

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ ВАРНА
Факултет медицина
Катедра по Образна диагностика и лъчелечение
УС „Рентгенов лаборант“

Д-р Георги Николаев Вълчев

КЛАСИФИКАЦИЯ И ПОДБОР
НА ОБРАЗНО ДЕФИНИРАНИ
РИСКОВИ ФАКТОРИ ПРИ НЕВРОБЛАСТОМ

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Научен ръководител
Проф. д-р Боян Балев, д.м.

Научен консултант
Доц. д-р Валерия Калева, д.м.

Варна, 2018

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ ВАРНА
ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА И ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ
УС „РЕНТГЕНОВ ЛАБОРАНТ“

Д-Р ГЕОРГИ НИКОЛАЕВ ВЪЛЧЕВ

**КЛАСИФИКАЦИЯ И ПОДБОР НА
ОБРАЗНО ДЕФИНИРАНИ РИСКОВИ
ФАКТОРИ ПРИ НЕВРОБЛАСТОМ**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на

Дисертационен труд за присъждане на образователна

и научна степен

“Доктор”

Научна специалност „Медицинска радиология и рентгенология
(вкл. използване на радиоактивни изотопи)“

Научен ръководител: Проф. д-р Боян Балев, д.м.

Научен консултант: Доц. д-р Валерия Калева, д.м.

Официални рецензенти: Доц. д-р Павел Бочев, д.м.
Доц. д-р Георги Хаджидеков, д.м.

Варна 2018

Дисертационният труд е в обем 207 страници, съдържа 61 таблици и 87 фигури. Библиографията включва 339 източника, от които 2 на кирилица и 337 на латиница.

Изследванията са извършени в Клиника по образна диагностика на УМБАЛ „Света Марина“ Варна.

Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита на заседание на Катедрен съвет на Катедра по образна диагностика и лечелечение към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна.

Научно жури в състав:

Проф. д-р Галина Кирова–Недялкова, д.м.

Доц. д-р Веселка Стойнова, д.м.

Проф. д-р Боян Балев, д.м.

Доц. д-р Георги Хаджидеков, д.м.

Доц. д-р Павел Бочев, д.м.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 11 май 2018 г. от 11:00 ч. в зала „Проф. д-р Лука Пранчев“, Клиника по образна диагностика, УМБАЛ „Света Марина“ Варна.

Материалите по защитата са на разположение в Библиотеката на Медицински университет - Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
ВЪВЕДЕНИЕ	5
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО	6
1. ЦЕЛ	6
2. ЗАДАЧИ	6
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	7
1. МАТЕРИАЛ	7
2. ИЗПОЛЗВАНИ ОБРАЗНИ МЕТОДИ	7
3. ИЗПОЛЗВАНИ СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ	8
РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	15
1. ИДЕНТИФИЦИРАНЕ НА НАЙ-ЧЕСТИТЕ ОБРАЗНО ДЕФИНИРАНИ РИСКОВИ ФАКТОРИ В ИЗСЛЕДВАНАТА ИЗВАДКА	16
2. ВРЪЗКИ МЕЖДУ ОПРЕДЕЛЕНИ ОБРАЗНО ДЕФИНИРАНИ РИСКОВИ ФАКТОРИ И ПРЕЖИВЯЕМОСТТА НА ПАЦИЕНТА	18
3. СРАВНЕНИЕ НА ПРЕЖИВЯЕМОСТТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С И БЕЗ ОБРАЗНО ДЕФИНИРАНИ РИСКОВИ ФАКТОРИ, КАКТО И ПРЕЖИВЯЕМОСТТА НА ПАЦИЕНТИ С ПОВЕЧЕ ОТ ЕДИН ОБРАЗНО ДЕФИНИРАН РИСКОВ ФАКТОР	43
4. ПРИМЕРНИ ПРОТОКОЛИ	60
5. ДИАГНОСТИЧЕН ЧЕКЛИСТ ЗА НБЛ	63
ЗАКЛЮЧИТЕЛНО ОБСЪЖДАНЕ	65
ИЗВОДИ	71
ПРИНОСИ	72
ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА	73
УЧАСТИЯ В МЕЖДУНАРОДНИ ФОРУМИ	73
УЧАСТИЯ В ПРОЕКТИ	73

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

- КТ** – компютърна томография
- MPT** – магнитнорезонансна томография
- НБЛ** – невробластом
- EFS** – Event-Free Survival, преживяемост без настъпване на „събитие“, време до настъпване на „събитие“ (несвързани с лечението усложнения / прогресия / рецидив / загуба на контакт с пациента)
- IDRF** – Image-Defined Risk Factor, образно дефиниран рисков фактор
- OS** – Overall Survival, обща преживяемост

ВЪВЕДЕНИЕ

Невробластомът е най-честия ембрионален и екстракраниален тумор при деца. Той произлиза от примитивните клетки на симпатиковата нервна система и надбъбречната медула [Йонков и съавт., 2015; ACCIS 2016; Строганова и съавт., 2016]. С развитието на методите на образната диагностика и нарастващия капацитет за все по-бърз добив на все по-качествени образи става възможно стадиране на заболяването изцяло по находките от томографски изследвания, съобразявайки се с предварително определени фактори и критерии. Невробластомът има най-разнообразното клинично поведение от всички тумори в детска възраст – някои тумори претърпяват спонтанно обратно развитие, други са лечими, а трети са резистентни на интензивна химиотерапия [Caron et al., 2005; Brodeur et al., 2006; De Bernardi et al., 2008b; Luksch et al., 2016]. Метастатичен невробластом при деца над 1-годишна възраст все още е асоцииран с лоша прогноза, тъй като по-голямата част от тези пациенти след начален отговор на химиотерапия развиват резистентен на лечение рецидив [Caron et al., 2005; Brodeur et al., 2006; De Bernardi et al., 2008b; Luksch et al., 2016]. НБЛ представлява своеобразно клинично предизвикателство предвид факта, че е с фатален изход при почти половината от пациентите с това заболяване, независимо от напредъка в прилагането на мултимодална противоракова терапия.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

1. ЦЕЛ

Да се класифицират образно дефинираните рискови фактори при невробластом според техния потенциален ефект върху преживяемостта на пациента и тяхната честота в извадката в полза на усъвършенствано описание на образните находки, прогнозиране и терапевтично поведение.

2. ЗАДАЧИ

1. Да се идентифицират най-честите образно дефинирани рискови фактори в изследваната извадка.
2. Да се търсят връзки между определени образно дефинирани рискови фактори и преживяемостта на пациента.
3. Да се сравни преживяемостта при пациенти с и без образно дефинирани рискови фактори, както и преживяемостта на пациенти с повече от един образно дефиниран рисков фактор.
4. Да се създаде примерен протокол за изобразяване с КТ и/или МРТ при невробластом.
5. Да се създаде система за оптимизирана интерпретация на образно дефинираните рискови фактори.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. МАТЕРИАЛ

Изследва се група от 42 пациента – 16 момчета и 26 момичета, преминали през УМБАЛ „Света Марина“ в периода 2000 – 2017 година. Ретроспективно се извършва рестадиране по INSS и INRGSS. За всеки пациент се отбелязват наличните IDRF, определят се време до настъпване на несвързани с лечението усложнения / прогресия / рецидив / загуба на контакт с пациента (преживяемост без настъпване на събитие, event-free survival, EFS) и обща преживяемост (overall survival, OS). Случаите на съвпадение на стойностите в месеци на EFS и OS (както се наблюдава при 17 пациенти) представляват или събития, довели до летален изход, или пълна липса на събития в наблюдавания период.

2. ИЗПОЛЗВАНИ ОБРАЗНИ МЕТОДИ

В проучването се използват архивирани томографски изображения в DICOM формат, добити от 64-срезов Dual Source компютърен томограф Siemens Definition, от 1,5T магнитнорезонансен томограф GE Signa и от 3T магнитнорезонансен томограф Siemens Magnetom Verio. Липсват архивирани дигитални ултразвукови изображения – не са приложени и хартиени копия на същите; поради тази причина, както и поради голямата зависимост на изследването от оператора и ниската му степен на възпроизводимост, ехографски образи не са използвани в проучването. Различните особености на образните методи КТ и МРТ, както и находките при невробластом са дискутирани в съответната глава в обзора. При липса на архивирани изображения се използват писмени разчитания на образни изследвания, приложени / цитирани в изначалните свързани с НБЛ епикризи на съответните пациенти.

3. ИЗПОЛЗВАНИ СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

За всички изчисления и статистически анализ на данните бе използван специализиран за статистически анализи софтуерен пакет STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., 2001). [statsoft.com eBooks] За ниво на значимост бе избрано $p=0,05$. Това е вероятността за допускане на грешка от първи род, а именно да бъде отхвърлена нулевата хипотеза, когато тя е вярна.

За целите на настоящото проучване бяха приложени следните статистически методи:

1. **Дескриптивен статистически анализ.**
2. **Тест на Стюдънт (t-критерий) за две независими извадки.**
3. **Дисперсионен анализ (ANOVA).**
4. **Анализ на преживяемостта.**
5. **Логистичен регресионен анализ.**

3.1. Дескриптивен статистически анализ

Този вид анализ описва количествено или обобщава характеристиките на събрана информация. Използва се предимно за работа с извадки от популацията [Mann, 1995]. В табличен вид се представя честотното разпределение на Overall Survival и Event-Free Survival, измерени в месеци, разбити по групи на изследване, средните стойности и стандартните отклонения.

3.2. Тест на Стюдънт (t-критерий) за две независими извадки

Представява тест за проверка на верността на нулевата статистическа хипотеза за равенство на средните стойности на две променливи, при предположено нормално разпределение на популациите на тези променливи. Статистиката има t-разпределение на Стюдънт [Press et al., 1992]. Тя се изчислява на базата на получените средни стойности на променливите и техните стандартни отклонения. Този тест се прилага в случаите на малки

извадки и неизвестно стандартно отклонение в популациите. За разлика от стандартното нормално разпределение, t-разпределението зависи от размера на извадката. Колкото по-голяма е извадката, толкова повече t-разпределението наподобява стандартното нормално разпределение [Hurst, 2010]. Статистически значима разлика в средните стойности (тоест отхвърляне на нулевата хипотеза) има когато полученото ниво на значимост е $p < 0,05$. Резултатът се представя в табличен вид и под формата на хистограма.

3.3. Дисперсионен анализ (анализ на вариабилността, ANOVA)

Чрез дисперсионния анализ може да се установи дали между изследваните явления (признаци) съществува зависимост, без да се измерва теснотата или силата на зависимостта, както и нейната посока. Ето защо дисперсионният анализ се отнася към методите за изследване на връзки и зависимости. Този метод е най-подходящ за използване, когато стойностите на интересуваният ни фактор са качествени (кодирани), а стойностите на повлияващите се от фактора променливи са количествени, тоест са реални числа. Концептуално наподобява множество последователни t-тестове, но е по-неподатлив на грешки от първи род и приложим в широк спектър от задачи [Bailey, 2008].

3.4. Анализ на преживяемостта

Главната цел на анализа на преживяемост е да моделира и анализира данните за времето до събитие, тоест данни, които са като основна крайна точка на времето, когато възникне събитие. Такива събития са посочени по-нататък като «неуспех». Например: времето на отказ на електрически компонент, времето до първия рецидив на тумор след първоначално лечение (тоест продължителност на ремисия). В тези примери е видно, че е възможно времето за неуспех да не спазва нито съзнателен модел, нито да

се дължи на произволно цензуриране, тоест пациентът може все още да е жив в края на клиничния тестов период или е отпаднал от него [Prodanova et al., 2013].

- **Цензуриране на данни**

Цензурирането е почти универсална характеристика на данните за преживяване, най-често срещаната форма на което е дясно цензуриране: тук периодът на наблюдението изтича или индивидът е премахнат преди да настъпи събитие, например някои индивиди може да са още живи в края на клиничното наблюдение или да са отпаднали по разнообразни причини, различни от смърт, преди неговото прекратяване (например преместване в друг град). Наблюдението е ляво цензурирано, ако неговото първоначалното време не е известно.

Необходимостта от получаване на методи за анализ, приспособяващи цензурирането, е основната причина за развитие на специализирани модели и процедури за данни за неуспех. Анализ на преживяемостта (Survival Analysis) е модерното име на сбор от статистически процедури, които приспособяват времето до събитие на цензурирани данни. Преди тези нови процедури, непълните данни са се третирали като липсващи и изпуснати в анализа. Това е водело до загуба на получена информация и до въвеждане на сериозни системни грешки (отклонение) в очакваните величини [Berkson et al., 1950; Everitt et al., 2001].

- **Оценка с цензурирани данни**

Оценката на функцията на преживяемост може да се реализира непараметрично чрез оценителя на Каплан-Майер (по името на Едуард Л. Каплан и Пол Майер), които през 1958 г. публикуват оценката с включване на цензурирани данни [Jobson, 1991; Statsoft.com eBooks; Iachine, 2001]. Нека с

$$t_1 < t_2 < t_3 < \dots < t_m$$

означим отделните случаи на смърт (без да броим цензурираните). Нека d_i да бъде броя смъртни случаи за време t_i и n_i броя на преживелите за време t_i . Това е броя на изложените на риск в момента t_i . Интервалите обикновено не са еднакви. Например малка извадка от данни може да започне с 10 случая, да има смъртен случай на третия ден, загубена връзка с пациента (цензуриран случай) на деветия ден, и друг смъртен случай на единадесетия ден. Тогава имаме ($t_1=3$, $t_2=11$) и ($n_1=10$, $n_2=8$) и ($d_1=1$, $d_2=1$).

Оценителят на Каплан-Майер или оценяваната функция на преживяемост е

$$S = \prod_{i: t_i > t} (1 - d_i / n_i).$$

Евристичната обосновка на оценката е както следва: за да преживее пациент до момент t , първо трябва да преживее до момент t_1 след това от t_1 до t_2 , при условие че вече е преживял до момент t_1 , и т.н. Тъй като няма смъртни случаи между t_{i-1} и t_i приемаме, че вероятността за смърт между тези времена е равна на нула. Условната вероятност за смърт за време t_i имайки предвид, че обектът е жив, може да бъде определена чрез $\frac{d_i}{n_i}$. Условната вероятност за преживяване за време t_i допълнението $1 - \frac{d_i}{n_i}$. Общата безусловна вероятност за оцеляване за време t се определя чрез умножаване на условната вероятност на всички времена до t .

Когато няма цензуриране, n_i е просто броя на преживелите непосредствено преди t_i . При наличие на цензуриране, n_i е броя на преживелите без броя на загубите (цензурираните случаи). Това са само тези преживели случаи, които още се наблюдават (все още не са цензурирани), които са изложени на риск от (наблюдавана) смърт [Kaplan et al., 1958].

Кривата на преживяемост на Каплан-Майер е стъпаловидна функция на времето, със стъпка всеки път, когато настъпва събитие, тоест всеки случай на неуспех. С този метод са анализирани кривите на преживяемост за **Event-Free Survival** и **Overall Survival** при всичките 42 пациенти и при отделните групи:

- без образно дефинирани рискови фактори (без IDRF) – обозначена като Group 0;
- с единичен IDRF – обозначена като Group 1;
- с един или повече IDRF – обозначена като Group 123;
- с повече от един IDRF – обозначена като Group 23.

Разглежданите дискретни независими променливи се кодират във фиктивни променливи:

- период на наблюдение до събитие / смърт (в месеци);
- статус на пациента (жив – „0“ или настъпила смърт – „1“) за периода на наблюдение.

Получава се графика на функцията на преживяемост с низходящ стъпалообразен вид. От същата могат да се направят обобщения за броя цензурирани и нецензурирани случаи. Може да се наблюдава период, в който функцията на преживяемост намалява – считан за критичен за настъпване на събитие / смърт. От функцията може да се изведе най-малката вероятност за преживяемост.

Допълнително от същата функция в табличен вид се получава разпределение на персентилите пациенти с определена преживяемост – например 25% от пациентите са с време на преживяемост под X месеца, а 50% от пациентите са с време на преживяемост под Y месеца.

В случай на дискретни променливи, както при настоящата извадка, кривите на преживяемост за факторни нива между две групи може да се изчислят и сравнят чрез **F-тест на Кокс (Cox)** [Cox, 1972; Cox et al., 1984]. Този тест дава представа за значението на фактора, тоест дали оцеляването

в групите се различава съществено при зададено ниво на значимост α . Ако полученото p -ниво при теста е по-малко или равно на α , се приема, че има статистически значима разлика между функциите на преживяемост на двете групи.

Обикновено се приема $\alpha=0,05$, тоест получената статистическа грешка за отхвърляне на хипотезата за равенство на функциите за преживяване е от 5%. Допустимо е α да се разглежда и в интервала от 0,05 до 0,09, тоест статистическа грешка да е до 9%.

При анализ с тест на Сох се сравняват кривите на преживяемост при две групи пациенти, различаващи се по определен белег (например брой налични IDRF). В началото на анализа се отбелязват определени дескриптивни данни за включените групи, както следва:

- брой наблюдения в двете групи (тоест брой пациенти, задоволяващи условието да участват в съответната група);
- брой нецензурирани случаи във всяка група;
- брой цензурирани случаи във всяка група.

Софтуерно се генерират стъпаловидните низходящи криви за двете групи, нанесени едновременно върху една координатна система.

Освен графичното представяне на функциите на преживяемост се генерира резултат от F-теста на Сох в табличен вид – в същия е представена стойността на p , от която се съди за статистическата значимост на резултата.

При необходимост за сравнение за статистическа различимост между функциите на преживяемост на **повече от две групи** се използва **Log-Rank тест**, принадлежащ към същата рубрика. При него отново изводът би бил, че има различимост при p -ниво по-малко от 0,05.

3.5. Логистична регресия

Логистичната регресия е един от рутинните статистически методи при анализа на данни в медицинската литература [Bagley et al., 2001; Benzekry et al., 2014]. С използването ѝ се постигат две цели: прогнозира се зависимата променливата „изход/отговор“ за ненаблюдавани стойности на предикторите /факторите/ и чрез оценените коефициенти пред всеки предиктор, експлицитно се описва неговото влияние върху „изхода/отговора“. Логистичната регресия е насочена към дихотомни изходи. Тя е подходяща за модели описващи състоянието на пациент (зависи/не, оживял/починал и др., обикновено кодирани с 0 и 1). Чрез логистичната регресия, освен че се определят прогностични фактори, се **дава възможност за пресмятане на вероятността за дадения изход при зададени стойности на предикторите**. С помоща на Wald's Chi-square тест се установява дали факторът е статистически значим за изхода. При получено p на коефициента пред предиктора по-малко от 0,05 той се приема за значим. Чрез оценения коефициент пред всеки предиктор експлицитно се описва неговото влияние:

- Ако коефициентът е положителен, с растенето на стойността на предиктора, расте и вероятността за код 0 („жив“).
- Ако коефициентът е отрицателен, с растенето на стойността на предиктора, намалява вероятността за код 0 тоест расте вероятността за код 1 („починал“).

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

В изследването бяха включени 42 пациенти, преминали през УМБАЛ „Света Марина“ в периода 2000 – 2017 година. Извадката е съставена от 16 момчета и 26 момичета. Половината на момчетата са починали до момента на обработване на данните, докато 14 от момичетата са починали в същия период. Общо 22 от 42 пациенти са екзитирали в рамките на горепосочения период.

Разпределението на случаите по телесен компартмент, от който произлиза първичния тумор, е както следва: 30 случая – абдомен (включително малък таз), 6 случая – шия, 6 случая – гръден кош. С най-голяма честота са абдоминалните тумори, обяснимо с факта, че абдоменът и в частност надбъбреците са най-честите места на възникване на НБЛ. Разпределението съответства на наблюдаваното от други автори – [Ries et al., 1999; Papaioannou et al., 2005; Gunderman, 2006; Brant et al., 2007; Йонков и съавт., 2015; Hacking et al., 2017].

В рамките на избрания период при 9 пациента се наблюдава преживяемост над 5 години. От тях 2 са момчета в INSS/INRGSS стадии 2A/L2 и 1/L1, а останалите са момичета в стадии 1/L1, 1/L2, 2B/L2, 1/L1, 3/L2, 3/L2, 4S/MS, 2A/L2. Прави впечатление липсата на стадии 4 от двете системи в тази група. Логично, пациенти в най-напреднал стадий биха демонстрирали най-лоша преживяемост.

1. ИДЕНТИФИЦИРАНЕ НА НАЙ-ЧЕСТИТЕ ОБРАЗНО ДЕФИНИРАНИ РИСКОВИ ФАКТОРИ В ИЗСЛЕДВАНАТА ИЗВАДКА

В извадката бяха установени следните образно дефинирани рискови фактори, със съответната бройка пациенти, при които са налични:

Най-честият IDRF, наблюдаван в извадката, е ангажирането на бъбречния педикул (или двата педикула). Засегнати са 21 пациенти, от които 12 са починали. Към същата категория (абдоминални/малък таз) спадат и най-много на брой индивидуални IDRF – факти, обясними с предилекцията на невробластома към първично развитие в този компартмент и особено в надбъбречните жлези [Ries et al., 1999; Papaioannou et al., 2005; Gunderman, 2006; Brant et al., 2007; Йонков и съавт., 2015; Hacking et al., 2017]. Поради високия риск от бъбречен инфаркт / нефректомия по време на отпрепарирание на първична маса от бъбречните съдове [Brisse et al., 2011; McCarville, 2011] условията за установяване на този образно дефиниран рисков фактор са занижени – необходим е само контакт с бъбречна артерия или вена [Papaioannou et al., 2005; Monclair et al., 2009; Hacking et al., 2017]. Това допринася за честотата на откриваемост на този IDRF.

Две японски проучвания докладват относително противоречиви данни – Fumino et al. 2015 допуска възможност олекотените критерии за дефиниране на IDRF „засягане на бъбречния педикул“ да води до надценяване на хирургичния риск, съответно до излишна химиотерапия и удължен болничен престой. Yoneda et al. 2016, от друга страна, потвърждава значителната асоциация между този IDRF, определен по олекотените критерии, и хирургични усложнения.

Вторият по честота образно дефиниран рисков фактор е интраспиналното разпространение – наблюдавани са 6 случая (от които 3 почина-

ли), задоволяващи критериите на INRGSS (изключвайки неврофораминална инвазия без засягане на над 1/3 от гръбначномозъчния канал, без абнормен сигнал на миелона и без заличаване на лептоменингеалните пространства). Честотата на този IDRF отново се обуславя от предилекционните зони на произход на НБЛ – паравертебралната симпатикова верига [Ries et al., 1999; Papaioannou et al., 2005; Gunderman, 2006; Brant et al., 2007; Йонков и съавт., 2015; Hacking et al., 2017].

Трети по честота в извадката са следните два IDRF: **обхващането на трункус целиакус и/или горната мезентериална артерия** – 3 случая, от които 1 с летален изход; **тумор, обхващащ аорта или и/или куха вена** – 3 случая, от които 2 починали. Резултатът отново е обясним с предилекционните зони на произход на невробластома – магистралните съдове в абдомена са в непосредствена близост до симпатиковата паравертебрална верига [Papaioannou et al., 2005; Gunderman, 2006; Brant et al., 2007; Hacking et al., 2017]. Японски колектив, воден от Tanaka, през 2016 година предлага да се разшири дефиницията за IDRF при засягане на долна празна вена, когато се обмисля опит за микроинвазивна екзереза. Според Tanaka в този частен случай субтоталното обхващане и дори деформацията на вена кава инфериор би следвало да се считат за позитивен IDRF.

Четвърто място по честота в извадката споделят три рискови фактора: ипсилатерално разпространение на тумора в два телесни компартмента (2 пациента, от които 0 екзистирали); инфилтрация на съседни структури (един случай на чернодробна и един случай на бъбречна инфилтрация – и в двата случая пациентите са починали); обхващане на подключични кръвоносни съдове и/или вертебрална и/или каротидна артерия – 2 пациенти, от които 0 починали.

Останалите наблюдавани в извадката IDRF са представени от единични случаи, заставайки на последно място. Това са: *тумор, обхващащ*

корени на брахиален плексус; тумор, притискащ трахея и/или главни бронхи (пациентът е починал); тумор в долен медиастиnum, инфилтриращ костновертебрална област между Th9 и Th12 (пациентът е починал); тумор, обхващащ аорта и/или куха вена; тумор в малкия таз, преминаващ incisura ischiadica.

Освен това бяха преброени случаите, при които се среща всяко от **допълнителните състояния**, имащи значение за прогнозата, но които не са IDRF – един пациент с мултифокален първичен тумор, петима пациенти с плеврален излив и двама пациенти с асцит. Трябва да се отбележи, че всички пациенти с плеврален излив са починали. Същото важи и за пациентите с асцит. Единичният пациент с първично мултифокален тумор е оцелял.

2. ВРЪЗКИ МЕЖДУ ОПРЕДЕЛЕНИ ОБРАЗНО ДЕФИНИРАНИ РИСКОВИ ФАКТОРИ И ПРЕЖИВЯЕМОСТТА НА ПАЦИЕНТА

За целта са използвани различни методи, целящи максимална достоверност на добитата информация. Те включват логистичен регресионен анализ, дисперсионен анализ (ANOVA), дисперсионен анализ на отделните IDRF и тест на Стюдънт (t-тест) за отделните IDRF.

2.1. ЛОГИСТИЧЕН РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ

Първият приложен метод е Логистичен регресионен анализ (Logistic regression analysis) със зависима променлива ИЗХОД (1 – починал, 0 – жив), за да се определи дали изменението на стойностите на даден рисков фактор (1 – присъства, 0 – отсъства) са прогностични за изхода и за да се получат прогнозни вероятности за изхода при различните стойности на фактора. Чрез оценения коефициент пред всеки предиктор може да се опише него-

вото влияние: при положителен коефициент, с увеличаване стойността на предиктора (тоест при наличен съответен IDRF / белег) расте и вероятността за код 0 (в случая „жив“) и обратно – при отрицателен коефициент с увеличаване стойността на предиктора расте и вероятността за код 1 (в случая „починал“).

Този метод е приложим само при образно дефиниран рисков фактор „засягане на бъбречния педикул“, както и при допълнително състояние „плеврален излив“ поради липса на адекватен брой пациенти, демонстриращи останалите IDRF и допълнителни състояния.

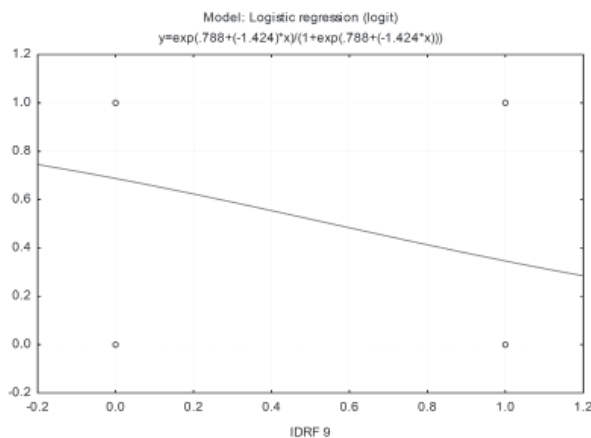
2.1.1. IDRF 9 (засягане на бъбречния педикул)

Рисковият фактор се характеризира с логистичен регресионен анализ. Полученото p -ниво е $0,02995 < 0,05$, доказващо наличието на зависимост на изхода от IDRF 9. Коефициентът пред IDRF 9 е $-1,424446$, тоест отрицателен, следователно с нарастването на стойността на предиктора IDRF 9 (предикторът в случая може да съществува само в две стойности – 0 за отсъстващо ангажиране на педикула и 1 за налично ангажиране на педикула), намалява вероятността за код 0 (жив пациент), тоест расте вероятността за код 1 (починал пациент) на изхода.

Анализът показва, че IDRF 9 е значим за ИЗХОДА, като по-висока е вероятността пациентът да оживее, ако стойността на IDRF 9 е 0. Тоест **вероятността за оцеляване е по-висока при липса на образно дефиниран рисков фактор засягане на бъбречния педикул**. Потенциалните причини за този резултат могат да се разгледат в два основни аспекта. В краткосрочен план, богатата васкуларизация на бъбрека създава условия за животозастрашаващи хеморагични интраоперативни усложнения. В дългосрочен план, при настъпил бъбречен инфаркт (сегментен / субтотален) или при наложена се нефректомия се редуцират значително критичните за хомеоста-

зата бъбречни функции, повишавайки уязвимостта на съответния пациент.

Фигура 1 представя графичен израз на линейарната зависимостта между IDRF 9 и вероятността за преживяване на пациента. Графиката показва, че вероятността пациент с невробластом да оцелее е приблизително 0,684 (68,4%) при стойност 0 на IDRF 9, тоест при липса на образно дефиниран рисков фактор засягане на бъбречния педикул.

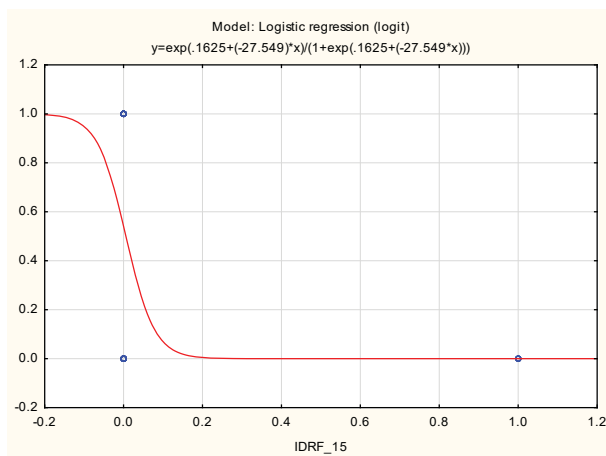


Фигура 1. *Графика на изменението на стойностите на вероятността за ОЦЕЛЯВАНЕ (по вертикалната ос - мени се от 0 „жив“, до 1 „починал“) в зависимост от наличие на IDRF 9 (по хоризонталната ос – мени се от 0 „липсва“, до 1 „присъства“).*

2.1.2. Белег 15 (плеврален излив)

Логистичен регресионен анализ бе възможно да се приложи и при белег 15 (плеврален излив). Резултатите са илюстрирани на фигура 2.

Установени са доверителен интервал $p=0,0078 < 0,05$ и отрицателен коефициент -25,5487. Следователно съществува зависимост на ИЗХОД от изследвания БЕЛЕГ 15 (плеврален излив).



Фигура 2. *Графика на изменението на стойностите на вероятността за ОЦЕЛЯВАНЕ (по вертикалната ос – мени се от 0 „жив“, до 1 „починал“) в зависимост от НАЛИЧИЕ НА БЕЛЕГ 15 (по хоризонталната ос – мени се от 0 „липсва“, до 1 „присъства“).*

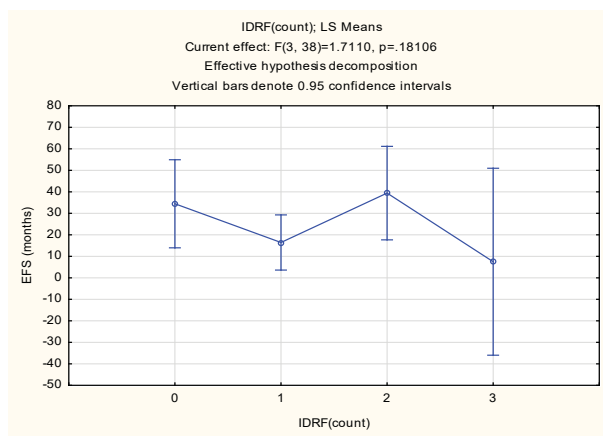
Демонстрира се, че по-висока е вероятността пациентът да оживее, ако стойността на БЕЛЕГ 15 е 0. Тоест **вероятността за оцеляване е по-висока при липса на допълнителното състояние плеврален излив**. Тази находка е конкомитантна с наблюденията на други автори, докладващи лоша прогноза при наличие на плеврален излив [Cowie et al. 1997; Kammen et al. 2001; Monclair et al. 2009].

Поради малкия брой индивидуални пациенти с определен IDRF/ състояние, логистичен регресионен анализ е неприложим за характеризиране на останалите номерирани IDRF / белези. Ето защо се приложи друг метод – т.нар. **дисперсионен анализ (ANALYSIS OF VARIANCE – ANOVA)**, за да се провери има ли зависимост на стойностите на Event-Free Survival и Overall Survival от наблюдаваните фактори в извадката.

2.2. ДИСПЕРСИОНЕН АНАЛИЗ (ANOVA)

Преди да се обработят данните за индивидуалните IDRF, се извърши дисперсионен анализ за проверка на влияние на броя налични IDRF върху Event-Free Survival. За целта се проверяват поотделно статистически нулеви хипотези за равенство на **средните стойности** на EFS при съответните четири кодирани нива на фактора **брой IDRF**. Чрез тази проверка се дава възможност да се прецени доколко влиянието на факторите е статистически значимо за разликите на средните стойности.

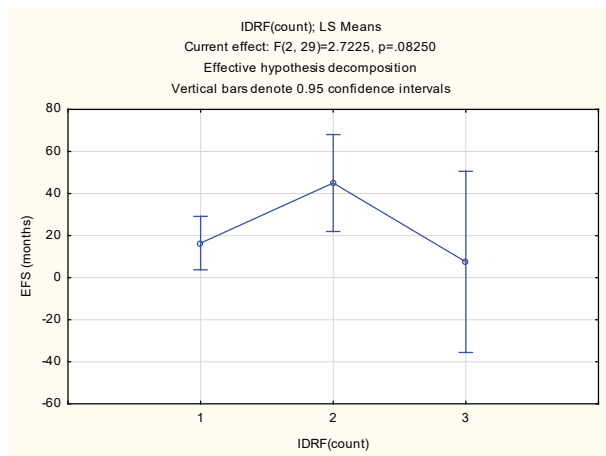
При дисперсионно сравнение на стойностите на Event-Free Survival на всички групи пациенти (без IDRF, с един IDRF, с два IDRF, с три IDRF) се установява $p=0,18>0,05$, от което следва, че броят IDRF не е прогностичен за EFS. Резултатът е графично представен на фигура 3.



Фигура 3. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при различните броеве на IDRF.

При втори дисперсионен анализ, при който се взимат под внимание само пациентите с наличен поне един IDRF, се установява, че факторът **брой на**

IDRF става значим за изменението на стойностите на EFS, с $p=0,0825$ – тоест задоволително близо до 0,05. До подобно заключение стига колективът на Simon et al. през 2008 година – те описват статистически значима връзка между липсата на IDRF и по-добри стойности на EFS.



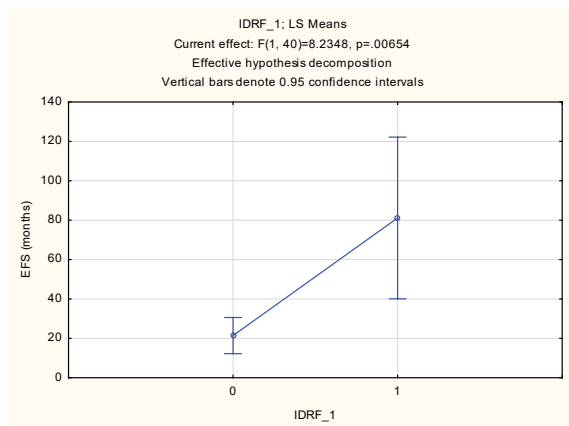
Фигура 4. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при различните броеве на IDRF, без брой IDRF=0.

От фигура 4 е видно, че най-ниски стойности EFS има при най-голям брой различни IDRF в единичен пациент – в случая максимум 3. Може да се направи заключението, че по-високият брой IDRF влошава преживяемостта.

2.3. ДИСПЕРСИОНЕН АНАЛИЗ (ANOVA) НА ОТДЕЛНИТЕ IDRF

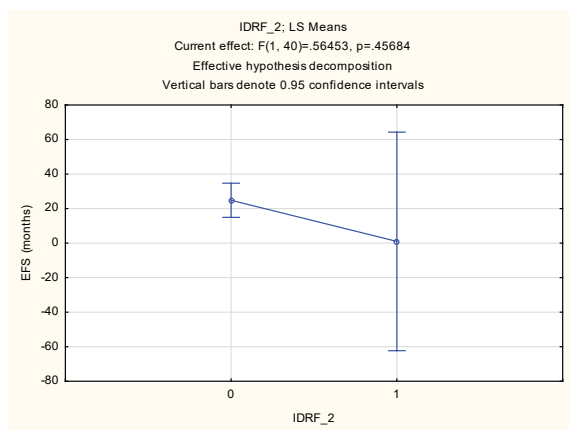
За всеки индивидуален IDRF е извършен дисперсионен анализ, обозначена е изчислената прогностична стойност (p) и са представени доверителните интервали в графичен вид.

IDRF 1 (ипсилатерално разпространение на тумора в два телесни компартмента) е прогностичен фактор за EFS (Event-Free Survival) с $p=0,0065<0,05$.



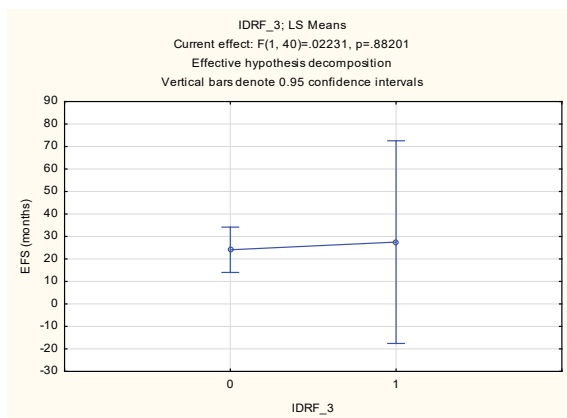
Фигура 5. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при белег IDRF 1 (0=липсва, 1=присъства).

IDRF 2 (тумор, обхващащ корени на брахиален плексус) не е прогностичен фактор за EFS с $p=0,45684>0,05$.



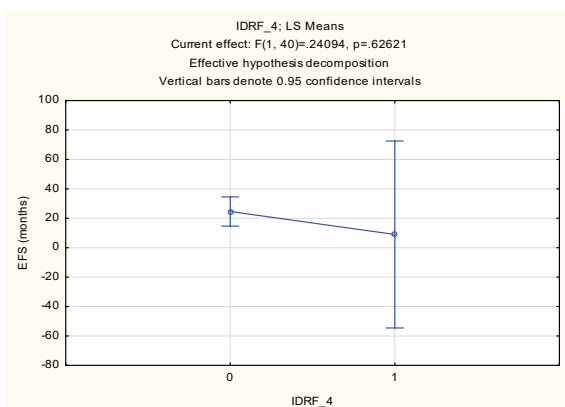
Фигура 6. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при белег IDRF 2.

IDRF 3 (тумор, обхващащ подключични кръвоносни съдове и/или вертебрална и/или каротидна артерия) не е прогностичен фактор за EFS с $p=0,88>0,05$.



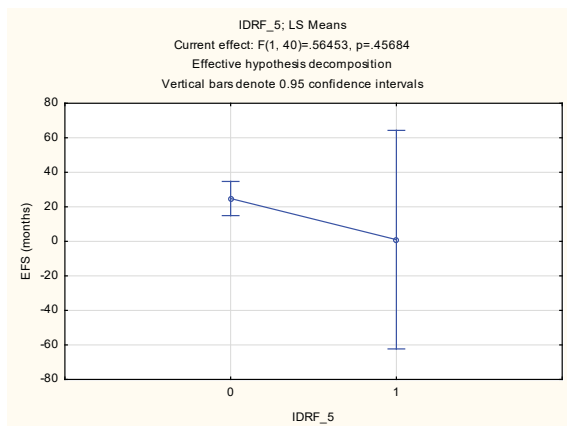
Фигура 7. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при белег IDRF 3.

IDRF 4 (тумор в цервико-торакален преход, притискащ трахея) не е прогностичен фактор за EFS с $p=0,62>0,05$.



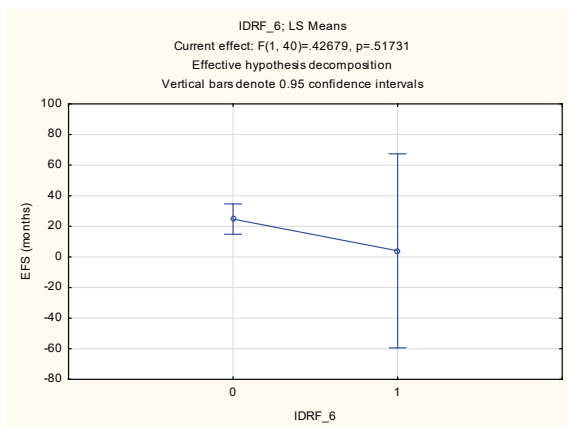
Фигура 8. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при белег IDRF 4.

IDRF 5 (тумор в гръден кош, притискащ трахея и/или главни бронхи) не е прогностичен фактор за EFS с $p=0,45684>0,05$.



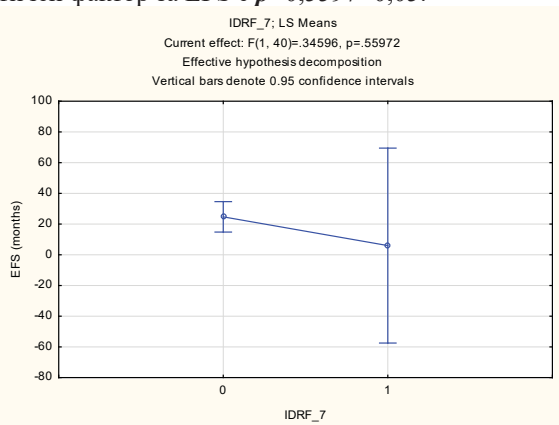
Фигура 9. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при белег IDRF 5.

IDRF 6 (тумор в долен медиастинум, инфилтриращ костовертебрална област между Th9 и Th12) не е прогностичен фактор за EFS с $p=0,51731>0,05$.



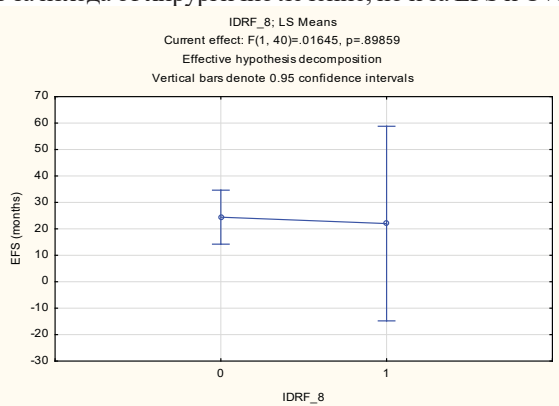
Фигура 10. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при белег IDRF 6.

IDRF 7 (торако-абдоминален тумор, обхващащ аорта и/или куха вена) не е прогностичен фактор за EFS с $p=0,5597>0,05$.



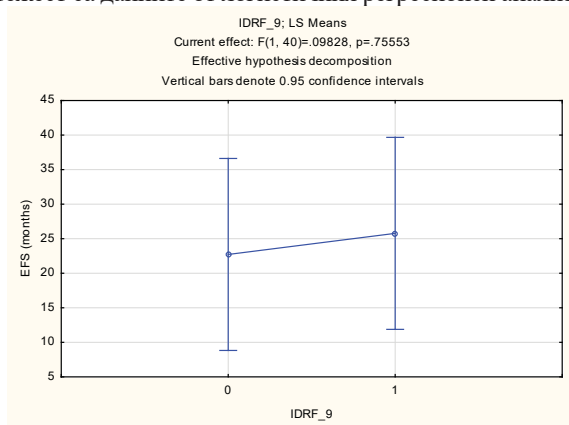
Фигура 11. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при белег IDRF 7.

IDRF 8 (тумор, обхващащ началото на трункус целиакус и/или горна мезентериална артерия) не е прогностичен фактор за Event-Free Survival с $p=0,8986>0,05$. Този резултат е в противовес с извода на Avanzini et al. 2017, а именно – „абдоминални периваскуларни IDRF по срединна линия са прогностични не само за изхода от хирургично лечение, но и за EFS и Overall Survival“.



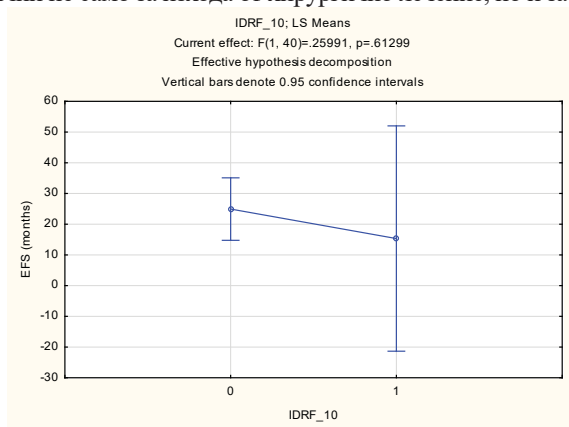
Фигура 12. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при белег IDRF 8.

IDRF 9 (тумор, ангажиращ един или два бъбречни педикула) не е прогностичен фактор за EFS $p=0,7555>0,05$. В този случай, от гледна точка на статистиката, с по-голяма тежест са данните от логистичния регресионен анализ (фигура 1).



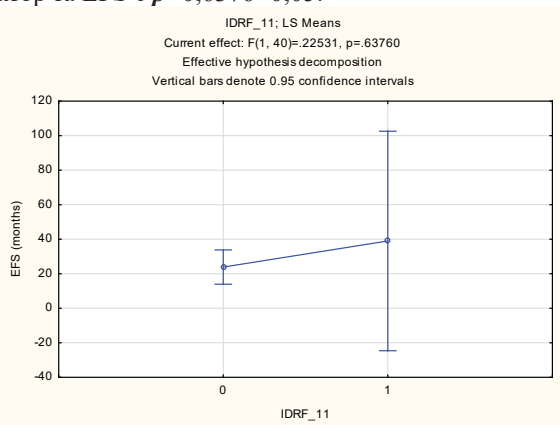
Фигура 13. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при белег IDRF 9.

IDRF 10 (тумор, обхващащ аорта и/или куха вена) не е прогностичен фактор за EFS с $p=0,6129>0,05$. Този резултат също е в противовес с извода на Avanzini et al. 2017, който твърди, че абдоминални периваскуларни IDRF по срединна линия са прогностични не само за изхода от хирургично лечение, но и за EFS и OS.



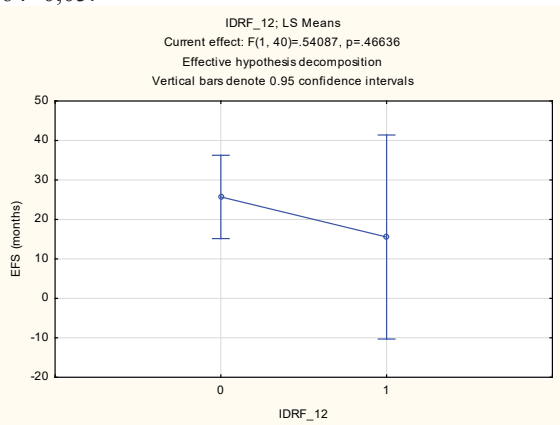
Фигура 14. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при белег IDRF 10.

IDRF 11 (тумор в малкия таз, преминаващ incisura ischiadica) не е прогностичен фактор за EFS с $p=0,6376>0,05$.



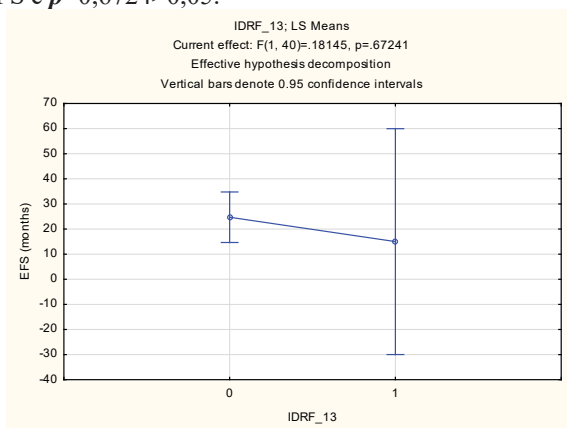
Фигура 15. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при белег IDRF 11.

IDRF 12 (интраспинално разрастване на тумор – засегната повече от 1/3 от напречника на гръбначномозъчния канал) не е прогностичен фактор за EFS с $p=0,4664>0,05$.



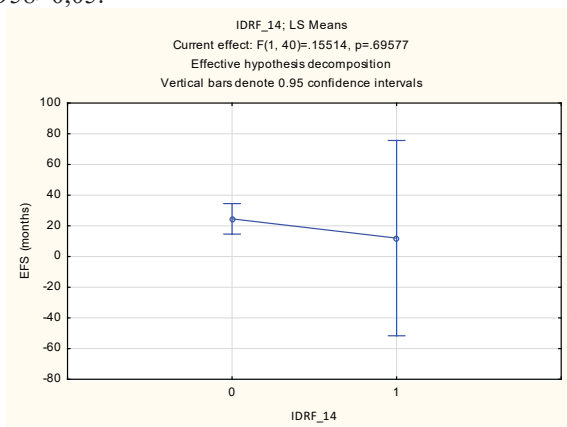
Фигура 16. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при белег IDRF 12.

IDRF 13 (инфилтрация по съседство на перикард, диафрагма, бъбрек, черен дроб, дуодено-панкреатична област, мезентериум) не е прогностичен фактор за EFS с $p=0,6724>0,05$.



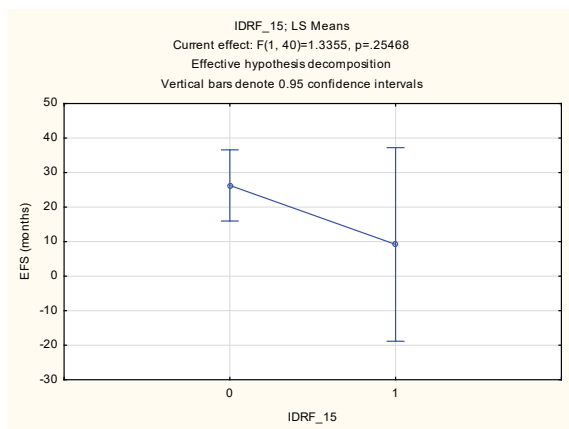
Фигура 17. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при белег IDRF 13.

Белег 14 (мултифокален първичен тумор) не е прогностичен фактор за EFS с $p=0,6958>0,05$.



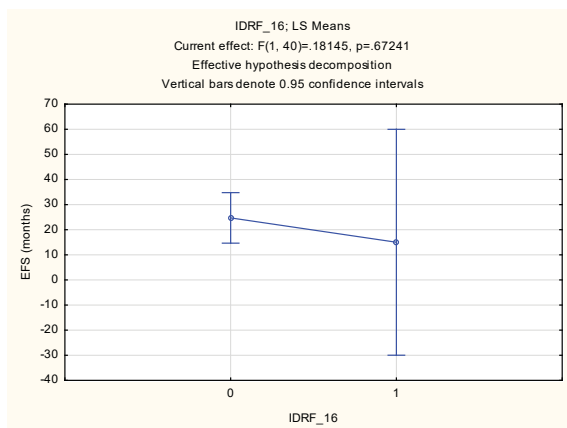
Фигура 18. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при белег 14.

Белег 15 (плеврален излив) не е прогностичен за EFS ($p=0,2547>0,05$) според дисперсионния анализ, противно на данните от логистичния регресионен анализ. Отново, от гледна точка на статистиката, **с по-голяма тежест са данните от логистичния регресионен анализ**. Тази находка е в съответствие с докладваното от Cowie et al. 1997, Kammen et al. 2001, Monclair et al. 2009, според които плеврално засягане е асоциирано с понижена преживяемост при пациенти с НБЛ.



Фигура 19. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при белег 15.

Белег 16 (асцит) не е прогностичен фактор за EFS с $p=0,6724>0,05$.

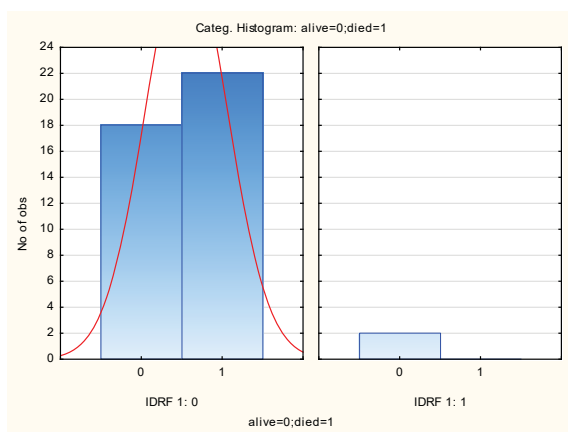


Фигура 20. Средни стойности на EFS в месеци и 95% доверителни интервали за изменение на EFS при белег 16.

2.4. ТЕСТ НА СТЮДЪНТ (T-ТЕСТ) ЗА ОТДЕЛНИТЕ IDRФ

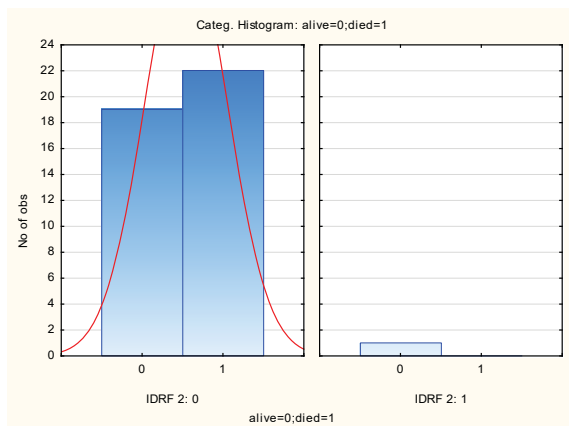
Освен с регресионен и дисперсионен анализ, данните за различните IDRФ бяха анализирани и с t-теста на Стюдънт. При него се проверява за наличие на статистически значима разлика между разпределението на средните стойности на променливата **преживяемост**, кодирана съответно с **alive=0; died=1**, спрямо променливата **образно дефинирания рисков фактор**, кодирана с **IDRФ №**.

Според t-тест за статистическа значимост на разликата в средните стойности на променливите за **IDRФ 1 (ипсилатерално разпространение на НБЛ в два телесни компартмента)**: има такава, защото $p=0.000001 < 0,05$. Тоест, при пациенти с наличен белег **IDRФ 1** има различно разпределение на оцелелите и починали индивиди спрямо пациентите без този белег.



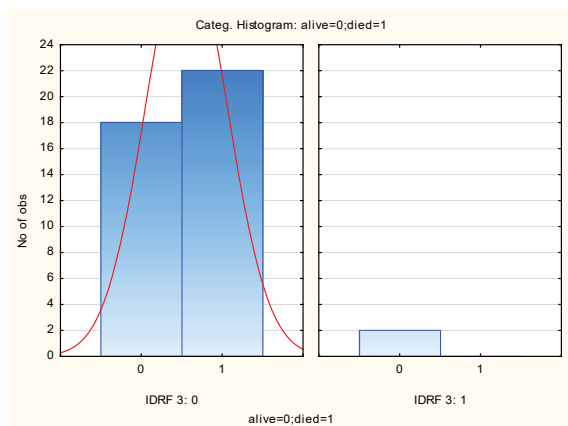
Фигура 21. *Хистограмата вляво демонстрира, че при стойност 0 (отсъствие) на IDRФ 1 има наблюдавани 18 живи (код 0) и 22 починали (код 1) пациенти. Хистограмата вдясно демонстрира, че при стойност 1 (наличие) на IDRФ 1 има 2 живи и 0 починали – според p имаме значима разлика в разпределението.*

Според t-тест за статистическа значимост на разликата в средните стойности на променливите за **IDRF 2 (обхващане на корени на брахиален плексус)**: съществува зависимост, защото $p=0.000001 < 0,05$. Може да се направи извод, аналогичен на предходния, а именно – при пациенти с IDRF 2 има различно разпределение на на оцелелите и починали индивиди спрямо пациентите без този белег.

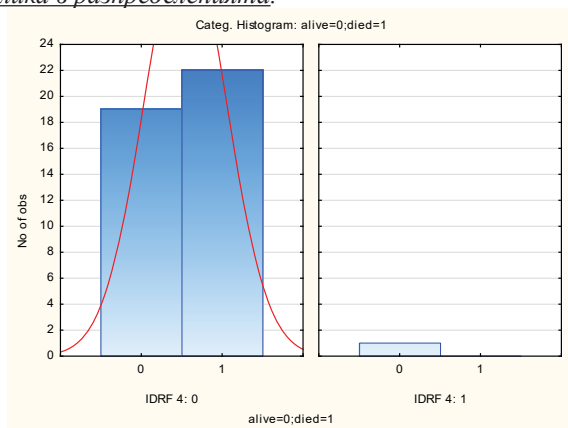


Фигура 22. *Хистограмата вляво: при стойност 0 на IDRF 2 има наблюдавани 19 живи (0) и 22 починали (1) пациенти. Хистограмата вдясно: при стойност 1 на IDRF 2 има 1 жив и 0 починали. Съществува статистически значима разлика в разпределенията.*

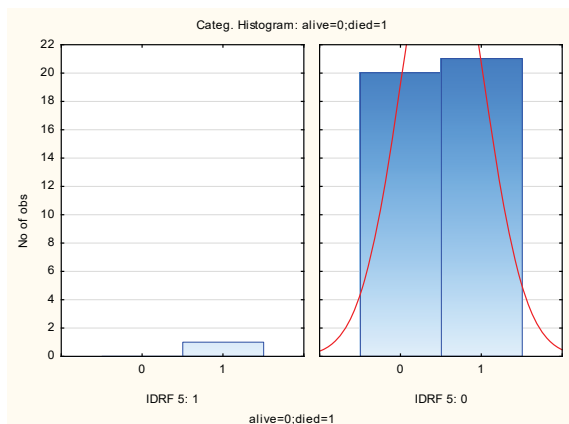
Аналогични са и резултатите и изводите от t-теста за белези **IDRF 3, IDRF 4, IDRF 5, IDRF 6, IDRF 7 и IDRF 8**. В полза на прегледност не са включени табличните разбивки на данните, а са приложени само съответните хистограми (фигури 23-28). Същите резултати се наблюдават и в диапазона допълнителни белези, маркирани като **IDRF 10 – 16**. Приложени са съответните хистограми (фигури 30-36). За удобство всеки рисков фактор и белег е изписан с цялото си наименование в скоби в описанието на съответната му хистограма.



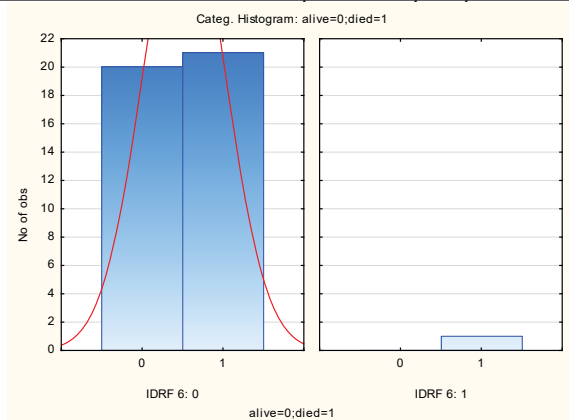
Фигура 23. Графично представяне на резултатите от проверката за разлика в разпределението на средните стойности на промеливите „жив“(0) и „починал“(1) по *t*-теста на Стюдънт по отношение на белег IDR3 (тумор, обхващащ подключични кръвоносни съдове и/или вертебрална и/или каротидна артерия). Съществува статистически значима разлика в разпределенията.



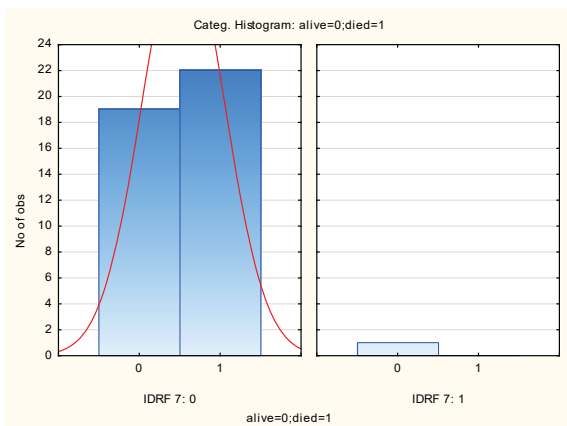
Фигура 24. Графично представяне на резултатите от проверката за разлика в разпределението на средните стойности на промеливите „жив“(0) и „починал“(1) по *t*-теста на Стюдънт по отношение на белег IDR4 (тумор в цервико-торакален преход, притискащ трахея). Съществува статистически значима разлика в разпределенията.



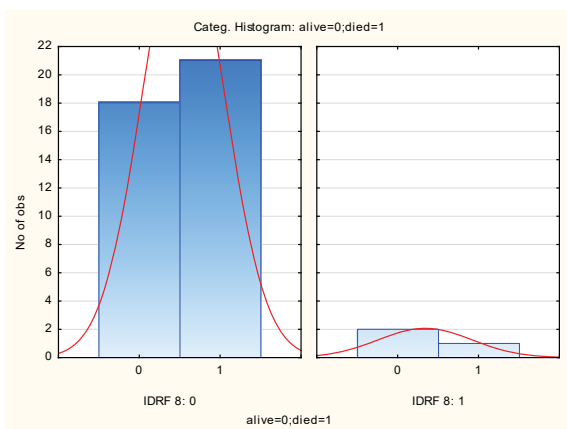
Фигура 25. Графично представяне на резултатите от проверката за разлика в разпределението на средните стойности на промеливите „жив“(0) и „починал“(1) по t-теста на Стюдънт по отношение на белег IDR5 (тумор в гръден кош, притискащ трахея и/или главни бронхи). Съществува статистически значима разлика в разпределенията.



Фигура 26. Графично представяне на резултатите от проверката за разлика в разпределението на средните стойности на промеливите „жив“(0) и „починал“(1) по t-теста на Стюдънт по отношение на белег IDR6 (тумор в долен медиастиnum, инфилтриращ костовъртебрална област между Th9 и Th12). Съществува статистически значима разлика в разпределенията.



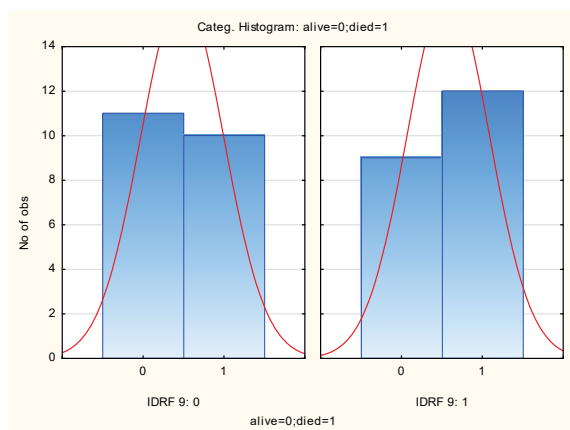
Фигура 27. Графично представяне на резултатите от проверката за разлика в разпределението на средните стойности на промеливите „жив“(0) и „починал“(1) по t-теста на Стюдънт по отношение на белег IDR7 (торако-абдоминален тумор, обхващащ аорта и/или куха вена). Съществува статистически значима разлика в разпределенията.



Фигура 28. Графично представяне на резултатите от проверката за разлика в разпределението на средните стойности на промеливите „жив“(0) и „починал“(1) по t-теста на Стюдънт по отношение на белег IDR8 (обхващане на трункус целиакус и/или горна мезентериална артерия). Съществува статистически значима разлика в разпределенията.

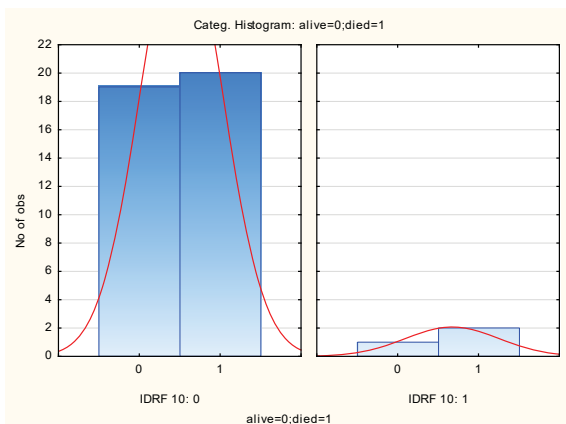
Avanzini et al. 2017 достигат до подобни резултати на тези, илюстрирани на фигура 28 – обхващането на клоновете на мезентериалната артерия е свързано с лош хирургичен изход. Възможно е да се направи предположението, че лошият хирургичен изход има значение за разпределението на стойностите на променливите „жив“ / „починал“.

Според t-тест за статистическа значимост на разликата в средните стойности на променливите при **IDRF 9** (ангажиране на бъбречния педикул) $p=0.829736 > 0,05$. Тоест, при наличие на белег **IDRF 9** липсва различно разпределение на смъртността спрямо пациентите без този белег.



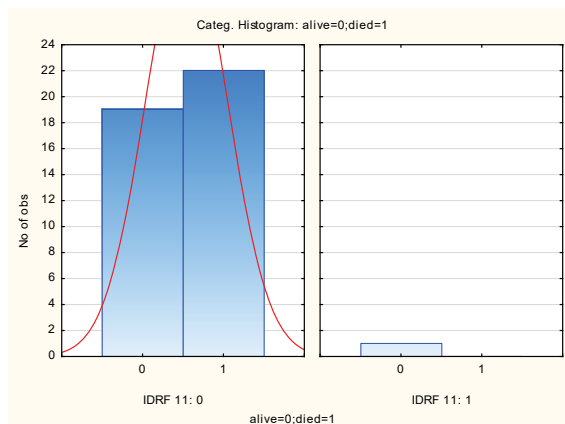
Фигура 29. Графично представяне на резултатите от проверката за разлика в разпределението на средните стойности на променливите „жив“(0) и „починал“(1) по t-теста на Стюдънт по отношение на белег IDRF 9 (тумор, ангажиращ един или два бъбречни педикула). Липсва статистически значима разлика в разпределенията.

Трябва да отбележим, че липсата на различимост между разпределението при IDRF 9 не отменя значението на предходно достигнатите резултати – при t-теста не се вземат предвид широко вариращите стойности на Event-Free Survival, а само бинарната променлива – „жив“ / „починал“.

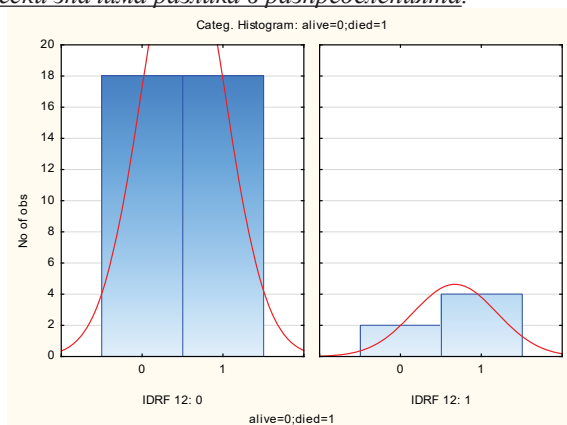


Фигура 30. *Графично представяне на резултатите от проверката за разлика в разпределението на средните стойности на променливите „жив“(0) и „починал“(1) по t-теста на Стюдънт по отношение на белег IDR10 (тумор, обхващащ аорта и/или куха вена). Съществува статистически значима разлика в разпределенията.*

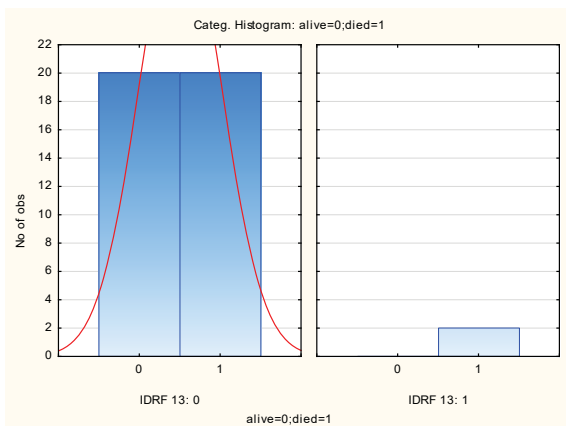
Данните на Avanzini et al. 2017 се явяват сходни и с находката, илюстрирана на фигура 30. Според автора абдоминални периваскуларни IDR10 по средина линия имат прогностичен характер за Event-Free Survival и Overall Survival. Това неминуемо би повлияло върху разпределението на средните стойности на променливите „жив“ / „починал“.



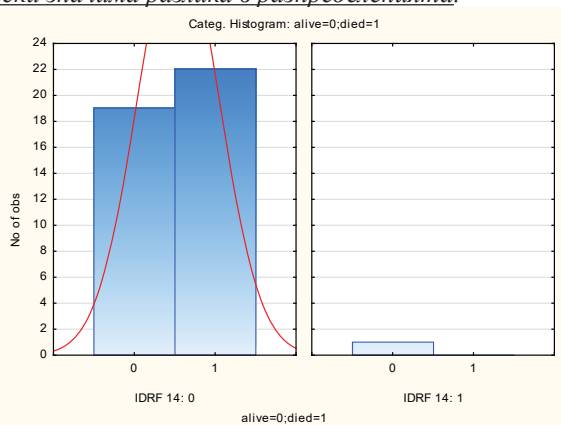
Фигура 31. Графично представяне на резултатите от проверката за разлика в разпределението на средните стойности на промеливите „жив“(0) и „починал“(1) по t-теста на Стюдънт по отношение на белег IDRf 11 (тумор в малкия таз, преминаващ *incisura ischiadica*). Съществува статистически значима разлика в разпределенията.



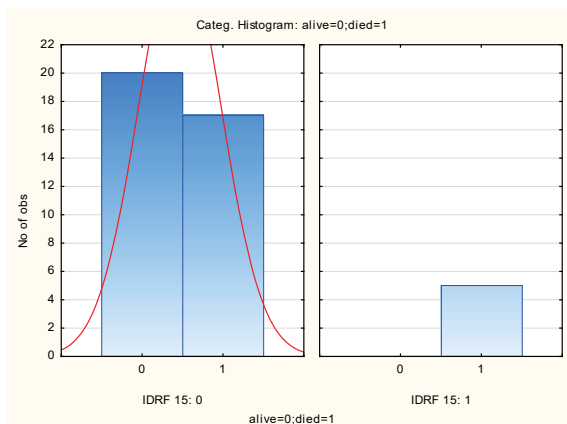
Фигура 32. Графично представяне на резултатите от проверката за разлика в разпределението на средните стойности на промеливите „жив“(0) и „починал“(1) по t-теста на Стюдънт по отношение на белег IDRf 12 (интраспинално разрастване на тумор – засегната повече от 1/3 от напречника на гръбначномозъчния канал). Съществува статистически значима разлика в разпределенията.



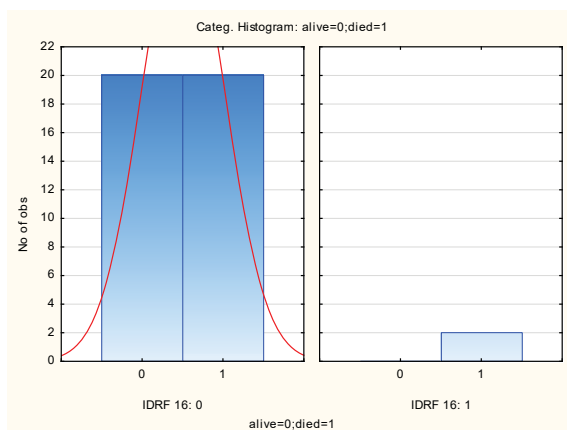
Фигура 33. Графично представяне на резултатите от проверката за разлика в разпределението на средните стойности на промеливите „жив“(0) и „починал“(1) по t-теста на Стюдънт по отношение на белег IDRf 13 (инфилтрация по съседство на перикард, диафрагма, бъбрек, черен дроб, дуодено-панкреатична област, мезентериум). Съществува статистически значима разлика в разпределенията.



Фигура 34. Графично представяне на резултатите от проверката за разлика в разпределението на средните стойности на промеливите „жив“(0) и „починал“(1) по t-теста на Стюдънт по отношение на белег 14 (мултифокален първичен тумор). Съществува статистически значима разлика в разпределенията.



Фигура 35. Графично представяне на резултатите от проверката за разлика в разпределението на средните стойности на промеливите „жив“(0) и „починал“(1) по t -теста на Стюдънт по отношение на белег 15 (плеврален излив). Съществува статистически значима разлика в разпределенията.



Фигура 36. Графично представяне на резултатите от проверката за разлика в разпределението на средните стойности на промеливите „жив“(0) и „починал“(1) по t -теста на Стюдънт по отношение на белег 16 (асцит). Съществува статистически значима разлика в разпределенията.

3. СРАВНЕНИЕ НА ПРЕЖИВЯЕМОСТТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С И БЕЗ ОБРАЗНО ДЕФИНИРАНИ РИСКОВИ ФАКТОРИ, КАКТО И ПРЕЖИВЯЕМОСТТА НА ПАЦИЕНТИ С ПОВЕЧЕ ОТ ЕДИН ОБРАЗНО ДЕФИНИРАН РИСКОВ ФАКТОР

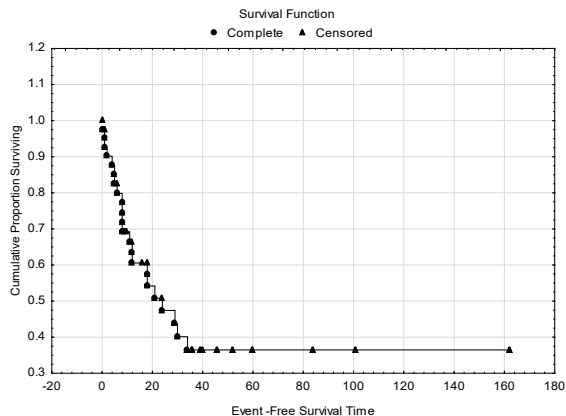
За целта е използван анализ на преживяемостта – създадени са модели с цензурирани стойности по метода на Каплан-Майер. Анализирани са кривите на преживяемостите **Event-Free Survival (EFS)** и **Overall Survival (OS)** при всичките 42 пациенти и при отделните групи:

- без образно дефинирани рискови фактори (без IDRF) – обозначена в таблиците и фигурите като Group 0;
- с единичен IDRF – обозначена като Group 1;
- с един или повече IDRF – обозначена като Group 123;
- с повече от един IDRF – обозначена като Group 23.

При анализ на **Event-Free Survival** за всичките 42 пациенти разглежданите дискретни независими променливи са две на брой и са кодирани, както следва:

- период на наблюдение до настъпване на събитие (EFS, в месеци);
- статус на пациента (жив – „0“ или починал – „1“) за периода на наблюдение.

Получената графика на функцията на преживяемост е представена на фигура 37. С точки са отбелязани нецензурираните случаи, а с триъгълници – цензурираните. По вертикалата е отразен кумулативния процент на оцелелите, а по хоризонталата – стойността на EFS в месеци.

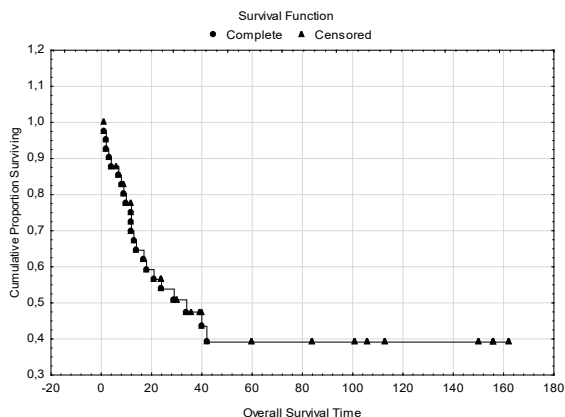


Фигура 37. Крива на преживяемост по Каплан-Майер по отношение на фактор EFS за цялата извадка.

За получената функция на преживяване можем да обобщим, че:

- 52,38% (22 пациенти) от случаите изследвани за поява на събитие не са цензурирани, а 47,62% от случаите са цензурирани.
- От 0,25-тия до 34-тия месец функцията на преживяемост намалява, затова имаме основание да смятаме тези месеци за критични за появата на събитие.
- Най-малката вероятност за Event-Free Survival е 0,36, тоест следва, че вероятността за преживяемост без събитие е твърде ниска.

Аналогичните резултати при **Overall Survival** за цялата извадка са:



Фигура 38. Крива на преживяемост по Каплан-Майер по отношение на фактор Overall Survival.

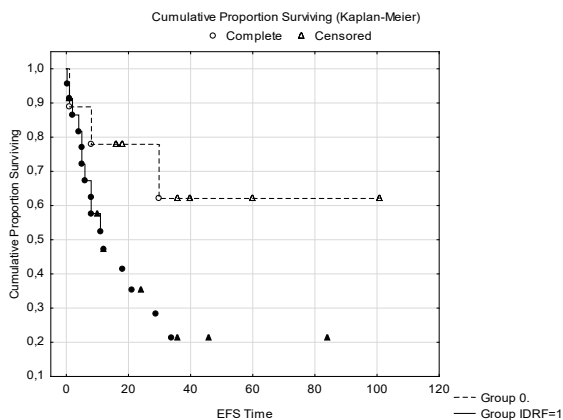
За получената функция на преживяване можем да обобщим, че:

- Подобно на резултата за EFS, 52,38% (22 пациенти) от случаите изследвани за поява на събитие не са цензурирани, а 47,62% от случаите са цензурирани.
- От 1-вия до 41-вия месец функцията на преживяемост намалява, затова имаме основание да смятаме тези месеци за критични за настъпване на смърт.
- Най-малката вероятност за OS е 0,39, тоест следва, че общата вероятност за преживяемост е ниска.
- 25% от пациентите са с време на преживяване под 12 месеца, а 50% от пациентите са с време под 30,22 месеца.

3.1. СРАВНЕНИЕ НА ФУНКЦИИТЕ НА ПРЕЖИВЯЕМОСТ

3.1.1. ПЪРВИ СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ

- I. Извършено е сравнение на функциите на преживяемост за EFS на групите: Group 0 (9 пациента без фактор), Group 1 (23 пациента с 1 фактор), илюстрирано в следващите графики:

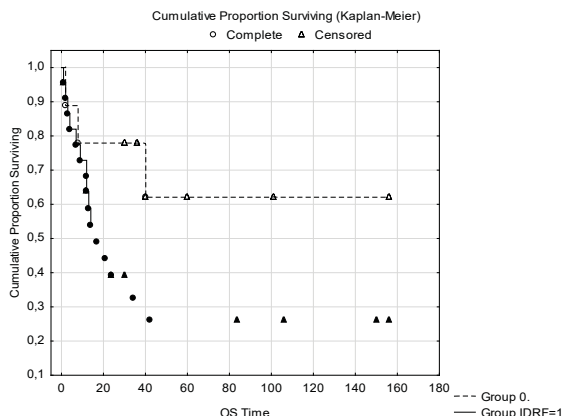


Фигура 39. Сравнителни криви на преживяемост по Каплан-Майер по отношение на фактор EFS за групи 0 и 1 (IDRF=1).

Според Cox's F-Test:

Има статистически значима разлика между функциите на Event-Free преживяемост на групи 0 и 1, защото $p=0,03927 < 0,05$. Тоест, пациентите без образно дефинирани рискови фактори имат различна Event-Free преживяемост от тези с единичен IDRF.

- II. Извършено е сравнение на функциите на Overall Survival на групите: Group 0 (9 пациента без фактор), Group 1 (23 пациента с 1 фактор).



Фигура 40. Сравнителни криви на преживяемост по Каплан-Майер по отношение на фактор OS за групи 0 и 1. Представени са графики на изменението на функцията на преживяемост за OS за двете групи през наблюдавания интервал от време в месеци.

Според Cox's F-Test:

Има статистически значима разлика между функциите на обща преживяемост (OS) на пациентите с IDRf и без IDRf, $p=0,04416 < 0,05$.

Резултатите от първия сравнителен анализ са подобни на докладваните от Simon et al. през 2008 година, според който съществува статистически значима връзка между липсата на IDRf и по-добри стойности на EFS.

3.1.2. ВТОРИ СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ

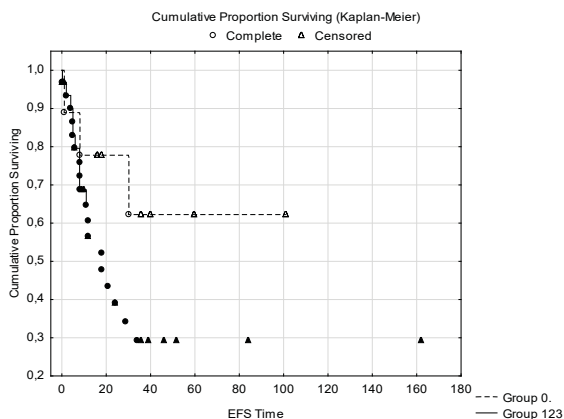
- I. Извършено е сравнение на кривите за преживяемост без настъпване на събитие (EFS) при пациенти без IDRf (Group 0) и при пациенти с поне един IDRf (Group 123).

При анализа на извадковите данни са получени следните дескриптивни статистически данни за двете групи:

Брой наблюдения: Group 0: 9; Group 123: 32

Брой нецензурирани: Group 0: 3 (33.33%); Group 123:18 (56.25%)

Брой цензурирани: Group 0: 6 (66.67%); Group 123: 14 (43.75%)



Фигура 41. Сравнителни криви на преживяемост по Каплан-Майер по отношение на фактор EFS за групи 0 и 123. Представени са графики на изменението на функцията на преживяемост за EFS съответно за Group 0 и Group 123 през наблюдавания интервал от време в месеци.

Сравнението за различимост на функциите на преживяемост е проведено с **Cox's F-Test**. От полученият резултат можем да считаме, че има статистически значима разлика между функциите на Event-Free преживяемост на групи 0 и 123, тъй като $p=0,09001$. Както бе коментирано в „МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ“ тази стойност, макар надвишаваща 5%, е в рамките на допустимото. Статистическата грешка в този случай е 9%, което се счита за задоволително потвърждение на хипотезата за статистическа различимост на EFS съответно за Group 0 и Group 123 през наблюдавания интервал от време в месеци.

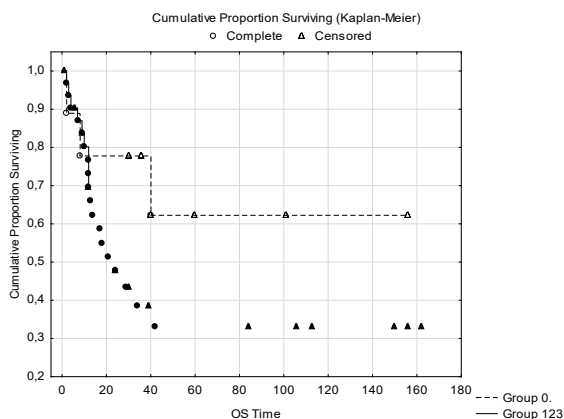
II. Извършено е сравнение на кривите за обща преживяемост (OS) при пациентите без образно дефинирани рискови фактори (Group 0) и при тези, с поне един фактор (Group 123).

При анализа на извадковите данни са получени следните дескриптивни статистически данни за двете групи:

Брой наблюдения: Group 0: 9; Group 123: 32

Брой нецензурирани: Group 0: 3 (33.33%); Group 123: 18 (56.25%)

Брой цензурирани: Group 0: 6 (66.67%); Group 123: 14 (43.75%)



Фигура 42. Сравнителни криви на преживяемост по Каплан-Майер по отношение на фактор OS за групи 0 и 123.

Според **Cox's F-Test**: При OS между група 0 и група 123 има различие, защото $p=0,09142$.

Резултатите от втория сравнителен анализ (различни Event-Free и Overall Survival при пациенти без и с поне един IDRF) са еднопосочни с тези от първия (различни Event-Free и Overall Survival при пациенти без и с единичен IDRF). Отново в подкрепа на нашите резултатите са данните, докладвани от Simon et al. през 2008.

3.1.3. ТРЕТИ СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ

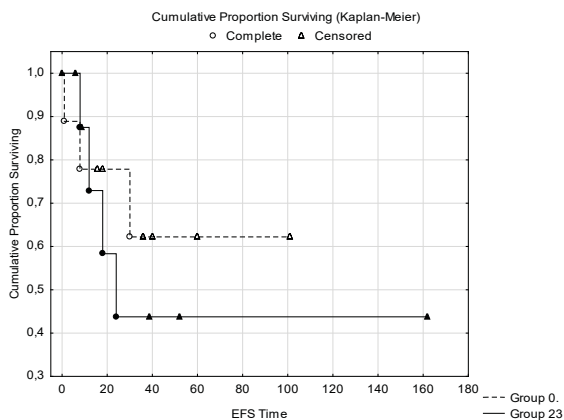
- I. Извършено е сравнение на кривите за преживяемост без настъпване на събитие (EFS) при пациенти без IDRf (Group 0) и при пациенти с поне два IDRf (Group 23).

При анализа на извадковите данни са получени следните дескриптивни статистически данни за двете групи:

Брой наблюдения: Group 0: 9; Group 23: 10

Брой нецензурирани: Group 0: 3 (33.33%); Group 23: 4 (40.00%)

Брой цензурирани: Group 0: 6 (66.67%); Group 23: 6 (60.00%)



Фигура 43. Сравнителни криви на преживяемост по Каплан-Майер по отношение на фактор EFS за групи 0 и 23. Демонстрирани са графики на изменението на функцията на преживяемост за EFS съответно за (Group 0) и (Group 23) през наблюдавания интервал от време в месеци.

Според Cox's F-Test: При EFS Group 0 и Group 23 няма различимост— $p=0,39124$.

Полученото p при теста е много по-голямо от нивото на значимост 0,05, тоест установява се, че няма статистически значима разлика между функ-

циите на Event-Free преживяемост на двете групи пациенти: без образно дефинирани фактори (Group 0) и групата с 2 и 3 фактора (Group 23).

Този резултат е нелогичен, но той се дължи на ограничения брой пациенти и в двете извадки.

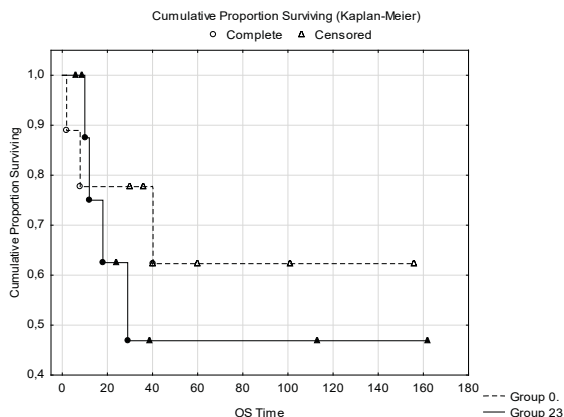
- II. Извършено е сравнение на кривите за обща преживяемост (OS) при пациенти без IDRF (Group 0) и при пациенти с поне два IDRF (Group 23).

При анализа на извадковите данни са получени следните дескриптивни статистически данни за двете групи:

Брой наблюдения: Group 0: 9; Group 23: 10

Брой нецензурирани: Group 0: 3 (33.33%); Group 23: 4 (40.00%)

Брой цензурирани: Group 0: 6 (66.67%); Group 23: 6 (60.00%)



Фигура 44. Сравнителни криви на преживяемост по Каплан-Майер по отношение на фактор OS за групи 0 и 23.

Cox's F-Test: $p=0,39846 > 0.05$ – отново няма различимост.

Полученото p при теста е по-голямо от нивото на значимост 0,05, тоест

може да се направи изводът, че няма статистически значима разлика между функциите на обща преживяемост (OS) на двете групи при пациенти, без образно дефинирани фактори (Group 0) и с повече от един фактор (Group 23). Резултатът е аналогичен на този, получен при предходния анализ за EFS за същите две групи.

3.1.4. ЧЕТВЪРТИ СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ

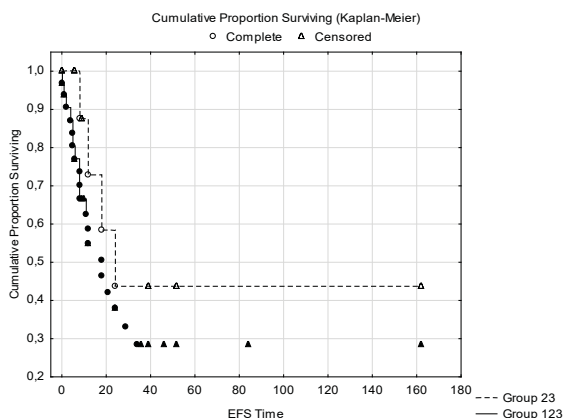
- I. Извършено е сравнение на кривите за преживяемост без настъпване на събитие (EFS) при пациенти с два или повече IDRF (Group 23) и при пациенти с поне един IDRF (Group 123).

При анализа на извадковите данни са получени следните дескриптивни статистически данни за двете групи:

Брой наблюдения: Group 23: 10; Group 123: 33

Брой нецензурирани: Group 23: 4 (40.00%); Group 123: 19 (57.58%)

Брой цензурирани: Group 23: 6 (60.00%); Group 123: 14 (42.42%)



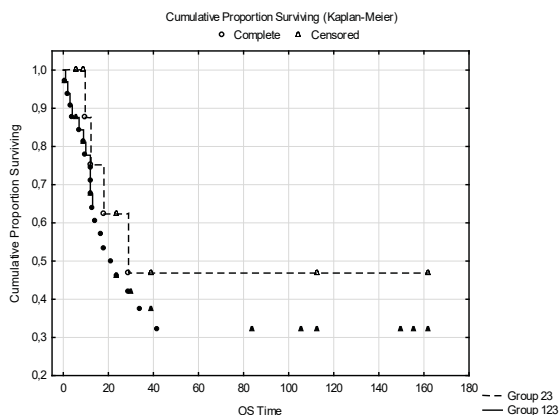
Фигура 45. Сравнителни криви на преживяемост по Каплан-Майер по отношение на фактор EFS за групи 23 и 123.

Cox's F-Test: $p=0,09615$ (приблизително 10% грешка от първи род за отхвърляне на хипотезата за наличие на различимост – незадоволително висока стойност), тоест заключението е, че няма различимост.

На фигура 45 за група 23 кривата намалява до 24 месец, но пациентите в групата са само 10, като смъртността е 40%. Същевременно група 123 е съставена от 33 пацинети тоест извадката е 3 пъти по-голяма. В група 123 кривата намалява до 34 месец, като смъртността е 57,58%, а тези пациенти, починали в група 123 след 24-ти месец са едва двама (в 29 и 34 месец) **и те очевидно идват от тези с единичен IDRF.**

Поради това е направен допълнителен сравнителен анализ между група 23 и група 1 тоест групата с **единичен IDRF.**

- II. Извършено е сравнение на кривите за обща преживяемост (OS) при пациенти с два или повече IDRF (Group 23) и при пациенти с поне един IDRF (Group 123).



Фигура 46. Сравнителни криви на преживяемост по Каплан-Майер по отношение на фактор OS за групи 23 и 123.

При анализа на извадковите данни са получени следните дескриптивни статистически данни за двете групи:

Брой наблюдения: Group 23: 10; Group 123: 33

Брой нецензурирани: Group 23: 4 (40.00%); Group 123: 19 (57.58%)

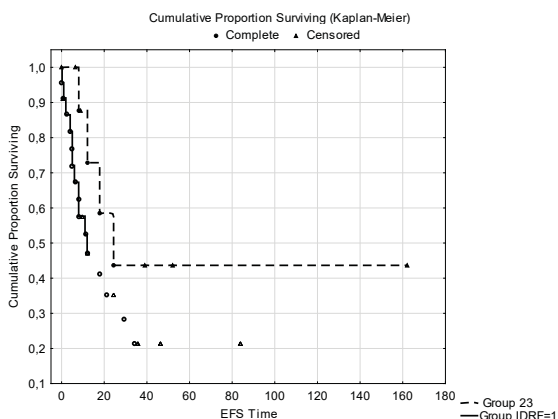
Брой цензурирани: Group 23: 6 (60.00%); Group 123: 14 (42.42%)

Полученото p при теста е $0,12410 > 0,05$ (12% грешка от първи род) и изводът е, че няма статистически значима разлика между функциите на преживяемост OS на двете групи пациенти: с поне един образно дефиниран фактор (Group 123) и с повече от един фактор (Group 23).

Резултатът е аналогичен на получения при анализа за EFS, поради това преминаваме към сравнителен анализ между група 23 и група 1 тоест групата с **единичен IDRF**.

3.1.5. ПЕТИ СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ

- I. Извършено е сравнение на функциите на преживяемост без настъпило събитие (EFS) на групите: Group 23 (10 пациента с 2 или 3 фактора), Group 1 (23 пациента с 1 фактор).



Фигура 47. Сравнителни криви на преживяемост по Каплан-Майер по отношение на фактор EFS за групи 23 и 1.

При анализа на извадковите данни са получени следните дескриптивни статистически данни за двете групи:

Брой наблюдения: Group 23: 10; Group 1: 23

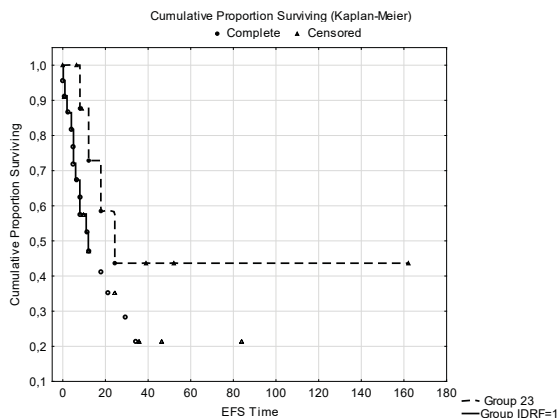
Брой нецензурирани: Group 23: 4 (40.00%); Group 1: 15 (65.22%)

Брой цензурирани: Group 23: 6 (60.00%); Group 1: 8 (34.78%)

Според **Cox's F-Test**:

Има статистически значима разлика между функциите на преживяемост на групи 1 и 23, защото $p=0,049113 < 0,05$. Тоест пациенти с един IDRF демонстрират различна Event-Free преживяемост от пациенти с повече от един IDRF.

II. Извършено е сравнение на функциите на обща преживяемост (OS) на групите: Group 23 (10 пациента с 2 или 3 фактора), Group 1 (23 пациента с 1 фактор).



Фигура 48. Сравнителни криви на преживяемост по Каплан-Майер по отношение на фактор OS за групи 23 и група 1.

Според Cox's F-Test:

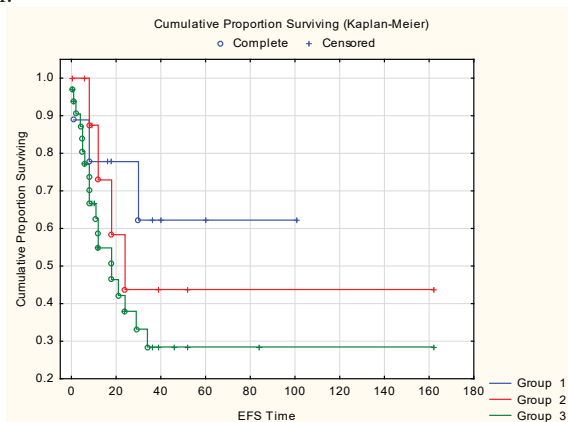
Можем да считаме, че има статистически значима разлика между функциите на преживяемост за OS, тъй като $p=0,06379$. Грешката е 6%, което се счита за задоволително потвърждение на хипотезата за статистическа различимост.

3.1.6. ШЕСТИ СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ

Извършено е сравнение на кривите на преживяемост за EFS и OS на трите групи пациенти: 9 броя без образно дефинирани фактори (Group 0), 10 пациента с 2 или 3 образно дефинирани фактори (Group 23) и 33 пациента с 1 или 2 или 3 образно дефинирани фактора (Group 123).

При сравнение за статистическа различимост между функциите на преживяемост на повече от две групи се използва **Log-Rank** тест, като отново изводът би бил, че има различимост при $p < 0,05$.

I. Сравнение на кривите на Event-Free Survival на трите групи пациенти:



Фигура 49. Сравнителни графики по Каплан-Майер на изменението на функцията на преживяемост за EFS съответно за групи 0, 23 и 123 през наблюдавания времеви интервал в месеци.

При анализа на извадковите данни са получени следните дескриптивни статистически данни:

Променлива: EFS за групи 0, 23 и 123

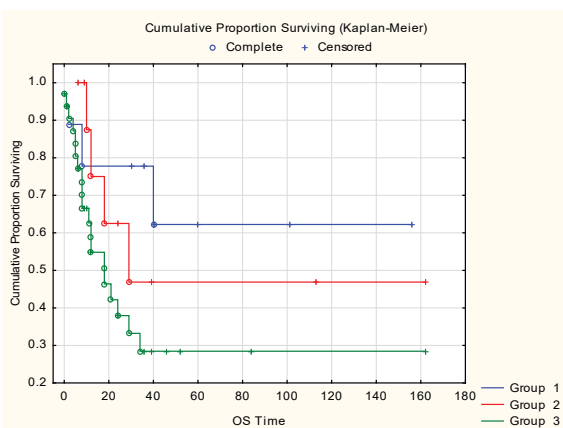
Променлива с цензуриращ индикатор: alive=0

Общ брой валидни наблюдения: 52

Нецензурирани: 26 (50.00%), цензурирани: 26 (50.00%)

Резултатът от Log-Rank тест е $p=0,21740$ – няма статистически значима разлика между функциите на преживяемост за EFS при съвместно сравняване на трите групи, тъй като p е по-голямо от 0,05.

- II. Сравнение на кривите на Overall Survival трите групи пациенти: 9 броя без образно дефинирани фактори (Group 0), 10 пациента с 2 или 3 образно дефинирани фактори (Group 23) и 33 пациента с 1 или 2 или 3 IDRF (Group 123).



Фигура 50. Сравнителни графики по Каплан-Майер на изменението на функцията на преживяемост за OS съответно за за групи 0, 23 и 123 през наблюдавания времеви интервал в месеци.

При анализа на извадковите данни са получени следните дескриптивни статистически данни:

Променлива: OS за групи 0, 23 и 123

Променлива с цензуриращ индикатор: alive=0; died=1

Общ брой валидни наблюдения: 52

нецензурирани: 26 (50.00%) цензурирани: 26 (50.00%)

Можем да считаме, че има статистически значима разлика между функциите на преживяемост за OS на трите групи (0, 23 и 123), тъй като резултатът от Log-Rank тест $p=0,08489$. Тази стойност е по-голяма от 0,05, но все още е в рамките на допустимото за този вид анализ (до 0,09). Вероятността за грешка е 8%, което дава задоволително потвърждение на хипотезата за статистическа различимост.

Изложените до тук резултати от задача 3 могат да се разглеждат като потвърждение на докладваната от Monclair et al. през 2015 година асоциация между налични в момента на поставяне на диагнозата IDRF и по-лоша преживяемост. Открива се известно сходство и с резултатите на Avanzini et al. 2017, според които пълна резекция или минимална остатъчна маса (тоест по-добра прогноза) са по-често постижими при пациенти, при които IDRF са се редуцирали по брой / са изчезнали напълно в резултат на предоперативна химиотерапия. Подобна е и докладваната от Günther et al. през 2011 година „особено значима“ негативна връзка между броя IDRF и възможността за пълна резекция – логично е да се предположи, че по-малък брой IDRF ще корелира с по-добра прогноза.

3.1.7. ДОПЪЛНИТЕЛЕН МНОГОМЕРЕН РЕГРЕСИОНЕН АНАЛИЗ НА COX

В края на изследването е разгледан многомерен (с пет предиктора) регресионен анализ на Cox, проведен върху всички данни, с цел откриване на прогностични за EFS и OS предиктори (фактори) измежду пол, стадий в INSS, стадий в INRGSS и орган на произход.

Само един фактор демонстрира значимост за Event-Free Survival – **INRGSS стадий** ($p=0,045<0,05$). Този вид анализ е по-надежден от дисперсионния, където стадий в INRGSS не се показва като значим.

За OS не се установяват сигнификантни фактори.

4. ПРИМЕРНИ ПРОТОКОЛИ

4.1. Примерен КТ протокол

Подготовка – адаптация на условията в залата за новородени / кърмачета – подходяща температура, имобилизация, анестезия, седация. Готовност за реакция при нежелани лекарствени реакции от анестезия / контрастна материя.

Положение на пациента – легнал по гръб, по възможност ръцете отведени извън зоната на интерес – към главата (при всички първични локализации освен цервикална).

Без перорален контраст – възпрепятства анестезията (същата може да се прилага не по-рано от 4 часа след перорален прием на течности). Не е необходима клизма.

Техника на сканиране – 1. Фронтална топограма – по нея се планира обема на сканиране – оптимизира се едновременно за максимална диагностична стойност и минимална доза. 2. Нативно сканиране на зоната на интерес – позволява допълнителна оптимизация на обема на сканиране за следващите фази. 3. Постконтрастно сканиране в артериална и портална венозна фази: използва се нейонен нискоосмоларен контраст с йодна концентрация 300-350 mg/l; количество контрастна материя – 1,5-2 ml/kg тегло; скорост на инфузия адаптирана според възрастта на пациента – обикновено 0,8-2 ml/sec (по възможност с инжектомат); времето на сканиране е специфично за всяко изследване – зависи от възможностите на наличния скенер (по възможност MDCT) и от размера на пациента – цели се възможно по-бързо изследване за по-ниско радиационно натоварване; закъснението при контрастусилените фази – 22-25 sec за шия / гръден кош, 35 и 60 sec за абдомен и малък таз (съответно артериална и портална венозна) – възмож-

но е да се оптимизират закъсненията с болус тракинг (мишена абдоминална аорта) или тест болус; дебелина на среза – 0,75-1,5 mm, pitch 1; напрежение на тръбата – 80-100 kV при новородени и кърмачета, 100-120 kV при по-големи деца (минимизиране на дозата). Задължителни мултипланарни реконструкции с дебелина на среза поне 1 mm – аксиални срези във всички фази, коронарни и сагитални в постконтрастните. Задължително серии, които са перпендикулярни и успоредни на хода на съдови структури, засегнати от тумора.

Източници: Shrimpton et al., 2003, Galanski et al., 2007, Valentin, 2007, Goske et al., 2008, Verdun et al., 2008, Harieaswar et al., 2009, Brisse et al., 2009.

4.2. Примерен МРТ протокол

Подготовка – адаптация на условията в залата за новородени / кърмачета – подходяща температура, имобилизация, максимална редукция на двигателни артефакти. Седацията е задължителна и всички пациенти трябва да са свързани към адаптирани устройства за мониторинг. Задължителна слухова протекция за пациента. Готовност за реакция при нежелани лекарствени реакции от анестезия / контрастна материя. Да се предвиди достатъчно време в графика на съответното звено за извършване на оптимален обем секвенции.

Положение на пациента – легнал по гръб.

Без перорален контраст – възпрепятства анестезията (същата може да се прилага не по-рано от 4 часа след перорален прием на течности). Не е необходима клизма.

Техника на сканиране – 1. Бързи T1 топограмни серии в поне две равнини за определяне на обемите за сканиране. Всеки протокол трябва да

компенсира максимално артефакти от движение, дихателни екскурзии, сърдечна дейност – при планирането на всяка секвенция да се нанесат необходимите сатураторни плочи. 2. Сканира се индивидуално съобразена комбинация от нативни T1 и T2 Fast Spin Echo / Turbo Spin Echo секвенции в различни равнини, като поне в една равнина T1 и T2 секвенциите да са с потисната мастна тъкан (fat saturation). Добива се поне една секвенция във всяка равнина. По възможност се извършва 3D T1 Gradient Echo секвенция. Размерът на пикселите на всяка секвенция варира между 0,5 и 1 mm, а дебелината на среза – 3-4 mm за двуизмерни изображения, 1-2 mm за триизмерни изображения (по възможност по-тънки срези). Сагиталните и коронарни изображения са задължителни при паравертебрални и спинални лезии за оценка на фораминална и интраспинална екстензия на тумора. Задължително секвенции, които са перпендикулярни и успоредни на хода на съдови структури, засегнати от тумора. 3. По възможност T1 постконтрастни секвенции с fat saturation в поне две равнини, съблюдавайки ангажирани структури и първичната маса. Количеството използван Гадолиний (Gd) не трябва да надхвърля 0,1 ml/kg. Венозният контраст да се избягва при деца с нарушена бъбречна функция поради риск от вторична нефрогенна системна фиброза.

Източници: AAPCD Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures, 1992, Laurence, 2000, Krauss et al., 2000, Le Dosseur et al., 2003, Mendichovszky et al., 2008.

5. ДИАГНОСТИЧЕН ЧЕКЛИСТ ЗА НБЛ

Име на пациента:	
ИЗ №	ID: Пол: М ☐ Ж ☐
Възраст: (с точност до месец)	
Първична маса, разположена в: шия ☐ гръден кош ☐ абдомен/таз ☐ първично повече от един компартмент (IDRF!) ☐	
Максимални размери на първичната маса, включително прилежащи ЛВ при трудно отграничаване маса/ЛВ [mm]: Предно-заден..... Латеро-латерален..... Кранио-каудален..... Обем (размер1[cm] x размер2[cm] x размер3[cm] x 0,52).....cm3 Максимални размери на ВТОРА първична маса, включително прилежащи ЛВ при трудно отграничаване маса/ЛВ [mm]: Предно-заден..... Латеро-латерален..... Кранио-каудален..... Обем (размер1[cm] x размер2[cm] x размер3[cm] x 0,52).....cm3	
При абдоминални маси: Странична маса, прекосяваща срединната линия ☐ Първично срединна маса ☐	
Вторични лезии В кожа/черен дроб/костен мозък ☐	
Втоорични лезии ИЗВЪН кожа/черен дроб/костен мозък ☐	

IDRF по компартменти:

Ипсилатерално разпространение на тумора в два телесни компартмента: Шия-гръден кош, гръден кош-абдомен, абдомен-малък таз	
Шия:	Тумор, обхващащ каротидна и/или вертебрална артерия и/или вътрешната югуларна вена
	Тумор, разпространяващ се към основа на череп
	Тумор, притискащ трахея
Цервико-торакален преход:	Тумор, обхващащ корени на брахиален плексус
	Тумор, обхващащ подключични кръвоносни съдове и/или вертебрална и/или каротидна артерия
	Тумор, притискащ трахея
Гръден кош:	Тумор, обхващащ аорта и/или големи клонове
	Тумор, притискащ трахея и/или главни бронхи
	Тумор в долен медиастинум, инфилтриращ косто-вертебрална област между Th9 и Th12
Торакo-абдоминален преход: Тумор, обхващащ аорта и/или куха вена*	

Абдомен/малък таз:	Тумор, инфилтриращ портална вена и/или хепато-дуоденален лигамент	
	Тумор, обхващащ клонове на горна мезентериална артерия при мезентериален корен	
	Тумор, обхващащ начало на трункус целиакус и/или горна мезентериална артерия	
	Тумор, ангажиращ един или два бъбречни педикюла	
	Тумор, обхващащ аорта и/или куха вена*	
	Тумор, обхващащ илиачни съдове	
	Тумор в малкия таз, преминаващ incisura ischiadica	
Интраспинално разрастване на тумор: Интраспинално разрастване на тумор (независимо от нивото), при условие, че повече от една трета от вертебралния канал в аксиалната равнина е засегнат, перимедуларните лептоменингеални пространства са заличени или интензитета на сигнала на миелона е абнормален		
Инфилтрация на съседни органи/структури: Перикард, диафрагма, бъбрек, черен дроб, дуодено-панкреатична област и мезентериум		

* Да не се посочват едновременно! Посочва се само веднъж, в компартмента, който най-точно описва разположението на IDRF.

Брой IDRF:..... INRGSS стадий:.....

Система за стадиране INRGSS
Стадий L1
o Локализиран тумор, ограничен в една телесна кухина, без IDRF
Стадий L2
o Локорегионален тумор с един или повече IDRF
Стадий M
o Далечни метастази (без метастази в локални групи лимфни възли)
o Без стадий MS
Стадий MS
Метастази при пациенти <18 месеца, ограничени в кожата, черния дроб и/или костния мозък

Допълнителни състояния:

Мултифокален първичен тумор	
Интраспинални тумори (с или без симптоми на гръбначномозъчна компресия)	
Плеврален излив (с или без малигнени клетки)	
Асцит (с или без малигнени клетки)	

Дата:.....

Лекар:.....

ЗАКЛЮЧИТЕЛНО ОБСЪЖДАНЕ

В рамките на задача 1 е идентифициран най-честият IDRF в извадката – ангажирането на бъбречния педикул. Този резултат е естествено последствие от разпределението на невробластома в телесните компартменти – НБЛ се развива най-често в абдомена (65-70%), произхождайки предимно от надбъбреците (до 35% от всички случаи в тялото изобщо) [Ries et al.; 1999, Papaioannou et al.; 2005, Gunderman, 2006; Brant et al., 2007; Йонков и съавт., 2015; Hacking et al., 2017]. Честото установяване на този рисков фактор се дължи и на “занижените” критерии при дефинирането му – необходим е само контакт на първичната маса с бъбречен съд [Papaioannou et al., 2005; Monclair et al., 2009; Hacking et al., 2017]. Това се налага от високия риск от бъбречен инфаркт / нефректомия при опити за отпрепарирание на маса от тези съдове [Brisse et al., 2011; Mccarville, 2011]. Fumino et al. 2015 докладват резултатите от ретроспективно проучване в два японски центъра с цел преценка именно на препоръката контакт с бъбречен съд да се счита за IDRF – допуска се възможност тази препоръка да надценява хирургичния риск, водейки до ненужна химиотерапия и удължен болничен престой. Втори японски колектив, Yoneda et al. 2016, доказва чрез анализ с множествени променливи, че образни рискови фактори, съобразени с препоръката, са сигнификантно асоциирани с хирургични усложнения.

Втори по честота IDRF в извадката е интраспиналното разпространение на невробластома. Анатомичната предилекция на НБЛ обяснява и тази находка - туморът произлиза от паравертебралната верига (която се явява най-честия орган на произход в гръдния кош) и лесно може да прораствне в ГМК през неврофорамените [Ries et al., 1999; Papaioannou et al., 2005; Gunderman, 2006; Brant et al., 2007; Hacking et al., 2017].

Трети по честота в извадката се явяват два фактора едновременно - об-

хващане на трункус целиакус / горна мезентериална вена и обхващане на абдоминална аорта / долна празна вена. За пореден път предилекционните зони на произход на НБЛ обуславят този резултат – близостта на надбъбреците / симпатиковата паравертебрална верига до магистралните съдове са основната причина за наблюдаваното разпределение [Papaioannou et al., 2005; Gunderman, 2006; Brant et al., 2007; Hacking et al., 2017]. През 2016 година Tanaka et al. предлагат субтотално обхващане и дори деформация на долната празна вена да се считат за частен случай на IDRF при пациенти, показани за миниинвазивна хирургия.

Останалите установени IDRF в извадката са представени с недостатъчна честота, за да могат да бъдат включени в семантичната рубрика „най-честия“.

Резултатите, получени от нас в отговор на задача 1, биха могли да се използват като основа за по-нататъчен анализ на честотата на отделните рискови фактори в по-голям мащаб с цел разработване на специфични стратегии за оптимизиране на скрининг и лечение.

През 2009 година International Neuroblastoma Risk Group докладват, че въздействието на индивидуалните образно дефинирани рискови фактори върху изхода от заболяването е неизвестно. В тази връзка с помощта на няколко статистически метода, в рамките на задача 2 бяха установени следните връзки между преживяемостта на пациента и дадени образно дефинирани рискови фактори:

С логистичен регресионен анализ се откри връзка между най-честия IDRF в извадката (ангажиране на бъбречния педикул) и преживяемостта – вероятността пациентът да преживее е по-висока, ако този рисков фактор липсва. Този резултат би могъл да се обясни с критичната за хомеостазата функция на бъбрека в дългосрочен план, както и с неговата богата васкуларизация от гледна точка на преки интраоперативни хеморагични усложнения.

Логистичен регресионен анализ се приложи и при допълнителния белег

плеврален излив. Беше установено, че в извадката съществува зависимост между изхода и наличието на плеврален излив – пациентът е по-вероятно да преживее при отсъствие на това допълнително състояние. Този резултат съвпада с находките на Cowie et al. 1997, Kammen et al. 2001, Monclair et al. 2009 – те свързват плевралното ангажиране при НБЛ с понижена преживяемост. Въпреки това, трябва да се подчертае, че плевралният излив не се счита за IDRF, нито за метастатична болест [Brisse et al., 2011].

В следваща стъпка се приложи дисперсионен анализ (ANOVA) за отношението на броя IDRF към преживяемостта на пациента, представена от Event-Free Survival (EFS). При взимане под внимание само на пациентите с наличен поне един IDRF, факторът брой IDRF показва значимост за изменението на стойностите на EFS със задоволителна точност ($p=0,08$). Simon et al. 2008 докладва подобна находка – липсата на IDRF е асоциирана с по-добри стойности на EFS. С най-лоша преживяемост са пациентите с най-много на брой (3) IDRF.

ANOVA анализ се приложи и поотделно за индивидуалните IDRF в търсене на значимост за Event-Free Survival. От този анализ статистически значима прогностична стойност показва единствено образно дефинирият рисков фактор ипсилатерално разпространение на тумора в два телесни компартмента ($p=0,065$).

Анализите в задача 2 бяха допълнени и с t-тест на Стюдънт, с който се потърси разлика в разпределението преживели / починали пациенти по отношение на наличие на отделните IDRF. От тези тестове следва, че съществува статистически значима разлика в разпределението при всички образно дефинирани рискови фактори, с изключение на ангажирането на бъбречния педикул, а именно:

- ипсилатерално разпространение на тумора в два телесни компартмента;
- тумор, обхващащ корени на брахиален плексус;

- тумор, обхващащ подключични кръвоносни съдове и/или вертебрална и/или каротидна артерия;
- тумор, притискащ трахея (цервико-торакален преход);
- тумор, притискащ трахея и/или главни бронхи (тораке);
- тумор в долен медиастинум, инфилтриращ костовертебрална област между Th9 и Th12;
- тумор, обхващащ аорта и/или куха вена;
- тумор, обхващащ начало на трункус целиакус и/или горна мезентериална артерия;
- тумор, обхващащ аорта и/или куха вена;
- тумор в малкия таз, преминаващ incisura ischiadica;
- интраспинално разрастване на тумор;
- инфилтрация на съседни органи/структури (перикард, диафрагма, бъбрек, черен дроб, дуодено-панкреатична област и мезентериум).

Статистически значима разлика в разпределението на променливите „оцелял“ / „починал“ се открива и при всички изследвани допълнителни състояния (мултифокален първичен тумор; плеврален излив; асцит).

Конкомитантни с този наш резултат са находките от проучването на Avanzini et al. 2017. Той докладва, че обхващането на клоновете на мезентериалната артерия е предиктивно за лош хирургичен изход. Освен това, авторът твърди, че абдоминални периваскуларни IDRF по срединна линия са прогностични не само за изхода от хирургично лечение, но и за Event-Free Survival и Overall Survival. Тези находки подкрепят нашия резултат за статистически значима разлика в разпределението на оцелели и починали пациенти със съответните IDRF, съответно за потенциално прогностично значение на същите. В противовес на това се явява по-старото проучване на Simon et al. 2008, според което IDRF не демонстрират стойност като независими предиктори на риска, цитирайки стадия по INSS като по-точен

идентификатор за по-лоша прогноза.

Задача 3 се фокусира върху извършването на сравнения между различни групи пациенти, обособени по дадени критерии от извадката. Чрез криви на Каплан-Майер и F-тест на Сох бяха сравнени преживяемостите при пациенти с и без IDRF, както и преживяемостите на пациенти с повече от един IDRF. Анализите бяха направени по отношение на стойностите на Event-Free Survival и Overall Survival. Установяват се следните статистически значими разлики в преживяемостта:

- между пациентите без IDRF и тези с единичен IDRF – в полза на пациентите без IDRF;
- между пациентите без IDRF и тези с един или повече IDRF – отново в полза на пациентите без IDRF;
- между пациентите с единичен IDRF и тези с повече от един IDRF – в полза на пациентите с повече от един IDRF (нелогичната разлика в резултата се дължи на двойно по-големия брой пациенти с единичен фактор, спрямо по-малкия брой пациенти с повече от един фактор).

В рамките на тази задача бяха извършени и сравнения между кривите на преживяемост на повече от две групи чрез Log-Rank тест по отношение на EFS и OS. Открита бе задоволително статистически значима разлика между пациентите без IDRF, тези с повече от един IDRF и тези с един или повече IDRF по отношение на OS ($p=0,08489$). Тоест при пациенти с различен брой образно дефинирани рискови фактори, налични в момента на поставяне на диагнозата, се наблюдават съответно различни стойности на EFS и OS.

Конкомитантно и на резултатите ни от сравненията между отделите групи в задача 3 отново се явява проучването на Simon et al. 2008, установяващо статистически значима връзка между липсата на IDRF и по-добри стойности на EFS.

Получените от нас резултати в задача 3 потвърждават общото заключение

ние на Monclair et al. 2015 – при локализиран невробластом откриването на IDRF в момента на поставяне на диагнозата е асоциирано с по-лоша преживяемост и по-висока честота на оперативни усложнения. По тази причина Monclair препоръчва интегрирането на ефекта от IDRF в терапевтичното планиране.

Сходно на резултатите от анализите на задача 3 отново се явява проучването на Avanzini et al. 2017 – авторът докладва, че пълна резекция или минимална резидуална маса (тоест по-добра прогноза) са били по-често постижими при деца, при които броят на наличните IDRF се е редуцирал / IDRF са изчезнали напълно в резултат на преоперативна химиотерапия. Подобни резултати съобщават Günther et al. 2011 – открита е „особено значима“ негативна връзка между броя IDRF и възможността за пълна екзереза. Може да се направи предположението, че по-малкият брой IDRF корелира с по-добра прогноза.

Pohl et al. 2016 също докладва за обратна корелация между степента на макроскопска екзереза и IDRF статуса. Авторът отново съобщава за връзка между броя IDRF и по-ниската вероятност за радикална резекция. Penazzi et al. 2017 утвърждават това. Тези находки подкрепят установените от нас в задача 3 зависимости между броя IDRF и преживяемостта на пациента.

Като част от задача 3 бе извършен и многомерен регресионен анализ на Cox, проведен върху всички данни, с цел откриване на прогностични за EFS и OS предиктори. Според този анализ единствено стадият по INGRSS демонстрира значимост за преживяемостта по EFS ($p=0,045$).

ИЗВОДИ

1. Установени са най-честите образно дефинирани рискови фактори (IDRF) в извадката – засягането на бъбречния педикул, интраспиналното ангажиране и обхващането на абдоминалните магистрални съдове и големите мезентериални клонове.
2. Най-честият образно дефиниран рисков фактор (ангажирането на бъбречния педикул) и допълнителният белег плеврален излив са асоциирани с по-лоша преживяемост.
3. Поотделно всички представени в извадката образно дефинирани рискови фактори и допълнителни състояния оказват влияние върху преживяемостта.
4. Съществуват разлики в преживяемостта на пациентите без образно дефинирани рискови фактори, с поне един фактор и с повече от един фактор.
5. Наличието на образно дефинирани рискови фактори влошава преживяемостта на пациента.
6. С най-неблагоприятна преживяемост са пациентите с най-голям брой образно дефинирани рискови фактори (максимум 3 броя в настоящата извадка).

ПРИНОСИ

1. За първи път в България се извършва изследване, базирано на образно-диагностичните характеристики на НБЛ.
2. За първи път се извършва разбор на образно дефинираните рискови фактори при невробластом по честота на поява – идентифицирани са най-честите фактори в изследваната извадка.
3. За първи път в България се извършва изследване, търсещо влияние на индивидуални образно дефинирани рискови фактори върху преживяемостта.
4. За първи път в България се извършва изследване, анализиращо влиянието на броя образно дефинирани рискови фактори върху преживяемостта.
5. Изработени са примерни протоколи за изобразяване при НБЛ с КТ и МРТ.
6. Изработен е примерен чеклист в помощ на образната диагностика.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА

1. **Valchev G.**, Balev B., Kaloyanova D., Popova R. D., Teneva T. G., Kalchev E., Chakarov S.; Varna/BG, ECR 2017 / C-1192: Neuroblastoma - Digital Imaging and Staging Systems - Comprehensive Case-Based Review, <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2017/C-1192>
2. Kaloyanova D., Balev B., **Valchev G.**, Teneva T. G., Kalchev E., Popova R. D.; Varna/BG, ECR 2017 / C-0663: NEUROblastoma vs NEPHROblastoma- differentiation of renal and non-renal retroperitoneal neoplasm in infants, <http://dx.doi.org/10.1594/ecr2017/C-0663>
3. **Вълчев Г.**, Балеv Б., Образно дефинирани рискови фактори при невробластом – насоки за оптимизиране на интерпретацията на образите, Рентгенология и радиология, 2017, книжка 2, том LVI, стр. 86-100

УЧАСТИЯ В МЕЖДУНАРОДНИ ФОРУМИ

1. **Valchev G.**, Balev B., Kaloyanova D., Popova R. D., Teneva T. G., Kalchev E., Chakarov S.; European Congress of Radiology 2017 / Vienna; C-1192: Neuroblastoma - Digital Imaging and Staging Systems - Comprehensive Case-Based Review
2. Kaloyanova D., Balev B., **Valchev G.**, Teneva T. G., Kalchev E., Popova R. D.; European Congress of Radiology 2017 / Vienna; C-0663: NEUROblastoma vs NEPHROblastoma- differentiation of renal and non-renal retroperitoneal neoplasm in infants

УЧАСТИЯ В ПРОЕКТИ

1. Съречно-съдов и метаболитен риск, свързан с висцералната мастна маса, при пациенти с тип 1 захарен диабет, под ръководството на Проф. д-р Виолета Михова Йотова, д.м.н.
2. Стохастични и симулационни модели в някои области на медицината, обществените науки и динамичните системи, под ръководството на Проф. д-р Красимира Стоянова Проданова

