

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО УШНИ, НОСНИ И ГЪРЛЕНИ БОЛЕСТИ

Д-Р ЮЛИАН ДИМИТРОВ РАНГАЧЕВ

**ЛИМФОМИТЕ В ОБЛАСТТА НА ГЛАВАТА
И ШИЯТА**

АВТОРЕФЕРАТ

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

Научна специалност:
03.01.35 оториноларингология

Научен ръководител: доц.д-р Иван Чалъков, д.м.

Рецензенти: проф.д-р Иван Ценев, дмн
проф.д-р Георги Георгиев, дмн

С О Ф И Я
2012

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО УНГ БОЛЕСТИ

Д-Р ЮЛИАН ДИМИТРОВ РАНГАЧЕВ

ЛИМФОМИТЕ В ОБЛАСТТА НА ГЛАВАТА И ШИЯТА

АВТОРЕФЕРАТ

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

Научна специалност:
03.01.35 оториноларингология

Научен ръководител: доц.д-р Иван Чалъков, д.м.

Рецензенти: проф.д-р Иван Ценев, д.м.н.
проф.д-р Георги Георгиев, д.м.н.

СОФИЯ
2012

Дисертационният труд се състои от 187 страници и е онагледен с 88 фигури, със 102 таблици и съдържа 2 приложения.

Библиографията включва 155 литературни източници, от които 29 на кирилица и 126 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и допуснат до публична защита на Катедрен съвет на Катедра по Ушни Носни и Гърлени болести при МУ-София.

Проучването е проведено в Клиника по УНГ Болести при УМБАЛ"Царица Йоанна-ИСУЛ"-ЕАД, София, със съдействието следните звена; Клиника по УНГ болести; Секция по Патологоанатомия, Клиника по Гастроентерология, СБАЛДОХЗ.

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 03 февруари 2012г. от 13.00 часа в Учебната зала на Катедрата /Клиниката по УНГ болести/, съгласно чл.76 и 77 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицинския университет-София и въз основа на Заповед № Р-1357/11.10.2011 г. на Ректора на МУ-София, пред научно жури в състав:

Председател:

доц. д-р Диана Петрова Попова, д.м.н.-вътрешен член

Членове на научното жури:

1. проф.д-р Иван Цанев, д.м.н. - външен член и рецензент,
2. проф.д-р Георги Георгиев, д.м.н. - външен член и рецензент
3. доц.д-р Иван Чалъков, д.м. - вътрешен член и научен ръководител
4. проф.д-р Илия Йовчев, д.м.н. - външен член

Материалите по защитата са на разположение в Катедра по УНГ болести на Медицинския факултет - София, и са публикувани на интернет страницата на МУ-София.

СЪДЪРЖАНИЕ

Съдържание.....	4
Използвани съкращения.....	5
I.УВОД.....	6
II.ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	8
III.МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	10
III.1.Материали.....	10
III.2.Методи.....	14
III.2.1.Диагностични.....	14
III.2.1.1.Анамнеза.....	14
III.2.1.2.Стандартен оториноларингологичен преглед.....	14
III.2.1.3.Инструментални.....	15
III.2.1.4.Образни/рентгенови методи.....	15
III.2.1.5.Биопсични (Хирургични).....	17
III.2.1.6.Морфологични. Хистологични (имунохистохимия).....	17
III.3. Лечебни.....	19
III.4. Статистически.....	20
IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	21
IV.1.Общи показатели.....	21
IV.2.Резултати и обсъждане по групи.....	40
IV.2.1. I-ва група-Генерализирани нодални лимфоми с ангажиране на ЛОР-органи.....	40
IV.2.2. II-ра група-Първично обхванали ЛОР-зоната лимфоми.....	56
IV.2.3. III-та група-Ходжкинови лимфоми.....	70
IV.2.4. Двумерни разпределения по групи лимфоми.....	85
V. ИЗВОДИ.....	102
VI.ПРИНОСИ.....	105
VII.СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	106

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

ADCC-антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност
AV- аденоидна вегетация
BALT- бронхиално-асоциирана лимфоидна тъкан
CALT- конюнктивално-асоциирана лимфоидна тъкан
CD- протеин на клъстърна диференциация
СК- цитокератин
LDH(ЛДХ)- лактат дехидрогеназа
NSE- неврон специфична енолаза
СЕА- канцероембрионален антиген
Gy- грей- единица мярка за погълната лъчева доза (1 Gy= 100 rad)
EBV- Epstein-Barr вируса
EMР-Екстрамедуларен(екстраосален) плазмоцитом
ЕТ- Евстахиева тръба
FR- ямка на Розенмюлер
GALT- чревно-асоциирана лимфоидна тъкан
HE- хематоксилин-еозин
HIV- ХИВ-вирус
HL- Лимфом на Ходжкин
HTLV-Human T-lymphotropic virus
IFN- интерферон
Ig- имуноглобулин
ИНС- имунохистохимия
IL- интерлевкин
LALT- ларингеално-асоциирана лимфоидна тъкан
MALT- мукозо-асоциирана лимфоидна тъкан
MHC- комплекс на тъканна съвместимост
NHL- Неходжкинов лимфом
NALT- назално-асоциирана лимфоидна тъкан
NPT- назофарингеална тонзила
PT- палатинална тонзила
R-S-Reed Sternberg cells-Клетки на Риид-Щернберг при Болестта на Ходжкин
Th-T-хелперен лимфоцит
TL-лингвална тонзила
TNF- тумор некротизиращ фактор
TT- тубарна тонзила
ТЖСК-тотален желязо свързващ капацитет
НХЛ-Неходжкинов лимфом
ХЛ-Лимфом на Ходжкин
МЛХ-микро ларинго хирургия
КС-клиничен стадий при стадиране на лимфомите
ООД- обща огнищна доза
ФЕС-функционална ендоназална хирургия
ТХС-топографско хистологичният стадий при стадиране на лимфомите

І.УВОД

Неоплазмите, произхождащи от лимфната тъкан, се наричат малигнени лимфоми. Терминът "малигнен лимфом", е използван за първи път от Billroth през 1871. Използването на този термин сега е излишно, тъй като се знае, че няма "доброкачествени лимфоми". Лимфомите могат да бъдат разглеждани като подклас от голяма група лимфопрлиферативни нарушения. Тази група включва доброкачествени реактивни лимфопрлиферативни заболявания, histiocytosis X (по-често наричана Langerhans-cell histiocytoses), неоплазми на плазматичните клетки-т.нар. плазмноклетъчни дискразии, а така също Болестта на Ходжкин и Неходжкиновите лимфоми. Те представляват важна група злокачествени заболявания, тъй-като поразяват и млади хора и даже в своята генерализирана форма, при правилно лечение са излечими. Лимфомите са най-честите неепителни малигнени заболявания в областта на главата и шията. Те най-често се представят като увеличени шийни лимфни възли. Лимфните възли на шията представляват около 50% от всички възли в човешкото тяло. Приема се, че около 50 % от нетиреогенните едеми на цервикалната част на тялото се дължат на изменения в лимфните възли, а от тях 40% са малигнени метастази. Останалата част са Ходжкинови и Неходжкинови лимфоми.

Екстранодалната локализация с ангажиране на лимфоидната тъкан в областта на главата и шията, също е честа, като над 10% от лимфомите възникнат в такива области като лимфния пръстен на Waldeyer (палатинални тонзили, назофаринкс, базата на езика и др.). В проучване направено от Hanna et al.(1997), обобщаващо 20 годишни резултати на диагностицирани пациенти с екстранодални лимфоми в областта на главата и шията, те установяват, че пръстена на Waldeyer е на най-често ангажираната от лимфомите екстранодална област, представена в 36% от случаите, следвана от синоназалната област (25%). 50% процента от пациентите с екстранодални лимфоми имат паралелно и увеличен шиен лимфен възел, като от тях само 20% са имали т. нар. В-симптоми. Останалите екстранодални области на главата и шията, ангажирани от лимфомите са ларинкса, устната кухина, слюнчените жлези (най-често в околоушната), щитовидна жлеза, и орбитите.

Мястото и степента на разпространеност на лимфомите в областта на главата и шията повлияват стадирането на заболяването, влияе на избора на терапията, но така също предопределя и отговора към терапията. Лимфомите обикновено са разделени на две основни подгрупи: болест на Ходжкин-Ходжкинов лимфом и Неходжкинови лимфоми. Болестта на Ходжкин се смята, че произхожда от В-клетките, а Неходжкиновите лимфоми произхождат от В-клетки и Т-клетки.

Оториноларинголозите в своята практика често са сблъскват с диагнозата лимфом. Една четвърт от всички екстранодални лимфоми се появяват в областта на главата и шията, а 8% от резултатите на супраклавикуларната аспирационна тънкоиглена биопсия доказват диагнозата лимфом. Сред бялото население, лимфома е по-честата причина за цервикална лимфаденопатия, отколкото метастатично заболяване. Лимфома е второто най-често първично онкологично заболяване, проявяващи се в областта на главата и шията, след плоскоклетъчния карцином и най-важното е, че честотата на агресивния неходжкинов лимфом се увеличава стабилно през последните десетилетия(Kieron M. Dunleavy, 2007).

Ежегодно в България се откриват над 30 000 нови случая (31 651 са били те през 2004 г.) на онкологични заболявания. Новите пациенти с лимфоми заболявания са малко повече от 1000 (1029 за 2004 г.). В момента в България с диагноза лимфом пациентите са около 5 500. Лимфомът е болест, типична за развитите икономики.

По своята същност Неходжкиновите лимфоми са група злокачествени тумори на лимфната система с напълно различна по степен злокачественост, но със сравнително

обща клинична картина. Съществуват няколко класификации на Ходжкиновите и Неходжкиновите лимфоми и. Промените които се правят са свързани с бързото развитие на познанията за нормалната лимфна тъкан, лимфоцитните популации и развитието на имунокомпетентните клетки до активни ефекторни клетки и молекули.

Повечето от Неходжкиновите лимфоми са с В-лимфоцитен произход, около 4/5, а останалата 1/5 са с Т-лимфоцитен произход, но със значително по-агресивно протичане. Болните с Неходжкинови лимфоми са средно с 15-20 години по-стари от тези с лимфома на Hodgkin. Последните години се наблюдава зачестяване на Неходжкиновите лимфоми при млади пациенти със синдрома на придобита имунна недостатъчност (СПИН).

Увеличените лимфни възли са най-честата причина, която води пациента при лекаря. Преобладават шийните лимфни възли, следвани от медиастеналните, хилусните, ингвиналните и аксиларните. Лимфните възли могат да се увеличат повсеместно още от началото на заболяването, т.е, че процесът е първично генерализиран. Това показва по-агресивно начало на заболяването, но по-често е показател за по-късното му диагностициране. Неходжкиновите лимфоми се проявяват първично по-често извън лимфните възли, екстранодално, например ЛОР-органите /епифаринкс, мезофаринкс, хипофаринкс, език, ларинкс, нос и околоносни кухини, слюнчени жлези/, орбити, щитовидна жлеза, стомах и др. Това развитие се отбелязва по-често в сравнение с Ходжкиновият лимфом. Неходжкиновите лимфоми при СПИН имат предпочитана първична локализация извън лимфните възли .

II. Цел и задачи

В областта на шията има голям брой лимфни възли, между 90-130 от всяка страна. Заедно с ЛОР-organите, като елемент от Валдайеровият лимфен пръстен, те са една от основните зони ангажирани от голяма част от лимфопролиферативните заболявания. През последните години честотата на тези заболявания значително нарасна. Имайки предвид сравнително честата локализация на лимфомите в областта на главата и шията и поради факта, че у нас липсват системни проучвания в тази насока ние си поставихме следната цел:

Цел на проучването:

С помощта на конвенционални и съвременни методи за диагностика в областта на оториноларингологията, да се изработят съвременни специфични оториноларингологични и интердисциплинарни критерии за ранна диагностика, стадиране и адекватно лечение на лимфомите в областта на ЛОР-organите и шията.

Във връзка с така поставената цел възникнаха следните задачи:

Задачи:

1. Да проучим честотата и възрастовата характеристика на Ту на лимфоидната тъкан установени в областта на главата и шията (ЛОР-organите).
2. Да установим най-честите Ту на лимфоидната тъкан в областта на главата и шията, техните най-характерни клинични прояви и ранната симптоматика с оглед поставяне на своевременна диагноза.
3. Да установим диагностичната стойност на конвенционалните методи за изследване в областта на оториноларингологията при диагностиката на Ту на лимфоидната тъкан в областта на главата и шията.
4. Да проучим причината за късната диагноза на Ту заболявания на лимфоидната тъкан в областта на главата и шията и изградим концепция за подобрието и.

5. Да установим и въведем клиничен и параклиничен минимум, които да дадат насоки за ранно диагностициране на Т_u заболявания на лимфоидната тъкан в областта на главата и шията, без помощта на специализирани изследвания.
6. С помощта на достъпни имунохистохимични изследвания, да въведем критерии за диференциална диагноза на Т_u заболявания на лимфоидната тъкан в областта на главата и шията от други малигнени заболявания или вторично засягане на лимфни възли на шията.
7. Да въведем критерии за контрол на пациентите с Т_u заболявания на лимфоидната тъкан в областта на главата и шията, след провеждане на лечение и ранно установяване на тласък на заболяването (рецидив или резидуална болест).

III. Материали и методи

III.1. Материали

Период на проучването-14 години (01.01.1996год.-31.12.2009год.)

Проучването се проведе в УМБАЛ"Царица Йоанна-ИСУЛ"-ЕАД, София, като взеха участие следните звена; Клиника по УНГ болести; Секция по Патологоанатомия, Клиника по Гастроентерология; СБАЛДОХЗ.

Проследени са диагностицираните Хочкинови лимфоми, Неходжкиновите лимфоми и екстремедуларни(солитарни) плазмоцитомии на главата и шията с ангажиране на ORL-органите и лимфните възли на шията в Клиника по УНГ болести, при УМБАЛ"Царица Йоанна-ИСУЛ"-ЕАД в периода **01.01.1996год.-31.12.2009год.** Поради това, че за обхванатия от нашето проучване период-14 години, класифицирането на лимфопролиферативните заболявания се е извършвало последователно на базата на 4 основни класификации, **Килска класификация от 1970, Working Formulation-1982, REAL (Revised European American Lymphoma Classification) класификация-1994 и WHO Classification**, публикувана през **2001**, навлязла в България около **2005** година и актуализирана през **2008**, групирането на лимфомите беше направена на базата на междинна класификация, основаваща се на **Working Formulation-Международна работна класификация-1982 година и REAL (Revised European American Lymphoma Classification) класификация-1994**, като в случая са добавени обособени форми на екстранодални НХЛ, каквито са ангиоцентричните-Т/НК НХЛ, MALT-лимфомите и Екстремедуларните(солитарни) плазмоцитомии.

Лимфомите бяха групирани в три групи. Неходжкиновите лимфоми бяха категоризирани в две големи групи а в третата група-Ходжкиновите лимфоми:

- **I-ва група-Генерализирани нодални лимфоми** с ангажиране и на ЛОР-органите, в която бяха включени: НХЛ с висока степен на малигненост и НХЛ с ниска степен на малигненост.
- **II-ра група-Първично обхванали ORL-органите НХЛ**, в която бяха включени ангиоцентричните-Т/НК НХЛ, MALT-лимфомите и Екстремедуларните (солитарни) плазмоцитомии.
- **III- група-Ходжкиновите лимфоми.**

За този период в Катедрата по УНГ болести при МУ-София бяха диагностицирани **293** пациента с лимфопролиферативни заболявания. От тях **255** пациента са НХЛ и **38** са с Ходжкинов лимфом. От установените **200** пациенти с Генерализирани и нодални НХЛ, **131** са НХЛ с висока степен на малигненост; **69** са НХЛ с ниска степен на малигненост; Установените НХЛ, първично обхванали ORL органите/екстранодални/ са **55**, от които **20** са ангиоцентрични Т/НК-клетъчни НХЛ, **22** са MALT-лимфоми и **13** са екстремедуларни/солитарни/ плазмоцитомии.

Съотношението между мъжете и жените в нашия материал е; **166-мъже** и **127-жени**. При НХЛ **144** мъже към **111** жени. Пациентите от I-ва група НХЛ са **200** от които **119-мъже** и **81-жени**. Пациентите от II-ра група НХЛ са **55** от които **25-мъже** и **30-жени**. Възрастовата граница, за целият клиничен материал се движи между **2г.2м.-94** години, като диференциацията във възрастта е най-голяма в групата на НХЛ с висока степен на малигненост където е установен най младият и най-старият пациент. Средната възраст в тази група е **59,38г.** При първично обхваналите ЛОР-зоната НХЛ възрастовия диапазон е от **7** до **84** години а средната възраст е **53,33** години. При пациентите с Ходжкинов лимфом възрастовия диапазон е от **6** до **77** години, като средната възраст е **37,13** години. Съотношението мъже: жени е **22-мъже** и **16-жени**.

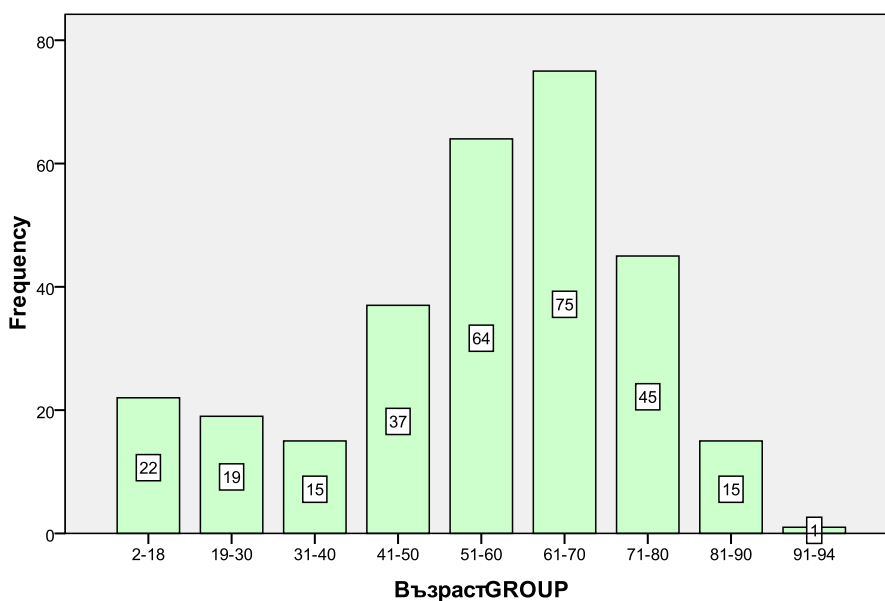
Разпределението на пациентите по възраст в нашият клиничен материал е от 2 до 94 години. Средната възраст на всички пациенти е 55 години.

Разпределение по възрастови групи

Табл. 1 Възраст GROUP

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2-18	22	7,5	7,5	7,5
	19-30	19	6,5	6,5	14,0
	31-40	15	5,1	5,1	19,1
	41-50	37	12,6	12,6	31,7
	51-60	64	21,8	21,8	53,6
	61-70	75	25,6	25,6	79,2
	71-80	45	15,4	15,4	94,5
	81-90	15	5,1	5,1	99,7
	91-94	1	,3	,3	100,0
	Total	293	100,0	100,0	

ВъзрастGROUP

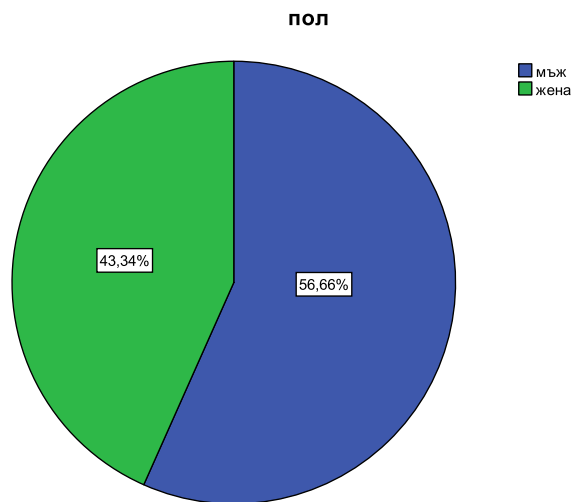


Фиг.1

Разпределение на пациентите по пол.

Табл. 2 Разпределение по пол

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	мъж	166	56,7	56,7	56,7
	жена	127	43,3	43,3	100,0
	Total	293	100,0	100,0	



фиг.2

Пациентите от първата група с **Генерализирани нодални лимфоми** с обхващане на ORL-органите са **200**. Характерното за тях е че те се проявяват клинично не само с увеличени шийни и/или друга група лимфни възли, но и с ангажиране на някой от ORL-органите. При тези случаи при които щипковата биопсия не е успяла да ни доведе до точна диагноза, същата е поставяна на базата на изследван лимфен възел. От **200** пациенти с **НХЛ с висока и ниска степен на малигненост** при **51** диагнозата е била поставена чрез изследване на лимфен възел взет с помощта на лимфоаденектомия, при **102** диагнозата е поставена с помощта на щипкова биопсия, при **23** е взета с помощта на екстирпация /монотонзилектомия, екстирпация на слюнчена жлеза и др./ и при **22** диагнозата е установена с помощта на резекционни техники /медифациална резекция и др./.

Пациентите от втората голяма група **Първично обхванали ORL-органите НХЛ и екстрамедуларни/солитарни/ плазмоцитомии** са **55**. От тях при **46** пациенти диагнозата е поставена с помощта на щипкова биопсия, при **1** с помощта на лимфоаденектомия, при **8** с помощта на резекционни методи.

Пациентите с **Ходжкинов лимфом** са **38** от тях мъжете са **22** а жените **16**. При тях диагнозата е била поставена при **33** пациента с помощта на лимфоаденектомия или шийна дисекция, при **2** с помощта на щипкова биопсия, при **2** с помощта на екстирпация и при **1** с помощта на резекция. От отделните хистологични варианти на

болестта на Ходжкин, тези с Лимфоцитно преобладаване-са **2** пациенти, с Нодуларна склероза-**15**, Смесен целуларитет-**20** и Лимфоцитно изчерпване-**1**.

От **293** пациенти с лимфоми при **145(49,49%)** е направена имунохистохимия, на базата на което са определени като принадлежащи В-клетъчната или Т-клетъчни субпопулация. От тях В-клетъчните са **72/тук са включени и 22 MALT лимфома**/, Т-клетъчните са **21**, Т/НК клетъчните са **20** и ЕМР-**13**. По високият относителен дял на Т-клетъчните и Т/НК клетъчните ангиоцентрични НХЛ, спрямо тези в общата популация(10-15%) отдаваме на това, че те се срещат повече в областта на носа и околоносните кухини и вероятността да бъдат установени в УНГ клиника е по-голяма.

От нашия клиничен материал има няколко случая на установено второ малигнено заболяване: При 2 пациенти, лекувани по повод на болестта на Ходжкин и които са провели ПХТ и ТГТ, при които се установява генерализиран НХЛ с висока степен на малигненост ангажиращ лимфни възли; при 1 пациентка се установи НХЛ с висока степен на малигненост в областта на околоносни кухини, след проведена преди години ТГТ и ХТ по повод на карцином на трахея и десен главен бронх, при 1 пациент се установи В-клетъчен НХЛ с висока степен на малигненост ангажиращ небна тонзила след ларингектомия и провеждане на ТГТ по повод на Т₄ ларингеален карцином. При една пациентка е установен Т-клетъчен периферен кожен лимфом-Mucosis fungoides, която е провела ПХТ и 5 години по късно прави втори агресивен лимфом.

Един от пациентите с Т-клетъчен НХЛ с висока степен на малигненост е установен HIV.

От случаите с първична диагноза и съмнение за наличие на малигнено лимфопрлиферативно заболяване на базата само на цитологично и ПХИ, след извършване на ИХХ отпаднаха 21 пациента при което след допълнителните изследвания се установи; 1-Morbus Wegener; 2-Melanoma malignum ahromaticum ; 3-Малигнен фиброзиращ хистиоцитом; 3-реактивна имунобластна трансформация; 3-Ангиофоликуларна хиперплазия-тип Castleman; 7-доброкачествени лимфни хиперплазии; 2-Лимфаденит на Ruytinger-токсоплазмоза.

В нашият клиничен материал всички пациенти бяха стадириани по Стандартна програма при което им беше направено хемограма, биохимични изследвания, цитологично изследване, хистобиопсия, трепанобиопсия /в клиниката по ГЕ-цитологична лаборатория, при УМБАЛ "Царица Йоанна" до 2001 след това в Клиника по Хематология/, имунохистохимия на 149 от тях (49,49%), патобиохимично изследване, КАТ на засегнатият орган, шия, медиастенум, парааортални лимфни възли, ехография на коремни органи, Rõ-графия на сърце и бял дроб и бяха обсъдени на **Онкологичен комитет** след което бяха насочени за лечение към Лимфомен комитет.

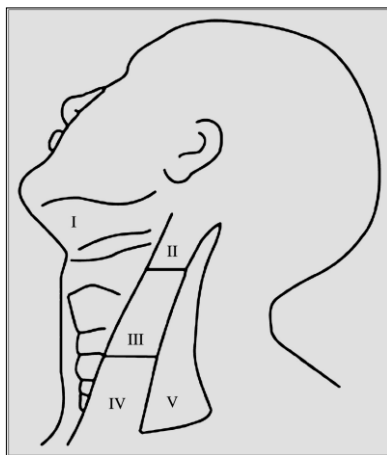
Всички пациенти диагностицирани и стадириани в клиниката са представени и обсъдени на **Клинико-радиологична конференция за Ту в областта на главата и шията** при УМБАЛ "Царица Йоанна-ИСУЛ" след което с **Онкологично решение** са насочени за доуточняване и специализирано лечение към Лимфомен комитет. Някои от пациентите от групата на **Първично обхванали ORL-органите НХЛ особено MALT и Екстрамедуларните(солитарни) плазмоцитом**и за които е взето решение, че не подлежат на системна терапия, а само на локализирано лечение-ТГТ, са облъчени в Радиологична клиника на болницата, а други с НХЛ с ниска степен на малигненост(индолентни) за които не е наложително започването на системна терапия са контролирани редовно на **Клинико-радиологична конференция за Ту в областта на главата и шията** за наличието на резидуална болест или появата на рецидив.

III.2 МЕТОДИ

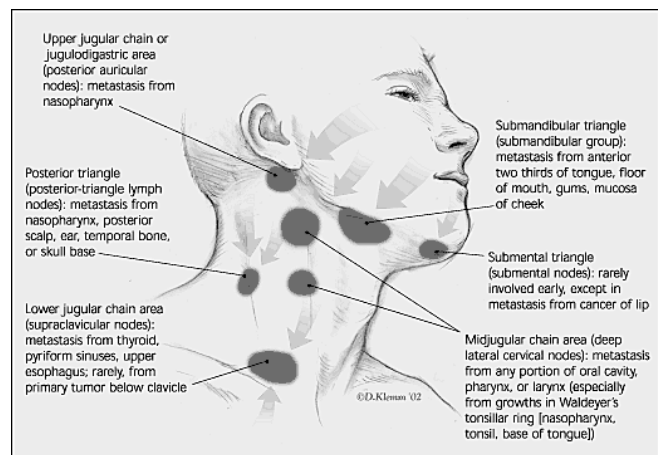
III.2.1 Диагностични методи

За диагностиката използвахме стандартни методи за изследване

1. **Анамнеза**-щателно снемане на анамнеза с насочено откриване на дискретна симптоматика
2. **Пълен(стандартен) оториноларингологичен преглед**
 - **Предна риноскопия**-предната риноскопия ни дава информация за проходимостта на носните ходове и за наличие на Ту формация в тях или на такава навлизаща от назофаринкса
 - **Задна риноскопия(епифарингоскопия)**-метод, даващ ни пълна информация за състоянието на назофаринкса и за наличието или отсъствието на Ту процес в назофаринкса.
 - **Мезофарингоскопия**
 - **Хипофарингоскопия**
 - **Индиректна ларингоскопия**
 - **Отоскопия**
 - **Палпация**-При палпацията се изследва шията двустранно и се обръща особено внимание на големината, броя, плътността и консистенцията на лимфните възли, слюнчени жлези, щитовидна жлеза. Лимфните възли се изследват последователно по зони и се описват точно, което има особено значение при диагнозата на първичния процес, диференциалната диагноза между първични заболявания на лимфоидната тъкан и наличието на вторични метастатични лимфни възли от епителни малигнени заболявания в областта на главата, шията, белия дроб и др. Системно трябва да се опипват всички достъпни лимфни възли по следните признаци:
 1. **Локализацията.**
 2. **Брой на уголемените лимфни възли.**
 3. **Големина.** По размер лимфните възли могат да бъдат най-различни. Когато са над 10 cm, се говори за туморна ("bulky") форма.
 4. **Болезненост.**
 5. **Подвижност и отношение на възлите помежду им и към околните тъкани.** Малигнените процеси водят до срастване на възлите помежду им и с околните тъкани.
 6. **Консистенция.** Туморните лимфни възли са предимно плътно-еластични, дори плътни до твърди.



фиг.3



фиг.4

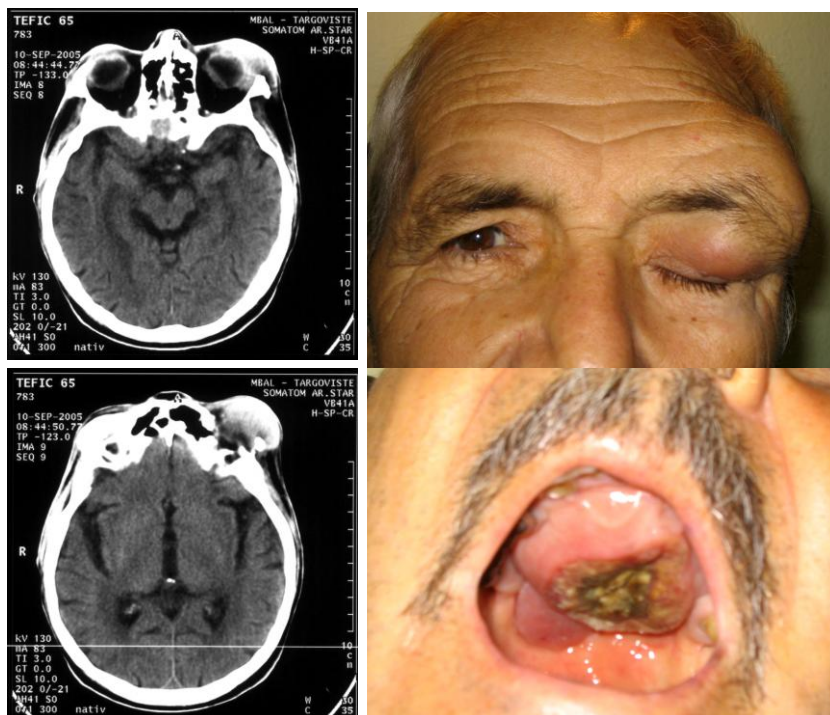
© 2002 DAVID KLEMM

3. Инструментални методи

- Ендоскопско изследване
- Микрларингохирургия
- Аудиометрия и тимпанометрия (импедансметрия) се извършва в специализиран Сектор по аудиология към Катедра УНГ болести при МУ-София

4. Образна/Рентгенова диагностика-Прилагат се:

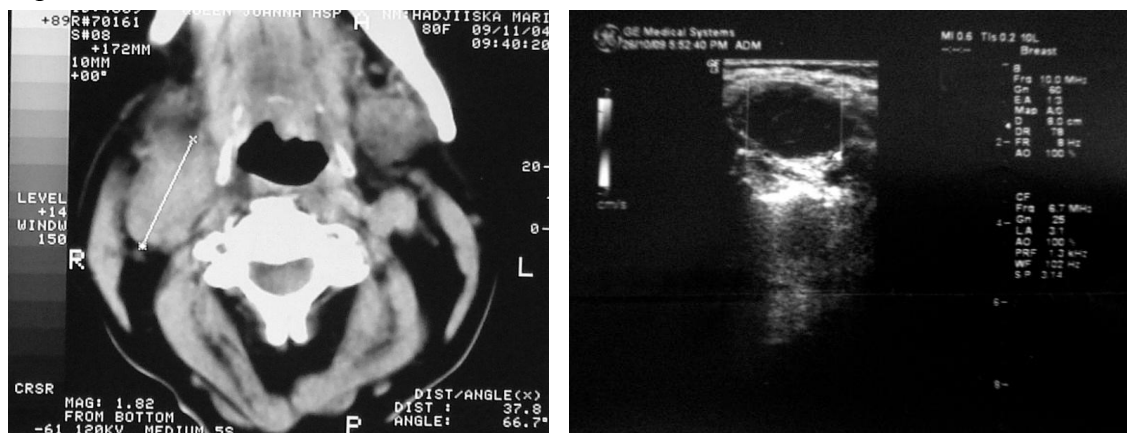
- Стандартна рентгенография на сърце и бял дроб.
- Профилна графия на назофаринкс при локализация на процеса в тази област.
- Рентгенография на хипофаринкс/хранопровод с контраст.
- Ангиография
- КАТ-дава най-пълна информация за локализацията и разпространението на лимфома и е от най-съществено значение от рентгеновите методи в диагностиката и стадирането на лимфомите. При пациенти с НХЛ най-често се налага КАТ на шия, гръден кош, корем и малък таз за проследяване на болестта.



фиг. 4 66 годишен пациент с В-кл. Бъркитоподобен NHL с висока степен на малигненост, ангажиращ твърдо небце леви околоносни кухини и лява орбита-наш клиничен материал

- Сцинтиграфия /Радиоизотопно изследване с Галий.
- PET (позитрон емисионна томография) сканиран
- Лимфография-обикновено се прилага бипедална лимфография.
- **Ядрено магнитен резонанс**-Този метод е един от най-съвременните методи за получаване на изображение на определени органи или части от тялото.
- **Ехографска диагностика**. Ехографската диагностика е важен елемент от стадирането на Ходжкиновите и Неходжкиновите лимфоми. От една страна този метод може да ни даде добра информация за броя, големината и отношението на увеличените лимфни възли, ангажирани от лимфома към околните/прилежащи/структури, но да ни даде и информация за големината и промените в големите

слюнчени жлези и щитовидната жлеза, които често се ангажират от лимфомите, например MALT-Lymphoma. От друга страна ехографията е основен метод за диагностика при ангажирането на слезка, ч.дроб и абдоминални лимфни възли от лимфома и играе основна роля в стадирането и определянето на лечебната стратегия.



фиг.5 80 годишна пациентка с NHL с ниска степен на малигненост(дифузен центроцитен)ангажиращ лимфни възли на дясна шийна област-наш клиничен случай.

5. Биопсично изследване (хирургични методи)

Заключителният етап от изследването се явява вземането на материал от суспензната зона за патохистологично изследване. Биопсията се взима под местна или обща инхалационна анестезия, в зависимост от зоната ангажирана от формацията. Отрицателната единична биопсия не изключва наличието на малигнен процес, особено ако има клинични и параклинични данни за наличието на такъв. Необходимо е тогава биопсията да се повтори. За диагностициране на неоплазиите на лимфоидната тъкан най-често се използва материал от ексцизионна биопсия на лимфен възел. При засягане на екстра-нодални локализации диагнозата се основава на хистобиопсично изследване на материал от съответния орган. Тънкоиглената аспирационна биопсия или тънкоиглената true-cut биопсия на лимфен възел или друг орган не се препоръчва за първоначално диагностициране на лимфом. Тя може да се приеме само по изключение, при невъзможност за добиване на по-голям биопсичен материал чрез хирургична интервенция и когато е съчетана с адекватно имунофенотипно изследване на неопластичната популация.

Най-малко два от серийните срезове се фиксират в 5-10 пъти по-голям обем фиксатор. Препоръчват се фиксатори на Суза, Buen или B5 с рН-7,0. Допуска се фиксацията във 10% неутрален формалин, като задължително се контролира /при контрол/ рН 7.0. Не трябва да се допуска фиксация над 4 часа с фиксатор на Суза или B5 или над 24 часа с фиксатор на Buen или 10% буферирани формалин поради увреждане на антигенните епитопи за имунофенотипизация.

III.2.1.5. Морфологични методи. Хистологични (имунохистохимия)

При диагностицирането на лимфопролиферативните заболявания ангажиращи главата и шията (лимфни възли, ЛОР-органите включени в т.нар. Waldeyer's ring) трябва да си отговорим на следните въпроси?

1. Дали лимфаденопатията или ангажирането на ORL-зоната се дължи на доброкачествено реактивно състояние или на неоплазия?

2. Ако процесът наподобява (има данни за) доброкачествен, има ли отличителен белег или характерна черта, за да се предположи типа реакция?
3. Ако процесът е злокачествен, дали е лимфом или метастазирал карцином?
4. Ако лезията е лимфом, дали той е Ходжкинов или Неходжкинов лимфом?
5. Ако лезията е метастазирал рак, каква е вероятната първична локализация?

Въпреки, че в повечето случаи за нас не е трудно да се установи и да се разграничи реактивна лимфаденопатия от Неходжкинов лимфом с висока степен на малигненост, класически Ходжкинов лимфом или метастазирал карцином, съществуват редица ситуации при които реактивната хиперплазия може трудно да се разграничи от неопластична пролиферация. Тези ограничения са намалени (редуцирани) с помощта на имунологични маркери на цитологични мостри(цитологични спесимени). Въпреки това, важно е да се признае, че дори с тези допълнителни проучвания, някои лимфоми се диагностицират на базата (на основата) на разпознаване на характерни морфологични образи, както и по клиничните характеристики.¹⁵⁰

Диагнозата на специфичните типове лимфоми е резултат на екипни усилия. Тя вече не представлява само морфологичен обект или цел монополизирана от хистопатолозите или цитопатолозите.

Поставянето на морфологична диагноза е сходно при Неходжкиновия лимфом и болестта на Ходжкин /Ходжкиновия лимфом/. Необходима е една ексцизионна биопсия на увеличения лимфен възел или екстранодална тъкан ангажирана от лимфома. Замразени части /гефрир/ от лимфния възел информират хирурга по отношение на адекватността на пробата, но не са полезни при определяне на вида на лимфома. Патолога се предупреждава, така, че биопсичните материали да могат бързо да бъдат обработени пресни, а не фиксирани в формалдехид. Пресните тъкани позволяват да се използват за оцветяване, за да може да се извърши имунохистохимично изследване. Тези оцветявания могат да различат анапластични неоплазми от лимфоми, и позволява да се направи диференциация /разлика/ между отделните субтипове /подвидовете/ на лимфомите. За пример, установяването на **antikeratin-антитела** диагностицира карциноми, **анти-S100** антитела се свързват с меланоми и **panleukocyte-антитела** оцветяват лимфоми. Подобни видове оцветявания могат да диференцират доброкачествени лимфоидни инфилтрати и хиперплазии от лимфом. Електронна микроскопия може да се наложи да се извърши за да се установи разликата между лошо диференциран плоскоклетъчен карцином от лимфом. Ексцизионната биопсия е за предпочитане пред тънкоиглената аспирационна биопсия (FNA), тъй като иглата може да пропусне зоната на лимфния възел, частично ангажирана от заболяването/на участващия възел/. В допълнение, FNA не запазва архитектурата на тъканта, така, че хистологичните подтипове (фоликуларен, дифузен) не могат да бъдат разграничени.

Т/NK-„естествени убийци”	Са положителни за CD56, CD57
Т-клетките (общо)	Са положителни за CD3, CD45
Т-хелперите	Са положителни за CD4
Т-супресори	Са положителни за CD8
В-клетките	Са положителни за CD19 и CD20
Моноцитите	Са положителни за CD14

табл.3 Разпознаването (фенотипизирането) на клетките, участващи в имунния отговор става по повърхностните им антигени наречени CD /Cluster determinat-детерминанта на групиране или групова детерминанта/

За имунохистоимичното изследване на нашия клиничен материал и при пациентите на които е направена имунохистохимия са използвани моноклоналните антитела, панел-DaKo Cytomation LSAB2 System- HRP /DAKO-CD45(pan Ly-antigen), CD20(B-cell), CD3(pan T-cell), CD56(NK-cell).

Имуноцитохимичните методи се прилагат за доказване на наличието и разположението на антиген в тъканен срез или в изолирани предварително клетки, включително клетки от клетъчни култури.

Обобщение и пояснения на процедурата на ИСН (имунохистохимия)

LSAB2 System-HRP е базирана на модифицирана т.нар. авидин-биотин техника (LAB), при която вторичното биотинилирано антитяло образува комплекс с молекулите от биотин-стрептавидин пероксидазата. В сравнение с ABC метода, LAB/ LSAB методът е смятан за четири до осем пъти по-чувствителен. Giorno, et al, придава допълнителна чувствителност на по-малкия размер на ензимния (стрепт)авидин комплекс на LAB/LSAB метод в сравнение с авидин-биотин ензимния комплекс на ABC метода. Клиничният анализ на всяко положително оцветяване или липсата на такова, трябва да бъде допълнен с морфологични и хистологични изследвания със съответните контролни измервания. Оценката трябва да бъде извършена на базата на клиничната история на пациента и други диагностични тестове от квалифицирани специалисти.

Принципи на процедурата

LSAB2 System, HRP е чувствителна и гъвкава ИСН процедура, която позволява едновременното обработване на множество проби със заешки и миши първични антитела за по-малко от час. Ендогенната пероксидазна активност се потиска чрез инкубацията на пробата в продължение на 5 минути с 3 % Диводороден пероксид (H_2O_2). Пробата след това се инкубира с разредени заешки и миши антитела със съответните характеристики, след което следват 10-минутни инкубации с биотинилирано свързващо антитяло (съдържащо анти-заешки и анти-миши имуноглобулини) и Стрептавидин от пероксидаза. Оцветяването приключва след инкубация със Хромоген/ Субстрат (АЕС или DAB). За АЕС в K0672, това е 10 минутна инкубация с 3-амино-9-етилкарбазол (АЕС) Хромоген/ Субстрат, което води до получаването на червен преципитат на мястото на антигена.. За DAB в K 0673 това е 5-10 минутна инкубация с 3-3' диаминобензидин (DAB) Хромоген/ Субстрат, което води до кафяво оцветяване на преципитата на мястото на антигена.

III.3. Лечебни

Лимфомите са разнообразна (хетерогенна) група от неоплазми, които съставляват около 4% от всички новооткрити ракови заболявания всяка година. След като е установена диагнозата, основните грижи за лечението на пациентите с новоустановени лимфومي е предоставено на радиолозите и медицинските онколози (химиотерапевти или хематолози). Ролята на оториноларинголога обикновено се ограничава до взимането на биопсия и установяване вида на лимфома. Въпреки това, за много пациенти оториноларинголога служи като входна врата(входна точка) в медицинската система, от където започва лечението на пациентите с лимфومي. Информираността на оториноларинголога, осмислянето на сегашните познания за лимфомите и изграждане на цялостна правилна представа за тях е важно за оториноларинголога, за да се гарантира и осигури своевременно внимание на тези пациенти с онкологично заболяване и да го направят участник в мултидисциплинарната група, която се грижи за тези пациенти, а не само да бъде обикновено техническо лице.

Основната цел на нашето клинично проучване, обхванало 14 годишен период е диагностичен и се изразява във взимането на суспектен материал от нодална или екстранодална зона или област, която се предполага с най-голяма вероятност, че е ангажирана от лимфома и да се предостави в подходящ вид в най-кратък срок на патолога за морфологична и имунохистохимична диагностика. Поради това, че основните лечебни методи при лимфопрролиферативните заболявания са монокимиотерапия, полихимиотерапия, самостоятелно или в комбинация с лъчелечение, то оперативното лечение има по-малка стойност при тях, особено при генерализираните стадии на заболяването. Освен основната му цел за доставяне на материал на патолога, лечебната роля на оториноларинголога-хирург е основно при оперативното лечение на лимфоми, **първично ангажиращи ORL-органи и зони**, където е възможно оперативното лечение да доведе до пълно отстраняване на зоната обхваната от лимфома/лимфопрролиферативното заболяване/, въпреки, че и тогава когато цялата засегната тъкан е отстранена с цел профилактика се предприема поне лъчелечение и/или химиотерапия.

Пациентите от първата голяма група на **Генерализираните нодални НХЛ с ангажиране на ORL-органи** в I-ви и II-ри клиничен стадий може да не провеждат лечение а само да бъдат наблюдавани, ако нямат В-симптоми /повишаване на температурата над 38 гр., нощно изпотяване, спадане на телесната маса с повече от 10% в последните 6 месеца/ или панцитопения.

Вторият подход включва тотална резекция на засегнатата област, облъчване на областта и монокимиотерапия с алкилиращи агенти. Резултатите показват 10-30% спонтанна ремисия с транзитoren характер. При локализираните стадии частична ремисия се получава в 48-85% а пълна само в 10-20%. Продължителността на ремисията е м/у 4-10год.

Пациентите от III-ти IV-ти клиничен стадий подлежат на полихимиотерапия, последвано от общо телесно облъчване, като резултатите показват 30-40% ремисия и преживяемост до 10 години. При пациенти с неблагоприятни прогностични белези лечението включва полихимиотерапия и палиативно лъчелечение като резултатите показват 44-75% ремисия с продължителност 4-6 години. При пациенти от IV-ти клиничен стадий и В-симптоми ремисия се постига с полихимиотерапия при 64-88% от случаите, но с рецидиви в 25-33%.

При **екстраосалните/солитарни/ плазмоцитом** се използва Стандартната диагностична програма на базата на която се извършва стадиране на заболяването. Според статистиката локализацията на солитарния плазмоцитом/екстрамедуларен плазмоцитом/ е; 76%-назофаринкс, синуси и орбита; 6%-лимфни възли и слезка; 4%-бели дробове и бронхи; 4%-кожа и подкожие; 3%-гастроинтестинален тракт. Лечението започва веднага след стадирането на заболяването и включва оперативно отстраняване на солитарния плазмоцитом, последвано от локализирано лъчелечение в ООД 40-60 Grey и химиотерапия с алкилиращи агенти 3-4 курса. Резултатите от статистиката за средната преживяемост при екстрамедуларна локализация на плазмоцитом е около 192 месеца.

III.4. Статистически. Статистически методи за анализ на емпиричните данни.

Настоящото изследване се базира на приложението на следните статистически методи:

1. Вариационен анализ на едномерни честотни разпределения;
2. Двумерни разпределения (кростаблици);
3. χ^2 -анализ за изследване на зависимости между качествени променливи;
4. Проверка на статистически хипотези;
5. Клъстърен анализ за генериране на йерархични и нейерархични класификации.

При определяне на нивото на статистическите зависимости сме се придържали стандартните нива на статистическа достоверност:

= $\alpha \leq 0,05$ -наличие на зависимост

= $0,05 \leq \alpha \leq 0,10$ -наличие на тенденция

= $\alpha \geq 0,10$ -липса на статистическа зависимост

Резултатите са обработени и получени със статистическия пакет Statistical Package of Social Sciences –SPSS v.17.

IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

IV.1.Общи показатели: В Клиниката по УНГ болести при МУ-София са диагностицирани 293 пациента с лимфопролиферативни заболявания в областта на главата и шията за периода 01.01.1996-31.12.2009год.

1.Разпределението на пациентите по възраст – от 2 до 94 години. Средната възраст на всички пациенти е за нашият клиничен материал е 55 години.

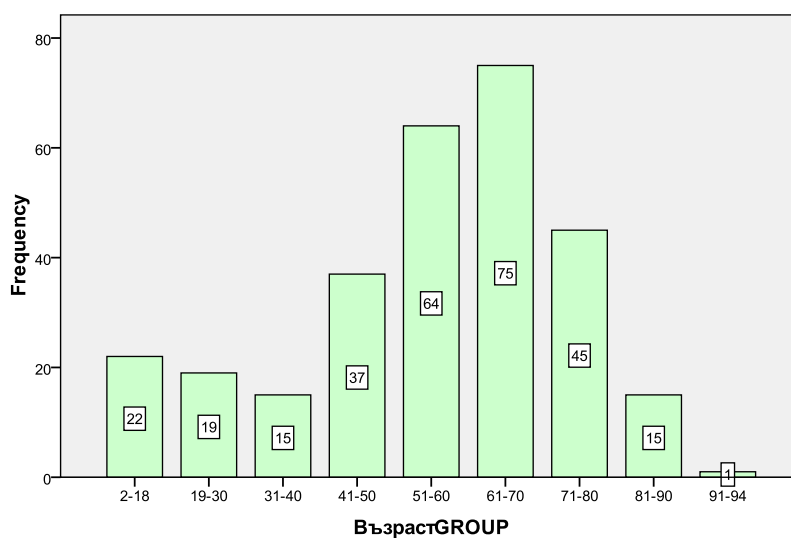
В Съединените щати, NHL има бимодално възрастово разпределение, с максимална честота при хора на възраст 20-34 години и втори пик сред бялото население във възрастта между 75-79 години, а сред афроамериканците на възраст 55-64 години. В Япония, ранните пикове отсъстват, а в някои развиващи се страни, ранния пик се премества в детска възраст. Смъртността нараства с възрастта. Така например, честотата и смъртността за NHL се увеличава с възрастта. В допълнение, Burkitt лимфома представлява 40-50% от всички педиатрични лимфومي, но е изключително рядък при възрастни, без СПИН. Лимфобластния лимфом, най-често засяга мъжете на възраст 20-40 години, при които се установява лимфаденопатия и / или медиастинална Ту маса. Ежегодно в България се откриват над 30 000 нови случая (31 651 са били те през 2004 г.) на онкологични заболявания. Новите пациенти с лимфومي заболявания са малко повече от 1000 (1029 за 2004 г.). В момента в България с диагноза лимфом пациентите са около 5 500. Лимфомът е болест, типична за развитите икономики. В сравнение със страните от Западна Европа, у нас заболяемостта все още е

сравнително ниска. Безспорен факт е обаче, че през последните десетилетия заболяемостта постоянно нараства. За последните 20 години броят на новозаболените от лимфом у нас е нарастнал с 80 %. Ако броят на случаите продължава да расте с настоящите темпове, до 2025 г. честотата на Неходжкиновия лимфом ще се доближи до тази на най-често срещаните злокачествени заболявания-рак на млечната жлеза, дебелото черво и на кожата.

Табл. 4 Възрастови групи

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 2-18	22	7,5	7,5	7,5
19-30	19	6,5	6,5	14,0
31-40	15	5,1	5,1	19,1
41-50	37	12,6	12,6	31,7
51-60	64	21,8	21,8	53,6
61-70	75	25,6	25,6	79,2
71-80	45	15,4	15,4	94,5
81-90	15	5,1	5,1	99,7
91-94	1	,3	,3	100,0
Total	293	100,0	100,0	

ВъзрастGROUP



фиг.6

	Лимфом на Ходжкин	Неходжкинов лимфом
Брой на заболелите-USA	3,540	17,568
Възраст-коригирана честота през 1991	2.9 случая на 100,000 души/година	15.1 случая на 100,000 души/година
Възраст в момента на диагнозата (средна)	33 години	65 години
Разпределение на заболяванията по възраст:		
< 20 години	12.7 %	1.8 %
20-34 години	40.3 %	7.1 %
35-44 години	16.1 %	10.4 %
45-54 години	8.2 %	11.7 %
55-64 години	7.4 %	17.9 %
65-74 години	8.3 %	25.7 %
75-84 години	5.4 %	19.4 %
> 84 години	1.5 %	6.0 %

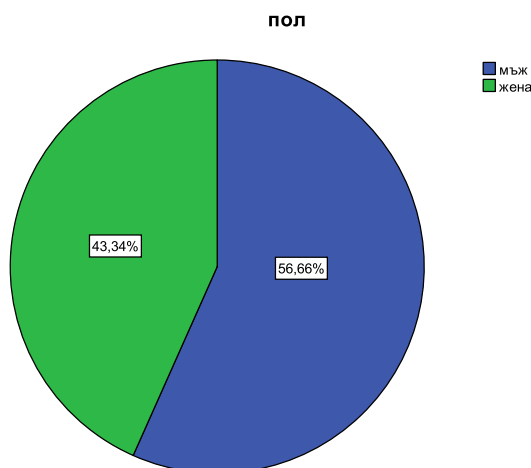
табл.5 Сравнителна таблица на съотношението на честота и възрастово разпределение на Ходжкинови и Неходжкинови лимфони по Canellos et al. за 1991 година в USA(1998)

2. Разпределение по пол.

При Неходжкиновите лимфони боледуват по-често мъжете-отношението мъже:жени е 1,5:1. и те най-често възникват след 40 годишна възраст. По принцип честотите и на двете групи заболявания HL и NHL са по-високи при мъже, отколкото при жените, особено сред по-възрастните пациенти. В нашият клиничен материал съотношението е 1,3: 1,0.

Табл. 6 Разпределение по пол

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid мъж	166	56,7	56,7	56,7
жена	127	43,3	43,3	100,0
Total	293	100,0	100,0	



фиг.7

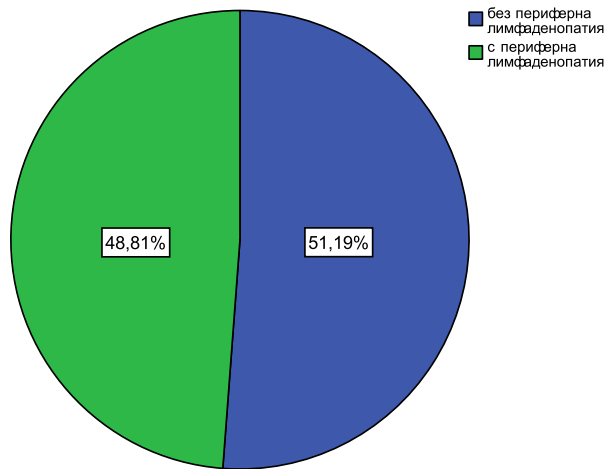
3. Наличие на увеличени лимфни възли при установяването на лимфома.

Най-честата причина поради която пациенти с лимфопролиферативни заболявания попадат при оториноларинголози е наличието на увеличени лимфни възли, като съществува разлика между HL и NHL. Според клиничните хематолози в България (Мешков Т., Аврамова Д. 1999; Апостолов П. 2002) увеличените лимфни възли са приоритет на HL, като % увеличени лимфни възли при това заболяване се движи между 80-95% от които над 60% са шийни и надключични лимфни възли. При NHL при около 10% от случаите, освен увеличени лимфни възли, няма други симптоми. Това зависи много от клиничния стадий при който е диагностицирано заболяването. При пациенти вече с разгърната клинична картина се установява множество увеличени лимфни възли (80%) като най-често това са възлите на шията. В нашият клиничен материал от 293 пациенти е установена периферна лимфаденопатия при 143 пациенти (48,8%). Този процент е различен за различните групи. При пациентите от **I-ва група** Генерализираните нодални лимфоми с ангажиране на ЛОР-зоната /с висока и ниска степен на малигненост/ от 200 пациенти с периферна лимфаденопатия са 102 (51%). Във **II-ра група**, Първично обхванали ORL зоната лимфоми /MALT, ангиоцентрични, екстрamedуларни плазмцитомии/ от 55 пациента, 4 (7,3%) от тях са с наличие на увеличени лимфни възли. В **III-та група**, Ходжкинов лимфом /ХЛ/, от 38 пациента с ХЛ са установени увеличени лимфни възли при 37(97,4%), което е била и основната причина тези пациенти да потърсят консултация от оториноларинголог.

Табл. 7 Наличие на увеличени лимфни възли

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid без периферна лимфаденопатия	150	51,2	51,2	51,2
с периферна лимфаденопатия	143	48,8	48,8	100,0
Total	293	100,0	100,0	

наличие на увеличени лимфни възли



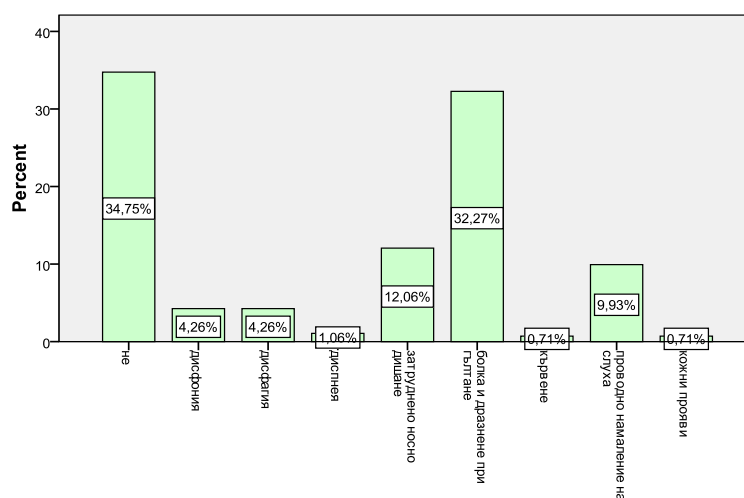
фиг.8

4. Оториноларингологични симптоми при засягане на ORL-органи: Зависят от първичната локализация на лимфома.

Табл. 8 Симптоми при засягане на ЛОР-органите

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid не	98	33,4	34,8	34,8
дисфония	12	4,1	4,3	39,0
дисфагия	12	4,1	4,3	43,3
диспнея	3	1,0	1,1	44,3
затруднено носно дишане	34	11,6	12,1	56,4
болка и дразнене при гълтане	91	31,1	32,3	88,7
кървене	2	,7	,7	89,4
проводно намаление на слуха	28	9,6	9,9	99,3
кожни прояви	2	,7	,7	100,0
Total	282	96,2	100,0	
Missing System	11	3,8		
Total	293	100,0		

симптоми при засягане на ORL-органи



фиг.9

5. Локализация.

Неходжкиновите лимфoми в областта на главата и шията обикновено се проявява като субмукозни лезии, вместо улцерозни, както при плоскоклетъчния карцином. Независимо от това, симптомите на двете злокачествени заболявания, чрез които се проявяват са доста сходни. Половината от лимфомите на главата и шията се проявяват, като ангажират пръстена на Waldeyer's (небни тонзили > назофаринкс > основата на езика). Лимфома ангажиращ тонзилите се представя обикновено като „тонзиларно подуване”(увеличаване обема на небните тонзили, обикновено асиметрично), дразнене и болки в гърлото. Назофарингеалния лимфом се представя с наличието на Ту маса в областта на назофаринкса, често и на шията, назална обструкция, намален слух, и серозен отит. Ангажираните области, най-честите и типични признаци и симптоми, както и относителната честота на лимфомите в областта на главата и шията лимфoми са изброени в таблицата по-долу.

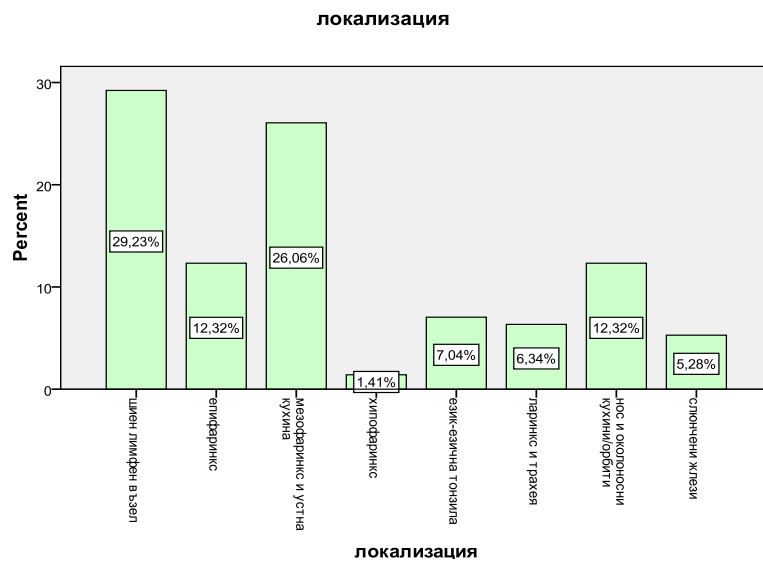
Зона обхваната от лимфома	Признаци / Симптоми	HL/NHL (%)
Небни тонзили	Подуване на сливиците, болки и дразнене в гърлото	40%
Назофаринкс	Туморна маса на шията, назална обструкция, серозен отит, проводно намаление на слуха	18%
Нос и околоносни кухини	Запушване на носа, Синуситни симптоми, Диплопия и екзофталм	13%
Устната кухина	Подуване в устна кухина, болка, дразнене, язви по лигавицата	10%
Слюнчените жлези	Ту маса, Рядко VII-CN пареза	09%
База/корен на език	Усещане за „чуждо тяло”, възпалено гърло, дразнене, болка	08%
Ларинкс	Дрезгав глас-дисфония, диспнея, дисфагия	02%

табл.9. Зони ангажирани от HL и NHL и характерните клинични прояви.

В нашият клиничен материал се вижда, че най-честата локализация е била в лимфните възли-при 83(28,3%) пациента следвана от мезофаринкса и устната кухина-74(25,3%). В таблицата има и липсващи от общата бройка-това са пациенти с няколко локализации при които няма водеща такава.

Табл. 10 Локализация на лимфомите

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	шиен лимфен възел	83	28,3	29,2	29,2
	Епифаринкс	35	11,9	12,3	41,5
	мезофаринкс и устна кухина	74	25,3	26,1	67,6
	Хипофаринкс	4	1,4	1,4	69,0
	език-езична тонзила	20	6,8	7,0	76,1
	ларинкс и трахея	18	6,1	6,3	82,4
	нос и околоносни кухини/орбити	35	11,9	12,3	94,7
	слюнчени жлези	15	5,1	5,3	100,0
	Total	284	96,9	100,0	
	Missing	System	9	3,1	
Total		293	100,0		



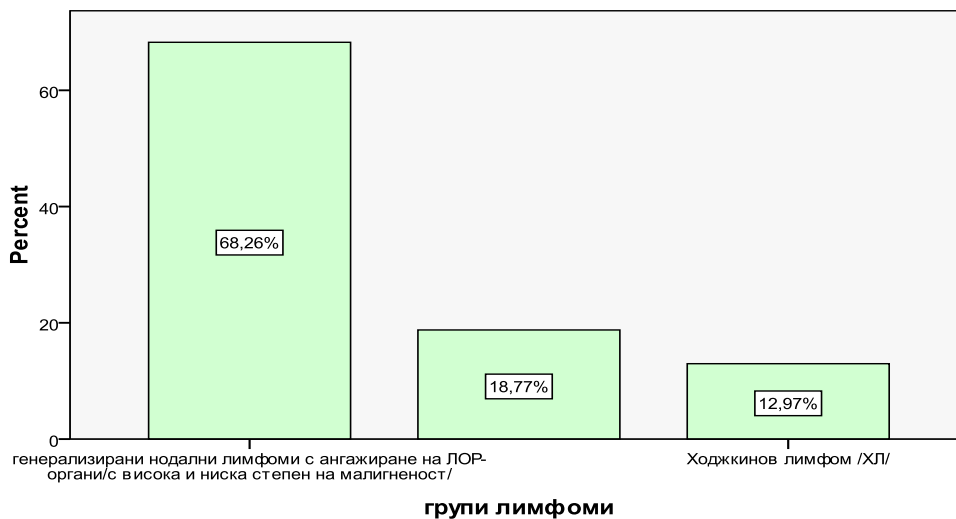
фиг.10

6. Разпределение по групи лимфоми

Табл. 11 Групи лимфоми

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1.Генерализирани нодални лимфоми с ангажиране на ЛОР-органи /с висока и ниска степен на малигненост/	200	68,3	68,3	68,3
	2.Първично обхванали ORL зоната лимфоми /MALT, Т-кл. ангиоцентрични, екстрамедуларни плазмоцитомии/.	55	18,8	18,8	87,0
	3.Ходжкинов лимфом /ХЛ/	38	13,0	13,0	100,0
	Total	293	100,0	100,0	

групи лимфоми

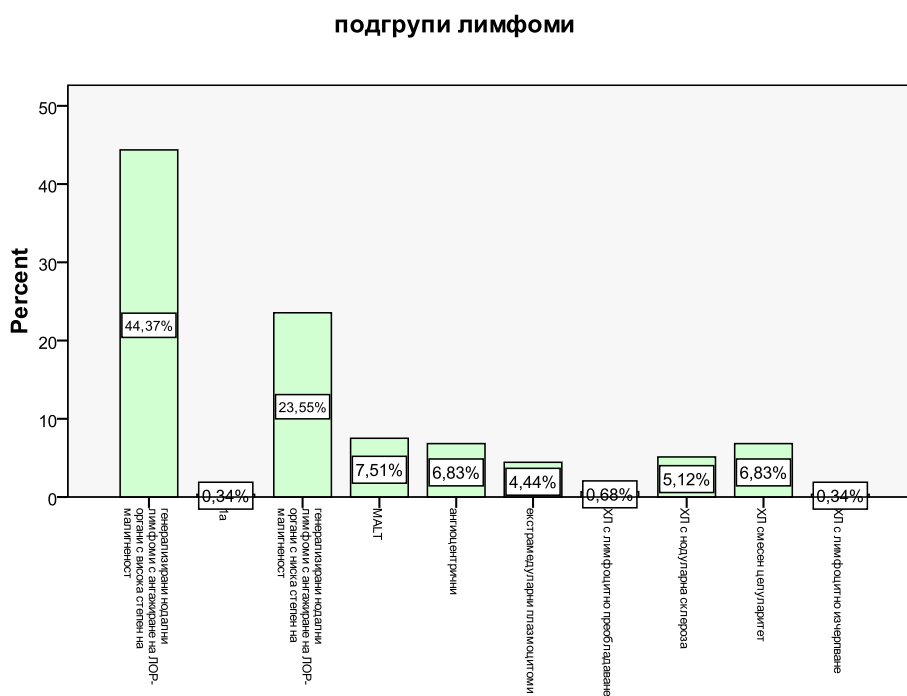


фиг.11

7.Разпределение по подгрупи лимфоми.

Честотата на малигнените лимфоми в различните страни е от 3.2 – 3.7 до над 5/ 100 000 жители; съотношението между Нехочкинови и Хочкинови лимфоми е 3:2 в полза на Нехочкиновите. Около 10-15 % от Нехочкиновите лимфоми дават патологични изменения в областта на главата и шията (Gluckman et al.).

В нашият клиничен материал тази зависимост е запазена, но с голяма диспропорция от общоприетите данни: съотношението между НХЛ и ХЛ при нас е 5,3:1. Въпреки, че при Ходжкиновите лимфоми водеща първопричина, поради която пациентите търсят лекарска помощ са увеличените лимфни възли, и то най-често на шията, между 80-95% и поради по-добрата си достъпност за първоначална диагноза и за оперативното им отстраняване се предполага, че Ходжкиновия лимфом би имал по-висок процент при диагностицирането му сред ОРЛ-хирурзите в областта на главата и шията. Тази достъпност на увеличените лимфни възли ги прави обект и на други специалности, и поради това че шийната хирургия е приоритет, освен на оториноларинголози и на специалисти по общи хирурзи, ендокринни(тиреоидни) хирурзи, лицево-челюстни хирурзи и частично на неврохирурзите, то по-малкият процент установени при нас НЛ, спрямо общите за страната намира своето логично обяснение.



фиг.12

Табл. 12 Подгрупи лимфоми

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 1.а. Генерализирани нодални лимфоми с ангажиране на ЛОР-органи с висока степен на малигненост	131	44,7	44,7	44,7
1.б. Генерализирани нодални лимфоми с ангажиране на ЛОР-органи с ниска степен на малигненост	69	23,5	23,5	68,3
2.а. MALT	22	7,5	7,5	75,8
2.б. ангиоцентрични	20	6,8	6,8	82,6
2.в. екстрamedуларни плазмоцитомии	13	4,4	4,4	87,0
3.а. ХЛ с лимфоцитно преобладаване	2	,7	,7	87,7
3.б. ХЛ с нодуларна склероза	15	5,1	5,1	92,8
3.в. ХЛ смесен целуларитет	20	6,8	6,8	99,7
3.г. ХЛ с лимфоцитно изчерпване	1	,3	,3	100,0
Total	293	100,0	100,0	

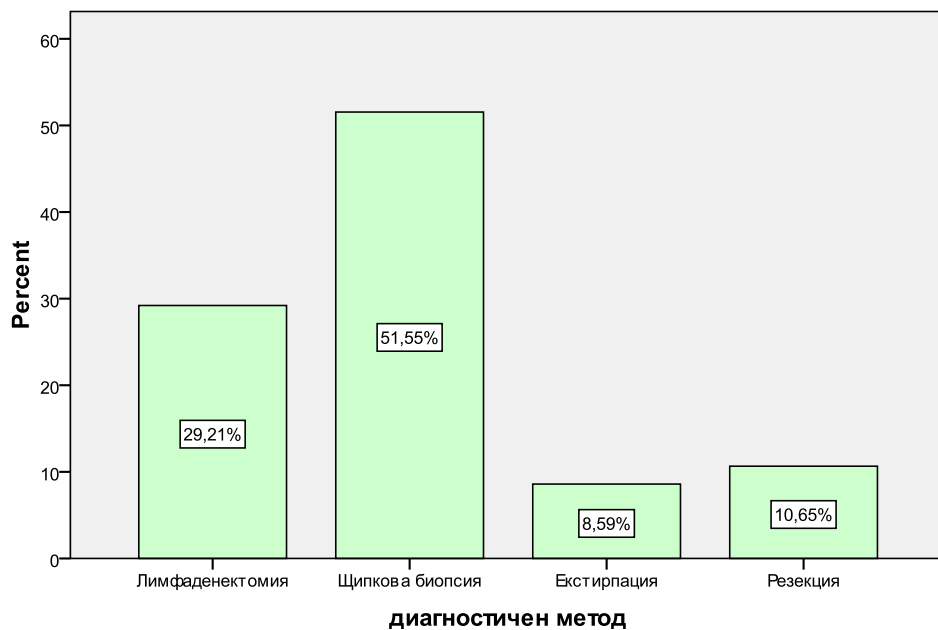
8. Диагностичен метод.

Най-висок процент установени малигнени лимфопрлиферативни от нашият клиничен материал има с помощта на щипкова биопсия-150(51,2%), което включва в себе си и всички ендоскопски методи за диагностика и изследване-МЛХ, хипофарингоскопия, езофагоскопия, ФЕС, стандартна биопсия от достъпни зони на език и мезофаринкс, др. Поради това че при NHL, за разлика от HL радикалната оперативна интервенция понякога води до бързо активиране на процеса, когато се касае за генерализирано заболяване, щипковата биопсия с минимална инвазия и експресна диагностика дават много добри резултати и водят до бързо стадиране на заболяването при пациента и насочването му към специализирано хематологично звено за започване на адекватно лечение.

Табл. 13 Диагностичен метод

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Лимфоденектомия	85	29,0	29,2	29,2
	Щипкова биопсия	150	51,2	51,5	80,8
	Екстирпация	25	8,5	8,6	89,3
	Резекция	31	10,6	10,7	100,0
	Total	291	99,3	100,0	
Missing	System	2	,7		
Total		293	100,0		

диагностичен метод



фиг.13

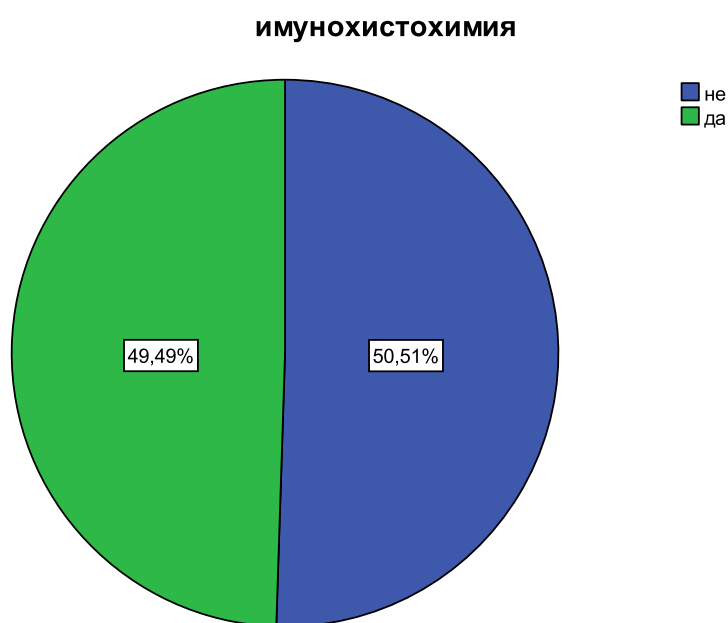
9. Имунохистохимия.

Имуноцитохимичните методи прилагаме за доказване на наличието и разположението на антиген в тъканен срез или в изолирани предварително клетки. За имунохистоимичното изследване на нашия клиничен материал и при пациентите на които е направена имунохистохимия са използвани моноклоналните антители, панел-DaKo Cytomation LSAB2 System- HRP /DAKO-CD45(pan Ly-antigen), CD20(B-cell), CD3(pan T-cell), CD56(NK-cell)/. В нашият клиничен материал сме направили Имунохистохимично изследване на тъканен материал на 145(49,5%) от 293 пациенти с

помощта на Секция по патологична анатомия към УМБАЛ”Царица Йоанна-ИСУЛ” ЕАД и СБАЛДОХЗ. Целта на това изследване е не пълното определяне на точния морфологичен тип на лимфома и неговото стадиране, а бързата, **скринингова диагностика** при заболяване в ОРЛ-зоната и определянето му като лимфопролиферативно, а не като Ту от епителен произход или вторично засягане на лимфните възли, при които оперативното поведение и лечението са съвсем различни. Това е и във връзка и с липсата на онкохематологично мислене при много от хирурзите в областта на главата и шията, при които не винаги съществува идеята за наличието на лимфом в тази зона, което личи и по разминаването между първичната и окончателната диагноза в нашият клиничен материал-от 293 пациента с лимфоми в областта на главата и шията при 228(78,8%) първоначалната диагноза се отличава от окончателната, т.е не е мислено за лимфом.

Табл.14 Имунохистохимия

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid не	148	50,5	50,5	50,5
да	145	49,5	49,5	100,0
Total	293	100,0	100,0	



фиг.13

10. В/ Т /НК-Т клетъчни лимфоми. Честота на Неходжкиновите лимфоми според клетъчния произход по литературни данни е както следва:

80-85% - В-клетъчен произход

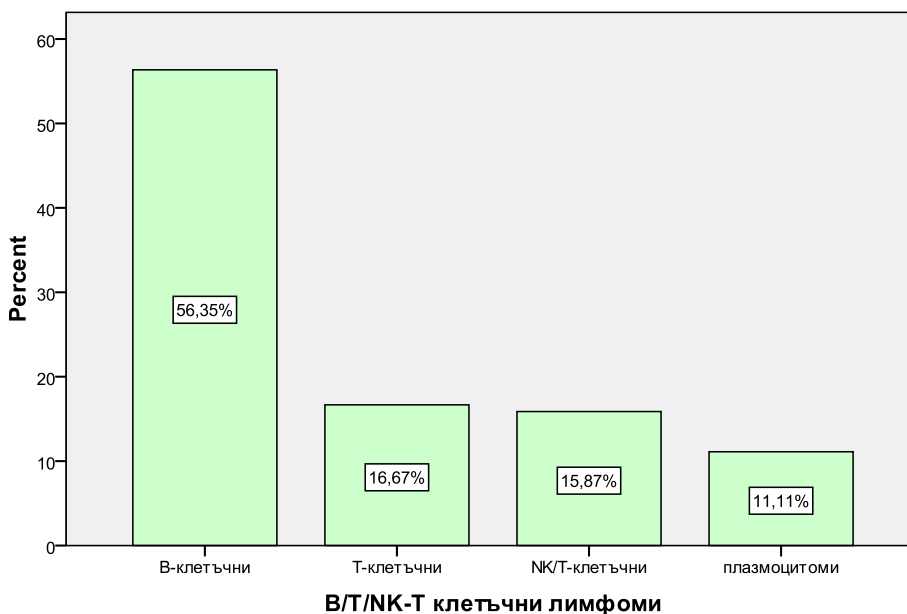
15-20% - Т-клетъчен произход

0,5-1% - от НК-клетките

Табл. 15 В/Т/НК-Т клетъчни лимфоми

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	В-клетъчни	72	24,2	56,3	56,3
	Т-клетъчни	21	7,2	16,7	73,0
	НК/Т-клетъчни	20	6,8	15,9	88,9
	плазмоцитомии	13	4,8	11,1	100,0
	Total	126	43,0	100,0	
Missing	System	167	57,0		
Total		293	100,0		

В/Т/НК-Т клетъчни лимфоми



фиг14

По високият относителен дял на Т-клетъчните и Т/НК клетъчните ангиоцентрични НХЛ в нашият материал, спрямо тези в общата популация (15-20%) отдаваме на това, че те се срещат повече в областта на носа и околоносните кухини и вероятността да бъдат установени в УНГ клиника е по-голяма.

11. Степен на генерализация.

Лечението се определя от вида на лимфома и наличието на неблагоприятни прогностични фактори. Излекуването е цел на началното (индукционно) лечение и успех може да се постигне в около 50% от случаите, ако бъде избрано подходящо лечение, което много зависи и от поставянето на диагноза в по ранен стадий от развитието на болестта. Спасяващо лечение (salvage therapy) с интензивна

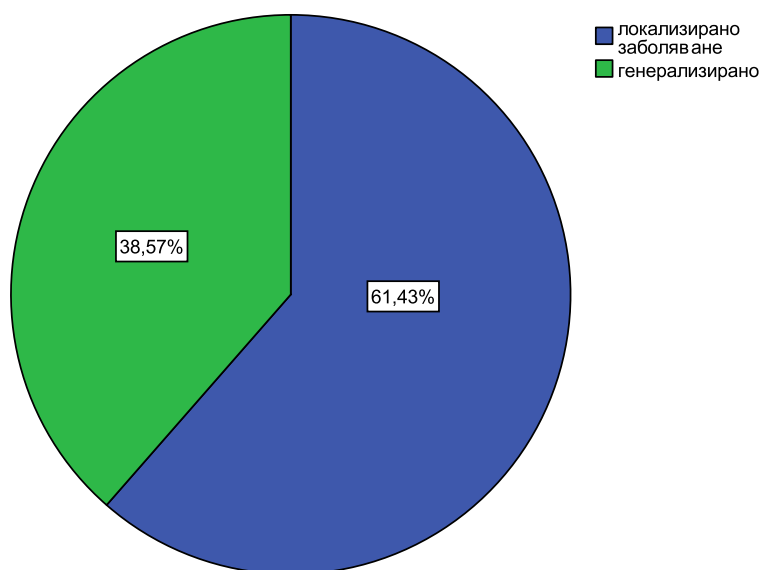
химиотерапия и трансплантация на автоложни стволови клетки довежда до излекуване на 1/3 от останалите болни. Най-често малигнените лимфоми водят своето начало от лимфните възли. Когато се инфилтрират и нелимфни органи се говори за екстранодално засягане (E) което е проява на генерализация. В последствие при генерализацията на болестта се засяга и костния мозък с левкемизация (излизане на патологичните клетки в периферната кръв). В нашият клиничен материал при поставянето на диагнозата при 113(38,6%) вече се е касаело за генерализирано заболяване-т.е има късно поставяне на диагнозата.

Лимфомите с ниска степен на малигненост или т. нар. индолентни лимфоми, обикновено имат по-бавна еволюция, но при ранна генерализация и левкемизация почти се изключва пълното излекуване. Преживяемостта е от няколко до десет години, рядко повече. Лимфомите с висока степен на малигненост имат по-агресивно протичане и по-бърза еволюция, по-често се срещат локализиранни форми. С най-лоша прогноза са лимфобластният и имунобластният лимфом. При обичайното терапевтично поведение преживяемостта при тях е от една до няколко години. Новите направления в лечебното поведение са интензификация на химиотерапията със скъсяване на интервалите между отделните курсове с цел постигане на ремисия. Остатъчната минимална туморна маса се третира с моноклонални антитела, натоварени с цитотоксични агенти. Костномозъчната трансплантация при пациенти с постигнати пълни ремисии от агресивна химио- и радиотерапия може да подобри прогнозата.

Табл. 16 Степен на генерализация на лимфомите

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid локализирано заболяване	180	61,4	61,4	61,4
Генерализирано	113	38,6	38,6	100,0
Total	293	100,0	100,0	

степен на генерализация



фиг.15

12. Клиничен стадий.

След поставяне на морфологичната диагноза основната цел е да се стадира заболяването, т.е. да се определи клиничният стадий(КС). Определянето на клиничния стадий става по приетата през 1971 година в **Ann Arbor** класификация. Определянето на Клиничен стадий по тази класификация е въведено при стадирането на Хичкиновия лимфом, но намира приложение и при Нехочкиновите лимфоми. В нашият клиничен материал най-много от пациентите са диагностицирани във II-ри клиничен стадий-180(61,4%) което е добър показател сравнено с данните за България (Мешков Т. и Аврамова Д. 1995; Мешков Т. и Аврамова Д. 1999; Апостолов П. 2002).^{2, 17, 28}

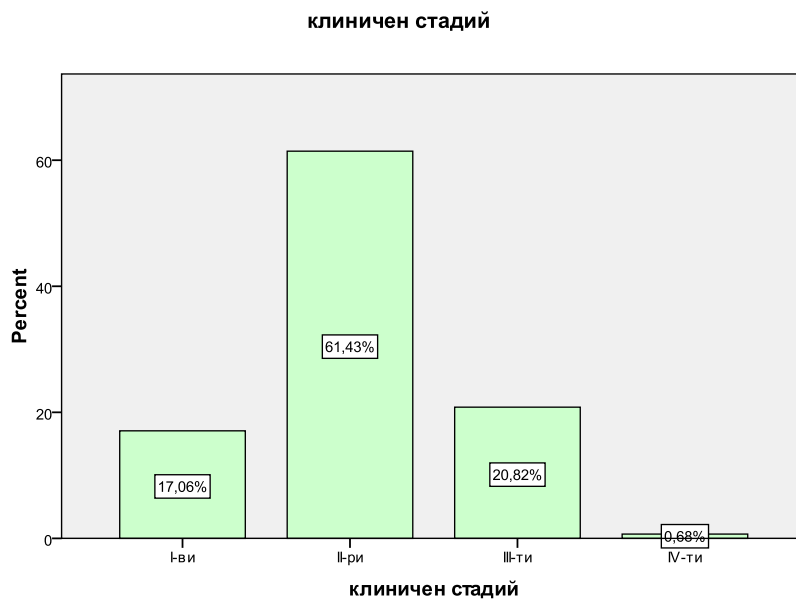
Честотата на лимфомите групирана по Клинични стадии (КС) за България са:

- IN-15-20%
 - IIN-45-50%
 - IIIN-28-30%
 - IV-10-12%
- където N-означава нодален.

Хистоморфологичните варианти при болестта на Ходжкин в срок средно от 6 месеца се трансформират от прогностично благоприятните (лимфоцитно преобладаване и нодуларна склероза) в по-неблагоприятните - смесеноклетъчен и с лимфоцитно изчерпване. В първите 6 месеца от началото на заболяването по-често се срещат първите два варианта, а след 7-и до 12-и месец честотата им двукратно намалява. Болните с първите два варианта са предимно I и II клиничен стадий, а със смесеноклетъчен и с лимфоцитно изчерпване - в III и IV стадий. По-голямата честота на благоприятните в прогностично отношение морфологични варианти в началото на заболяването, възможността за трансформация, както и взаимовръзката им с клиничния стадий подчертават значението на ранната и своевременна диагноза на Хочкиновите лимфоми. Подразделянето на НХЛ също в четири клинично-топографски стадия (КТС) съответства в общи линии на това при Ходжкиновия лимфом и е направена на базата на стадирането по Ann Arbor класификацията, като се прави разлика между първично нодално и първично екстранодално засягане на лимфната тъкани и лимфните органи (за лимфни органи и тъкани се считат; лимфни възли, слезка, тимус, Валдайеровият пръстен, апендиксът и Пайеровите плаки в черват). По-редките екстранодални НХЛ засягат предимно ГИТ (В-клетъчни) и кожата (Т-клетъчни).²

Табл.17 Разпределение по Клиничен стадии-общо

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	I-ви	50	17,1	17,1	17,1
	II-ри	180	61,4	61,4	78,5
	III-ти	61	20,8	20,8	99,3
	IV-ти	2	,7	,7	100,0
	Total	293	100,0	100,0	



фиг.16

13. Наличие на В-симптоми

При диагностициране на лимфомите към клиничният стадий се прибавя и определяне на активността на процеса:

-подстадий А-няма белези за биологична и параклинична активност на процеса.

-подстадий В-има белези за активност на процеса: (температура > 38⁰С, нощно изпотяване, загуба на тегло > 10% телесна маса за период от 6 месеца). При Неходжкиновите лимфоми с по-висока степен на малигненост системните прояви /В-симптоми/ са основни прояви.

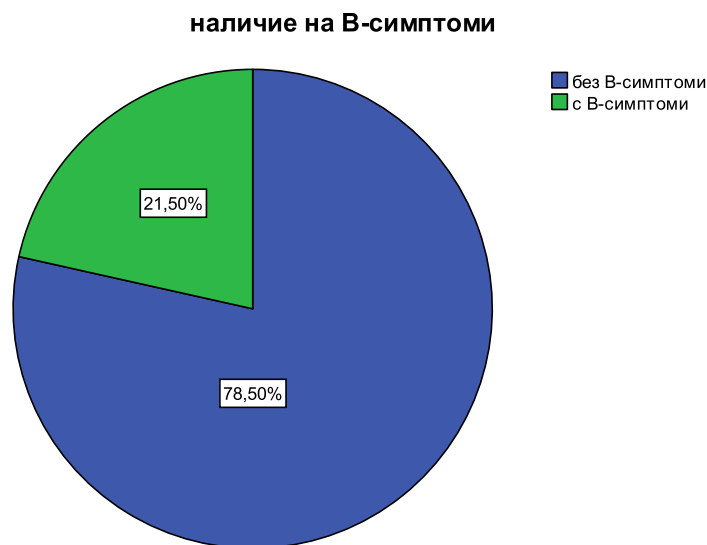
При нашите пациенти с наличието на В-симптоми са 63(21,5%), а без наличие на В-симптоми са 230(78,5%), което корелира с установените при нас данни за най-висок % установени пациенти във II-ри клиничен стадий-180(61,4%) и дава информация за сравнително ранната диагноза на заболяването, тъй като има зависимост между наличието на В-симптоми и клиничния стадий (КС) и те са по-чести при пациенти в по-напреднал КС.

По литературни данни в различните КС процента на В-симптомите е както следва (Мешков Т. и Аврамова Д. 1999; Апостолов П. 2000);

- IN-7%
- IIN-35%
- IIIN-53%
- IV-87%

Табл. 18 Наличие на В-симптоми

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid без В-симптоми	230	78,5	78,5	78,5
с В-симптоми	63	21,5	21,5	100,0
Total	293	100,0	100,0	



фиг.17

14. Биохимични констелация. При диагностициране на лимфомите сравнително добър и точен ориентир при поставянето на предварителната диагноза имат т.нар биохимични констелация-промени в кръвните показатели, промени в биохимичните изследвания, промени в урината и др.

Лабораторни изследвания имащи значение при диагностициране на Ходжкиновия лимфом: Имат сравнително малка диагностична стойност. Установява се повишение на СУЕ над 50 mm, на α_2 - глобулините и фибриногена. Има левкоцитоза с неутрофилия и олевяване, както и еозинофилия, лимфоцитопения, моноцитоза, тромбоцитопения. Често се установява увеличена серумна мед, намалено серумно желязо при нормален ТЖСК. С прогресиране на заболяването се повишават стойностите на ЛДХ и на алкалната фосфатаза в серума. Имунологичните изследвания показват намаление на T_H -лимфоцити.

Лабораторни изследвания имащи значение при диагностициране на НХЛ: В периферната кръв може да се установи анемия и тромбоцитопения. При левкемизация се установява левкоцитоза с поява в ДКК на “лимфомни клетки”. Повишени са стойностите на: СУЕ, ЛДХ, β_2 -мекроглобулин, фибриноген, серумна алкална фосфатаза. Често серумното желязо е понижено. Изследването на костния мозък, особено хистологичното след трепанобиопсия, показва инфилтрация от малигнени клетки.

Лабораторни изследвания имащи значение при диагностициране на ЕМР: Много често има повишение на СУЕ. Установява се повишение на общия белтък за сметка на моноклоналния имуноглобулин (но по-рядко от тези при Мултиплиения миелом), който на електрофореза се отбелязва като тясна интензивна ивица, най-често в зоната на гама-глобулините. Извън увеличения патологичен имуноглобулин останалите класове имуноглобулини са понижени. При миелома на Vence-Jones не се наблюдава патологичен белтък в серума(или има минимални количества) тъй като леките вериги

се излъчват с урината и там се установяват с имуноелектрофореза. При редките форми на насекретирани миеломи също не се установяват моноклонални имуноглобулини в серума. Затова и СУЕ може да не е повишена. Често се установява понижаване на хемоглобина и по-рядко на гранулоцитите и/или на тромбоцитите. Върху намазките еритроцитите са подредени по характерен начин (като „монетни стълбове“). В около 30% от случаите се установява хипокалциемия и повишение нивото на β_2 -микроглобулин, което корелира с масата на тумора.

В нашият клиничен материал съчетанието на отделните показатели не е пълно и изчерпателно, не са правени статистики и не са измервани абсолютните стойности на отделните кръвни показатели, а са визирани само отделни техни стойности, които биха дали някаква предварителна насока за наличието на лимфопрлиферативно заболяване и биха насочили онкохирурга към съществуващата вероятност и готовност да се сблъска с такова заболяване а именно лимфом в областта на главата и шията.

Табл. 19 Биохимични констелации

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	не	151	51,5	51,9	51,9
	да	140	47,8	48,1	100,0
	Total	291	99,3	100,0	
Missing	System	2	,7		
Total		293	100,0		



фиг.18

15. Окончателна диагноза.

Както се вижда в таблицата и приложената по долу графика, приемната диагноза е различна в 228(77,8%) от приемната, което ни показва липсата на онкохематологично мислене след лекарите в нашата специалност.

Табл. 20 Окончателна диагноза

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid еднаква с приемната	65	22,2	22,2	22,2
различна с приемната	228	77,8	77,8	100,0
Total	293	100,0	100,0	



фиг.19

16. Наличие на болест, съпровождаща лимфома имаща отношение към етиологията му или въздействие на йонизиращи лъчения и/или ХТ.

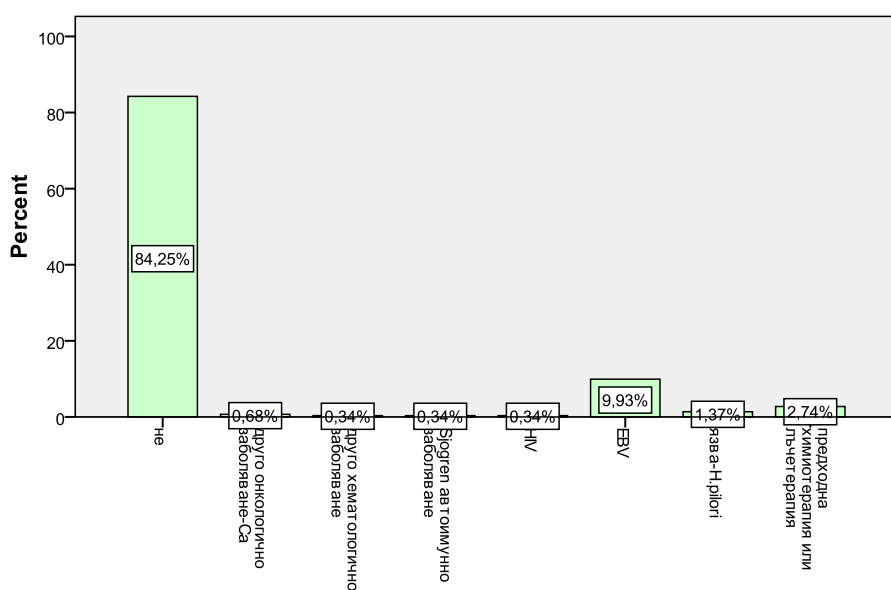
Етиологията е на тези заболявания и неизвестна, но от значение често е наличието на съпровождащо заболяване или провеждането на предходно лечение по повод на друго малигнено заболяване. При HL се счита, че роля играят някои вируси, напр. EBV. При него липсва наследственост. При NHL значение има генетичното предразположение(фамилност), йонизиращата радиация, инсектицидите, играе роля имунната супресия, вроден именован дефицит, придобития имунен дефицит-СПИН, органна трансплантация (приложение на cyclosporine), напреднала възраст, хронични възпаления и антигенна стимулация, Helicobacter pylori-гастрити, Chlamydia psittaci-възпалителни процеси, Sjögren синдром, вируси-EBV (при Burkitt лимфом), Human T-lymphotropic virus – тип1 (HTLV за T cell лимфоми), Hepatitis C.

В нашият клиничен материал най-висок е процента на пациентите с установена EBV инфекция 29 (9,9%), последвани от пациенти които са провели ГГТ/ХТ по повод на предходно онкологично заболяване 8(2,7%).

Табл. 21 Наличие на болест, съпровождаща лимфома имаща отношение към появата му

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	не	246	84,0	84,2	84,2
	друго онкологично заболяване-Са	2	,7	,7	84,9
	друго хематологично заболяване	1	,3	,3	85,3
	Sjogren аутоимунно заболяване	1	,3	,3	85,6
	HIV	1	,3	,3	86,0
	EBV	29	9,9	9,9	95,9
	язва-H.pilori	4	1,4	1,4	97,3
	предходна химиотерапия или лъчетерапия	8	2,7	2,7	100,0
	Total	292	99,7	100,0	
	Missing	System	1	,3	
Total		293	100,0		

наличие на болест, съпровождаща лимфома



наличие на болест, съпровождаща лимфома
фиг.20

IV.2. Резултати и обсъждане по групи.

Нашите пациенти са разделени в 3 големи групи

I. Генерализирани нодални лимфоми с ангажиране на ЛОР-органи /с висока и ниска степен на малигненост/

II. Първично обхванали ORL зоната лимфоми /лимфопролиферативни заболявания /MALT, ангиоцентрични Т-клетъчни лимфоми, екстрамедуларни плазмоцитомии/

III. Ходжкинов лимфом /ХЛ/

IV.2.1. I-ва група-Генерализирани нодални лимфоми с ангажиране на ЛОР-органи (с висока и ниска степен на малигненост)-200 пациенти

1. Възраст и честота.

Нехочкиновите лимфоми са около 3-4 % от всички неоплазми, но са най-честата неоплазма във възрастта от 20 до 40 години, като честотата след 40-50 години почти се удвоява. Средната възраст на болните с Нехочкинови лимфоми е **52.53** години. Заболеваемостта в България е била 2.4 на 100 000 от населението през 80-те години. През последните години те са вече около 4% от всички злокачествени заболявания в човешката патология и са на пето място по честота сред другите малигнени заболявания. От 1973 до 1997 година, по данни на Националния Раков Институт на САЩ честотата на НХЛ е нараснала около 80%. Това нарастване е по-бързо от повечето други ракови/онкологични/ заболявания и не е известно защо се получава това увеличение, като част от него се приема, че се дължи на нарастване на HIV-асоциираните NHL, но не и за всички новооткрити лимфоми. През същия период смъртността на пациенти с NHL се е увеличила с около 45%. Нарастването на заболеваемостта е в целия свят, независимо от високата честота наблюдавана в развитите страни на Западна Европа, Северна Америка и Австралия. Фамилната история играе също съществена роля, като относителния риск за лица роднини по права линия с болен с лимфом е 3,0 (95/ CI 1,7-5,2).⁵⁹ Много важно е, че във възрастта между 20 и 40 години, най-активната възраст, това е най-честото злокачествено заболяване. С изключение на лимфобластните НХЛ, които са по-чести при децата и младите, средната възрастова граница на заболеваемост е над 50 год. Отново по-често боледуват мъжете. В нашият клиничен материал средната възраст е малко по-висока 59.38 г. Най-висок е процента във възрастта 61-70 години-55 (27,5%) пациента.

Средната възраст (Mean) е 59.38 г.

Min = 2 г.

Max = 94 г.

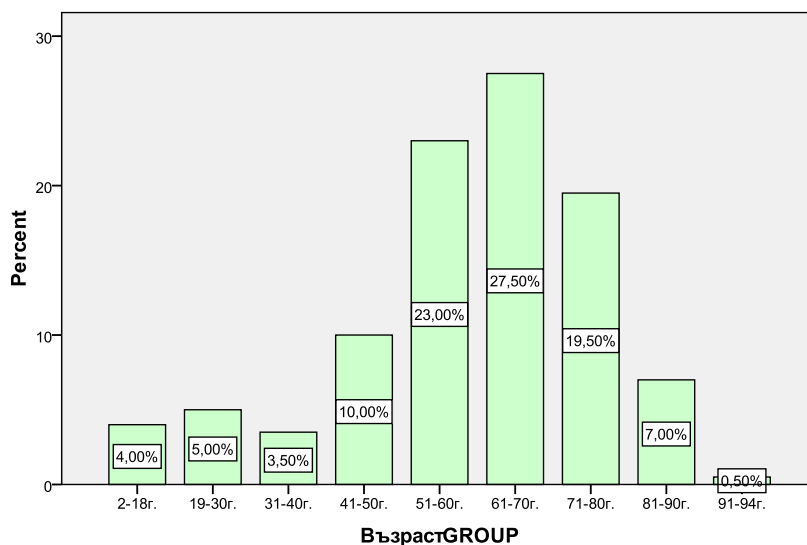
Стандартното отклонение от средната стойност е 17.46 г.

Разпределението на пациентите по възрастови групи е следното:

Табл. 22-Възраст-GROUP

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2-18г.	8	4,0	4,0	4,0
	19-30г.	10	5,0	5,0	9,0
	31-40г.	7	3,5	3,5	12,5
	41-50г.	20	10,0	10,0	22,5
	51-60г.	46	23,0	23,0	45,5
	61-70г.	55	27,5	27,5	73,0
	71-80г.	39	19,5	19,5	92,5
	81-90г.	14	7,0	7,0	99,5
	91-94г.	1	,5	,5	100,0
	Total	200	100,0	100,0	

ВъзрастGROUP



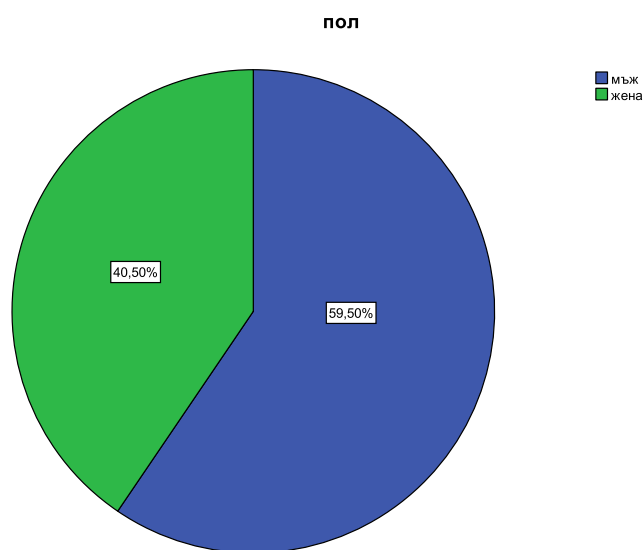
фиг.21

2.Разпределение по пол.

По литературни данни в България съотношението маже:жени е около 1,5:1.² В нашият клиничен материал това съотношение е мъже-119(59,5%), жени-81(40,5%) което е 1,47:1 и показва запазване на съотношението като цяло за страната. В световен мащаб, честотата на NHL също е по-висока при мъжете отколкото при жените, особено сред по-възрастните пациенти. (Coiffier. В., 2002).

Табл. 23 Разпределение по пол в I-ва група

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	мъж	119	59,5	59,5	59,5
	жена	81	40,5	40,5	100,0
	Total	200	100,0	100,0	



фиг.22

3. Клинична характеристика на лимфома-наличие на увеличени лимфни възли.

При пациентите с Неходжкинов лимфом често има поява на шийна лимфаденопатия, и това се установява като първо и единствено оплакване в 15% от пациентите (Jacobs С., 1993).⁹³ С напредването на болестта при все по-голям процент пациенти с NHL могат да се установят увеличени лимфни възли. При нашите пациенти от групата на Генерализирани нодални лимфоми с ангажиране на ЛОР-органи /с висока и ниска степен на малигненост/ които са 200 на брой, 102(51%) са с наличие на периферна лимфаденопатия и 98(49%) са без такава. За разлика обаче от болестта на Ходжкин, Неходжкиновите лимфоми по-често се представят едновременно, както с нодална така и екстранодална локализация. Най-честата екстранодална локализация е лимфния пръстен на Waldeyer (обикновено небните тонзили). Първично екстранодален лимфом се среща още и в костите, мозъка, стомаха и бъбреците. Малко от пациентите с локализирано заболяване имат регионални лимфни възли. Медиастиналното ангажиране обикновено е по-рядко в сравнение с коремна кухина. Дванадесет процента от пациентите имат системни симптоми (повишена температура > 38,0, нощно изпотяване, загуба на тегло > 10% от телесното тегло на 6 месеца) .

Табл.24-Наличие на увеличени лимфни възли

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	без периферна лимфаденопатия	98	49,0	49,0	49,0
	с периферна лимфаденопатия	102	51,0	51,0	100,0
	Total	200	100,0	100,0	

4.Клинична характеристика на лимфома – засягане на ЛОР-органи.

По литературни данни основните клинични прояви на лимфомите са 4 (периферна лимфаденопатия, общи прояви и симптоми, орофарингеално засягане и други клинични прояви показващи генерализация).

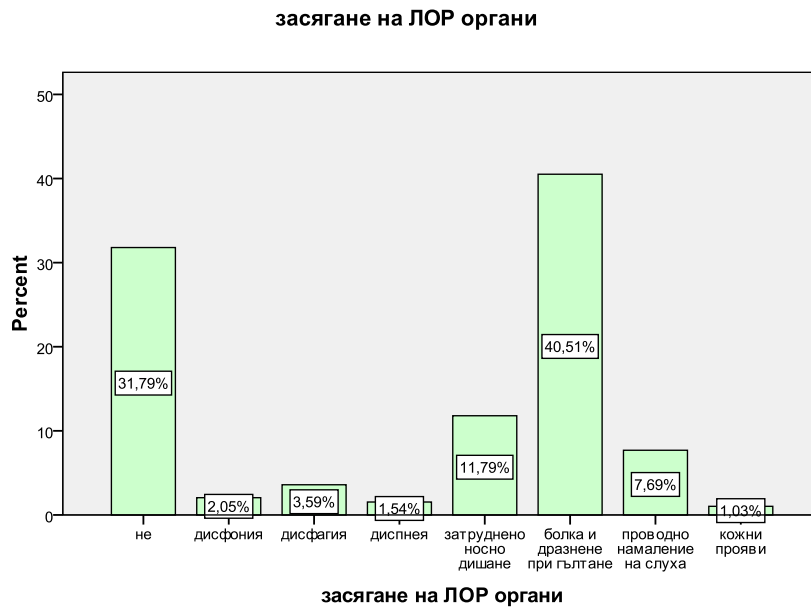
- **Периферната лимфаденопатия** се изразява с асиметрично, неболезнено увеличение на лимфни възли в една или повече лимфни области.
- **Общи симптоми**-повишение на температурата, нощни изпотявания и загуба на тегло (по-рядко от болестта на Ходжкин), като наличието им е проява на дисеминиране.
- **Орофарингеално засягане**-приблизително в 5-10% от пациентите (Waldeyer's пръстен) със симптоми на „възпаление на гърлото”, дразнене или смущение в дишането.
- **Други клинични прояви**-анемия, неутропения (с инфекции), тромбоцитопения. Хепато и/или спленомегалия. ГИТ е второ по честота екстранодално засягане. Кожата, мозъка, тестисите и щитовидната жлеза се засягат по-рядко. Кожата се засяга при Т-клетъчните лимфоми- микозис фунгоидес и синдромът на Sezary.



фиг. 23 45 годишен пациент (Г.К.Г) с Анапластичен едроклетъчен Т-клетъчен НХЛ с висока степен на малигненост, CD 30/+ IVA КС с инфилтрация на кожата (наш клиничен материал).

Без специфично оплакване от областта на ЛОР органите са 62(31%) от пациентите. При останалите от тях има водещ симптом характерен за обхващане на

ЛОР органите, като най-висок е процента на пациентите с оплакване от болка и дразнене в гърлото при гълтане-79(39,5%), следвани от затруднено носно дишане-23(11,5%) и проводно намаление на слуха-15(7,5%) което е проява на назофарингеална локализация.



фиг.24

Табл. 25-Симптоми при засягане на ORL-органи

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	не	62	31,0	31,8	31,8
	дисфония	4	2,0	2,1	33,8
	дисфагия	7	3,5	3,6	37,4
	диспнея	3	1,5	1,5	39,0
	затруднено носно дишане	23	11,5	11,8	50,8
	болка и дразнене при гълтане	79	39,5	40,5	91,3
	проводно намаление на слуха	15	7,5	7,7	99,0
	кожни прояви	2	1,0	1,0	100,0
	Total	195	97,5	100,0	
Missing	System	5	2,5		
Total		200	100,0		

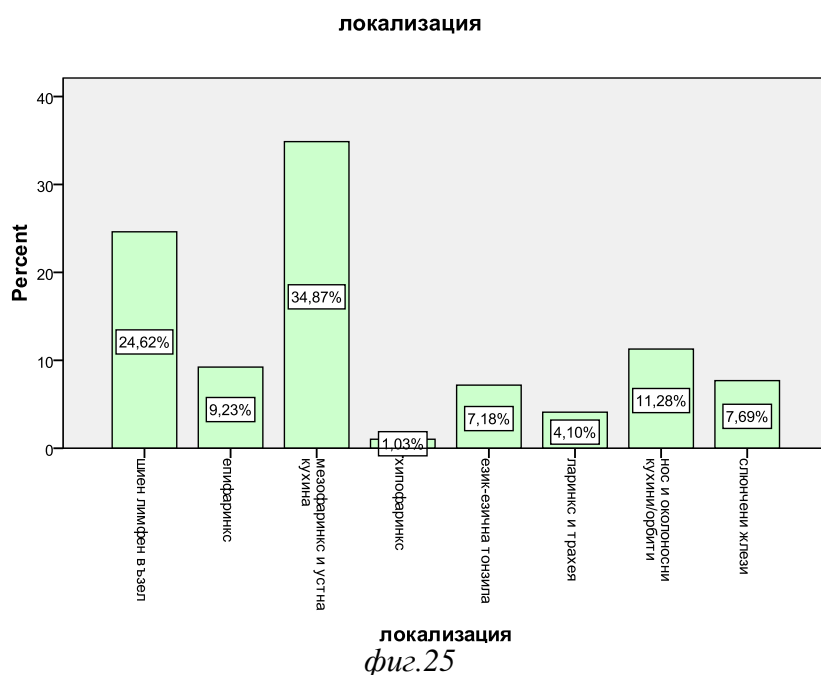
5. Локализация

Неходжкиновите лимфоми в областта на главата и шията обикновено се проявява като субмукозни лезии, вместо улцерозни, както при плоскоклетъчния карцином. Независимо от това, симптомите на двете злокачествени заболявания, чрез които се проявяват са доста сходни. Половината от лимфомите на главата и шията се проявят като ангажират пръстена на Waldeyer's (небни тонзили > назофаринкс > основата на езика). Лимфома ангажиращ небните тонзили тонзилите клинично се представя чрез подуване на сливиците, най-често асиметрично, болки и дразнене в гърлото и то се среща в около 40% от случаите. При локализация на лимфома в областта на назофаринкса проявите са: установяване на туморна маса на шията, назална обструкция, серозен отит, проводно намаление на слуха и се среща в около 18% от случаите. При локализация на лимфома в областта на базата/корена/ на език, в областта на езичната тонзила клиничните прояви са: усещане за „чуждо тяло”, усещане за възпалено гърло, дискомфорт и се среща при около 8% от лимфомите. Локализацията в ларинкса се изявява с дисфония, диспнея и дисфагия в около 2% от случаите на пациентите с лимфоми (HL, NHL). Сравнително висок е и процента на пациентите с лимфоми ангажиращи носа и околоносните кухини-13%, с характерните прояви: затруднено носно дишане, синусни симптоми, понякога диплопия и екзофталм, когато обемният процес се насочи и към орбитите.^{93, 96}

Най-висок процент-68(34%) на локализации при нашите пациенти с NHL има в областта на мезофаринкса и устната кухина в които се включват небните тонзили по който показател нашите данни съвпадат с международните. Следват шиен лимфен възел като самостоятелна локализация-48(24%), нос и околоносни кухини-22(11%) и епифаринкс-18(9%).

Табл.26 Локализация

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	шиен лимфен възел	48	24,0	24,6	24,6
	епифаринкс	18	9,0	9,2	33,8
	мезофаринкс и устна кухина	68	34,0	34,9	68,7
	хипофаринкс	2	1,0	1,0	69,7
	език-езична тонзила	14	7,0	7,2	76,9
	ларинкс и трахея	8	4,0	4,1	81,0
	нос и околоносни кухини/орбити	22	11,0	11,3	92,3
	слюнчени жлези	15	7,5	7,7	100,0
	Total	195	97,5	100,0	
	Missing	System	5	2,5	
Total		200	100,0		



7. Подгрупи лимфоми

Нехочкиновите лимфоми с ниска степен на малигненост, или така наречените индолентни лимфоми се откриват понякога по повод на случайно увеличен лимфен възел, който бавно нараства и не се влияе от противовъзпалително лечение. По-често се диагностицират, когато заболяването е напреднало, проявено с генерализирана лимфаденомегалия, анемия и чести инфекциозни усложнения. При НХЛ с висока степен на малигненост, т.нар. агресивни, по правило общите прояви се появяват по-рано-нощни изпотявания, покачване на телесната температура, болки в костите и др. При локализираните екстранодални форми с първично засягане на екстранодални зони(лимфен пръстен на Waldeyer, орбити, слезка, стомашно чревен тракт и др.), оплакванията се определят от локализацията, големината и скоростта на нарастване на обема на лимфома.²⁸ От клинична гледна точка, тези с ниска степен на малигненост са с по-протрахирано протичане, по правило генерализират рано и често левкемизират. Тези с висока степен на малигненост имат агресивен клиничен ход, като може още в началото да се проявят с левкемична картина, подобна на лимфобластна левкемия. Общо около 30% от НХЛ се извяват като левкемии.² В нашия клиничен материал Генерализираните нодални лимфоми с ангажиране на ЛОР-органи с висока степен на малигненост са 131(65,5%), спрямо 69(34,5%) за Генерализираните нодални лимфоми с ангажиране на ЛОР-органи с ниска степен на малигненост.

Табл.27 Подгрупи лимфоми от I-ва група Генерализирани нодални лимфоми

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1.генерализирани нодални лимфоми с ангажиране на ЛОР-органи с висока степен на малигненост	131	65,5	65,5	65,5
	2.генерализирани нодални лимфоми с ангажиране на ЛОР-органи с ниска степен на малигненост	69	34,5	34,5	100,0
	Total	200	100,0	100,0	



фиг.26

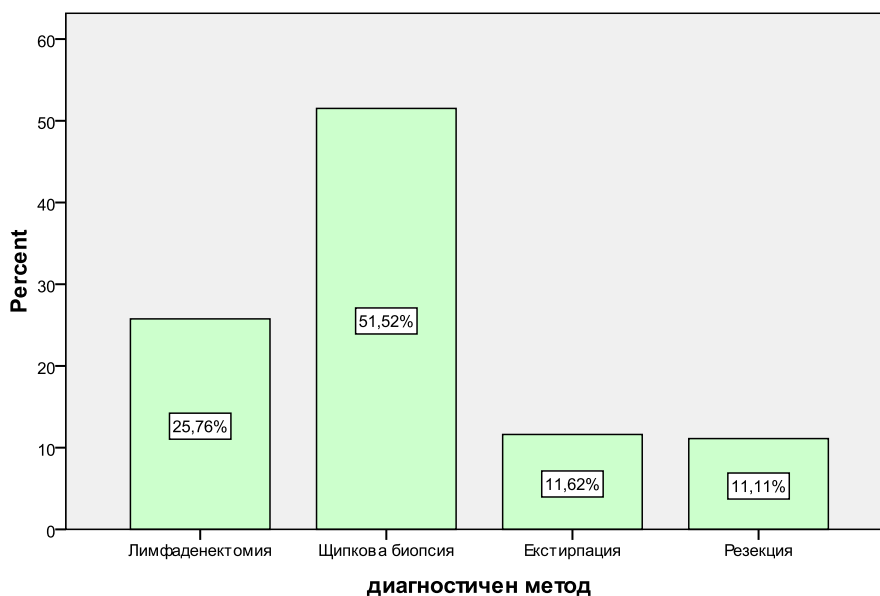
8. Диагностичен метод

Поради най-висок % локализации в областта на мезофаринкса и устна кухина, заедно с нос и околоносни кухини и назофаринкс, които са зони достатъчно достъпни за оглед и биопсична ендоскопска изследване при нас най-прилаганият метод за диагноза е взимането на щипкова биопсия от засегнатата най-достъпна зона при 102(51%). Следва ексцизионна биопсия на единичен лимфен възел при 51(25,5%).

Табл.28 Диагностичен метод

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Лимфаденектомия	51	25,5	25,8	25,8
	Щипкова биопсия	102	51,0	51,5	77,3
	Екстирпация	23	11,5	11,6	88,9
	Резекция	22	11,0	11,1	100,0
	Total	198	99,0	100,0	
Missing	System	2	1,0		
Total		200	100,0		

диагностичен метод



фиг.27

9. Имунохистохимични критерии при диагностика на НХЛ.

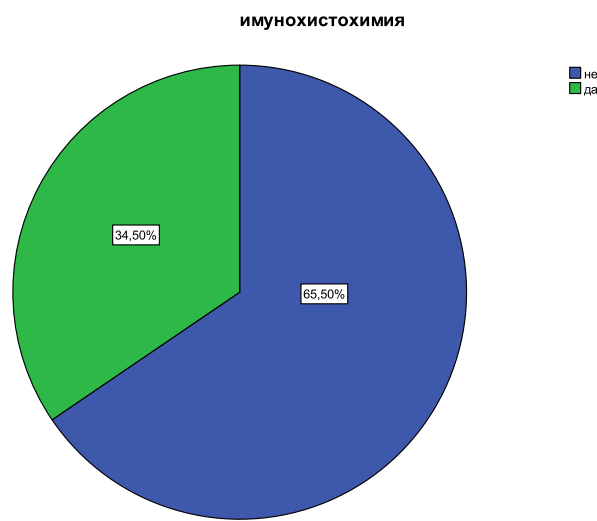
Имунохистохимично изследване на материал от НХЛ е направено на по-малко от половината пациенти от групата на Генерализираните НХЛ с ангажиране на ЛОР зоната-69(34,5%). Целта на нашето изследване е скрининг на лимфомите и по-ранното им стадиране, след което пациентите да бъдат насочени към специализирано здравно заведение за адекватно лечение. Критериите по които сме доказали имунохистохимично типовете лимфоми в тази група са:

- В-клетъчен, дребноклетъчен лимфом: CD20/+/, CD5/+/, Ig M /+/

- В-клетъчен лимфом от фоликуларния център: CD20/+, CD10/+, bcl 2/+
- В-едроклетъчен лимфом: CD20/+, CD10 +/-, Ig M /+, bcl 2 /+/, bcl 6 +/
- Бъркитов лимфом: CD20/+, CD10 +/-, Ig M /+, bcl 6 /+/, Ki/+ в 100%
- Т-клетъчен периферен лимфом: CD3/+, CD2+/-, CD5+/-, CD4+>>CD8

Табл. 29 Имунохистохимия

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid не	131	65,5	65,5	65,5
да	69	34,5	34,5	100,0
Total	200	100,0	100,0	



фиг.28

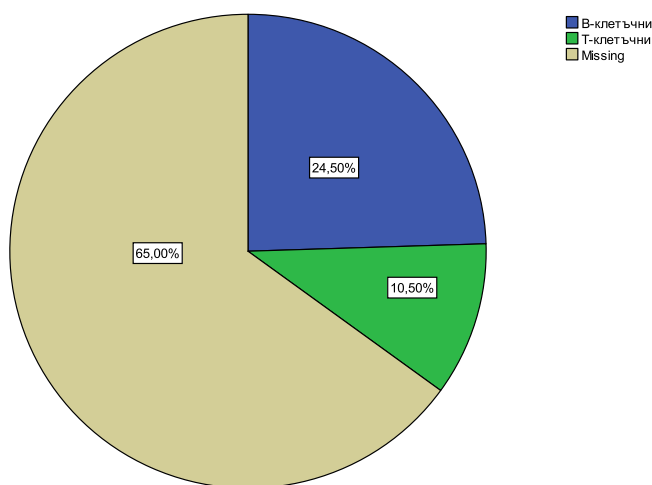
10. В / Т / НК-Т клетъчни лимфоми.

От 200 НХЛ, на 71(35%) сме успели да докажем категорично към кой-субтип НХЛ се причисляват, към В-клетъчния или към Т-клетъчния субтип на базата на направена ИХХ и на базата на патоморфологичното изследване при лимфоми с характерни и типични хистологични картини.

Табл. 30 В / Т /НК-Т клетъчни лимфоми

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid В-клетъчни	50	24,5	70,0	70,0
Т-клетъчни	21	10,5	30,0	100,0
Total	71	35,0	100,0	
Missing System	129	65,0		
Total	200	100,0		

В/Т/НК-Т клетъчни лимфоми



фиг.29

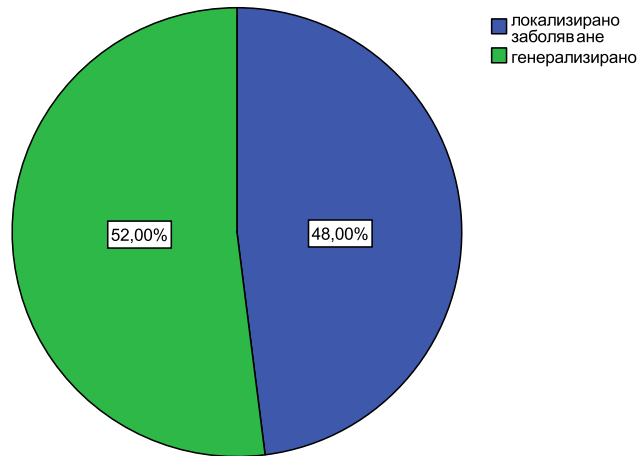
11. Степен на генерализация

В тази група от 200 НХЛ, при допълнителните изследвания които са включени в нашата стандартна диагностична програма, сме установили, че в по-големият процент от случаите-104 (52%) се касае за генерализирано заболяване, а при 96 (48%) се касае за локализирано заболяване, при което основните и първи прояви са в областта на ЛОР-органите, без ангажиране на слезка, черен дроб, костен мозък и др. Въпреки това, този процент не е малък-48%, което показва, че откриването на тези пациенти, стадирането им в по ранен КС и насочването им към специализирано онкологично звено за лечение на хематологични заболявания, ще даде възможност за ранно започване на лечение, по-малко агресивна терапия и като цяло по-добри резултати от лечението с по дълга ремисия или възможност за излекуване.

Табл. 31 Степен на генерализация

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid локализирано заболяване	96	48,0	48,0	48,0
генерализирано	104	52,0	52,0	100,0
Total	200	100,0	100,0	

степен на генерализация



фиг.30

12. Клиничен стадий

Както в общата група и тук стадирането става на базата на класификацията от Ann-Arbor-1971 година. При НХЛ в областта на главата и шията съществува тенденция за диагноза на по-ранен етап. В едно проучване (Jacobs С., 1993), обхващащо 544 пациенти с НХЛ с ангажиране на главата и шията, 40% от пациентите са представени в I КС-(IE), 29% са във II КС-(IIE) на заболяването, и съответно 12% и 19% са в III и IV КС на болестта. За разлика от това проучване, тук преобладаващият процент на пациентите е във II КС-(IIE), 119пациента-(59%) и III КС с 51(25,5%), което показва малко по-късното диагностициране на пациентите и което може да се дължи, както на късни оплаквания от страна на пациентите, така и на късно поставена (пропусната първоначално) диагноза.

Табл. 32 Клиничен стадий

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid I-ви	28	14,0	14,0	14,0
II-ри	119	59,5	59,5	73,5
III-ти	51	25,5	25,5	99,0
IV-ти	2	1,0	1,0	100,0
Total	200	100,0	100,0	



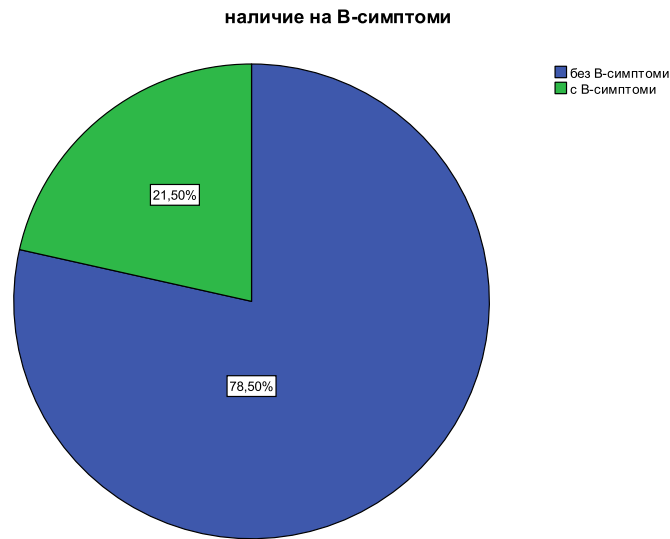
фиг. 31

13. Наличие на В-симптоми

Клинико - топографският стадий на болестта според нейното разпространение се определя след поставяне на диагнозата. Използват се критериите, приети на конференцията в Ann-Arbor, допълнени със степените на клинично-биологичната активност (В-симптоми) и големината на туморния обем. Екстранодалните локализации се отбелязват с Е, а засегнатият орган се вписва към стадия. Клинично - биологичната активност се определя като **А** - при липса на общи оплаквания и нормални лабораторни тестове и като **В** - при наличие на фебрилитет, нощни изпотявания или редуция на тегло и/или отклонения поне в два от лабораторните показатели (СУЕ, стойността на левкоцитите, на лимфоцити, на хемоглобина, на фибриногена, на серумното желязо или на серумната мед, алкална фосфатаза). Туморният обем се определя като малък при големина на лимфните възли до 4 см в диаметър, умерен – при същият размер на лимфните възли и увеличение на слезката и черния дроб до 4 см. под ребрената дъга и голям – при лимфни възли над 4 см., слезка и черен дроб над 4 см. под ребрената дъга. В нашият материал без белези за активност В-симптоми са 157(78,5%) от случаите и с наличие на В-симптоми са 43(21,5%).

Табл. 33 Наличие на В-симптоми

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid без В-симптоми	157	78,5	78,5	78,5
с В-симптоми	43	21,5	21,5	100,0
Total	200	100,0	100,0	



фиг.32

14. Биохимични констелации

В периферната кръв може да се установи анемия и тромбоцитопения. При левкемизация се установява левкоцитоза с поява в ДКК на “лимфомни клетки”. Възможно е да се повишат стойностите на: СУЕ, ЛДХ, β_2 -мекроглобулин, фибриноген, серумна алкална фосфатаза. Често серумното желязо е понижено. Изследването на костния мозък, особено хистологичното след трепанобиопсия, показва инфилтрация от малигнени клетки. Както показахме в предния раздел, че клинично - биологичната активност се определя като А - при липса на общи оплаквания и нормални лабораторни тестове и като В - при наличие на фебрилитет, нощни изпотявания или редукция на телло и/или отклонения поне в два от лабораторните показатели (СУЕ над 30 mm, левкоцити над $10 \times 10^9/l$, лимфоцити под 1.5 g/l, хемоглобин под 110 g/l, фибриноген над 4 g/l, серумно желязо под 12 mmol/l, серумна мед над 24 mmol/l, алкална фосфатаза над 130). При 45% (90)от пациентите в тази група има промяна в кръвната картина или в биохимичните показатели, което би могло да насочи лекаря предоперативно към мисълта, че се касае вероятно за малигнено лимфопролиферативно заболяване.

Табл. 34 Биохимични констелации

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	не	108	54,0	54,5	54,5
	да	90	45,0	45,5	100,0
	Total	198	99,0	100,0	
Missing	System	2	1,0		
Total		200	100,0		



фиг.33

15. Окончателна диагноза

И в тази група има голяма разминаване в предварителната и окончателната диагноза, като при 160 (80%) от случаите не се е мислило за наличието на лимфом.

Табл. 35 Окончателна диагноза

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid еднаква с приемната	40	20,0	20,0	20,0
различна с приемната	160	80,0	80,0	100,0
Total	200	100,0	100,0	



фиг.34

16. Наличие на болест, съпровождаща лимфома имаща етиологично отношение заболяването.

Приема се, че много рискови и етиологични фактори имат отношение към НХЛ.

Фактори на околната среда-отравяне с пестициди, химикали, бои, олово, лепила, горски работници, бензин и петролни продукти, печатари, органични химикали;

Химио-и/или лъчетерапия по повод на прадходно онкологично заболяване;

Вируси – EBV, HTLV-1, HCV, херпес вирус 8(HV8);

Имунодефицитни състояния-вродени (Wiskott-Aldrich syndrome, Ataxia telangiectasia) и придобити - HIV инфекции;

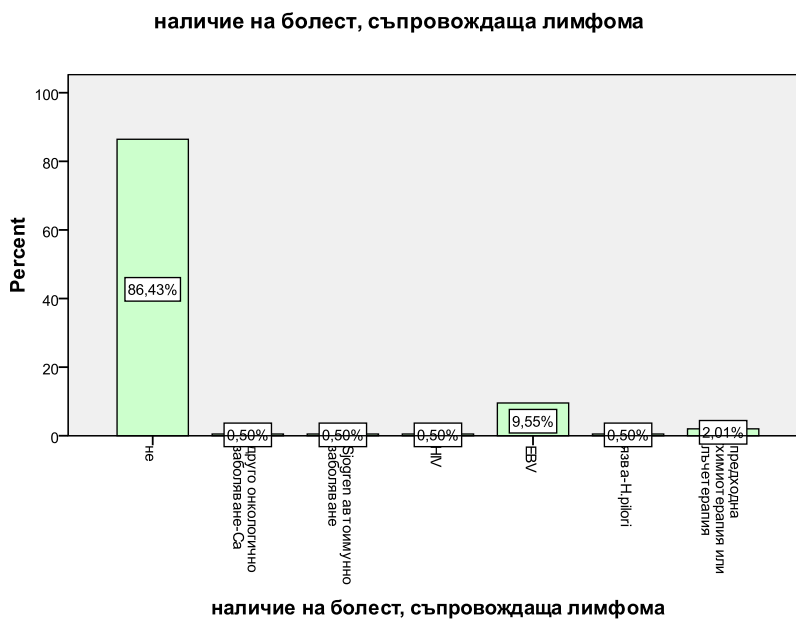
Автоимунни заболявания – синдром на Sjogren и Felty's, лупус.

Инфекции – при MALT е установена връзка с H.Pylori (Европа) и EBV (Мексико). Borrelia burgdorferi (лаймска болест) е установен в 35% от болните с кожен лимфом в Шотландия.

При всичките 293 пациенти от нашето клинично проучване, при 46 съществува заболяване имащо отношение към лимфомите. В тази група са 27 от тези пациенти което е 58,7% от всички пациенти със съпровождащо второ заболяване и имащо отношение към лимфомите. При групата ни от Генерализирани NHL ангажиращи ORL-зоната с висока и ниска степен на малигненост (агресивни и индолентни) преобладаващи са пациентите с EBV инфекция (особено при Burkitt лимфомите), последвана от групата на пациенти NHL провели преди това ХТ и/или ТГТ по повод на друго малигнено заболяване.

Табл.36 Наличие на болест, съпровождаща лимфома

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	не	172	86,0	86,4	86,4
	друго онкологично заболяване-Са	1	,5	,5	86,9
	Sjogren автоимунно заболяване	1	,5	,5	87,4
	HIV	1	,5	,5	87,9
	EBV	19	9,5	9,5	97,5
	язва-H.pilori	1	,5	,5	98,0
	предходна химиотерапия или лъчетерапия	4	2,0	2,0	100,0
	Total	199	99,5	100,0	
Missing	System	1	,5		
Total		200	100,0		



фиг.35

IV.2.2. II-ра група - Първично обхванали ЛОР-зоната лимфоми- 55 пациенти

1. Възраст:

В тази група са включени лимфопролиферативни заболявания които първично ангажират ORL-зоната, като в повечето случаи се касае за локализирано заболяване. Това са MALT-лимфомите, Екстремедуларните плазмоцитом(EMP), Т/НК-клетъчните (наричани преди ангиоцентрични) лимфоми. В световен мащаб MALT-лимфомите представляват около 5-7% от всички NHL. Въпреки че не са правени все още обширни проучвания, MALT-лимфомите не се откриват предилекционно в определени етническа група, раса или географски район. По отношение на половото разпределение, въпреки че не са известни полови различия в разпределението на MALT-лимфомите, при мъжете лимфоидната тъкан е по-обширно развита. Според някои епидемиологични проучвания обаче, MALT-лимфомите са малко по-чести при жените отколкото при мъжете. Възрастовия пик на заболяването е в 7-ма 8-ма декада въпреки че се откриват във всички възрастови групи.

Средна възраст (Mean) е 53.33 г.

Min = 7 г.

Max = 84 г.

Стандартното отклонение от средната стойност е 15.58 г.

Честотата на естремедуларния плазмоцитом (EMP) е 2-3 на 100000 души годишно, като 90% са над 40 годишна възраст. Плазмоцитом /плазмоцитния лимфом/ се развива най-често мултилокуларно, но в областта на ORL-органите /предимно нос, околоносни кухини, назофаринкс, мезофаринкс, ларинкс, уши и др./ като правило се представя като солитарен екстремедуларен плазмоцитом /EMP/. В България той се среща 2-3 пъти по-често при мъжете около 5-тата, 7-мата декада.

Т/НК-клетъчните неходжкинови лимфоми (NHL) представляват една малка част от лимфомите, диагностицирани в САЩ. Честота им е около 15-20% от всички NHL

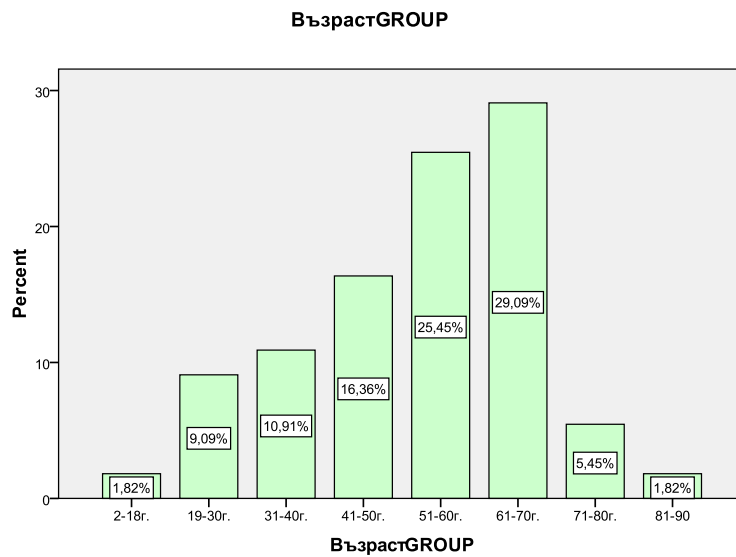
лимфоми, като Т-клетъчния, назален тип лимфом характерен за ЛОР-зоната е под 1%. Обикновено засягат по-възрастни пациенти (честота се увеличава с възрастта), но се среща и при деца. В полово разпределение зависимостта е 1,5-2,0 : 1,0 в полза на мъжете. Рискови фактори които предразполагат към появата на този тип лимфоми са: Вирусна инфекция (Човешки Т-лимфотропен вирус тип 1 (HTLV-1) – ATLL, EBV - назални НК-клетъчни лимфоми); Хромозомни преустройства(Предимно на Т-клетъчния рецептор (TCR) гени); Водещи прояви на свръхчувствителност-вродени или придобити (Глиадинова алегия-ентеропатия Т-клетъчен тип; Имуносупресия с антигенна стимулация; Неуточнен). Диференциалната диагноза на Т/НК cell лимфомите е със следните групи заболявания: Лимфоми-В-клетъчен лимфом, Hodgkin-лимфом; Реактивна лимфоцитоза; Саркоидоза; Други злокачествени заболявания-карцином в областта на главата и шията, метастатичен карцином; Инфекции с EBV, M. tuberculosis, HHV8, HTLV-1, CMV, Toxoplasma gondii, Treponema Pallidum, Гъбични заболявания.

Въпреки че най-високият % от случаите се намира във възрастния диапазон 61-70 години, където са 16 от случаите или 29,1%, то във възрастните диапазони под тази възраст има сравнително равномерно разпределение като до интервала 51-60 години се намират 35 случая, което представлява кумулативен процент-63,6%.

Разпределението на пациентите от Група 2 по възрастови групи е следното:

Табл.37 Възраст-GROUP

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2-18г.	1	1,8	1,8	1,8
	19-30г.	5	9,1	9,1	10,9
	31-40г.	6	10,9	10,9	21,8
	41-50г.	9	16,4	16,4	38,2
	51-60г.	14	25,5	25,5	63,6
	61-70г.	16	29,1	29,1	92,7
	71-80г.	3	5,5	5,5	98,2
	81-90	1	1,8	1,8	100,0
	Total	55	100,0	100,0	



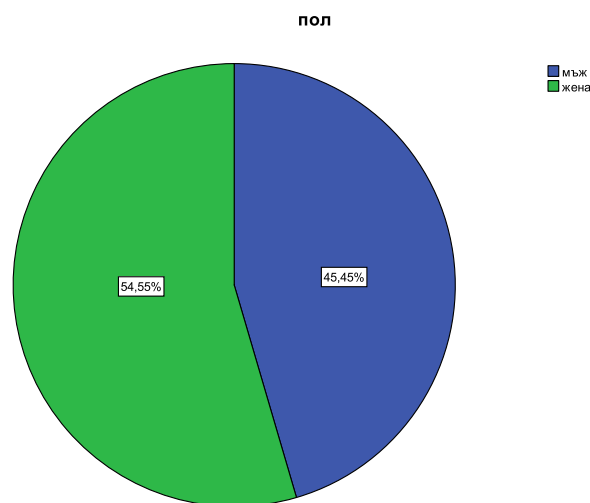
фиг.36

2.Разпределение по пол

В нашия материал преобладават жените-30(54,5%) спрямо мъжете-25(45,5%), като съотношението в тази група между жени/мъже е 1,2 : 1,0, въпреки, че ЕМР и Т/НК-клетъчните неходжкинови лимфоми (NHL) като цяло са по-чести при мъжете, за сметка на MALT-лимфомите, които обикновено се срещат по-често при жените.

Табл.38 Пол

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid мъж	25	45,5	45,5	45,5
жена	30	54,5	54,5	100,0
Total	55	100,0	100,0	



фиг.37

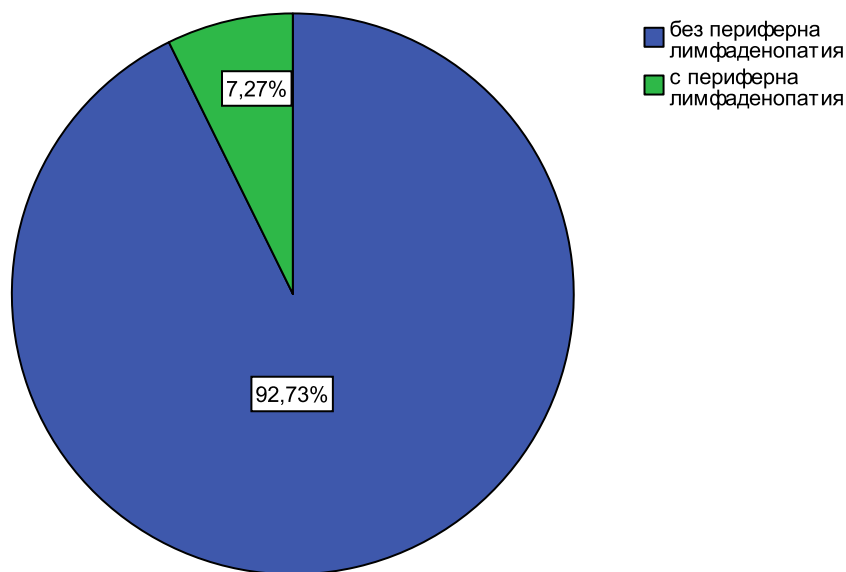
3. Клинична характеристика на лимфома – наличие на увеличени лимфни възли.

В тази група поради това, че се касае за заболявания първично ангажиращи ОРЛ областта със засягане на фаринкса (мезо-, хипо- и епифаринкса), ларинкса, трахея, нос и околоносни кухини, орбити, устна кухина, база на езика и др., редки са случаите на ангажиране на лимфните възли. Това личи по следната таблица при което се вижда, че при 51(92,7%) от случаите са без периферна лимфаденопатия.

Табл. 39 Наличие на увеличени лимфни възли

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid без периферна лимфаденопатия	51	92,7	92,7	92,7
с периферна лимфаденопатия	4	7,3	7,3	100,0
Total	55	100,0	100,0	

наличие на увеличени лимфни възли



фиг.38

4. Клинична характеристика /симптоми/ при засягане на ORL-органите

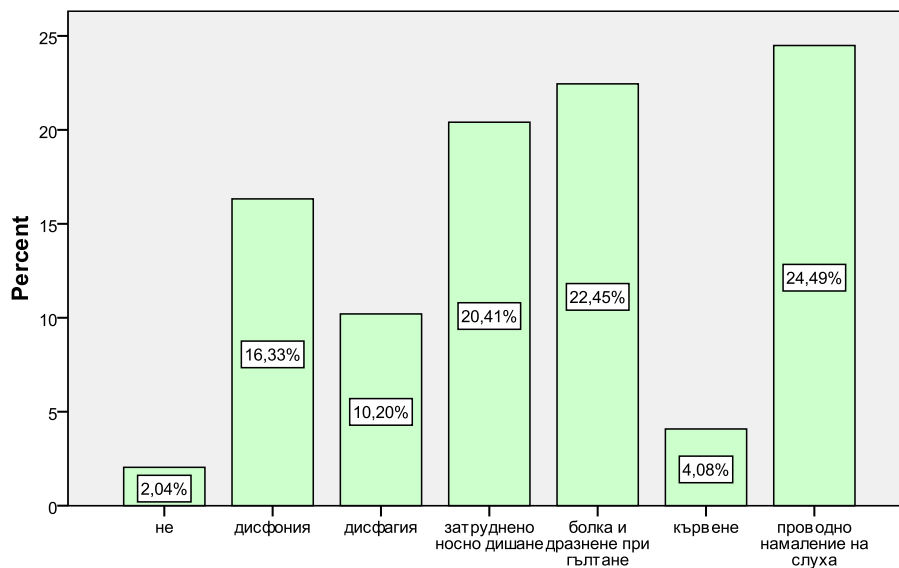
Клиничната характеристика и първичните прояви при Първично обхванали ORL зоната лимфоми зависи изцяло от локализацията и зоната обхваната от лимфопрролиферативното заболяване. При 49(89,1%) от тях има характерен симптом довел пациента при оториноларинголога. Поради това, че най-често е ангажиран назофаринкса, мезофаринкса и базата на езика, носа и околоноските кухини от

таблицата се вижда, че най-висок % от пациентите са се оплаквали от проводно намаление на слуха(заглъхване на ушите)-при 12(21,8%), последвани от такива с болки и дразнене в гърлото при 11(20%) и болни със затруднено носно дишане при 10(18,2%).

Табл. 40 Клинична характеристика /симптоми/ при засягане на ORL-органи

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	не	1	1,8	2,0	2,0
	дисфония	8	14,5	16,3	18,4
	дисфагия	5	9,1	10,2	28,6
	затруднено носно дишане	10	18,2	20,4	49,0
	болка и дразнене при гълтане	11	20,0	22,4	71,4
	кървене	2	3,6	4,1	75,5
	проводно намаление на слуха	12	21,8	24,5	100,0
	Total	49	89,1	100,0	
	Missing	System	6	10,9	
Total		55	100,0		

клинична характеристика /симптоми/ при засягане на ORL-органи



клинична характеристика /симптоми/ при засягане на ORL-органи

фиг.39

5. Локализация.

Isaacson and Wright изграждат концепцията и въвеждат термина за **MALT-лимфомите (mucosa-associated lymphoid tissue)**, като описват 71 тиреоидни лимфома, 9 първични белодробни лимфома, 37 стомашни лимфома и 4 първични малигнени лимфома на слюнчените жлези. В последствие са създадени точни критерии и изисквания за включването на даден НХЛ в тази група, в резултат на което не малък процент от тях са в ЛОР-зоната. MALT-лимфомите представляват широка категория от НХЛ и включват голямо разнообразие от различни заболявания, включително индолентни или агресивни НХЛ. MALT-лимфомите ангажират мукозно асоциираната лимфна тъкан, проявяват се като НХЛ с екстранодална локализация, обхващайки мукозната лимфоидна тъкан и представляват средно около 7,6 % от всички НХЛ. Този тип лимфоми стана познат през последните 10 години. Той засяга, една или няколко екстранодални структури, като орбита, стомах, фаринкс, белите дробове и слюнчените жлези. Този тип лимфоми по принцип са с ниска степен на малигненост, по правило индолентни. Въпреки всичко в около 10% от случаите се установяват регионални лимфни възли и ангажиране на костния мозък. Локализацията на MALT-лимфомите като цяло е както следва: 50% гастроинтестинален тракт; 10% глава и шия; 10% респираторен тракт; 30% други зони.

Фиг.41 Локализация

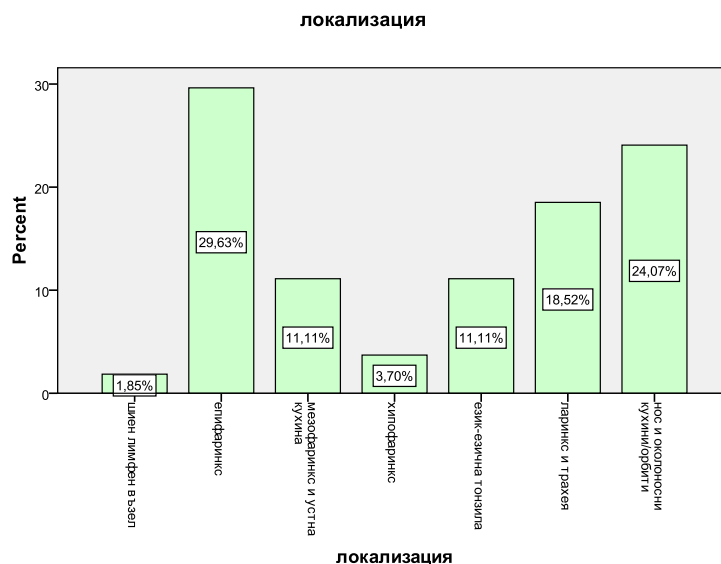
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	шиен лимфен възел	1	1,8	1,9	1,9
	епифаринкс	16	29,1	29,6	31,5
	мезофаринкс и устна кухина	6	10,9	11,1	42,6
	хипофаринкс	2	3,6	3,7	46,3
	език-езична тонзила	6	10,9	11,1	57,4
	ларинкс и трахея	10	18,2	18,5	75,9
	нос и околоносни кухини/орбити	13	23,6	24,1	100,0
	Total	54	98,2	100,0	
	Missing	System	1	1,8	
Total		55	100,0		

Екстрамедуларните плазмоцитомии (ЕМР) са включени в тази група поради това, че по своята патологична същност представляват В-клетъчни лимфоми свръх произвеждащи моноклонални имуноглобулини. ЕМР или още така наречения плазмоцитен лимфом се развива най-често мултилокуларно, но в областта на ЛОР-органите обхваща предимно нос, околоносни кухини, назофаринкс, мезофаринкс, ларинкс, уши и др.¹

T/NK-клетъчните неходжкинови лимфоми (NHL) в ORL-областта най-често се проявяват като Екстранодален НК / Т-клетъчен лимфом, синоназален тип. Честота му е сравнително рядка, обикновено свързани с EBV инфекция. Мъжете боледуват по-често от жените. Етнос - по-често в Южна Америка (особено коренното южноамериканско

население) и Азия и по-рядко в Европа и USA. Симптомите са типични назални симптоми, като се проявява и като небни лезии, кожни лезии и др. Прогноза - обикновено протича като агресивен тип NHL.

В нашият материал най-висок е процента на ангажиране на епифаринкса-16(29,1%), последвано от нос и околоносни кухини13(23,6%) и ларинкс и трахея-10(18,2%)



фиг.40

6. Подгрупи лимфоми

Табл.42 Подгрупи Първично ангажирали ЛОР-зоната лимфоми

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid MALT	22	40,0	40,0	40,0
ангиоцентрични	20	36,4	36,4	76,4
екстрамедуларни плазмоцитомы	13	23,6	23,6	100,0
Total	55	100,0	100,0	

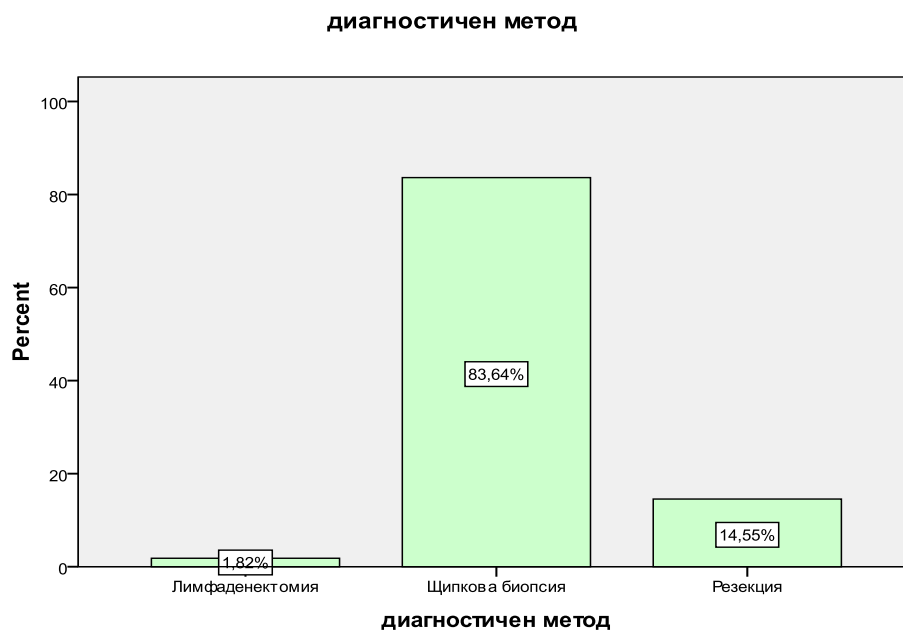
По общи литературни данни от трите лимфома честотата на MALT-лимфома е най-висока, последвана от EMP, и накрая екстранодален NK / Т-клетъчен лимфом, синоназалния тип-типичен за ЛОР-областта. И в нашият материал MALT-лимфома са най-висок процент-40% (22), на второ място са ангиоцентричните-NK / Т-клетъчен лимфоми-36,4% (20) и на последно място са EMP-23,6% (13). По-високият относителен брой на ангиоцентричните лимфоми в нашият материал се дължат вероятно на това че те се срещат основно в синоназалния регион и вероятността да бъдат диагностицирани в УНГ клиника е по-голяма.

7. Диагностичен метод

Диагностичният метод който сме използвали за установяване на лимфомите от тази група е основно биопсичен (щипкова биопсия при 46 пациента-83,6%) поради достъпността на зоните ангажирани от заболяванията и наличието на съвременни и конвенционални, минимално инвазивни методики, като МЛХ, ФЕХ, употребата на флексибилна оптика и др. По-малък е процента при което е направена операция с резекция на съответния орган или част от област-8(14,5%). Само при 1(1,8%) пациент диагностичният метод е бил лимфоаденектомия.

Табл. 43 Диагностичен метод

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Лимфаденектомия	1	1,8	1,8	1,8
	Щипкова биопсия	46	83,6	83,6	85,5
	Резекция	8	14,5	14,5	100,0
	Total	55	100,0	100,0	

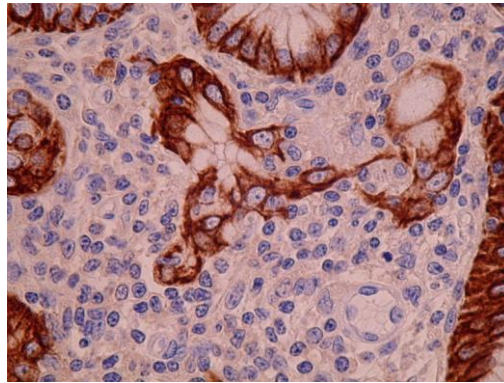


фиг.41

8. Имунохистохимични критерии за диагностика на лимфомите от II-ра група

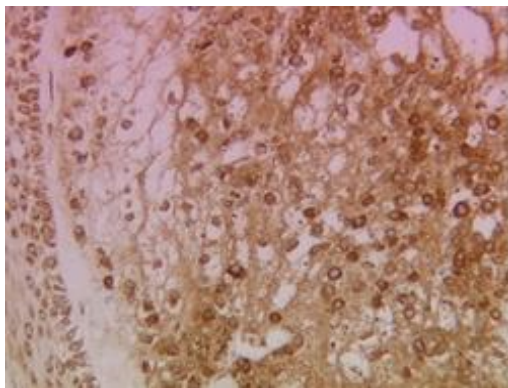
MALT-омите са low grade B-клетъчни лимфоми които експресират антигените CD₁₉/+/, CD₂₀/+/, CD₂₂/+/, и монотипен повърхностен имуноглобулин(обикновено IgM/+ и IgD/+). Маркерът CD₂₃, който не е типичен за MALT-лимфомите служи за отграничаването им от Мантелноклетъчен лимфом. Макар и рядко са възможни и T-

клетъчни варианти, които обикновено са с висока степен на малигненост, изискват хирургично поведение и са с много лоша прогноза.

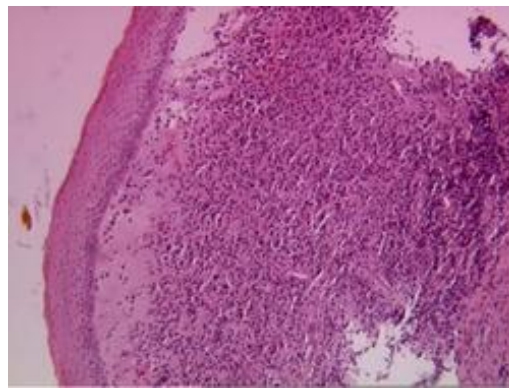


фиг.52 ICH-MALT-lymphoma CD₁₉/+, CD₂₀/+

За плазмоцитомите/плазмоцитния лимфом, имуноцитомата/ имунохистохимично са характерни монотипен повърхностен Ig/+, kappa-K/lambda-Λ леки вериги, CD₁₃₈/+, CD45/-.(J. H. Addams-Williams, H. S. Khalil, S. Berry, K. Denton & D. Baldwin,2004)

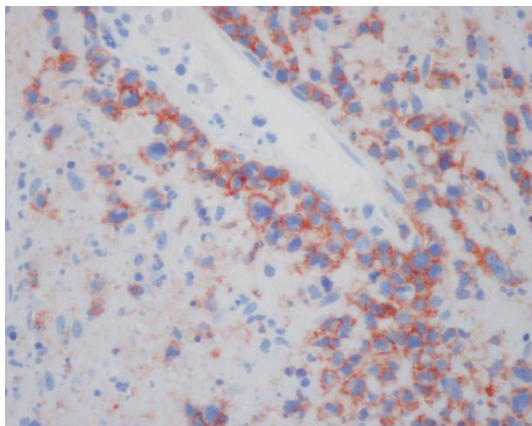


фиг.53 Плазмоцитом (EMF-ICH)

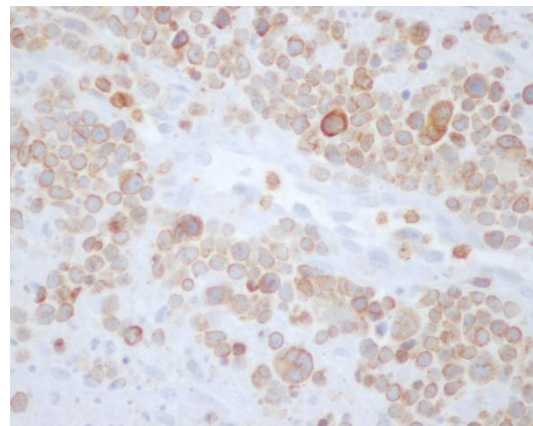


фиг.54 Стандартно оцветяване за plasma cell

Имунохистохимичните критерии за НК/Т-клетъчните ангиоцентрични лимфоми са: наличие на полиморфни лимфоцити инфилтриращи съдовите стени, CD₂/+, CD₅₆/+, CD₃-/+, CD_{5, 7} +/- . Неопластичните клетки са вероятно по-често НК/Т произход, отколкото Т-клетъчен произход.



фиг.55 T-cell angiocentric-CD 56-маркиране



фиг.56 T-cell angiocentric-CD3-маркиране

Табл.44 Имунохистохимия

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid не	1	1,8	1,8	1,8
да	54	98,2	98,2	100,0
Total	55	100,0	100,0	

При 98,2%(54) от нашите клинични случаи сме извършили имунохистохимично изследване за типизиране на лимфопролиферативните заболявания, осъществено в имунохистохимичната лаборатория на Секция Патология, при УМБАЛ"Царица Йоанна-ИСУЛ"-ЕАД-София.



фиг.47

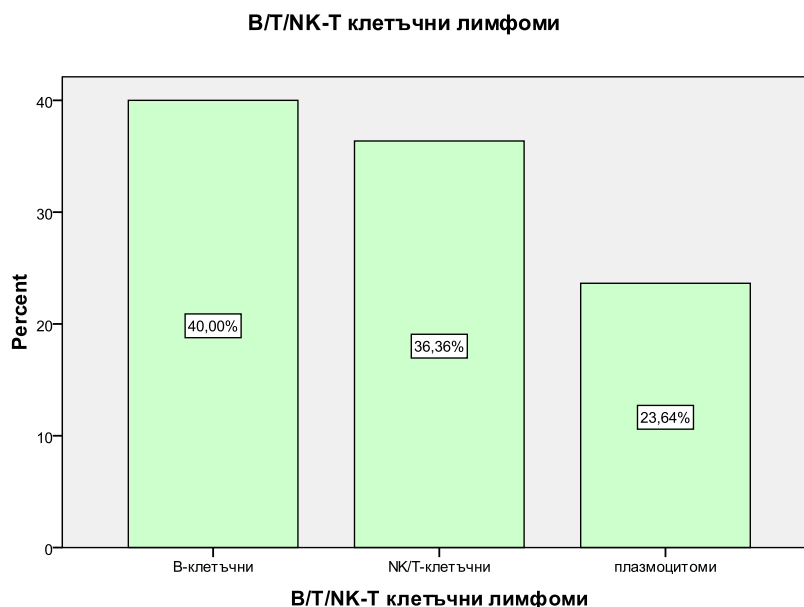
9.В/ Т / НК/Т- клетъчни лимфоми.

Тук сме направили имунохистохимично определяне на лимфомите към кой субтип принадлежат; **B-cell-subtype, T-cell-subtype** или към **NK/T-natural killer cell**. Плазмоцитомите които са дадени в отделна графа се знае че са продукт на **B-cell-subtype**, които в последствие се трансформират в **Ig**-секретиращи **Pl**-клетки, или т. нар. плазмоцити.

Табл. 46 В/Т/НК-Т клетъчни лимфоми

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid В-клетъчни	22	40,0	40,0	40,0
НК/Т-клетъчни	20	36,4	36,4	76,4
плазмоцитомите	13	23,6	23,6	100,0
Total	55	100,0	100,0	

Данните от този раздел напълно съвпадат с данните от т.6 Подгрупи лимфоми.



фиг.48

10. Степен на генерализация

В тази група NHL разглеждането на степента на генерализация има малка стойност поради това че тук се касае за локализирано заболяване- и при 55-мата (100%) пациента се касае за локализирано в ORL-зоната лимфопролиферативно заболяване.

Табл.48 Степен на генерализация

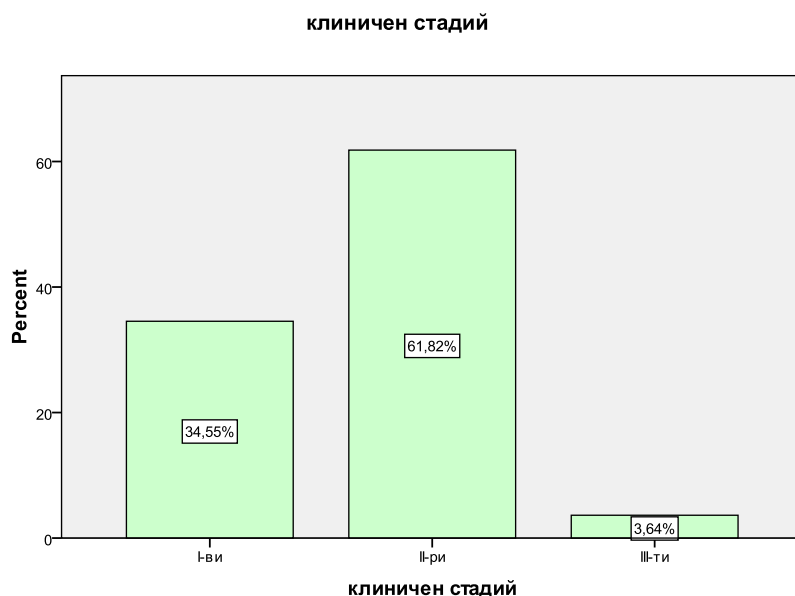
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid локализирано заболяване	55	100,0	100,0	100,0

11. Клиничен стадий

По голямата част от пациентите са диагностицирани във II КС-34(61,8%), а в I КС са 19(34,5%)

Табл. 49 Клиничен стадий

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid I-ви	19	34,5	34,5	34,5
II-ри	34	61,8	61,8	96,4
III-ти	2	3,6	3,6	100,0
Total	55	100,0	100,0	



фиг.49

12. Наличие на В-симптоми

При всичките пациенти поради това че се касае за локализирано заболяване липсват белези за активност, т.нар В-симптоми.

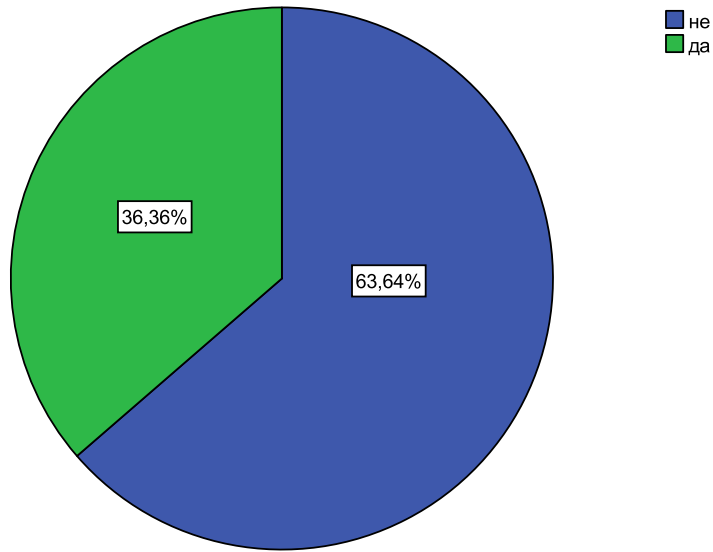
Табл. 50 Без наличие на В-симптоми

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid без В-симптоми	55	100,0	100,0	100,0

13. Биохимични констелации

Въпреки че и при трите подгрупи на Първично обхванали ORL зоната лимфопролиферативни заболявания да не са чести промените в кръвната картина и биохимичните изследвания при 20(36,4%) от тях се установяват такива биохимични констелации. При ЕМР хемограмата показва незначителни промени с леко изразена нормохромна анемия. Миелограма: при солитарния плазмоцитом често не се установяват промени в миелограмата след костно мозъчната трепанационна биопсия. Биопсията на туморната маса доказва налична плазмоцитна инфилтрация.

биохимични констелации



фиг.50

Табл.51 Биохимични констелации

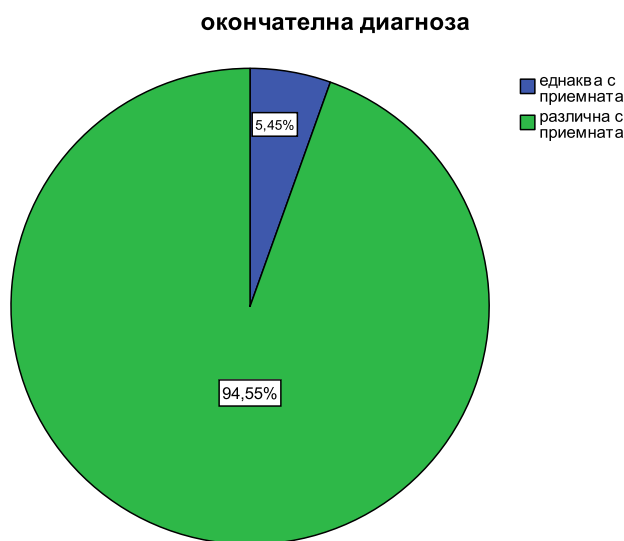
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid не	35	63,6	63,6	63,6
да	20	36,4	36,4	100,0
Total	55	100,0	100,0	

14. Окончателна диагноза.

В тази група има най-голям процент **несъвпадение** между първоначалната и окончателната диагноза, при 52 пациенти което е 94,5% . Причината се крие в това, че тук се касае за локализирано заболяване с наличие на Ту-подобна компонента и най-често липсата на увеличени лимфни възли, които според клиницистите са най-типичната проява на евентуално хематологично заболяване.

Табл. 52 Окончателна диагноза

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid еднаква с приемната	3	5,5	5,5	5,5
различна с приемната	52	94,5	94,5	100,0
Total	55	100,0	100,0	



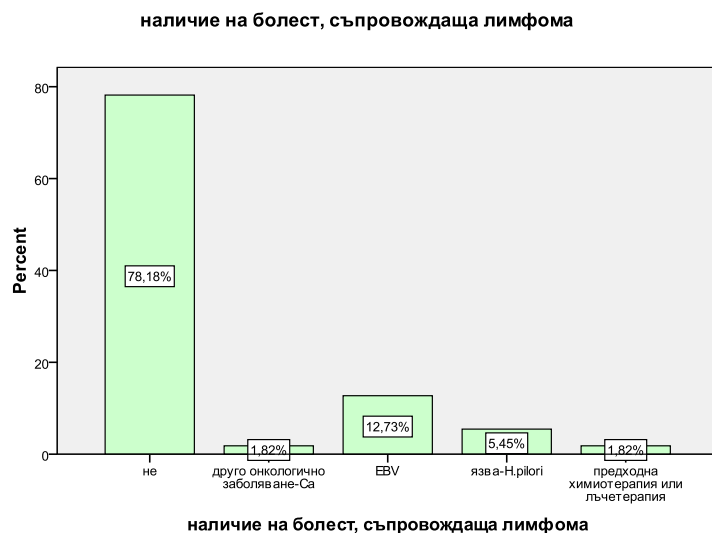
фиг.51

15. Наличие на болест, съпровождаща лимфома

Наличието на съпровождащо заболяване в тази група се води от EBV инфекция, която често се асоцира с Т/НК-клетъчните лимфому и се установява при 7(12,7%) пациента от общата група, която е 55. Но от общият брой на Т/НК-клетъчните лимфому, които са 20, абсолютния процент на тези лимфому е 35%, което означава че всеки трети пациент с Ангиоцентричен Т/НК-клетъчен лимфом е бил в контакт с EBV. При много клинични проучвания е установено, че при част от пациентите с MALT лимфому се установява наличието на *Helicobacter Pylori*. Едно проучване в САЩ установява, че хората с диагноза пептична язва имат относителен риск от 5,6 да развият НХЛ на стомаха, и то най-вече на MALT лимфом.(Dechert M, 2002).⁵⁹ При нашите пациенти от групата на Първоначално ангажирали ЛОР-органите НХЛ в 3-ма (5,5%) от общата група(55) се установява язва с - *H.pilori* инфекция. В нашия клиничен материал, с MALT лимфому са 22 пациенти в която група са и всичките пациенти с установена пептична язва и *H.pilori*-инфекция. Тогава тези 3 пациенти представляват 13,6% от всички установени при нас за указания период MALT лимфому, при които е установено наличието на тази инфекция. При 1 (1,8%) пациент има предходно онкологично заболяване. При 1(1,8%) пациент има и проведена ХТ/ТГТ.

Табл.53 Наличие на болест, съпровождаща лимфома

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid не	43	78,2	78,2	78,2
друго онкологично заболяване-Са	1	1,8	1,8	80,0
EBV	7	12,7	12,7	92,7
язва- <i>H.pilori</i>	3	5,5	5,5	98,2
предходна химиотерапия или лъчетерапия	1	1,8	1,8	100,0
Total	55	100,0	100,0	



фиг.52

IV.2.3. III-та група - Ходжкинови лимфони - 38 пациенти

1. Възраст и честота

Болестта на Ходжкин е злокачествено лимфопролиферативно заболяване, което се характеризира с морфологична, имунологична и клинична хетерогенност. Той представлява лимфом, при който хистологично се доказват типичните клетки на Reed-Sternberg (RS). RS-клетките имат В-клетъчен произход. Геномът на EBV се установява в голям процент (в някои съобщения до 50%) от болелите, но неговата роля в патогенезата е все още неясна.²⁰ Описано е от Thomas Hodgkin през 1832г. Заболеваемостта в отделните географски региони е различна. Афро-американската раса боледува по-рядко (2,3/100 000) от европейската (3,0/100 000). Най-рядко се среща сред населението на Азия-монголоидната раса.⁵⁹ За Европа и САЩ заболеваемостта е 3/100 000, за Япония 1/100 000. У нас тя е средно 1.8 – 2.5 / 100 000. По данни на Националния Раков Институт на САЩ честотата на Ходжкиновия лимфом е намаляла с около 16% от 1970 г. насам. Това намаление се дължи отчасти на предварително неправилна класификация на НХЛ като ХЛ (поради липсата на имунохистохимични критерии и извършваната в момента фенотипизация на лимфомите, която определя точно вида на лимфома и подходящото за него лечение), но голяма част от причината за това намаление не е известна. Смъртността също е намаляла с около 65%, което до голяма степен се дължи на подобряване на лечението и на прилаганите медикаменти, както и на технологичните новости свързани с новите повишени възможности на апаратурата за лъчелечение-линейни ускорители, гама-нож, кибер-нож, др. От ХЛ боледуват по-често мъжете, като съотношението мъже : жени е 2:1. Налице са два възрастови пика – между 20 – 40 години и над 50 години. Средната възраст на болните с Ходжкинови лимфони е 48.12 години. Болестта на Ходжкин представлява 1-2% от всички злокачествени новообразувания и достига до 5,6 % от малигнените неоплазми при деца.

Средна възраст (Mean) е 37.13 г.

Min = 6 г.

Max = 77 г.

Стандартното отклонение от средната стойност е 21.231 г.

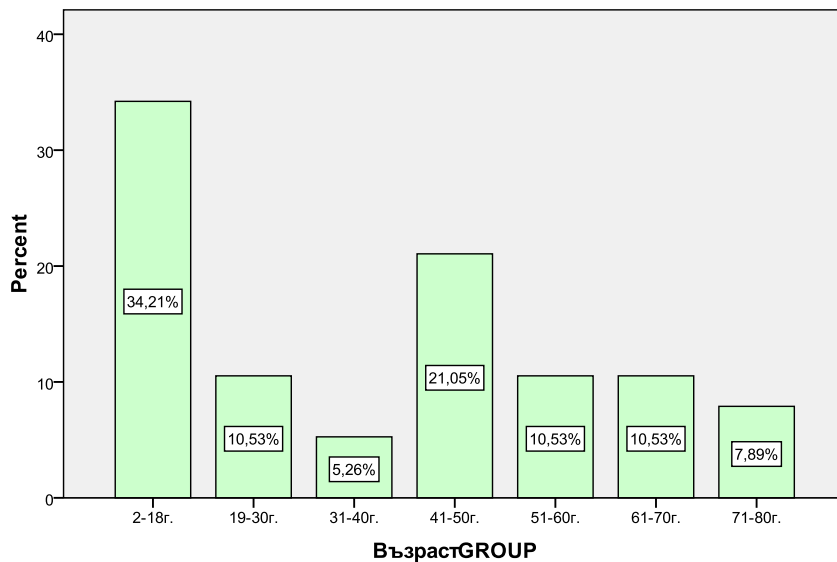
Разпределението на пациентите по възрастови групи при нашите пациенти с Ходжкинови лимфони е следното:

Табл. 54 Възраст GROUP

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2-18г.	13	34,2	34,2	34,2
	19-30г.	4	10,5	10,5	44,7
	31-40г.	2	5,3	5,3	50,0
	41-50г.	8	21,1	21,1	71,1
	51-60г.	4	10,5	10,5	81,6
	61-70г.	4	10,5	10,5	92,1
	71-80г.	3	7,9	7,9	100,0
	Total	38	100,0	100,0	

Както се вижда от таблицата, най-висок % от случаите се намира във възрастта от 2-18 година където са установени 13(34,2%), което е съпоставимо с международните данни и е във връзка с тясната колаборация която имаме със СБАЛДОХЗ, което е най-голямото звено за диагностика, стадиране и лечение на деца с онкохематологични заболявания в Р България.

ВъзрастGROUP



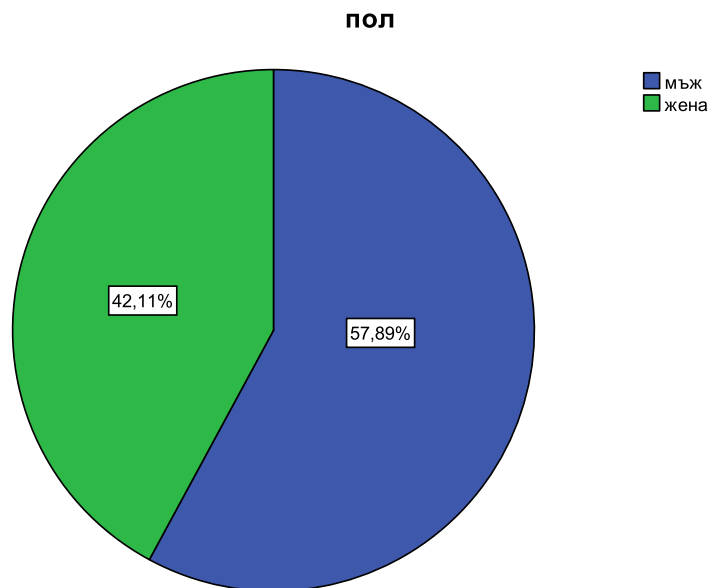
фиг.53

2.Разпределение по пол

Съотношението мъже/жени при пациентите в нашият клиничен материал е 22 : 16 (1,38:1), което също е съпоставимо с данните за Европа и България. По данни от НРР честотата по пол за Р България е: 3,3 на 100 000 мъже годишно и 2,2 на 100 000 жени годишно, което прави съотношение 1,48 : 1.

Табл.55 Пол

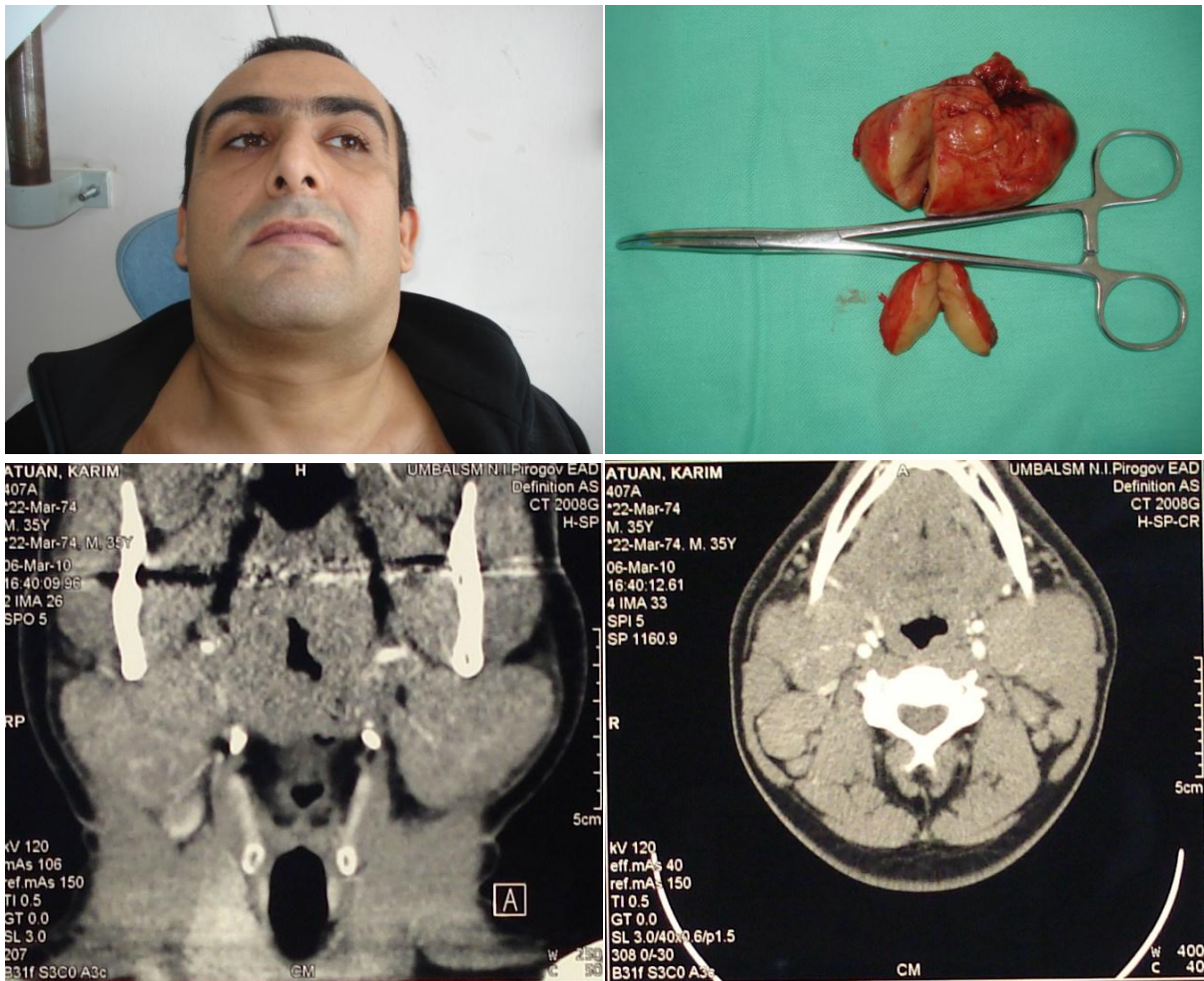
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	мъж	22	57,9	57,9	57,9
	жена	16	42,1	42,1	100,0
Total		38	100,0	100,0	



фиг.54

3.Клинична характеристика на лимфома–наличие на увеличени лимфни възли

Най-често заболяването се установява по наличието на увеличение на лимфните възли (95%), по-често изолирано и по-рядко полиаденопатия. Типично за болестта е началното локално засягане на периферен лимфен възел (най-често започва от един л.възел) с последваща прогресия и обхващане на лимфната система. Засягат се шийните (60-70%), медиастиналните (30-50%), аксиларните (10-20%) и ретроперитонеалните (25%) лимфни възли. Лимфните възли са твърдо еластични („гумени”), подвижни, неболезнени и липсват белези на възпаление. По размер могат да бъдат най-различни. Когато са с диаметър над 100mm се говори за („bulky”) форма. Лимфаденомегалията може да се усложни с плеврални изливи и синдром на горна празна вена.



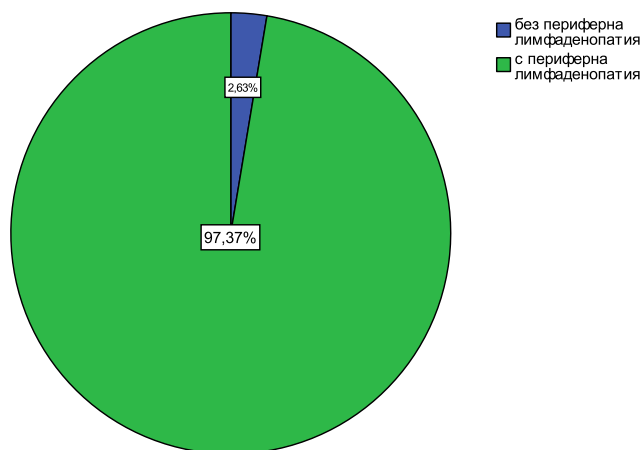
фиг.55 34 годишен пациент с Болест на Ходжкин

В тази група при 37(97,4%) от случаите има наличието на увеличени лимфни възли и това е водещата а в някои случаи и единствената проява на болестта, която е довела пациента при оториноларинголога и при установяване на заболяването.

Табл. 56 Наличие на увеличени лимфни възли

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid без периферна лимфаденопатия	1	2,6	2,6	2,6
с периферна лимфаденопатия	37	97,4	97,4	100,0
Total	38	100,0	100,0	

наличие на увеличени лимфни възли



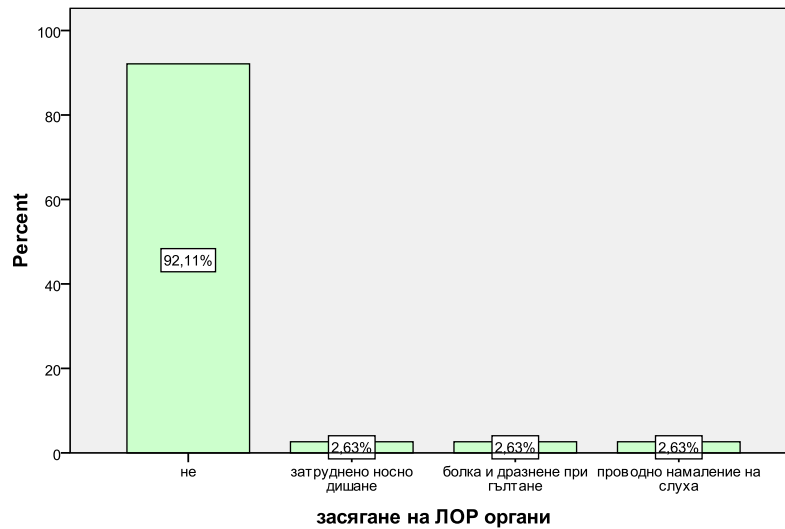
фиг.56

4.Клинична характеристика на лимфома- налични симптоми при засягане на ЛОР-органи. Поради това, че първите прояви при установяването на НЛ в областта на шията са увеличените шийни(супраклавикуларни) лимфни възли тук е нормално, да не съществува водещ клиничен симптом. Както се вижда и от таблицата по-долу при 35(92,1%) от тях липсва водещ симптом свързан с оплаквания произхождащи от ЛОР-зоната. От горната таблица пък се видя, че от 38 пациента с НЛ при 37(97,4%) от случаите има наличието на увеличени лимфни възли и това е водещата а в някои случаи и единствената проява на болестта, която е довела пациента при оториноларинголога и при установяване на заболяването. В тази група има само 3 пациенти със симптоми свързани с ORL-органите и това са: затруднено носно дишане при 1(2,6%), при локализация в нос и околоносни кухини /паралелно с установен увеличен лимфен възел/; Болка и дразнене при гълтане при 1(2,6%) с локализация в областта на базата на езика/паралелно с установен увеличен лимфен възел/; проводно намаление на слуха при 1(2,6%) при локализация в назофаринкса, но където това е и единствената установена локализация при диагностицирането на заболяването, без да е установен палпируем увеличен л.възел. При 1(2,6%) от пациентите, паралелно с увеличения лимфен възел има засягане (с инфилтрация) и на субмандибуларна жлеза, чиито прояви се припокриват с оплакванията типични за увеличените лимфни възли, поради което не са отразени в графиката.

Табл.57 Симптоми при засягане на ORL-органи

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid не	35	92,1	92,1	92,1
затруднено носно дишане	1	2,6	2,6	94,7
болка и дразнене при гълтане	1	2,6	2,6	97,4
проводно намаление на слуха	1	2,6	2,6	100,0
Total	38	100,0	100,0	

засягане на ЛОР органи



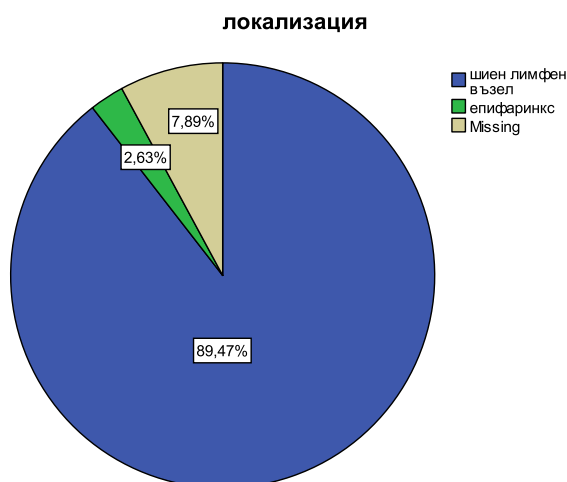
фиг.57

5. Локализация.

По принцип НЛ започва изолирано от една група лимфни възли, най-често в областта на главата и шията. Разпространението отначало се осъществява по лимфогенен път а след това и по хематогенен(Апостолов П. 2002).² Локализацията на процеса както се вижда от таблицата и от графиката е основно в увеличените лимфни възли. От 38 пациента в таблицата при 34 или 89,5% е само в тях. При 1 пациент или 2,6% е само в назофаринкса, без наличие на увеличен л.възел. Липсващите данни от таблицата са тези 3 пациенти-7,9% при което заедно с увеличените лимфни възли има и втора локализация; нос и околоносни кухини, база на езика и субмандибуларна жлеза.

Табл. 58 Локализация

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	шиен лимфен възел	34	89,5	97,1	97,1
	епифаринкс	1	2,6	2,9	100,0
	Total	35	92,1	100,0	
Missing	System	3	7,9		
Total		38	100,0		



фиг.58

6. Подгрупи Ходжкинови лимфоми

Диагнозата при HL се поставя **само чрез биопсия** на лимфен възел или екстранодален орган засегнат от лимфома (включително с имунохистохимия).

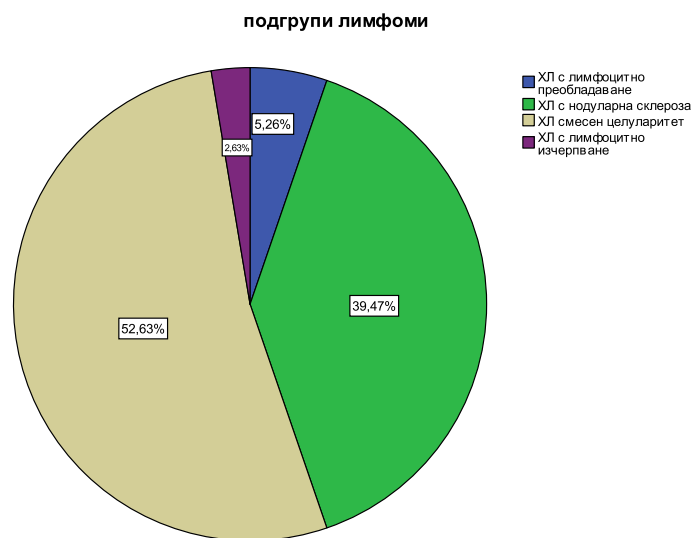
При класификацията са обособени четири хистологични подтипа от Lukes & Butler (по Rye, 1965г.):

- нодуларна склероза (най-чест)-60-70%;
 - смесен клетъчен състав (втори по честота)-20-30%;
 - лимфоцитно преобладаване-10-15%;
 - лимфоцитно изчерпване (рядък вариант)-5-10%;
- **Петият вариант**-нодуларно лимфоцитно преобладаване представлява добавен вариант в най-новата WHO класификация и не е включен в нашето проучване поради липсата му като вариант в старите класификации, когато сме започнали събирането на клиничният материал.

В нашият материал съотношението на отделните хистологични варианти както се вижда в таблицата по долу е променено в полза на варианта ХЛ-смесен целуларитет при който имаме 20 пациенти представляващи 52,6 % от случаите за сметка на по ниския процент на варианта ХЛ-нодуларна склероза от който имаме 15 пациента представляващи 39,5 % от случаите. Варианта на ХЛ-лимфоцитно преобладаване е представен от 2 пациенти-5,3% от случаите и последният вариант на ХЛ-лимфоцитно изчерпване е установен при 1 пациент-2,6%.

Табл. 59 Подгрупи лимфоми

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid ХЛ с лимфоцитно преобладаване	2	5,3	5,3	5,3
ХЛ с нодуларна склероза	15	39,5	39,5	44,7
ХЛ смесен целуларитет	20	52,6	52,6	97,4
ХЛ с лимфоцитно изчерпване	1	2,6	2,6	100,0
Total	38	100,0	100,0	



фиг.59

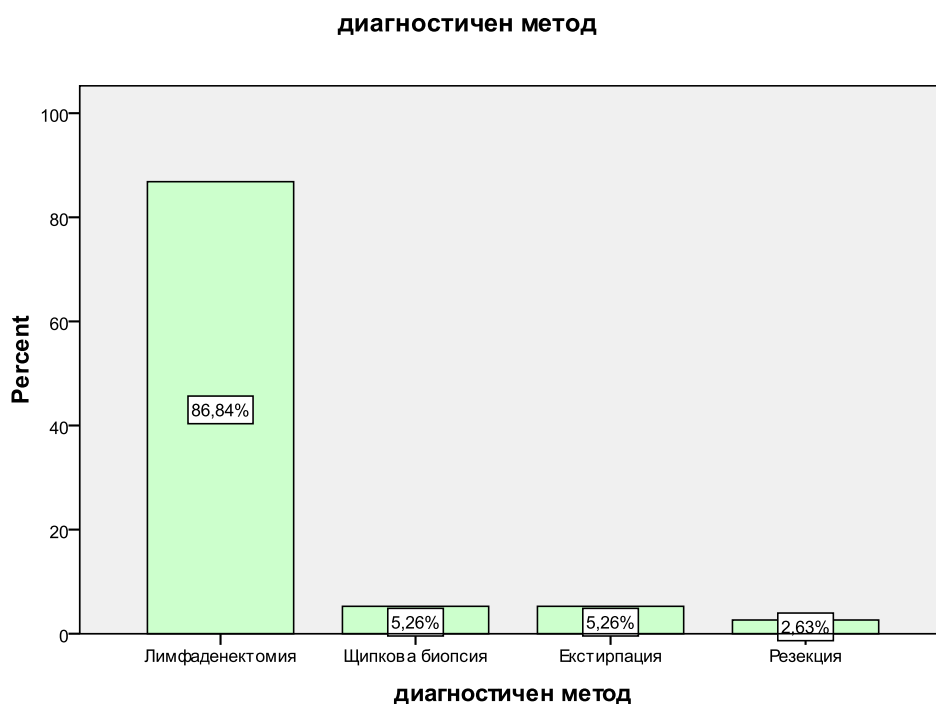
7. Диагностичен метод

По световен стандарт диагнозата на Ходжкиновия лимфом се поставя само чрез биопсия на лимфен възел и/или екстранодално засегнат орган, включително с имунохистохимия.

Поради това, че основната клинична проява при установяването на ХЛ са увеличените шийни лимфни възли, логично е основният диагностичен метод да бъде отстраняването на суспектен лимфен възел което е довело до установяване на диагнозата при 33 пациенти или при 86,8% от пациентите с Ходжкинови лимфоми.

Табл. 60 Диагностичен метод

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Лимфаденектомия	33	86,8	86,8	86,8
	Щипкова биопсия	2	5,3	5,3	92,1
	Екстирпация	2	5,3	5,3	97,4
	Резекция	1	2,6	2,6	100,0
	Total	38	100,0	100,0	



фиг.60

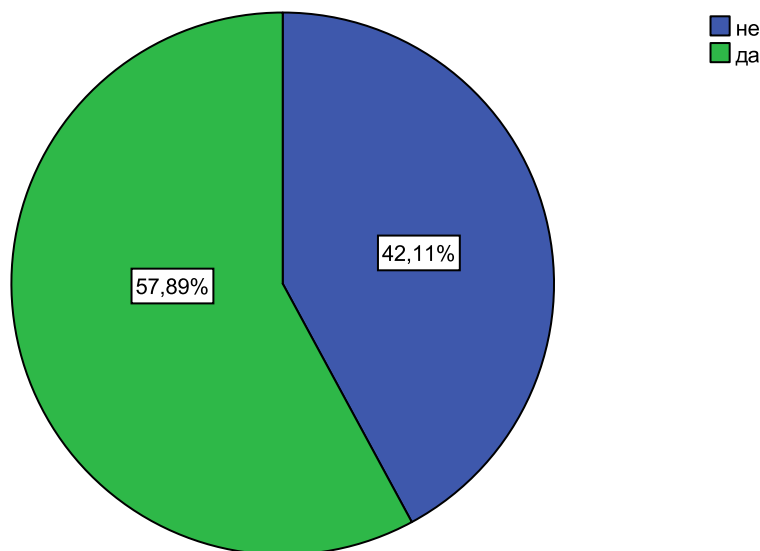
9. Имунохистохимични критерии за диагнозата на Неходжкиновия лимфом

При 22 (57,9%) от нашите пациенти в групата с HL е направена ИХХ за поставяне на точна патоморфологична, при останалите 16 (42,1%) където е имало типична за болестта на Хочкин патохистологична находка е поставена диагнозата без ИХХ. Имунохистохимичната находка при HL задължително следва да отграничава фенотипа на Щернберговите клетки: CD15/+, CD25/+, CD30/+, CD40/+, CD45-/ от този на лимфоцитите CD3/+ > CD20/+. В последствие всички пациенти са стадирани по стандартна програма и са насочени за лечение в специализирано хематологично здравно заведение.

Табл.61 Имунохистохимия

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid не	16	42,1	42,1	42,1
да	22	57,9	57,9	100,0
Total	38	100,0	100,0	

ИМУНОХИСТОХИМИЯ



фиг.61

10. Степен на генерализация /локално заболяване или генерализирана болест/

След поставянето на диагнозата на базата на хистологично изследване (най-често от ексцизиран шийен лимфен възел) основната цел е да се определи разпространението на процеса, тъй-като то е определящо за прогнозата и лечението. Определя се клиничният стадий (КС) и топографско хистологичният стадий(ТХС) което отново се извършва по приетата от конференцията в Ann Arbor през 1971 година класификация в 4 стадия (staging=стадиране). Терапевтичното поведение зависи изцяло от точното стадиране на ХЛ. Използваната стадиращата система Ann Arbor включва образни методи за определяне състоянието на лимфните възли и вериги в гръдния кош, в корема и таза. Биопсията се използва при начално стадиране и при прогресия, биопсията на черен дроб - при съмнение за ангажиране. В хода на разпространението на заболяването, спленомегалия се установява в около 50% от болните, което е един от признаците за генерализирането на болестта. Засягането е масивно и в напреднал стадий на болестта се ангажира и черния дроб. Екстранодалното засягане настъпва чрез директна инвазия или хематогенна дисеминация (IV стадий). Най-често се засягат бял дроб, черен дроб, костен мозък. Засягането на кожата е късно и рядко. Други органи - мозък, гръбначен стълб се засягат много рядко. Накрая се появяват и системни прояви, манифестирани чрез т.нар. В-симптоми (загуба на апетит и тегло, профузни нощни изпотявания, кахексия).

В нашият клиничен материал основно се касае за локализирано заболяване в 29(76,3%) от случаите със засягане обикновено на лимфни възли над диафрагмата, а в останалите 9(23,7%) се касае за генерализирано заболяване при което има засягане на лимфни възли от двете страни на диафрагмата и/или слезка, черен дроб или друга екстранодална зона.

Табл. 62 Степен на генерализация

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid локализирано заболяване	29	76,3	76,3	76,3
генерализирано	9	23,7	23,7	100,0
Total	38	100,0	100,0	



фиг.62

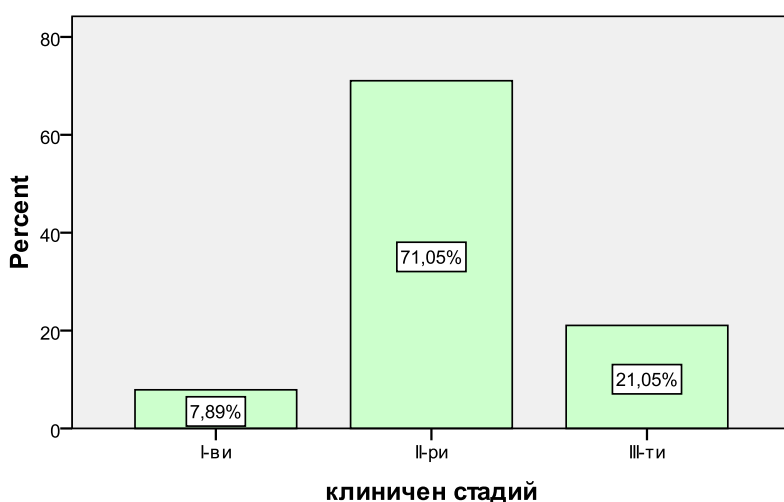
11.Клиничен стадий.

Хистоморфологичните варианти при болестта на Ходжкин в срок средно от 6 месеца се трансформират от прогностично благоприятните (лимфоцитно преобладаване и нодуларна склероза) в по-неблагоприятните - смесеноклетъчен състав и с лимфоцитно изчерпване. В първите 6 месеца от началото на заболяването по-често се срещат първите два варианта, а след 7-и до 12-и месец честотата им двукратно намалява. Болните с първите два варианта са предимно I и II клиничен стадий, а със смесеноклетъчен и с лимфоцитно изчерпване - в III и IV стадий. По-голямата честота на благоприятните в прогностично отношение морфологични варианти в началото на заболяването, възможността за трансформация, както и взаимовръзката им с клиничния стадий подчертават значението на ранната и своевременна диагноза на Ходжкиновите лимфоми. По данни на Мешков Т., Аврамова Д., Георгиев, Г. (1996), около 45-50% от диагностицираните лимфи в България са във II КС. В нашият материал 27(71%) са в този стадий, в III КС са 8(21,1%) и в I КС са 3(7,9%).

Табл. 63 Клиничен стадий

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	I-ви	3	7,9	7,9	7,9
	II-ри	27	71,1	71,1	78,9
	III-ти	8	21,1	21,1	100,0
	Total	38	100,0	100,0	

клиничен стадий



фиг.63

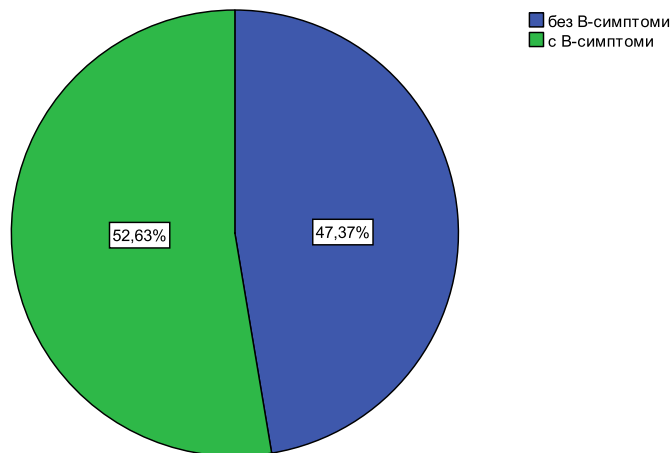
12. Наличие на В-симптоми

При лимфома на Хочкин В-симптомите се установяват в 30% от болните в напреднали стадии. Типична температура тип Pel-Ebstein се наблюдава в 30%, сърбеж (понякога много тежък) – в около 25% от болните. Загуба на апетит и тегло, профузни нощни изпотявания, кахексия, са също характерни системни симптоми.^{2, 20} В тази групата от нашия материал се установява при 20(52,6%) наличието на В-симптоми за активност.

Табл. 64 Наличие на В-симптоми

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	без В-симптоми	18	47,4	47,4	47,4
	с В-симптоми	20	52,6	52,6	100,0
	Total	38	100,0	100,0	

наличие на В-симптоми



фиг.64

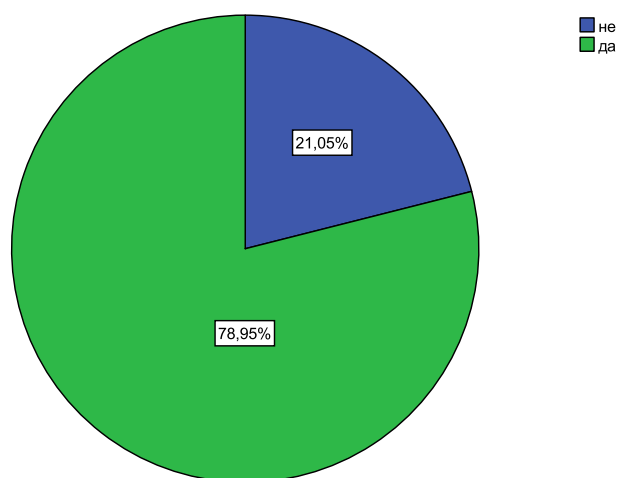
13. Биохимични констелации

Хематологични промени: Нормохромна и нормоцитна анемия, като ангажирането на костния мозък не е характерно. Около 1/3 от болните имат Неутрофилия и Еозинофилия, с напредване на заболяването-лимфопения и увреден клетъчен имунитет, броя на тромбоцитите първоначално е нормален или повишен, но с напредване на болестта намален. СУЕ, често е ускорено, но се използва по-често се при мониториране на заболяването. От биохимичните показатели ЛДХ е обикновено повишена, а използваните в миналото маркери (серумно желязо, мед) вече не са напълно актуални. С-реактивен протеин – увеличен, и също се използва при мониториране на заболяването в стадий на тласък.²⁰ В нашият материал при 30 пациента, което представлява 78,9% има промени в кръвните и/или биохимичните показатели които биха насочили хирурга към мисълта за вероятната диагноза лимфом.

Табл. 65 Биохимични констелации

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid не	8	21,1	21,1	21,1
да	30	78,9	78,9	100,0
Total	38	100,0	100,0	

биохимични констелации



фиг.65

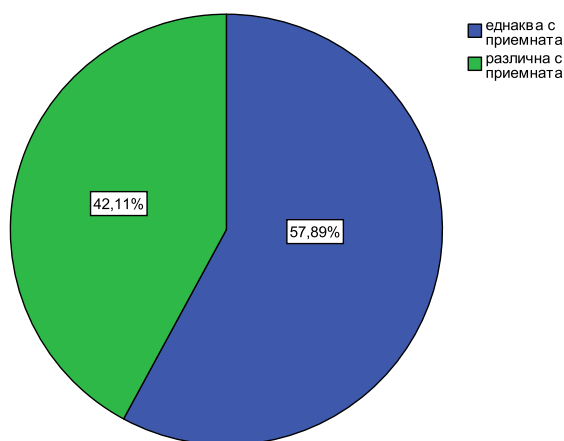
14. Окончателна диагноза.

За разлика от другите групи лимфоми от нашето проучване тук за първи път има по-висок % на съвпадение между приемна и окончателна диагноза, като при 22(57,9%) при постъпването на пациента се е предполагало че има вероятност да се касае за лимфопролиферативно заболяване-Хочкинов лимфом.

Табл.66 Окончателна диагноза

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid еднаква с приемната	22	57,9	57,9	57,9
различна с приемната	16	42,1	42,1	100,0
Total	38	100,0	100,0	

окончателна диагноза



фиг.66

15. Наличие на болест, съпровождаща лимфома и имаща отношение към неговата поява

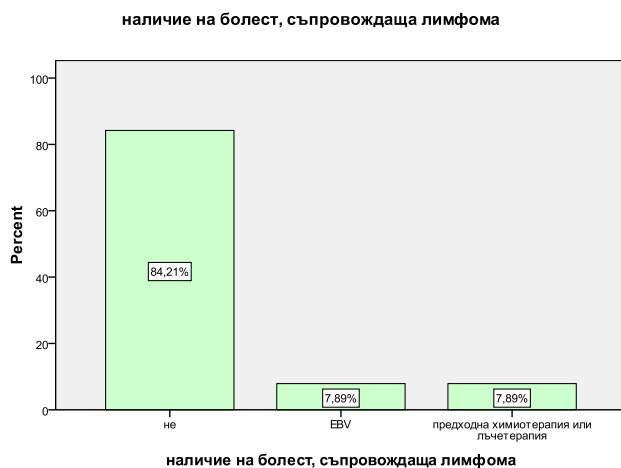
Етиологията и патогенезата на Ходжкиновите лимфоми са все още неуточнени. Заболяването се среща по-често при болни с HIV инфекция, при работещи с гориво-смазочни материали и с пестициди. През последните години се натрупват все повече данни за ролята на вирусите. При част от болните с болестта на Хочкин е установено наличие на генома на Epstein-Barr вируса (съобщени данни за установен EBV в туморните проби мъжду 20-80%)²⁰ в клетките на Reed-Sternberg (R-S). Посочва се повишен риск от заболяване при лица с повишен титър на IgG антитела към капсидния антиген на вируса. Установено е, че Щернберговите клетки експресират хетерогенен панел цитокини (IL-1, IL-5, IL-6, IL-8, TNF). Дисбалансираната продукция на цитокини от тези клетки обуславя фебрилитета, отслабването на телло, нощните изпотявания, тромбоцитозата, еозинофилията и други прояви при болестта на Ходжкин. Щернберговите клетки експресират и високи нива на цитокинови рецептори (CD25, CD30, CD40). Счита се, че CD40 е важен клиничен, биологичен и патологичен маркер. Вариациите на цитокиновата продукция вероятно обуславят и хетерогенността на клинично-патологичните прояви на заболяването. То протича с характера на туморен процес или на хроничен възпалителен процес и с нарушения предимно на клетъчно - медиацията имунитет (Eyre HJ, Farver ML, 1991)

Приема се, че роля за развитието на Ходжкиновия лимфом имат и фамилни фактори-при еднояйчни близнаци съществува 10 пъти по-висок риск за появата на това заболяване, което предполага наличието на генетична предиспозиция.

Въпреки че в етиологията на HL се предполага ролята на EBV в нашият клиничен материал са установени само 3(7,9%) пациента носители на този вирус и 3(7,9%) провели преди години ХТ и/или ТГТ по повод на друго малигнено заболяване.

Табл.67 Наличие на болест, съпровождаща лимфома

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid не	32	84,2	84,2	84,2
EBV	3	7,9	7,9	92,1
предходна химиотерапия или лъчетерапия	3	7,9	7,9	100,0
Total	38	100,0	100,0	



фиг.67

IV.2.4. Двумерни разпределения по групи лимфоми

В този параграф са анализирани двумерните разпределения, съставени по групи лимфоми и всеки един от останалите параметри, прилагайки χ^2 -анализа. Резултатите са получени със статистическия пакет SPSS17.

1. Наличие или липса на зависимост между *Наличието на увеличени лимфни възли спрямо групите лимфоми*

Кростаблицата показва, че най-много - 102-ма (51.0%) са пациентите от група 1 (Генерализирани нодални лимфоми) с периферна лимфаденопатия. В група 2 (Първично обхваналите ЛОР органите НХЛ) само 4-ма (или 7.3% от тази група) са с периферна лимфаденопатия, а в група 3 (Ходжкинови лимфоми) с периферна лимфаденопатия са 37 пациенти, които съставят 97.4%.

От следващата таблица се вижда, че коефициентът *Pearson Chi-Square* = 74.224. Той е статистически значим, тъй като неговото равнище на значимост е по-малко от грешката $\alpha = 0.05$ (*Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.000 < $\alpha = 0.05$). Следователно може да се направи изводът, че двете променливи са зависими помежду си.

Хи-квадрат тест			
	Стойност	Степени на свобода	Асимптотична значимост
Пиърсън Хи-квадрат	74,224 ^a	2	,000
Съотношение на вероятност	90,919	2	,000
Линейна- по-линейна свързаност	5,316	1	,021
Брой валидни случай	293		
а. 0 клетки (.0%) имат очакван размер по-малък от 5. Минималният очакван размер е 18.55			

табл.68

Табл. 69-Симетрични мерки

	Стойност	Асимптотична стандартна грешка ^a	Приблизително T ^b	Приблизителна значимост
Номинална-по-номинална Фи	,503			,000
Крамеров коефициент	,503			,000
Интервал по интервал Пиърсъново R	,135	,054	2,323	,021 ^c
Редно число по редно число Корелация на Спирман	,029	,061	,501	,617 ^c
Брой валидни случай	293			

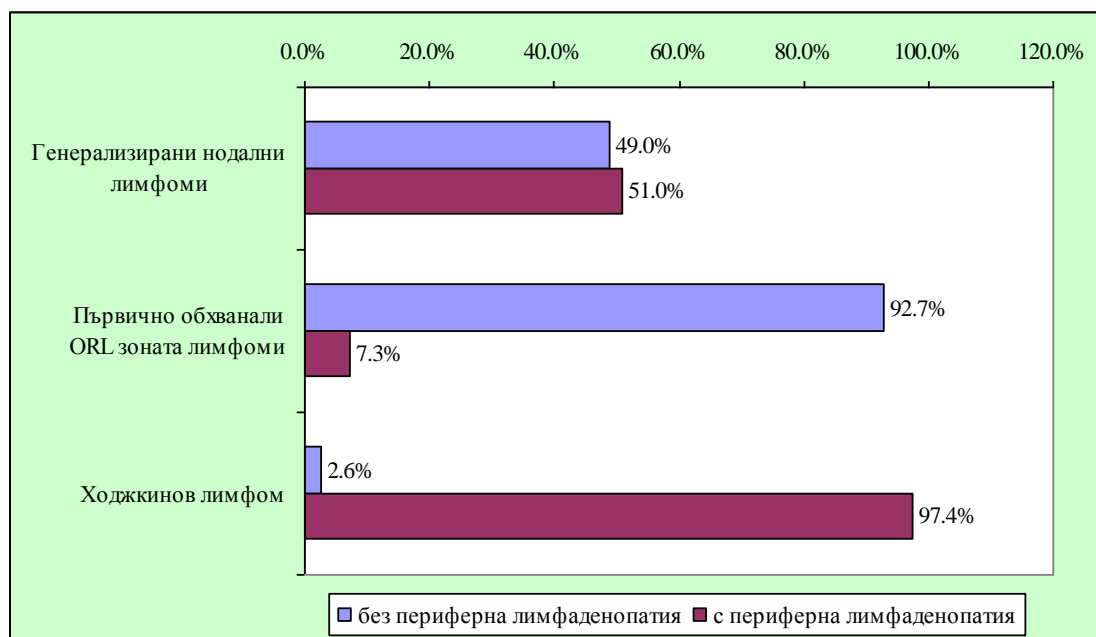
a. Не се допуска нулева хипотеза

b. Допуска се нулева хипотеза като се ползва асимптотична стандартна грешка.

c. Базирано на нормално приближение

Коефициентът на Крамър (*Cramer's V*), измерващ силата на връзката между двете променливи, има стойност 0.503. Той е статистически значим, тъй като за него *Approx. Sig.* = 0.000 < α = 0.05.

Условно се приема, че когато то е в граници от 0 до 0.3, връзката между променливите е слаба, от 0.3 до 0.7 – средна, и над 0.7 – силна. Съгласно това между променливите „увеличени лимфни възли” и „групи лимфоми” има **средна по сила връзка.**



Фиг. 68.

2. Наличие или липса на зависимост между *Симптоми при засягане на ORL-органи спрямо групите лимфоми*-Cross tabulation

От кростаблицата се вижда, че в група 1 (Генерализирани нодални лимфоми), при близо една трета от пациентите – 62 (31.8%) не се наблюдава водещ симптом. Най-голям е дялът на пациентите, изпитващи болка и дразнене при гълтане - 79 (40.5%). На второ място е затрудненото носно дишане – при 23-ма пациенти (11.8%), а на трето – проводното намаление на слуха – при 15 пациенти (7.7%).

В група 2 (Първично обхваналите ЛОР органите НХЛ), най-силно е изразено проводното намаление на слуха – при 12 пациенти, които съставят 24.5% от тази група. На второ място се определя симптомът за болка и дразнене при гълтане, който се среща при 11 пациенти (22.4%). На трето място се нарежда симптомът затруднено носно дишане, срещащ се при 10 пациенти (20.4%). Дисфония се наблюдава при 8 лица (16.3%).

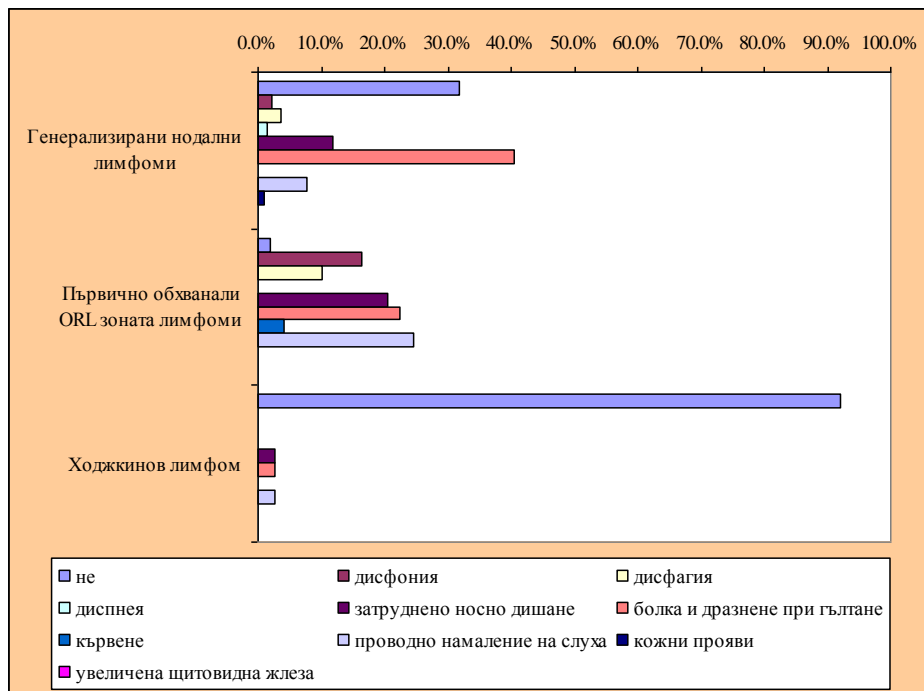
В група 3 при Ходжкиновите лимфоми не се наблюдават такива симптоми при 35 пациенти, съставлящи 92.1%, поради това, че тук основната проява довела пациентите при оториноларинголога-хирург е наличието на увеличен лимфен възел.

Коефициентът *Pearson Chi-Square* = 124.848. Той е статистически значим, тъй като неговото равнище на значимост е *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.000 < α = 0.05. В този случай обаче, се констатира, че в 16 от клетките (59.3%) има теоретични честоти, които са по-малки от 5. Следователно между променливите **не съществува зависимост**.

Табл.70 Хи-квадрат тест

	Стойност	Степени на свобода	Асимптотична значимост (2-sided)
Пиърсън Хи-квадрат	124,848 ^a	16	,000
Съотношение на вероятност	125,037	16	,000
Линейна- по-линейна свързаност	20,450	1	,000
Брой валидни случай	282		

а. 16 клетки (59.3%) имат очакван размер по-малък от 5.
Минималният очакван размер е .27.



фиг.69

3. Наличие или липса на зависимост между Локализацията и групи лимфоми Crosstabulation

Кростаблицата показва, че в група 1(Генерализирани нодални лимфоми) при 68 пациенти (34.9%) има локализация в мезофаринска и устната кухина; при 48 (24.6%) – има наличието на шиен лимфен възел; при 14 (11.3%) – нос и околоносни кухини/орбити; при 15 (7.7%) – локализация се наблюдава в слюнчените жлези.

В група 2 (Първично обхваналите ЛОР органите НХЛ), най-голяма е локализацията в епифаринкса – 16 случая (29.6%); нос и околоносни кухини – при 13 пациенти (24.1%); ларинкс и трахея – 10 случая (18.5%).

За група 3 при Ходжкинов лимфом резултатите показват, че при 34 (97.1%) локализацията е в шиен лимфен възел.

От следващата таблица се вижда, че коефициентът *Pearson Chi-Square* = 147.484 и е значим, тъй като равнище на значимост е *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.000 < α = 0.05. Констатира се, че в 11 от полетата на кростаблицата (45.8%) има теоретични честоти, по-малки от 5. Следователно между променливите **няма връзка**.

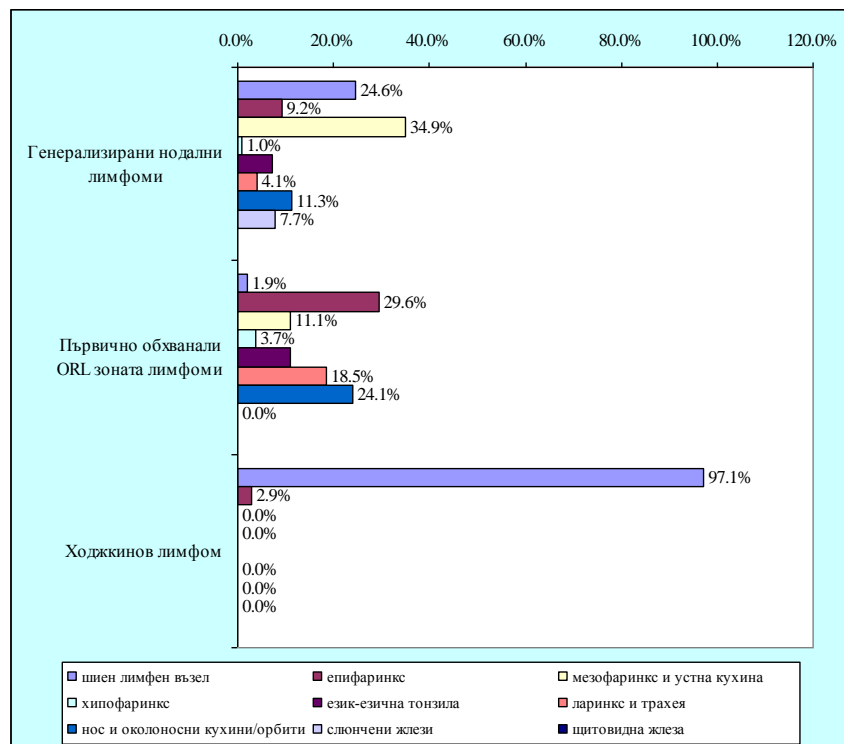
Табл. 71 Хи-квадрат тест

	Стойност	Степени на свобода	Асимптотична значимост (2-sided)
Пиърсън Хи-квадрат	147,484 ^a	14	,000
Съотношение на вероятност	151,727	14	,000
Линейна- по-линейна свързаност	15,957	1	,000
Брой валидни случай	284		

a. 11 клетки (45.8%) имат очакван размер по-малък от 5.

Минималният очакван размер е .49.

Следващата графика илюстрира двумерното разпределение по групи лимфоми и локализация.



фиг.70

4. Наличие или липса на зависимост между *Диагностичен метод и групи лимфоми* Cross tabulation

В група 1 (Генерализирани нодални лимфоми), най-често е прилагана щипкова биопсия – при 102-ма пациенти (51.5%); лимфоаденектомия е приложена в 51 от случаите, които съставят 25.8%; на 23 пациента (11.6%) е приложена екстирпация на установената Ту формация, а на 22-ма (11.1%) – резекция при екстранодално засегната зона или орган.

В група 2 (Първично обхваналите ЛОР органите НХЛ), в 46 случая (83.6%) е приложена щипкова биопсия; на 8 пациенти (14.5%) – резекция и на 1 пациент (1.8%) – лимфоаденектомия.

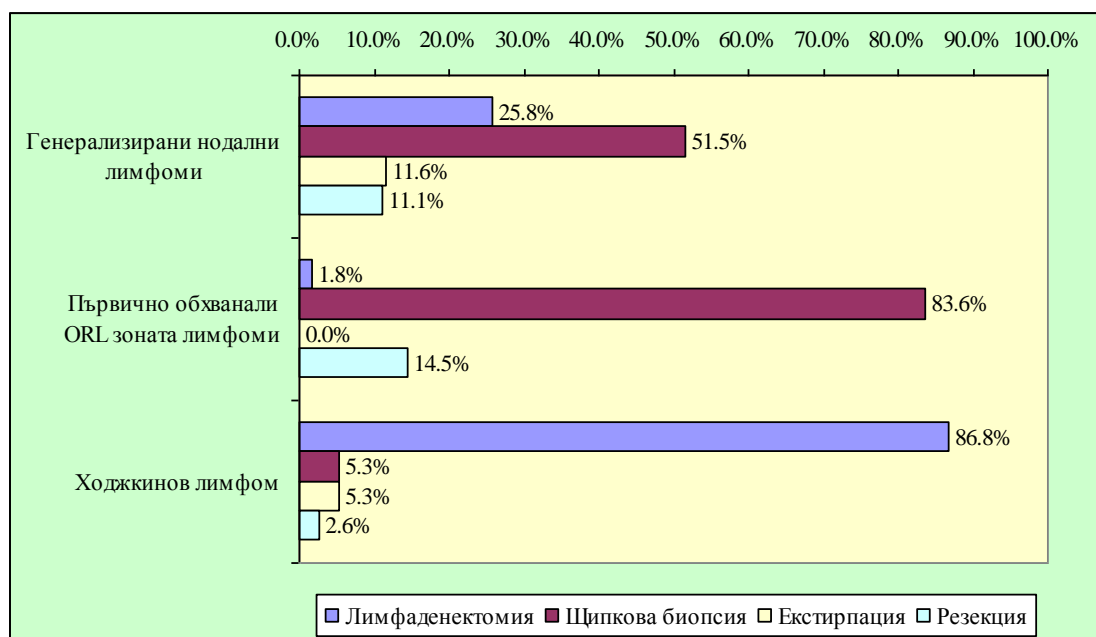
В група 3 (Ходжкинови лимфоми), на 33-ма (86.8%) е приложена лимфоаденектомия; щипкова биопсия едновременно с екстирпация на 2-ма пациенти, които съставят 5.3% и на 1 пациент (2.6%) – резекция.

χ^2 анализът показва, че коефициентът *Pearson Chi-Square* = 95.366, който се оказва статистически значим – за него *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.000 < α = 0.05. В 3 от полетата на кростаблицата има теоретични честоти, по-малки от 5. Следователно не съществува пряка зависимост между променливите групата лимфоми и диагностичния метод.

Хи квадрат тестове			
	Стойност	Степени на свобода	Асимптотична значимост (2-sided)
Пийърсън Хи-квадрат	95,366 ^a	6	,000
Съотношение на вероятност	104,765	6	,000
Линейна- по-линейна свързаност	16,136	1	,000
Брой валидни случай	291		
а. 3 клетки (25.0%) имат очакван размер по-малък от 5. Минималният очакван размер е 3.26.			

табл.72

Двумерното разпределение е показано на следващата фигура.



Фиг. 71.

5. Наличие на взаимовръзка между Извършване на Имунохистохимчно изследване спрямо групи лимфоми

В група 1 (Генерализирани нодални лимфоми), имунохистохимия не е направена на 131 пациенти (65.5%), докато при група 2 (Първично обхваналите ЛОР органите НХЛ), при 54 от случаите (98.2%) е направена имунохистохимия. При пациентите от 3-та група с Ходжкинови лимфоми, на повече от половина случаи е направена имунохистохимия – това са 22-ма пациенти (57.9%).

χ^2 -тестът показва, че $Pearson\ Chi-Square = 71.217$. Този коефициент е статистически значим, тъй като $Asymp.\ Sig. (2-sided) = 0.000 < \alpha = 0.05$. Следователно съществува зависимост между групата лимфоми и имунохистохимията.

Табл. 73 Хи квадрат тестове

	Стойност	Степени на свобода	Асимптотична значимост (2-sided)
Пийърсън Хи-квадрат	71,217 ^a	2	,000
Съотношение на вероятност	86,711	2	,000
Линейна- по-линейна свързаност	29,553	1	,000
Брой валидни случай	293		

Табл. 73 Хи квадрат тестове

	Стойност	Степени на свобода	Асимптотична значимост (2-sided)
Пиърсън Хи-квадрат	71,217 ^a	2	,000
Съотношение на вероятност	86,711	2	,000
Линейна- по-линейна свързаност	29,553	1	,000
Брой валидни случай	293		

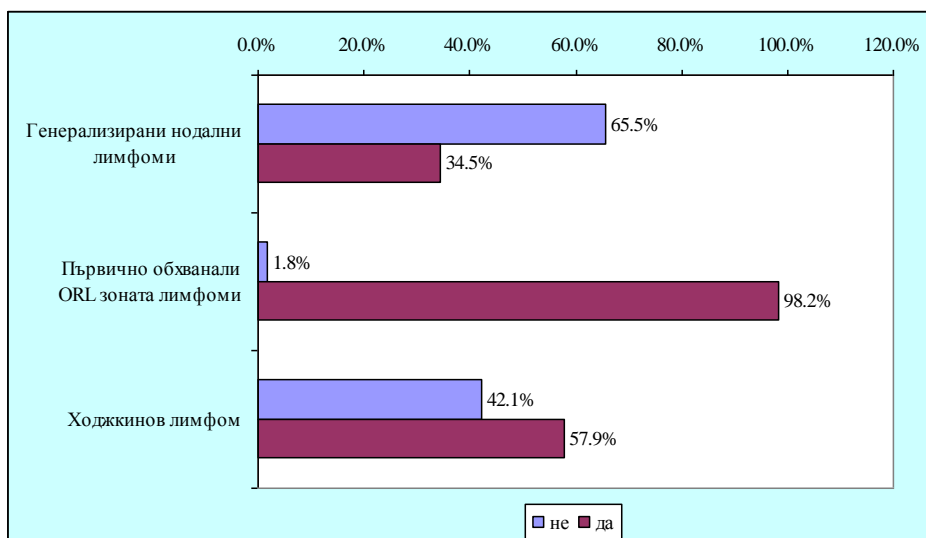
а. 0 клетки (.0%) имат очакван размер по-малък от 5. Минималният очакван размер е 18.81.

Коефициентът *Cramer's V* = 0.493. Той е статистически значим, тъй като за него *Approx. Sig.* = 0.000 < α = 0.05. Следователно между променливите **съществува средна по сила зависимост.**

Табл. 74 Симетрични мерки

	Стойност	Асимптотична стандартна грешка ^a	Приблизително T ^b	Приблизителна значимост
Номинална-по-номинална Фи	,493			,000
Крамеров коефициент	,493			,000
Интервал по интервал Пиърсъново R	,318	,057	5,724	,000 ^c
Редно число по редно число Корелация на Спирман	,391	,054	7,237	,000 ^c
Брой валидни случай				

Следващата графика илюстрира приложението на имунохистохимия по групи.



Фиг. 72

6. Наличие или отсъствие на зависимост между Степен на генерализация при установяване на лимфома спрямо принадлежността към определена групи лимфоми.

За трите групи лимфоми се наблюдава следното разпределение по степен на генерализация:

В група 1(Генерализирани нодални лимфоми), 96 пациенти (48.0%) са с локализирано заболяване и при 104 (52.0%) се установява генерализирано заболяване.

В група 2(Първично обхваналите ЛОР органите НХЛ), всичките 55 пациенти (100.0%) са с локализирано заболяване.

Група 3(Ходжкинови лимфоми), включва 29 пациента (76.3%) с локализирано заболяване и 9 (23.7%) с генерализирано заболяване.

Табл. 75 Хи квадрат тестове

	Стойност	Степени на свобода	Асимптотична значимост (2-sided)
Пиърсън Хи-квадрат	53,313 ^a	2	,000
Съотношение на вероятност	72,185	2	,000
Линейна- по-линейна свързаност	29,973	1	,000
Брой валидни случай	293		

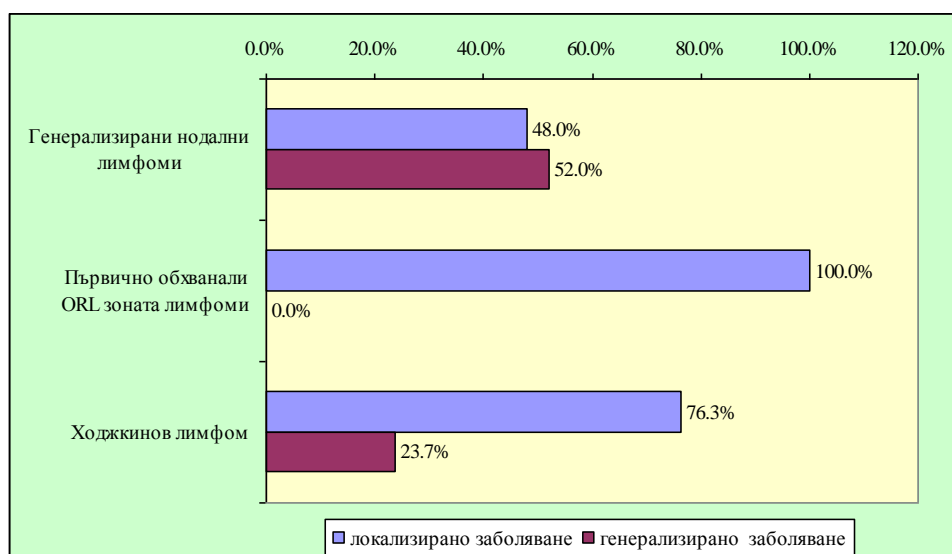
а. 0 клетки (.0%) имат очакван размер по-малък от 5. Минималният очакван размер е 14.66.

От горната таблица се вижда, че коефициентът *Pearson Chi-Square* = 53.313. Този коефициент е статистически значим, тъй като за него *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.000 < α = 0.05.

Коефициентът *Cramer's V* = 0.427. Той е статистически значим, тъй като *Approx. Sig.* = 0.000 < α = 0.05. Следователно между групите и степента на генерализация съществува **средна по сила връзка**.

Табл.76 Симетрични мерки

		Стойност	Асимптотична стандартна грешка ^a	Приблизително T ^b	Приблизителна значимост
Номинална-по-номинална	Фи	,427			,000
	Крамеров коефициент	,427			,000
Интервал по интервал	Пиърсъново R	-,320	,051	-5,770	,000 ^c
Редно число по редно число	Корелация на Спирман	-,373	,048	-6,851	,000 ^c
Брой валидни случая					



Фиг. 73.

7.Наличие или липса на взаимовръзка между *Клиничен стадий спрямо групите лимфоми*.

Двумерното разпределение по групи лимфоми и клиничен стадий показва, че и за трите групи преобладава II-ри клиничен стадий. При генерализираните нодални лимфоми при 28 случая (14.0%) се наблюдава I-ви стадий. Във II-ри стадий се намират 119 пациента (59.5%), в III-ти стадии – 51 пациента (25.5%), а в IV-ти стадии – само 2-ма (1.0%).

В група 2(Първично обхваналите ЛОР органите НХЛ), разпределението е следното: в I-ви стадий – 19 случая (34.5%), във II-ри стадий – 34 случая (61.8%) и в III-ти стадий – 2-ма (3.6%).

В групата с Ходжкинов лимфом 27 пациенти (71.1%) са във I—ри стадий, 8 пациенти (21.1%) – в III-ти стадий и 3-ма (7.9%) – в I-ви стадий.

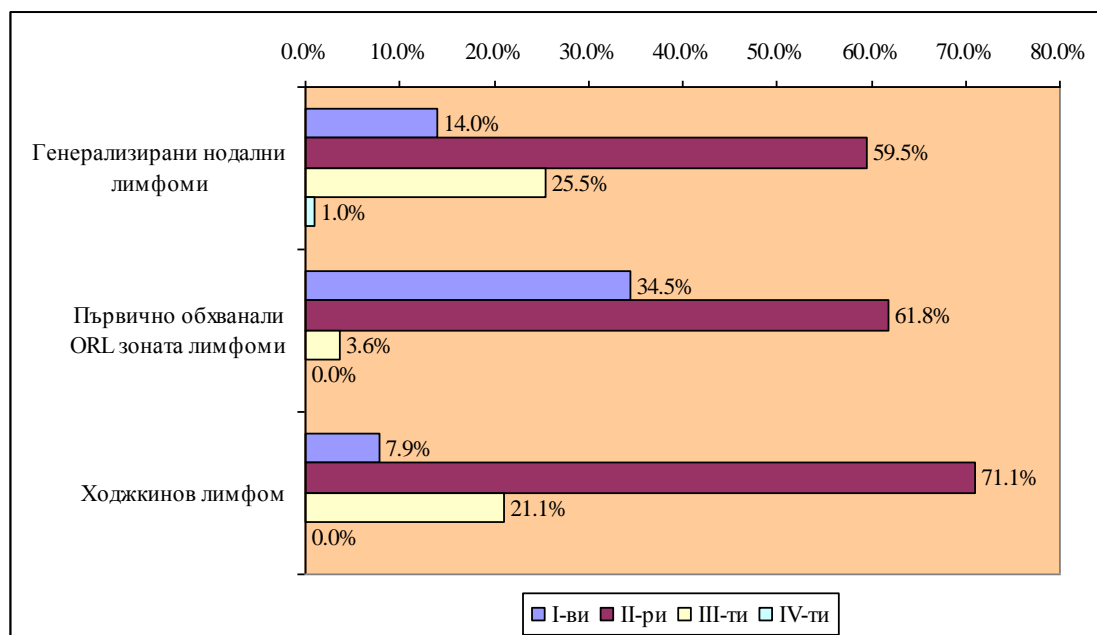
Табл.77 Хи квадрат тестове

	Стойност	Степени на свобода	Асимптотична значимост (2-sided)
Пиърсън Хи-квадрат	24,353 ^a	6	,000
Съотношение на вероятност	27,170	6	,000
Линейна- по-линейна свързаност	3,126	1	,077
Брой валидни случай	293		

а. 3 клетки (25.0%) имат очакван размер по-малък от 5. Минималният очакван размер е .26.

Коефициентът *Pearson Chi-Square* = 24.353. Този коефициент е статистически значим, тъй като за него *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.000 < α = 0.05. В този случай обаче е нарушено едно от необходимите условия за прилагане на метода χ^2 , а именно: в 3 от полетата на кръстатрицата (25.%) има теоретични честоти, по-малки от 5. Следователно не може да се определи зависимост между разглежданите променливи.

Следващата фигура илюстрира това двумерно разпределение.



Фиг. 74.

8.Наличие или липса на взаимовръзка между *Наличието на В-симптоми спрямо групи лимфоми.*

В групата с генерализирани нодални лимфоми 157 пациенти (78.5%) са без В-симптоми, докато с В-симптоми са 43-ма пациенти (21.5%). В група 2(Първично обхваналите ЛОР органите НХЛ), при всички наблюдавани случаи 55 (100.0%) е констатирано отсъствие на В-симптоми.

В групата с Ходжкинов лимфом в 20 от случаите (52.6%) има наличие на В-симптоми, докато в 18 случая (47.4:) не се констатира наличие на В-симптоми.

Табл. 78 Хи квадрат тестове

	Стойност	Степени на свобода	Асимптотична значимост (2-sided)
Пиърсън Хи-квадрат	36,883 ^a	2	,000
Съотношение на вероятност	44,253	2	,000
Линейна- по-линейна свързаност	5,570	1	,018
Брой валидни случай	293		

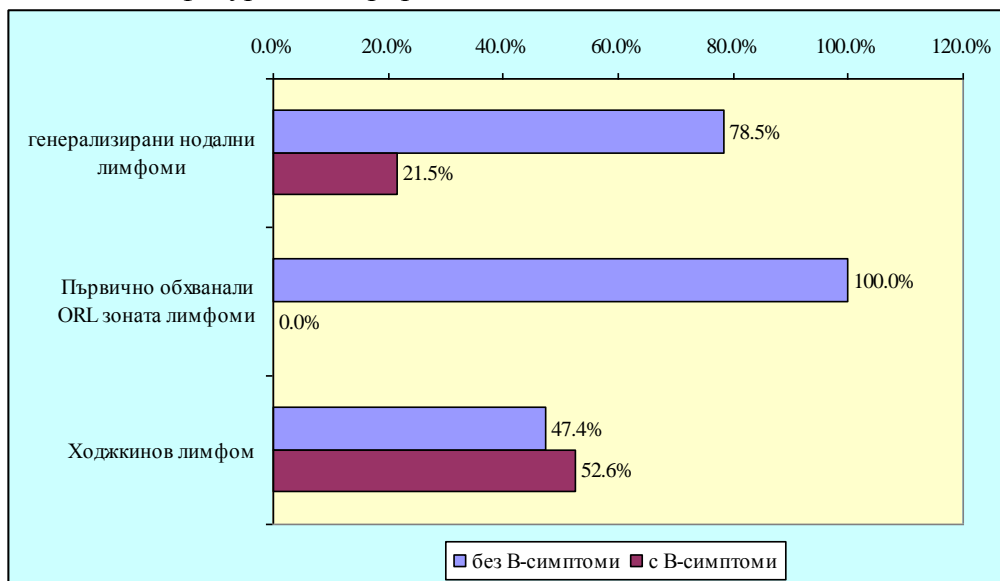
a. 0 клетки (.0%) имат очакван размер по-малък от 5. Минималният очакван размер е 8.17.

Коефициентът *Pearson Chi-Square* = 36.883. Този коефициент е статистически значим, тъй като за него *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.000 < α = 0.05. От следващата таблица се вижда, че коефициентът *Cramer's V* = 0.355. Той е статистически значим, тъй като за него *Approx. Sig.* = 0.000 < α = 0.05. Следователно между групите и параметъра за наличието или отсъствието на В-симптоми съществува **средна по сила връзка.**

Табл. 79 Симетрични мерки

	Стойност	Асимптотична стандартна грешка ^a	Приблизително Т ^b	Приблизителна значимост
Номинална-по-номинална Фи	,355			,000
Крамеров коефициент	,355			,000
Интервал по интервал Пиърсъново R	,138	,070	2,379	,018 ^c
Редно число по редно число Корелация на Спирман	,066	,066	1,127	,261 ^c
Брой валидни случай				

Следващата фигура илюстрира тази зависимост.



Фиг. 75.

9.Наличие или отсъствие на взаимовръзка между *Наличието на Биохимични констелации спрямо групите лимфоми.*

В групата с генерализирани нодални лимфоми 90 (45.5%) от случаите са с биохимични констелации, докато в 108 случая (54.6%) не се наблюдават биохимични констелации. Във група 2(Първично обхваналите ЛОР органите НХЛ), само 20 от случаите (36.4%) са с биохимични констелации, а останалите 35 (63.6%) – са без биохимични констелации. Характерно за групата с Ходжкинов лимфом е, че в 30 от случаите (78.9%) се констатира биохимични констелации, докато в 8 случая (21.1%) няма биохимични констелации.

Табл. 80 Хи квадрат тестове

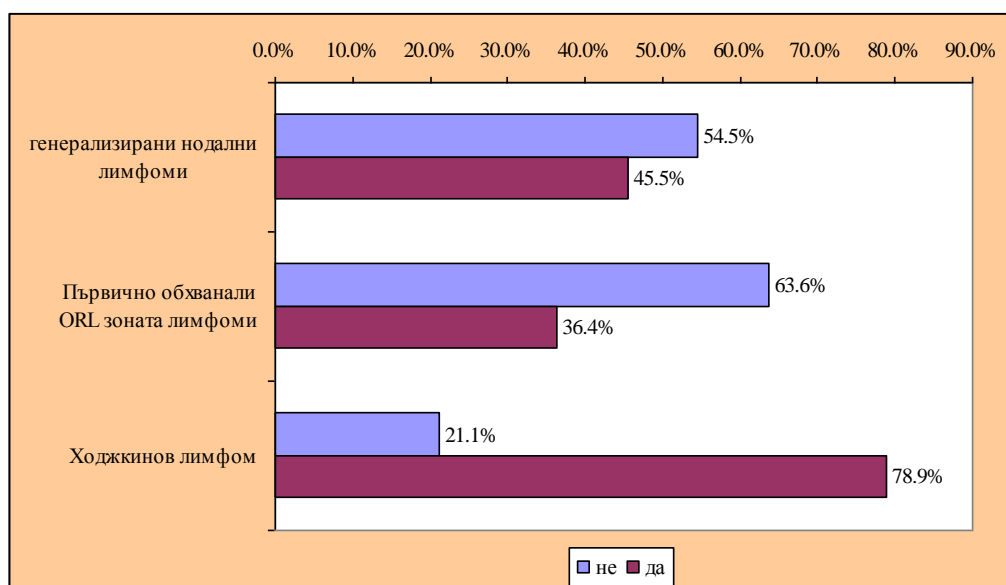
	Стойност	Степени на свобода	Асимптотична значимост (2-sided)
Пиърсън Хи-квадрат	18,074 ^a	2	,000
Съотношение на вероятност	18,931	2	,000
Линейна- по-линейна свързаност	7,772	1	,005
Брой валидни случай	291		

a. 0 клетки (.0%) имат очакван размер по-малък от 5. Минималният очакван размер е 18.28.

Коефициентът *Pearson Chi-Square* = 18.074. Този коефициент е статистически значим, тъй като за него *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.000 < α = 0.05. Коефициентът *Cramer's V* = 0.249. Той е статистически значим и показва, че е **налице слаба връзка** между групите лимфоми и биохимичните констелации.

Табл. 81 Симетрични мерки

		Стойност	Асимптотична стандартна грешка ^a	Приблизително T ^b	Приблизителна значимост
Номинална-по-номинална	Фи	,249			,000
	Крамеров коефициент	,249			,000
Интервал по интервал	Пиърсъново R	,164	,056	2,821	,005 ^c
Редно число по редно число	Корелация на Спирман	,120	,058	2,063	,040 ^c
Брой валидни случаи					



Фиг. 76.

10.Наличие или отсъствието на взаимовръзка между *Установената Окончателна диагноза спрямо групите лимфоми.*

По отношение на окончателната диагноза статистическият анализ показва, че при 160 (80%) от случаите с генерализирани нодални лимфоми тя се различава от приемната. За група 2(Първично обхваналите ЛОР органите НХЛ), този процент е още

по-голям – 52 пациента (94.5%). Само за група 3 с Ходжкинов лимфом се наблюдава обратното съотношение – в 22 случая (57.9%) окончателната диагноза е еднаква с приемната, а в 16 от случаите (42.1%) – различна с приемната.

Табл. 82 Хи квадрат тестове

	Стойност	Степени на свобода	Асимптотична значимост (2-sided)
Пиърсън Хи-квадрат	37,541 ^a	2	,000
Съотношение на вероятност	34,955	2	,000
Линейна- по-линейна свързаност	12,516	1	,000
Брой валидни случай	293		

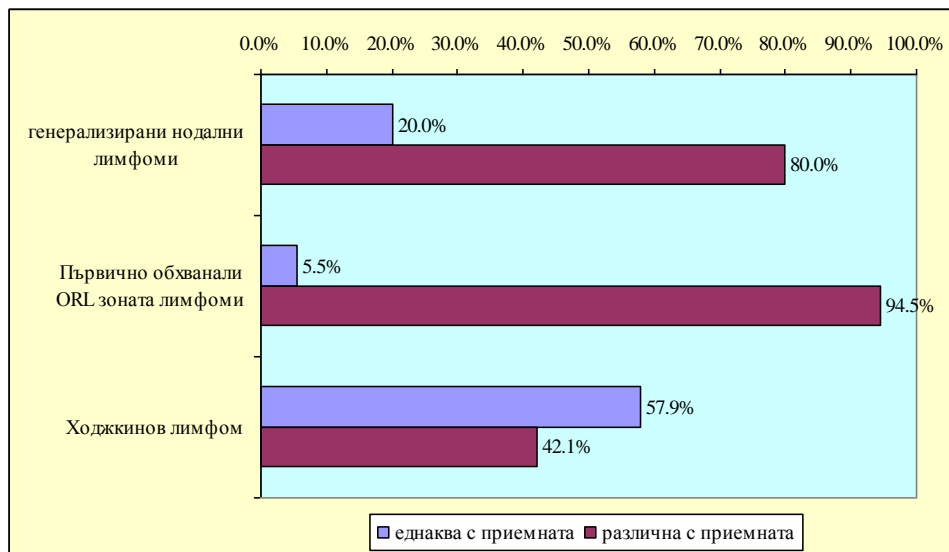
а. 0 клетки (.0%) имат очакван размер по-малък от 5. Минималният очакван размер е 8.43.

Коефициентът *Pearson Chi-Square* = 37.541. Този коефициент е статистически значим, тъй като за него *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.000 < α = 0.05. Коефициентът *Cramer's V* = 0.358. Той е статистически значим и показва, че е **налице средна връзка** между групите лимфоми и параметъра за окончателната диагноза.

Табл. 84 Симетрични мерки

	Стойност	Асимптотична стандартна грешка ^a	Приблизително T ^b	Приблизителна значимост
Номинална-по-номинална Фи	,358			,000
Крамеров коефициент	,358			,000
Интервал по интервал Пиърсъново R	-,207	,068	-3,610	,000 ^c
Редно число по редно число Корелация на Спирман	-,141	,066	-2,423	,016 ^c
Брой валидни случай				

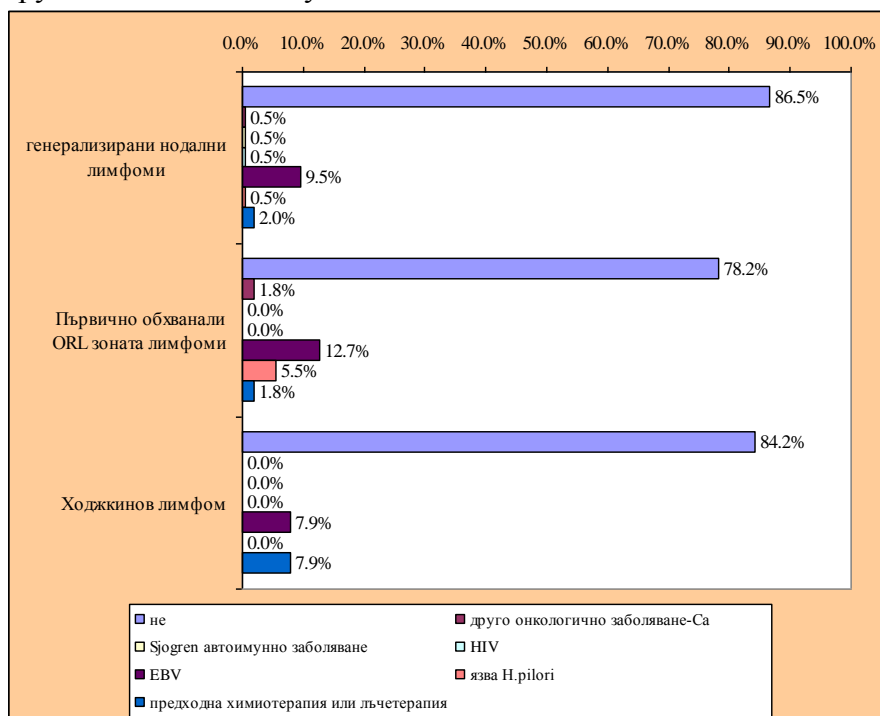
Следващата фигура илюстрира двумерното разпределение.



Фиг. 77.

11.Наличие или осъствие на зависимост между *Наличие на болест, съпровождаща лимфома, спрямо групите лимфоми.*

Не се констатира зависимост между наличието на болест, съпровождаща лимфома спрямо групата лимфоми за група 1(Генерализирани нодални лимфоми), в 86.5% от случаите, за група 2(Първично обхваналите ЛОР органите НХЛ) – в 78.2%, а за група 3(Ходжкинови лимфоми), – в 84.2% от случаите. Най-голям е делът на EBV-позитивни пациенти и в трите групи – за група 1 – 9.5%, за група 2 – 12.7%, за група 3 – 7.9%. Предходна химиотерапия се констатира за група 1 в 2.0% от случаите, за група 2 – 1.8% и за група 3 – в 7.9% от случаите.



фиг.78.

Табл. 85 Хи квадрат тестове

	Стойност	Степени на свобода	Асимптотична значимост (2-sided)
Пиърсън Хи-квадрат	15,847 ^a	12	,198
Съотношение на вероятност	13,156	12	,358
Линейна- по-линейна свързаност	1,331	1	,249
Брой валидни случай	292		

a. 15 клетки (71.4%) имат очакван размер по-малък от 5.

Минималният очакван размер е .13.

χ^2 -анализът показва, че коефициентът *Pearson Chi-Square* = 15.847. Този коефициент е **статистически незначим**, тъй като за него *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.198 > $\alpha = 0.05$. Следователно между групите лимфоми и наличието на съпровождащо заболяване **няма връзка**.

Обобщена таблица за откритите зависимости

№	променливи	χ^2	Cramer's V	зависимост
3	групи лимфоми-наличие на увеличени лимфни възли	74.224	0.503	средна
4	групи лимфоми – симптоми при засягане на ORL-органи	124.848	-	няма
5	групи лимфоми - локализация	147.484	-	няма
8	групи лимфоми – диагностичен метод	95.366	-	няма
9	групи лимфоми - имунохистохимия	71.217	0.493	средна
10	групи лимфоми – В/Т/НК-Т-клетъчни лимфоми	70.760	-	няма
11	групи лимфоми – степен на генерализация	53.313	0.427	средна
12	групи лимфоми – клиничен стадий	24.353	-	няма
13	групи лимфоми – наличие на В-симптоми	36.883	0.355	средна
14	групи лимфоми – биохимични констелации	18.074	0.249	слаба
15	групи лимфоми - окончателна диагноза	37.541	0.359	средна
16	групи лимфоми – наличие на болест, съпровождаща лимфома	15.847	-	няма

табл.86

V.ИЗВОДИ

1. НХЛ са по-чести лимфопролиферативни заболявания в областта на главата и шията със засягане на ЛОР-зоната в сравнение с ХЛ и ангажират пациенти в по напреднала възраст.
2. Генерализираните нодални NHL са най-честите Tu на лимфоидната тъкан в областта на главата и шията и преобладават тези с висока степен на малигненост, като ангажират най-често шийни лимфни възли, мезофаринкса, назофаринкс, носни и околоносни кухини и техните най-характерни клинични прояви са шийната лимфаденопатия, дразнене и болка при гълтане, проводно намаление на слуха със серозен отит, затрудненото носно дишане.
3. Конвенционалните методи за изследване в областта на оториноларингологията (щипкова ендоскопска биопсия, лимфоаденектомия, и др.) в комплекс с добър патолог и качествена ИХХ лаборатория имат голяма диагностична стойност при стадирането на Tu на лимфоидната тъкан в областта на главата и шията.
4. Причината за късната диагноза на Tu заболявания на лимфоидната тъкан в областта на главата и шията се дължат на липсата на онкохематологично мислене и на цялостна представа за разнообразието на клиничните прояви на лимфомите (само 22,2% припокриване на приемната и окончателната, потвърдена с ПХИ диагноза).
5. Въвеждането на клиничен и параклиничен минимум при диагностиката на Tu заболявания на лимфоидната тъкан лимфомите в областта на глава и шия с ангажиране на ЛОР-зоната дават насоки за ранно диагностициране на лимфомите, без помощта на специализирани изследвания и намаляват броя на ненужните оперативни интервенции и биопсии.
6. Въведени са имунохистохимични критерии за диференциална диагноза на Tu заболявания на лимфоидната тъкан в областта на главата и шията от други малигнени заболявания или вторично засягане на лимфни възли на шията.

7. Създадени са критерии, съвместно с патолози и хематолози, под формата на национална доктрина в областта на оториноларингологията за контрол и проследяване на болните с лимфопролиферативни заболявания, след провеждане на лечение, с цел ранно диагностициране на рецидиви или резидуална болест и тяхното лечение.

VI. ПРИНОСИ

1. За първи път е направено системно проучване на клиниката и диагностиката на Ту на лимфоидната тъкан в областта на главата и шията за по-дълъг период от време-14 години.
2. Проучени са диагностичните възможности на конвенционалните и специализираните диагностични и оперативни методи в оториноларингологията при Ту на лимфоидната тъкан в областта на ЛОР-органите и шията. Ендоскопската биопсия и лимфоаденектомия се явяват като основни диагностични методи.
3. Проведени са ИХХ изследвания в секцията по патологията, за отдиференцирането на малигнените лимфоми в областта на ЛОР-органите и шията от други трудно диагностицирани заболявания в тази област, като срединния летален граулом, грануломатозата на Wegener, както и от други малигнени заболявания в тази област, чиято диагноза без помощта на ИХХ методи винаги е била трудна и често са допускани грешки.
4. Изработени са статистически, клинични, лабораторни и ИХХ критерии за ранното диагностициране на лимфомите в ежедневната практика.
5. Проучена е и анализирана ранната симптоматика на Ту на лимфоидната тъкан в областта на ЛОР-органите и шията и е потвърдена основното им значение за своевременната диагноза.
6. Проучени са и са потвърдени най-честите локализации на Ту на лимфоидната тъкан в областта на ЛОР-органите и шията, като най-често са ангажирани шийни лимфни възли, последвани от мезофаринкс, назофаринкс, нос и околоносни кухини.
7. Проучено е и възрастовото разпределение на отделните групи лимфопролиферативни заболявания в областта на главата и шията и е установено, че Генерализираните НХЛ се срещат най често във възрастта между 61-70годишна възраст, между 51-70 годишна възраст, а ХЛ имат бимодално разпределение с първи пик до 20 години и втори пик между 41-50 години.

8. Потвърдено е, че по високият относителен дял на Т-клетъчните и Т/НК клетъчните ангиоцентрични НХЛ в областта на ORL-органиите и шията, спрямо тези в общата популация(10-15%) се дължи на това, че те се срещат повече в областта на носа и околоносните кухини.

VII.Списък на научните публикации на д-р Юлиан Димитров Рангачев, главен асистент към Катедра УНГ болести при МУ-София, УМБАЛ”Царица Йонна-ИСУЛ”-ЕАД, във връзка дисертационния труд „Лимфоми в областта на главата и шията”

1. Рангачев Ю., Кунев К., Терзиев Ив.: ”Неходжкинови лимфоми и екстраосални (солитарни) плазмоцитомии в оториноларингологията”: ”Сборник доклади от VII-ми Национален Конгрес по Оториноларингология; 18-20 X.2001г.-Пловдив”; 533-540 стр.

2. Рангачев Ю., Кунев К., Терзиев Ив., Вълчева С.; ”Нехочкинови лимфоми и екстраосални (солитарни) плазмоцитомии в оториноларингологията”; Оториноларингология -2005; бр.2; 30-33стр.

3. Рангачев Ю., И. Терзиев; “Екстрамедуларни (солитарни) плазмоцитомии в оториноларингологията. Представяне на два клинични случая”; „Ото Рино Ларингология”; 2011;

4. Рангачев Ю.; „Лимфоми в областта на главата и шията”; Ото Рино Ларингология”; 2011; - под печат.