методи за диагностика и лечение на раковите заболявания като цяло чувствително повишават както качеството на онкологичните грижи за пациентите, така и качеството на живот и тяхната преживяемост. В световен мащаб, учените са разработили и продължават да разработват множество тестове, които могат да бъдат

използвани за скрининг на определен вид рак, но към настоящия момент няма разработен и предложен скрининг за рак на хипофаринкса.

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

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

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

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

# **I. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ**

## **1. Цел**

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

## **2. Задачи за изпълнение на целта**

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

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

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

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

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

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

## **3. Изследователска рамка**

### **3.1. Предмет на изследването**

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

### **3.2. Обект на изследването**

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

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

Скринингът за изследване на рисковите фактори е извършен с индивидуална анкетна карта за изследване и с конкретни параметри за наблюдение в Комплексен онкологичен център (КОЦ) - Пловдив ЕООД и Комплексен онкологичен център (КОЦ) - Бургас ЕООД.

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

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

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

Анкетата (Приложение 1) съдържа 9 въпроса, свързани със злоупотреба на тютюн и алкохол, генетична предразположеност, професионални вредности, поражения с вируса на Епщайн-Бар, човешки папилома вирус /HPV/, хронични заболявания на горните дихателни пътища и кулинарни предпочитания.

### **3.3. Работна хипотеза**

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

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

Проявата на специфики, по отношение различната степен на влияния на рисковите фактори, обект на управлението на риска, предполага идентифициране на

специфичен модел за превенция. Въвеждането и установяването на стандартна методология за изследване на рисковите фактори в практиката на редица страни, предоставя възможност за допълнително оползотворяване на генерираните индивидуални данни с помощта на съвременните технологии.

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

#### **4. Източници на информация**

Изследването е базирано на всички източници на информация и данни по отношение на онкологичните заболявания, в частност - хипофарингеален плоскоклетъчен карцином. Източниците включват: официални нормативни документи, специализирана професионална литература, официални статистически данни, както и целево събрани за нуждите на дисертационния труд първични данни - резултати от собствени проучвания.

#### **5. Период и продължителност на проучването**

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

#### **6. Изследователски методи**

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

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

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

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

➤ *Социологически/Анкетен метод* - провеждане на проучване на рискови фактори за ХПК чрез индивидуална анкетна карта за изследване и с конкретни параметри

за наблюдение (Приложение 1).

➤ **Статистически метод**

✓ **Дескриптивна статистика**

- Количествените променливи са представени чрез обобщаващите статистически характеристики - средна аритметична (Mean), медиана (Median) и стандартно отклонение (SD);
- За обобщаване на резултатите при категорийните променливи са използвани - абсолютни честоти (n) – броят на единиците в отделно взета група и относителни честоти (%) – броят на единиците в отделно взета група, отнесен към общия брой единици в извадката.

- ✓ Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) – използва се за проверка на формата на честотното разпределение. Най-често проверката е спрямо формата на нормалното разпределение.
- ✓ Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.
- ✓ Т-тест при две независими групи (Independent-Samples t-test) – при нормално разпределение на изследваната променлива в сравняваните групи.
- ✓ Непараметричен тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) при сравняване на две независими групи – използва се при рангови данни или когато формата на честотното разпределение е различна от формата на нормалното разпределение.
- ✓ Анализ на Каплан-Майер (Kaplan-Meier analysis) – за оценка на кумулативната преживяемост до настъпване на изследваното събитие.
- ✓ Бинарна логистична регресия (Binary Logistic Regression) – за количествена оценка на факторната зависимост на една бинарна променлива и различни факторни променливи (категорийни или количествени). Получената статистика – отношение на шансовете (Odds Ratio – OR) показва степента и посоката на въздействие на изследвания фактор върху бинарната зависима променлива.

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

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

## II. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

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

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

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

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

Изследването за динамиката на заболяемост обхваща голяма група болни при собствено проучване. При проведеното епидемиологично ретроспективно изследване, установяваме общо 957 случая на диагностицирани за първи път болни с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином в Р България и регистрирани по Области от Националния онкологичен регистър за периода 2000-2013 г. Изследването е изчерпателно.

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

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

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

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

Установяваме почти двойно нарастване на фактическата заболяемост в Р България по области от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином за изследвания период - от 0.72 случая на 100 000 население през 2000 г., на 1.20 случая на 100 000 население през 2013 г. (Табл. №1).

**Таблица №1.** Заболяемост от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином през периода 2000- 2013 г. в Р България

Година	Абсолютен брой новозаболели			Коефициент на 100 хил. души население за фактическа заболяемост			Коефициент на 100 хил. души население за стандартна заболяемост		
	мъже	жени	общо	мъже	жени	общо	мъже	жени	общо
2000	51	8	59	1.28	0.19	0.72	0.86	0.12	0.47
2001	56	6	62	1.45	0.15	0.72	1.06	0.08	0.55
2002	63	8	71	1.65	0.19	0.90	1.13	0.12	0.60
2003	64	3	67	1.68	0.07	0.85	1.08	0.06	0.53
2004	51	8	59	1.35	0.20	0.76	0.92	0.12	0.49
2005	64	10	74	1.70	0.25	0.96	1.11	0.17	0.61
2006	60	4	64	1.61	0.10	0.83	1.01	0.05	0.55
2007	56	10	66	1.51	0.25	0.86	0.95	0.14	0.52
2008	48	7	55	1.30	0.18	0.72	0.81	0.11	0.44
2009	68	7	75	1.85	0.18	0.99	1.19	0.11	0.61
2010	63	6	69	1.73	0.15	0.92	1.10	0.10	0.56
2011	58	8	66	1.62	0.21	0.90	1.05	0.12	0.57
2012	77	6	83	2.12	0.16	1.14	1.27	0.13	0.66
2013	79	8	87	2.24	0.21	1.20	1.28	0.11	0.66

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

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

**При жените** установяваме символичен темп на нарастване на заболяемостта от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином - от 0.19 случая на 100 000 население през 2000 г., на 0.21 случая на 100 000 население през 2013 г.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Най-често рак на хипофаринкса установяваме във възрастовите групи 50-54 г. и 55-59 години. В млада възраст, до 29 години, рак на хипофаринкса установяваме в единични случаи през 2000 г., 2001 г., 2003 г., 2005 г. и 2007 г. (Табл. №2).

**Таблица №2.** Честота на фактичката заболеваемост от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином по възрастови групи за периода 2000-2013 г. в Р България

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

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

- **На първо място** - плоскоклетъчен кератинизиращ без допълнителни уточнения (БДУ) в 61.04% от случаите;
- **На второ място** - плоскоклетъчен карцином БДУ в 27.27% от случаите;
- **На трето място** - плоскоклетъчен карцином, едроклетъчен, некератинизиращ в 9.09% от случаите;
- **На четвърто място** - аденокарцином БДУ в 2.60% от случаите.

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

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

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

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

Отчетохме епидемиологичните измерители за ефективността от лечението на рака на хипофаринкса като изследвахме фактическата и стандартизирана смъртност на тази локализация в Р България за периода 2000-2013 г. (Табл. №3).

**Таблица №3.** Фактическа и стандартизирана смъртност по пол (мъже и жени) от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином за периода 2000-2013 г. в Р България

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

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

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

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

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

**Изследвахме и кумулативното време на преживяемост като пряк епидемиологичен измерител на ефективността** от лечението и диспансерното проследяване на регистрираните 102 болни с рак на хипофаринкса в КОЦ - Пловдив за периода 2000-2013 г. (Табл. №4).

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

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

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

**Таблица №4.** Кумулативна преживяемост на диагностицираните и регистрирани болни с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином в КОЦ - Пловдив за периода 2000-2013 г.

Група	Коефициент на кумулативна преживяемост в процент						Медианна преживяемост	P
	3-м. %	6-м. %	9-м. %	1 г. %	Над 1 г. %	5 г. %		
Рак на хипофаринкса С 13.9	36.36	31.82	11.37	9.09	6.84	4.54	23.00	0.16
Рак на хипофаринкса С 13.2	35.89	20.52	15.38	20.52	7.69	0	25.0	0.16

Обща преживяемост	36.14	26.51	13.25	14.46	7.22	2.42	21.00	0.061
-------------------	-------	-------	-------	-------	------	------	-------	-------

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

- През периода 2000-2013 г. в Р България са диагностицирани общо 957 случая на новозаболели болни с рак на хипофаринкса или около 70 души годишно общо. Установяваме почти двойно увеличение на заболеваемостта, с коефициент от 0.72 случая на 100 000 население през 2000 г. и на 1.20 случая на 100 000 население през 2013 г. Коефициентът на стандартизираната заболеваемост от 0.47 случая на 100 000 население през 2000 г., нараства на 0.66 случая на 100 000 население през 2013 г.
- При мъжете, спрямо жените, ракът на хипофаринкса се среща 9 пъти по-често /9.4:1/. Коефициентът на фактичката заболеваемост при мъжете нараства от 1.28 случая на 100 000 мъже през 2000 г. на 2.24 случая на 100 000 мъже през 2013 г. Коефициентът на фактичката заболеваемост при жените незначително нараства от 0.19 случая на 100 000 жени през 2000 г. на 0.21 случая на 100 000 жени през 2013 г.
- Заболяването от рак на хипофаринкса се установява най-често във възрастовата група от 55–64 години. Установяваме много рядко случаи на заболяване от рак на хипофаринкса до 45-годишна възраст, а случаите до 24-годишна възраст са единични.
- Коефициентът на фактичката смъртност нараства от 0.59 случая на 100 000 население през 2000 г. на 0.70 случая на 100 000 население през 2013 г. Коефициентът на фактичката смъртност при мъжете нараства от 0.98 случая на 100 000 мъже през 2000 г. на 1.36 случая на 100 000 мъже през 2013 г. При жените коефициентът на фактичката смъртност намалява от 0.22 случая на 100 000 жени през 2000 г. на 0.08 случая на 100 000 жени през 2013 г. Коефициентът на стандартизираната смъртност намалява общо от 0.41 случая на 100 000 население

през 2000 г. на 0.37 случая на 100 000 население през 2013 г. Това се дължи на намалената стандартизирана смъртност при жените.

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

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

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

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

Установихме най-честите анатомични локализации на хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином (**Табл. №5**).

**Таблица №5.** Анатомични локализации на хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином

№ по ред	Локализация	Показатели	
		брой	%
1.	Пириформен синус	166	77.3
2.	Задна фарингеална стена	36	16.5
3.	Задна крикоидна област	13	6.2
<b>Общо</b>		215	100

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

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

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

Извършихме ретроспективен анализ и на проведеното лечение на хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином. На изследваната група **от 215 случая** оперативен вид на лечение е извършено, както следва (**Табл. №6**).

**Таблица №6.** Извършен оперативен вид лечение на изследвана група от 215 случая през периода 2010-2020 г.

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

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

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

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

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

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

### **2.1. Радиотерапия**

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

### **2.2. Индекс на преживяемостта**

С метода на Каплан-Майер, извършихме анализ на преживяемостта на изследваните от нас 215 болни с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином. Резултатите са, както следва (Табл. №7).

**Таблица №7.** Средна преживяемост според хирургическата интервенция при хипофарингеален плоскоклетъчен карцином

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

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

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

Установяваме 1-годишната преживяемост на случаите с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином с хирургическа интервенция да е 69%, а 3-годишната преживяемост да е 43% от случаите. Медианната преживяемост на болните с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином е 20 месеца.

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

### **2.3. Стадий на първичния тумор**

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

Средната преживяемост на пациентите с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином, без шийни и регионални метастази, установихме че е три пъти по-голяма от тази на пациентите с метастази, а в абсолютен план това е над 3-годишна преживяемост за болните (Табл. №8).

**Таблица №8.** Средна преживяемост според наличието на шийни и регионални метастази при хипофарингеален плоскоклетъчен карцином

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

Установяваме и основните причини за смърт при хипофарингеалните плоскоклетъчни карциноми (Табл. №9).

**Таблица №9.** Основни причини за смърт при хипофарингеален плоскоклетъчен карцином

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

- В нашето клиничко-епидемиологично проучване установяваме, че: шийните метастази са причина за смърт при 47 от пациентите (21.9% от случаите); локалните рецидиви са причина за смърт при 81 от пациентите (37.5% от случаите); далечните метастази са причина за смърт при 67 от пациентите (31.3 % от случаите).
- Анализът сочи, че туморният размер и стадият на заболяването от хипофарингеален плоскоклетъчен карцином влияят на прогнозата, относно преживяемостта при пациентите.
- Установяваме, че хипофарингеалният плоскоклетъчен карцином се открива с ранна изразена тенденция за рецидивирание и бързо метастазиране след оперативна интервенция на пациентите с този вид карцином.
- Установяваме, че правилното и внимателно подбраната хирургическа интервенция, задължително с шийна дисекция на лимфните възли, заедно с адювантна постоперативна химио-радиотерапия, е основната успешна стратегия за лечебен подход при пациентите с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином.
- Установяваме, че хипофарингеалните плоскоклетъчни карциноми на задната фарингеална стена имат тенденцията за по-голяма честота на метастазиране и рецидивирание, спрямо хипофарингеалните плоскоклетъчни карциноми на другите две локализации - пириформения синус и задната крикоидна област.

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

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

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

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

В проучването **обхванахме 49 пациента**, лекувани за рецидивиращи хипофарингеални плоскоклетъчни карциноми в КОЦ - Пловдив за периода 2010–2020 г. **Средното време за констатиране на рецидив от началото на лечението** за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином е 10.3 месеца (в интервал от 2.1 месеца до 61.1 месеца). Общият обем на рецидивно-спасителните дейности бе в 45% сред наблюдаваната група (**Табл. №10**).

**Таблица №10.** Рецидивиращ плоскоклетъчен карцином, след приложено първоначално хирургическа и химио- радиотерапия при 49 пациента, лекувани за рецидивиращи хипофарингеални плоскоклетъчни карциноми

№ по ред	Ефективност и резултати от спасителните действия при рецидиви, след проведено първоначално хирургическа и химио- радиотерапия	Показатели	
		Брой месеци	%
1.	Средно време за откриване на рецидиви от началото на лечението	10.3 месеца	-
2.	По вид рецидиви на случаите с рецидивиращи хипофарингеални плоскоклетъчни карциноми: <ul style="list-style-type: none"><li>• Локални рецидиви</li><li>• Локорегионални рецидиви</li><li>• Регионални рецидиви</li><li>• Далечни рецидиви</li></ul>	42 случая 49 случая 11 случая 9 случая	85 100 23 19

Установихме значителна кумулативна преживяемост без активност на тумора сред групата с проведена допълнително оперативна и химио-радиотерапия и липса на 3-годишна преживяемост при случаите с проведена допълнително само химио-радиотерапия (Табл. №11).

**Таблица №11.** Кумулативна преживяемост при болните с рецидивиращ ХПК и с проведена допълнително оперативна и химио-радиотерапия, и на случаите с проведена допълнително само химио-радиотерапия

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

- Установяваме, че спасителните мерки при рецидивиращи хипофарингеални плоскоклетъчни карциноми, след приложено първоначално хирургична и химио-радиотерапия, водят до увеличаване на 1-годишната и 3-годишната преживяемост, след проведена допълнително хирургична и химио-радиотерапия, съответно 96% от случаите за 1-годишна преживяемост и 79% от случаите за 3-годишна преживяемост.
- Не намерихме 3-годишна преживяемост при пациентите с рецидивиращ хипофарингеален плоскоклетъчен карцином и проведена допълнително само химио-радиотерапия, след първоначалното им лечение.

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

##### **➤ Диагностични алгоритми**

1. Анамнеза;
2. Изследване на глава и шия чрез палпация;
3. Изследване на устната кухина и фаринкс, чрез уреди с огледални образи;

4. Извършване на хипофарингоскопия с флексибилен фиброоптичен ларингоскоп;

5. Образни методи:

- Компютърна томография /КТ/;
- Ядрено – магнитен резонанс /ЯМР/;
- Позитронно-емисионна томография /PET–SCAN/;
- Изотопна диагностика;
- Биопсия на туморната формация и хистологично изследване.

➤ **Лечебни алгоритми**

I. Основна лечебна стратегия при хипофарингеален плоскоклетъчен карцином:

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

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

- Дефинитивна радиотерапия при I-ви и II-ри клиничен стадий на хипофарингеален плоскоклетъчен карцином и постигане на увеличена преживяемост;
- В III-ти клиничен стадий на хипофарингеален плоскоклетъчен карцином: хирургично лечение и постоперативна радиотерапия и постигане на увеличена преживяемост.

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

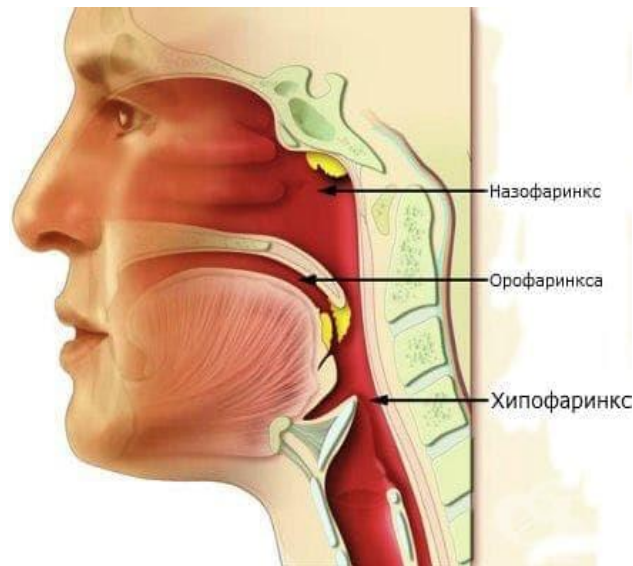
IV. В синхрон със спецификата на хирургичното лечение, активното прилагане на интензитет-модулирана радиотерапия се явява ключ към подобряване на резултатите от цялостното лечение на хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином и постигане увеличаване на преживяемостта.

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

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

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

*Все още в национален мащаб* ракът на хипофаринкса се открива в напреднал клиничен стадий (III-ти и IV-ти) и много рядко се открива в ранен клиничен стадий (I-ви и II-ри). Ракът на хипофаринкса много бързо метастазира след хирургическа интервенция и има лоша прогноза и ниска преживяемост (Фиг. №1).



**Фигура №1.** Фаринкс – анатомично-топографска характеристика

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **➤ Симптоми**

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

### **6.2. Модел за ранна диагностика за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином**

1. Анамнеза за заболяването с локален УНГ статус с биопсия.

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

### **7. Рискове при провеждане на скрининг за рак на хипофаринкса**

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

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

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

#### **• Фалшиво положителните резултати**

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

#### **• Свърхдиагностика**

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

#### **• Фалшиво неверни резултати**

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

## 8. Проучване на рисковите фактори за рак на хипофаринкса

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

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

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

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

о Резултатите са представени на Таблица №12.

т

**Таблица №12.** Разпределение на изследваните лица, в зависимост от пола, в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста.

н

а

с

М

о

д

е

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

л

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

а

Изследваните лица - контроли и пациенти - са разпределени в 6 възрастови групи.

Разпределението по възрастови групи е представено на Таблица №13.

с

к

р

и

н

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

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

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

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

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

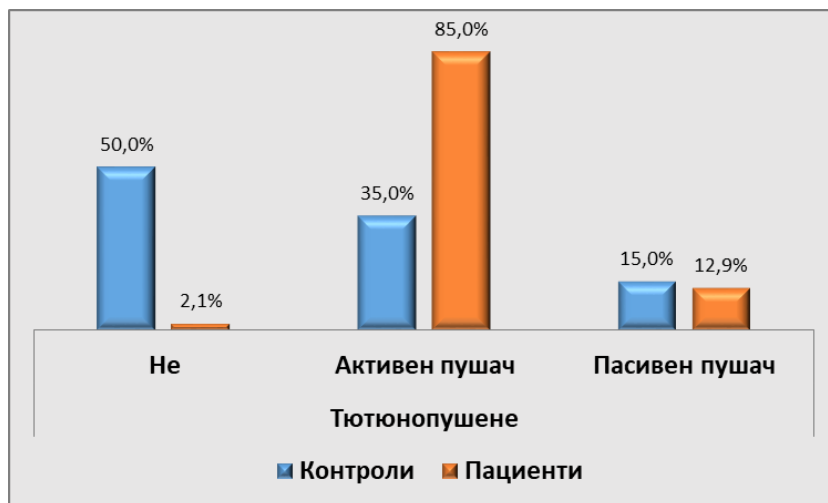
- *Продължително тютюнопушене*

Анализът от изследване на връзката между заболяването и тютюнопушенето показва, че е налице статистически значима връзка ( $p < 0.001$ ). Резултатите са представени на Таблица №14.

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

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

В групата на контролите 50% от изследваните са непущачи, а при пациентите този процент е 2.1% (Фиг. №2). Над 80% от пациентите са активни пушачи, докато в групата на контролите този дял е значитимо по-нисък - 35.0%.



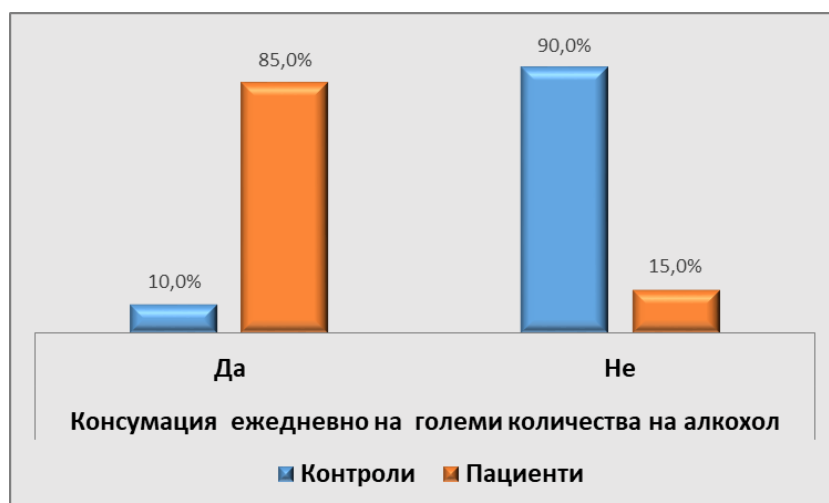
**Фигура №2.** Относителен дял на изследваните лица, в зависимост от тютюнопушенето, в двете групи - пациенти и контроли

- *Консумация ежедневно на големи количества алкохол*

Ежедневната консумация на големи количества алкохол се наблюдава много често при пациентите (85.0%), в сравнение с контролите (10.0%). Тази разлика е статистически значима ( $p < 0.001$ ). Резултатите от анализа са представени на Таблица №15 и Фигура №3.

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

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



**Фигура №3.** Относителен дял на изследваните лица, в зависимост от употребата на алкохол, в двете групи - пациенти и контроли

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

Установява се статистически значима връзка между изследваното заболяване и наличието на злокачествено заболяване с тази локализация във фамилната анамнеза ( $p < 0.001$ ) (Табл. №16).

**Таблица №16.** Разпределение на изследваните лица, в зависимост от фамилната обремененост, в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста

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

При пациентите с наличие на фамилна обремененост са 70.0% от изследваните, а при контролите този процент е много по-нисък (12.1%) (Фиг. №4).



**Фигура №4.** Относителен дял на изследваните лица, в зависимост от фамилната обремененост, в двете групи - пациенти и контроли

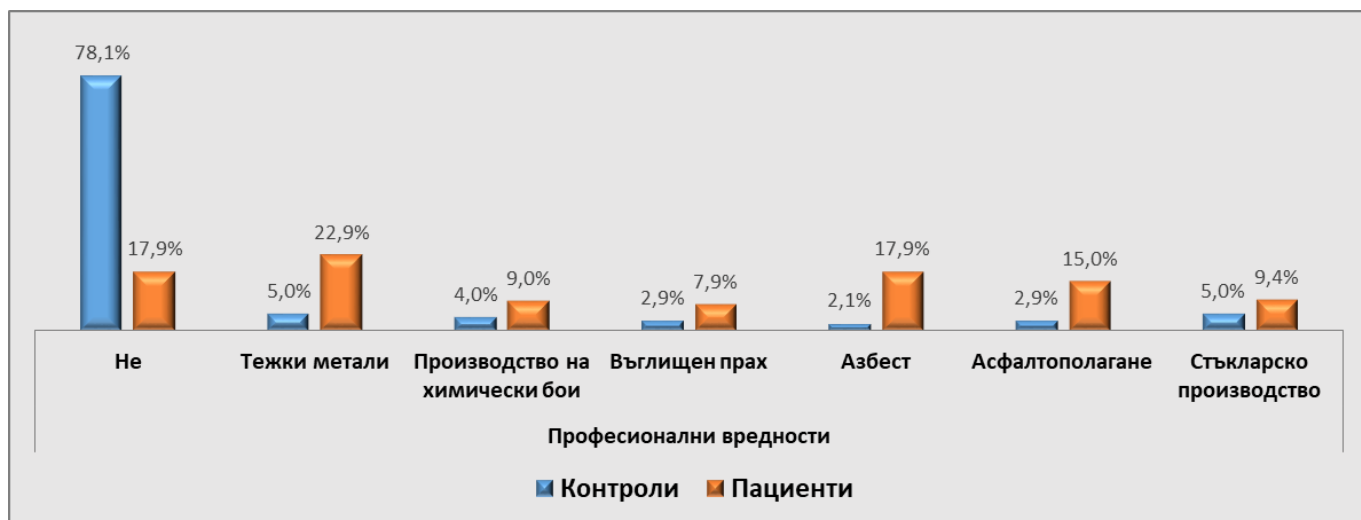
- *Професионални вредности*

Изследвана е връзката между заболяването и наличието на професионални вредности. Резултатите показват, че е налице статистически значима връзка ( $p < 0.001$ ) (Табл. №17).

**Таблица №17.** Разпределение на изследваните лица, в зависимост от професионалните вредности, в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста

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

В групата на пациентите наличие на тежки метали се отчита при 22.9%, а при контролите този дял е значимо по-нисък – 5.0%. Значими разлики в относителните дялове между пациенти и контроли се наблюдават и при останалите професионални вредности. Резултатите са представени на Фигура № 5.



**Фигура №5.** Относителен дял на изследваните лица, в зависимост от професионалните вредности, в двете групи - пациенти и контроли

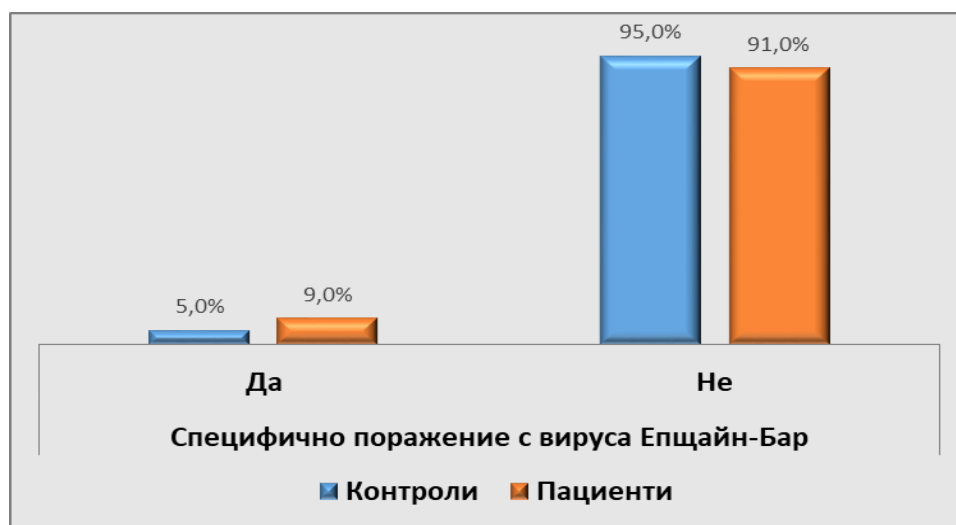
- Специфично поражение с вируса Епщайн-Бар

Статистически значима връзка е установена и със специфичното поражение с вируса Епщайн-Бар ( $p=0.016$ ). Резултатите са представени на Таблица № 18.

**Таблица №18.** Разпределение на изследваните лица, в зависимост от специфичното поражение с вируса Епщайн-Бар, в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста

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

При 9.0% от пациентите е налице специфично поражение с вируса Епщайн-Бар, а при контролите този дял е по-нисък – 5.0% (Фигура № 6).



**Фигура №6.** Относителен дял на изследваните лица, в зависимост от специфичното поражение с вируса Епщайн-Бар, в двете групи - пациенти и контроли

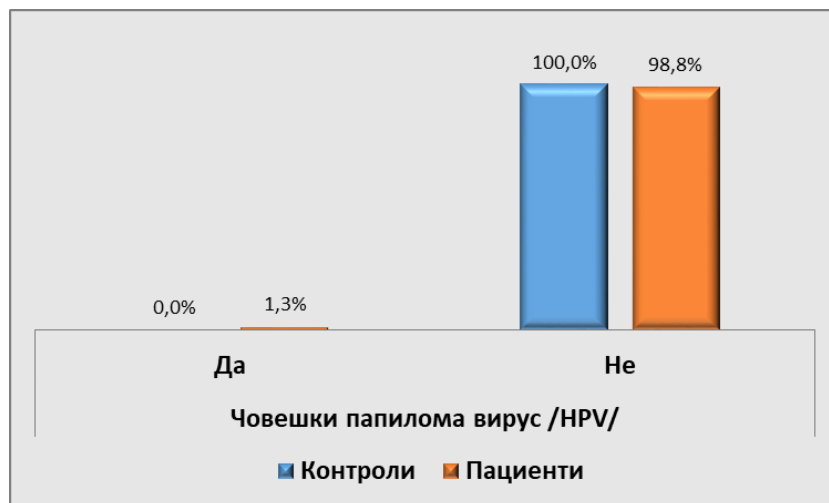
- *Човешки папилома вирус /HPV/.*

Изследвана е връзката между заболяването и наличието на човешки папилома вирус. Резултатите показват, че тази връзка е статистически значима ( $p=0.031$ ) (Табл. №19).

**Таблица №19.** Разпределение на изследваните лица, в зависимост от наличието на Човешки папилома вирус, в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста

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

В контролната група няма лица с наличие на Човешки папилома вирус, а при пациентите този дял е 1,3% (Фиг. № 7).



**Фигура №7.** Относителен дял на изследваните лица, в зависимост от наличие на Човешки папилома вирус

- *Хронични възпалителни заболявания на горните дихателни пътища*

Анализът показва, че е налице статистически значима връзка между изследваното заболяване (Хипофарингеален плоскоклетъчен карцином) и наличието на хронични възпалителни заболявания на горните дихателни пътища ( $p < 0.001$ ) (Таблица №20).

**Таблица №20.** Разпределение на изследваните лица, в зависимост от наличието на хронични възпалителни заболявания на горните дихателни пътища, в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста

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

При всички пациенти е установено някакво хронично възпалително заболяване на горните дихателни пътища, а при контролите около 1/3 от изследваните са без подобно

заболяване (Фиг. №8). Най-често срещаното заболяване е болки в гърлото, като 27.1% от пациентите са с това заболяване, а при контролите този дял е 20.0%. На второ място е фарингита, 24.0% от пациентите имат фарингит, а при контролите – 15.0%. На следващо място е афтозен стоматит – 19.0% при пациентите и 11.0% при контролите.



**Фигура №8.** Относителен дял на изследваните лица, в зависимост от наличието на хронични възпалителни заболявания на горните дихателни пътища, в двете групи - пациенти и контроли

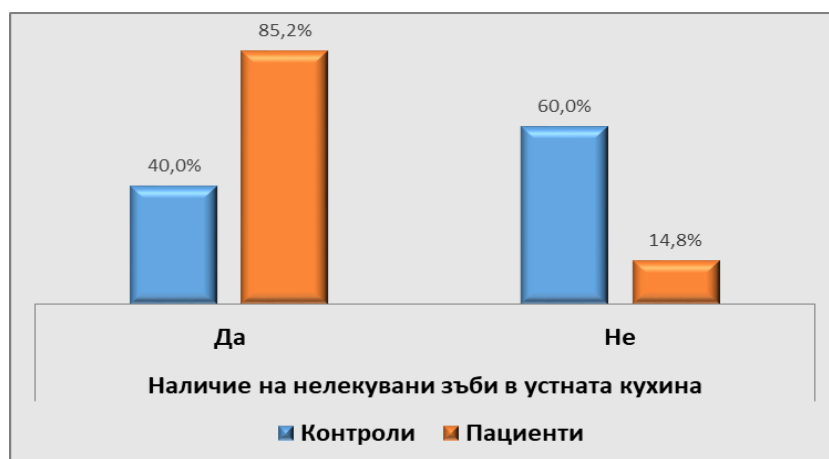
- *Наличие на нелекувани зъби в устната кухина*

На Таблица №21 са представени резултатите от анализа на връзката между наличието на нелекувани зъби и изследваното заболяване. Резултатите показват, че връзката е статистически значима ( $p < 0.001$ ).

**Таблица №21.** Разпределение на изследваните лица в зависимост от наличието на нелекувани зъби в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста

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

При 85.2% от пациентите са установени нелекувани зъби в устната кухина, а при контролите този дял е значимо по-нисък – 40.0% (Фиг. №9).



**Фигура №9.** Относителен дял на изследваните лица, в зависимост от наличието на нелекувани зъби, в двете групи - пациенти и контроли

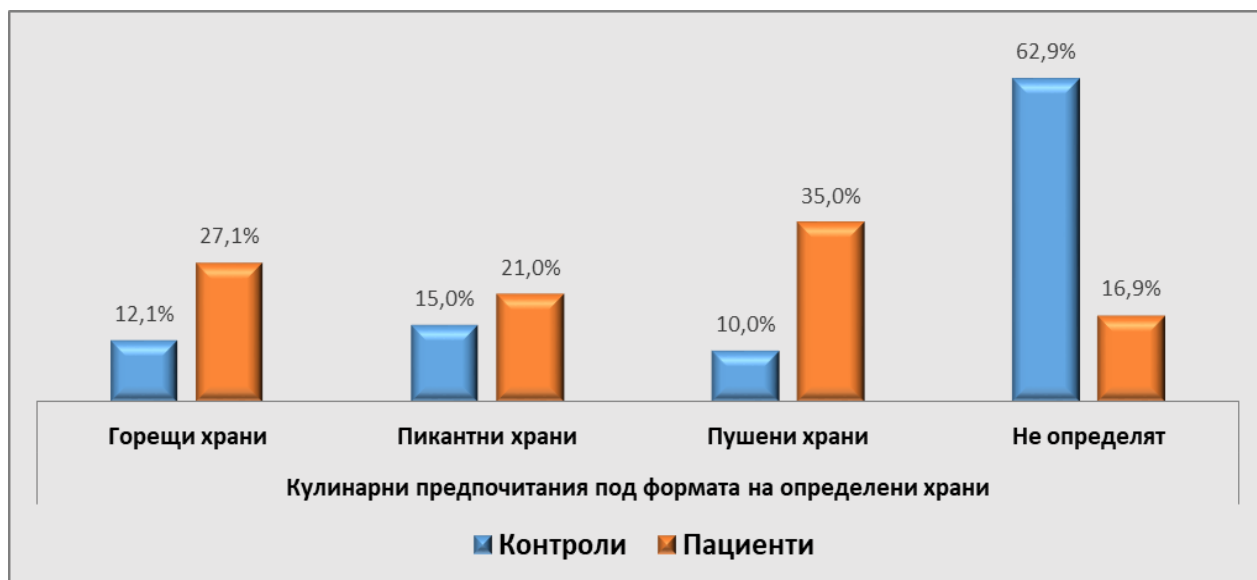
- *Кулинарни предпочитания под формата на определени храни*

Статистически значима връзка на хипофарингеалния плоскоклетъчен карцином се установява и с консумацията на определени храни (горещи, пикантни, пушени храни) ( $p < 0.001$ ). Резултатите са представени на Таблица № 22 и Фигура № 10.

**Таблица №22.** Разпределение на изследваните лица, в зависимост от кулинарните предпочитания, под формата на определени храни, в двете групи - пациенти и контроли и резултати от хи-квадрат теста

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

С най-висок относителен дял при пациентите са консумиращите пушени храни – 35.0%, при контролите този дял е значимо по-нисък – 10.0%. На второ място са горещите храни, при пациентите – 27.1%, при контролите – 12.1% (Фиг. №10).



**Фигура № 10.** Относителен дял на изследваните лица, в зависимост от кулинарните предпочитания, под формата на определени храни, в двете групи - пациенти и контроли

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

Анализът е извършен с еднофакторна бинарна логистична регресия.

Резултатите показват, че тютюнопушенето е рисковия фактор с най-голяма тежест, в сравнение с останалите изследвани и установени рискови фактори (Табл. №23).

**Таблица №23.** Резултати от бинарната логистична регресия

Фактор	OR	95% CI	p
Тютюнопушене			
Активен пушач	58.286	30.198 - 112.500	<0,001
Пасивен пушач	20.667	10.080 - 42.372	<0,001
Консумация ежедневно на големи количества алкохол	51.000	34.548 - 75.287	<0,001
Генетично предразположение. Наличие на злокачествено заболяване с тази локализация във фамилната анамнеза.	16.977	12.122 - 23.776	<0,001
Професионални вредности			
Тежки метали	19.985	12.123 - 32.947	<0,001
Производство на химически бои	9.868	5.478 - 17.777	<0,001
Въглищен прах	11.836	6.141 - 22.809	<0,001

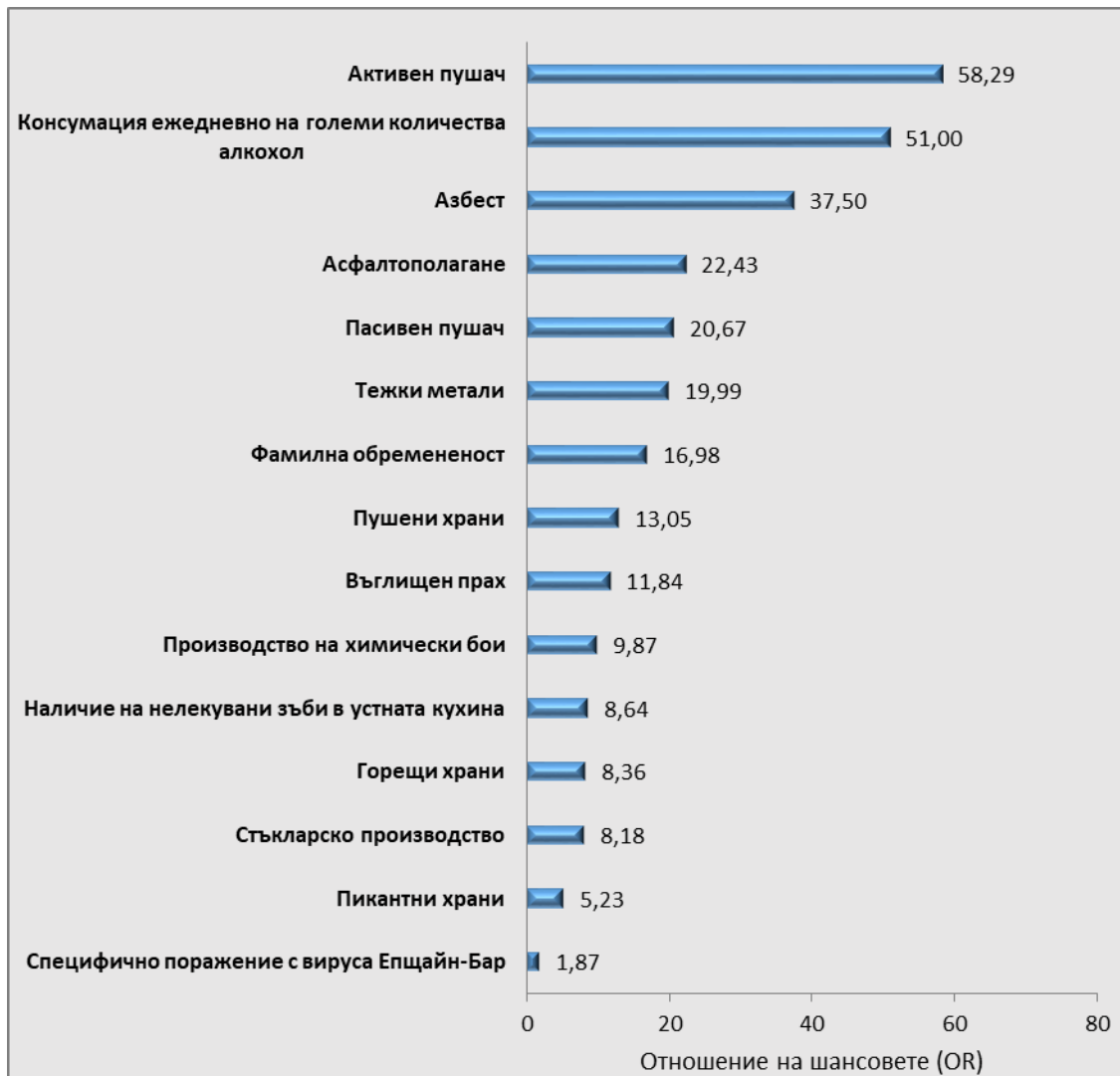
Азбест	37.500	18.706	75.177	<0,001
Асфалтополагане	22.425	12.081	41.628	<0,001
Стъklarско производство	8.176	4.726	14.143	<0,001
Специфично поражение с вируса Епщайн-Бар	1.870	1.116	3.133	0,018
Наличие на нелекувани зъби в устната кухина	8.641	6.330	11.795	<0,001
Кулинарни предпочитания под формата на определени храни				
Горещи храни	8.357	5.630	12.403	<0,001
Пикантни храни	5.230	3.544	7.719	<0,001
Пушени храни	13.049	8.714	19.541	<0,001

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

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

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

На Фигура №11 са представени всички изследвани и установени рискови фактори, подредени по сила на влияние.



**Фигура №11.** Ранжиране на рисковите фактори по сила на влияние върху заболяването хипофарингеален плоскоклетъчен карцином

- Потвърждава се основната работна хипотеза, че установените в международната практика рискови фактори влияят върху разпространението на рак на хипофаринкса, но в различна степен.
- Идентифицирани са статистически значимите фактори, които имат водеща роля за определени пациенти с хипофарингеален плоскоклетъчен карцином.
- От извършения анализ става ясно, че при мъжете хипофарингеалният плоскоклетъчен карцином се среща в пъти по-често, отколкото при жените.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

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

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

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

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

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

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

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

ползи и рискове от тестовете и процедурите, т.е. да получават съответното информирано съгласие.

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

## **ИЗВОДИ**

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

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

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

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

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

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

## **ПРЕПОРЪКИ**

### **Към Министерството на здравеопазването**

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

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

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

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

## **ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

### **Приноси с оригинален характер**

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

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

### **Приноси с теоретико-методологичен характер**

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

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

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

### **Приноси с практико-приложен характер**

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

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

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

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

## ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. **Стоянов, Ст.,** Ананощев, Н., 2020, Епидемиология, диагностика и лечение на злокачествените тумори на хипофаринкса. /Epidemiology, diagnostic and treatment processes over malignant tumours of the hypopharynx/, Bulgarian Medicine, vol. 10, №2.

2. **Стоянов, Ст.,** Ананощев, Н., 2020, Диагностични проучвания при болни с хипофарингеален карцином. /Patients with hypopharyngeal carcinoma – Diagnostic evaluations/. Bulgarian Medicine, vol.10, №2.

3. **Стоянов, Ст.,** Ананощев, Н., Стайкова, Ж., 2021, Прогностични фактори, влияещи на резултатите от комплексно лечение за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином. /Prognostic factors, influencing the total treatment of the hypopharyngeal squamous cell carcinoma/. Bulgarian Medicine, vol. 11, №1.

4. **Стоянов, Ст.,** Стайкова, Ж., Ананощев, Н., 2021 Скрининг за ранна диагностика на хипофарингеален плоскоклетъчен карцином. /Screening for an early diagnosis of hypopharyngeal squamous cell carcinoma/. Bulgarian Medicine, vol. 11, №2, 2021.

5. **Stoyanov St. ,** Staykova J., Ananoshtev N. , Vizev St.  
Helpful Deeds in Recurrent Hypopharyngeal Squamous Cell Carcinoma with Performed Surgical Treatment and Chemoradiotherapy  
Annals of Clinical Case Reports (ISSN: 2474-1655), 2023, Volume 8, Issue 1, 2376

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1.

Модел за скрининг на хората с повишен риск за хипофарингеален плоскоклетъчен карцином – с индивидуална карта за изследване и с конкретни параметри за наблюдение

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