

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

Ръководител: проф. д-р Павел Станимиров, дм

Д-р Константин Тодоров Стаматов

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

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР”

Докторска програма
Дентална, орална и лицево-челюстна хирургия

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

Искрени благодарности изразявам към моя научен ръководител и учител, проф. Павел Станимиров, за постоянната подкрепа, насоките и личния пример, който ми дава всеки ден.

Сърдечно благодаря на д-р Александрина Влахова за всеотдайността, усилията и безрезервната подкрепа, без които този труд нямаше да бъде възможен.

Благодаря на колегите си от Клиниката по лицево-челюстна хирургия на УМБАЛ „Александровска“ за грижите и всеотдайността към пациентите, както и за професионалната среда, в която имам привилегиите и удоволствието да работя.

От все сърце благодаря на своето семейство за обичта и подкрепата по този нелек професионален път.

Съдържание

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	5
I. ВЪВЕДЕНИЕ	7
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	9
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	11
III.1. Материали:	11
III.2. Методики	16
IV. РЕЗУЛТАТИ	31
IV.1 Резултати по първа задача	31
IV.2 Резултати по втора задача.....	57
IV.3 Резултати по трета задача	61
IV.4. Резултати по четвърта задача:	104
V. ОБСЪЖДАНЕ	144
V.1 Обсъждане на резултатите по първа задача	144
V.2 Обсъждане на резултатите по втора задача.....	156
V.3 Обсъждане на резултатите по трета задача.....	158
V.4 Обсъждане на резултатите по четвърта задача.....	167
VI. Заключение.....	180
VII. Изводи	182
VIII. Приноси	184
10. VI. ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	185

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

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

ПККЕ	Плоскоклетъчен карцином на езика
ПККУК	Плоскоклетъчен карцином на устната кухина
ПНИ	Периневрална инвазия
ПФ	Прогностичен фактор
РКЕ	Ранен карцином на езика
РЛ	Резекционни линии
РР	Регионален рецидив
СД	Степен на диференциация
СШЛД	Селективна шийна лимфна дисекция
ТД	Туморна дебелина
ХТ	Химиотерапия
ШЛВ	Шийни лимфни възли
ШЛД	Шийна лимфна дисекция

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Плоскоклетъчният карцином на езика (ПККЕ) е най-честият злокачествен тумор в устната кухина (Razmpa et al., 2011). Той засяга по-често възрастното население и по-рядко засяга пациентите под 40 години (Johnson et al., 2001; Neville et al., 2016; Sessions et al., 2002; Sasaki et al., 2005). Терминът ранен карцином на езика (РКЕ) се отнася до туморите в Т1 и Т2 клиничен стадии.

За ранния карцином на езика е докладвана 5-годишна ОП от 71% до 89% Ganly et al., 2013; Shin et al., 2013; Yuen et al., 1997; Kligerman et al., 1994) и 5-годишна СП между 80% и 86% (Ganly et al., 2013; Shin et al., 2013). Въпреки по-добрата прогноза спрямо авансиралите случаи на ПКК на езика и устната кухина, в групата на ранните тумори на езика, в клиничната практика се наблюдават случаи с агресивен ход на заболяването и по-висока смъртност (Galli et al., 2021; Almangush et al., 2018). При този тумор между 35% и 13% от случаите попадат в група с висок риск за локален и регионален рецидив и повишен риск за смърт (Li et al., 2013; Yu et al., 2019; Galli et al., 2021).

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

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

Лечението на ранните тумори на езика е приоритетно хирургично и цели цялостно отстраняване на тумора в 3Д клинично чисти граници. Основен проблем при хирургичното лечение на ранните карциноми на езика е поведението към cN0 шийния лимфен басейн. Възможни походи са наблюдение, сентинелна биопсия и ЕСШЛД (Velly et al., 1998; Weiss et al., 1994; неизв.282; Kouffman et al., 2019).

Друг проблем в практиката е ползата от приложение на следоперативна, адювантна ЛТ или ЛХТ, при РКЕ. Това решение се базира на наличието на негативни хистологични прогностични фактори (Nason et al., 2009; Raut et al., 2021), но данните в литературата, по отношение на ползата от адювантна ЛТ при ранните карциноми в устната кухина и езика са малко и с ниска доказателствена стойност (Ivaldi et al., 2019; Katz et al., 2017).

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

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел:

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

- 1. Да изследваме случаите на ранен рак на езика – като оценим клинични, демографски и хистологични характеристики:**
 - Възраст, пол, локализация на първичния тумор
 - Клиничното представяне на ранния карцином на езика - макроскопски вид и размер на лезията
 - Хистологични характеристики – хистологичен субтип, степен на диференциация, периневрална инвазия, лимфоваскуларна инвазия, дълбочина на инвазия, модел на инвазия, степен на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат, статус на резекционните линии и минимално отстояние от резекционните линии
 - Рискови фактори – тютюнопушене, алкохол, HPV, наркотични вещества, локални дразнещи фактори

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

- 3. Да изследваме случаите на рецидив:**
 - Локален рецидив, регионални и далечни метастази, както и разликата във времето до метастазиране при T1 и T2 плоскоклетъчен карцином на езика
 - Общата и специфичната преживяемост
 - Да изследваме причината за смърт

- 4. Да изследваме прогностичното значение на променливите:**
 - Време от диагноза до операция, време до излизане на хистологичен резултат от биопсия и време от биопсия до операция
 - Вида на лечение
 - Прогностично значение на хистологичния вид, степен на диференциация, размер, дълбочина на инвазия, периневрална и лимфо-васкуларна инвазия, модел на инвазия, статус на резекционните линии и лимфоцитарна реакция при ранен карцином на езика

- Прогностичното значение на броя на метастазите и наличието на екстранодалната инвазия при РКЕ
- Прогностично значение на общия брой екстирпирани ЛВ при ШЛД при ранен карцином на езика
- Да оценим прогностичната стойност на TNM 8 и TNM 7 при ранен карцином на езика
- Да оценим прогностичната стойност на предложената от Brandwein-Gansler et al. (Brandwein-Gensler et al., 2005) система за оценка на риска

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

III.1. Материали:

Обект на научната разработка са 72 случая на ранен плоскоклетъчен карцином на оралния език, диагностицирани и/или лекувани в клиниката по лицево-челюстна хирургия на УМБАЛ „Александровска“. От тях 43 (59,7%) са мъже и 29 (40,3%) са жени.

Случаите на карцином на страничния ръб на езика са 57 (74,3%), на вентралната повърхност на езика са 22 (28,4%), на гърба на езика е 2 (1,4%).

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

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

Наблюдаваните показатели са:

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

Изследваните хистологични прогностични фактори са размер на тумора, СД, ДНИ, ТД, ПНИ, васкуларна инвазия, лимфо-плазмодитарен инфилтрат, модел на инвазия, статус

на резекционните линии. Същите са общоприети прогностични фактори за плоскоклетъчен карцином на оралния език. Общата клинично-патологична характеристика на изследваната група е представена на таблица 2.

ТАБЛИЦА 1. ОБЩА КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ИЗСЛЕДВАНАТА ГРУПА

Клинична характеристика	Брой	Проценти
Мъже	43	59,7%
Жени	29	40,3%
Под 40 год.	11	15,3%
Под 30 год.	5	6,9%
Под 21 год.	1	1,4%
Над 40 год.	61	84,7%
Тютюнопушене	27	65,9%
Прием на алкохол	12	29,3%
Марихуана	3	7,3%
HPV негативни	9	100%
HPV позитивни	0	0%
Липсват рискови фактори	10	24,4%
Не са оценени записани рискови фактори	31	43,1%
Страничен ръб на езика	57	79,2%
Вентрална повърхност на езика	22	30,6%
Гръб на езика	2	2,8%
Червена плака (еритроплакия)	3	4,5%
Бяла плака (левкоплакия)	4	6%
Червено-бяла плака (еритро-левкоплакия)	15	22,4%
Инфилтративна / улцеро-инфилтративна лезия	23	34,3%
Екзофитна туморна маса	22	32,8%
Туморни характеристики		
cT1	42	58,3%
cT2	30	41,7%
pT1	37	60,7%

pT2	19	31,1%
pT3	5	8,2%
cN0	64	90,1%
cN1	5	7%
cN2	2	2,9%
pN0	15	57,7%
pN1	5	19,2%
pN2	6	23,1%
Стадий I	36	50,7%
Стадий II	25	35,2%
Стадий III	4	5,6%
Стадий IV	6	8,5%
G1	15	22,0%
G2	42	61,8%
G3	11	16,2%
Конвенционален	63	88,7%
Верукозен	2	2,8%
Верукозен в коекзистенция с конвенционален	2	2,8%
Базалоиден	1	1,4%
Вретенovidно клетъчен	1	1,4%
Папиларен	1	1,4%
Папиларен в коекзистенция с конвенционален	1	1,4%
DOI до 4мм	36	52,2%
DOI до 5мм	45	64,3%
DOI над 4мм	29	47,8%
DOI над 5мм	25	35,7%
Налична периневрална инвазия	18	28,6%
Липсва периневрална инвазия	45	71,4%
Налична лимфо-васкуларна инвазия	9	13,8%
Липсва лимфо-васкуларна инвазия	56	86,2%
WPOI 1	3	4,8%

WPOI 2	6	9,7%
WPOI 3	14	22,6%
WPOI 4	37	59,7%
WPOI 5	2	3,2%
Лимфоцитарна реакция – слабо изразена	3	4,7%
Лимфоцитарна реакция – умерено изразена	25	39,1%
Лимфоцитарна реакция – силно изразена	36	56,2%
Резекционни линии – R0	58	100%
Резекционни линии – R0 и метрична оценка	34	58,6%
Резекционни линии – R0, минимално отстояние над 5мм	53	91,4%
Резекционни линии – R0, минимално отстояние под 5мм	5	8,6%
Резекционни линии – R1	0	0%
Лечение		
Хирургично лечение на първичния тумор	66	91,7%
Лъчетерапия на първичния тумор	6	8,3%
Шийна лимфна дисекция	27	37,5%
Профилактична ШЛД	22	30,6%
Терапевтична ШЛД	5	6,9%
Без лимфна дисекция	40	55,6%
Комбинирано лечение	27	37,5%
Самостоятелно хирургично лечение	37	51,4%
Общ брой метастазирани пациенти при T1 и T2	12	19,0%
Клинични	4	5,5%
Окултни	8	11,1%
Прогресирали	12	16,6%

Средно време до метастазиране	12 месеца	NA
Ниво на метастазиране		
I ниво	4	33,3%
II ниво	5	41,6%
III ниво	2	16,7%
IV ниво	3	25%
V ниво	0	0%
Страна на метастазиране		
Ипсилатерално	7	58,4%
Контралатерално	4	33,3%
Билатерално	1	8,3%
Локален рецидив	1	1,4%
Живи	52	72,2%
Починали	20	27,8%

Обекти на патохистологичното изследване е описаната клинична група от 72 карцинома на езика. Изследването е проведено с участието на специалисти по клинична патология, участвали в лечебно-диагностичния процес. Наблюдаваните вариабилни са размер на тумора, СД, ДНИ, ТД, ПНИ, ЛВИ, ЛПИ, модел на инвазия, статус на резекционните линии. Основен източник на информация за всеки клиничен случай са индивидуалната история на заболяването и патохистологичните доклади. Всички пациенти са проследявани в амбулаторни и стационарни условия, като последната проверка на виталния статус е извършена през месец март 2024 година.

Източници на информация

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

III.2. Методики

Подбор на пациентите

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

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

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

Критерии за включване в изследването:

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

Критерии за изключване от изследването:

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

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

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

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

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

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

Хирургично лечение

Хирургично лечение на първичните тумори е в обем на частична ексцизия на езика или хемиглосектомия, с достъп през устната кухина. Хирургичното лечение цели отстраняване

на тумора в 3Д клинично чисти граници. Резекционните линии клинично варират между 1-2 см и целят постигане на поне 5мм отстояние, измерено хистологично, след наблюдаващото се свиване на материала.

Хирургично лечение на регионалните лимфни метастази

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

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

Самостоятелно хирургично лечение е проведено в 37 случая.

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

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

Демографски характеристики

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

Възрастово разпределение

Възрастовото разпределение е по групи през 10-годишен интервал:

Под 20 години: един случай (1,4%)

Между 21 и 30 години: 4 случая (5,5%)

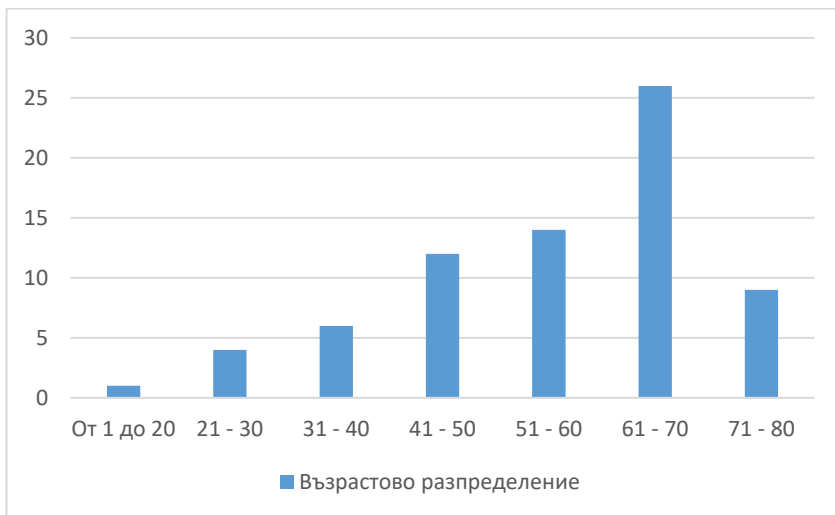
Между 31 и 40 години: 6 случая (8,3%)

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

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

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

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



Фигура 1. Възрастово разпределение

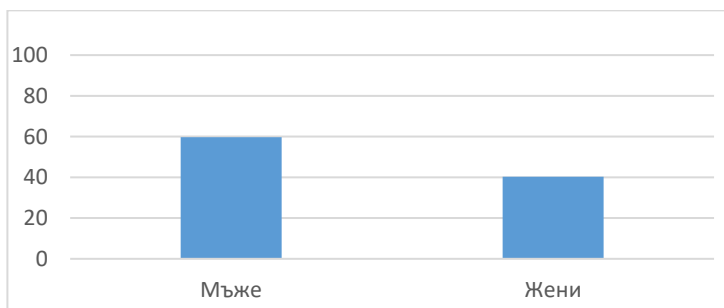
Най-младият пациент е на 17 години. Най-възрастният е на 80 години. Средната възраст на диагностицирането е 56.0 години.

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

Полово разпределение

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

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



Фигура 2. Полово разпределение

Клинични характеристики

Клиничните характеристики включват:

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

Клиничен вид на лезията

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

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

Клиничен размер на тумора

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

Рискови фактори за развитие на карцином на езика

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

- Тютюнопушене

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

- Прием на алкохол

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

- HPV статус

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

Онко-анатомична локализация

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

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

Стадиране на първичния тумор по TNM системата

Клиничното стадиране на заболяването се извършва чрез клиничен преглед и образно изследване и след патохистологична верификация на тумора. Клиничният стадий се определя съобразно препоръките на TNM 8. Случаите диагностицирани и лекувани преди 2018г са стадираны според действащата тогава TNM 7. За целите на изследването тези случаи се престадираха по критериите на TNM 8 (Brierley et al., 2017).

Клиничната T-категория (cT) се определя на базата на клиничния размер на тумора съобразно критериите на TNM 8 (Brierley et al., 2017).

Клиничната N-категория (cN) се определя след клиничен преглед и образно изследване на регионалният шийн лимфен басейн – ехография и КТ с контраст или МРТ или при необходимост ПЕТ/КТ (Brierley et al., 2017).

Хистопатологични изследвания

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

Методика на подготовка на резекционните материали

След приключване на оперативната интервенция, резектатите се фотодокументират и се ориентират и фиксират на пластмасова основа. Критичните граници се маркират с пинове, тъканно багрило или конци, съобразно препоръките на RCOP (Helliwell et al., 2013; Hunter et al., 2023).

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

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

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

Методика за изработка на хистологичния материал

Изработването на хистологичните материали се извършва от специалист по обща и клинична патология и медицински лаборант съобразно държавния стандарт по клинична патология. Материалите се оценят макроскопски като се описва клиничната находка и се описва в милиметри размера на туморната лезия. Изготвянето на хистологичния препарат започва с разрязване на резектата на паралелни срезове с дебелина от 3 до 5мм, които имат за цел да представят резекционните линии и максималната ДНИ.

Подбор на блокчета за хистологична оценка:

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

След стандартна подготовка се изработват хистологични препарати с дебелина около 5μ.

Рутинното оцветяване на хистологичните препарати при орален карцином е с хематоксилин и еозин.

Методика за оценка на хистологичните препарати

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

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

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

Изследвани са следните хистологични туморни характеристики:

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

Хистологичен подвид на тумора

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

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

Степен на диференциация

Използва се приетата от СЗО класификация за конвенционален ПМК, която включва високо диференциран (G1), умерено диференциран (G2) и нискодиференциран (G3) тип тумори (Fletcher et al., 2002). Степента на хистологична диференциация на тумора се определя в най-агресивната зона, при 100x увеличение (Helliwell et al., 2013).

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

Размер на тумора оценен хистологично

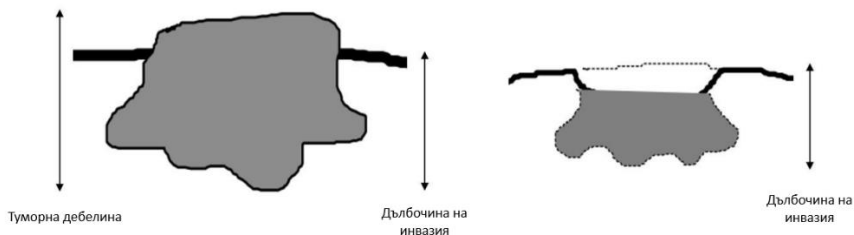
Размерът на тумора е оценен чрез измерване на макроскопски видимите размери в милиметри, като се взема предвид максималната измерена дистанция. При определени случаи микроскопската инвазия може да надхвърля границите на клинично видимата туморна маса. В случаи, когато микроскопският размер на тумора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

Туморна дебелина

Туморната дебелина се определя в милиметри и представлява разстоянието от епидермалната повърхност на тумора или най-външния слой от повърхността на тумора до най-дълбоката точка на туморна инвазия в подлежащите тъкани (Poleksic et al., 1978; Breslow et al., 1970; Moore et al., 2000; Faisal et al., 2018). Методологията на измерване включва използването на прозрачна линия, позиционирана перпендикулярно на епидермалната повърхност в най-дълбоката инвазивна точка (*Фигура 3*). Това гарантира прецизност и повторяемост на резултатите. Измерванията се извършват под микроскоп, като се използват специализирани софтуерни програми за анализ на изображенията.

Дълбочина на инвазия

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



Фигура 3. Схематично изобразяване на туморната дебелина и дълбочината на инфилтрация според The Royal College of Pathologists (*Error! Reference source not found.*)

Периневрална инвазия

Хистологичните материали са оценени от специалист по клинична патология за наличие или отсъствие на ПНИ. Изследването е проведено при стандартно хистологично оцветяване с хематоксилин и еозин. Прилагат се утвърдените критерии за ПНИ, предложени от Batsakis (Batsakis et al., 1985). Съгласно тези критерии, за установяване на ПНИ е необходимо да се наблюдава проникването на туморни клетки в, около или през нервните влакна, което обхваща най-малко една трета от периферията на нерва. Освен това, присъствието на туморни клетки, в който и да е от трите слоя на нервната структура — епиневриум, периневриум и ендоневриум — е достатъчно доказателство за ПНИ.

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

Лимфо-васкуларна инвазия

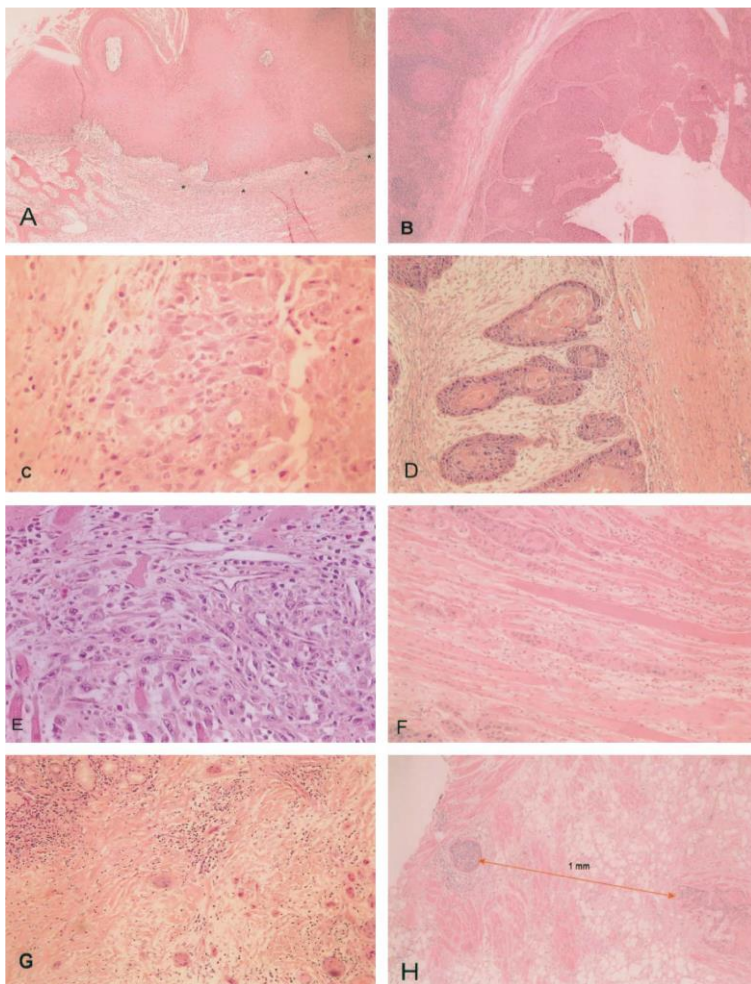
Изследването за наличие на ЛВИ се осъществява чрез преглед на хистологичните препарати оцветени с хематоксилин и еозин, на средно увеличение. Критерият за наличие на ЛВИ е идентификацията на туморни клетки, които са проникнали в кръвоносни или лимфни съдове от малък калибър (микроваскуларни структури), които са покрити с еднореден слой ендотелни клетки и не притежават гладкомускулен слой (Kahn et al., 2002; Singareddy et al., 2016). Наличието или отсъствието на васкуларна инвазия се документира, когато това явление се наблюдава като очевиден компонент при изследване на тумора на средно увеличение. Важно е да се отбележи, че присъствието на карциномни клетки в пространство, облицовано с ендотелни клетки, е основаният критерий за откриване на ЛВИ. Това присъствие трябва да бъде разграничено от артефакти при ретракция на тъканите, където

пространството може да изглежда подобно на съд, но всъщност е резултат от изтегляне на тъканта при процеса на фиксация и обработка на препарата.

Модел на инвазия

Оценката на модела на инвазия се извършва в инвазивния фронт на тумора, като се взема предвид участъкът показващ най-неблагоприятно поведение. Това е т.н. най-неблагоприятен модел на инвазия (WPOI). За целите на изследването моделът на инвазия (WPOI) е степенуван в 5 степени, което кореспондира с общоприетото стадиране и с възприетото от AJCC (Wilson et al., 2021). Тези модели на инвазия са описани и предложени от Anneroth et al. (Anneroth et al., 1987) – WPOI-1 до WPOI-4. WPOI-5 е предложен от Brandwein-gensler et al. (Brandwein-Gensler et al., 2005) през 2005г. и по-късно възприет от AJCC (Wilson et al., 2021).

- WPOI-1: Туморът се характеризира с избутващи граници и демонстрира добре дефинирана периферия, която ограничава неопластичните клетки и предотвратява инфилтрацията им в съседни тъкани.
- WPOI-2: Наблюдава се тумор с инфилтративен растеж, изразен чрез солидни нишки, влакна или шнурове от туморни клетки, които проникват в околните тъкани.
- WPOI-3: Туморът инфилтрира съседните тъкани с тънки влакна или малки групи от клетки, които съдържат над 15 клетки на група.
- WPOI-4: Изразена дифузна инфилтрация на туморни клетки, представена като единични клетки или малки групи от клетки, съставени от по-малко от 15 клетки, които са на разстояние до 1мм от туморният фронт.
- WPOI-5: Наблюдава се наличието на малки групи от туморни клетки (<15 клетки), които са на разстояние повече от 1мм едни от други. Наличието на разпръснатата екстратуморна ПНИ или екстратуморна ЛВИ, също кореспондират с WPOI-5.



Фигура 4. Модел на инвазия. WPOI-1 – A; WPOI-2 – B,C; WPOI-3 – D; WPOI-4 – E, F, G; WPOI-5 – H. Brandwein- Gensler et al (Brandwein-Gensler et al., 2005)

Лимфо-плазмоцитарна реакция

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

Интензитетът на лимфоцитния инфилтрат може да се определи като слаб, умерен или силен.

За целите на изследването степента на лимфоцитния отговор е класифицирана в три степени: слаб, умерен и силен.

Статус на резекционните линии

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

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

Патохистологичният анализ включва допълнителни коментари относно наличието на дисплазия или *sarcoma in situ* в резекционните линии. Важно е да се отбележи, че дори и тези находки да носят известно прогностично значение, те не влияят на определението за статуса на границата, тъй като целта е да се оцени непосредствената хирургическа ексизия за остатъчен тумор.

Класификацията на границите следва класификацията на UICC Residual Tumour (R) Classification (Brierley et al., 2017):

- RX: Не може да се оцени наличието на резидуален тумор
- R0: Не се установява резидуален тумор
- R1: Микроскопски доказателства за резидуален тумор
- R2: Макроскопски доказателства за резидуален тумор

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

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

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

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

- Локален рецидив: случаи на развитие на същия тумор в зоната на първичната локализация;
- Регионални метастази: Случаи на туморни депозити в шийните лимфни възли. Регионалните лимфни метастази могат да бъдат първични и вторични:
 - Първични регионални метастази: Шийни метастази, които се установяват към момента на диагностициране на първичния тумор.
 - Вторични метастази: Шийни метастази, които се развиват и установяват в процеса на проследяване, след проведено лечение.
- Регионален рецидив: Развитие на тумор в лимфни или нелимфни структури на шията, след предходно проведена ШЛД.
- Далечен рецидив: Развитие на туморни метастази в други органи или системи.

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

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

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

Критерии за оценка на статуса на патохистологичния резултат

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

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

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

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

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

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

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

- Процентно разпределение на докладваните туморни фактори.

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

- Зависимост между докладващия хисто-патолог и пълнота на доклада

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

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

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

Статистически методи:

Използваните статистически методи включват:

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

IV. РЕЗУЛТАТИ

IV.1 Резултати по първа задача

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

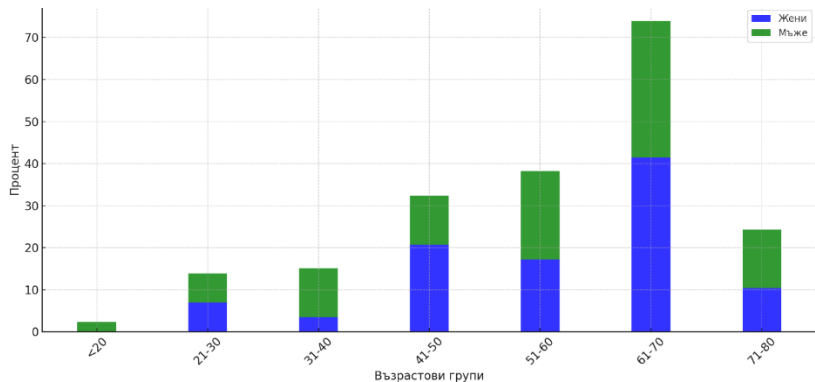
- **Възраст, пол, локализация на първичния тумор**
- **Клиничното представяне на ранния карцином на езика - макроскопски вид и размер на лезията**
- **Рискови фактори – тютюнопушене, алкохол, HPV, наркотични вещества**
- **Хистологични характеристики – хистологичен субтип, степен на диференциация, перинеурална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

Възрастово разпределение

Възрастовото разпределение е по групи през 10-годишен интервал:

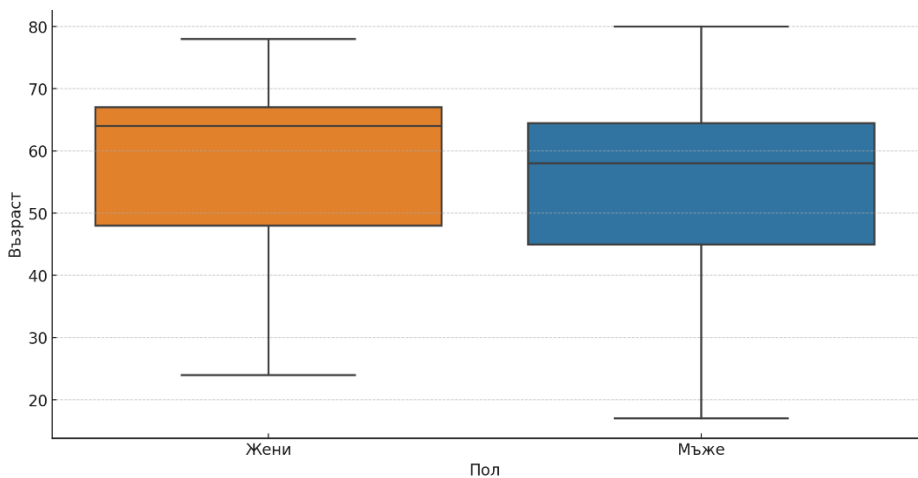
Таблица 2. Възрастово разпределение в групи през 10-годишен интервал

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



Фигура 5. Разпределение на пациентите по възрастови групи и пол

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

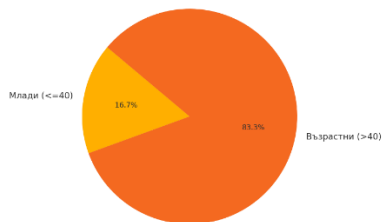


Фигура 6. Разпределение на възрастта според пола

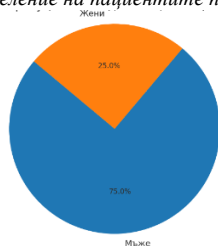
Преобладаващата част от пациентите са във възрастовата група над 40 години (83.3%), а случаите на ранен карцином на езика при млади пациенти (≤ 40 години) са 12 на брой и представляват 16,7% от цялата изследвана група. Прави впечатление, че сред младите пациенти мъжете преобладават значително, като случаите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

Таблица 3 Разпределение на пациентите според възрастова група и пол

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

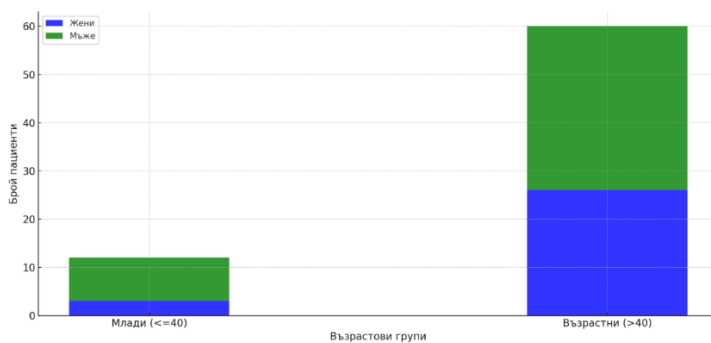


Фигура 7. Разпределение на пациентите по възрастови групи



Фигура 8. Полово разпределение на младите пациенти

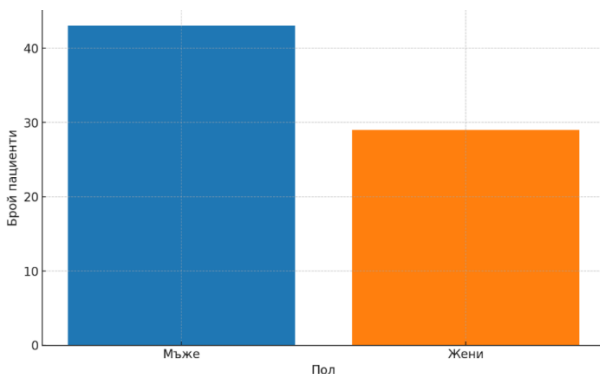
В групите на двата пола, младите жени са 10,3% от всички изследвани жени, а младите мъже са 20,9% от всички изследвани мъже.



Фигура 9. Разпределение на пациентите по възрастови групи и пол

Полово разпределение

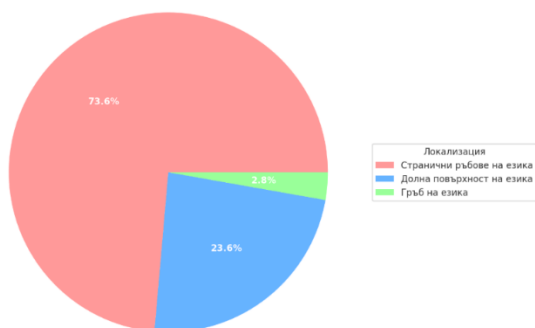
Случаите на ранен плоскоклетъчен карцином на езика при мъжете са 43 (59,7%) и 29 (40,3%) при жените. Половото съотношение е 1,48:1.



Фигура 10. Разпределение на пациентите по пол (Общо)

Локализация на тумора

Най-честата локализация на РКЕ е страничният ръб на езика (МКБ C02.1)– 53 случая (73,6%), следващ по честота е карциномът на вентралната повърхност на езика (МКБ C02.2)– 17 случая (23,6%) и най-рядко от карцином боледува гърбът на езика (МКБ C02.0) – 2 случая (2,8%).



Фигура 11. Разпределение на туморите според тяхната локализация

Разпределението на туморите според страната на развитие е сравнително балансирано. От общия брой изследвани случаи, 32 (51,6%) са локализирани в дясната страна на езика, докато

30 (48.4%) са в лявата страна. Това показва леко преобладаване на туморите в дясната страна, но разликата не е значителна. Поради липса на данни 10 случая са изключени от тази статистика.

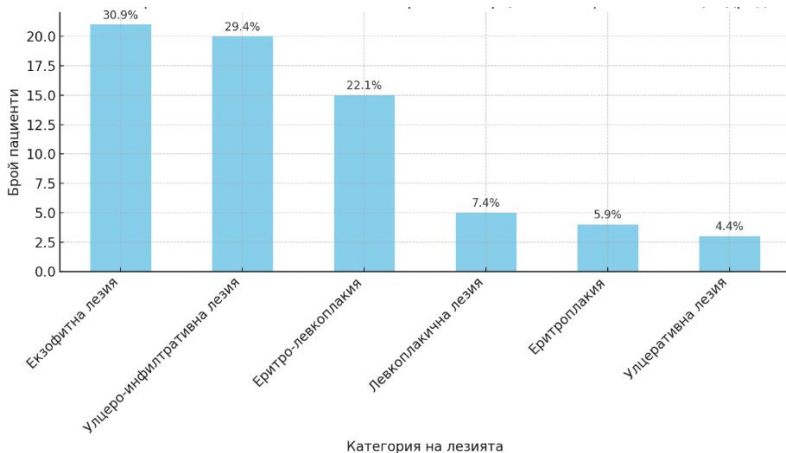
Най-често РКЕ ангажира средната трета на езика - 50.0% от всички случаи с налични данни.

Следва задната трета на езика с 41.7% от случаите. Предната трета на езика е най-рядко засегната, като представлява само 8.33% от случаите.

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

Резултатите от анализа на клиничната изява на РКЕ – цялата група на сТ1 и сТ2 туморите, показват разнообразие в макроскопските характеристики на лезиите. Най-често срещаната клинична форма е екзофитната лезия, която се наблюдава при 30.88% от пациентите (21 души). Втората по честота е улцеро-инфилтративната лезия, регистрирана при 29.41% от случаите (20 души). Еритро-левкоплакия заема трето място с 22.06% (15 души).

Улцеративните лезии, макар и по-рядко срещани, съставляват 4.41% от изследваните случаи (3 души). Еритроплакия е наблюдавана при 5.88% от пациентите (4 души), докато левкоплакичната лезия се проявява при 7.35% от случаите (5 души).



Фигура 12. Честота на различните клинични изяви

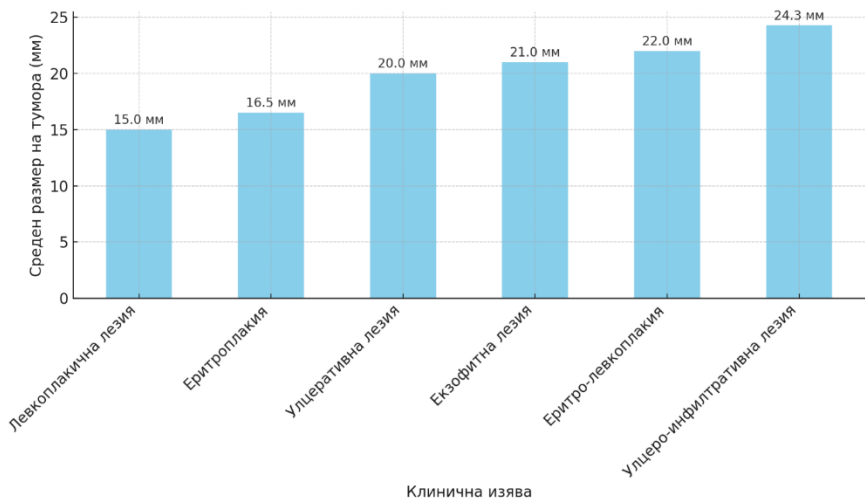
От резултатите на процентното разпределение на различните клинични изяви според Т категориите на тумора става ясно че:

- В cT1 стадии най-често срещаните клинични изяви са екзофитни лезии (36.1%) и еритро-левкоплакични лезии (19.4%). Улцеро-инфилтративните лезии също представляват значителен дял (16.7%).
- В cT2 стадии най-често срещаната клинична изява е улцеро-инфилтративната лезия (46.7%), следвана от еритро-левкоплакични лезии (23.3%) и екзофитни лезии (26.7%). Прави впечателни липсата на левкоплакични лезии в този стадий. Тези резултати показват, че с напредването на туморния стадий (cT2), улцеро-инфилтративните лезии стават доминиращи.

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

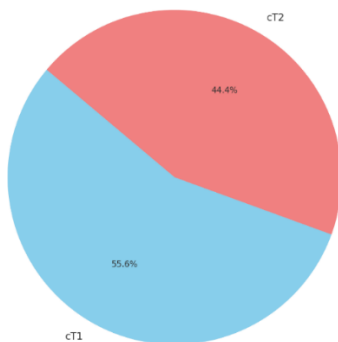
Екзофитните и улцеративните лезии показват средни размери от 21.0 мм и 20.0 мм. Най-големите средни размери на тумора са установени при улцеро-инфилтративни лезии (24.3 мм), което предполага, че тези лезии са свързани с по-напреднали стадии на тумора.

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



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

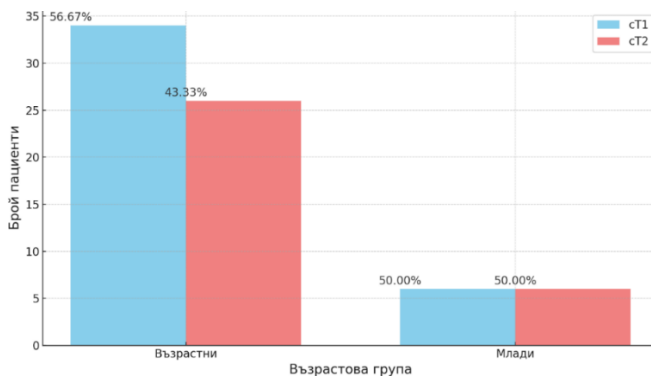
Анализирайки **разпределението според клиничния T стадий** на тумора най-големият дял от пациентите, 55.56% (n=40), са класифицирани в клиничен стадий cT1. Останалите 44.44% (n=32) попадат в стадий cT2.



Фигура 14. Разпределение на клиничния T стадий в изследваната група

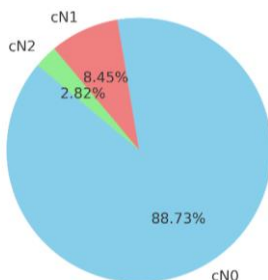
При анализ на **разпределението в различните възрастови групи** - млади (до 40 годишна възраст) и възрастни (над 40 годишна възраст) се наблюдава следното разпределение:

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



Фигура 15. разпределение на клиничния cT стадий в различните възрастови групи.

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

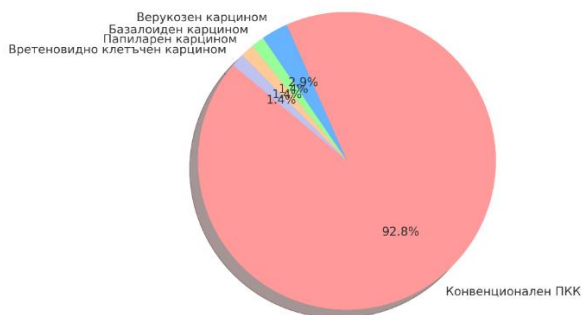


Фигура 16. разпределения на клиничния нодален статус на пациентите

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

Хистологичен подтип

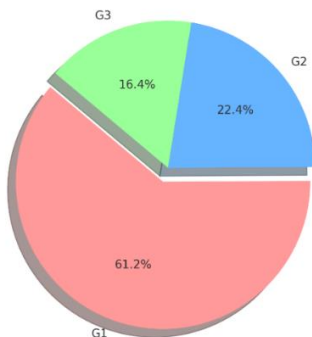
При анализа на хистологичните подтипове на плоскоклетъчен карцином на езика 92,8% от случаите са с конвенционален плоскоклетъчен карцином, 2,9% са с верукозен карцином, 1,45% са с базалоиден карцином, 1,45% са с папиларен карцином и 1,45% са с вретеновидно клетъчен карцином.



Фигура 17. разпределение на хистологичните подтипове

Степен на диференциация на тумора

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

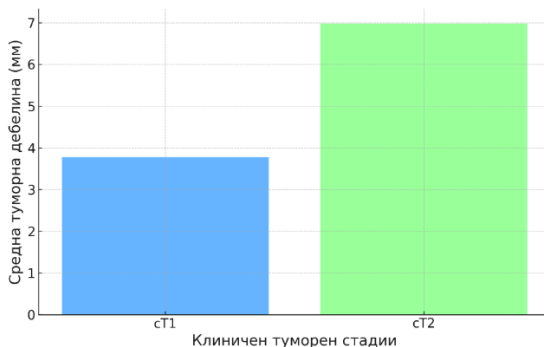


Фигура 18. Степен на диференциация на тумора

Туморна дебелина

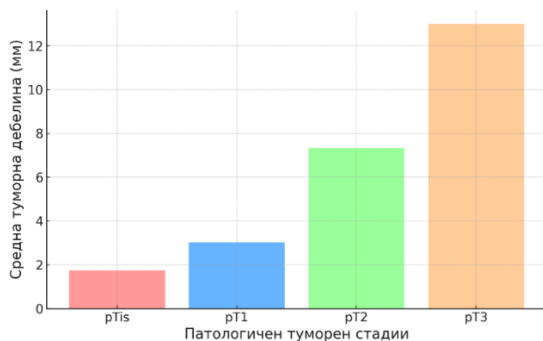
При изследването на туморната дебелина се установява, че средната туморна дебелина в изследваната група е 5,15мм.

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



Фигура 19. Зависимост между клиничния туморен стадий и туморната дебелина

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

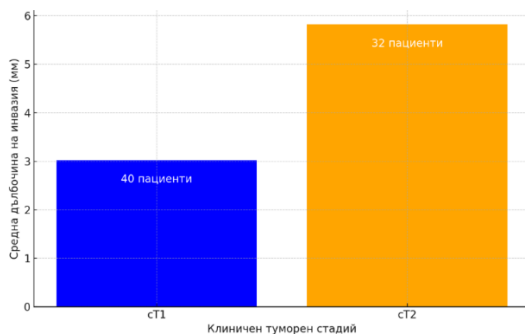


Фигура 20. Зависимост между патологичния туморен стадий и туморната дебелина

Дълбочина на инвазия

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

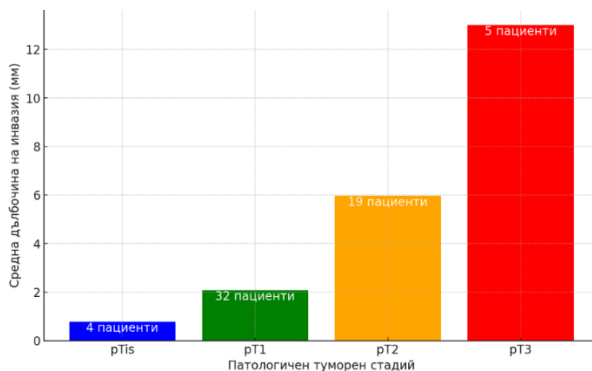
При анализ на средната дълбочина на инвазия в различни клинични туморни стадии (cT), резултатите показват, че при пациенти с туморен стадий cT1 (n=40), средната дълбочина на инвазия е 3.02 мм, докато при тези с туморен стадий cT2 (n=32), тя достига 5.82 мм.



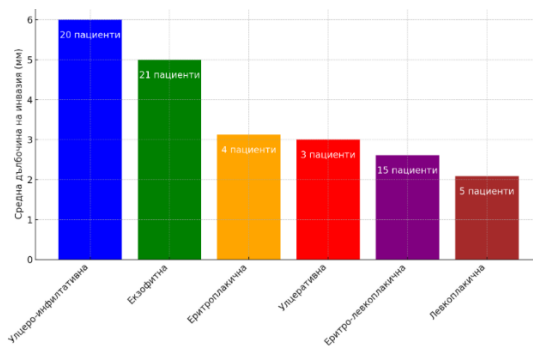
Фигура 21. Средна дълбочина на инвазия според клиничния туморен стадий

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

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



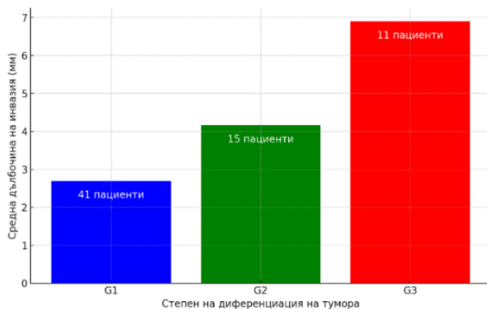
Фигура 22. Средна дълбочина на инвазия според патологичния туморен стадий
 Анализът на връзката между дълбочината на инвазия и клиничната изява на туморната лезия установява значителни вариации. Улцеро-инфилтативните лезии (n=20) показват най-голяма средна дълбочина на инвазия от 6.00 мм, следвани от екзофитните лезии (n=21) със средна дълбочина от 5.00 мм. Улцеративните (n=3) и еритроплакичните лезии (n=4) имат средна дълбочина на инвазия съответно 3.00 мм и 3.13 мм. Еритро-леукоплакичните (n=15) и леукоплакичните лезии (n=5) показват най-малка средна дълбочина на инвазия съответно 2.62 мм и 2.09 мм.



Фигура 23. Средна дълбочина на инвазия според клиничната изява на туморната лезия

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

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

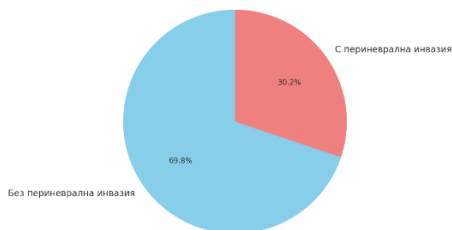


Фигура 24. Средна дълбочина на инвазия според степента на диференциация на тумора

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

Периневрална инвазия

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



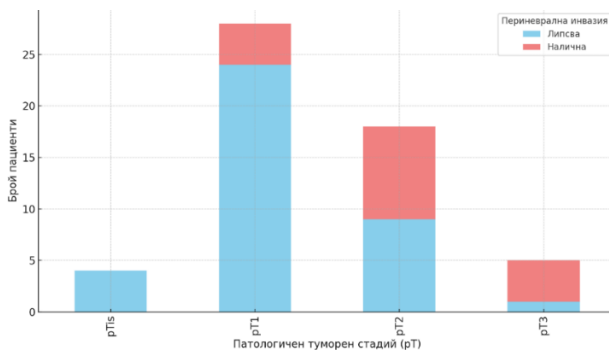
Фигура 25. Честота на периневралната инвазия при ранен карцином на оралния език

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

Таблица 4. Връзка между перинеуралната инвазия и патологичния туморен стадий

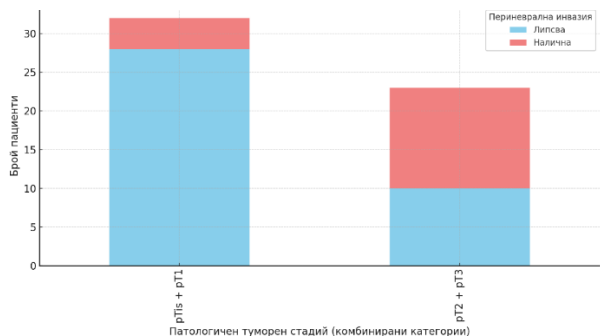
pT стадии	Без перинеурална инвазия	С перинеурална инвазия	Общо	$\chi^2 = 14.13$ $p = 0.0027$	Odds Ratio = 9.1 $p = 0.00088$
pTis	4 (100%)	0 (0%)	4		
pT1	24 (85.7%)	4 (14.3%)	28		
pT2	9 (50%)	9 (50%)	18		
pT3	1 (20%)	4 (80%)	5		

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



Фигура 26. Връзка между патологичния туморен стадий и наличието на перинеурална инвазия

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



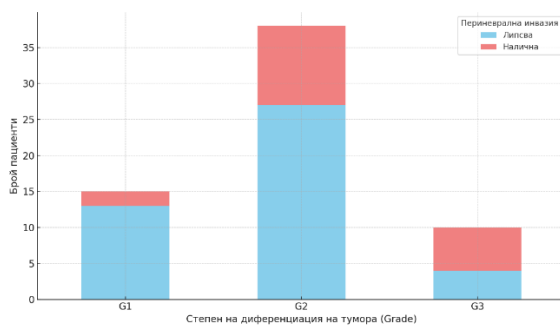
Фигура 27. Връзка между патологичния туморен стадий и наличието на периневрална инвазия

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

Таблица 5. Връзка между периневралната инвазия и степента на диференциация на тумора

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

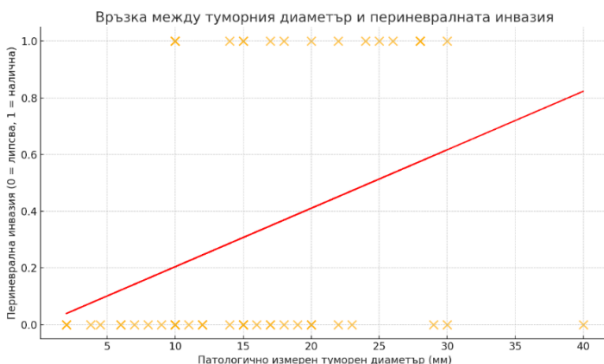
Резултатите установяват статистически значима връзка между степента на диференциация на тумора и наличието на периневралната инвазия.



Фигура 28. Връзка между периневралната инвазия и степента на диференциация на тумора

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

Анализът, проведен с цел изследване на връзката между периневралната инвазия и патологично измерения туморен диаметър, разкрива значима положителна връзка. Коефициентът на корелация (r) от 0.366 показва умерена положителна, статистически значима ($p = 0.004$) връзка между размера на тумора и наличието на периневрална инвазия.



Фигура 29. Връзка между патологично измерения туморен диаметър и периневралната инвазия

Допълнително проведенят χ^2 анализ, установява статистически значима връзка между патологично измереният туморния диаметър и наличието на периневрална инвазия (Таблица 6).

Таблица 6. Връзка между патологично измереният туморен диаметър и периневралната инвазия

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

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

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

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

Таблица 7. Резултати от Mann-Whitney U теста за връзката между патологично измерения туморен диаметър и перинеуралната инвазия

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

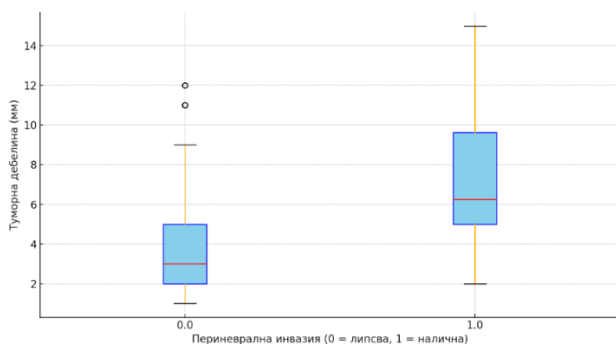
Анализът, проведен с цел изследване на връзката между перинеуралната инвазия и туморната дебелина, разкрива значима положителна асоциация. Коефициентът на корелация (r) от 0.400 показва умерена положителна връзка между дебелината на тумора и наличието на перинеурална инвазия ($p = 0.0013$).

Таблица 8. Връзка между туморната дебелина и перинеуралната инвазия

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

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

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



Фигура 30. Туморна дебелина спрямо периневрална инвазия

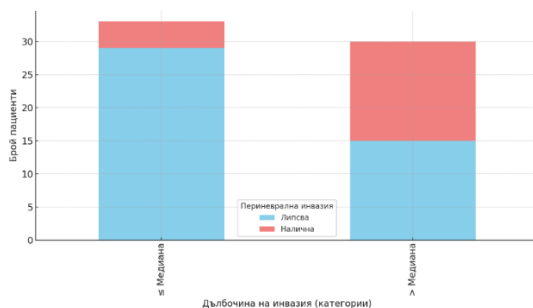
Резултатите от Mann-Whitney U теста за сравняване на туморната дебелина между пациенти с и без периневрална инвазия (ПНИ) показват значима разлика. Стойността на статистиката на Mann-Whitney U теста е 613.5, а р-стойността е 0.0007, което е значително под обичайното ниво на значимост от 0.05. Тези резултати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

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

Таблица 9. Връзка между дълбочината на инвазия и периневралната инвазия

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

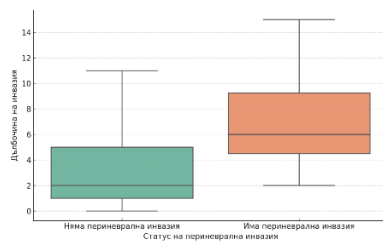
Резултатите от χ^2 анализът, проведен за изследване на връзката между дълбочината на инвазия (разделена по медианата от 3.0 мм) и периневралната инвазия (ПНИ), установява статистически значима връзка между дълбочината на инвазия и наличието на периневрална инвазия.



Фигура 31. Връзка между дълбочината на инвазия и периневралната инвазия

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

Резултатите от проведената логистична регресия показват статистически значима положителна връзка между наличието на периневрална инвазия и дълбочината на инвазия. Според модела, всяко увеличение в дълбочината на инвазия е свързано със значително нарастване на вероятността за периневрална инвазия (коефициент = 0.3707, $p = 0.001$). Резултатите от проведеното изследване с Mann-Whitney U тест показват статистически значима разлика в дълбочината на инвазия между групите с и без периневрална инвазия ($U = 151.0$, $p < 0.0001$). Тези данни потвърждават, че дълбочината на инвазия е значително по-голяма при пациентите с наличие на периневрална инвазия. По този начин, дълбочината на инвазия се явява важен прогностичен фактор за периневралната инвазия при ранен карцином на езика.



Фигура 32. Сравнение на дълбочината на инвазия според статуса на периневрална инвазия

Лимфо-васкуларна инвазия

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

Честота на лимфоваскуларната инвазия при пациенти с ранен карцином на езика

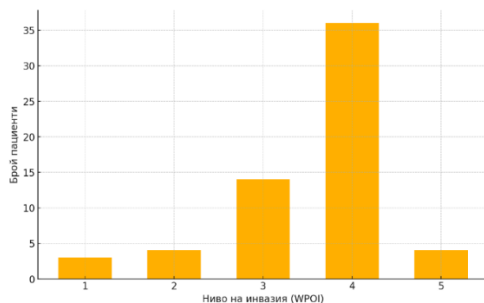


Фигура 33. Честота на лимфо-васкуларната инвазия при пациенти с ранен карцином на езика

Модел на инвазия на тумора (WPOI)

Информация за модела на инвазия на тумора (WPOI) е налична в 61 от случаите и липсва при 11 случая в изследваната кохорта. Разпределението на честотата на различните модели на инвазия на тумора (WPOI) е както следва:

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



Фигура 34. Разпределение на модела на инвазия на тумора (WPOI)

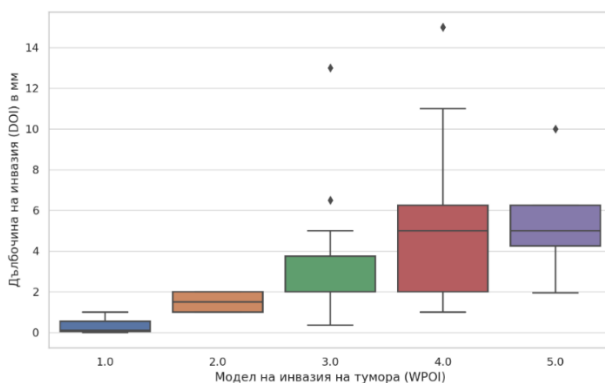
Корелационният анализ между модела на инвазия на тумора (WPOI) и дълбочината на инвазия (ДНИ) установява следното:

Таблица 10. Корелация между модела на инвазия на тумора (WPOI) и дълбочината на инвазия на тумора (ДНИ)

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

Установява се умерена положителна корелация между променливите, която е статистически значима (Таблица 10). Проведеният χ^2 анализ потвърждава наличието на статистически значима връзка между дълбочината на инвазия на тумора и модела на инвазия на тумора. Резултатите от анализа на вариацията (ANOVA) показват наличие на статистически значими различия в средната дълбочина на инвазия сред различните категории на модела на инвазия на тумора.

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



Фигура 35. Разпределение на дълбочината на инвазия в различните категории WPOI

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

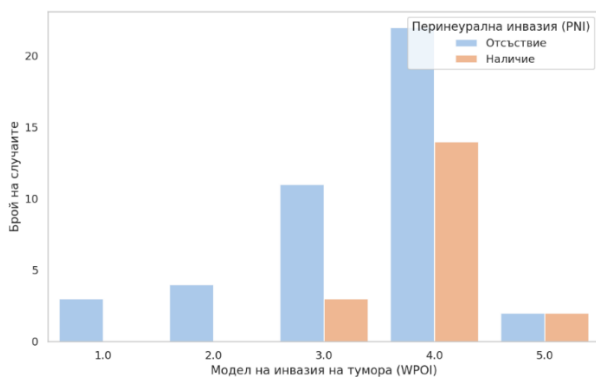
Таблица 11. Корелация между модел на инвазия на тумора (WPOI) и перинеурална инвазия

Метод	Резултат
Корелация по Спийрман	$r = 0.29; p = 0.025$

Корелация по Пийърсън	$r = 0.29; p = 0.022$
χ^2 анализ	$\chi^2 = 5.45; p = 0.224$
ANOVA	$F = 5.52; p = 0.022$

Резултатите от анализа (*Таблица 11*) показват умерена положителна и статистически значима връзка между модела на инвазия на тумора и статуса на перинеурална инвазия. Това означава, че по-неблагоприятните модели на инвазия имат по-висока вероятност за наличие на перинеурална инвазия. Резултатите от ANOVA анализа показват, че съществуват статистически значими различия в модела на инвазия в зависимост от това налична ли е перинеурална инвазия.

Резултатите от χ^2 анализа за връзка между променливите са в противоречие с предходните резултати и метода отхвърля наличието на статистически значима връзка между тези две променливи ($p=0.244$, *Таблица 11*)



Фигура 36. Разпределение на перинеуралната инвазия според модела на инвазия на тумора (WPOI)

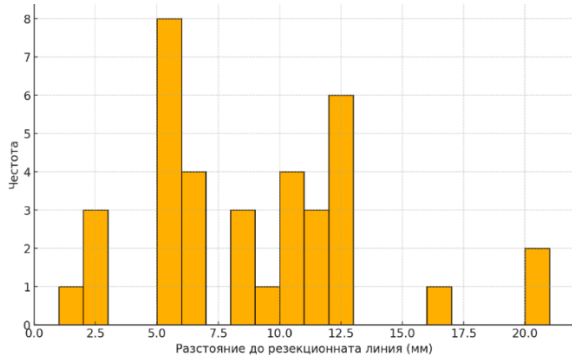
Статус на резекционните линии

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

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

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

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



Фигура 37. Разпределение на минималното отстояние до резекционната линия

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

Таблица 12. Корелационен анализ между минималното отстояние до резекционната линия и клиничния размер на тумора

Метод	Резултат
Корелация по Спийрман	$r = 0.39; p = 0.019$
Корелация по Пийрсън	$r = 0.40; p = 0.015$

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

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

Таблица 13. Корелационен анализ между минималното отстояние до резекционните линии и останалите изследвани патохистологични туморни характеристики

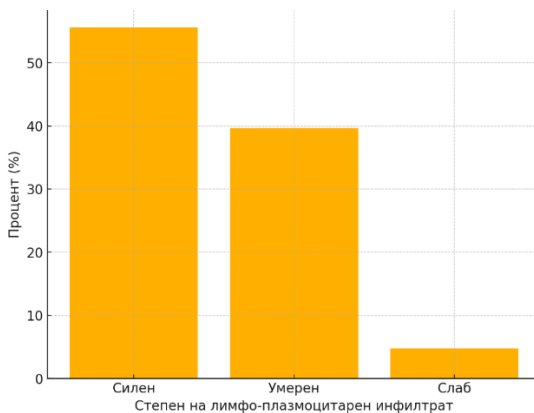
	Минимално отстояние от резекционната линия	
	Метод	Резултат
Патологичен туморен стадий (pT)	Корелация по Спийрман	$r = -0.09; p = 0.606$
	Корелация по Пийрсън	$r = -0.15; p = 0.374$
Патологично измерен туморен диаметър	Корелация по Спийрман	$r = 0.09; p = 0.958$
	Корелация по Пийрсън	$r = -0.05; p = 0.761$
Туморна дебелина	Корелация по Спийрман	$r = 0.01; p = 0.939$
	Корелация по Пийрсън	$r = -0.02; p = 0.891$

Дълбочина на инвазия на тумора	Корелация по Спирман	$r = 0.01; p = 0.966$
	Корелация по Пийрсън	$r = -0.08; p = 0.657$
Периневрална инвазия	Корелация по Спирман	$r = 0.12; p = 0.493$
	Корелация по Пийрсън	$r = -0.08; p = 0.634$
Лимфо-васкуларна инвазия	Корелация по Спирман	$r = -0.10; p = 0.546$
	Корелация по Пийрсън	$r = -0.15; p = 0.395$
Модел на инвазия на тумора	Корелация по Спирман	$r = -0.21; p = 0.223$
	Корелация по Пийрсън	$r = -0.11; p = 0.539$
Лимфо-плазмоцитарен инфилтрат	Корелация по Спирман	$r = 0.10; p = 0.552$
	Корелация по Пийрсън	$r = 0.03; p = 0.861$

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

Степен на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат

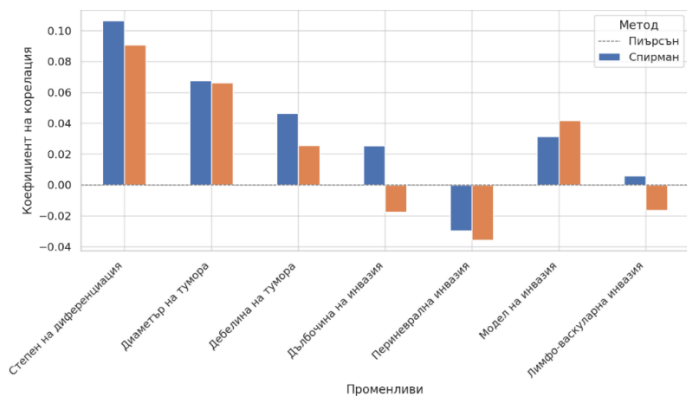
Разпределението на степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат разкрива, че най-голям дял от пациентите, а именно 55.6%, демонстрират силно изразен лимфо-плазмоцитарен инфилтрат. Умерено изразен лимфо-плазмоцитарен инфилтрат е налице при 39.7% от случаите. Най-малка група, състояща се от едва 4.8% от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



Фигура 38. Разпределение на степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат

Беше извършен анализ на корелацията между степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат и изследваните патохистологични туморни характеристики. Използвайки коефициентите на корелация по Спирман и Пийрсън, бе установено, че липсва статистически значима

корелация между степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат и изследваните патохистологични туморни характеристики (Фигура 39).



Фигура 39. Корелация между степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат и изследваните патохистологични туморни характеристики

Рискови фактори – тютюнопушене, алкохол, HPV, наркотични вещества

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

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

Таблица 14. Разпределение на рисковите фактори

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

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

При анализа на разпределението на рисковите фактори според пола на пациента се наблюдава следното (Таблица 15).

Таблица 15. Разпределение на рисковите фактори според пола

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

При анализа на процентното разпределение на рисковите фактори сред различните възрастови групи пациенти се наблюдават следните тенденции (Таблица 16):

Таблица 16. Разпределение на рисковите фактори според възрастовата група

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

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

Таблица 17. Пакето-години според рисковия фактор

Рисков фактор	Средна стойност на пакето-годините
Тютюнопушене	20.2
Тютюнопушене и прием на алкохол	33.3

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

IV.2 Резултати по втора задача

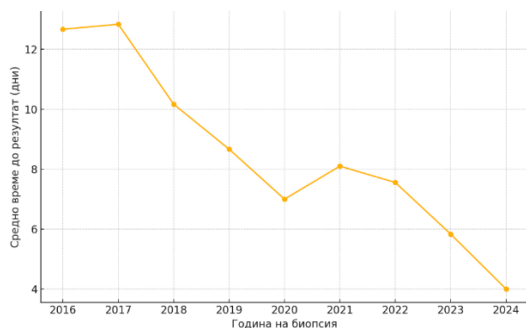
Да изследваме състоянието на патохистологичният доклад – такъв какъвто идва при хирурга, относно общоприети, установени патохистологични характеристики и прогностични фактори.

Време в дни за излизане на резултат от инцизионна биопсия

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

Таблица 18. Средно време за отговор спрямо годината на биопсия

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



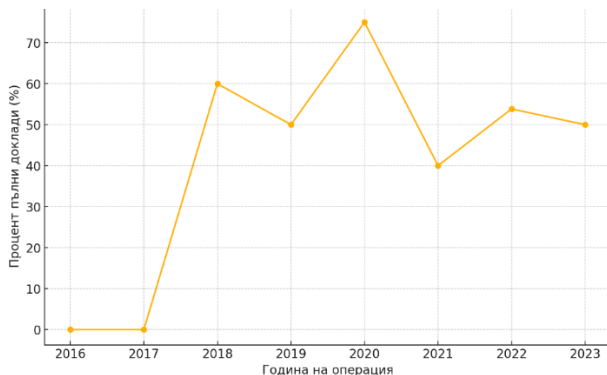
Фигура 40. Средно време в дни за излизане на патохистологичен резултат от биопсия

Пълнота на патохистологичните доклади съобразно действащите световни препоръки за докладване на ПМККУК

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

Таблица 19. Процент пълни патохистологични доклади според годината на изследването

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

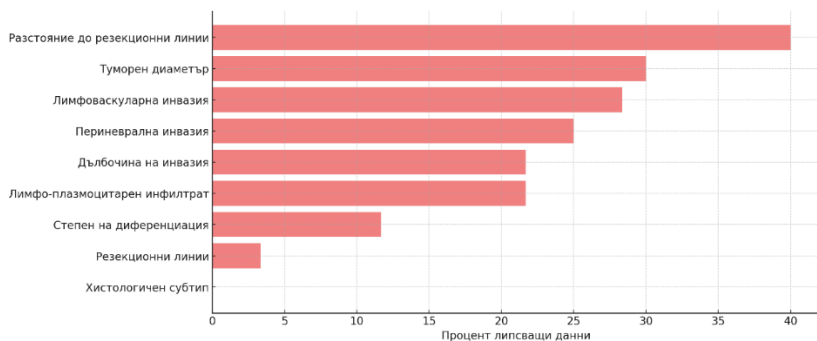


Фигура 41. Пълнота на патохистологичните доклади по години

Процентно разпределение на докладваните туморни фактори

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

на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат – 21,7% (n=13), оценка на степента на диференциация – 11,7% (n=7), статус на резекционните линии 3,3% (n=2), хистологичен субтип – 0% (n=0).



Фигура 42. Честота в проценти на липсващите данни в патохистологичните доклади

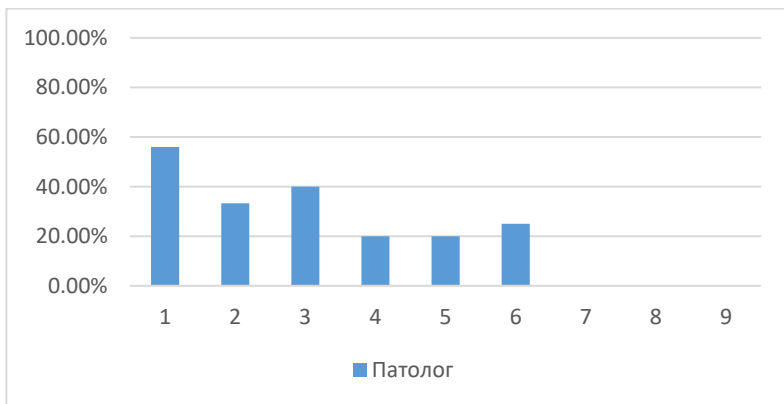
Зависимост между докладващия хисто-патолог и пълнота на доклада

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

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

Таблица 20. Пълнота на патохистологичните доклади според патолога провел изследването

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



Фигура 43. Процентно разпределение на пълните отговори според патолога провеждащ изследването

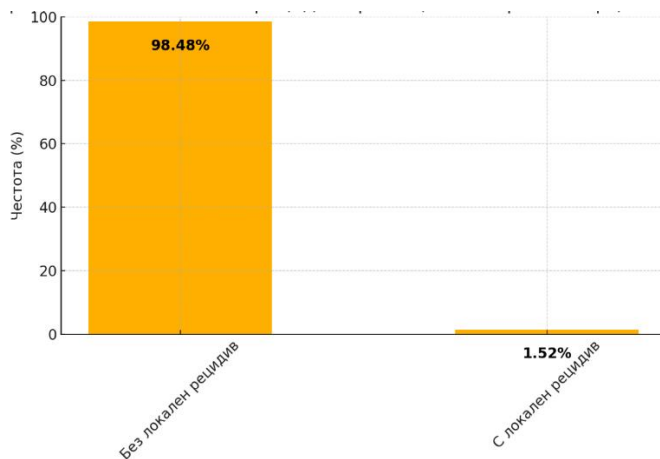
IV.3 Резултати по трета задача

Да изследваме случаите на рецидив:

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

Локален рецидив

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



Фигура 44. Честота на локален рецидив при пациентите с ранен карцином на оралния език. Персистенция на тумора е наблюдавана при 2 от пациентите, което представлява 2.94% от пациентите в извадката, като и двата случая пациентите са провеждали първична лъче-химиотерапия.

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

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

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

Таблица 21. Корелационен анализ между локален рецидив и изследваните клинично-патологични характеристики

	Развитие на локален рецидив	
	Метод	Резултат
Локализация на тумора	Корелация по Спирман	$r = -0.06; p = 0.646$
	Корелация по Пийрсън	$r = -0.05; p = 0.378$
Патологичен туморен стадий (pT)	Корелация по Спирман	$r = 0.24; p = 0.072$
	Корелация по Пийрсън	$r = 0.30; p = 0.023$
	χ^2 анализ	$\chi^2 = 13.24; p = 0.004$
Хистологичен субтип	Корелация по Спирман	$r = -0.04; p = 0.776$
	Корелация по Пийрсън	$r = -0.03; p = 0.817$
Степен на диференциация	Корелация по Спирман	$r = 0.22; p = 0.086$
	Корелация по Пийрсън	$r = 0.29; p = 0.072$
	χ^2 анализ	$\chi^2 = 6.10; p = 0.047$
Патологично измерен туморен диаметър	Корелация по Спирман	$r = 0.02; p = 0.904$
	Корелация по Пийрсън	$r = -0.002; p = 0.986$
Туморна дебелина	Корелация по Спирман	$r = 0.22; p = 0.091$
	Корелация по Пийрсън	$r = 0.36; p = 0.006$
	χ^2 анализ	$\chi^2 = 28.99; p = 0.024$
Дълбочина на инвазия на тумора	Корелация по Спирман	$r = 0.22; p = 0.091$
	Корелация по Пийрсън	$r = -0.41; p < 0.001$
	χ^2 анализ	$\chi^2 = 29.49; p = 0.103$
Перинеурална инвазия	Корелация по Спирман	$r = 0.22; p = 0.098$
	Корелация по Пийрсън	$r = 0.21; p = 0.098$
	χ^2 анализ	$\chi^2 = 3.05; p = 0.218$
Лимфо-васкуларна инвазия	Корелация по Спирман	$r = 0.31; p = 0.016$
	Корелация по Пийрсън	$r = 0.31; p = 0.016$
	χ^2 анализ	$\chi^2 = 5.76; p = 0.016$
Модел на инвазия на тумора	Корелация по Спирман	$r = 0.07; p = 0.595$
	Корелация по Пийрсън	$r = 0.07; p = 0.628$
Лимфо-плазмцитарен инфилтрат	Корелация по Спирман	$r = -0.12; p = 0.388$
	Корелация по Пийрсън	$r = -0.11; p = 0.412$
	Корелация по Спирман	$r = -0.03; p = 0.813$

Статус на резекционните линии	Корелация по Пийърсън	$r = -0.03; p = 0.813$
--------------------------------------	-----------------------	------------------------

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

Таблица 22. Контингентна таблица на степен на диференциация на тумора и локален рецидив

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

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

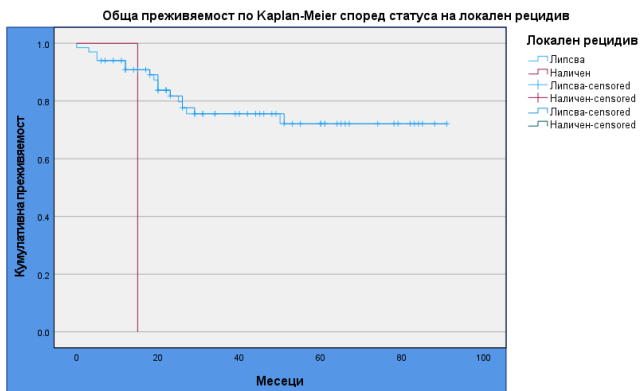
Средната дълбочина на инвазия при пациентите без локален рецидив възлиза на 3.91 мм, със стандартно отклонение от 3.22 мм, варираща от 0.0 мм до 15.0 мм. При пациента развил локален рецидив е установена дълбочина на инвазия от 15.0 мм, което е значително по-голямо от средната стойност при пациентите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

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

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

Кривите на преживяемост показват ясно изразена разлика между двете групи. Пациентите без локален рецидив демонстрират значително по-добра кумулативна преживяемост в сравнение с тези, които са развили локален рецидив (Таблица 23). Резултатите от проведения log-rank тест

потвърждават наличието на статистически значима разлика в преживяемостта между двете групи ($p = 0.007$).



Фигура 45. Криви на Каплан-Майер за обща преживяемост според статуса на локален рецидив ($p = 0.007$)

Таблица 23. Обща наблюдавана преживяемост в зависимост от статуса на локалния рецидив

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

Първични метастази

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



Фигура 46. Дял на пациентите с първични метастази

Значение на клиничния туморен стадий за развитието на първични метастази

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

Таблица 24. Контингентна таблица на първичните метастази според сТ стадия

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

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

Значение на патологичния туморен стадий за развитието на първични метастази

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

Таблица 25. Разпределение на първичните метастази според рТ категорията

рТ категория	Липсват първични метастази	Налични първични метастази	Pearson	Spearman	χ^2
рТmic	4	0	r = 0.396 p = 0.002	r = 0.371 p = 0.003	$\chi^2 =$ 11.12 p = 0.01
рТ1	30	2			
рТ2	15	4			
рТ3	2	3			
Общо	51	9			

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

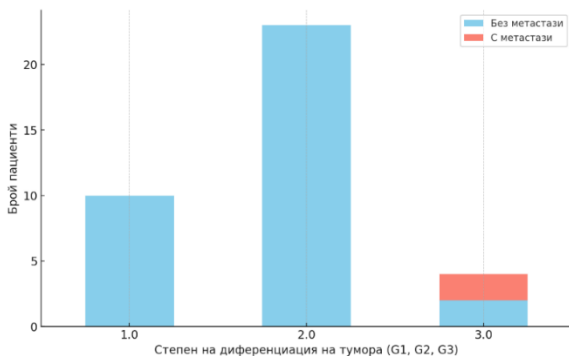
Значение на степента на диференциация на тумора за развитието на първични метастази при ранен карцином на езика

Анализът на степента на диференциация на тумора при пациенти с **сТ1** карцином на езика показва значима корелация между по-ниската степен на диференциация (G3) и наличието на първични метастази. Пациентите с G3 тумори показват по-висока честота на метастази в сравнение с тези с G1 и G2 тумори.

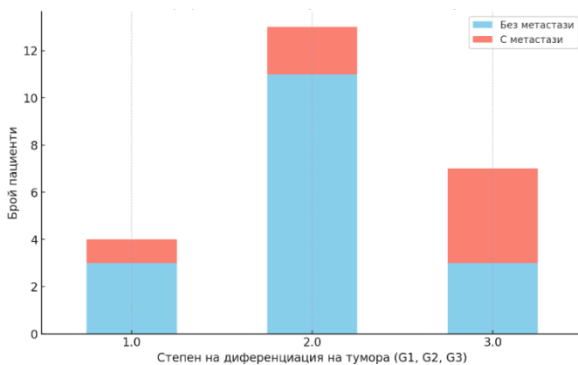
Контингентният анализ разкрива, че всички пациенти с G1 и G2 тумори в сТ1 категорията са без първични метастази, докато при пациенти с G3 тумори е установена значима честота на метастатично разпространение ($p = 0.00016$). Тези резултати подчертават критичната роля на хистологичната диференциация на тумора като прогностичен фактор за риска от метастази при най-ранните карциноми на езика.

Разпределението на пациентите с първични метастази при **сТ2** стадии по степен на диференциация е както следва:

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



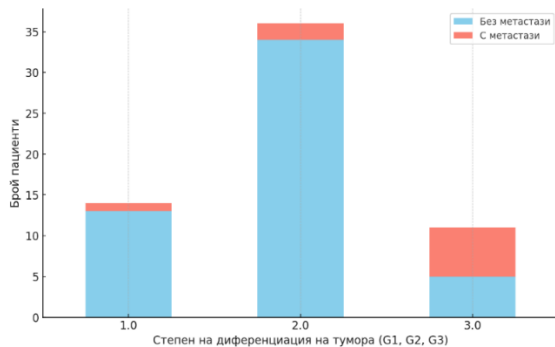
Фигура 47. Роля на степента на диференциация за развитие на първични метастази при cT1



Фигура 48. Роля на степента на диференциация за развитие на първични метастази при cT2
 Анализът показва, че най-голяма част от пациентите с първични метастази в cT2 групата имат ниско диференцирани тумори (G3), което подчертава връзката между по-ниската степен на диференциация и по-високия риск от метастазиране.

Обединеният анализ на степента на диференциация на тумора при пациенти с cT1 и cT2

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



Фигура 49. Роля на степента на диференциация за развитие на първични метастази

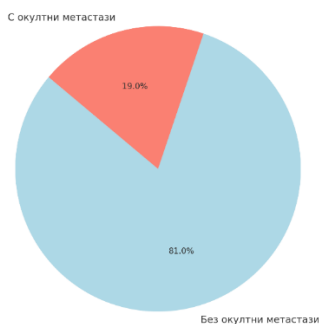
Значение на дълбочината на инвазия на тумора за развитие на първични метастази

Корелационният анализ между дълбочината на инвазия и наличието на първични метастази при пациенти с **cT1** карцином на езика разкрива значима връзка между тези два фактора. Коефициентът на корелация от 0.60 показва умерена до силна положителна зависимост. Тази зависимост е статистически значима, с p -стойността от 0.00013, което е далеч под общоприетото ниво на значимост (0.05). Тези резултати подчертават важната роля на дълбочината на инвазия като прогностичен фактор за метастазиране при пациенти с **cT1** тумори.

Пациентите с **cT2** тумори, които са развили първични метастази, имат по-голяма средна дълбочина на инвазия (8.93 мм) в сравнение с тези без метастази (4.84 мм). Корелационният анализ между дълбочината на инвазия и развитието на първични метастази при пациенти с **cT2** карцином на езика показва значима връзка между тези два фактора. Полученият коефициент на корелация от 0.58 показва умерена положителна зависимост, която е статистически значима, с $p=0.0037$. Това потвърждава, че по-голямата дълбочина на инвазия е свързана с повишен риск от метастатично разпространение при пациенти с **cT2** тумори. Анализът на дълбочината на инвазия като фактор за развитието на първични метастази при пациенти с **cT1** и **cT2** карцином на езика разкрива значима връзка между тези два показателя. Полученият коефициент на корелация от 0.59 показва умерена до силна положителна зависимост, подкрепена от $p = 0.00000088$, която показва, че по-голямата дълбочина на инвазия е силно свързана с повишен риск от метастатично разпространение. Средната дълбочина на инвазия при пациентите с метастази е 9.69 мм, което е значително повече от средната дълбочина от 3.37 мм при пациентите без метастази.

Окултни метастази

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



Фигура 50. Честота на окултните метастази

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

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

Таблица 26. Честота на окултните метастази според клиничния туморен стадий

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

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

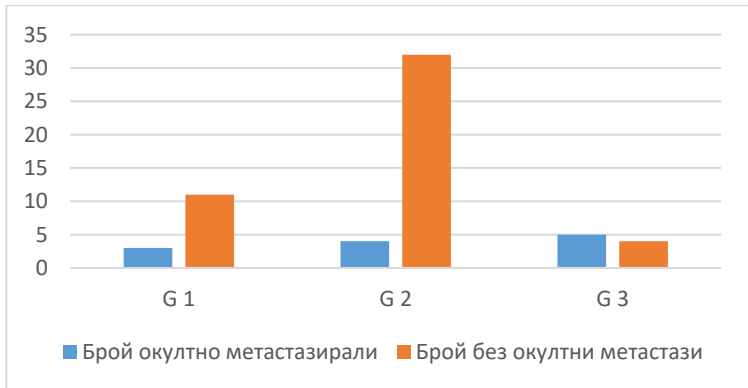
Влияние на степента на диференциация на тумора за развитието на окултни метастази

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

Степен на диференциация	Брой окултно метастазирани	Брой без окултни метастази	$\chi^2 = 8.79; p = 0.012$
G1	3	11	

G2	4	32	
G3	5	4	
Общо	12	47	

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



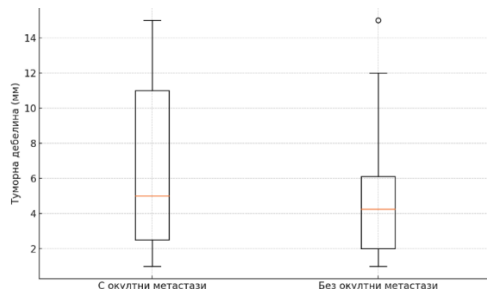
Фигура 51. Разпределение на окултното метастазирание според степента на диференциация на тумора

Значение на туморната дебелина за развитието на окултни метастази

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

Таблица 27. Средна дебелина на тумора според наличието или отсъствието на окултни метастази

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



Фигура 52. Туморна дебелина според наличието или отсъствието на окултни метастази

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

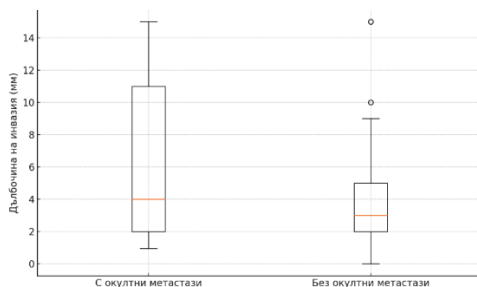
Значение на дълбочината на инвазия на тумора за развитието на окултни метастази

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

Таблица 28. Средна дълбочина на инвазия според наличието или отсъствието на окултни метастази

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

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



Фигура 53. Средна дълбочина на инвазия според наличието или отсъствието на окултни метастази

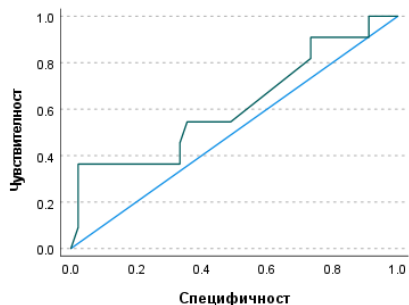
За да оценим по-подробно значението на дълбочината на инвазия като предиктор за развитие на окултни метастази и за да се установи оптималната гранична дълбочина на инвазия предсказваща риска от развитие на окултни метастази се направи ROC крива и изчисляване на площта под кривата (AUC).

Таблица 29. ROC анализ на риска от развитие на окултни метастази според дълбочината на инвазия

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

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

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



Фигура 54. ROC крива на риска от развитие на окултни метастази според дълбочината на инвазия

Значение на периневралната инвазия за развитието на окултни метастази

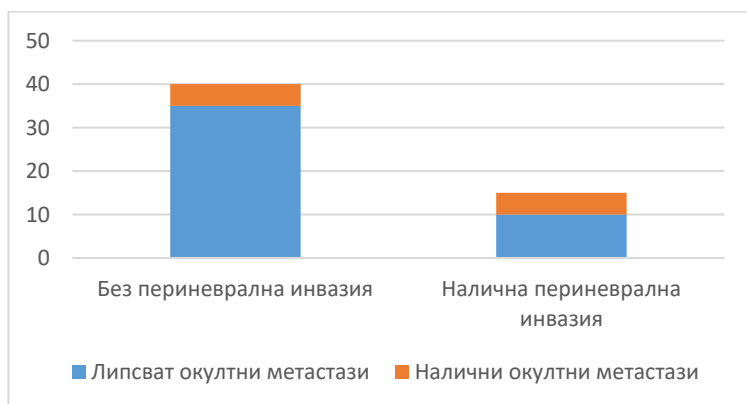
Анализът на връзката между периневралната инвазия и риска от развитие на окултни метастази при пациенти с ранен карцином на езика не показва статистически значима асоциация между тези два фактора.

Таблица 30. Статистически анализ на влиянието на периневралната инвазия върху развитието на окултни метастази

Периневрална инвазия	Отсъстват окултни метастази	Наличие на окултни метастази	χ^2 тест	Likelihood Ration	Pearson	Spearman
Не	35	5	$\chi^2 = 3.18$ $p = 0.07$	LR = 2.92 $p = 0.09$	R = 0.24 $p = 0.08$	R = 0.24 $p = 0.08$
Да	10	5				
Общо	45	10				

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

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



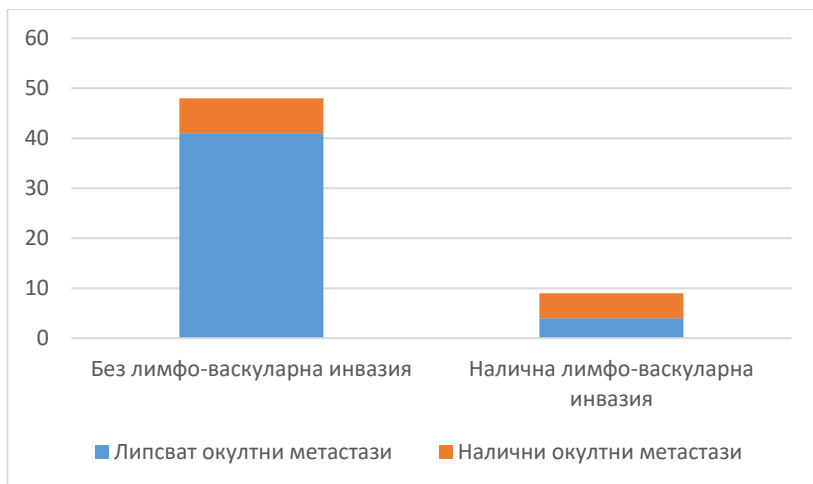
Фигура 55. Разпределение на окултните метастази според статуса на периневрална инвазия

Значение на лимфо-вакcuларната инвазия за развитието на окултни метастази

Таблица 31. Статистически анализ на влиянието на лимфо-вакcuларната инвазия върху развитието на окултни метастази

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

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



Фигура 56. Разпределение на окултните метастази според статуса на лимфо-вакcuларна инвазия

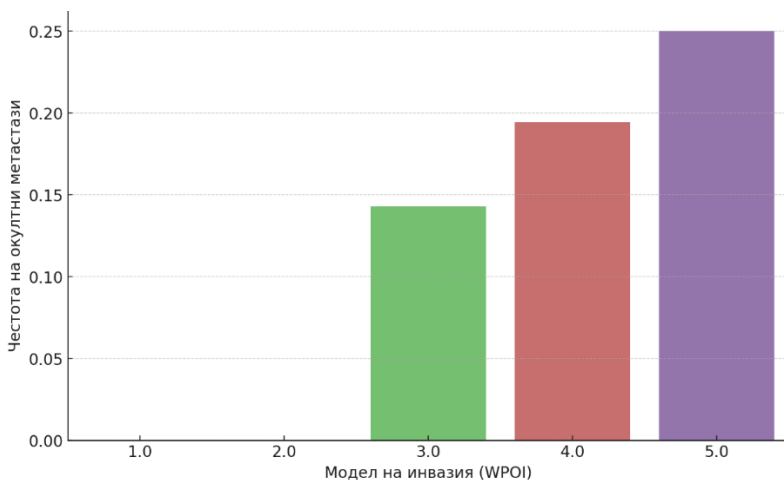
Резултатите от χ^2 теста ($\chi^2 = 5.45$, $p = 0.02$) показват, че наличието на лимфо-вакcuларна инвазия е значим предиктор за развитието на окултни метастази в изследваната група.

Значение на модела на инвазия за развитието на окултни метастази

Таблица 32. Статистически анализ на влиянието на модела на инвазия върху развитието на окултни метастази

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

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



Фигура 57. Разпределение на честотата на окултно метастазиране според модела на инвазия

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

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

Таблица 33. Статистически анализ на прогностичната стойност на системата на Brandwein-Gensler за оценка на риска от развитието на окултни метастази

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

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

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

Общ брой точки

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

Таблица 34. Статистически анализ на прогностичната стойност на общия брой точки по системата на Brandwein-Gensler за оценка на риска от развитието на окултни метастази

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

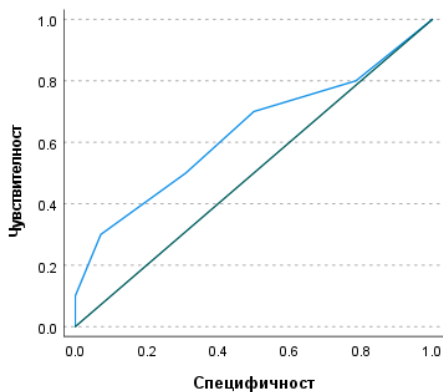
Резултатите показват, че средният общ брой точки при пациентите без окултни метастази е по-малък спрямо пациентите с окултни метастази, като тази разлика е много близо до статистическата значимост ($p=0.06$).

Проведе се също ROC анализ .

Таблица 35. ROC анализ на риска от развитие на окултни метастази според на общия брой точки по системата на Brandwein-Gensler

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

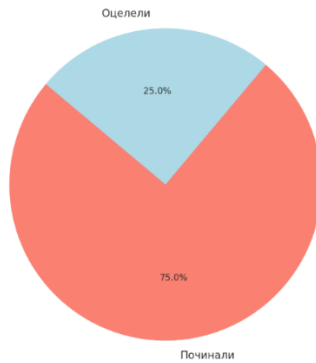
Резултатите показват умерена предсказваща способност на системата. Въз основа на Youden Index беше определена оптимална гранична стойност от 4.5 точки. При тази стойност специфичността достига 92.9%, но чувствителността е едва 30%. Това означава, че при праг от 4.5 точки системата е силно специфична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



Фигура 58. ROC крива на риска от развитие на окултни метастази според на общия брой точки по системата на Brandwein-Gensler

Смъртност при пациентите с окултни метастази

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

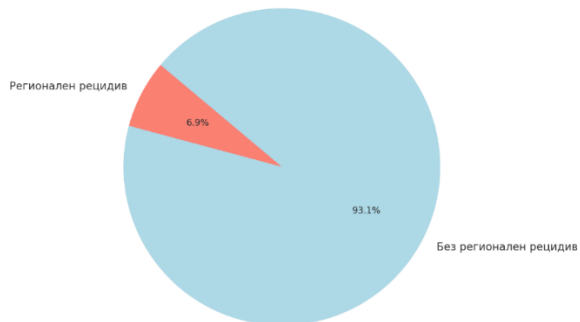


Фигура 59. Смъртност при пациентите с окулни метастази

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

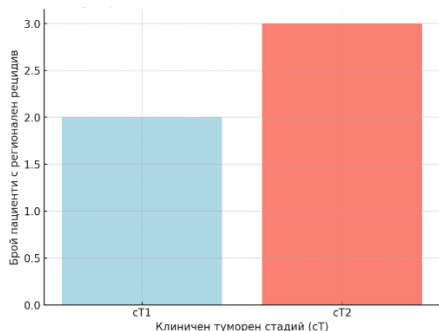
Регионален рецидив

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



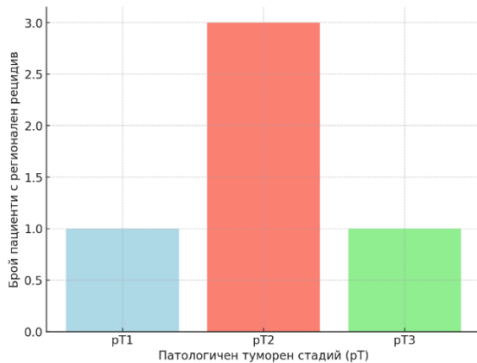
Фигура 60. Честота на регионален рецидив

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



Фигура 61. Клиничен туморен стадий на пациентите с локален рецидив

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



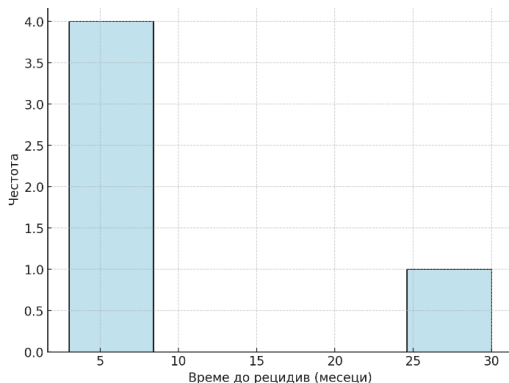
Фигура 62. Патологичен туморен стадий на пациентите с регионален рецидив

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

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

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

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



Фигура 63. Разпределение на времето до нодален рецидив

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

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

Степен на диференциация на тумора

Таблица 36. Кростабулация между степен на диференциация и регионален рецидив

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

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

Диаметър на тумора

Таблица 37. Т тест анализ между хистологично измерен туморен диаметър и регионален рецидив

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

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

Туморна дебелина

Таблица 38. Т тест анализ между туморната дебелина и регионален рецидив

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

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

Дълбочина на инвазия на тумора

Таблица 39. Т тест анализ между дълбочина на инвазия и регионален рецидив

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

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

Периневрална инвазия

Таблица 40. Кростабулация между периневрална инвазия и регионален рецидив

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

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

Лимфоваскуларна инвазия

Таблица 41. Кростабулация между лимфо-вакуларна инвазия и регионален рецидив

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

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

Модел на инвазия на тумора (WPOI)

Таблица 42. Кростабулация между модел на инвазия и регионален рецидив

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

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

Степен на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат

Таблица 43. Кростабулация между степен на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат и регионален рецидив

Лимфо-плазмоцитарен инфилтрат	Отсъства регионален рецидив	Наличие на регионален рецидив	χ^2 тест	Likelihood Ratio	Pearson	Spearman
Изразен	34	1	χ^2 =5.71 p = 0.06	LR = 2.82 p = 0.24	R = 0.19 p = 0.13	R = 0.15 p = 0.24
Умерен	24	1				
Слаб / Липсва	2	1				
Общо	58	3				

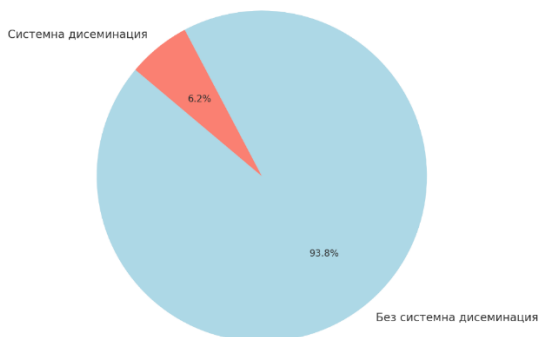
Резултатите показват слаба корелация между степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат и развитието на регионален рецидив. Тази зависимост е близка до прага на статистическа зависимост но не го достига ($p = 0.06$). В изследваната група степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрация е прогностична за развитието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

Статус на резекционните линии

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

Системен рецидив

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



Фигура 64. Честота на системната дисеминация

От пациентите развили системен рецидив три от случаите са в cT1 клиничният туморен стадий и един е в cT2 стаии. Клиничният туморен стадий има слаба отрицателна корелация ($r = -0.093$) с развитието на системен рецидив.

Според патологичния туморен стаии – в pT1 стаии са двама от пациентите, един е в pT2 стаии и един е в pT3 стаии. Патологичният туморен стадий има умерена положителна корелация ($r = 0.148$) с развитието на системен рецидив.

Клиничният нодален стадий е cN0 при три от пациентите и един пациент е диагностициран с cN1. Клиничният нодален стадий показва слаба положителна корелация ($r = 0.086$).

Три от пациентите са претърпели само хемиглосектомия като основно лечение. Един пациент е подложен на хемиглосектомия с едномоментна СЕШЛД. Съответно патологичният нодален стадий е наличен само за един пациент в тази група (pN2b). За останалите пациенти липсва информация за патологичния нодален статус. Патологичният нодален стадий показва умерена положителна корелация ($r = 0.431$) с развитието на системен рецидив.

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

Корелационен анализ на основните хистологични характеристики и риска от системен рецидив

Таблица 44. Корелационен анализ между основните изследвани пато-хистологични характеристики и развитието на системен рецидив

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

Корелационният установява умерена корелация между наличието на лимфо-васкуларна инвазия и развитието на системен рецидив ($r = 0.36$). Не се установява корелация между останалите пато-хистологични туморни характеристики и развитието на системен рецидив.

Проведохме допълнителен анализ на зависимостта между статуса на лимфо-васкуларната инвазия и системния рецидив като установихме следното разпределение:

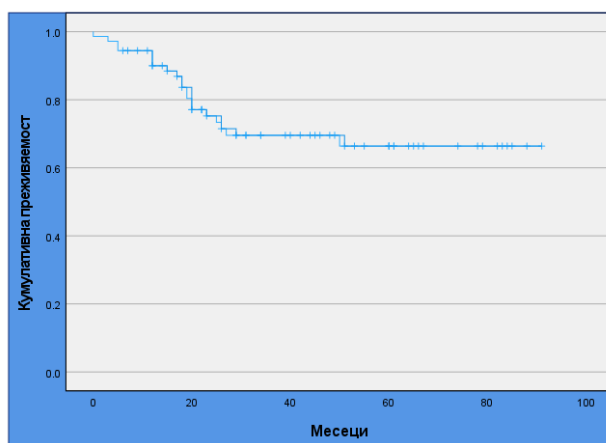
Таблица 45. Кростабулация между статус на лимфо-васкуларна инвазия и системен рецидив

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

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

Обща и специфична преживяемост

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



Фигура 65. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост

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

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

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

Специфична преживяемост

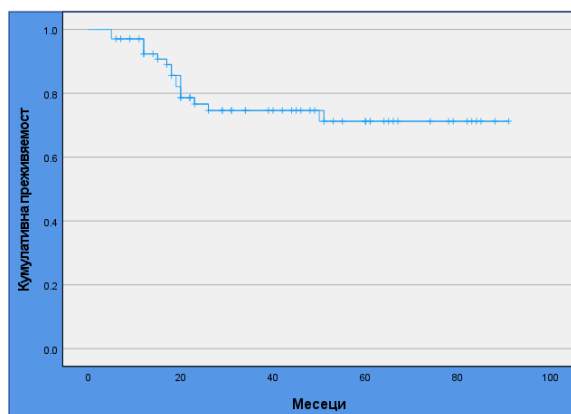
За целите на анализа на специфичната преживяемост от цялата група изследвани пациенти са изключени тези от тях починали от причина различна от карцинома на езика.

Средната специфична преживяемост за цялата група, в края на изследвания период е 76.5%.

Средната специфична преживяемост в месеци е 70.7 месеца (95% CI: 62.2–79.3).

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

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

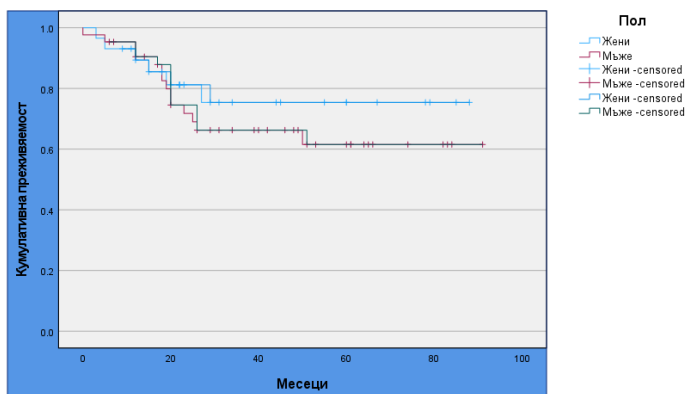


Фигура 66. Kaplan-Meier крива на специфичната преживяемост

Значение на пола за общата и специфичната преживяемост

Резултатите от анализа на **общата преживяемост** по пол, изчислена по метода на Каплан-Майер, показват, че няма статистически значима разлика между мъжете и жените по отношение на тяхната преживяемост. Лог-ранк (Mantel-Cox) теста има стойност на $\chi^2 = 0.619$ и ниво на значимост $p = 0.432$, което показва, че разликите в общата преживяемост между

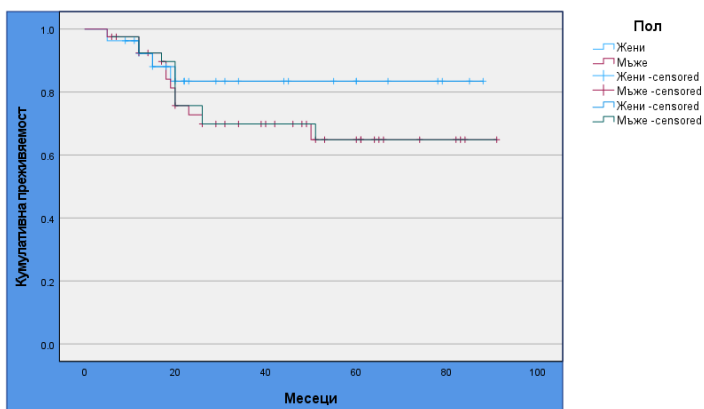
половете не са значими. Средната обща преживяемост за жените е 70.1 месеца (95% CI: 57.4–82.7), докато за мъжете тя е 64.1 месеца (95% CI: 52.8–75.4).



Фигура 67. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според пола

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

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

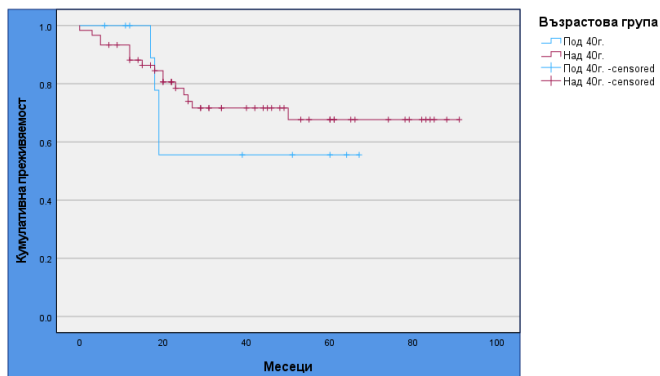


Фигура 68. Kaplan-Meier крива на специфичната преживяемост според пола

Значение на възрастта за общата и специфичната преживяемост

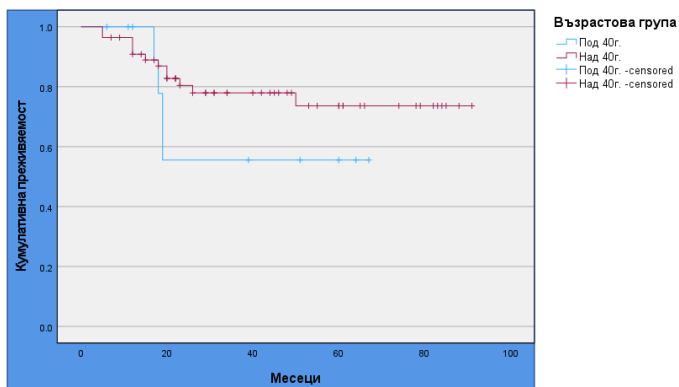
Средната **обща преживяемост** за пациенти до 40 години е 45.3 месеца (95% CI: 29.5–61.2), докато за тези над 40 години тя е 68.1 месеца (95% CI: 58.6–77.5).

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



Фигура 69. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според възрастовата група

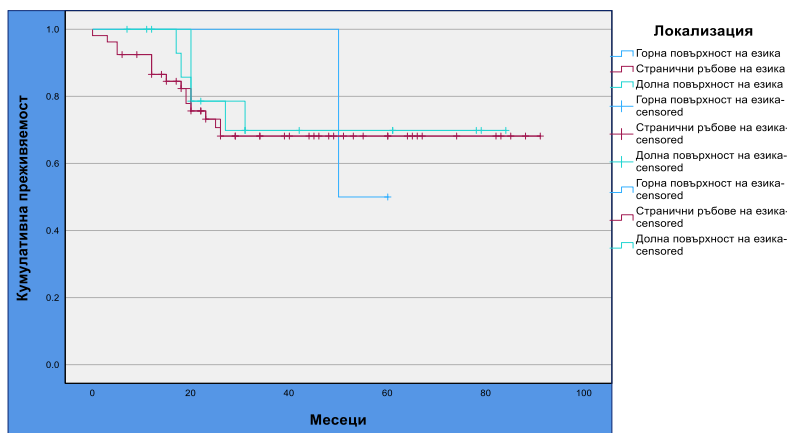
Средната **специфична преживяемост** за пациенти до 40 години е 45.3 месеца (95% CI: 29.5–61.2), докато за тези над 40 години тя е 72.7 месеца (95% CI: 63.6–81.8). Проведеният Лог-ранк тест (Mantel-Cox) има стойност на $\chi^2 = 1.262$ и ниво на значимост $p = 0.261$. Това показва, че разликите в специфичната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



Фигура 70. Kaplan-Meier крива на специфичната преживяемост според възрастовата група

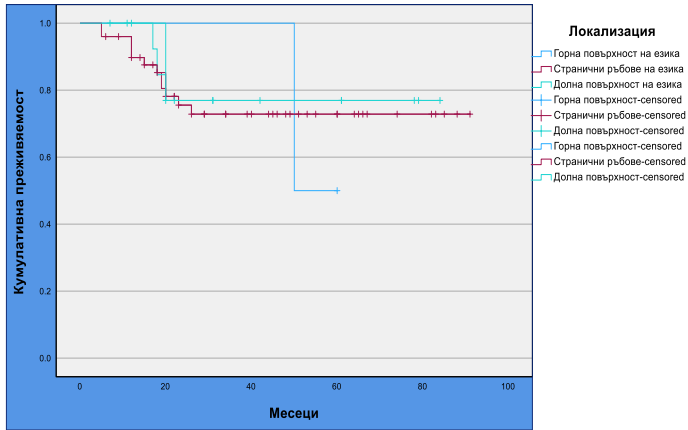
Значение на локализацията на тумора за общата и специфична преживяемост

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



Фигура 71. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според локализацията на тумора

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



Фигура 72. Kaplan-Meier крива на специфичната преживяемост според локализацията на тумора

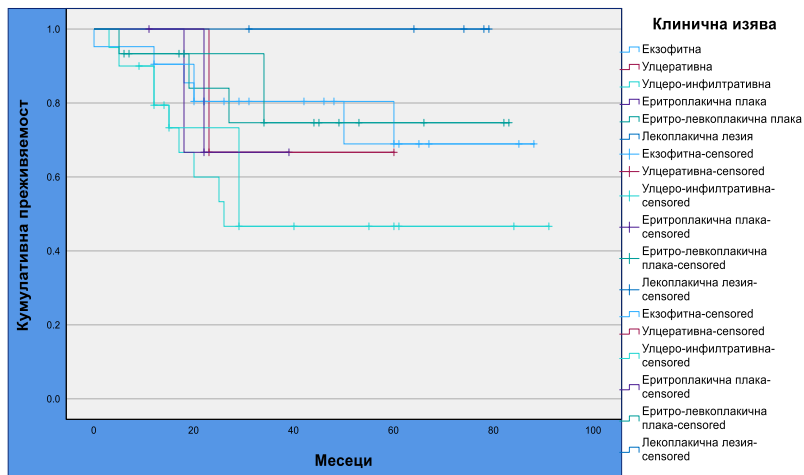
Значение на клиничната изява за общата преживяемост

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

Таблица 46. Обща преживяемост според клиничната изява на тумора

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

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



Фигура 73. Карпан-Мејер крива на общата преживяемост според клиничната изява на тумора

Значение на клиничния туморен стади (сТ) за общата и специфична преживяемост

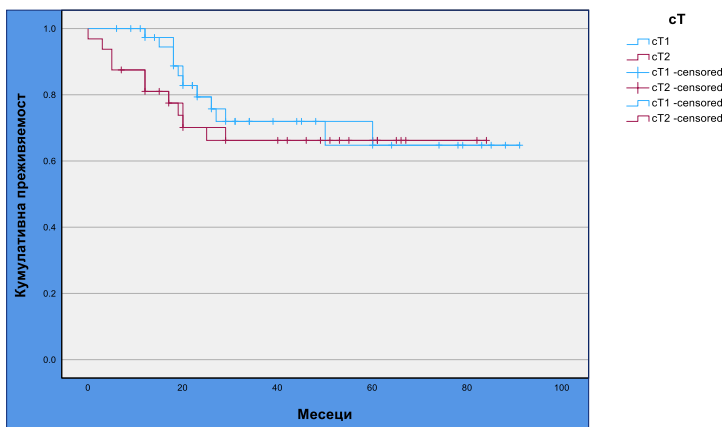
За оценка на ролята на клиничния туморен стади (сТ) върху **общата преживяемост** беше използван метода на Каплан-Майер. Пациентите бяха разделени в две групи според сТ-категорията - сТ1 и сТ2.

Таблица 47. Обща преживяемост в зависимост от сТ-категорията (Метод на Каплан-Майер)

сТ-Категория	Общ Брой Пациенти	Живи Брой (%)	Средна Обща Преживяемост (месеци)	95% CI
сТ1	40	30 (75.0%)	68.2	[56.4; 80.0]
сТ2	32	22 (68.8%)	59.8	[47.5; 72.2]

Общо	72	52 (72.2%)	67.0	[58.2; 75.8]
-------------	----	------------	------	-----------------

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



Фигура 74. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според клиничния туморен стадий (cT)

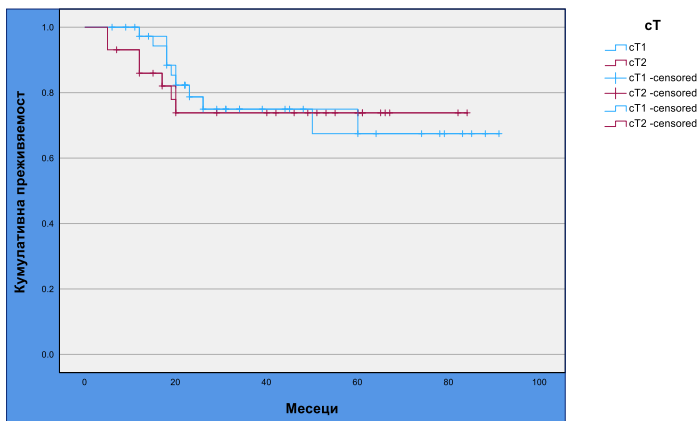
При анализ на ролята на клиничния туморен стадий върху **специфичната преживяемост** прави впечатление, че разликите между cT1 и cT2 групите са още по-малки, като кривите по Kaplan-Meier на места се припокриват.

Таблица 48. Специфична наблюдавана преживяемост в зависимост от cT-Категорията (Метод на Каплан-Майер)

cT-Категория	Общ Брой Пациенти	Живи Брой (%)	Средна Специфична Преживяемост (месеци)	95% CI
cT1	39	30 (76.9%)	69.9	[58.2; 81.7]
cT2	29	22 (75.9%)	65.5	[53.6; 77.3]

Общо	68	52 (76.5%)	70.7	[62.2; 79.3]
------	----	------------	------	-----------------

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



Фигура 75. Kaplan-Meier крива на специфичната преживяемост според клиничния туморен стадий (cT)

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

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

Таблица 49. Обща преживяемост в зависимост от pT-категорията (Метод на Каплан-Майер)

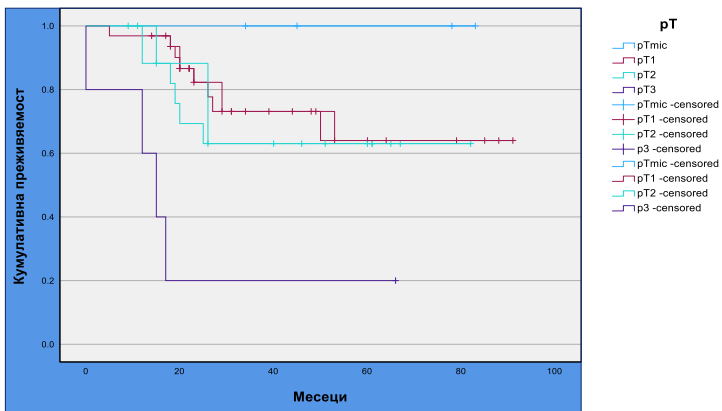
pT-Категория	Общ Брой Пациенти	Живи Брой (%)	Средна Обща Преживяемост (месеци)	95% CI
pT0	4	4 (100.0%)	Неприложимо	Неприложимо
pT1	32	24 (75.0%)	64.0	[54.3; 73.7]
pT2	19	13 (68.4%)	53.0	[42.7; 63.3]

pT3	5	1 (20.0%)	17.0	[8.6; 25.4]
Общо	60	42 (70.0%)	58.7	[50.4; 67.0]

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

Резултатите показват значими различия в общата преживяемост между пациентите в различните pT-категории. Пациентите с по-нисък pT стадий (pT1 и pT2) демонстрират по-добра преживяемост в сравнение с тези в по-висок pT стадий (pT3).

Интересно е да се отбележи, че кумулативната преживяемост на пациентите с pT1 и pT2 тумори е сравнително близка. Процентът на преживяемост в двете групи също е близък — 75.0% за pT1 и 68.4% за pT2.



Фигура 76. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според pT стадия

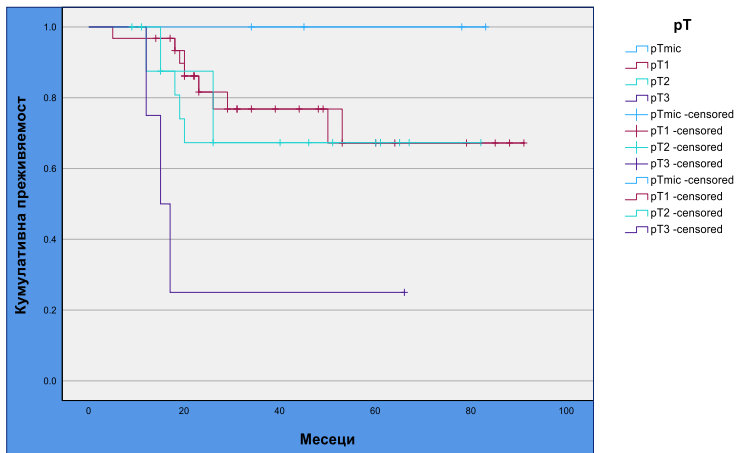
Анализът на специфичната преживяемост в зависимост от pT категорията установява следното:

Таблица 50. Специфичната преживяемост в зависимост от pT категорията

pT-Категория	Общ Брой Пациенти	Живи Брой (%)	Средна Специфична Преживяемост (месеци)	95% CI
pT0	4	4 (100.0%)	Неприложимо	Неприложимо
pT1	31	24 (77.4%)	61.0	[50.5; 71.6]
pT2	18	13 (72.2%)	53.5	[41.7; 65.4]

pT3	4	1 (25.0%)	17.0	[8.5; 25.5]
Общо	57	42 (73.7%)	57.3	[48.7; 65.8]

Лог-ранк тестът (Mantel-Cox) установява $\chi^2 = 10.564$ и $p=0.014$, което показва, че разликата в специфичната преживяемост между различните pT-категории е статистически значима.



Фигура 77. Kaplan-Meier крива на специфичната преживяемост според pT стадия

Значение на клиничният подаден статус (cN) за общата и специфична преживяемост

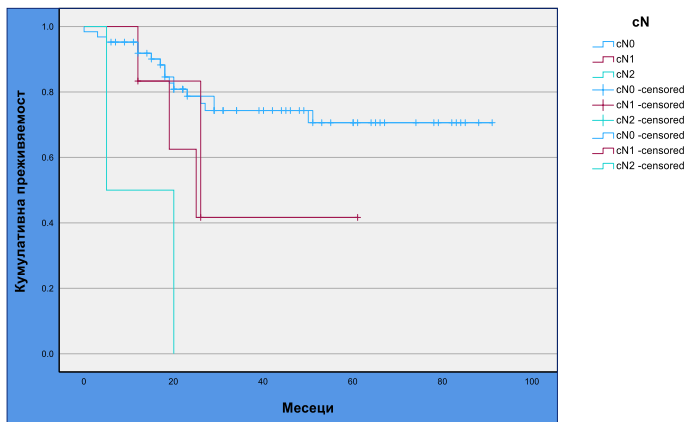
Резултатите от анализа показват значими различия в **общата преживяемост** между пациентите в различните cN-категории. Разликите между групите са статистически значими.

Таблица 51. Обща преживяемост в зависимост от cN категорията

cN-Категория	Общ Брой Пациенти	Живи Брой (%)	Средна Обща Преживяемост (месеци)	95% CI	Log-rank
cN0	63	48 (76.2%)	70.3	[61.7; 79.0]	$\chi^2 = 11.283$ $p=0.004$
cN1	6	3 (50.0%)	36.6	[18.3; 54.9]	

cN2	2	0 (0.0%)	12.5	[0.0; 27.2]
Общо	71	51 (71.8%)	66.6	[57.7; 75.4]

Резултатите показват, че разликата в общата преживяемост между различните cN категории е статистически значима.



Фигура 78. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според cN категорията

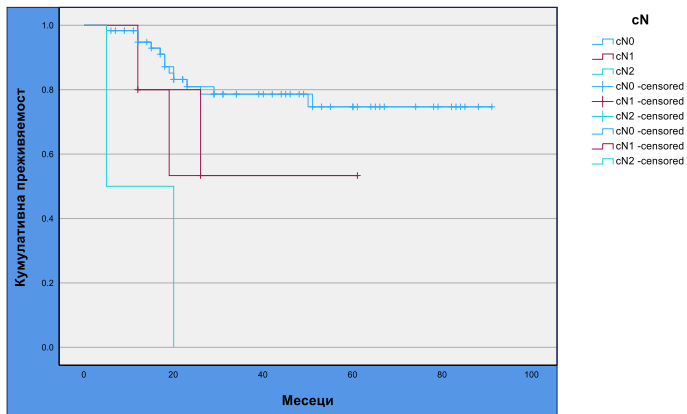
Анализа на **специфичната преживяемост** показва значими различия между пациентите в различните cN-категории.

Таблица 52. Специфичната преживяемост в зависимост от cN категорията (Метод на Каплан-Майер)

cN-Категория	Общ Брой Пациенти	Н на Събити я	Цензуриран и (%)	Средна Специфична Преживяемост (месени)	95% CI	Log-rank
cN0	60	12	80.0%	73.6	[64.98 ; 82.27]	$\chi^2 =$ 12.929

cN1	5	2	60.0%	40.0	[18.28 ; 61.72]	p=0.00 2
cN2	2	2	0.0%	12.5	[0.00; 27.20]	
Общо	67	16	76.1%	70.3	[61.67 ; 79.01]	

Резултатите показват, че разликата в специфичната преживяемост между различните cN-категории е статистически значима.



Фигура 79. Kaplan-Meier крива на специфичната преживяемост според cN категорията

Значение на подалната pN категория за общата преживяемост

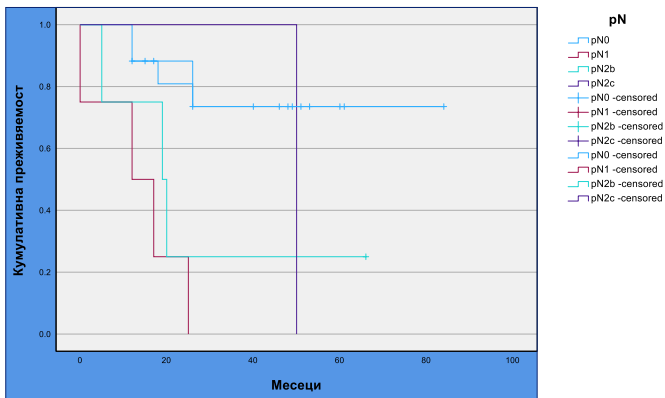
Анализът на общата преживяемост при пациентите в различните pN категории показва значими различия в преживяемостта между различните категории.

Таблица 53. Обща наблюдавана преживяемост в зависимост от pN категорията

pN-Категория	Общ Брой Пациенти	Н на Събития	Цензурирани (%)	Средна Обща Преживяемост (месеци)	95% CI	Log-rank
--------------	-------------------	--------------	-----------------	-----------------------------------	--------	----------

pN0	17	4	76.5%	66.4	[51.5 ; 81.3]	$\chi^2 = 13.228$ $p=0.004$
pN1	4	4	0.0%	13.5	[3.2; 23.8]	
pN2b	4	3	25.0%	27.5	[5.0; 50.0]	
pN2c	1	1	0.0%	50.0	[50.0 ; 50.0]	
Общо	26	12	53.8%	49.9	[36.1 ; 63.7]	

Резултатите показват, че разликата в общата преживяемост между различните pN-категории е статистически значима.



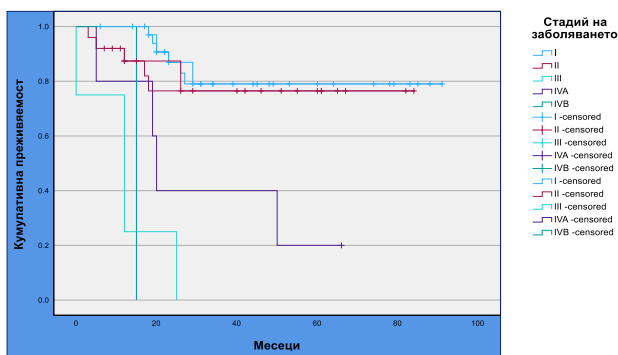
Фигура 80. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според pN категорията

Значение на стадия на заболяването за общата и специфична преживяемост

Анализът по Каплан-Майер показва, че разликата в общата преживяемост между различните стадии на заболяването е статистически значима.

Таблица 54. Обща преживяемост в зависимост от стадия на заболяването

Стадий на Заболяването	Общ Брой Пациенти	Н на Събития	Цензурирани (%)	Средна Обща Преживяемост (месеци)	95% CI	Log-rank
I	36	6	83.3%	76.6	[66.3 ; 87.0]	$\chi^2 = 37.998$ $p < 0.001$
II	25	5	80.0%	67.0	[53.9 ; 80.2]	
III	4	4	0.0%	12.3	[2.2 ; 22.3]	
IVA	5	4	20.0%	32.0	[12.3 ; 51.7]	
IVB	1	1	0.0%	15.0	[15.0 ; 15.0]	
Общо	71	20	71.8%	66.6	[57.7 ; 75.4]	

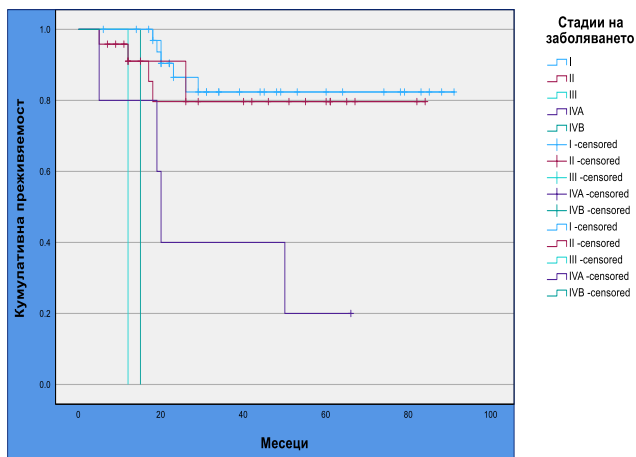


Фигура 81. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според стадия на заболяването. Анализ на специфичната преживяемост установява статистически значима разлика между групите.

Таблица 55. Специфична преживяемост според стадия на заболяването

Стадий на Заболяването	Общ Брой Пациенти	Н на Събития	Цензурирани (%)	Средна Специфична Преживяемост (месеци)	95% CI	Log-rank
I	35	5	85.7%	78.8	[68.9 ; 88.6]	$\chi^2 = 41.172$; $p < 0.001$
II	24	4	83.3%	69.7	[57.1 ; 82.3]	
III	2	2	0.0%	12.0	[12.0 ; 12.0]	
IVA	5	4	20.0%	32.0	[12.3 ; 51.7]	
IVB	1	1	0.0%	15.0	[15.0 ; 15.0]	
Общо	67	16	76.1%	70.3	[61.7 ; 79.0]	

Лог Ранк тестът (Mantel-Cox) показва $\chi^2 = 41.172$ и ниво на значимост $p < 0.001$, което показва, че разликата в специфичната преживяемост между различните стадии на заболяването е статистически значима.



Фигура 82. Kaplan-Meier крива на специфичната преживяемост според стадия на заболяването

Резултатите показват значими различия в общата и специфична преживяемост между пациентите в различните стадии на заболяването. Пациентите с по-ранни стадии (I и II) демонстрират по-добра обща и специфична преживяемост, докато тези в по-напреднали стадии (III, IVA, IVB) имат значително по-ниска обща и специфична преживяемост, като разликите между групите са статистически значими.

Причина за смърт

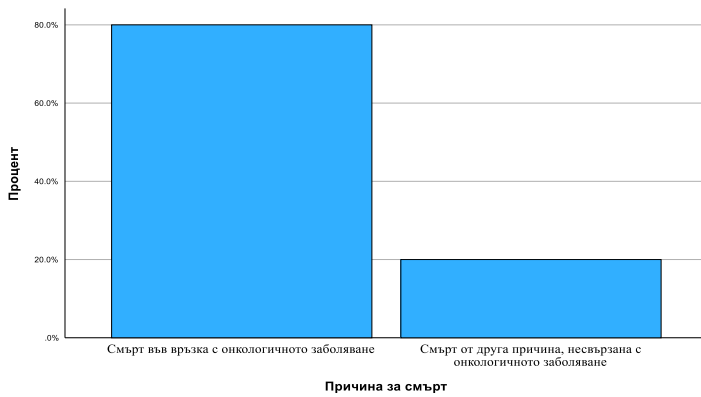
Анализът на честотата на причините за смърт при пациентите в изследваната кохорта включва 72 случая. Пациентите са разделени в две групи според причината за смъртта, съответно първа група са пациенти починали от причини свързани с онкологичното заболяване, а втората група включва пациентите починали по други причини, които не са във връзка с онкологичното заболяване на езика.

Общо наблюденията са 72. Починалите пациенти са 20 (27,8%), живи са 52 (72.2%).

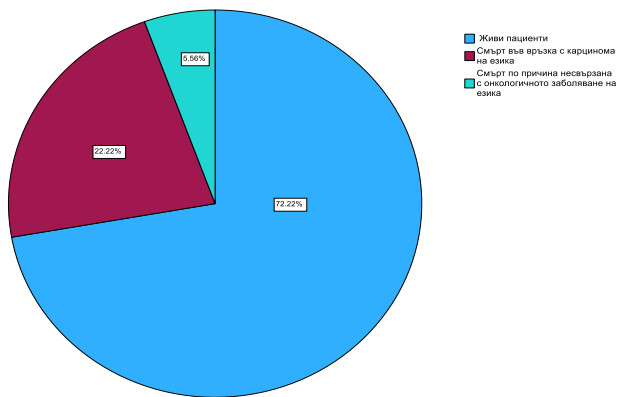
Разпределение на причината за смърт:

От валидните 20 случая (починали пациенти), при 16 (80%) смъртта е настъпила във връзка с карцинома на езика. Това кореспондира с 22.2% от всички пациенти.

В 4 случая (20%), смъртта е настъпила при причини несвързани с онкологичното заболяване на езика. Това кореспондира с 5.6% от всички пациенти.



Фигура 83. Процентно разпределение на причините за смърт



Фигура 84. Процентно разпределение на причината за смърт сред всички пациенти

IV.4. Резултати по четвърта задача:

Да изследваме прогностичното значение на променливите:

- Време от диагноза до операция, време до излизане на хистологичен резултат от биопсия и време от биопсия до операция
- Вида на лечение
- Прогностично значение на хистологичния вид, степен на диференциация, размер, туморна дебелина, дълбочина на инвазия, перинеурална и лимфо-вакуларна инвазия, модел на инвазия, статус на резекционните линии и лимфоцитарна реакция при ранен карцином на езика
- Прогностичното значение на броя на метастазите и наличието на екстранодалната инвазия при РКЕ.
- Прогностично значение на общия брой екстирпирани ЛВ при ШЛД при ранен карцином на езика
- Да оценим прогностичната стойност на TNM 8 и TNM 7 при ранен карцином на езика
- Да оценим прогностичната стойност на предложената от Brandwein-Gansler et al. (**Error! Reference source not found.**) система за оценка на риска

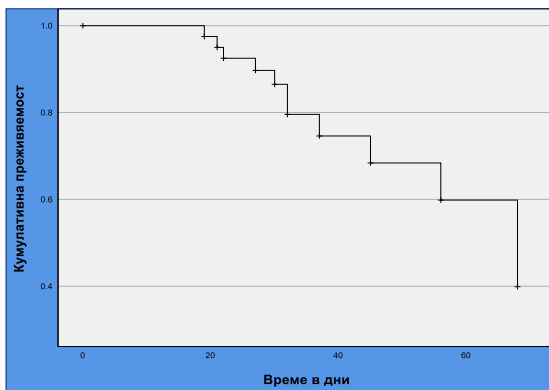
Прогностично значение на времето от хистологичен резултат до операция за общата преживяемост

За да оценим ролята на времето изминало от излизане на хистологичен резултат, т.е. времето от поставяне на хистологична диагноза до операция, проведохме Cox регресионен анализ. Анализът е проведен върху 72 случая, от които 40 (55.6%) са включени в анализа. От тях, 11 случая (15.3%) са класифицирани като "събитие" (смърт), а 29 случая (40.3%) са цензурирани. Общият брой на случаите с липсващи данни е 30 (41.7%).

Таблица 56. Cox регресионен анализ на влиянието на времето от хистологичен резултат до операция, върху общата преживяемост

Време (в дни)	Кумулативен риск	Преживяемост	Стандартна грешна
		19	.025
21	.051	.950	.034
22	.078	.925	.041
27	.109	.897	.048
30	.145	.865	.056
32	.228	.796	.068
37	.293	.746	.079
45	.380	.684	.092
56	.514	.598	.110
68	.919	.399	.152

Получените стойности на кумулативен риск и степента на преживяемост при различни времена показват, че с увеличаването на времето, кумулативният риск нараства, а степента на преживяемост намалява.



Фигура 85. Соx регресионен анализ на влиянието на времето от хистологичен резултат до операция, върху общата преживяемост

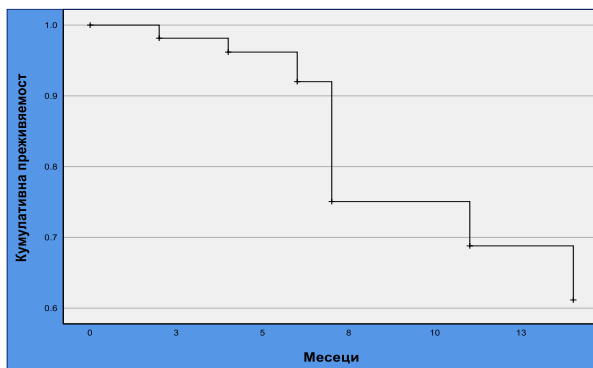
Прогностично значение на времето за излизане на патохистологичен резултат за общата преживяемост

За да оценим ролята на времето, изминало от биопсия до излизане на патохистологичен резултат върху общата преживяемост, проведехме Соx регресионен анализ.

Анализът е проведен върху 72 случая, от които 54 (75.0%) са включени в анализа. От тях, 13 случая (18.1%) са класифицирани като "събитие" (смърт), а 41 случая (56.9%) са цензурирани. Общият брой на случаите с липсващи данни е 18 (25.0%).

Таблица 57. Соx регресионен анализ на влиянието на времето от биопсия до излизане на патохистологичен резултат, върху общата преживяемост

Време (в дни)	Кумулативен риск	Преживяемост	Стандартна грешна
2	.019	.981	.018
4	.039	.962	.026
6	.083	.920	.038
7	.287	.751	.061
11	.374	.688	.080
14	.492	.612	.098



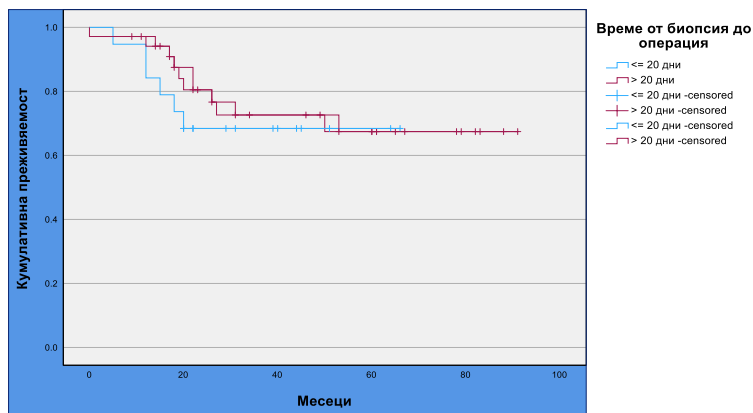
Фигура 86. Cox регресионен анализ на влиянието на времето от биопсия до излизане на патохистологичен резултат, върху общата преживяемост

Тези резултати показват, че с увеличаване на периода за излизане на патохистологичния резултат се намалява преживяемостта и се повишава риска от смърт в изследваната кохорта.

Прогностично значение на времето от биопсия до операция за общата преживяемост

Анализът на влиянието на времето от биопсия до операция върху общата и специфичната преживяемост показва, че няма статистически значима разлика между групите пациенти, които са претърпели операция в рамките на 20 дни след биопсията (Група 1) и тези, които са претърпели операция след повече от 20 дни (Група 2).

Средната **обща преживяемост** за Група 1 е 49.5 месеца (95% CI: 38.5–60.5), докато за Група 2 е 68.9 месеца (95% CI: 56.8–81.0). Въпреки че Група 2 има по-висока средна обща преживяемост, разликата не е статистически значима ($\chi^2 = 0.254$; $p = 0.614$).



Фигура 87. Обща преживяемост по Kaplan-Meier според времето от биопсия до операция

Средната **специфична преживяемост** за Група 1 е 49.5 месеца (95% CI: 38.5–60.5), а за Група 2 средната специфична преживяемост е по-висока, 73.0 месеца (95% CI: 61.4–84.5). При $\chi^2 = 0.771$ и ниво на значимост $p = 0.380$. Това показва, че разликата в специфичната преживяемост между двете групи не е статистически значима.

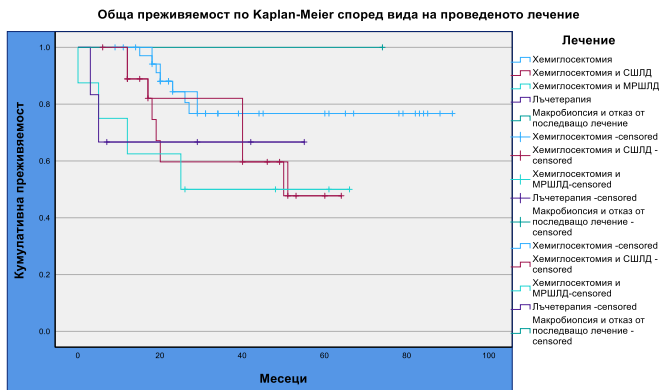
Прогностично значение на вида на проведеното лечение

Анализът на общата преживяемост според вида на лечението беше проведен по метода на Каплан-Майер, като бяха оценени пациенти, разделени в пет различни групи:

- **Група 1:** Пациенти, подложени на хемиглосектомия;
- **Група 2:** Хемиглосектомия със селективна шийна дисекция (СШЛД);
- **Група 3:** Хемиглосектомия с модифицирана радикална шийна дисекция (МРШЛД);
- **Група 4:** Лъчетерапия;
- **Група 5:** Пациенти, подложени на макробиопсия и отказали от последващо лечение.

Таблица 58. Обща преживяемост в зависимост от вида на проведеното лечение

Вид на Лечението	Общ Брой Пациенти	Живи Брой (%)	Средна Общата Преживяемост (месеци)	95% CI	Log Rank Test P
Хемиглосектомия	37	30 (81.1%)	49.5	[38.5; 60.5]	$\chi^2 = 5.841$ p=0.211
Хемиглосектомия и СШЛД	19	12 (63.2%)	59.7	[50.5; 68.9]	
Хемиглосектомия и МРШЛД	8	4 (50.0%)	50.0	[25.0; 75.0]	
Лъчетерапия	6	4 (66.7%)	66.7	[42.0; 91.3]	
Макробиопсия и отказ от лечение	1	1 (100%)	Неприложимо	Неприложимо	
Общо	71	51 (71.8%)	54.3	[45.5; 63.0]	



Фигура 88. Криви на общата преживяемост по Kaplan-Meier според вида на проведеното лечение

При анализа на общата преживяемост, въпреки, че се наблюдават вариации между групите, не се установи статистически значима разлика между тях ($p = 0.211$).

За да оценим **ролята на шийната лимфна дисекция** върху преживяемостта при ранен карцином на езика, разделихме пациентите в 3 групи, съответно с хемиглосектомия, хемиглосектомия и селективна шийна лимфна дисекция и хемиглосектомия и модифицирана радикална шийна лимфна дисекция.

Таблица 59. Обща преживяемост според вида на проведеното лечение, контролирани по pT категория

pT	Лечение	Общ брой	Брой събития	Цензурирани	
				Брой	Процент
0	Хемиглосектомия	4	0	4	100.0%
	Общо	4	0	4	100.0%
1	Хемиглосектомия	25	6	19	76.0%
	Хемиглосектомия и СШЛД	5	1	4	80.0%
	Хемиглосектомия и МРШЛД	2	1	1	50.0%
	Общо	32	8	24	75.0%
2	Хемиглосектомия	6	0	6	100.0%
	Хемиглосектомия и СШЛД	9	4	5	55.6%
	Хемиглосектомия и МРШЛД	4	2	2	50.0%
	Общо	19	6	13	68.4%
3	Хемиглосектомия	1	1	0	0.0%
	Хемиглосектомия и СШЛД	2	2	0	0.0%
	Хемиглосектомия и МРШЛД	2	1	1	50.0%
	Общо	5	4	1	20.0%
	Общо	60	18	42	70.0%

Допълнително за **оценка на ролята на следоперативна лъчетерапия** пациентите бяха разделени в две основни групи:

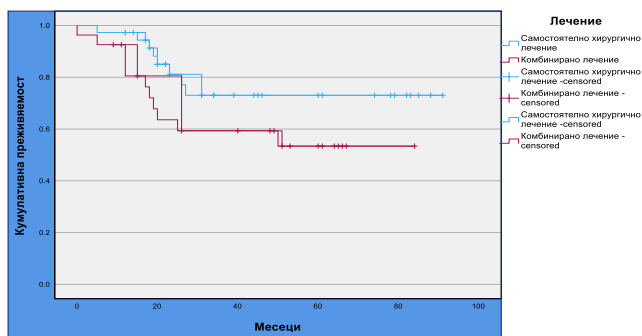
- Пациенти получили самостоятелно хирургично лечение.
- Пациенти, получили комбинирано лечение, включващо хирургично лечение и следоперативна лъчетерапия.

Таблица 60. Обща преживяемост според вида на лечението

Вид на Лечението	Общ Брой Пациенти	Живи Брой (%)	Средна Обща Преживяемост (месеци)	95% CI	Log-rank
Самостоятелно хирургично	37	29 (78.4%)	71.8	[60.3; 83.4]	$\chi^2 = 2.715$ p=0.099
Комбинирано лечение	27	16 (59.3%)	53.6	[40.1; 67.2]	
Общо	64	45 (70.3%)	65.7	[56.4; 75.0]	

Анализът показва, че средната обща преживяемост при пациенти, подложени на самостоятелно хирургично лечение, е 71.8 месеца, като 78.4% от пациентите в тази група са живи към края на периода на проследяване. В същото време, при пациентите, които са получили комбинирано лечение, средната обща преживяемост е 53.6 месеца, а 59.3% от тях са живи към края на периода на проследяване.

Лог-ранк тестът (Mantel-Cox) показва $\chi^2 = 2.715$ и $p=0.099$, което означава, че разликата в преживяемостта между двете групи не е статистически значима.



Фигура 89. Kaplan-Meier крива на общата преживяемост според вида на проведеното лечение

Прогностично значение на степента на диференциация на тумора за общата и специфичната преживяемост

Анализът на общата с специфична преживяемост в зависимост от степента на диференциация на тумора е проведен по метода на Каплан-Майер.

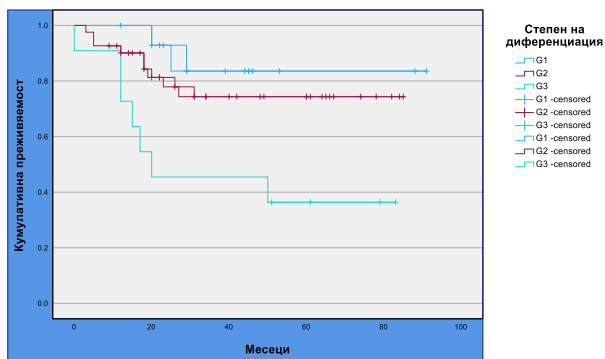
Резултати за **общата преживяемост** на пациентите:

Общо наблюдаваните случаи с информация за степента на диференциация на тумора са 67.

Случаите на смърт (събитие) са 18. Живи в края на проследяването (цензурирани) са 49 случая (73.1%), със средна преживяемост от 67.7 месеца.

Таблица 61. Обща преживяемост според степента на диференциация на тумора

Степен на Диференциация	Общ Брой Пациенти	Н на Събития	Цензурирани (%)	Средна Преживяемост (месеци)	95% CI	Log rank
G1	15	2	86.7%	79.8	[65.5; 94.1]	$\chi^2 = 9.09$ p= 0.01
G2	41	9	78.0%	67.2	[57.0; 77.3]	
G3	11	7	36.4%	41.6	[22.0; 61.3]	
Общо	67	18	73.1%	67.7	[57.8; 77.6]	

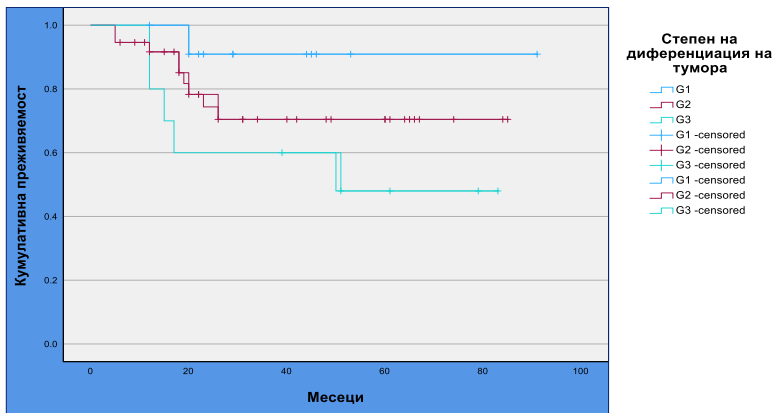


Фигура 90. Kaplan-Мейер криви на общата преживяемост според степента на диференциация на тумора

Резултатите от анализа на **специфичната преживяемост** установяват:

Таблица 62. Специфична преживяемост според степента на диференциация на тумора

Степен на Диференциация	Общ Брой Пациенти	Н на Събития	Цензурирани (%)	Средна Специфична Преживяемост (месеци)	95% CI	Log-rank
G1	12	1	91.7%	84.5	[72.5 ; 96.6]	$\chi^2 = 9.27$ $p = 0.01$
G2	37	9	75.7%	64.9	[53.8 ; 76.1]	
G3	10	5	50.0%	51.4	[31.2 ; 71.6]	
Общо	59	15	74.6%	69.1	[59.7 ; 78.5]	



Фигура 91. Kaplan-Meier криви на специфичната преживяемост според степента на диференциация на тумора

Пациентите с високо диференцирани тумори (G1) демонстрират най-добра обща и специфична преживяемост, следвани от тези със умерено диференцирани тумори (G2). Най-лоша прогноза имат пациентите с ниско диференцирани тумори (G3).

Резултатите от анализа показват статистически значима разлика в общата и специфичната преживяемост между групите според степента на диференциация на тумора ($p = 0.01$).

Прогностично значение на хистологично измерения туморен диаметър за общата и специфичната преживяемост

За да се оцени ролята на хистологично измерения туморен диаметър за общата и специфичната преживяемост се проведе Cox регресионен модел. В анализа са включени 61 случая за които е налична информация за диаметъра на тумора, измерен хистологично.

Резултатите от анализа на **общата преживяемост** установяват:

Таблица 63. Cox регресионен анализ на хистологично измерения туморен диаметър и общата преживяемост

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Хистологично измерен туморен диаметър	.054	.027	3.993	1	.046	1.055

Тези резултати показват, че туморният диаметър има статистически значим ефект върху общата преживяемост при пациентите с ранен карцином на езика ($p = 0.046$). По-големият туморен диаметър е свързан с повишен риск от смърт, като всяко увеличение на диаметъра води до увеличение на риска с около 5.5%.

Резултатите от анализа на **специфичната преживяемост** установяват:

Таблица 64. Cox регресионен анализ на хистологично измерения туморен диаметър и специфичната преживяемост

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Хистологично измерен туморен диаметър	.051	.031	2.797	1	.094	1.053

Резултатите от Кокс регресионния модел показват, че туморният диаметър има умерен, но не и статистически значим ефект върху **специфичната преживяемост** при пациентите с ранен карцином на езика ($p = 0.094$). Въпреки че резултатите сочат, че по-големият туморен диаметър може да бъде свързан с по-висок риск от смърт, свързана със заболяването, този ефект не достига статистическа значимост в рамките на настоящото изследване.

Прогностично значение на туморната дебелина за общата и специфичната преживяемост

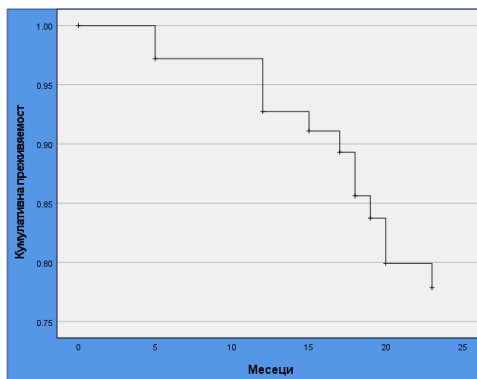
За да оценим ролята на туморната дебелина за общата и специфичната преживяемост се проведе Cox регресионен модел. В анализа са включени 63 случая за които е налична информация за туморната дебелина.

Резултатите от анализа на **общата преживяемост** установяват:

Таблица 65. Cox регресионен анализ на туморната дебелина и общата преживяемост

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Туморна дебелина	.141	.058	5.895	1	.015	1.152

Тези резултати показват, че туморната дебелина има статистически значим ($p=0.015$) ефект върху общата преживяемост при пациентите с ранен карцином на езика. По-голямата туморна дебелина е свързана с по-висок риск от смърт, като всяко увеличение на дебелината на тумора с 1 мм увеличава риска от смърт с 15.2%.

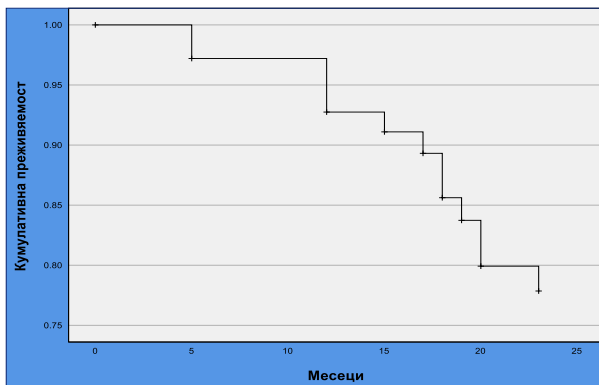


Фигура 92. Обща преживяемост според туморната дебелина (регресионен модел по Cox)
Резултатите от анализа на **специфичната преживяемост** установяват:

Таблица 66. Cox регресионен анализ на туморната дебелина и специфичната преживяемост

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Туморна дебелина	.153	.066	5.300	1	.021	1.165

Резултатите показват, че туморната дебелина е статистически значим ($p=0.021$) прогностичен фактор за специфичната преживяемост при пациенти с ранен карцином на езика. Всяко увеличение на туморната дебелина с 1 мм е свързано с увеличение на риска от смърт, свързана със заболяването, с 16.5%.



Фигура 93. Специфична преживяемост според туморната дебелина (Cox регресионен модел)

Прогностично значение на дълбочината на инвазия за общата и специфичната преживяемост

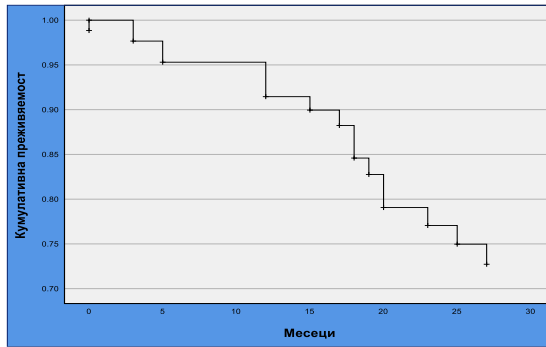
За да оценим ролята на дълбочината на инвазия (ДНИ) върху общата и специфичната преживяемост, беше проведен Cox регресионен модел. В анализа са включени 64 случая, за които е налична информация за ДНИ.

Резултати от анализа на общата Преживяемост

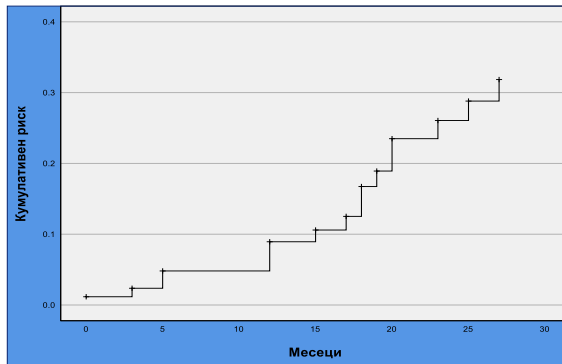
Таблица 67. Cox регресионен анализ на дълбочината на инвазия и общата смъртност

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Дълбочина на инвазия	.197	.058	11.487	1	<.001	1.217

Тези резултати показват, че ДНИ има статистически значим ефект ($p < 0.001$) върху общата преживяемост при пациентите с ранен карцином на езика. По-голямата дълбочина на инвазия е свързана с по-висок риск от смърт, като всяко увеличение на ДНИ с 1 мм увеличава риска от смърт с 21.7%.



Фигура 94. Обща преживяемост според дълбочината на инвазия (Cox регресионен модел)



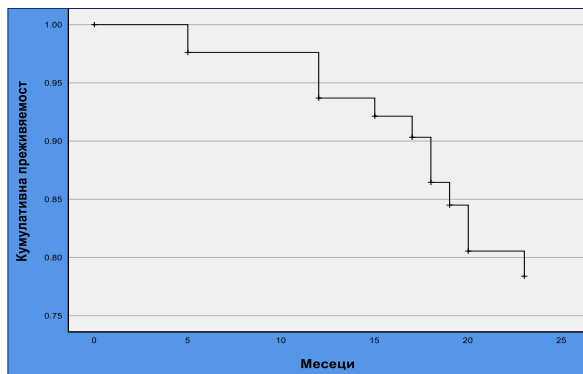
Фигура 95. Функция на риска за смърт според дълбочината на инвазия (Cox регресионен модел)

Резултатите от анализа на специфичната преживяемост установяват:

Таблица 68. Cox регресионен анализ на дълбочината на инвазия и специфичната преживяемост

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Дълбочина на инвазия	.204	.066	9.492	1	.002	1.226

Резултатите показват, че дълбочината на инвазия е статистически значим ($p = 0.002$) прогностичен фактор за специфичната преживяемост при пациенти с ранен карцином на езика. Всяко увеличение на DOI с 1 мм е свързано с увеличение на риска от смърт, свързана със заболяването, с 22.6%.



Фигура 96. Специфична преживяемост според дълбочината на инвазия (регресионен модел по Cox)

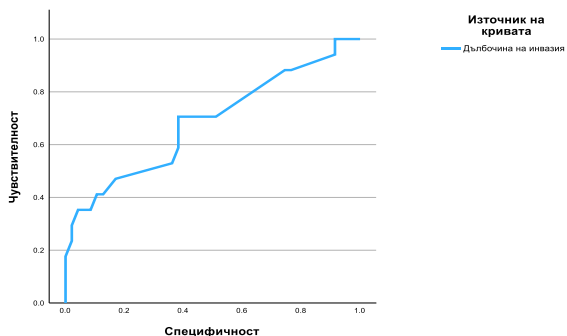
За да се оцени способността на ДНИ да предскаже риска от смърт при пациенти с ранен карцином на езика, както и да се идентифицира **оптималната гранична стойност на ДНИ** се използва ROC анализ и се изчисли точката на максимално съотношение между чувствителност и специфичност.

Таблица 69. ROC анализ на дълбочината на инвазия и риска от смърт

AUC	Youden's Index	Cut-off	Чувствителност	Специфичност
0.685	0.323	3.5мм	70.6%	61.7%

Резултатите установяват площ под ROC кривата (AUC) = 0.685, което показва умерена прогностична стойност на ДНИ за общата преживяемост.

Най-оптимална гранична стойност е 3.5 мм. При нея се постига най-добър баланс между чувствителността на теста (способността му да идентифицира пациенти, които ще починат) и специфичността (способността му да идентифицира пациенти, които ще оцелеят). Това означава, че пациенти с ДНИ над 3.5 мм са с повишен риск от смърт, и тази стойност може да се разглежда като критичен праг при пациенти с ранен карцином на езика.



Фигура 97. ROC крива на дълбочината на инвазия за риска от смърт

Като допълнителен статистически метод за оценка на влиянието на различните гранични стойности на ДНИ върху общата преживяемост при пациенти с ранен карцином на езика, беше проведен Каплан-Майер анализ. Пациентите бяха разделени в групи според различните прагови стойности на ДНИ: 3.5 мм, 4 мм и 5 мм.

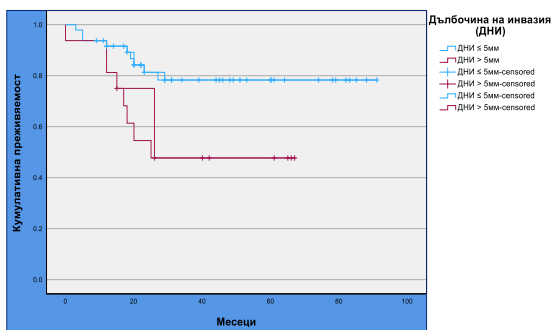
Резултатите от Карпан-Меер анализа установяват следното:

При гранична стойност на ДНИ от 5мм:

Средна обща преживяемост:

- ДНИ \leq 5 мм: 74.659 месеца.
- ДНИ $>$ 5 мм: 39.869 месеца.
- Log-rank тест: $p = 0.016$.

Тези резултати показват, че пациентите с ДНИ $>$ 5 мм имат значително по-ниска обща преживяемост в сравнение с тези с ДНИ \leq 5 мм.



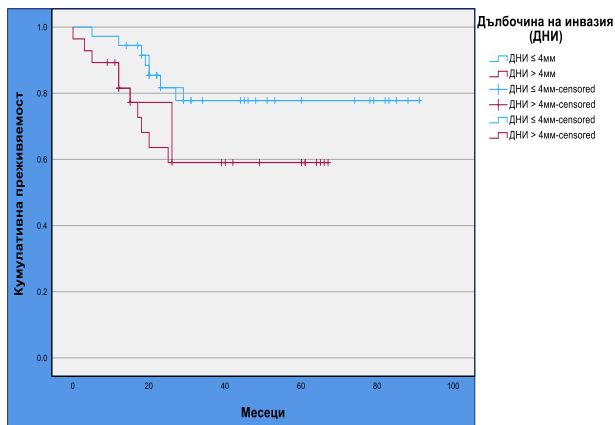
Фигура 98. Kaplan-Meier криви на общата преживяемост при гранична стойност на ДНИ - 5мм

При гранична стойност на ДНИ от 4мм:

Средна обща преживяемост:

- ДНИ \leq 4 мм: 74.887 месеца.
- ДНИ $>$ 4 мм: 45.065 месеца.
- Log-rank тест: $p = 0.071$.

Резултатите показват тенденция към по-ниска преживяемост при пациентите с ДНИ $>$ 4 мм, но разликата не достига статистическа значимост.



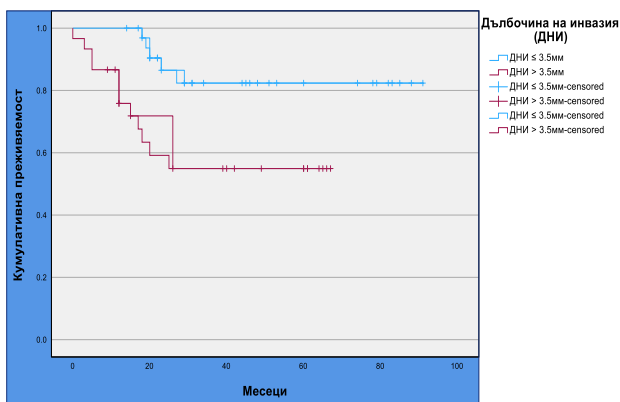
Фигура 99. Kaplan-Meier криви на общата преживяемост при гранична стойност на ДНИ - 4мм

При гранична стойност на ДНИ от 3.5мм:

Средна обща преживяемост:

- ДНИ \leq 5 мм: 78.792 месеца.
- ДНИ $>$ 5 мм: 42.521 месеца.
- Log-rank тест: $p = 0.007$.

Резултатите показват, че пациентите с ДНИ $>$ 3.5 мм имат значително по-ниска обща преживяемост в сравнение с тези с ДНИ \leq 3.5 мм. Тази гранична стойност е най-информативна за прогнозиране на риска за смърт при пациентите с ранен карцином на езика, в изследваната кохорта.



Фигура 100. Kaplan-Meier криви на общата преживяемост при гранична стойност на ДНИ - 3.5мм

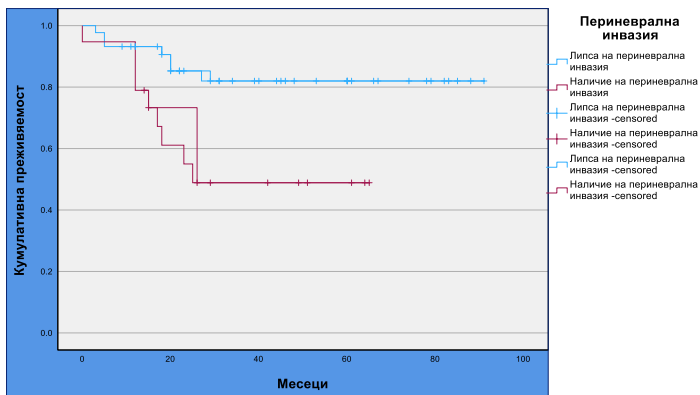
Прогностично значение на периневралната инвазия за общата и специфичната преживяемост

За да оценим влиянието на периневралната инвазия върху общата преживяемост, беше проведен Каплан-Майер анализ. Пациентите бяха разделени в две групи: пациенти с налична периневрална инвазия и пациенти без периневрална инвазия.

При пациентите без периневрална инвазия, наблюдаваме значително по-добра обща преживяемост, като тези пациенти са живели средно около 77.3 месеца след поставянето на диагнозата и 84.1% от тях са живи до края на периода на проследяване. В групата на пациенти с периневрална инвазия се установява средна преживяемост от 39.6 месеца, като средната преживяемост в края на проследявания период е 52.6%. Log-rank тестът потвърждава, че разликата в преживяемостта между двете групи е статистически значима ($p = 0.008$).

Таблица 70. Обща преживяемост според статуса на периневрална инвазия (Kaplan-Meier анализ)

Периневрална инвазия	Общ брой	Брой събития	Живи	Средна преживяемост	95% CI	Log-rank
Не	44	7	37 (84.1%)	77.3 месеца	68.07 – 86.65	$\chi^2 =$ 7.13 $p =$ 0.008
Да	19	9	10 (52.6%)	39.6 месеца	27.70- 51.46	
Общо	63	16	47 (74.6%)	69.3 месеца	60.26- 78.41	



Фигура 101. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост според статуса на периневрална инвазия

Анализът на влиянието на периневралната инвазия за специфичната преживяемост установява:

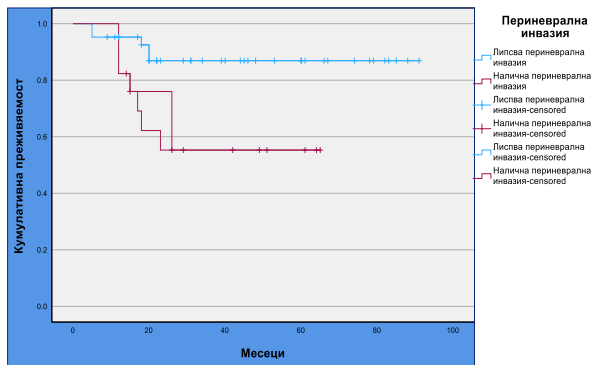
Таблица 71. Специфична преживяемостта според статуса на периневрална инвазия (Kaplan-Meier анализ)

Периневрална инвазия	Общ брой	Брой събития	Живи	Средна преживяемост	95% CI	Log-rank
Не	42	5	37 (88.1%)	80.9 месеца	72.69 – 89.18	$\chi^2 =$ 6.64 $p =$ 0.01
Да	17	7	10 (58.8%)	43.0 месеца	30.75- 55.28	
Общо	59	12	47 (79.7%)	73.9 месеца	65.30- 82.46	

В групата пациенти без периневрална инвазия: Средната стойност на специфичната преживяемост е 80.9 месеца.

В групата пациенти с периневрална инвазия: Средната стойност на специфичната преживяемост е 43.0 месеца.

Резултатът от Log-rank тестът потвърждава, че има статистически значима разлика в специфичната преживяемост между групите с и без периневрална инвазия.



Фигура 102. Криви на Kaplan-Meier за специфичната преживяемост според статуса на перинеурална инвазия

Прогностично значение на лимфо-васкуларната инвазия за общата и специфична преживяемост

Резултати за общата преживяемост:

Общо 72 пациенти бяха включени в анализа, като за тях 64 има информация за статуса на лимфо-васкуларната инвазия.

Сред тях, 17 пациенти са умрели в хода на проследяването. Останалите 47 пациенти са цензурирани, което означава, че са преживели до края на периода на наблюдение.

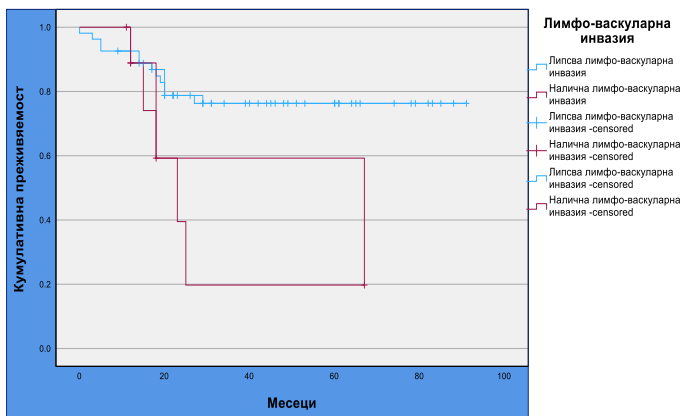
Разпределението по групи е както следва

Група без лимфо-васкуларна инвазия: 54 случая, от които 12 (22.2%) са починали, докато 42 (77.8%) са цензурирани.

Група с лимфо-васкуларна инвазия: 10 случая, от които 5 (50.0%) са починали и 5 (50.0%) са цензурирани.

Средната обща преживяемост по Kaplan-Meier, при пациенти без лимфо-васкуларна инвазия е 72.7 месеца (стандартна грешка от 4.7 месеца и 95% CI 63.6 - 81.8). При пациенти с лимфо-васкуларна инвазия, средната обща преживяемост е значително по-ниска - 28.938 месеца (стандартна грешка от 8.137 месеца и 95% CI 13.0 - 44.9).

Log-rank тестът потвърждава наличието на статистически значима разлика в преживяемостта между двете групи ($p=0.015$) и $\chi^2 = 5.9$.



Фигура 103. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост според статуса на лимфо-вазкуларна инвазия

Резултати за специфичната преживяемост:

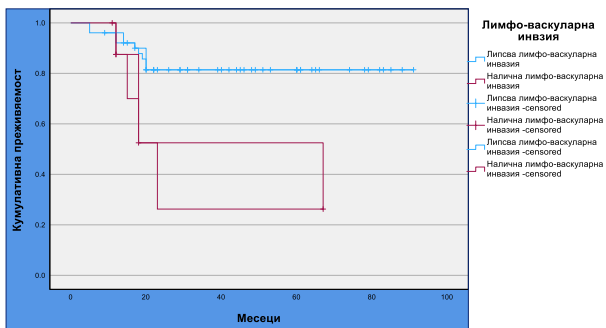
Анализът е проведен върху 72 случая, от които 60 са включени в анализа. От тези 60 случая, 13 (21.7%) са класифицирани като "събитие" (смърт), докато 47 случая (78.3%) са цензурирани, което означава, че пациентите са оцелели до края на периода на наблюдение.

Група без лимфо-вазкуларна инвазия: 51 случая, от които 9 (17.6%) са починали, докато 42 (82.4%) са цензурирани.

Група с лимфо-вазкуларна инвазия: 9 случая, от които 4 (44.4%) са починали и 5 (55.6%) са цензурирани.

Средната специфична преживяемост при пациенти без лимфо-вазкуларна инвазия е 76.8 месеца (стандартна грешка от 4.294 месеца и 95%CI 68.4 - 85.2). При пациенти с лимфо-вазкуларна инвазия, средната специфична преживяемост е значително по-ниска – 30.9 месеца (стандартна грешка от 10.2 месеца и 95% CI 11.0 - 50.8)

Log-rank тестът потвърждава наличието на статистически значима разлика в специфичната преживяемост между двете групи ($p=0.010$).



Фигура 104. Криви на Kaplan-Meier за специфичната преживяемост според статуса на лимфо-вазкуларна инвазия

Прогностично значение на модела на инвазия на тумора (WPOI) за общата и специфична преживяемост

Общо 72 случая са включени в анализа, от които 61 (84.7%) имат валидни данни за включване в анализа на преживяемостта. От тези 61 случая, 16 (26.2%) са класифицирани като "събитие" (смърт), докато 45 случая (73.8%) са цензурирани, което означава, че тези пациенти са оцелели до края на периода на наблюдение.

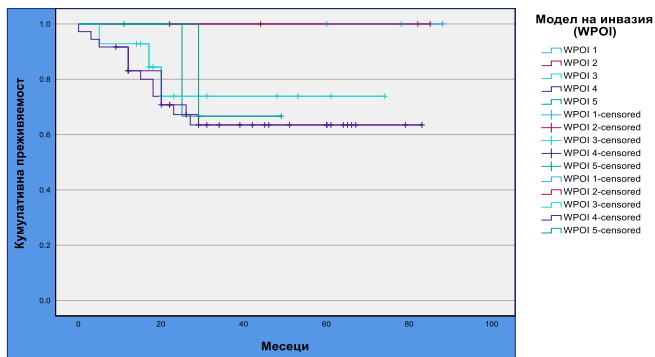
Резултатите от анализа на **общата преживяемост** установяват:

Таблица 72. Анализ на общата преживяемост според модела на инвазия на тумора

WPOI	Общ брой пациенти	Брой събития	Цензурирани (%)	Средна обща преживяемост	Стандартна грешка	95% CI	$\chi^2 = 3.29$ $p=0.510$
1	3	0	100%	NA	NA	NA	
2	4	0	100%	NA	NA	NA	
3	14	3	78.6%	74.0	14.5	[45.6; 102.4]	
4	36	12	66.7%	46.0	9.1	[28.2; 63.8]	
5	4	1	75.0%	45.0	16.5	[12.5; 77.5]	
Общо	61	16	73.8%	61.0	10.0	[41.0; 81.0]	

Кумулативната преживяемост варира значително в различните групи според модела на инвазия. Въпреки това, поради малкия брой случаи в някои от групите, стандартните грешки са големи.

Log-rank тестът не установява статистически значима разлика в преживяемостта между различните модели на инвазия. Липсата на статистически значима разлика в преживяемостта между различните групи може да бъде обусловена от малкия брой случаи в някои от категориите.



Фигура 105. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост според модела на инвазия (WPOI)

За целите на изследването се проведе допълнителен анализ на преживяемостта като моделите на инвазия се категоризираха в две групи, съобразени с препоръките за докладване на NICE и докладите в литературата. Съответно като неблагоприятен модел на инвазия (адверзивен), включваща WPOI 4 и 5 и група с благоприятен модел на инвазия (неадверзивен), включваща WPOI 1, 2 и 3.

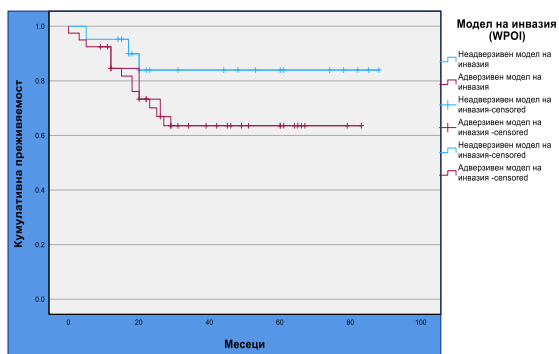
Неадверзивен модел на инвазия (WPOI 1, 2, 3): Тази група включва 21 пациента, от които 3 (14.3%) са починали, докато 18 (85.7%) са цензурирани.

Адверзивен модел на инвазия (WPOI 4, 5): Тази група включва 40 пациента, от които 13 (32.5%) са починали, докато 27 (67.5%) са цензурирани.

Таблица 73. Анализ на общата преживяемост според модела на инвазия на тумора, разделени в групи

WPOI	Общ брой пациенти	Брой събития	Цензурирани (%)	Средна обща преживяемост	Стандартна грешка	95% CI	$\chi^2 = 2.05$ $p=0.152$
Благоприятен (WPOI 1,2,3)	21	3	85.7%	76.213	6.267	[63.930; 88.496]	
Неблагоприятен (WPOI 4,5)	40	13	67.5%	58.354	5.528	[47.519; 69.189]	
Общо	61	16	73.8%	66.400	4.585	[57.413; 75.387]	

Анализът по Kaplan-Meier и Log-rank тестът показват, че пациентите с адверзивен модел на инвазия на тумора (WPOI 4 и 5) имат тенденция към по-ниска обща преживяемост в сравнение с тези с неадверзивен модел (WPOI 1, 2 и 3). Въпреки това, тази разлика не достига статистическа значимост ($p=0.15$).



Фигура 106. Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост според модела на инвазия

WPOI	Общ брой пациенти	Брой събития	Цензурирани (%)	Средна обща преживяемост	Стандартна грешка	95% CI	$\chi^2 =$ 0.849 $p=0.357$
Неадверзивен (WPOI 1,2,3)	21	3	85.70%	76.213	6.267	[63.930; 88.496]	
Адверзивен (WPOI 4,5)	36	9	75.00%	64.155	5.372	[53.626; 74.683]	
Общо	57	12	78.90%	70.903	4.348	[62.381; 79.425]	

Резултати за специфичната преживяемост:

Анализът е извършен върху 72 пациента, като от тях 57 са имали необходимата информация и отговарят на критериите за оценка на специфичната преживяемост.

Таблица 74. Анализ на специфичната преживяемост според модела на инвазия на тумора

WPO I	Общ брой пациент и	Брой събити я	Цензурира ни (%)	Средна обща преживяемо ст	Стандарт на грешка	95% CI	$\chi^2 =$ 3.094 $p=0.54$ 2
1	3	0	100.00%	60	NA	NA	
2	4	0	100.00%	22	NA	NA	
3	14	3	78.60%	74	6	[45.6; 102.4]	
4	33	9	72.70%	60	5	[28.2; 63.8]	
5	3	0	100.00%	NA	NA	NA	
Общ о	57	12	78.90%	70.903	4.348	[62.38 1; 79.425]	

Таблица 75. Анализ на специфичната преживяемост според модела на инвазия на тумора, разделен по групи

Независимо, че се наблюдават отчетливи разлики в преживяемостта между групите, тези резултати не показват статистически значима разлика в специфичната преживяемост.

Прогностично значение на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат за общата и специфична преживяемост

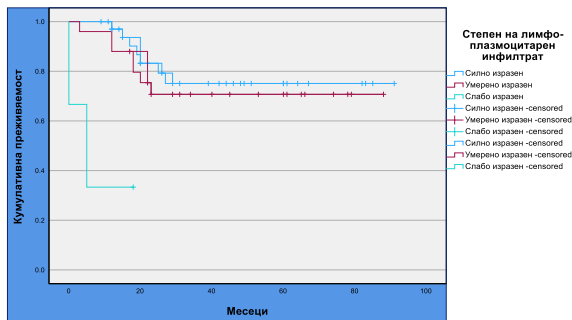
Резултати за общата преживяемост:

Анализът е извършен върху 63 пациента, разпределени в три групи според степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат: слабо изразен, умерено изразен и силно изразен.

Таблица 76. Анализ на общата преживяемост според степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат

Лимфо-плазмоцитарен инфилтрат	Общ брой пациенти	Брой събития	Цензурирани (%)	Средна обща преживяемост	Стандарт на грешка	95% CI	$\chi^2 = 13.341$ $p=0.001$
Силно изразен	35	7	80.00%	73.255	5.859	[61.770; 84.739]	
Умерено изразен	25	7	72.00%	66.74	6.806	[53.401; 80.078]	
Слабо изразен	3	2	33.30%	7.667	4.38	[.000; 16.252]	
Общо	63	16	74.60%	69.4	4.607	[60.371; 78.430]	

Резултатите показват, статистически значима разлика в общата преживяемост между пациентите с различна степен на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат, като слабо изразеният лимфо-плазмоцитарен инфилтрат е свързан с по-ниска преживяемост.



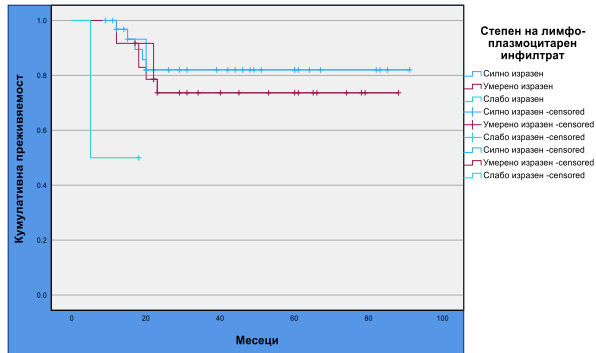
Фигура 107. Криви по Kaplan-Meier на общата преживяемост според степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат

Резултати за специфичната преживяемост:

Анализът на специфичната преживяемост е проведен по метода на Kaplan-Meier. Включени в изследването са общо 72 пациенти. От тях за 59 е налична информация за степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат. Пациентите са разделени в три групи според степента на инфилтрата: силно изразен (1), умерено изразен (2) и слабо изразен (3). Резултатите показват изразени разлики в преживяемостта в различните групи.

- **Група 1 (силно изразен инфилтрат):** Тази група включва 33 пациента, от които 5 (15.2%) са починали, а 28 (84.8%) са цензурирани. Средната преживяемост е 77.639 месеца (95% CI: 67.004–88.273).
- **Група 2 (умерено изразен инфилтрат):** Тази група включва 24 пациента, от които 6 (25.0%) са починали, а 18 (75.0%) са цензурирани. Средната преживяемост е 69.395 месеца (95% CI: 56.556–82.234).
- **Група 3 (слабо изразен инфилтрат):** Тази група включва само 2 пациента, от които 1 (50.0%) е починал. Средната преживяемост е 11.500 месеца (95% CI: 2.491–20.509), а медианата е 5 месеца.

Резултатите от Log-rank теста показват, че разликите в преживяемостта между трите групи не достигат статистическа значимост ($\chi^2 = 4.549$, $p = 0.103$).



Фигура 108. Криви по Kaplan-Meier на специфичната преживяемост според степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат

Многофакторен Cox регресионен анализ на хистологичните фактори влияещи на общата преживяемост

За да оценим ролята на изследваните хистологични фактори върху риска от смърт проведохме Cox регресионен анализ. Този модел позволява идентифицирането на независими прогностични фактори чрез оценка на коефициентите на пропорционалния риск (Hazard Ratios – HR), асоциирани с всеки предиктор.

В модела като предиктори са включени степента на диференциация на тумора, хистологично измерения туморен диаметър, дълбочината на инвазия, периневрална инвазия, лимфо-васкуларна инвазия, модела на инвазия на тумора, статуса на резекционните линии и степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат. Цялостно модела е статистически значим с $\chi^2 = 32.146$ и $p < 0.000$.

Таблица 77. Многофакторен Cox регресионен анализ на хистологичните фактори влияещи върху общата преживяемост

Прогностични фактори в модела						
	B	SE	Wal d	d f	Sig .	Exp(B)
Степен на диференциация	1.555	.662	5.51 4	1	.01 9	4.734
Туморен диаметър	-.043	.051	.697	1	.40 4	.958

Дълбочина на инвазия	.195	.079	6.01 9	1	.01 4	1.215
Периневрална инвазия	1.654	.826	4.01 0	1	.04 5	5.226
Лимфо-вазуларна инвазия	1.229	.691	3.15 9	1	.07 5	3.417
Модел на инвазия (WPOI)	.846	.976	.751	1	.38 6	2.329
Статус на резекционните линии	1.037	.671	2.38 9	1	.12 2	2.820
Лимфо-плазмоцитарен инфилтрат	1.909	.714	7.15 2	1	.00 7	6.748

Резултатите показват, че при многофакторен анализ на хистологичните прогностични фактори за риска от смърт, дълбочината на инвазия на тумора, степента на диференциация, периневралната инвазия и степента на лимфо-плазмоцитарна реакция запазват статистическото си значение и са независими прогностични фактори.

Прави впечатление, че наличието на лимфо-вазуларна инвазия повишава риска от смърт близо 3 пъти, но фактора не достига статистическа значимост.

Многофакторен логистичен регресионен анализ на хистологичните фактори влияещи върху риска от метастазиране

В модела като предиктори са включени степента на диференциация на тумора, хистологично измерения туморен диаметър, дълбочината на инвазия, периневрална инвазия, лимфо-вазуларна инвазия, модела на инвазия на тумора, статуса на резекционните линии и степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат. Цялостно модела е статистически значим с $\chi^2 = 25.609$ и $p = 0.001$.

Таблица 78. Класификационна таблица на логистичен регресионен анализ на риска от метастазиране

Наблюдавани		Предсказани от модела		
		Метастазиране		Процент вярно предсказани от модела
		Не	Да	
Метастазиране	Не	35	3	92.1
	Да	5	9	64.3
Общ процент				84.6

Класификационната таблица показва, че моделът предсказва правилно 92.1% от случаите без метастази (чувствителност) и 64.3% от случаите с метастази (специфичност). Общата точност на модела е 84.6%.

Анализа показва, че при многофакторен анализ единственият значим прогностичен фактор за риска от метастазирание е дълбочината на инвазия ($p=0.018$) (Таблица 79).

Таблица 79. Многофакторен логистичен регресионен анализ на хистологичните фактори прогностични за метастазирание

Прогностични фактори в модела	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Степен на диференциация	.307	.890	.119	1	.730	1.360
Туморен диаметър	-.044	.079	.303	1	.582	.957
Дълбочина на инвазия	.409	.173	5.607	1	.018	1.505
Периневрална инвазия	.212	1.004	.045	1	.833	1.236
Лимфо-вазкуларна инвазия	1.650	1.100	2.248	1	.134	5.205
Модел на инвазия (WPOI)	1.227	.901	1.855	1	.173	3.412
Статус на резекционните линии	.446	.990	.203	1	.653	1.562
Лимфо-плазмоцитарен инфилтрат	.959	.797	1.448	1	.229	2.610

Резултатите от проведеното изследване установяват, че всяко увеличение на дълбочината на инвазия води до 50.5% увеличение на риска от метастазирание. Лимфо-вазкуларната инвазия ($p = 0.134$), моделът на инвазия ($p = 0.173$) и лимфо-плазмоцитарната реакция ($p = 0.229$) показват тенденция за увеличаване на риска от метастазирание, но не достигат статистическа значимост.

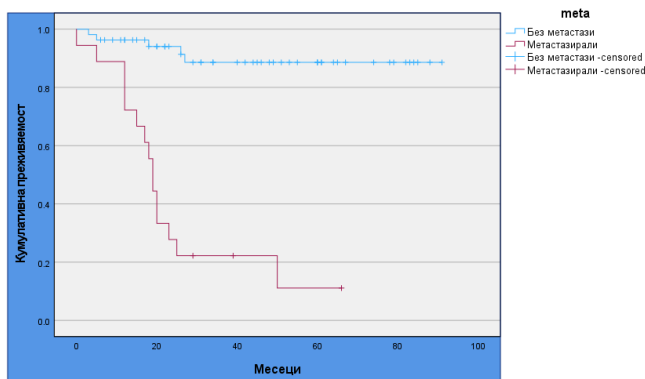
Прогностично значение на метастазите

Анализът е проведен върху 72 случая, за които е налична информация за развитието на метастази. Разпределението е на общата преживяемост е следното:

Таблица 80. Анализ по Kaplan-Meier на общата преживяемост според статуса на метастазирание

Метастази	Общ брой	Загинали	Живи	Средна преживяемост	CI 95%	Log-rank
Не	54	5	49 (90.7%)	82.6 месеца	75.7- 89.6	$\chi^2 =$ 41.15 $p <$ 0.001
Да	18	15	3 (16.7%)	24.9 месеца	16.0- 33.9	
Общо	72	20	52 (72.2%)	67 месеца	58.2- 75.8	

Анализа показва, че разликите в процентната преживяемост и средната обща преживяемост са статистически значими ($p < 0.001$). Метастазирането е значим прогностичен фактор за общата преживяемост при пациентите с ранен карцином на езика.



Фигура 109. Криви по Kaplan-Meier на общата преживяемост според наличието или отсъствието на лимфни метастази

Роля на броя екстирпирани лимфни възли върху общата и специфичната преживяемост

За да се оцени ролята на броя екстирпирани лимфни възли върху общата и специфичната преживяемост се проведе Cox регресионен модел. В модела са включени общо 23 случая при които има информация за общия брой екстирпирани възли. Средният брой екстирпирани лимфни възли при пациентите с проведена шийна лимфна дисекция е 23.6.

Таблица 81. Cox регресионен анализ на влиянието на общия брой екстирпирани лимфни възли при ШЛД върху общата преживяемост

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Общ брой екстирпирани лимфни възли	-.031	.028	1.250	1	.264	.969

Резултатите от Cox регресионния модел показват, че броят на екстирпираните лимфни възли има протективен ефект върху общата преживяемост, като със всяко увеличение на броя екстирпирани лимфни възли, рискът от смърт намалява с приблизително 3.1%. Независимо от това тези резултати, полученият ефект не е достатъчно силен за да постигне статистическа значимост ($p=0.264$).

Таблица 82. Cox регресионен анализ на влиянието на общия брой екстирпирани лимфни възли при ШЛД върху специфичната преживяемост

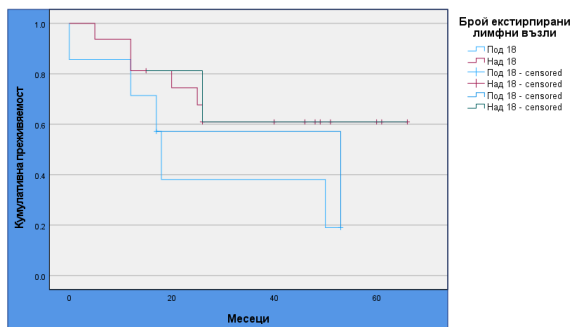
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Общ брой екстирпирани лимфни възли	-.045	.034	1.828	1	.176	.956

Анализът на специфичната преживяемост показва, че увеличаването на броя на лимфните възли може да намали риска от смърт, свързана с заболяването. Резултатите показват, че с всяко увеличение на броя на екстирпираните лимфни възли, рискът от смърт, свързана със заболяването, намалява с приблизително 4.4%. Този резултат обаче не достига статистическа значимост в изследваната група ($p=0.176$).

За да оценим прогностичното значение на препоръката за екстирпация на поне 18 лимфни възела, върху общата преживяемост проведехме Kaplan-Meier анализ, като разделихме пациентите в две групи. В първата група са пациенти с екстирпирани под 18 лимфни възела, а във втората група тези с над 18 лимфни възела.

Таблица 83. Анализ по Kaplan-Meier на общата спрживяемост според екстирпираните лимфни възли

Група	Брой	Брой събития	Цензурирани	Средна преживяемост	95% CI	Log-rank
Под 18 лимфни възела	7	5	2 (28.6%)	27.2 месеца	11.6-42.8	$\chi^2 = 2.66$ $p = 0.10$
Над 18 лимфни възела	16	6	10 (62.5%)	46.8 месеца	34.7-59.0	
Общо	23	11	12 (52.2%)	41.1 месеца	30.5-51.8	



Фигура 110. Криви на общата преживяемост по Kaplan-Meier според броя екстирпирани лимфни възли

Log-rank тестът показва, че въпреки разликата в преживяемостта, резултатите не достигат статистическа значимост ($\chi^2 = 2.664$, $p = 0.103$).

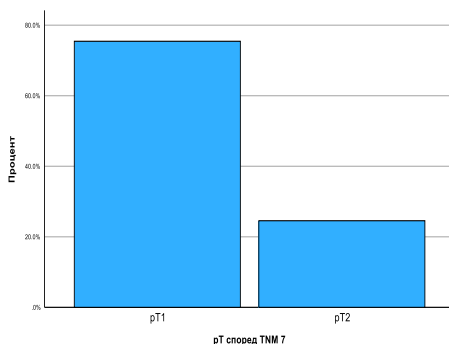
Прогностична стойност на TNM 8 и TNM 7 при ранен карцином на езика

За да оценим прогностичната стойност на патологичната T категорията според TNM 7 и TNM 8 проведохме престадиране на всички случаи, според двете класификационни системи, независимо от първичното им стадиране към момента на лечението.

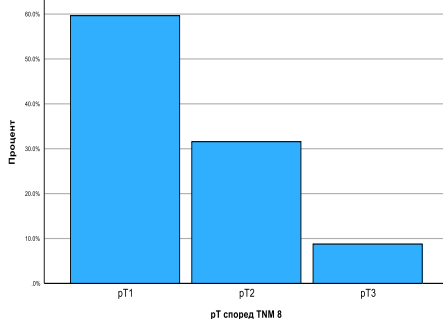
Валидният брой случаи включени в изследването е 57 и за двете класификационни системи.

При стадиране по TNM 7 диапазонът на pT стадия е от pT1 до pT2, като 75,4% от случаите попадат в pT1 категория и 24,6% в pT2.

При стадиране по TNM 8 диапазонът на pT стадия е от pT1 до pT3, като 59,6% от случаите са класифицирани като pT1, 31,6% като pT2, и 8,8% като pT3.



Фигура 111. Разпределение на случаите по pT категория (TNM 7)



Фигура 112. Разпределение на случаите по pT категория (TNM 8)

Кростабулацията показва, че от общо 57 случая:

- 34 пациенти са запазили класификацията си като pT1 в двете системи.
- 7 пациента, които са били класифицирани като pT1 по TNM 7, са прекласифицирани като pT2 по TNM 8.

- 2 пациента са прекласифицирани от pT1 към pT3.
- 11 пациенти, които са били класифицирани като pT2 по TNM 7, са останали в същата категория по TNM 8.
- 3 пациента, класифицирани като pT2 в TNM 7, са преместени в категорията pT3 по TNM 8.

Таблица 84. Кростабулация на pT категорията според TNM 7 и TNM 8

Брой		pT (TNM 8)			Общо
		1	2	3	
pT (TNM 7)	1	34	7	2	43
	2	0	11	3	14
Общо		34	18	5	57

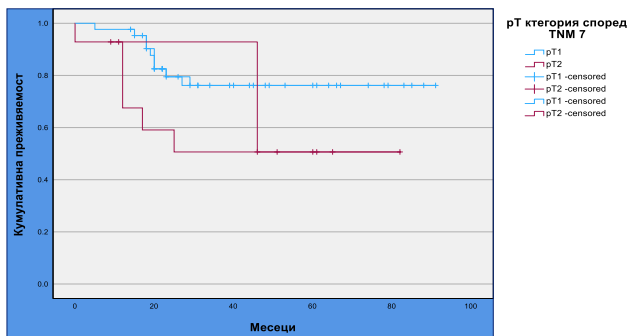
Проведе се Kaplan-Meier анализ на преживяемостта според pT категорията съответно по TNM7 и TNM 8.

Kaplan-Meier кривите, съответстващи на TNM 7, показват следните наблюдения (Таблица 85):

- Преживяемостта при пациенти в стадий T1 е значително по-висока в сравнение с тези в стадий T2.
- Log-rank тестът (Mantel-Cox) показва $\chi^2=4.272$ и $p=0.039$, което показва, че разликите в преживяемостта между пациентите с различен pT стадий (T1 и T2) по TNM 7 са статистически значими.
- Пациентите в pT1 стадий имат по-висок процент на преживяемост, като 79.1% са живи, докато само 57.1% от пациентите в pT2 стадий са живи.

Таблица 85. Анализ по Kaplan-Meier на общата преживяемост според pT категорията по TNM 7

pT категория според TNM 7	Брой	Брой събития	Цензурирани	Средна преживяемост	95% CI	Log-rank
pT1	43	9	34 (79.1%)	73.8 месеца	63.9-83.7	$\chi^2 = 4.27$ $p = 0.04$
pT2	14	6	8 (57.1%)	48.1 месеца	28.5-67.6	
Общо	57	15	42 (73.7%)	69.0 месеца	59.6-78.5	



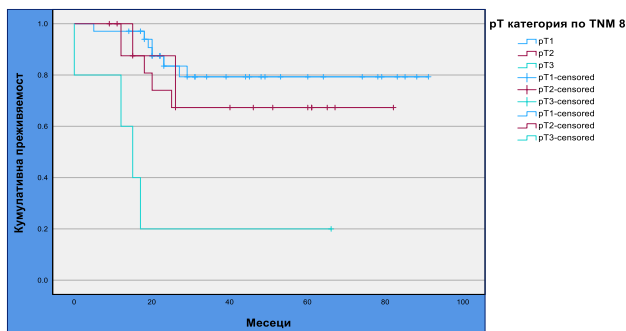
Фигура 113. Обща преживяемост по Kaplan-Meier според pT категорията по TNM 7

Kaplan-Meier кривите, съответстващи на TNM 8, показват следните наблюдения (Таблица 86):

- Пациентите в стадий T1 по TNM 8 показват най-висока обща преживяемост, следвани от тези в стадий T2 и T3. При стадий T3, преживяемостта е значително по-ниска.
- Лог-ранг тестът показва $\chi^2=17.558$ и $p < 0.001$, което сочи, че разликите в преживяемостта между различните pT категории по TNM 8 са **високо статистически значими**.
- Пациентите в pT1 стадий по TNM 8 показват най-висок процент на преживяемост (82.4% цензурирани), пациентите в pT2 показват 72,2% преживяемост, докато само 20% от пациентите в pT3 стадий са цензурирани.

Таблица 86. Анализ по Kaplan-Meier на общата преживяемост според pT категорията по TNM 8

pT категория според TNM 8	Брой	Брой събития	Цензурирани	Средна преживяемост	95% CI	Log-rank
pT1	34	6	28 (82.4%)	76.2 месеца	65.5-86.9	$\chi^2 = 17.56$ $p < 0.001$
pT2	18	5	13 (72.2%)	60.9 месеца	45.7-76.2	
pT3	5	4	1 (20.0%)	22.0 месеца	2.04-42.0	
Общо	57	15	42 (73.7%)	69.0 месеца	59.6-78.5	



Фигура 114. Криви по Kaplan-Meier на общата преживяемост според pT категорията по TNM 8

Унивариабелен Cox регресионен анализ на TNM 7

В този модел се анализира само влиянието на pT категорията в TNM 7 върху общата преживяемост.

Таблица 87. Унивариабелен Cox регресионен анализ на pT категорията по TNM 7

	B	SE	Wald	d	Sig.	Exp(B)	95.0% CI
pT категория според TNM 7 (общ модел)	1.039	.529	3.859	1	.049	2.827	1.002 - 7.975

Резултатите показват, че пациентите в pT2 категория имат 2.83 пъти по-висок риск от смърт в сравнение с тези в pT1 категория., като резултатът е статистически значим ($p = 0.049$).

Унивариабелен Cox регресионен анализ на TNM 8

В този модел се анализира само влиянието на pT категорията в TNM 8 върху общата преживяемост.

Таблица 88. Унивариабелен Cox регресионен анализ на pT категорията по TNM 8

	B	SE	Wald	d	Sig.	Exp(B)	95.0% CI
pT категория според TNM 8 (общ модел)			12.370	2	.002		
pT2 спрямо pT1 според TNM 8	.597	.606	.969	1	.325	1.816	0.55 - 5.96
pT3 спрямо pT1 според TNM 8	2.301	.662	12.091	1	<.001	9.986	2.73 - 36.54

Общ модел:

Резултатите показват, че има значима разлика в преживяемостта между различните стадии по TNM 8. Статистически значимият резултат ($p = 0.002$) сочи, че pT категорията по TNM 8 е значим прогностичен фактор за общата преживяемост.

pT1 спрямо pT2:

Резултатите показват, че пациентите в pT2 стадий имат приблизително 1.82 пъти по-висок риск от смърт в сравнение с тези в pT1. Разликата в риска от смърт обаче, не е достатъчно силна за да постигне статистическа значимост ($p = 0.325$). Според този модел разликите между pT1 и pT2 категориите на TNM 8 не са статистически значими.

pT1 спрямо pT3:

Резултатите показват, че пациентите в pT3 категория имат близо 10 пъти по-висок риск да загинат от заболяването си, спрямо пациентите в pT1 категория, като тази разлика е високо статистически значима ($p < 0.001$).

Мултивариабилен Соx регресионен анализ на TNM 7 и TNM 8

Мултивариабилният Соx регресионен анализ на pT категориите по TNM 7 и TNM 8 сравнява прогностичната стойност на двете системи.

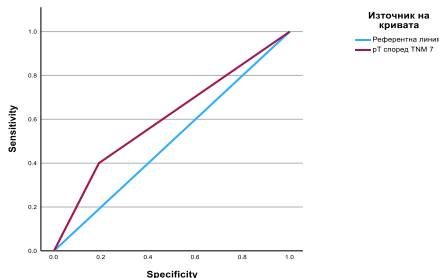
Таблица 89. Мултивариабилен Соx регресионен анализ на TNM 7 и TNM 8

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI	
pT категория според TNM 7	.322	.569	.320	1	.571	1.380	.322	.569
pT категория според TNM 8	1.018	.405	6.334	1	.012	2.768	1.018	.405

Резултатите от този анализ установяват, че pT категорията по TNM 7 не достига статистическа значимост ($p = 0.571$). За сметка на това pT категорията по TNM 8 е статистически значима и е предиктивен фактор за общата преживяемост. Според този модел повишаването на pT категорията по TNM 8 повишава риска от смърт близо три пъти ($\text{Exp}(B) = 2.77$).

ROC анализ за pT категорията според TNM 7

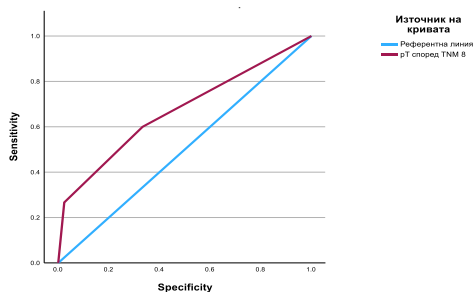
За да оценим прогностичната стойност на pT категорията проведохме и ROC анализ. Резултатите при приложение на TNM 7 за прогнозиране на риска от смърт установяват площ под кривата (AUC) = 0.605. Това означава, че точността на TNM 7 като предиктор за преживяемостта е умерена. Дискриминационната способност на TNM 7 за разделяне на пациенти с висок и нисък риск от смърт е малко над случайното ниво ($AUC = 0.5$).



Фигура 115. ROC крива на рТ категорията по TNM 7

ROC анализ за рТ категорията според TNM 8

При приложение на рТ категорията според TNM 8 изчислената площ под кривата (AUC) е 0.671. Това означава, че TNM 8 показва по-добра дискриминационна способност в сравнение с TNM 7 за разграничаване на пациенти с различни рискови профили.



Фигура 116. ROC крива на рТ категорията по TNM 8

Прогностична стойност на предложената от Brandwein-Gansler система за оценка на риск при ранен карцином на езика

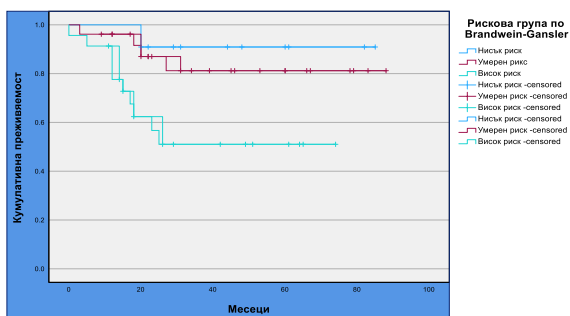
За да оценим прогностичната стойност на системата за оценка на риска предложена от Brandwein-Gansler проведохме анализ по Kaplan-Meier.

Общо 60 пациенти са включени в анализа, от които 15 са регистрирани като събития (смъртни случаи), докато 45 пациенти са цензурирани. Процентът на цензурирани случаи варира от 56.5% в групата с висок риск до 90.9% в групата с нисък риск.

Таблица 90. Анализ по Kaplan-Meier на системата за оценка на риска предложена от Brandwein-Gansler

Категория на риска според Brandwein-Gansler	Брой	Брой събития	Цензурирани	Средна преживяемост	95% CI	Log-rank
Нисък	11	1	10 (90.9%)	79.1 месеца	68.0-90.1	$\chi^2 = 8.56$ $p = 0.01$
Умерен	26	4	22 (84.6%)	74.9 месеца	63.2-86.6	
Висок	23	10	13 (56.5%)	44.9 месеца	31.7-58.1	
Общо	60	15	45 (75.0%)	67.4 месеца	58.5-76.3	

Резултатите показват, че пациентите в различните рискови групи имат значителни разлики в преживяемостта. Т.е. рисковата група според системата на Brandwein-Gansler е значим прогностичен фактор за преживяемостта ($p = 0.01$) при пациентите с ранен карцином на езика.



Фигура 117. Криви по Kaplan-Meier на общата преживяемост според рисковата категория по системата за оценка на риска предложена от Brandwein-Gansler

Допълнително се проведе **Сох регресионен анализ** за оценка на прогностичната стойност на трите рискови групи.

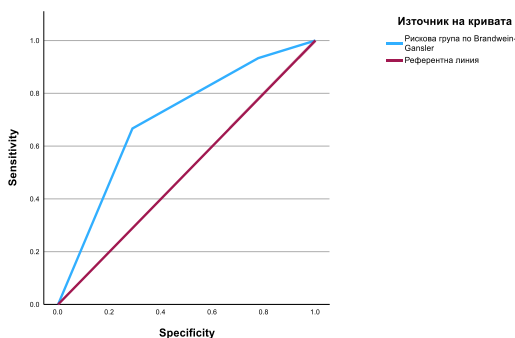
Резултатите показват следното:

Таблица 91. Сох регресионен анализ според рисковата група по системата на Brandwein-Gansler

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI
Рискова група по Brandwein-Gansler	1.121	.446	6.317	1	.012	3.068	1.28 - 7.35

Сох регресионният модел, показва значителна прогностична стойност. Резултатите показват, че рискът от смърт при пациентите в по-висока рискова категория според Brandwein-Gensler е значително по-висок. Стойността на коефициента В е 1.121, със съответстващ HR (Exp(B)) = 3.068, което означава, че пациентите в по-висока рискова категория имат **около 3 пъти по-висок риск от смърт** в сравнение с тези в по-ниските категории. Резултатът е статистически значим ($p = 0.01$).

Проведе се също така **ROC анализ**, които установи площ под кривата (AUC) от 0.702. Това означава, че системата на Brandwein-Gensler има **умерена дискриминационна способност** да разграничава пациенти с висок и нисък риск от смърт.



Фигура 118. ROC крива на рисковите групи според системата предложена от Brandwein-Gensler

Заключение:

Системата за оценка на риска на Brandwein-Gensler демонстрира статистически значима прогностична стойност за общата преживяемост на пациентите. Kaplan-Meier анализът показва значителни разлики в преживяемостта между рисковите групи, като пациентите с висок риск имат значително по-ниска преживяемост. Сох регресионният модел допълнително потвърждава, че по-високите рискови категории са свързани със значително повишен риск от смърт. ROC анализът показва умерена точност на системата с $AUC = 0.702$.

V. ОБСЪЖДАНЕ

V.1 Обсъждане на резултатите по първа задача

Възраст и пол на изследвания контингент

Констатации:

1. Ранният плоскоклетъчен карцином на езика се среща по често в зряла възраст – средна възраст на диагностициране в изследваната група е 55,7 години.
2. Заболяването е по-често при мъжете от колкото при жените, като разпределението между двата пола е 1,48:1.
3. Младите пациенти (под 40 години) в изследваната група отговарят за 16,7% от всички пациенти.
4. Разпределението между мъже и жени в групата на младите пациенти е 3:1.

Карциномът на езика се диагностицира най-често при пациенти в средна и напреднала възраст, като преобладава във възрастта между 55-74 години (Johnson et al., 2001; Neville et al., 2016; Sessions et al., 2002). Различни изследвания установяват, че средната възраст на диагностициране варира между 60 и 64 години (Gupta et al., 2002; Sessions et al., 2002). В нашето проучване средната възраст на диагностициране е малко по-ниска – 55,7 години, като пикът на заболяемостта е в групата между 61 и 70 години, където попадат 36,1% от всички пациенти.

По отношение на половото разпределение, карциномът на езика е по-често срещан при мъжете (Diz et al., 2017; Moore et al., 2023). В рамките на нашето проучване съотношението между мъже и жени е 1,48:1.

Плоскоклетъчният карцином на оралния език е по-рядко срещан при млади пациенти (Sasaki et al., 2005), като през последните десетилетия в тази възрастова група се наблюдава тенденция за увеличаване на честотата (Atula et al., 1996). Мета-анализ на случаите на орален карцином при млади пациенти за периода 2014-2019 г. показва честота от 9,7% (Mohideen et al. 2021). В нашето изследване дялът на младите пациенти (под 40 години) е значително по-висок – 16,7%.

Прави впечатление, че в групата на младите пациенти мъжете боледуват значително по-често от жените, като съотношението е 3:1. Сходни резултати са докладвани и в други изследвания,

които установяват, че 62% от туморите при млади пациенти се развиват при мъже и 38% – при жени (Patel et al., 2016).

Локализация на първичния тумор

Констатации:

1. Най-често ранният карцином на езика засяга страничния ръб.
2. Разпределението между лява и дясна страна е относително равномерно.
3. Най-често засегната е средната трета на оралния език, а най-рядко предната трета на езика

Страничният ръб на езика (C02.1) е ангажиран в 36,8% до 73% от случаите (Khalesi et al., 2023; Ion et al., 2018). Вентралната повърхност на езика (C02.2) е ангажирана в 14,7% от случаите а, гърба на езика (C02.0) - 2,9% от случаите (Khalesi et al., 2023). В нашето изследване най-честата локализация на РКЕ е страничният ръб на езика – 53 случая (73,6%), следващ по честота е карциномът на вентралната повърхност на езика – 17 случая (23,6%) и най-рядко от карцином боледува гърбът на езика – 2 случая (2,8%).

От общия брой изследвани случаи, 32 (51.6%) са локализиращи в дясната страна на езика, докато 30 (48.4%) са в лявата страна.

Клиничен вид на тумора

Констатации:

1. Най-често ранният карцином на езика се представя като екзофитна лезия
2. Средният размер на ранните тумори на езика е 20,9мм
3. Най-малките ранни тумори се представят като еритроплакични и левкоплакични плаки, а средният им размер е 16,5 и 15мм

Плоскоклетъчният карцином на езика се представя най-често като екзофитна маса (42,6%), улцера (35,2%) и по-рядко като червено петно – еритроплакия (8,8%) и левкоплакия (5,5%) (Khalesi et al., 2023). Според други автори ранният орален карцином по-често се представя като червена плака, а авансиралите като екзофитна маса, улцеративна лезия, червена плака (еритроплакия), смесена червено-бяла плака (еритролевкоплакия) или неравна бяла плака (верукозна левкоплакия) (Scully et al., 2009; Brandizzi et al., 2008; Mashberg et al., 1995; Shetty et al., 2022).

В нашето проучване най-често срещаната клинична форма е екзофитната лезия, която се наблюдава при 30.88% от пациентите (21 души), като средния размер на туморите е 20,9мм. Прави впечатление, че при корелация между размер на лезията и клинична изява, лезиите с най-малък размер са най-често представени като еритроплакични и левкоплакични плаки. Това подкрепя на хипотезата, че най-ранната изява на карцинома на езика е като еритроплакична лезия (Mashberg et al., 1989; Shetty et al., 2022).

Разпределение според cT стадия

Основни констатации:

1. Най-голям дял от пациентите са диагностицирани в клиничен стадий cT1 (55.56%, n=40), докато останалите 44.44% (n=32) попадат в стадий cT2.
2. При възрастните пациенти (над 40 години) 56.67% (n=34) са в стадий cT1, а 43.33% (n=26) – в стадий cT2.
3. При младите пациенти (до 40 години) се наблюдава равномерно разпределение: 50% (n=6) в стадий cT1 и 50% (n=6) в стадий cT2.

По-голямата част от пациентите в нашето проучване към момента на диагностициране са в cT1 клиничен стадий. Този резултат кореспондира с предходни изследвания, които показват, че по-голямата част от пациентите с ранен карцином на оралния език се диагностицират в стадий cT1 (Rivera et al., 2015; Almangush et al., 2015). Сходни резултати са установени и от предходно проучване на оралния рак в българската популация (Станимиров, 2013). Следва да се отбележи, че извадката от пациенти в това проучване целенасочено включва единствено ранни тумори на езика и не е представителна за широката популация, където често се диагностицират по-напреднали стадии (O-charoenrat et al., 2003).

При анализ на клиничния стадий в различните възрастови категории, прави впечатление, че при възрастните пациенти (>40 г.) се наблюдава превес на cT1 категорията (56.67%), докато при младите пациенти тази тенденция липсва, което кореспондира с резултатите и на други автори (Sparano et al., 2004; Singhvi et al., 2017). Това е показателно за възможна роля на по-ранното търсене на медицинска помощ при възрастните пациенти, както и с хипотезата за по-високо агресивна биология на туморите при младите пациенти (Sparano et al., 2004; Singhvi et al., 2017; Rivera et al., 2015; Limongelli et al., 2019).

Хистологични характеристики:

Хистологичен подтип

По-голямата част от случаите в извадката (92.8%) са класифицирани като конвенционален плоскоклетъчен карцином, докато останалите редки подтипове (верукозен, базалоиден, папиларен и вретеновидно клетъчен) съставляват едва 7.2%. Това съответства на глобалната

честота на тези подтипове, като конвенционалният плоскоклетъчен карцином е преобладаващият тип в литературата (Jamshed et al., 2006).

Степен на диференциация

Основни констатации:

1. Умерено диференцирани тумори (G2) заемат най-голям дял – 61.2% от всички тумори в групата. Високо диференцираните тумори (G1) са 22.4% от случаите, а ниско диференцирани тумори (G3) са 16.4%.
2. Туморите с висока степен на диференциация (G1) показват най-ниска средна дълбочина на инвазия (2.69 мм), докато ниско диференцираните (G3) демонстрират най-голяма средна дълбочина (6.9 мм).
3. Увеличаването на дебелината на тумора е свързано с по-ниска степен на диференциация.
4. Ниската степен на диференциация (G3) се свързва с по-голяма честота на перинеурална инвазия (60%) и лимфо-васкуларна инвазия.

В изследваната от нас кохорта, преобладаващата част от туморите са с умерена степен на диференциация, което кореспондира с наблюдаваното разпределение и от други автори (Roh et al., 2015; Kurokawa et al., 2005; Pickering et al., 2014). Наблюдаваната честота на високо (G1) и ниско диференцирани тумор (G3), също кореспондира с докладваната в литературата (Miranda et al., 2017).

В изследваната от нас група туморите с по-висока степен на диференциация (G1) показват значително по-ниска средна дълбочина на инвазия (2.69 мм), докато тези с ниска степен на диференциация (G3) демонстрират по-агресивен растеж и по-голяма средна дълбочина на инвазия (6.9 мм). Тези данни са в съответствие с проучванията на Almagush et al. (Almagush et al., 2015; Almagush et al., 2014).

Ниско диференцираните тумори (G3) показват също по-висока честота на перинеурална инвазия (до 60%) и лимфо-васкуларна инвазия. Тези находки са подкрепени от множество проучвания, показващи, че по-ниската степен на диференциация е свързана с по-голяма агресивност, по-чести локални рецидиви и по-лоша прогноза (Pickering et al., 2014; Larsen et al., 2009; Almagush et al., 2015).

Нашите резултати потвърждават тенденциите, докладвани в световната литература: туморите с ниска степен на диференциация са по-агресивни, с по-голяма дълбочина на инвазия и по-често инвазират по хода на нерви и съдове.

Дълбочина на инвазия

Основни констатации:

1. Средната дълбочина на инвазия в цялата изследвана група е 4.25 мм.
2. Между клинично измерения диаметър на тумора и дълбочината на инвазия е установена много слаба положителна корелация ($r=0.16$).
3. Наблюдават се значителни вариации в дълбочината на инвазия при различните клинични форми на тумора.
4. Регистрирана е статистически значима зависимост между дълбочината на инвазия и степента на диференциация на тумора.

Измерената средна дълбочина на инвазия от 4.25 мм в нашата кохорта е по-ниска от стойностите, докладвани от други автори. В проучване на Berdugo et al. (Berdugo et al., 2019) върху 220 случая с ранен карцином на езика е отчетена средна дълбочина на инвазия от 6.8 мм, докато Cuéllar et al. (Cuéllar et al., 2023) при 61 случая установяват средна стойност от 9.3 мм.

Много слабата положителна корелация ($r=0.16$) между дълбочината на инвазия и клиничния размер на тумора подчертава ограниченията на визуалната оценка и трудностите при клиничните измервания на туморите в устната кухина (Cuéllar et al., 2023). Малкият клиничен размер невинаги отразява хистопатологичната реалност и инвазивния потенциал, като дори малки на вид лезии могат да се окажат дълбоко инвазивни (Cuéllar et al., 2023).

При хистологичното измерване на тумора корелацията с дълбочината на инвазия се подобрява ($r=0.51$) в сравнение със самостоятелната клинична оценка ($r=0.16$). Въпреки тази по-добра връзка, по-малките по размер тумори не винаги са по-малко инвазивни, което кореспондира с данни от литературата, че линейните размери не са надежден показател за истинския инвазивен потенциал в сравнение с параметри като дълбочина или дебелина (Pickering et al., 2014; Chinn et al., 2015).

Вариациите в средната дълбочина на инвазия при различните клинични форми на тумора насочват към възможна връзка между определени клинични прояви и по-висока биологична

агресивност. В нашето изследване улцеро-инфилтративните лезии, демонстрират най-голяма средна дълбочина на инвазия. Статистическият анализ обаче не достига прага на значимост ($p=0.06$). В литературата липсват стандартизирани методи и конкретни проучвания, които да разглеждат този аспект в детайл. Субективността при класифицирането на клиничния вид на тумора остава сериозно предизвикателство.

Съществен резултат в нашето проучване е статистически значимата асоциация между дълбочината на инвазия и степента на диференциация ($p=0.0117$). Туморите с по-ниска степен на диференциация (G3) демонстрират по-голяма дълбочина на инвазия (6.9 мм) спрямо високо диференцираните тумори (G1), при които ДНИ е средно 2.69 мм. Тази зависимост е отчетена и от други автори, като отразява по-агресивния растеж на ниско диференцираните тумори (Pickering et al., 2014; Chinn et al., 2015, Almangush et al., 2015; Larsen et al., 2009; Pickering et al., 2014).

Перинеурална инвазия

Основни констатации:

1. От изследваните случаи, в 30.16% се наблюдава ПНИ.
2. Не се наблюдава статистически значима зависимост между клиничния размер на тумора и ПНИ.
3. Клиничният стадий (сТ) не показва статистически значима връзка с ПНИ, въпреки че данните сочат повишаване на вероятността за ПНИ при сТ2 спрямо сТ1.
4. Налице е статистически значима връзка между патологичния стадий (рТ) и ПНИ, като по-високите рТ категории са свързани с по-голяма вероятност за наличие на ПНИ ($p<0.01$).
5. Наблюдава се значима асоциация между степента на диференциация на тумора и ПНИ, като туморите с ниска степен диференциация (G3) са по-често свързани с наличие на ПНИ.
6. Хистологичните параметри на тумора (хистологично измерен диаметър, дебелина на тумора и дълбочина на инвазия) показват по-силна и статистически значима връзка с ПНИ. По-голямата дебелина и дълбочина на инвазия са особено силно свързани с ПНИ ($p<0.01$).

Обсъждане:

Перинеуралната инвазия (ПНИ) е важен хистологичен фактор, свързан с по-лоша прогноза, повишен риск от локален и регионален рецидив и развитие на далечни метастази (Fagan et al., 1998; Tai et al., 2012; Tam et al., 2019; Raja et al., 2017). В литературата честота на ПНИ варира значително от 6% до 82% (Fagan et al., 1998). При ранните карциноми честота на перинеуралната инвазия е два пъти по-ниска, като авторите докладват честота от 23-31.1% при T1 и T2 лезии (Tai et al., 2012; Carter et al., 1979). В нашето изследване приблизително една трета от анализираниите пациенти показват ПНИ (30.16%).

Липсата на статистически значима връзка между клиничния стадий (cT) и ПНИ показва, че визуалната и клиничната оценка не винаги отразява биологията на тумора. Слабото съответствие между клинично измерения размер на тумора и ПНИ подчертава ограниченията на клиничната оценка. По-голяма прогностична стойност има патологичният стадий (pT), при който ясно се вижда, че с напредване на pT (особено pT2 и pT3) се увеличава вероятността за ПНИ (Tai et al., 2012; Carter et al., 1979).

Значима е връзката между степента на диференциация на тумора и наличието на ПНИ ($p=0.043$), като по-ниската степен на диференциация е свързана с повишена вероятност за наличие на перинеурална инвазия.

Най-изразена асоциация с ПНИ се установява за параметри като дебелина на тумора и дълбочина на инвазия на тумора. Наблюдаваните високи стойности на коефициентите на корелация и статистически значимите разлики подчертават, че колкото по-дълбоко инфилтрира туморът, толкова по-голяма е вероятността за проникване по хода на нервните влакна. Тези резултати са в съответствие с редица други проучвания, които идентифицират дълбочината на инвазия като ключов предиктор за негативни прогностични фактори, включително ПНИ (Cuéllar et al., 2023, Masood et al., 2018).

Лимфо-васкуларна инвазия

Основни констатации:

1. В изследваната кохорта липсва убедителна асоциация между лимфо-васкуларната инвазия и клинично определените параметри, като размер на тумора и клиничен стадий на тумора (cT).
2. Не се установява статистически значима връзка между лимфо-васкуларната инвазия и патологичния стадий на тумора (pT).
3. Няма данни за значима връзка между лимфо-васкуларната инвазия и степента на диференциация на тумора.

4. Хистологични параметри като туморен диаметър, дебелина и дълбочина на инвазия, независимо дали се разглеждат като непрекъснати променливи или категоризирани по прагови стойности, не показват статистически значима връзка с лимфо-васкуларната инвазия.
5. Липсва убедителна връзка между лимфо-васкуларната и периневралната инвазия.

Обсъждане:

Лимфо-васкуларната инвазия (ЛВИ) е признат прогностичен маркер при плоскоклетъчния карцином на главата и шията. Той е свързан с по-голям риск от регионални и далечни метастази (Poling et al., 2014; Batsakis et al., 1984; Almangush et al., 2015; Singareddy et al., 2016; Yuen et al., 2009). Лимфо-васкуларна инвазия се наблюдава в 15.63% от пациентите в нашето проучване, което е близко до докладваната честота в литературата (Cassidy et al., 2017). Резултатите от настоящото изследване при ранен карцином на езика показват липса на статистически значима връзка между ЛВИ и редица клинично-патологични параметри, като клиничен и патологичен стадий, степен на диференциация, туморна дебелина, дълбочина на инвазия и периневрална инвазия.

Тези данни подчертават сложността на биологичното поведение на туморите, като показват, че ЛВИ не е задължително свързана с традиционните клинично-патологични характеристики, използвани за прогнозиране на агресивността и развитието на метастази. В литературата има редица проучвания, които разглеждат ЛВИ като независим прогностичен фактор (Singareddy et al., 2016; Mascitti et al., 2021; Morris et al., 2010; Singareddy et al., 2016). Нашите данни показват, че лимфо-васкуларната инвазия е независимо явление отразяващо различни аспекти на туморната биология и агресивност.

Модел на инвазия на тумора (WPOI)

Основни констатации:

1. Най-често наблюдаваният модел на инвазия е WPOI 4.
2. Наблюдават се слаби положителни корелации между WPOI и патологичния стадий (pT), туморната дебелина, дълбочината на инвазия (DOI), периневралната (PNI) и лимфо-васкуларната инвазия (LVI).
3. Установяват се статистически значими разлики в дълбочината на инвазия (DOI) между определени категории на WPOI.
4. Наблюдава се 6.7 пъти по-висок риск от наличие на лимфо-васкуларна инвазия в групата на по-агресивните модели на инвазия (WPOI 4 и 5), но наблюдаваната тенденция не достига статистическа значимост ($p=0.076$).

Моделът на инвазия на тумора е утвърден негативен прогностичен фактор, който отразява архитектурните и морфологични характеристики на инвазивния фронт на тумора (Wilson et al., 2021; Crissman et al., 1986). Наличието на неблагоприятни модели (WPOI 4 и 5) се свързва с по-агресивно биологично поведение, по-голяма склонност към дълбока инвазия и по-висок риск от локален рецидив и метастазиране (Almangush et al., 2015).

В нашето изследване не установяваме категорични връзки между WPOI и традиционните клинично-патологични параметри, което предполага, че моделът на инвазията улавя различен аспект от биологията на тумора, който не се отразява еднозначно в стадирането или линейните измерения. Това съответства на данните от литературата, според които WPOI допълва познатите прогностични фактори и е статистически значим независим прогностичен фактор (Almangush et al., 2015; Almangush et al., 2014; Li et al., 2013; Chatterjee et al., 2019).

Статус на резекционните линии

Основни констатации:

1. Всички случаи от изследваната група, подложени на оперативно лечение са с чисти резекционни линии (R0).
2. Средното отстояние от резекционните линии в цялата група е 8,5мм.
3. Наблюдава се статистически значима положителна корелация между клинично измерения размер на тумора и постигнатото минимално отстояние до резекционната линия.
4. Патохистологичните характеристики като периневрална инвазия, лимфо-васкуларна инвазия, ДНИ и модел на инвазия не оказват статистически значимо влияние върху минималното отстоянието до резекционната линия.

Обсъждане:

Постигането на чисти резекционни линии (R0) е ключов фактор за успешното лечение и дългосрочната прогноза. Дефиницията за ангажиране на границите е спорна, като някои автори определят като ангажирана граница с отстояние под 1мм (Helliwell et al., 2013), а други само граница в която се установява наличие на туморен процес, т.е. същинско пресичане на тумора Raja et al., 2021; Suzuki et al., 2007; Brandwein-Gensler et al., 2005; Yete et al., 2018). В зависимост от начина на оценка, честотата на ангажираните РЛ варира съответно

от 23% до 4,5% (Suzuki et al., 2007; Woolgar et al., 1999; Yete et al., 2018). В настоящото изследване като ангажирана е определена единствено граница, в която се намира туморен процес. В обема на нашето изследване при всички пациенти подложени на оперативно лечение са постигнати чисти резекционни линии (R0) и честотата на ангажиране на границите е 0%. Данните в литературата показват, че наличието на положителни резекционни линии (R1) е свързано с по-лоша прогноза, повишен риск от локален рецидив и по-ниска преживяемост (Jang et al., 2022; Snoek et al., 2022; Lin et al., 2021).

Въпреки че точната дефиниция на „чиста граница“ остава предмет на дискусия, разстояние от ≥ 5 мм се счита за оптимално в клиничната практика (Woolgar et al., 1999). В литературата липсва високо ниво на доказателства в подкрепа на тази гранична стойност (Jang et al., 2022; Vulbul et al., 2021). Реализирането на хистологично измерени 5мм отстояние изисква хирургичният подход да отстрани тумора в 10-15мм, клинично чисти граници, като тази зона на безопасност компенсира неравностите в туморния растеж, сложната анатомична топография и тъканното свиване (Jang et al., 2022; Mitchell et al., 1993; Johnson et al., 1997). В същото време освен постигането на онкологично безопасни граници операцията цели и запазване на максимално количество здрави тъкани и подобряване на функционалните резултати и качеството на живот на пациента (Jang et al., 2022; Meier et al., 2005). В литературата като оптимално отстояние се обсъждат също отстояния от 1мм (Terada et al., 2012), 2мм (Dixit et al., 1998), 3мм (National et al., 2016) и 7мм (Liao et al., 2008).

Средното отстояние от резекционните линии в настоящото проучване отговаря на препоръките за адекватна безопасна граница и е 8.5 мм. Наблюдава се положителна корелация между клинично измерения размер на тумора и минималното отстояние до резекционната линия, което означава, че с повишаване на клиничния размер на тумора, отстоянието до най-близката резекционна граница също се повишава. Това се дължи на повишеното внимание на хирурга при по-голям клиничен размер и търсенето на по-широка граница при по-голям тумор. Този резултат е в съответствие с данни в литературата, които съобщават, че размерът на тумора е важен фактор при определяне на резекционните граници (Jang et al., 2022).

В литературата се обсъжда концепцията за т.н. динамично оптимално отстояние, базирано на индивидуалните хистологични туморни характеристики (Jang et al., 2022). Brandwein-Gensler et al. предлагат, че оценката за адекватност на границата трябва да се направи в контекста на останалите патохистологични характеристики (Brandwein-Gensler et al., 2005). Така например при неблагоприятен модел на инвазия (WPOI 4 и 5), оптималното отстояние от резекционната линия е 7,8мм (Köhler et al. 2021).

В проведеното от нас изследване не установихме статистически значимо влияние на патохистологичните характеристики като перинеурална инвазия, лимфо-васкуларна инвазия, дълбочина на инвазия и модел на инвазия върху минималното отстояние до резекционната линия.

Рискови фактори

Основни констатации:

1. Тютюнопушенето и комбинацията от тютюнопушене и алкохол са най-често срещаните рискови фактори за развитие на ранен карцином на езика.
2. Младите пациенти по-често нямат регистрирани традиционни рискови фактори.
3. В изследваната група липсват доказателства за роля на HPV инфекцията като етиологичен фактор.

Обсъждане:

Тютюнопушенето е най-разпространеният рисков фактор сред пациентите с ранен карцином на оралния език, регистриран при 34% от изследваните случаи. Този резултат е в съответствие с данните от литературата, които посочват тютюнопушенето като основен етиологичен фактор при плоскоклетъчния карцином на устната кухина (Rodrigues et al., 2014; Hashibe et al., 2007).

Синергичният ефект на тютюнопушенето и алкохола е наблюдаван при 22% от пациентите, като комбинацията на тези два фактора има доказан усиливащ ефект върху канцерогенезата. Съществува хипотеза, че алкохолът действа като разтворител, който улеснява проникването на тютюневите канцерогени в лигавицата на устната кухина, докато ацеталдехидът, метаболит на алкохола, усилва генотоксичния ефект (Hashibe et al., 2009). Тази комбинация увеличава риска от развитие на орален карцином с до 30 пъти (Blot et al., 1988).

Интересен резултат е високият процент пациенти (22%), които отричат наличието на традиционни рискови фактори. Това се наблюдава и в други проучвания и подчертава значението на неясни етиологични фактори като генетичната предиспозиция, имунологични фактори и експозиция на други канцерогени (Gillison et al., 2000; Kandath et al., 2013; неизв.411; Padma et al., 2017; Piemonte et al., 2010).

Възрастовият анализ разкрива важни тенденции:

- Млади пациенти (под 40 години) по-често нямат регистрирани рискови фактори (50%), което съответства на тенденцията за „идиопатични“ случаи в тази възрастова група. При тях обаче тютюнопушенето остава значим фактор (33.3%), а комбинацията с прием на алкохол е регистрирана при 16.7%.
- Възрастните пациенти (>40 години) показват по-голямо натрупване на рискови фактори, като комбинираната употреба на алкохол и тютюнопушене е по-често срещана (27.6%). Тези данни са в съответствие с утвърдената представа, че рискът от карцином на езика се натрупва кумулативно при продължително излагане на канцерогени (Rodrigues et al., 2014; Hashibe et al., 2009).

Пакето-годините при пушачите и тези с комбиниран рисков фактор (тютюнопушене и алкохол) подчертават по-високата експозиция при комбинираните случаи (33.3 пакета-години спрямо 20.2 при самостоятелно тютюнопушене).

Употребата на наркотични вещества и марихуана е регистрирана при 6% от пациентите за всяка група. Проучванията показват, че хроничната употреба на марихуана може да бъде свързана с риск от развитие на рак на устната кухина (Gallagher et al., 2024; Bellocchio et al., 2021; Rosenquist et al., 2005). Въпреки това, данните са противоречиви, като някои проучвания не откриват повишен риск (Rosenquist et al., 2005) или дори откриват понижаване на риска за карцином на оралния език (Marks et al., 2013).

В настоящото проучване всички пациенти са HPV-негативни по отношение на основните високорискови типове. HPV се асоциира по-често с рак на орофаринкса, докато ролята му като етиологичен фактор за карцинома на оралния език остава малко значима (Liang et al., 2008; Padma et al., 2017; Popovtzer et al., 2004).

V.2 Обсъждане на резултатите по втора задача

Основни констатации:

1. Средното време за получаване на патохистологичния резултат от биопсия за целия изследван период е 8,7 дни.
2. Забелязва се значително намаление във времето за поставяне на диагнозата, като през 2024 г. средното време от биопсия до диагноза е сведено до 4 дни.
3. Само 41,4% от следоперативните патохистологични доклади отразяват пълноценно всички необходими хистологични туморни характеристики.
4. Най-често липсващата информация в докладите е метричната оценка на минималното отстояние до резекционните линии (40% от случаите).
5. Наблюдава се значителна вариабилност в пълнотата на докладите между различните патолози, като тя варира от 0% до 56%.

Обсъждане:

Своевременното получаване на патохистологичен доклад от диагностични биопсии е ключов елемент в планирането и провеждане на онкологичното лечение (Ellis et al., 2016; Zanoni et al., 2017; DeSimone et al., 2022). В настоящото изследване средното време за получаване на резултати от биопсии за периода 2016–2024 г. е 8,7 дни, което попада в рамките на допустимото за стандартни диагностични процедури, определени от медицинския стандарт „Обща и клинична патология“, действащ до 2017 г. (неизв.454). Проследявайки динамиката през годините се установява устойчива тенденция за намаляване на времето за отговор на биопсичните изследвания, като през 2024г, средния период за излизане на биопсия е 4 дни. Това е в съответствие с резултатите и на други центрове по патология, които имат средно време за отговор между 3 и 5 дни (Sharma et al., 2024; Obayashi et al., 2024; Ali et al., 2018; Wang et al., 2019).

Информацията от следоперативния патохистологичен доклад, има основна роля при вземането на критични решения за необходимостта от провеждане на допълнително лечение. Непълнотата и неточностите в докладите могат да доведат до забавяне или грешки в терапевтичния план, създавайки потенциални рискове за пациента и лекаря (Zanoni et al., 2017). Тези проблеми са довели до създаването на стандартизация за докладване на патохистологичните изследвания, включващи ключови патохистологични характеристики имащи отношение към оценката на агресивността на тумора и преценката за нуждата от

продължаване на лечението (Hunter et al., 2023; Carcinomas et al., 2019; Muller et al., 1964; Randall et al., 1986).

В България, към момента, липсва общоприет стандарт за докладване на рака на главата и шията. В изследваната от нас група процентът на патохистологични доклади съдържащи пълната необходима информация е 41.4%. Независимо, че през годините се наблюдава динамика към повишаване на пълнотата на докладите, този резултат показва нуждата от стандартизация. Сходни резултати са докладвани и от други автори, които установяват, че при липса на стандарт, за периода 2004 – 2006г., във Австралия, едва 37% от резултатите са оценени като съдържащи необходимата информация (King et al., 2009). Множество публикации, разглеждащи ползите от стандартизацията на патохистологичните доклади, за различни онкоанатомични локализации и органи, установяват значително повишаване на пълнотата на докладите след въвеждане на стандарти за докладване (Smits et al., 2016; неизв.382; Ellis et al., 2016; Casati et al., 2012; Gill et al., 2009; Hammond et al., 1997; Karim et al., 2008; Cross et al., 1998).

Анализът на липсващата информация показва, че в 40% от докладите не се съдържа метрична оценка на минималното отстояние до резекционните линии, в 30% липсва метрична оценка на тумора, в 28,3% липсва коментар за лимфо-вакуларна инвазия, а в 25% – за периневрална инвазия. Оценката на дълбочината на инвазия липсва в 21,7% от случаите, а на степента на диференциация – в 11,7%. Преди въвеждане на единни стандарти сходни резултати са докладвани от центрове в Канада (Zanoni et al., 2017) и Австралия (King et al., 2009). Наблюдават се значителни различия в пълнотата на докладите в зависимост от патолога, провел изследването. Някои патолози постигат 56% пълнота на докладите докато при други във всички доклади липсва важна информация. По този начин, при липса на стандартизация, качеството на патохистологичния доклад остава изцяло зависимо от опита, знанията и отговорността на индивидуалния патолог.

V.3 Обсъждане на резултатите по трета задача

Локален рецидив

Основни констатации:

1. Локален рецидив е регистриран при 1.52% от пациентите, докато при 98.48% не е отчетен локален рецидив.
2. Средното време до настъпване на локален рецидив е 4 месеца.
3. От изследваните туморни характеристики, патологичният туморен стадий (pT), степента на диференциация, туморната дебелина и наличието на лимфо-васкуларна инвазия, показват статистически значима връзка с риска от развитие на локален рецидив.
4. Преживяемостта е значително по-ниска при пациенти с локален рецидив, като това се потвърждава от Каплан-Майер анализа и log-rank теста ($p = 0.0012$).

Обсъждане:

Локалният рецидив е рядко явление в изследваната от нас група, регистрирано при едва 1.52% от пациентите. Установената честота на локален рецидив е по-ниска от докладваната в литературата в групи на ранни тумори на езика – 11% (Ganly et al, 2013; Shah et al., 2009; Hicks et al., 1998) и устната кухина – 4,5% (Dik et al., 2014).

В нашето проучване степента на диференциация показва статистически значима връзка с риска от развитие на локален рецидив ($p = 0.04$). Това съответства на други проучвания, които асоциират ниската степен на диференциация с повишен риск от локален рецидив (Pantvaidya et al., 2014).

Средната дебелината на тумора при единствения пациент с рецидив е значително по-висока от средната стойност при пациентите без рецидив, като разликата е статистически значима.

Подобни резултати се съобщават и в други изследвания, където туморната дебелина и дълбочината на инвазия се разглеждат като ключови фактори за локален рецидив (Faisal et al., 2018; Станимиров, 2013).

Според данните в литературата развитието на локален рецидив е в най-висока степен зависимо от статуса на резекционните граници (Ganly et al, 2013; Al-Rajhi et al., 2000; Станимиров, 2013), като в изследваната от нас група пациенти, всички резекционни граници са свободни и статистическият анализ на този фактор е невъзможен.

В изследваната от нас група патологичния туморен стадий, степента на диференциация, туморната дебелина и лимфо-васкуларната инвазия са прогностични фактори за локален рецидив.

Преживяемостта при ранен карцином на езика при развитие на локален рецидив е значително по-ниска в сравнение с пациентите без локален рецидив (Damazo et al., 2024; Wolff et al., 2012).

В изследваната група единственият пациент развил локален рецидив е умрял . Практически поради тази причина не може да се проведе надежден статистически анализ за влиянието на локалния рецидив върху риска от смърт и резултатите не постигат статистическа значимост. Независимо от това анализът по Каплан-Майер за кумулативната преживяемост показва, че развитието на локален рецидив значително намалява кумулативната преживяемост - $p = 0.0012$.

Важно е да се отбележи, че единственият случай на локален рецидив е на млада жена с карцином на езика, който предоперативно, по критерии повърхностен размер е бил класифициран като cT1 – 15mm повърхностен размер. Клинично и от предоперативен КТ с контраст шийният лимфен басейн е бил клинично негативен за метастази. Следоперативно случаят е престадиран в pT3 категория поради наличие на дълбочина на инвазия от 15mm. Оперативното лечение е постигнало чисти резекционни линии с минимално отстояние от 6mm. При пациентката са установени негативни прогностични фактори – ниско диференциран тумор (G3), наличие на периневрална и лимфо-вакуларна инвазия и WPOI 4. По тази причина е препоръчано провеждане на селективна шийна лимфна дисекция. На втори етап е била проведена двустранна селективна шийна лимфна дисекция, като са установени общо 6 билатерални метастази, като 3 от тях са с екстранодална инвазия – pN3b. Следоперативно е била проведена лъче-химиотерапия. В хода на следоперативната лъче-химиотерапия на долната устна, се е явила нова улцерирала лезия на плоскоклетъчен карцином – локален рецидив вероятно по периневрален път. Времето до развитие на рецидива е 4 месеца, като общата преживяемост на пациентката е 15 месеца.

Случаят се разглежда като ранен тумор, защото клиничната изява, в началото на лечението, на повърхностно видимата лезия е 15mm и попада в клинична cT1 категория, независимо от по-късните, следоперативни находки. Практически допълнителната информация и прогресията на заболяването се явяват късна находка след започване на лечението и са илюстративни за проблема при лечение на тумори с малка клинична изява, агресивно поведение и бърза прогресия.

Първични метастази

Основни констатации:

1. Първични метастази са регистрирани при 13.9% от пациентите в изследваната група.
2. Пациентите в клинична категория cT2 имат значително по-висок относителен риск за наличие на първични метастази (RR = 6.24) в сравнение с пациентите в cT1 категория.
3. Пациентите с ниско диференцирани тумори (G3) показват значително по-висока честота на първични метастази в сравнение с високо (G1) и умерено диференцирани тумори (G2).
4. При случаите на най-ранните тумори в cT1 клиничен стадий всички случаи с метастази са свързани с ниска степен на диференциация ($p < 0.001$).
5. По-голяма дълбочина на инвазия е свързана с повишен риск от първични метастази както при cT1 ($p = 0.00013$), така и при cT2 ($p = 0.0037$) категорията.

Обсъждане:

В изследваната от нас група 10 (13.9%) пациента са имали метастази към момента на първичното лечение. Пациентите с cT2 категория са шест пъти по-застрашени от метастатично разпространение в сравнение с тези с cT1, което съответства на данните в литературата (Almangush et al., 2020; Warnakulasuriya et al., 2021; Maciej et al., 1992).

Ниската степен на диференциация (G3) е свързана с по-висока честота на първичните метастази. Това е в съответствие с предишни изследвания, които идентифицират ниската диференциация като маркер за агресивност и склонност към метастатично разпространение (Ganly et al, 2013; Pindborg et al., 1997). Резултатите показват, че степента на диференциация е статистически значим прогностичен фактор за ранно метастазиране при истински ранните - cT1 тумори ($p = 0.00016$). В cT2 групата степента на диференциация не достига статистическа значимост по отношение на риска от развитие на първични метастази ($p = 0.14$).

Дълбочината на инвазия (DOI) е потвърдена като ключов предиктор за метастазиране на туморите (Huang et al., 2009; Caldeira et al., 2020; Tirelli et al., 2018; Kowalski et al., 1998; Mello et al., 2019; Frech et al., 2009). Установената умерена до силна корелация между DOI и наличието на първични метастази ($r = 0.59$, $p < 0.001$) подкрепя клиничната стойност на този параметър при оценката на риска и преценката за провеждане на шийна лимфна дисекция. Резултатите показват, че тумори с по-голяма дълбочина на инвазия са свързани с по-висок метастатичен риск, независимо от клиничния стадий.

Окултни метастази

Основни констатации:

1. Честотата на окултни метастази в изследваната от нас група е 19%.
2. Клиничния стадий на тумора не е значим предиктор за риска от развитие на окултни метастази ($p=0.28$).
3. Средното време до метастазиране е 8.2 месеца.
4. Пациентите с ниско диференцирани тумори (G3) показват значително по-висок риск от развитие на окултни метастази в сравнение с тези с умерено (G2) и високо диференцирани тумори (G1) ($p=0.012$).
5. В изследваната група дълбочината на инвазия е значим прогностичен фактор за окултно метастазиране ($p<0.001$).
6. Лимфо-васкуларната инвазия е значим прогностичен фактор за окултно метастазиране при ранен карцином на езика. Пациентите с лимфо-васкуларна инвазия имат приблизително 3 пъти по-висок риск от развитие на окултни метастази в сравнение с тези без лимфо-васкуларна инвазия.
7. Смъртността при пациентите с окултни метастази е 75%.

Обсъждане:

Честотата на окултните метастази в изследваната група е 19% ($n=12$) от общо 63 случая подложени на оперативно лечение. Този честота е малко по-ниска от докладваната в литературата между 21-28% (Kligerman et al., 1994; Maciej et al., 1992; Pindborg et al., 1997; Choi et al., 2021).

В изследваната група по-голямата част от пациентите развили окултни метастази са в cT1 стадий ($n=8$). В нашето изследване клиничният стадий на тумора не е статистически значим предиктор за развитието на окултни метастази ($p=0.28$). Този резултат кореспондира с резултатите от мета-анализ, който не установява статистически значима разлика в честотата на окултни метастази между T1 и T2 туморите на оралния език (Choi et al., 2021). В голямо рандомизирано проучване Hutchinson et al. (Hutchison et al., 2019) не установяват статистически значима разлика в честотата на окултните метастази между T1 и T2 туморите, като честотата при T1 достига 19.1%.

Патологично измереният туморен диаметър в групата развили окултни метастази е 17,5мм спрямо 14.1мм при пациентите без окултни метастази. Тази разлика не достига статистическа значимост ($p=0.25$) и показва ограничената предиктивна стойност на повърхностния туморен размер, в комплексния механизъм на метастазирането (Almangush et al., 2014; Almangush et al., 2018; Almangush et al., 2020).

В изследваната група, степента на диференциация на тумора е значима прогностичен фактор за развитието на окултни метастази ($p=0.012$). Случаите с ниско диференцирани тумори (G3) показват значително по-висок риск от развитие на окултни метастази в сравнение с умерено (G2) и високо диференцираните тумори (G1). В литературата се докладва по-висока честота на окултно метастазиране на ранния карцином на езика с ниска и умерена степен на диференциация (Ganly et al, 2013; Pindborg et al., 1997).

Средната туморна дебелина и средната дълбочина на инвазия са почти два пъти по-високи в групата пациенти развили окултни метастази. Статистическият анализ показва, че и двете туморни характеристики са прогностични за риска от окултно метастазиране. ДНИ показва най-висока прогностична стойност с $p < 0.001$. Това кореспондира с известното в литературата, че туморната дебелина и дълбочината на инвазия са значими прогностични фактори за риска от окултно метастазиране (Fukano et al., 1997; Ganly et al, 2013; Suarez et al., 2000; Tirelli et al., 2018). Проведеният допълнително ROC анализ показва, че в изследваната група оптималната гранична стойност на ДНИ, която да разграничи риска от окултно метастазиране е 10мм. Поради размера на извадката този модел има ниска чувствителност (36.4%) и този резултат не кореспондира с данните в литературата, които обсъждат оптимални гранични стойности на ДНИ от 3, 4 и 5мм (Tirelli et al., 2018; Pickering et al., 2014; Huang et al., 2009).

В нашето изследване се наблюдава по-висока честота на развитие на окултни метастази при туморите с периневрална инвазия – 33.3%, спрямо 12.4%, за тези без периневрална инвазия. В нашето проучване периневралната инвазия не достигна статистическия праг на значимост. При ранен карцином на езика периневралната инвазия повишава риска от развитие на окултни метастази (Li et al., 2021; Spiro et al., 1986) и е статистически значим предиктор за метастазиране (Brown et al., 1989).

Лимфо-васкуларната инвазия показва умерена статистически значима корелация с риск от окултно метастазиране ($p=0.02$). Честотата на окултно метастазиране при пациентите с лимфоваскуларна инвазия е 40%, спрямо 12.96% при тези без лимфо-васкуларна инвазия. Относителният риск за окултно метастазиране при наличие на ЛВИ е четири пъти по-висок ($RR=4.52$). Лимфо-васкуларната инвазия е статистически значим прогностичен фактор за окултно метастазиране при ранен карцином на езика (Huang et al., 2020; Mascitti et al., 2021).

В нашето изследване, моделът на инвазия на тумора (WPOI) показва, слаба положителна корелация с риска от окултно метастазиране, като неблагоприятните модели на инвазия са свързани с повишена честота на окултните метастази. Въпреки, че поради характеристиката и обема на извадката, резултатите не достигат статистическа значимост ($p=0.11$), в литературата моделът на инвазия е доказан предиктор за метастазиране на заболяването (Brandwein-Gensler et al., 2010; Li et al., 2013).

Смъртността при пациентите развили окултни метастази е 75%. В литературата при окултно метастазиране се докладва 5 годишна обща преживяемост между 21%, 33,3% и 68,5% (Amaral et al., 2004; Wu et al., 2022).

Липсата на значима разлика в честотата на метастазиране между T1 и T2 категорията, както и високата смъртност след проява на окултна метастаза, повдига въпроса за ролята на селективната шийна лимфна дисекция при T1 туморите на езика (Hutchison et al., 2019) и особено при T1 туморите с ниска степен на диференциация (Amaral et al., 2004).

Регионален рецидив

Основни констатации:

1. Нодален рецидив след първичното оперативно лечение е наблюдаван при 6.94% от пациентите.
2. Средното време до настъпване на рецидива е 10 месеца.
3. Периневралната инвазия е наблюдавана при 66.7% от пациентите с рецидив, което е значително по-висок процент от общата извадка (30.1%).
4. Средното време до настъпване на смърт при пациентите с регионален рецидив е 19.6 месеца.

Обсъждане:

Нодален рецидив във вече оперирания шийен лимфен басейн се наблюдава при 6.94% от пациентите ($n=5$). Този резултат е значително по-нисък от докладваните близо 20% нодален рецидив след дисекция на шията в изследването на Lydiatt et al. (Lydiatt et al., 1993) и 12,9% от Lim et al. (Lim et al., 2008). Нашият резултат не може да бъде директно съотнесен към повечето от изследванията обсъждащи нодалния рецидив, тъй като повечето от тях сливат групите на прогресия на окултни метастази и рецидив след предходна дисекция на шията (Shiboski et al., 2005).

Средното време от първичното лечение до развитие на нодален рецидив е 10 месеца и кореспондира с докладваното в литературата между 7 и 13 месеца (Lydiatt et al., 1993; Liao et al., 2008). Времето до изява на нодалния рецидив варира от 3 до 30 месеца. С изключение на един всички нодални рецидиви са настъпили в първите до 8 месеца след лечението и кореспондират с т.н. ранен рецидив (Liao et al., 2008). Един единствен случай е рецидивирал 30 месеца след първичното лечение и отговаря на т.н. късен рецидив (Liao et al., 2008).

Наблюдава се корелация между туморната дебелина, дълбочината на инвазия на тумора, наличието на перинеурална инвазия и лимфо-васкуларна инвазия, наличието на WPOI 4 и риска от нодален рецидив. Поради малкия брой на рецидиви в групата, статистическата сила на изследването е ограничена и тези резултати не достигат статистическа значимост.

Средната преживяемост на пациентите развили нодален рецидив 19,6м, като смъртността е 100%, независимо от провежданото “салвидж” лечение.

Системен рецидив

Основни констатации:

1. Системен рецидив на заболяването се наблюдава при 4 от пациентите (6,15%).
2. Средното време до системен рецидив е 10.3 месеца.
3. Наблюдава се корелация между дълбочината на инвазия, наличието на лимфо-васкуларна инвазия и развитието на системен рецидив.

Обсъждане:

Честотата на системните рецидиви при ранните тумори на езика в литературата е между 3% и 8% (Lydiatt et al., 1993; Woolgar et al., 1999; Liao et al., 2010). Средното време до диагностициране на системен рецидив е 10.3 месеца като смъртността е 100%.

От изследваните патологични прогностични фактори, дълбочината на инвазия ($r=0.131$) и наличието на лимфо-васкуларна инвазия ($r=0.357$) показват корелация с развитието на далечни метастази. Резултатите показаха, че в изследваната група единственият статистически значим прогностичен фактор за развитието на системен рецидив при ранен карцином на езика е наличието на лимфо-васкуларна инвазия.

В литературата като прогностични фактори за системен рецидив се обсъждат също нодалният статус на шията, наличието на екстранодална инвазия, ендофитния растеж на тумора, степента на диференциация и туморния стадий (Liao et al., 2010; Obayashi et al., 2024; Goto et al., 2005; Sarkaria et al., 1994). Има доклади, че се наблюдава по-често далечно метастазиране при пациентите под 40 години (Liao et al., 2010). В изследваната от нас група 3 от 4-те рецидива са възникнали при пациенти под 45 годишна възраст.

Обща и специфична преживяемост

Основни констатации:

1. Средната обща преживяемост в изследваната група е 67.0 месеца (95% CI: 58.2–75.8), като 5-годишната обща преживяемост е 66.7%.
2. Средната специфична преживяемост е 70.7 месеца (95% CI: 62.2–79.3), с 5-годишна специфична преживяемост от 72.2%.
3. Не се наблюдава значима разлика в преживяемостта според пола, възрастта, или локализацията на тумора.
4. Улцеро-инфилтративните лезии показват тенденция към по-лоша прогноза, но разликите в преживяемостта между различните клинични изяви не са статистически значими ($p=0.228$).
5. Няма значима разлика в преживяемостта между cT1 и cT2 категории.
6. Нодалният статус (cN) е силен предиктор за по-ниска преживяемост, като пациентите с cN2 статус демонстрират най-лоша прогноза.
7. Патологичният туморен стадий (pT) и нодалният статус (pN) са значими предиктори за преживяемост ($p<0.05$ за pT и pN категории).
8. Разликите в преживяемостта според стадия на заболяването са статистически значими ($p<0.05$ за обща и специфична преживяемост).

Обсъждане:

Общата и специфична преживяемост при ранните тумори на езика е цялостно добра и варира между 75% и 89% (Ganly et al., 2013; Al-Rajhi et al., 2000; Shin et al., 2013; Kligerman et al., 1994). В изследваната от нас група на cT1-2 cN0-1 тумори на езика, общата 5-годишна преживяемост е 66.7%, а специфичната 5-годишна преживяемост е 72,2%, което кореспондира с наблюдаваното в литературата. Селектирайки единствено cT1-2 cN0 туморите общата преживяемост е 76,6%, а специфичната преживяемост е 80,0%. Това

кореспондира с резултатите на Ganly et al. (Ganly et al., 2013), които в група от „ниско рискови“ cT1-2 cN0, тумори на езика, установяват специфична преживяемост от 85,6%.

Пола, възрастта и локализацията на тумора не са прогностични фактори за преживяемостта (Woolgar et al., 1999; Ganly et al., 2013; Fang et al., 2014; Prabhakar et al., 2020; Padma et al., 2017). Нашите резултати показват, че туморите с улцеро-инфилтративен начин на растеж показват тенденция към по-ниска преживяемост. Такива наблюдения има и в литературата (Asakage et al., 1998; Lydiatt et al., 1993). Тези наблюдения вероятно се дължат на по-агресивна биология и тенденция към по-дълбоко инфилтриране в околните тъкани. Тези тумори често имат по-голям потенциал за инвазия и метастазиране и съответно по-лоша прогноза и преживяемост (Galli et al., 2021; Amaral et al., 2004).

Нашите резултати показват, че не се наблюдава статистически значима разлика в преживяемостта между cT1 и cT2 категорията. Обща преживяемост в cT1 категорията (75.0%) е по-висока от тази в cT2 категорията (68.8%), но разликата не е статистически значима. Сходни са резултатите и на Ganly et al. (Ganly et al., 2013) в голяма мултицентрична група на ранни карциноми на езика. Разликите в специфичната преживяемост между cT1 и cT2 са още по-малки, като на места кривите по Kaplan-Meier се припокриват.

Разликата в преживяемостта според патологичния туморен стадий (pT) от друга страна показва статистически значима разлика в различните категории. Пациентите с по-нисък pT стадий (pT1 и pT2) демонстрират по-добра обща преживяемост в сравнение с тези в по-висок pT стадий (pT3), като разликите между групите са статистически значими. Важно е да се отбележи, че преживяемостта на пациентите с pT1 и pT2 тумори е сравнително близка. Въпреки че, пациентите с pT1 тумори показват малко по-висока средна обща преживяемост (64.0 месеца) в сравнение с тези с pT2 тумори (53.0 месеца), разликата между тях е по-малка в сравнение с разликата между pT2 и pT3. Процентът на преживяемост в двете групи също е близък — 75.0% за pT1 и 68.4% за pT2.

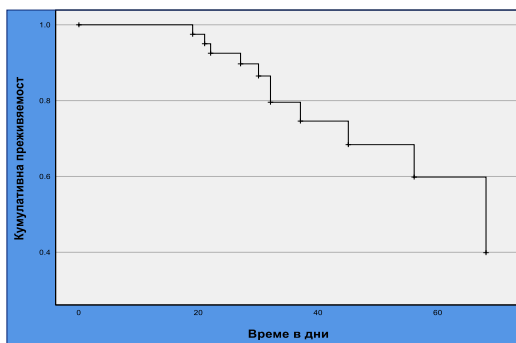
Важно в контекста на тези резултати е да се отбележи, че практически групата на pT1 и pT2 са подложени на различен обем на оперативното лечение, като повече от 2/3 от пациентите в pT2 стадий са подложени и на ШЛД, докато приоритетното лечение в pT1 стадий е отстраняване на първичния тумор по метода на хемиглосектомия. По тази причина тази относително малка разлика в преживяемостта не отразява малка разлика в биологичното поведение, а резултатът е модифициран чрез ескалацията на лечението при случаите на pT2 тумори.

Клиничният нодален статус е силен предиктор на преживяемостта, като пациентите без клинично установени метастази в лимфните възли (cN0) демонстрират най-добра обща специфична преживяемост, докато пациентите с множество метастази в лимфните възли (cN2) имат най-ниска преживяемост (Ganly et al., 2013; Lydiatt et al., 1993). Разликите между групите са статистически значими. Патологичният нодален статус (pN), показва значителни статистически значими разлики ($p=0.004$) в преживяемостта и е практически най-значимият предиктор за риска от смърт (Liao et al., 2008; Dhawan et al., 2016). Общата преживяемост в pN0 категорията е 76.5%, докато в pN1-2 категорията е 11.1%. Наличието на хистологично доказана метастаза – pN(+) остава най-значимият предиктор за смърт на пациента (Dhawan et al., 2016; Станимиров, 2013). Резултатите показват значими различия в общата и специфична преживяемост между пациентите в различните стадии на заболяването. Пациентите с по-ранни стадии (I и II) демонстрират по-добра обща и специфична преживяемост, докато тези в по-напреднали стадии (III, IVA, IVB) имат значително по-ниска обща и специфична преживяемост, като разликите между групите са статистически значими.

V.4 Обсъждане на резултатите по четвърта задача

Прогностично значение на времето от хистологичен резултат до операция за общата преживяемост

Средното време от биопсия до лечение в изследваната група е 27 дни. Резултатите от нашето изследване показват, че с увеличаването на времето изминало от поставяне на диагнозата до операцията, кумулативният риск за смърт значително нараства, а степента на преживяемост значително намалява. Практически кумулативния риск за смърт след 30-ти ден след диагнозата е 10 пъти по-висок в сравнение с този до 19-т ден след диагнозата.



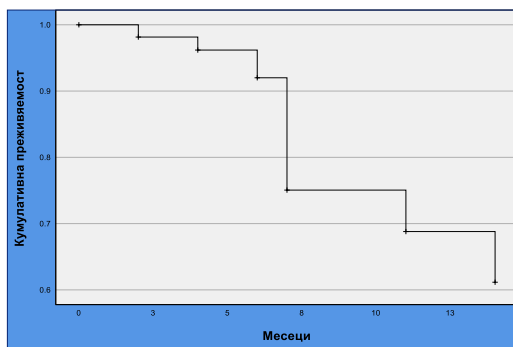
Фигура 85. Cox регресионен анализ на влиянието на времето от хистологичен резултат до операция, върху общата преживяемост

Други проучвания също посочват, че забавянето с повече от 30 дни след биопсията е от прогностично значение и от онкологична гледна точка е разумно лечението да се провежда в рамките на 30 дни след поставяне на диагнозата (Tsang et al., 2011; Lee et al., 2018; Gigliotti et al., 2019). Забавянето е от особено значение за ранните тумори (Gigliotti et al., 2019). В едно изследване оптималното време от биопсия до операция е посочено като 20 дни, а всеки ден след това според авторите, преживяемостта намалява с 1.8% (Michelle et al., 2022).

Допълнителни анализ на данните разделени по групи, през 10 дни, не установи значителни различия между групите, което вероятно се дължи на малкия брой пациенти във всяка група.

Прогностично значение на времето за излизане на патохистологичен резултат за общата преживяемост

Средното време за получаване на патохистологичния резултат от биопсия за целия изследван период е 8,7 дни. За да оценим прогностичното значение проведехме Cox, регресионен анализ, които установява, че с увеличаване на времето за излизане на патохистологичния резултат се намалява преживяемостта и се повишава риска от смърт в изследваната кохорта.



Фигура 86. Cox регресионен анализ на влиянието на времето от биопсия до излизане на патохистологичен резултат, върху общата преживяемост

В литературата времето за излизане на патохистологичен резултат се разглежда като индикатор за качеството на медицинската услуга (Shedd et al., 1971; Obayashi et al., 2024). Нашето търсене не установи публикации които да разглеждат ролята на този период върху преживяемостта при карцином на езика или при орален карцином. Тъй като този период е част от цялостното терапевтично забавяне нашите резултати са логични и разбираеми.

Прогностично значение на вида на проведеното лечение

За да оценим прогностичното значение на вида на проведеното лечение разделихме пациентите в 4 групи, съответно с проведена хемиглосектомия, хемиглосектомия и селективна шийна лимфна дисекция и хемиглосектомия и модифицирана радикална шийна лимфна дисекция.

Резултатите ни показват, че пациентите с проведена хемиглосектомия имат най-висока преживяемост – 81.1%. Такива резултати са докладвани и от други автори (Shah et al., 2009). Този резултат обаче не показва пълната картина, тъй като разпределението на пациентите не е рандомизирано. Следователно в групата провела единствено хемиглосектомия има много по-голям брой T1 тумори от колкото в групата провела и шийна лимфна дисекция, където доминират пациентите с T2 тумори.

За да оценим ролята на шийната дисекция при ранните тумори на езика проведехме допълнителен Kaplan-Meier анализ, контролиращ за патологичния туморен стадий. Резултатите за pT1 категорията показват предимство в преживяемостта на пациентите провели хемиглосектомия и селективна шийна лимфна дисекция (5-годишна ОП 80%) спрямо тези лекувани единствено чрез хемиглосектомия (5-годишна ОП 76%). Тези резултати са от малка група и имат ограничена статистическа тежест, но кореспондират с данните от множество рандомизирани проучвания, които установяват повишаване на преживяемостта при провеждане на селективна дисекция при pT1 карцином на езика (Fakih et al., 1989; Kligerman et al., 1994; Hutchison et al., 2019).

Роля на степента на диференциация на тумора върху общата и специфичната преживяемост

Основни констатации:

1. Пациентите с високо диференцирани тумори (G1) имат значително по-добра обща преживяемост спрямо тези с умерено (G2) и ниско (G3) диференцирани тумори.
2. Ниско диференцираните тумори са свързани с най-висок риск от смърт и по-кратка преживяемост.
3. Въпреки че се наблюдава тенденция към по-лоша прогноза при ниско диференцираните тумори, разликите в специфичната преживяемост не са статистически значими.

Обсъждане:

Резултатите от анализа показват че степента на диференциация е важен прогностичен фактор за общата преживяемост при ранен карцином на езика. Наблюдава се статистически значима разлика в общата преживяемост между групите според степента на диференциация на тумора ($p = 0.011$), но не установяват статистически значима разлика в специфичната преживяемост ($p = 0.128$). Пациентите с високо диференцирани тумори (G1) демонстрират най-добра преживяемост, следвани от тези със умерено диференцирани тумори (G2). Най-лоша прогноза имат пациентите с ниско диференцирани тумори (G3). Подобни резултати се докладват и от други автори, които намират, че при ранните карциноми в устната кухина, степента на диференциация е независим прогностичен фактор за преживяемостта (Yadav et al., 2022; Lin et al., 2020). Също така има доклади, че при ранни карциноми на езика се установява по-висока честота на окултни метастази при умерената и ниска СД на тумора (неизв.137; Pindborg et al., 1997).

Роля на дълбочината на инвазия за общата и специфичната преживяемост

Основни констатации:

1. ДНИ е статистически значим предиктор за общата преживяемост ($p < 0.001$).
2. ДНИ е статистически значим предиктор за специфичната преживяемост ($p = 0.002$).
3. Повишаването на DOI с 1 мм е свързано с увеличение на риска от смърт, свързана със заболяването, с 22.6%.
4. В изследваната от нас група оптималната граница на DOI между нисък и висок риск за смърт е 3,5мм ($p=0.007$).

Обсъждане:

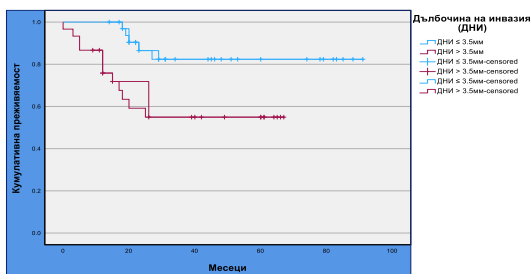
Ролята на дълбочината на инвазия като предиктор за преживяемостта, риска от смърт и риска от развитие на нодален рецидив е доказана (Ebrahimi et al., 2019; Tirelli et al., 2018; Kowalski et al., 1998; Mello et al., 2019; Frech et al., 2009). Именно поради високата си прогностична стойност ДНИ е интегрирана и в 8-то издание на TNM (Velly et al., 1998). В нашето изследване дълбочината на инвазия на тумора има статистически значимо влияние върху общата преживяемост ($p < 0.001$), като всяко увеличение на ДНИ с 1 мм увеличава риска от смърт с 21.7%. Сходни са резултатите и по отношение на специфичната преживяемост ($p = 0.002$), където повишаването на дълбочината на инвазия повишава риска от смърт свързана със заболяването с 22.6%.

Обект на дискусия продължава да бъде оптималната гранична стойност на ДНИ, която да разграничи ниско рисковите от високо рисковите тумори. Към момента 8-то издание на TNM

възприема стойността от 5мм като гранична между T1 и T2 категориите. Някои автори обсъждат други гранични стойности. В рандомизирано, проспективно проучване, върху ранен карцином предимно на езика, D'Cruz et al. (D'Cruz et al, 2015) посочват 3мм като оптималната гранична стойност на ДНИ. Други обсъждани стойности при ранен карцином на езика са 4мм (Fakih et al., 1989; Kligerman et al., 1994; неизв.410) и 2мм (Feng et al., 2020). Няма консенсус коя е оптималната дълбочина на инвазия, но стойността от 4мм е най-широко използвана в литературата (Almangush et al., 2015).

За да идентифицираме оптималната гранична стойност на ДНИ в изследваната група, проведохме ROC анализ и се изчисли точката на максимално съотношение между чувствителност и специфичност (т.нар. Youden Index). Резултатите показват, че стойността от 3.5 мм е тази, при която се постига най-добър компромис между чувствителността на теста (способността му да идентифицира пациенти, които ще починат) и специфичността (способността му да идентифицира пациенти, които ще оцелеят). Това означава, че пациенти с ДНИ над 3.5 мм са с повишен риск от смърт.

За да валидираме допълнително този резултат проведохме и анализ по Kaplan-Meier като разделихме пациентите в две групи, съответно с ДНИ ≤ 3.5 мм и ДНИ > 3.5 мм. Резултатите от този анализ показаха по-висока статистическа значимост ($p = 0.007$) в сравнение с използването на гранична стойност от 5мм ($p = 0.016$).



Фигура 100. Kaplan-Meier криви на общата преживяемост при гранична стойност на ДНИ - 3.5мм

Нашите резултати показват, че при ранен карцином на езика пациентите с ДНИ > 3.5 мм имат значително по-ниска обща преживяемост в сравнение с тези с ДНИ ≤ 3.5 мм. Тази гранична стойност е най-информативна за прогнозиране на риска за смърт в изследваната група и може да се разглежда като критичен праг при планирането на лечението и наблюдението на пациенти с ранен карцином на езика.

Прогностично значение на периневралната инвазия за общата и специфичната преживяемост

Периневралната инвазия е независим прогностичен фактор за обща преживяемост (Brandwein-Gensler et al., 2005) и е свързана с повишен риск за развитие на шийни лимфни метастази, ЛР и повишена специфична смъртност от заболяването (Fagan et al., 1998; Tai et al., 2012). Нашите резултати показват, че при ранен карцином на езика наличието на периневрална инвазия е негативен прогностичен фактор за общата преживяемост, като 5-годишната обща преживяемост при пациентите без периневрална инвазия е 84.1%, докато при тези с периневрална инвазия, преживяемостта е 52.6% ($p = 0.008$).

Периневралната инвазия е негативен прогностичен фактор и за специфичната преживяемост ($p = 0.010$). Наблюдаваната 5-годишната специфична преживяемост в изследваната група без периневрална инвазия е 88.1%, спрямо 58.8% при пациентите с периневрална инвазия. Сходни резултати са докладвани и в друга група на орален карцином, където 5-годишната специфична преживяемост при пациентите без ПНИ е 94.6% докато при пациентите с ПНИ тя е 56.6% (Raja et al., 2017).

Други автори, изследващи ранен орален карцином, не намират статистически значима разлика в преживяемостта между пациентите със и без периневрална инвазия (Chen et al., 2013; Liao et al., 2008). Chen et al. (Chen et al., 2013) хипотезират, че тази разлика е възможно да се дължи на ангажирането на по-малки нервни влакна при ранните тумори, т.н. ненаименувани нерви. Диаметъра на ангажираното нервно влакно е от прогностично значение като ангажирането на влакно с диаметър под 0.1мм е свързано с по-нисък риск в сравнение с ангажирането на по-дебели нервни влакна (Brandwein-Gensler et al., 2005; Trizna et al., 1992; Rubin et al., 2019). Прогностично значение има и разположението на периневралната инвазия – интратуморна или екстралезионна, както и дали ангажирането е фокално или мултифокално (Wilson et al., 2021). Друга потенциална причина за тези разминавания е голямата вариабилност между честотата на диагностицираната периневрална инвазия от 6% до 82% (Fagan et al., 1998). Това се дължи на липсата на стандартизация, използването на различни хистологични методи и субективност на оценката.

Тези фактори не са разглеждани в нашият анализ и не са рутинна част от патохистологичните доклади. Подобен подробен анализ е извън обхвата на настоящото изследване.

Прогностично значение на лимфо-вазкуларната инвазия за общата и специфична преживяемост

Лимфоваскуларната инвазия е независим негативен прогностичен фактор за преживяемостта и за развитието на шийни лимфни метастази (Brandwein-Gensler et al., 2005; Cassidy et al., 2017; Huang et al., 2020; Suzuki et al., 2007; Woolgar et al., 1999). Нашето изследване потвърждава докладите в литературата, като наличието на лимфоваскуларната инвазия е негативен прогностичен фактор за общата ($p = 0.015$) и специфичната преживяемост ($p = 0.010$) на пациентите с ранен карцином на езика. В групата без лимфоваскуларна инвазия наблюдаваната обща преживяемост е 77.8%, а специфичната преживяемост е 82.4%, докато в групата с лимфоваскуларна инвазия ОП е 50%, а специфичната преживяемост е 55.6%, като тези разлики са статистически значими.

Един недостатък на лимфоваскуларната инвазия като прогностичен фактор е че тя е трудно откриваема на стандартите хистологични оцветявания с хематоксилин и еозин и разграничаването между лимфни съдове и кръвоносни съдове е затруднено (Huang et al., 2020), което прави несигурно докладването на лимфоваскуларната инвазия (Woolgar et al., 1999). Тези проблеми са довели до непостоянство в резултатите в литературата (Woolgar et al., 1999), като някои автори не установяват статистически значима връзка между наличието на лимфо-вазкуларна инвазия и влошената прогноза (Adel et al., 2015; Chen et al., 2013).

Прогностично значение на модела на инвазия на тумора (WPOI) за общата и специфична преживяемост

WPOI отразява най-неблагоприятният модел на инвазия на тумора в инвазивния фронт и е прогностичен фактор за преживяемостта при ранен карцином на устната кухина (Li et al., 2013) и при ранен карцином на езика (Almangush et al., 2014; Almangush et al., 2015). Неблагоприятните модели на инвазия (WPOI 4 и 5) са силен предиктор за смърт от заболяването, при ранен карцином на езика (Almangush et al., 2014). Към момента, въпреки натрупваните се в литературата данни за прогностичната стойност на WPOI, тази хистологична характеристика все още не се взема под внимание и не е индикация за ескалиране на лечението (Almangush et al., 2015).

Резултатите от нашето изследване установяват тенденция към по-ниска обща и специфична преживяемост при пациентите с WPOI 4 и 5. Разглеждайки всеки модел на инвазия по отделно, случаите са неравномерно разпределени и някои модели на инвазия са слабо представени, което не позволява направата за убедителни заключения. Разглеждайки случаите в групи, съобразено с препоръките на NICE, за докладване на WPOI, общата 5-годишна

преживяемост за групата с неадверзивен модел на инвазия (WPOI 1,2 и 3) е 85.7%, а в групата с адверзивен / неблагоприятен модел на инвазия (WPOI 4 и 5), тя е 67.5%. Независимо, че тази разлика е голяма, от проведения log-rank test, тя не достига статистическа значимост ($p = 0.152$). Анализ на специфичната преживяемост също показва тенденция към по-ниска преживяемост при адверзивните модели на инвазия – 75.0%, спрямо 85.7% в групата на неадверзивните модели, но този резултат също не е достига статистическа значимост ($p = 0.357$). Тази ниска статистическа сила на резултатите вероятно се дължи на малкия брой случаи в групата.

Прогностично значение на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат за общата и специфична преживяемост

Прогностичното значение на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат при карцином на устната кухина е изследвана от Brandwein-Gensler et al. (Brandwein-Gensler et al., 2010), Mohit-Tabatabai et al. (Mohit-Tabatabai et al., 1986), de Matos et al. (de Matos et al, 2012), Станимиров (Станимиров, 2013). В научните публикации от последните години степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат предизвиква по-слаб научен интерес в сравнение например с периневралната инвазия и степента на диференциация на тумора. Степента на лимфо-плазмоцитарна инвазия не се взема под внимание, като прогностичен фактор в актуалните препоръки за лечение на орален карцином.

В литературата по въпроса има доклади, които установяват, че степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат е свързана с общата и специфична преживяемост при карцинома на оралния език (Brandwein-Gensler et al., 2005; Bjerkli et al., 2020) и е независим прогностичен фактор за преживяемостта (Bjerkli et al., 2020; Yuen et al., 2009). Степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат е прогностичен фактор за преживяемостта и в контекста на цялата група на карцином на устната кухина (Brandwein-Gensler et al., 2010; Станимиров, 2013).

Нашите резултати показват статистически значими разлики в общата преживяемост между пациентите със силен, умерен и слабо изразен възпалителен инфилтрат ($p = 0.001$). Степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат е прогностичен фактор за общата преживяемост, като пациентите със слабо изразена възпалителна реакция имат значително по-ниска преживяемост. Кривите на преживяемостта на случаите със силно и умерено изразен лимфо-плазмоцитарен инфилтрат са близки и на места се пресичат, което кореспондира с резултатите на Bjerkli et al (Bjerkli et al., 2020). По отношение на специфичната

преживяемост кривите по Kaplan-Meier са сходни, но поради малкия брой пациенти в група 3 (слабо изразен инфилтрат), резултатите не достигат статистическа значимост ($p = 0.103$).

Степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат също така е включена като морфологичен признак в множество многофакторни системи за оценка на риска от метастазирание и смърт при орален карцином (Yuen et al., 2009; Bjerkli et al., 2020; Brandwein-Gensler et al., 2005).

Прогностично значение на статуса на резекционните линии за общата и специфичната преживяемост

Прогностичното значение на резекционните линии е изследвано от Batsakis (Batsakis et al., 1999), Woolgar et al. (Woolgar et al., 1999), Sutton et al. (Sutton et al., 2007), Loree et al. (Loree et al., 1990), Станимиров (Станимиров, 2013). Статуса на резекционните линии е прогностичен фактор за 5-годишната обща и специфична преживяемост при карцином на устната кухина (Batsakis et al., 1999; Loree et al., 1990; Sutton et al., 2007; Woolgar et al., 1999; Станимиров, 2013). Честотата на локални рецидиви при пациентите с ангажирани резекционни линии е близо два пъти по-голяма спрямо тези без ангажирани граници (Batsakis et al., 1999; Loree et al., 1990). Провеждането на следоперативна лъчетерапия в случаите с ангажирана резекционна линия подобрява локалния контрол на заболяването, но не води до подобряване на преживяемостта (Batsakis et al., 1999). Според Scholl et al. (Scholl et al., 2017) при ранен карцином на езика, най-често ангажираните граници са периферните лигавични граници. При карцином на езика, в сравнение с останалите онко-анатомични локализации в устната кухина, по-рядко се наблюдават ангажирани граници, като също така по-рядко ангажиране на границите се наблюдава при ранните тумори на устната кухина и езика (Woolgar et al., 1999). В нашето изследване чисти резекционни линии сме постигнали при всички случаи (R0 - 100%) подложени на оперативно лечение и не установяваме ангажиране на границите при никой от пациентите с ранен карцином на езика, опериран в УМБАЛ „Александровска“. Както посочват и Brandwein-Gensler et al. (Brandwein-Gensler et al., 2005) наличието на хистологично доказан R0 статус не представя пълната картина за поведението на тумора и не изключва локална прогресия на тумора. Единственият случай на локален рецидив в нашето изследване е показателен за този проблем тъй като след постигнат R0 статус, при пациента се е развил локален рецидив по перинеурален път. Brandwein-Gensler et al. (Brandwein-Gensler et al., 2005) не установяват статистически значима връзка между статуса на резекционните линии, развитието на локален рецидив и общата преживяемост.

В три от изследваните случаи се установи наличие на дисплазия в резекционните линии. От проведения Kaplan-Meier анализ не установяваме прогностично значение на наличието на дисплазия в граници върху общата и специфична преживяемост. Тези резултати

кореспондират с резултатите на Batsakis (Batsakis et al., 1999), според който единствено наличието на инвазивен карцином в границата има прогностично значение.

Повечето автори в литературата посочват отстоянието от над 5мм като адекватна граница (Loree et al., 1990; Suzuki et al., 2007). Други обсъждани оптимални граници са 7мм (Liao et al., 2008), 4мм (Yete et al., 2018) и 2.2мм (Zeleftsky et al., 1990). Средното отстояние от резекционната линия в изследваната от нас група е 8,5мм. Ние установяваме, че със всяко увеличение на отстоянието от резекционната линия общият риск от смърт намалява с 6.5%, но този резултат не достига статистическа значимост ($p = 0.346$). Проведеният анализ отнасящ се до специфичната преживяемост не установява статистическо значимо влияние на статуса и отстоянието до резекционната линия при ранен карцином на езика.

Прогностично значение на броя на метастазите за общата преживяемост

Статусът на шийните лимфни възли остава основният самостоятелен прогностичен фактор за преживяемостта (Dhawan et al., 2016), като при ранен орален карцином развитието на вторични метастази повишава риска от смърт 5 пъти. (неизв.137). Прогностичното значение на броя на лимфните метастази при ранен карцином на езика е разглеждано от Obayashi et al. (Obayashi et al., 2024), които установяват, че наличието на повече от 4 лимфни метастази повишава риск от развитие на далечен рецидив на тумора.

В нашето изследване не установихме статистически значима връзка между броя на лимфните метастази и общата преживяемост (Cox $p = 0.948$ и Log-rank $p = 0.365$). Независимо от броя на метастазите преживяемостта е ниска, като от 15 случая включени в анализа само двама от пациентите са живи.

Роля на броя екстирпирани лимфни възли върху общата и специфичната преживяемост

Прогностичната роля на броят екстирпирани лимфни възли при шийна лимфна дисекция при орален карцином са изследвани от Ebrahimi et al. (Ebrahimi et al., 2011), Divi et al. (Divi et al., 2016; Divi et al., 2016), Koefman et al. (Koefman et al., 2019). Авторите са единодушни в резултатите и твърденията си, че отстраняването на поне 18 лимфни възела при извършването на селективна лимфна дисекция осигурява оптимален контрол на регионалният шийен лимфен басейн и подобрява преживяемостта. Ebrahimi et al (Ebrahimi et al., 2011) не установяват намаляване на риска от смърт при екстирпирание на повече от 18 лимфни възела.

Терапевтичната ефикасност на дисекцията при ранен карцином на езика най-силно повлияна от общия брой екстирпирани лимфни възли (Koefman et al., 2019; Velly et al., 1998).

В нашето изследване средният брой отстранени лимфни възли е 23.6. Резултатите от Cox регресионния модел показват, че броят на екстирпирани лимфни възли има протективен

ефект върху общата и специфична преживяемостта, като със всяко увеличение на броя на отстранените възли, рискът от смърт намалява с приблизително 3.1% по отношение на общата преживяемост и 4.4% по отношение на специфичната преживяемост, но този резултат не е статистически значим ($p = 0.264$ и $p = 0.176$).

За да оценим прогностичното значение на препоръчаната в литературата граница от 18 лимфни възела проведехме Kaplan-Meier анализ като разделихме пациентите в две групи, съответно с отстранени под и над 18 лимфни възела. Нашите резултати показват значителни разлики в преживяемостта между двете групи. В групата с отстранени под 18 лимфни възела оцелели са едва 28.6% от пациентите, докато в групата с над 18 отстранение лимфни възела, преживяемостта е 62.5%, тази разлика обаче не е статистически значима ($p = 0.103$). Тези резултати кореспондират с докладите в литературата, като независимо че не достигат статистическия праг на значимост, потвърждават, че при ранен карцином на езика, при провеждането на елективна селективна шийна лимфна дисекция отстраняването на поне 18 лимфни възела осигурява по-високо ниво на регионален контрол на заболяването и има протективен ефект за общата и специфичната преживяемост.

Прогностична стойност на TNM 8 и TNM 7 при ранен карцином на езика

Осмото издание на ръководството за стадиране на онкологични заболявания – TNM 8, в главата за орален рак се въведе дълбочината на инвазия като критерии за определяне на T-стадия на туморите (Cramer et al., 2018). По този начин, една част от лезиите, които по критерии най-голям повърхностен размер на тумора, отговарят на една туморна категория след въвеждане на ДНИ, ще повишат туморната си категория. В литературата се установява, че повишаване на туморната категория се наблюдава в между 10% и 38% от случаите, но не се наблюдават случаи с понижаване на туморния стадий (Totonchy et al., 2021; Hadeel et al., 2020; Cramer et al., 2018; Almangush et al., 2020).

В изследваната от нас група 21.0% от пациентите са повишили туморната си категория след престадиране по критериите на TNM 8. Най-много пациенти са преминали от pT1 в pT2 – 7 случая, 2 случая са преминали от pT1 в pT3 и 3 случая са преминали от pT2 в pT3. Няма случаи, които да са понижали туморната си категория след престадирането.

За да оценим прогностичната стойност на TNM 7 проведехме анализ по Каплан-Майер, който установява статистически значима разлика в преживяемостта между pT1 и pT2 категорията, с $p = 0.039$. Вижда се обаче, че на места кривите на преживяемостта са близки и се пресичат. След престадиране на случаите по TNM 8, разликите в преживяемостта между различните категории са високо статистически значими, с $p < 0.001$, като най-ниска преживяемост се наблюдава в pT3 категорията.

TNM класификационната система е подложена на критики поради недостатъчната си прогностична способност при орален карцином (Almangush et al., 2018; Almangush et al., 2020) и особено що се касае до способността и да дискриминира риска между pT2 и pT3 туморите (Almangush et al., 2018; Станимиров, 2013). Този проблем се разрешава в TNM 8 с въвеждането на ДНИ като класифициращ фактор (Almangush et al., 2018), като наблюдаваме статистически значими разлики в преживяемостта между групите. Подобрене в дискриминационната способност установяват и други автори (Hadeel et al., 2020; Amit et al., 2019; Garc et al., 2017).

Регресионният анализ по Cox подкрепя тези резултати, като риска за смърт в pT3 категорията е близо 10 пъти по-висок, спрямо pT1 ($\text{Exp}(B) = 9.986$, $p < 0.001$). Ние, както и други автори не установяваме статистически значима разлика в преживяемостта и риск от смърт между pT1 и pT2 туморите на езика (Almangush et al., 2018; Hadeel et al., 2020). При мултивариабилен анализ сравняващ T категорията според TNM 7 и TNM 8, резултатите показват, че pT стадия по TNM 7 не достига статистическа значимост ($B = 0.332$, $p = 0.571$), но разликата в преживяемостта в различните pT стадии по TNM 8 е статистически значима ($B = 1.018$, $p = 0.012$). Също така площта под кривата (AUC) за pT категорията на TNM 7 е 0.605, а при TNM 8, тя е 0.671, което показва, че TNM 8 има по-добра дискриминационна способност от TNM 7.

Прогностична стойност на предложената от Brandwein-Gansler система за оценка на риска от смърт при ранен карцином на езика

За да оценим прогностичната стойност на системата за оценка на риска предложена от Brandwein-Gansler проведохме анализ по Kaplan-Meier с log-rank test и Cox регресионен анализ. Нашите резултати показват статистически значима разлика в преживяемостта между различните рискови групи според системата ($p = 0.014$). Риска от смърт във всяка следваща по-висока категория се увеличава около 3 пъти ($p = 0.012$). За оценка на дискриминативната способност на системата проведохме ROC анализ, като се изчисли площта под кривата, която е 0.702. Това означава, че системата има умерена дискриминационна способност да разграничава пациенти с висок и нисък риск от смърт. За сравнение площта под кривата на TNM 8 е 0.671, което означава, че хистологичната система на Brandwein-Gansler има по-добра дискриминативна способност за риска от смърт от актуалната TNM система.

Нашите резултати кореспондират с резултатите на Brandwein-Gansler et al (Brandwein-Gansler et al., 2010), които установяват статистически значима разлика в общата преживяемост при валидиране на модела в кохорта от ранни тумори на главата и шията ($p = 0.0239$).

Други автори в различни кохорти на орален карцином установяват статистически значима връзка между високата рискова категория според хистологичната система и риска от рецидив на заболяването (Vared et al. (Volmar et al., 2015) - $p = 0.011$ и Chaturvedi et al. (Chaturvedi et al., 2020) – $p=0.02$). Thakur et al. (Thakur et al. 2021) също установяват, че високата рисковата категория е прогностична за общата и специфичната преживяемост при орален карцином и успешно дискриминира риска както при напреднали, така и при ранни тумори на устната кухина. Според авторите системата носи допълнителна информация съпоставима със значението на TNM системата (Thakur et al. 2021).

VI. Заключение

Настоящото изследване анализира клинично-патологичните фактори и тяхната прогностична стойност при ранен плоскоклетъчен карцином на езика. Резултатите подчертават значителното влияние на демографските и хистопатологичните характеристики върху прогнозата на заболяването. Установява се, че заболяването засяга предимно мъже в средна и напреднала възраст, като в последните години се наблюдава тревожна тенденция за увеличаване на честотата при по-млади пациенти. Най-честата локализация на тумора е страничният ръб на езика.

Клинично ранните тумори на езика най-често се представят като екзофитни лезии, но значителен дял от тях се откриват като малки левкоплакични или еритроплакични лезии, което подчертава необходимостта от ранна диагностика. Средният размер на ранните карциноми е 20,9 мм, а най-малките лезии, представени като еритроплакични и левкоплакични плаки, имат среден размер съответно 15мм и 16,5 мм.

Повечето пациенти са диагностицирани в cT1 стадий. Хистологично, конвенционалният плоскоклетъчен карцином остава доминиращият подтип, като умерено диференцираните тумори (G2) преобладават. Дълбочината на инвазия е потвърден значим прогностичен фактор, като стойности над 3,5 мм се асоциират с повишен риск от метастазирание и смърт. Степента на диференциация, перинеуралната, лимфо-вакуларната инвазия, моделът на туморната инвазия (WPOI) и степента на лимфо-плазмоцитарния инфилтрат в нашето изследване се доказват като прогностични фактори при ранен карцином на езика.

Липсата на стандартизация на патохистологичните доклади ограничава точността на оценката на някои параметри, подчертавайки нуждата от въвеждането на стандартизирани протоколи за докладване.

Основните негативни прогностични фактори включват напредналият патологичен стадий (pT3), нодалния статус (pN+), ниската степен на диференциация, дълбочината на инвазия над 3,5 мм, наличието на перинеурална или лимфо-вакуларна инвазия и степента на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат. Тези находки подчертават необходимостта от персонализиран терапевтичен подход, базиран на индивидуалните хистопатологични характеристики на тумора.

Проведеният анализ подкрепя ролята на селективната шийна лимфна дисекция при пациенти с ранни тумори, които имат дълбочина на инвазия над 3,5мм или ниска степен на диференциация. Изследването също така показва, че времето от биопсия до операция е важен прогностичен фактор, като забавянето над 30 дни значително увеличава риска от смърт.

Подобрената дискриминативна способност на TNM 8 се потвърждава в изследваната извадка от ранни карциноми на оралния език. Прогностичната система на Brandwein-Gansler, се валидира върши изследваната извадка и демонстрира по-добра дискриминативна способност в сравнение с TNM 7 и TNM 8.

Общата преживяемост в изследваната група е 67,0 месеца, с 5-годишна обща преживяемост от 72.2%.

VII. Изводи

1. Ранният плоскоклетъчен карцином на езика е по-често срещан в зряла възраст, със средна възраст на диагностициране 55,7 години и пик на заболяемостта във възрастовата група между 61-70 години.
2. Наблюдава се тенденция за нарастване на случаите при млади пациенти, особено при мъже.
3. Най-често ранният карцином на езика засяга страничният ръб на езика и най-често се представя като екзофитна лезия.
4. Най-ранните тумори се представят като еритроплакични или левкоплакични плаки.
5. Общата преживяемост при ранен карцином на езика е 72,2%, а специфичната преживяемост е 76.5%.
6. Пато-хистологичните характеристики – степен на диференциация, дълбочина на инвазия, периневрална инвазия, лимфо-васкуларна инвазия и степен на лимфо-плазмоцитарен инфилтрат са прогностични за риска от смърт при ранен карцином на езика.
7. Ниско диференцираните тумори (G3) в изследваната група имат значително по-агресивно поведение, по-лоша прогноза и по-висока честота на окултни метастази.
8. При ранен карцином на езика дълбочината на инвазия над 3.5мм е критичен прогностичен фактор за повишен риск от метастазиране и намалена преживяемост.
9. Наличието на периневрална инвазия е свързано със значително по-висок риск от смърт и регионално метастазиране.
10. Наличието на лимфо-васкуларна инвазия е негативен прогностичен фактор за риска от смърт и окултно метастазиране.
11. При ранен карцином на езика осмото издание на TNM системата демонстрира по-добра дискриминативна способност за риска от смърт в сравнение с TNM 7.
12. Системата за оценка на риска на Brandwein-Gansler е валидирана в изследваната група на ранни тумори на езика и е прогностична за риска от смърт при ранен карцином на езика.
13. Едва 41.4% от пато-хистологичните доклади в изследваната група съдържат цялата необходима информация.
14. Съществува значителна разлика в пълнотата на пато-хистологичните доклади между различните патолози. Въвеждането на унифицирани протоколи за патохистологично докладване би подобрило диагностичната точност и качеството на лечението.

15. Времето от диагноза до лечение е от съществено значение за общата и специфичната преживяемост. Забавянето на хирургичното лечение с повече от 30 дни след поставяне на диагнозата увеличава риска от смърт.

VIII. Приноси

1. Проведено е за първи път у нас изследване на прогнозата при ранен плоскоклетъчен карцином на езика.
2. За първи път у нас се изследват клинично-патологичните характеристики на ранния карцином на оралния език.
3. За първи път у нас е изследвано прогностичното влияние на клинично-патологичните характеристики върху общата и специфичната преживяемост при ранен карцином на езика.
4. Изследването потвърждава докладваната в литературата прогностична стойност на дълбочината на инвазия на тумора за общата преживяемост, специфичната преживяемост и риска от метастазиране, както и обсъжданата в литературата оптимална гранична дълбочина на инвазия от 3,5мм.
5. За първи път у нас е изследвана прогностичната стойност на вида на лечението и броя на екстирпирани лимфни възли при ранен карцином на езика.
6. Проведен е за първи път у нас сравнителен анализ между седмо и осмо издание на TNM системата в кохорта на ранни карциноми на езика.
7. Валидирана е патохистологичната система за оценка на риска на Brandwein-Gensler в хомогенна кохорта от ранни карциноми на езика.
8. Изследвано е за първи път прогностичното значение на диагностичното забавяне за общата и специфичната преживяемост при ранните тумори на езика.
9. За първи път у нас е изследвана пълнотата на патохистологичните доклади и времето за излизане на патохистологичен резултат от биопсия, както и влиянието на патолога провеждащ изследването върху пълнотата на доклада.

10. VI. ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Stamatov K., Dzhakov S., Stanimirov. P. Validation of a multifactorial risk assessment system in a homogeneous group of early oral tongue carcinomas. MedInform, Vol. 12, Issue 2, ISSN: 2367-6795
2. Stamatov K., Dzhakov S., Stanimirov. P. Early Tongue Carcinoma – Clinical and Demographic Characteristics. MedInform, Vol. 12, Issue 2, ISSN: 2367-6795
3. Stamatov K., Dzhakov S., Stanimirov. P. Comparative Analysis of the Prognostic Value of TNM 7 and TNM 8 in a Cohort of Early Oral Tongue Carcinomas. MedInform, Vol. 12, Issue 2, ISSN: 2367-6795