

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

---

д-р Юлиан Димитров Рангачев

**ЛИМФОМИТЕ В ОБЛАСТТА НА ГЛАВАТА И ШИЯТА**

**Дисертационен труд**  
**за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”**

**Научна специалност: 03.01.35 оториноларингология**

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

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

С О Ф И Я  
2011

## СЪДЪРЖАНИЕ

|  |            |
|--|------------|
| Съдържание.....  | 2          |
| Използвани съкращения.....   | 3          |
| <b>I. УВОД.....</b>  | <b>4</b>   |
| <b>II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....</b>  | <b>7</b>   |
| II.1. Кратък исторически преглед.....  | 7          |
| II.2. Кратки анатомия и имунология.....  | 13         |
| II.2.1. Анатомия на лимфния пръстен на Waldeyer.....                             | 13         |
| II.2.2. Анатомия на лимфните възли.....  | 18         |
| II.2.3. Кратък имунологичен преглед.....   | 22         |
| II.3. Лимфоидни неоплазии-лимфоми.....   | 24         |
| II.3.1. Ходжкинов лимфом.....  | 26         |
| II.3.2. Неходжкинови лимфоми.....  | 30         |
| II.3.3. Плазматично-клетъчни дискразии. Естремедуларен плазмоцитом.....          | 36         |
| <b>III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....</b>  | <b>40</b>  |
| <b>IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....</b>   | <b>42</b>  |
| IV.1. Материали.....   | 42         |
| IV.2. Методи.....  | 48         |
| IV.2.1. Диагностични.....  | 48         |
| IV.2.1.1. Анамнеза.....  | 48         |
| IV.2.1.2. Стандартен оториноларингологичен преглед.....                          | 48         |
| IV.2.1.3. Инструментални.....  | 51         |
| IV.2.1.4. Биопсични (Хирургични).....  | 54         |
| IV.2.1.5. Морфологични. Хистологични (имунохистохимия).....                      | 57         |
| IV.3. Лечебни.....   | 61         |
| IV.4. Статистически.....   | 63         |
| <b>V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....</b>   | <b>64</b>  |
| V.1. Общи показатели.....  | 64         |
| V.2. Резултати и обсъждане по групи.....   | 87         |
| V.2.1. I-ва група-Генерализирани нодални лимфоми с ангажиране на ЛОР-органи..... | 87         |
| V.2.2. II-ра група-Първично обхванали ЛОР-зоната лимфоми.....                    | 106        |
| V.2.3. III-та група-Ходжкинови лимфоми.....                                      | 124        |
| V.2.4. Двумерни разпределения по групи лимфоми.(Crosstabs.....                   | 143        |
| <b>VI. ИЗВОДИ.....</b>   | <b>165</b> |
| <b>VII. ПРИНОСИ.....</b>   | <b>167</b> |
| <b>VIII. ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>   | <b>169</b> |
| <b>IX. БИБЛИОГРАФИЯ.....</b>   | <b>179</b> |

## 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

## I.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 лимфопролиферативни нарушения. Тази група включва доброкачествени реактивни лимфопролиферативни 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.<sup>59</sup> 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.<sup>25</sup>

Екстранодалната локализация с ангажиране на лимфоидната тъкан в областта на главата и шията, също е честа, като над 10% от лимфомите възникват в такива области като лимфния пръстен на Waldeyer (палатинални тонзили, назофаринкс, базата на езика и др.). В проучване направено от Hanna et al.(1997)<sup>82</sup>, 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 на 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).<sup>95</sup>

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 .

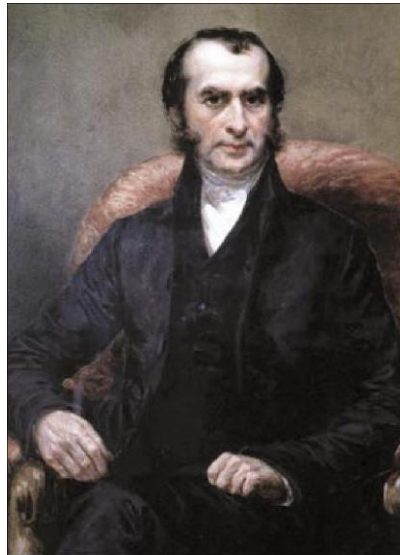
## II. Литературен обзор

### II.1 Кратки исторически данни

**1666г.**- За първи път в медицинската литературата Malpighi публикува описание на болестта на Ходжкин в статията си **„De viscerum structuru exercitatio anatomica”**

**1798г.**- На 17 август 1798 година се ражда английският лекар и патолог Томас Ходжкин Pentonville, St. James Parish, Middlesex

**1823г.**- Томас Ходжкин публикува в Единбург своята докторска дисертация **„Dissertatio Physiologica Inauguralis De Absorbendi Functione”**(Трактат върху физиологичните механизми на абсорбция при животните, написан на латиница)

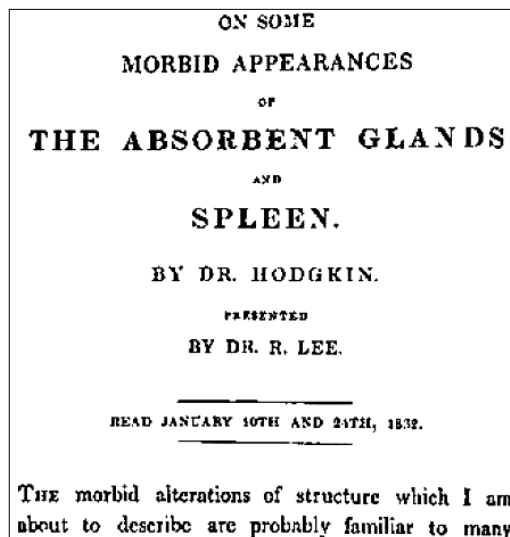


*фиг.1* (Сър Томас Ходжкин, 1798-1866)

**1825г.**- Ходжкин се присъединява към персонала на **Guy’s Hospital, London.**

**1827г.** Томас Ходжкин става първият лектор, прочел лекции по патоанатомия в Англия.

**1832 г.**-Ходжкин публикува своята книга за лимфната болест **"On Some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen"** публикувано в **„Published in Medico- Chirurgical Transactions,”-the journal of the Medical and Chirurgical Society in London.**



фиг.2 Докторската дисертация на Т. Ходжкин

**1838г.**-Ричард Брайт публикува своята книга за лимфната болест "**Observations on abdominal tumors and Intumescence, Illustrated by Cases of Disease of the Spleen**"- "Наблюдения върху коремни тумори и израстъци, които са илюстрирани със случаи на заболяване на далака".

**1856г.**-Samual Wilks публикува своята книга "**Cases of Lardaceous Disease and Some Allied Affections with Remarks**". Wilks цитира (позовава се на) Bright, като описва заболяване с клиничната картина на болестта на Ходжкин, при което го описва още по прецизно, но си мисли, че наблюдава и описва ново, оригинално заболяване

**1865г.**-S. Wilks описва развитието на болестта и признаците на Ходжкин за откриване на болестта. Когато по-късно се запознава с работата на Ходжкин, той признава приоритета на последния и запазва името на болестта-Болест на Ходжкин, (Публикувано в „**Guy's Hospital Reports**” и наречени „**Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen, (or, Hodgkin's disease) with remarks**”). Оттогава болестта на Ходжкин се превърна в един от най-известните на всички медицински епоними.

**1866г.**-На 5 април 1866г. умира Томас Ходжкин, Jaffa, Palestine (сега Tel Aviv-Yafo, Israel).<sup>153</sup>

**1872г.**-Langhans публикува първата хистопатологична характеристика на болестта на Ходжкин (German)

**1878г.**-Greenfield публикува патология на лимфомите с хистопатологични характеристики на лимфома на Ходжкин (English)

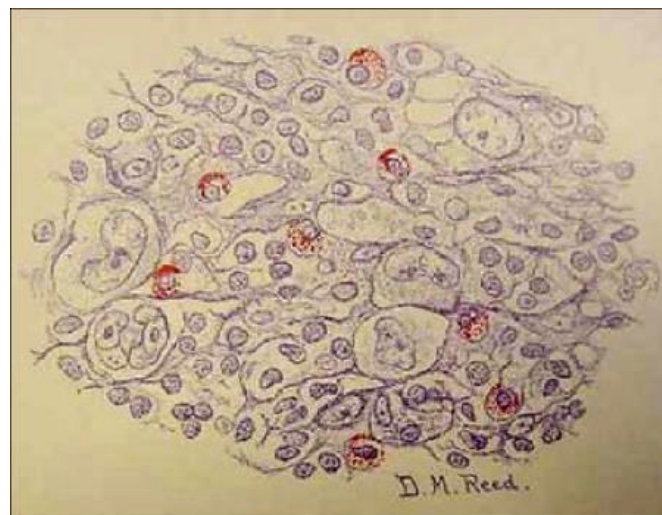


**1887г.** Wilhelm Ebstein and P. K. Pel, двамата заедно публикуват документи (записки) за циклична температура /треска/ при свинете за период от 1-2 седмици, наблюдавана при описанието на случаите на Ходжкин. Сега се нарича Pel-Ebstein треска, въпреки, че има спорове за това дали е реално посочен симптом от Ходжкин (виж 1959).

**1894г.** В учебника по Медицина на Ослер (Osler's textbook of Medicine) е първата публикация в която се споменава за химиотерапия при лечението на лимфома (Fowler's solution-арсеник съдържащ медикамент)

**1898г.** Carl Sternberg прави първото детайлно описание на гигантските клетки, които сега се наричат Reed-Sternberg cells (Germany)

**1902г.** Dorothy Reed независимо описва клетките на Reed-Sternberg (Johns Hopkins Hosp. Rep, US)



*фиг.3-*Илюстрация на Дороти Риид в която описва гигантските клетки при болестта на Ходжкин

**1932г.** Chevalier and Bernard потвърждават ролята на лъчетерапията, главно като палиативно средство при болестта на Ходжкин

**1939г.**-Epstein докладва по-добра преживяемост и по-добра прогноза при жените (Epstein E, Sex as factor in the prognosis of Hodgkin's disease. Am. J. Cancer 35:230-233.)

**Втората световна война-**Експлозия в Бари, Италия: военнослужещи са изложени на токсичните ефекти на иприт/mustard gas/. Проследяване на застрашените показва, подтискане на лимфната система и костния мозък.

**1943г.** Nitrogen Mustard (дериват на иприта) представен от Goodman and Gilman в Yale за лечение на болестта на Ходжкин и лимфосаркома. (I-ва фаза на проучване).

**Средата на 40-те години** Gilbert and Craft препоръчват облъчване на лимфните възли и околните тъкани, като съобщават 25-30 % преживяемост.

**1947г.** Alpert and Petersen публикуват резултатите от приложението на Nitrogen Mustard които показваха поразително намаляване на обема на туморните маси при пациенти с болест на Ходжкин и lymphosarcoma.

**1949г.**-Dameshek et al. публикува книга за използването на Nitrogen Mustard за лечение на 50 последователни случаи на лимфома на Ходжкин.

**1950г.**- Питърс докладва резултатите от нерандомизирано изследване проведено върху пациентите, лекувани с високи дози лъчетерапия в ангажираните и прилежащи зони с подобрена преживяемост над тези, които получават по-ниски дози, в областта на ангажираните зони и/или със или без облъчване на съседни зони.

**1959г.** Ричард Ашер задава въпроса дали треската на Pel-Ebstein в 5-10% от пациентите на Ходжкин наистина е индикатор на лимфома на Ходжкин или просто съществува, защото той и е дал име.

**1962г.** Kaplan докладва за лъчетерапията при локализиран Ходжкинов лимфом. Изследвания, извършени в Станфорд 1962-67.

**1963г.** Scott публикува книга за използването на chlorambucil както и поддържаща химиотерапия след лечение с Nitrogen Mustard при лимфома на Ходжкин.

**1963г.** Въвеждане и развитие на MOMP - първата химиотерапевтична комбинация за лечение на болестта на Ходжкин ( състои се от циклофосфамид, винкристин, метотрексат, и преднизон).

**1963г.** Easson and Russell публикуват "**The Cure of Hodgkin's Disease**", който отмени дългогодишното убеждение, че болестта на Ходжкин е nelечима.

**1964г.** - Johnson et al. публикуват книга за винка алкалоидни препарати (винкристин & винбластин).

От първия доклад за малигнените заболявания на лимфоретикуларната система на Ходжкин през 1832 г., както и приемането и признаването за съществуването на Ходжкинов и Неходжкинов лимфом като отделни и ясно обособени нозологични единици през 1893 г. от Dreschfeld и Kundrat, в обширната литература посветена на лимфомите в наши дни, класификацията на лимфомите може да бъде разделена приблизително на три основни периода.

По време на първия период, класирането на лимфомите се основава почти изцяло върху морфологията. Някои от най-значимите разработки по въпросите на лимфомите са осъществени и настъпили по време на този период. Класификацията на

Rappaport на Неходжкиновите лимфоми през 1966 г., и класификацията на Lukes and Butler's за болестта на Ходжкин през същата година, са все още актуални и често се цитират и днес. Освен незначителни изменения направени по време на конференцията в Рye, Ню Йорк, класификацията на болестта на Ходжкин все още е широко приета.

Класификацията на Неходжкиновите лимфоми, от друга страна, е преминала през втория период. Имунологичното разбиране /имунологичната представа/ за НХЛ е включено/интегрирано/ в морфологичната класификация. Lukes and Collins, описват техния имунологичен подход към класифицирането на Неходжкиновите лимфоми през 1974 г., а 1 година по-късно Lennert публикува функционалния подход. Тези автори предполагат и предлагат идеята, че имунологичните подтипове на лимфомите може да бъдат разпознати чрез техните морфологични характеристики. Докато някои морфологични характеристики, като например формирането на фоликули от неопластични лимфоидни клетки, са се оказали надеждни индикатори на лимфомите произхождащи от клетки на фоликуларния център, все по-сложни имунологични техники показаха, че цитологични белези в дифузните лимфоми са надеждни за определянето и предсказването им като такива с Т-клетъчен или В-клетъчен фенотип.

През 1982 г., чрез финансиране от Националния онкологичен институт бе направен значим опит за постигане на резултати при разрешаване на споровете и обсъждането около класифицирането на Неходжкиновите лимфоми. Това мултиинституционално международно проучване/изследване/ изпитва шестте основни класификации на Неходжкиновите лимфоми при 1175 пациента стадиранни /групирани/ и третирани по сходен начин. Проучването заключава, че всяка система е полезна при отделянето на пациенти в подгрупи в зависимост от разликата в преживяемостта и клиничните характеристики. Въпреки това, нито една схема изглежда не превъзхожда другите. Работната формула-Working formulation е създадена въз основа на морфологията и клиничните резултати. Това не е трябвало да бъде алтернатива класификация, а по-скоро обща основа за превръщането на една класификационна схема в друга.

В третия период, който все още се развива, представлява опит да се съчетае морфологичното, имунологично, цитогенетично и биологичното поведение на Неходжкиновите лимфоми в някаква форма на класификация. През последните години е установено, че има отделни заболявания, които не принадлежат към Working formulation.<sup>150</sup> Тези недостатъци са избегнати чрез въведените по-късно REAL-класификация и в по-късно създадената през 2001 година Класификация на СЗО.<sup>50</sup>

Номенклатурата на лимфомите винаги е била спорна област, свързана от една страна с дефиниране на клинично неприложими патохистологични класификации, а от друга, с включване на болни от различни нозологии в едни същи клинични категории. Използването на различни класификационни схеми (Килска класификация-виж табл.2) в Европейските страни и класификацията на Lukes and Collins и съответно Working formulation в САЩ)<sup>151</sup> доведе до пълна несъпоставимост на данните за епидемиологията, разпространението, клиничния ход и преживяемостта при болните с лимфоми.<sup>5</sup>

През 1994 година, International Lymphoma Study Group, в състава на която влизат хематопатолози от различни страни по света, предлагат така наречената REAL (Revised European American Lymphoma) класификация (виж табл.3). Предварителното условие в този проект е формулирането на класификационна схема, в която отделните заболявания да са характеризирани с цялата достъпна за практиката информация-морфологична, имунофенотипна, цитогенетична, информация за клиничните прояви и клиничния ход. Така създадената класификация използва терминологията на Килската класификация, като отграничава нодалната от екстранодалната локализация като съществен прогностичен параметър. Възпроизводимостта, практическата приложимост и клиничното значение на REAL-класификацията е валидирана в широко мащабно многоцентрово проучване и се потвърждава в резултатите, публикувани през 1997 година в окончателния доклад от “Проекта за Класификация на Неходжкинови лимфоми” (Non-Hodgkin’s Lymphoma Classification Project”). За по-голямата част от заболяванията е установена възпроизводимост над 85-95% на диагнозата. Очертава се решаващата роля на имунофенотипизацията особено в групата на периферните Т-клетъчни лимфоми. Анализът на данните показва, че групирането на болните само съобразно прогностичния индекс води до включване на различни нозологични единици в групите, които изискват различен терапевтичен подход. Така че приложението на REAL класификацията се оказва не само практично за диагностиката, но и за вземане на конкретни клинични решения.<sup>5, 50</sup>

Основавайки се на тези анализи, Световната здравна организация приема този подход като база за класификация на туморите на лимфоидната тъкан. Възложено е на 52 патолози от различни страни в няколко работни групи, с подкрепата на консултативен комитет от 35 клинични специалисти, да разработят предложение за обща класификация на миелоидните и лимфоидни неоплазии. Запазена е терминологията на REAL класификацията, като са направени малки промени в

определянето на отделни нозологични единици. Предложението е подложено на широка дискусия и е прието от привържениците на различни класификационни схеми като новия международен стандарт в областта на хематологията.

Окончателният вариант е публикуван пред 2001 година в серията “сини книги” на СЗО и съдържа дефинициите, както и илюстрира отделните нозологични категории морфологично, имунофенотипно и цитогенетично.<sup>5</sup>

## II.2. Кратки анатомия и имунология

### II.2.1 Анатомия на лимфния пръстен на Waldeyer

#### Фарингеален лимфен пръстен-Waldeyer's ring

Пръстенът на Waldeyer е кръг от лимфоидната тъкан в фаринкса и се смята, че функционира като бариера на инфекцията в първите няколко години от живота. Той се състои от аденоидната вегетация(AV), тубарната тонзила(ТТ), която е чифтна и лежи около остиума на Евстахиевата тръба(ЕТ), в ямката на Rosenmuller(FR), небните тонзили(РТ), сливицата на езика(TL), на *plіcae tubopharyngealis*, латералните колони, които се движат почти вертикално на кръстопътя на латералната и задната стена на *oro- и nasopharynx*, лимфоепителните струпвания(колекции) на ларингеалния вентрикул.



фиг. 4. Анатомични зони ангажирани от пръстена на Waldeyer<sup>154</sup>

Фарингеалният лимфен пръстен обхваща цялата лимфоепителна тъкан на мезо- и епифаринкса, която в широкия смисъл на понятието принадлежи към ретикулоендотелната компонента на аеродигестивната система. В *lamina propria* на фарингеалната мукоза се намират лимфоцитарни струпвания, особено по задната стена, където се образуват истински лимфни фоликули. Само в определени места се намират по масивни струпвания, като например:

1. двете tonsillae palatinae;

2. tonsilla pharyngea;

3. tonsilla lingualis;

4. т.нар. латерална колона, която често хипертрофира и се позиционира в латералната стена на гълтача;

5. tonsilla tubaria-около фарингеалния остиум на Евстахиевата тръба, която може да се приеме и като продължение на фарингеалната сливица.

6. По-малки струпвания на лимфна тъкан се наблюдават в Морганиевите стомахчета на ларинкса, която се представя и като ларингеална тонзила.

**1. Tonsilla palatina (палатинална тонзила-PT)** се разполага в долните отдели на sinus (recessus) tonsillaris, моделирана от arcus palatoglossus et arcus palatopharyngeus. Сливицата се разполага върху задната дъга и латералната част на фарингеалната стена. На горния полюс над сливицата се образува триъгълна fossa supratoronsillaris, която нерядко преминава в различен по площ разклонен канал-ductus Total. Формата и големината на палатиналната тонзила са твърде вариабилни, както в различните индивиди, така и между двете в един и същ субект. Това зависи от възрастта, честотата на прекараните инфекции, имунобиологичния статус, генетичните особености и др. Много често при деца се наблюдават т.нар. ”висящи” сливици с плитки ниши (лакуни), докато при възрастните тонзилите са атрофично прираснали, дълбоко позиционирани в recessus tonsillaris, прикрити в долната си трета от plica triangularis, която обхваща тонзилата отпред. Понякога между тази гънка и предната повърхност на тонзилата се наблюдава тънка прослойка от лимфни фоликули.

Суперфициалната повърхност на тонзилата е покрита с многослоен плосък невроговяващ епител. По нея се намират иррегулярни, различно изразени по дълбочина и ширина отворстия-lacunae seu cryptae tonsillares, които се оформят в дълбочина като крипти. Останалата част на тонзилата е покрита от различно изразена съединително тъканна капсула, от която пропагират повлекла към паренхима, наречени септи, които разделят тонзилата на отделни делчета-компарменти. Латерално над мукозата извън капсулата се намира пакет от жлези, орифициумът на които излива секрет извън повърхността на сливицата към фаринкса.

Микроскопската анатомия на палатиналната тонзила приблизително наподобява лимфен възел без приволящи лимфни съдове. На всяка сливица се наблюдават лигавични гънки, спускащи се към подлежащата тъкан, в която се намират лимфни фоликули-folliculae tonsillares. На повърхността се позиционират иррегулярно

разположени 10-20 огъвания на епитела- *lacunae seu cryptae tonsillares*, които се разклоняват в дълбочина и понякога могат да стигнат до капсулата и да създадат секундарни крипти (Петков, 1988). Често в близост с криптите епителът е инфилтриран от лимфоцити и левкоцити, означавано като ретикулизация (Stoher, 1882). Криптовата система, където се реализира ретикулизацията, представлява силно разклонена структура, която в отделната тонзила достига площ до 295 cm<sup>2</sup>. Това е от голямо функционално значение за имунологичната информация на организма. За сравнение разгънатата площ на фарингеалната мукоза е 45cm<sup>2</sup>. Някои от криптите са изключително тесни, така че стените им лежат една до друга плътно прилепени, докато при други входът е тесен и почти закрива дъното. По този признак криптите се номинират от I до V разряд, като при последния тип дъното им комуникира с други съседни.

Лакуните от първи разряд имат тясна шийка и почти препятстват експулсирането на криптовото съдържимо. Последното се състои от десквамиран епител, множество левкоцити, фибрин, бактерии, хранителни рестовете, чужди тела и др. Понякога това съдържимо се организира в отделни зърна-тапи, а при импрегнирането им с калциеви соли се достига и до "тонзиларни камъни".

От капсулата на тонзилата се отделят съединителни повлекла (септи) към лимфния паренхим. Той се изгражда от лимфни фоликули, в него се наблюдава светъл зародишен център-*centrum germinativum*. Всеки лимфен фоликул се изгражда от нежна ретикуларна мрежа (кортикална зона), композирана от ретикулни клетки и грубо извити ретикулни влакна с циркулярен ход. В тази мрежа периферно се разпологат лимфоцити, макрофаги, и други клетки, а централната част, която е по-светла, се състои от клетки с по-големи ядра, ретикулоподобни клетки, близки до макрофагите. Между коровата част и герминативния център се разполага паракортикалната тимусзависимата зона, в която се намират Т-лимфоцитите. От паракортикалната зона и фоликулите към вътрешността на паренхима навлизат медуларни повлекла. Сред ретикуларната мрежа на медуларните повлекла се откриват В лимфоцити, плазматични клетки и макрофаги.

В тези, т.нар. първични лимфни фоликули се намират разпръснати ретикуларни клетки, които се ситуират и в секундарни фоликули, намиращи се в близко съседство с криптовия епител. Във вторичните фоликули лимфоцитите са разположени плътно един до друг, самият фоликул има полулулнна форма, а полюсът, който достига криптовия епител има различна ширина и зависи от системата на ретикуларизация. Светлите центрове на секундарните структури са циркулярни и овални по форма,

оградени са от слой тъмно оцветени лимфоцити, докато в центъра-в “светлата” част, изобилстват лимфобластите, макрофагите, т.нар. Hellman-фагоцити. Предполага се, че примерните и лимфни възелчета се групират около още интраутеринно развилите се кръвоносни съдове, докато секундарните се моделират около третия постфетален месец. Първичните и вторичните лимфни възелчета са подложени на различни по продължителност влияния, като например инактивация, функционална фаза(особено секундарните), която може да мине през; а.) реактивна фаза с поява на ретикуларни клетки и б.) Епителоидна фаза с образуване на епителоидни клетки.

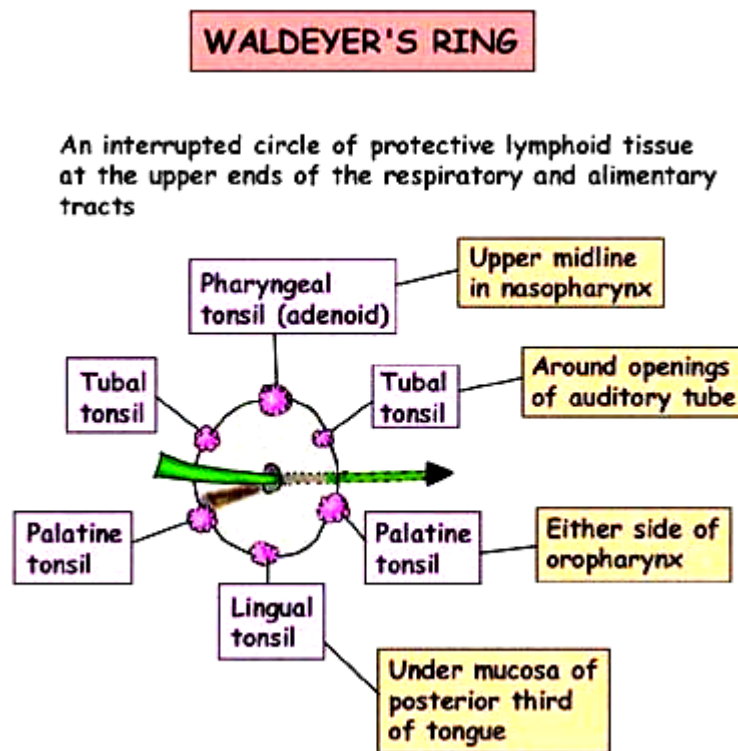
В така описания тонзиларен паренхим е възможно мигриране на лимфоцити от тонзиларните фоликули в криптовия епител, феномен който Stoehr през 1882 година нарича ретикулиране. Те се промъкват между отделните епителни клетъчни пространства, като преминават през ретикуларните клетки и базалната мембрана, където образуват отделни протуберанси-шипчета, формиращи понякога фокусни лимфоцитни комулации, откъдето могат да се елиминират към криптите. Доказано е, че този процес може да премине през няколко етапа. При нормални условия липсва трансбордиране, при патологични обаче настъпва масирано навлизане на лимфоцитите към криптовия епител. Ретикулизацията се наблюдава още в 4-5 ембрионален месец и се обяснява с позитивния тропизъм към подлежащия лимфен апарат, достигащ до т.нар. сценарий на лимфоепителната симбиоза(ретикулинизация), маркираща се с лимфоцитна плазмоцитно клетъчна инфилтрация в дълбоките криптоепителни съдове. Този процес завършва с дегенерация на криптовия епител и десквамацията му, след което той се възстановява от запазенния *stratum basale*.

**2. Tonsilla pharyngea (назофарингеална тонзила-NPT)** се позиционира в мукозната мембрана на границата между фаринкса и горната и задната част на назофаринкса. При малките деца тя има почти триъгълна форма с връх, насочен към септума на носа. Повърхността и е съставена от множество надлъжно разположени изпъквания, отделени помежду си от плитки импресии в хоризонталната плоскост с изключение на една дълбока рецесия, насочена краниално-*bursa pharyngea Tornawald*. Лимфната тъкан нараства бързо до края на шестата година, след което започва бавна регресия. Суперфициално тонзилата се покрива от многослоен ресничест епител (подобен на носната лигавица), сред който се намират множество смесени жлези, отварящи се и изливащи секрети в рецесусите и фарингеалната сливица.

**3. Tonsilla tubaria**-има същата лимфоретикуларна структура, а при обширното нарастване на гълтачната сливица понякога двете не могат да се разграничат.



**4. *Tonsilla lingualis* (лингвална тонзила-TL).** Тази сливица се позиционира в основата на езика зад *sulcus terminalis* до преепиглотичната зона. Тя притежава къси, тесни, дървовидно разклонени крипти, покрити с невроговяващ плосък епител, който е ограден от лимфоретикуларна тъкан. Лингвалната тонзила е оградена от сравнително добре изразена съединително тъканна капсула, от която нахлуват отделни септи към паренхима. Намират се също множество серомукозни жлези, които се отварят в тонзиларните крипти.



фиг.5 Пръстен на Waldeyer<sup>155</sup>

Кръвоснабдяването на тонзиларния паренхим се реализира от екстракапсулните клонове на *a. palatina ascendens* и *a. palatina descendens* или от *a. pharyngea ascendens*, клончета на *a. lingualis* и др. Лингвалната тонзила се кръвоснабдява от *a. lingualis*, а фарингеалната тонзила-от клончета на *a. canalis pterigidei*. Тези артериални клонове преминават капсулата на сливицата и се разпадат на екстранодуларни, които се разклоняват в малки интерфоликуларни и субепителиални артериоли. От последните започват венозните капиляри, вливащи се в посткапилярна мрежа, която се влива във венозен плексус и като *vv. tonsillares* се присъединяват към *v. jugularis interna*. От интерфоликуларните паренхимни артерии се отделят капилярни клончета към *centrum*

germinativum, където изграждат интранодуларна капилярна мрежа, която е във връзка с посткапилярната перинодуларна венозна система.

От центъра на светлите центрове започват лимфните пространства, които около фоликулите се организират в перинодуларни лимфни синуси, откъдето се формира сборен канал, промъкващ се към перитонзиларната тъкан. Тези миниатюрни съдове започват от интерстициалните пространства на лимфоретикуларната система и от екстранодуларната тъкан. За разлика от лимфните възли, лимфоепителиалните структури /лимфоидната тъкан/ в областта на фаринкса и ларинкса имат само еферентни лимфни съдове (т.е тези, които извеждат от тях лимфата, вместо тези които я извеждат).<sup>24</sup>

### II.2.2.Анатомия на лимфните възли на шията

Лимфната система (**Systema lymphaticum**) представлява част от съдовата система, която допълва венозната. Към нея се включват следните структури:

- Лимфните капиляри, които се изграждат само от един слой ендотелни клетки. Капилярите се сливат един в друг и запълват свободните междутъканни пространства.
- Лимфни съдове(*vasa lymphatica*), които се образуват от сливането на отделните капиляри. Съдовата стена е тънка и има три слоя:
  - *tunica intima*;
  - *tunica media*-формирана от тънки циркулярни гладкомускулни влакна;
  - *tunica externa s. adventitia*, която се изгражда от съединително тъканни влакна.

Лимфните съдове притежават множество полулунни клапи, които не притежават връщането на лимфата в обратна посока.

- Лимфните възли (*nodi lymphatici*) се разполагат по хода на лимфните съдове. Лимфният възел има два типа съдове-привеждащи лимфата съдове-*vasa afferentia*, и отвеждащи лимфата съдове-*vasa efferentia*.

Всеки лимфен възел има капсула, съставена от плътна съединителна тъкан, еластични и гладкомускулни влакна, което позволява лимфния възел да променя обема си. От капсулата навътре към центъра навлизат съединително тъканни повлекла, които го разделят на отделни сектори.

Мястото където *vasa efferentia* напускат лимфния възел, се означава като *hiatus*. Приводящите съдове се вливат в *sinus marginalis lymphonodularum*, от където

лимфата преминава през своеобразен филтър на паренхима и се изтича през хиатуса.

Лимфата от всички от всички съдове и възли се излива в два главни колектора: ductus toracicus и ductus lymphaticus dexter.

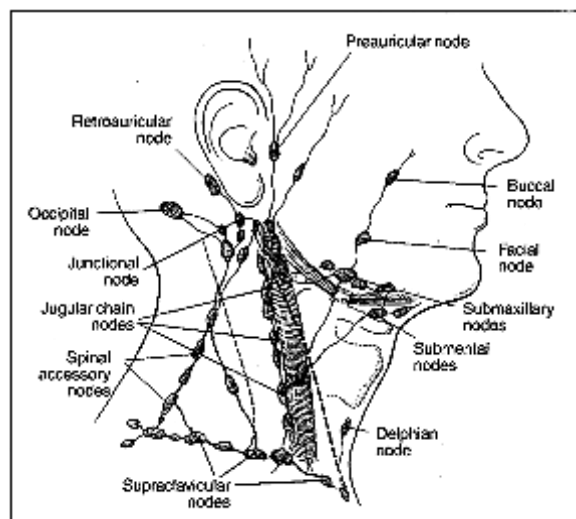
- **Ductus toracicus**, който се разполага от лявата шийна половина, събира лимфата от горните крайници, коремната стена, левия бял дроб, лявата половина на главата и шията. Той започва от cystema ductus toracici, локализирана по латералната повърхност на II-ри лумбален до XI торакален прешлен, като краниално цистерната се стеснява и преминава в ductus toracicus. Нагоре ductus toracicus достига до VII шиен прешлен.

От това ниво той се обръща надолу покрай лявата купула на плеврата и се влива в левия венозен ъгъл-мястото, където v. jugularis interna sinistra се слива с v. subclavia sinistra.

- **Ductus lymphaticus dexter** представлява къс проток с дължина 1-1,5cm и диаметър около 2mm. Разполага се в дясната супраклавикуларна ямка и се влива в десния венозен ъгъл.

Десният лимфен проток събира лимфа от дясната половина на главата, шията и горната част на гръдния кош.

- Лимфните съдове на главата и шията се вливат в trunci jugulares dexter et sinister, като първият се влива в ductus lymphaticus dexter а вторият-в ductus toracicus.



фиг.6. Лимфни възли на главата и шията

В региона на главата и шията се намират 300-400 лимфни възела (Shocley, Pillsbury, 1994) или това представлява 50 % от всички лимфни възли в човешкото тяло. Те се разпределят в следните групи:

-**Nodi lymphatici occipitales**-разположени по *linea nuchae* в тилната част на черепа;

-**Nodi lymphatici retro auriculares-anteriores et posteriores**-3-5 лимфни възли, които събират лимфата от ушната мида и страничните отдели на лицето, веждите кожата на челото, ушната мида, очната и теменната област. разположени в ретроаурикуларната област;

-**Nodi lymphatici submandibulares**-разположени в *trigonum submandibulare*, като една част от тях могат да се намират в паренхима на *gl. submandibulare*. Това са 6-8 възела, разположени в подчелюстния триъгълник, разделени в три подгрупи-*nodi lymphatici anteriores, medii, et posteriores*. Според Д. Г. Довинер(1960) отделните автори да посочват различен брой подчелюстни лимфни възли се дължи на различните граници на подчелюстната област, които те приемат. Те са едни от най-големите и са главният колектор на лимфата от лицево-челюстната област. Основните от тях лежат извън капсулата на слюнчената жлезата и са разположени под долночелюстния ръб. Вътре в жлезата също има лимфни възли, които някои автори наричат парамандибуларни. В субмандибуларните лимфни възли се оттича лимфата от нивото на кучешкия зъб до третия молар и съответната част от алвеоларния израстък и тялото на долната челюст, горната устна, страничния отдел на долната устна, пода на устната кухина, бузата, твърдото небце и предните отдели на езика.

-**Nodi lymphatici submentales**-локализирани над подезичната кост, по предната повърхност на *mm. mylohyoidei*. Те представляват 2-3 възела в субменталната област в близост до предното коремче на *m. digastricus*. Събират лимфата от долната устна, брадата, долните резци и гингивата, върха на езика.

-**Nodi lymphatici mandibulares**-2-3 възела, разположени пред *m. masseter* при залавното му място за мандибулата. Събират лимфата от зоната около долните премолари и молари.

-**Nodi lymphatici parotidei**-4-5 възела, част от които са извън капсулата на околоушната жлеза-*nodi lymphatici parotidei superficiales*, а останалите в паренхима на жлезата-*nodi lymphatici parotidei profundi*. В тях се оттича лимфата околоушната жлеза, външната повърхност на ушната мида, стените на външния

слухов проход, слепоочната област, страничните части на челото, слъзните жлези и клепачите. Освен тези групи лимфни възли в тази област са описани и лимфни възли в зигоматичната област- *nodi lymphatici zygomatici*;

**-Nodi lymphatici buccales**-1-2 възела в близост до мастното тяло на бузата, приблизително на 1 cm в областта, където преминава ductus Stenoni пред m. buccinatorius. В букалните лимфни възли се оттича лимфата от горните премолари и молари, областта на бузите и прилежащите им съседни части;

**-Nodi lymphatici linguales**-разположени по ръба и по края на езика;

**-Nodi lymphatici cervicales(collis)**, които се разделят на *Nodi lymphatici cervicales superficiales* et *Nodi lymphatici cervicales profundi*. *Nodi lymphatici cervicales superficiales* са локализирани в подкожните слоеве на шията по хода v. jugularis externa и по предния и задния ръб на m. sternocleidomastoideus, както и на долния полюс на околоушната жлеза. *Nodi lymphatici cervicales profunda* се намират по хода на магистралните съдове на шията. Тази група се разделя на две: *Nodi lymphatici jugolodigastrici*, които се простират от базата на черепа до бифуркацията на a.carotis communis, като най-големият от тях е този разположен върху вътрешната яремна вена, на нивото на подезичната кост, там където v. lingualis се влива в v. jugularis interna, и е по известен като Кютнеров лимфен възел. Той събира лимфата от задната половина на езика. Той има особено значение и поради това, че се дренира лимфата и от контра латералната страна на езика. Другите лимфни възли, *nodi lymphatici*, са локализирани от мястото на кръстосване на m. omohioideus с v.jugularis и надолу достигащи до клавикулата, като най-големият от тях е известен като *Nodulus lymphaticus jugoloomohioideus* и събират лимфата от предната половина на езика. Повърхностните и дълбоките лимфни възли са свързани помежду си с еферентни лимфни съдове, които извеждат лимфата от повърхностните към дълбоките лимфни възли.

**-Nodi lymphatici retropharyngei**-разположени по латералната повърхност на фаринкса и малко зад него, събиращи лимфата от зоната на фаринкса.

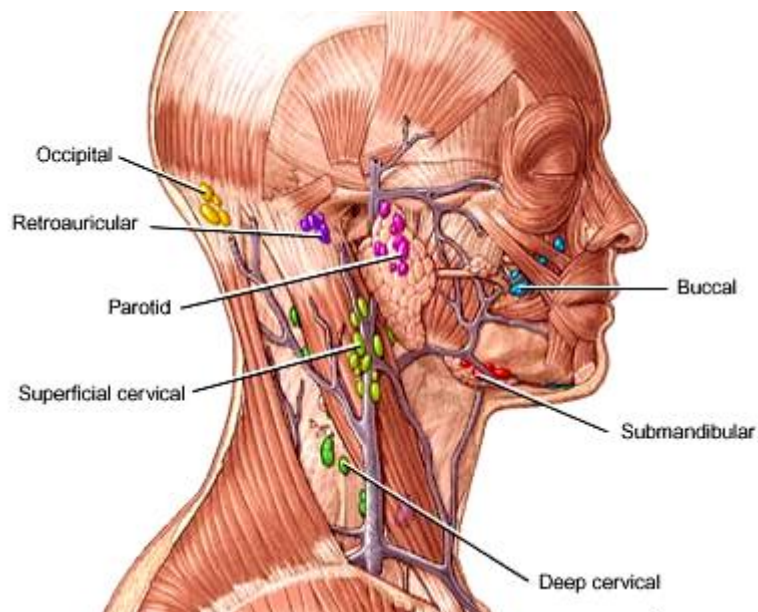
По-важните анатоמו-топографски особености, които отличават регионалния лимфен апарат в областта на главата и шията са следните:

1. Достъпност на лимфните възли за физикално изследване с помощта на оглед и палпация. Това има изключително важно значение за ежедневната лечебна практика, тъй като дава възможност, от една страна на пациентите сами да установят появата на увеличени лимфни възли, настъпилите промени в

тяхната големина, форма и плътност и от друга страна дава възможност лекуващия лекар да ги проследява в динамика.

2. Отделните групи лимфни възли събират лимфата от определени участъци на, челюстите, меки тъкани на лицето, лигавица на устна кухина, езика, фаринкса и ларинкса.

При неясни случаи на първичното заболяване настъпилите промени в регионалните лимфни възли могат да насочат към локализиране на първичното огнища.<sup>24</sup>



фиг.7 Лимфни възли на главата и шията (По A.D.A.M. Student Atlas of Anatomy; Todd R. Olson; 1996; 392-393)

### II.2.3.Кратък имунологичен преглед

За да се разбере патофизиологията на лимфоидната неоплазия, е необходимо правилно разбирането на дейността на нормалните лимфоцити. Белите кръвните клетки се състоят от неутрофили, моноцити, еозинофили, базофили, както и лимфоцити. Лимфоцитите се разделят на три вида: В-клетки, Т-клетки, както и NK-cell или естествени клетки убийци.

Пътят на превръщане в нормални лимфоцитите започва с плурипотентната стволова клетка. След това започва диференциация, дължащи се на редица молекулярни промени. Клетките, които са узрели в тимуса, са предназначени да се превърнат в т.нар. Т-клетки("Т" се отнася до тимус). Тези клетки не експресират

първоначално нито CD4 и CD8 (CD-cluster determinant-групова детерминанта, определяща групата антигенни с които антителата реагират, а числото посочва техният ред на откриване), а след това и двата, и накрая единия или другия. В тимуса се случва процес наречен "тимусно образование", при което клетките, които изразяват различно и случайно пренареждане на Т-клетъчния рецептор (TCR) са умъртвени чрез индуциране на апоптоза във всички клетки, с изключение на тези, които не разпознават "себе си" като чужди, които допълнително могат да реагират с най-големия комплекс на тъканата съвместимост (major histocompatibility complex-МНС). Клетките, които след това остават, са тези, чрез които чуждите антигени могат да бъдат разпознати и след това клетките могат да взаимодействат с други имунни клетки и да започнат съответните имунни отговори.

Т-клетките се подразделят на CD4  $\pm$  клетки, които са клетки-помощници, или Th-клетки и CD8  $\pm$  клетки, които са клетки на клетъчната цитотоксичност или Tc-клетки. Th-клетки имат основно регулаторни функции, докато Tc-клетки имат основно ефекторни функции. Когато един антиген, е представен в една молекула от II клас на МНС от антиген-представящи клетки (които обикновено са макрофаги, но може да бъдат В-клетки, дендритни клетки на далака, или Лангерхансовите клетки на кожата), Th-клетките се активират. Активираните Th-клетки след това имат различни функции, най-вече медиранни и с посредничеството на цитокините. Трите основни функции, извършвани от Th-клетките са; 1) да помогнат В-клетъчното активиране; 2) активиране на CD8 + Т-клетките; 3) ефект на забавена свръхчувствителност. Th<sub>1</sub> клетки посредничат за последните две функции, докато Th<sub>2</sub> клетки посредничат за първата функция. Th<sub>1</sub>-клетките използват основно IL-2 и IFN-гама, като се има предвид, че Th<sub>2</sub>-клетките използват основно IL-4 и IL-5. Цитотоксичните Т-клетки взаимодействат с антигените, представени в I клас молекули на МНС, които присъстват във всички клетки. Когато са активирани, цитотоксични Т-клетки служат за предизвикване на клетъчна смърт чрез вмъкване на протеини, известни като perforins през клетъчната мембрана на клетката реципиент, най-често във вируса, тумори и алогографтни(трансплантирани) клетки. Някои CD8  $\pm$  клетки служат за подтискане на определени функции на клетките и се наричат T<sub>S</sub> клетки-клетки супресори. CD4  $\pm$  клетки представляват около 65% от периферните Т-клетки а CD8  $\pm$  клетки съставляват около 35%.

В-клетки са наречени така на името на Бурсата на Фабриций(Бурса Фабриции), орган намерен при птиците, богат на тези лимфоцити. Еквивалентът при хора се

предполага, че се намира в червата, т.нар. чревно-асоциирана лимфоидна тъкан-GALT. Тези клетки не се нуждаят от тимуса за съзряването си и те съществуват в зародишните центрове на лимфните възли, в далака, в костния мозък, и в лигавицата в т. нар. MALT-мукозо-асоциирана лимфоидна тъкан. Те се развиват от прекурсорни клетки, от пре-В клетки, в пре-В-клетки, след това в В-клетките, и при активиране след това те се превръщат в зрели плазмени клетки. Чрез пренареждане на участъци от ДНК, известни като V, D и J сегменти, са произведени клетки с произволна(случайна) честота на разнообразие от различни имуноглобулини, като всяка клетка има уникален начин на подреждане на своя уникален имуноглобулин. Когато са стимулирани чрез един подходящ антиген, В-клетките претърпяват моноклонална експанзия и матурират в имуноглобулин-секретираща плазматична клетки. Някои от тях след това ще се запазят като memory-cells(клетки на имунната памет), които осигуряват бърза реакция при повторна антигенна стимулация. Приблизително 30% от периферните лимфоцити са В-клетки и имат кратка продължителност на живот. Приблизително един милиард нови клетки се произвеждат всеки ден.

Естествените клетки убийци или NK-клетки, са цитотоксични към клетките, но те не изискват предварително излагане на антиген, не се потенцират чрез стимулация и не са специфични за даден антиген. Те не изискват антитела, но техните действия се засилват от стимулацията(въздействието) на антитела чрез процес, известен като антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност (ADCC). Те не матурират (не зреят) в тимуса. Приблизително 5-10% от периферните лимфоцити са NK-клетки.<sup>59</sup>

### **II.3. Лимфоидни неоплазии-лимфоми**

Оториноларинголозите 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 и най-важното е, че честотата на агресивния неходжкинов лимфом се увеличава стабилно през последните десетилетия.<sup>59, 96</sup>

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.

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 в световен мащаб и у нас е нарастнал с около 80%.<sup>59</sup> При това увеличение, 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.

### **Лимфоидни неоплазии**

- Неходжкинови лимфоми
- Ходжкинов лимфом
- Лимфоцитни неоплазии
- Плазматично-клетъчни дискразии

### **Лимфоми/ Левкемии**

- Ако е налице въвличане на костния мозък и доминира количеството на циркулиращите лимфни клетки, тогава говорим за лимфатична левкемия (или лимфолевкоза).
- Ако пролиферацията уврежда предимно лимфоидната тъкан, при което се оформя обособена маса, тогава процесът се нарича лимфом.
- Двете състояния могат да се съчетаят, като лимфомът може да прерасне в левкемично състояние.

### **Определение за лимфом**

- Болести, причинени от малигнни лимфоцити, които инфилтрират лимфните възли и водят до характерни клинични прояви на лимфаденопатията и са първични неоплазии на лимфоидната тъкан.
- Понякога те преминават в кръвта (левкемична фаза) или инфилтрират органи извън лимфната тъкан.

- Те са солидни тумори, ангажиращи обикновено лимфните възли – нодални и само в 1/3 от случаите – екстранодалната лимфоидна тъкан (тонзили, гастроинтестинален тракт, слезка, др.).<sup>19, 20</sup>

### **II.3.1. Ходжкинов лимфом-Болест на Ходжкин**

#### **Morbus Hodgkin, Hodgkin's disease, Hodgkin's lymphoma.**

**Синоними:** Лимфом на Ходжкин, Злокачествена лимфогрануломатоза.<sup>152</sup>

**Определение:** Болестта на Ходжкин представлява злокачествен лимфом, характеризиращ се с образуване на клетъчни струпвания (грануломи), съдържащи гигантските клетки на Reed-Sternberg. В началото процесът е локализиран в лимфните възли, но по-късно се разпространява по цялото тяло, като засяга и нелимфни органи. Заболяването се среща по-често при мъже. Най-често възниква между 20 и 30 годишна възраст. Втори пик се наблюдава между 50 и 60 годишна възраст.

**Етиология:** Етиологията е неизвестна. Счита се, че роля играят някои вируси, напр. EBV.

**Патогенеза:** Лимфомът на Ходжкин започва от една група лимфни възли, най-често в областта на главата и шията-около 60-80%. Обхваща слезката, а в напредналите фази и нелимфни органи. Разпространява се по лимфогенен път, а по-късно и по кръвен. Възможно е и разпространение по съседство. Произходът на гигантските клетки на Щернберг (RS) е спорен. Приема се, че това са трансформирани периферни лимфоцити. Клетъчният имунитет е отслабен поради понижаване на T<sub>H</sub>- лимфоцити. Това води до повишена склонност към вирусни и микотични инфекции, към туберкулоза, както и към възникване на други неоплазии.

**Патоморфология:** Характерно за Ходжкиновият лимфом е, че туморната маса е съставена от нормални стромни клетки (лимфоцити, еозинофили, хистиоцити), сред които се откриват малигнените клетки на Reed-Sternberg. Те се разполагат в T-зоните на лимфните възли и слезката и никога в герминативните центрове на фоликулите.

**Хистологична класификация:** Различават се следните хистологични варианта:

1. Лимфоцитно преобладаване (10-15%) – лимфните възли са със запазена структура. Има лимфоцитно и хистиоцитно разрастване с единични клетки на Reed-Sternberg.
2. Нодуларна склероза (40-80%) – лимфните възли са със заличена структура. Има RS-клетки и т.нар. “лакунарни клетки”.

3. Смесен клетъчен състав (20-30%) – инфилтрация от еозинофили, хистиоцити, макрофаги, фибробласти, изобилие от RS-клетки при заличена структура на лимфните възли.

4. Лимфоцитно изчерпване (5-10%)-оскъден лимфоцитен брой, изобилие от RS-клетки, фиброза и склероза в лимфните възли. Хистологичната класификация е най-достоверна преди началото на лечението, защото под въздействието на лечението морфологичната картина се променя. Хистологичният вариант няма голямо значение като прогностичен белег.

**Клиника:** Началната изява на Ходжкиновият лимфом е периферната лимфоаденомегалия. В около 70% от случаите първо се засягат шийно-надключичните лимфни възли, по-често вляво. Следващите по-честота ангажирани лимфни възли са медиастиналните, аксиларните и ретроперитонеалните. Спленомегалия се установява в около 50% от случаите. Лимфните възли са твърдоеластични (“гумени”), неболезнени, подвижни, не нагнояват, не фистулизират. По размер могат да бъдат най-различни. Когато са над 10 cm, се говори за туморна (“bulky”) форма. Има повишена температура за продължителен период, в повечето случаи с вълнообразен характер – тип Pel-Ebstein. Появяват се лесна уморяемост, нощни изпотявания, сърбеж по кожата, отслабване на тегло (10% за последните 6 месеца). Това са т.нар. В-симптоми.

Клиничните симптоми при Ходжкиновият лимфом са твърде разнообразни и зависят от големината и локализацията на засегнатите лимфни възли. Може да се наблюдава медиастинален синдром, плеврални изливи, ритъмни нарушения, остеопоротични огнища в дългите кости, гръбначния стълб. Възможно е да има неврологични, бъбречни и ендокринни нарушения.

**Лабораторни изследвания:** Имат малка диагностична стойност. Установява се повишение на СУЕ над 50 mm, на  $\alpha_2$ -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.

**Други изследвания:**

1. Рентгенологични:

-Рентгенография на гръдния кош и на костите;

-Бипедална лимфография-очертава добре ретроперитонеалните лимфни възли.

-Компютърна аксиална томография (КАТ)-на гръдния кош и корема.

2.Ехография на коремните органи.

3.Радиоизотопни изследвания-сцинтиграфия на костите, черния дроб, слезката.

4.Костномозъчна биопсия-трепанобиопсия на илиачните кости за доказване на засягане на костния мозък.

5. Лапароскопия – при изолирано засягане в коремната кухина. За определяне на стадия на заболяването се извършва експлоративна лапаротомия със спленектомия (ЕЛС).

**Диагноза:** Поставя се само чрез хистологично изследване на материал от увеличени лимфни възли и по-рядко на друга засегната тъкан.

#### **Диференциална диагноза:**

**Прави се с:** 1. Доброкачествени лимфопролиферативни заболявания с известен причинител-пиогенни инфекции, регионални лимфаденити, туберкулоза, инфекциозна мононуклеоза, саркоидоза, венерически ингвинални лимфаденити и др.

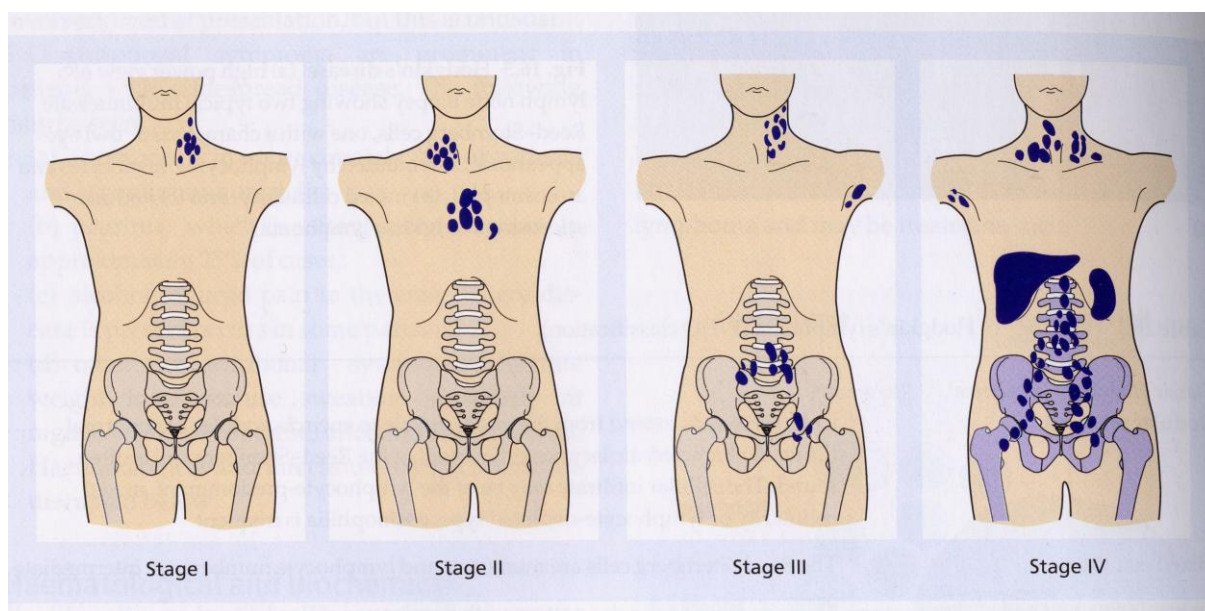
2. Неходжкинов лимфом, с метастази в лимфните възли, с медиастинални тумори.

След поставяне на диагнозата основната цел е да се определи клиничният стадий. Стадирането на тумора е важно, поради факта, че стадият обикновено определя характеристиката на туморния растеж и по този начин помага на лекаря да определи какъв вид лечение ще бъде прилагано.

Определянето на клиничния стадий става по класификацията на **Ann Arbor:**

| <i>Клиничен стадий</i> | <i>Критерии</i>   | <i>Честота</i> |
|------------------------|---|----------------|
| I N (нодален)          | Засягане на една група лимфни възли.  | 10-15%         |
| I E (екстранодален)    | или засягане на един екстранодален (нелимфен) орган.  |                |
| II N                   | Засягане на две или повече групи лимфни възли от едната страна на диафрагмата.                            | 45-50%         |
| II E                   | или засягане на един нелимфен орган и една или повече групи лимфни възли от едната страна на диафрагмата. |                |
| III N                  | Засягане на групи лимфни възли от двете страни на диафрагмата   | 28-30%         |
| III E                  | и на нелимфен орган   |                |
| III S                  | или засягане и на слезката  |                |
| III SE                 | със засягане и на двете.  |                |
| IV                     | Множествено засягане на нелимфни органи с или без въвличане на лимфни възли.                              | 10-12%         |

Табл.1



фиг. 8

Съществува и субкласификация на клинични белези на активност на процеса:

- Подстадий А – няма белези за биологична и параклинична активност на процеса.
- Подстадий В – има белези на активност на процеса: загуба на тегло над 10% за последните 6 месеца, фебрилитет над 38 °С, нощни изпотявания и сърбеж по кожата.

**Лечение:** Целта на лечението е пълно излекуване чрез унищожаване на малигнената клетъчна линия чрез два основни метода-лъчетерапия и химиотерапия. Терапевтичното поведение зависи от клиничния стадий.

Ходжкиновите лимфоми често възникват само на едно място и разпространението им е по типа на метастазиране. Затова те могат да се лекуват освен с химиотерапия и локално (чрез изрязване или облъчване). Най-често използваните полихимиотерапевтични схеми са MOPP (Mustagren, Oncovin, Procarbazine, Prednisolon) и ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vincristine, Dacarbazine). При продължително лечение с MOPP може да настъпи стерилитет или да се развие втора неоплазия, затова се предпочита алтерниращо (редуващо) или хибридно приложение на двете схеми. При рецидив или резистентност се прилагат схеми от втора линия – MOPPLACE, SEM и т.нар. “нов златен стандарт”- BEACOPP на фона на хемопоетични колонистимулиращи фактори. Лъчетерапията бива радикална (над- и поддиафрагмална) и палиативна-прилага се за декомпресия.

В резултат на полихимиотерапията и лъчетерапията може да настъпи: аплазия на костния мозък, хипотиреоидизъм, намалена слюнчена секреция, ранна менопауза, белодробна фиброза, перикардит и др. Костномозъчна трансплантация се използва рядко, поради доброто повлияване на Ходжкиновият лимфом от лъчетерапията и химиотерапията.

**Еволюция и прогноза:** В резултат от лечението може да настъпи:

1. Пълна ремисия – най-често при болни в I и II стадий. Изчезват всички белези на болестта.

2. Непълна ремисия - най-често при болни в IIВ и IIIА стадий. Част от симптомите персистират.

3. Резистентност на болестта-не настъпва повлияване. Наличието на т.нар. “рискови фактори” влошават прогнозата:

-туморна форма-големина на лимфните възли над 10 cm;

-засягане на повече от три групи лимфни възли;

-ранно екстранодуларно засягане;

-медиастинален тумор с размери повече от 1/3 от напречния диаметър на гръдния кош на нивото на Th5-Th6;

-засягане на слезката с повече от 5 огнища;

-повишена СУЕ;

-мъжки пол;

-III или IV хистологичен вариант.

Най-често рецидив настъпва през първите две години. Поради това през първата година се прави контрол през месец, през втората – през два месеца, през третата – през три месеца. До петата година – през 6 месеца.<sup>152</sup>

### **II.3.2. Неходжкинови лимфоми**

#### **Non-Hodgkin's lymphoma, NHL**

**Определение:** Неходжкиновите лимфоми (НХЛ) са злокачествени лимфопролиферативни заболявания, произхождащи от мутирала лимфоидна клетка. Боледуват по-често мъжете - отношението мъже:жени е 1,5:1. Най-често възниква след 40 годишна възраст.

**Етиология:** Фактори, повишаващи риска от развитие на НХЛ са:

1. Фактори на околната среда – йонизираща радиация, вредни химични вещества (бензоли, пестициди).
2. Генетично предразположение (фамилност).
3. Вроден и придобит имунен дефицит. НХЛ се развива по-често при лица със синдром на Wiscot-Aldrich, при лечение с имуносупресори, цитостатици, кортикостероиди, при болни със СПИН.
4. Някои вируси играят роля в малигнената трансформация на клетките. Например вирусът на Epstein Barr при лимфома на Burkitt, HTLV I-вирусите при Т-клетъчните лимфоми, HTLV II-вирусите при кожния Т-клетъчен лимфом (Mycosis fungoides).
5. Хронични заболявания, свързани с активиране на лимфоцитната популация. При болни от туберкулоза, автоимунни заболявания, колагенози, тиреоидит на Хашимото се наблюдава повишен риск от развитие на НХЛ. Тези заболявания са известни като “предлимфомни състояния”.
6. Хромозомни аномалии. В малигнените клетки се установяват транслокации: (8:14), (14:18), (11:14). Хромозомните транслокации активират протоонкогените и изключват туморсупресорните гени, както и гените, контролиращи програмираната клетъчна смърт (апоптоза), което дава възможност за възникване на малигнен клетъчен клон.

**Патогенеза:** НХЛ са хетерогенна група неоплазии, които се развиват в тъкани, богати на лимфни елементи. Обхващат лимфните възли, слезката, лимфния пръстен на Валдайер, мукозо-асоциираната лимфна тъкан (МАЛТ). Ангажират костния мозък, бързо генерализират със засягане на нелимфни органи. Съществуват и първични екстранодални НХЛ, които дълго време остават локализиращи в засегнатия орган, напр. МАЛТ- лимфомите ORL-органи и на стомашно-чревния тракт. Около 30% от НХЛ се изясняват като левкемии.

**Класификация:** Килска класификация на НХЛ от 1989 г. Изградена е въз основа на:

1. Морфологични критерии. Лимфомите се разделят на “цитни” и “бластни”, на “нодуларни” и “дифузни”.
2. Фенотипни критерии. Над 80-85% от НХЛ са с В-фенотип и само около 10-15% с Т-фенотип.
3. Прогностични критерии. Биват с ниска степен (-цитните) и с висока степен на малигненост (-бластните). Поради това, че са открити нови субтипове НХЛ, които

липсват в Килската класификация, тя е заменена постепенно от Working formulation. Поради това, че и тя не успява напълно да класифицира всички субтипове на НХЛ през 1994 година е въведена т.нар. REAL (Revised European American Lymphoma Classification) класификация. В момента се прилага и създадената на базата на REAL класификацията през 2001 година и постепенно навлязла в практиката Класификация на туморите на лимфоидната тъкан на СЗО (Световната Здравна Организация, WHO - World health organization, 2001; International Classification of Diseases( ICD-0), която комбинира класифицирането на НХЛ в зависимост от морфологията, характеристиката на туморния растеж, както и различни имунологични и генетични характеристики. Имунологичните характеристики или „имунофенотипът”(фенотипът) помагат за класифицирането на туморните клетки в зависимост от експресията на антигени по повърхността им и ги дели на В- и Т-клетъчни. Най-честите хистологични варианти на НХЛ според нея са дифузния едроклетъчен В-кл. лимфом и фоликуларните лимфоми. Класификацията на СЗО включва няколко нови типа НХЛ и се характеризира с възможността си да отличава специфични типове НХЛ. Тази класификация помогна за провеждане на унифицирано лечение на лимфомите, имайки предвид, че е международна. Класификацията на СЗО представлява усъвършенстван вариант на старата REAL (Revised European American Lymphoma classification; Ревизирана Европейско Американска Класификация на лимфомите).

### Килска класификация-1989

| В-лимфоми – 80-90% от случаите  | Т-лимфоми – 10-20% от случаите   |
|---|--|
| С ниска степен на малигненост   |  |
| 1. Лимфоцитни: хронична лимфоцитна левкемия, хронична пролимфоцитна левкемия, трихولةмия (косматоклетъчна левкемия) | 1. Лимфоцитни: Т-хронична лимфоцитна левкемия, Т-пролимфоцитна хронична левкемия |
| 2. Лимфоплазмоцитен /плазмоцитоилен   | 2. Кожни лимфоми: Mycosis fungoides, Sezary syndrom                              |
| 3. Плазмоцитен /миелом/   | 3. Лимфоепителоиден – тип Lenert   |
| 4. Центробластно/центроцитен  | 4. Ангиоимунобластен   |
| 5. Центроцитен /мантелноклетъчен/   | 5. Т-зонов   |
|   | 6. Плеоморфен  |
| С висока степен на малигненост  |  |
| 1. Центробластен  | 1. Лимфобластен  |
| 2. Лимфобластен   | 2. Имунобластен  |
| 3. Имунобластен   | 3. Плеоморфен едроклетъчен   |
| 4. Лимфом на Бъркит   | 4. Едроклетъчен анапластичен   |
| 5. Едроклетъчен анапластичен  |  |

табл.2



### REAL класификация-1994

| В-лимфоми                                     | Т-лимфоми   |
|---|---|
| С ниска степен на малигненост                 |   |
| 1. Хронична лимфоцитна левкемия               | 1. Хронична лимфолевкемия                           |
| 2. Фоликуларен лимфом с малки лимфоцити SLL   | 2. Кожни лимфоми: Mycosis fungoides, Sezary syndrom |
| 3. Лимфоплазмоцитен                           |   |
| 4. МАЛТ – лимфом                              |   |
| 5. Мантелноклетъчен лимфом                    |   |
| С висока степен на малигненост                |   |
| 1. Дифузен едроклетъчен лимфом                | 1. Периферен Т-клетъчен лимфом                      |
| 2. Първичен медиастинален едроклетъчен лимфом | 2. Ангиоимунобластен                                |
| 3. Лимфом на Бъркит                           | 3. Ангиоцентричен интестинален                      |
| 4. Прекурсорен лимфом/левкемия                | 4. Т-клетъчен лимфом/левкемия при възрастни         |
|   | 5. Едроклетъчен анапластичен                        |
|   | 6. Прекурсорен Т кл.-лимфом/левкемия                |

табл.3

**Стадиране:** НХЛ се подразделят в 4 стадия според класификацията на Ann Arbor, като се прави разлика между първично нодално и първично екстранодално засягане.

| Клиничен стадий     | Критерии   |
|---------------------|--|
| I N (нодален)       | Засягане на една група лимфни възли  |
| I E (екстранодален) | и/или на един екстранодален (нелимфен) орган.  |
| II-1 N              | Засягане на съседни групи лимфни възли над или под диафрагмата                                 |
| II-1 E              | или на една група лимфни възли с локална инвазия на съседен орган.                             |
| II-2 N              | Засягане на две несъседни или повече от две съседни групи лимфни възли над или под диафрагмата |
| II-2 E              | включително изолирано засягане на един нелимфен орган  |
| III N               | Засягане на лимфни възли над или под диафрагмата   |
| III E               | включително изолирано засягане на един нелимфен орган  |
| III S               | или на слезката  |
| III SE              | или и на двете едновременно  |
| IV                  | Множествено засягане на нелимфни органи с или без въвличане на лимфни възли.                   |

табл.4

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 на активност на процеса: загуба на тегло над 10% за последните 6 месеца, фебрилитет над 38<sup>0</sup>С, нощни изпотявания. При НХЛ водещо значение за терапевтичното поведение има не клиничният стадий, а хистологичният вариант.

**Клиника:** Основната изява е увеличение на лимфните възли. По-често се засягат шийните лимфни възли, Валдайеровият пръстен, Пайеровите плаки и мезентериалните лимфни възли. В зависимост от големината и локализацията на засегнатите лимфни възли се наблюдават явления на притискане (лимфостаза, дразнеща кашлица, диспнея, дисфагия, синдром на горна празна вена). Болните се оплакват от отпадналост, фебрилитет, отслабване на тегло, нощни изпотявания, кожни прояви – това са т.нар. В-симптоми. Често има спленомегалия, докато хепатомегалия се установява по-рядко. В около 50% костният мозък е инфилтриран и има промени в кръвната картина – анемия, левко- и тромбоцитопения. МАЛТ-лимфомите на ORL-органите и стомашно-чревния тракт протичат с абдоминални болки, гадене, повръщане, мелена, хематемеза, субилеусни прояви, перфорации. За лимфомите с висока степен на малигненост е характерна склонност към ангажиране на ЦНС (повишено вътречерепно налягане, огнищна мозъчна симптоматика). В-клетъчните лимфоми могат да бъдат придружени от моноклонална гамапатия. Може да се развие и автоимунна хемолитична анемия.

**Лабораторни изследвания:** 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, β2-микроглобулин, фибриноген, серумна алкална фосфатаза. Често серумното желязо е понижено. Изследването на костния мозък, особено хистологичното след трепанобиопсия, показва инфилтрация от малигнени клетки.

**Други изследвания:** Те имат значение не толкова за поставяне на диагнозата, колкото за определяне на клиничния стадий.

#### 1. Рентгенологични:

-Рентгенография на гръдния кош;

-Бипедална лимфография-очертава добре ретроперитонеалните лимфни възли.

-Компютърна аксиална томография (КАТ) – на гръден кош и корем.

2. MRI.

3.Ехография на коремните органи.

4.Радиоизотопни изследвания – сцинтиграфия на слезката, черния дроб, костите, PET

5. Костномозъчна биопсия – трепанобиопсия на илиачните кости за доказване на засягане на костния мозък.

6. Лапароскопия – при изолирано засягане в коремната кухина.

**Диагноза:** Поставя се след ексцизионна биопсия на лимфен възел и екстранодално засегнатата тъкан и последващо хистологично изследване съчетано с имунофенотипизация.

**Диференциална диагноза:** Прави се с болестта на Ходжкин, с туберкулоза, саркоидоза, токсоплазмоза, инфекциозна мононуклеоза, карциномни метастази в лимфните възли.

**Лечение:** При лимфоми с ниска степен на малигненост и без В-симптоми се препоръчва въздържание от лечение (watch and wait). При поява на еволютивни белези се прилага монокимиотерапия. Провежда се облъчване на засегнатата област или и на съседните области.

Макар че Неходжкиновите лимфоми често имат първична изолирана проява в един или в група лимфни възли, чрез молекулярни анализи е установено, че към момента на тяхното диагностициране те вече са широко разпространени в организма. Затова само системната химиотерапия има лечебен ефект.

При НХЛ с висока степен на малигненост и особено с В-симптоми се започва ранна, агресивна полихимиотерапия. Най-често прилаганите схеми са: СVP (Cyclophosphamid, Vincristin, Prednisolon) и СНОР (Cyclophosphamid, Hydroxyidarubicin, Oncovin, Prednisolon). При НХЛ с ниска и междинна степен на малигненост може да се проведе лечение с интерферон. Лимфомите са подходящи за лечение с моноклонални антитела – Mabthera (Rituxitab). При настъпване на левкемизация се прилагат схемите за лечение на остра лимфобластна левкемия.

При голяма туморна маса в медиастенума със синдром на горна празна вена се прилага агресивна полихимиотерапия и лъчетерапия. При засягане на плеврата с излив чрез плеврална пункция се източва ексудатът и се въвежда Cyclophosphamid. При засягане на ЦНС се прилагат - Methotrexat, Alexan, Celeston и лъчетерапия. При първични екстранодални лимфоми (напр. МАЛТ лимфоми) се извършва хирургична резекция, последвана от химиотерапия и лъчетерапия. Костномозъчната трансплантация започва да се прилага все по-често при болни под 40 г. с висок риск. Болните трябва да се диспансеризират и да се контролират редовно, тъй като често се получава рецидив в първите 4 години.<sup>152</sup>

### **II.3.3. Заболявания на плазматичните клетки. Плазматично-клетъчни дискразии. Екстремедуларен плазмоцитом (ЕМР).**

- Микроглобулинемията на Waldenström
- Моноклонална гамаглобулинемия с неутрално значение
- Плазмоцитом-солитарен  
-екстраосален
- Мултиплен миелом
- Плазмоклетъчен сарком
- Плазмоклетъчна левкемия

От заболяванията на плазматичните клетки в областта на главата и шията значение има **плазмоцитома**. Екстремедуларните /солитарни/ плазмоцитомы-ЕМР принадлежат към групата на лимфопролиферативните заболявания и се разглеждат паралелно с НХЛ, като са включени в обща класификация, адаптирана от Ревизираната Европейско-Американска класификация на лимфомите /REAL/ и класификацията на хематологичните неоплазми по СЗО.

#### **Епидемиология**

Честотата на плазмоцитома е 2-3 на 100000 души годишно, като 90% са над 40 годишна възраст. Плазмоцитома /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 /ЕМР/. Той се среща 2-3 пъти по-често при мъжете около 5-тата, 7-мата декада.

**Етиологията** на заболяването е неизвестна но се смята че голяма роля играят генетични фактори и йонизиращи лъчения.

### **Патоанатомия**

Касае се за солитарен полипоиден Ту на широка основа с чуплива консистенция, тъмночервена улцерирала повърхност. Ту са заловени най-често за стените на синоназалния регион или епифаринкса имат по-агресивно поведение в сравнение с тези на широка основа. Екстремедуларните плазмоцитомии хистологично са композирани от плътно подредени една до друга клетки, които чрез ретикулни влакна се отграничават в малки групи. Плазмоцитните клетки понякога имат типична структура, но в други случаи те са твърде примитивни /недиференцирани/ което ги прави трудно отграничими от НХЛ /малигнените лимфоми/ или анапластичните карциноми. Характерно в случая е ексцентричното позиционирано ядро с перинуклеарно светло пространство, понякога с две-, три- ядрени клетки, които не са рядкост. Хистологично е важно детерминирането на високодиференцираните плазмоцитомии от плазмоцитна инфилтрация при хронични възпаления. Имунохимично се разграничават плазмоцитомии с глобулини, съставени от леки вериги /алфа- и ламбда-/ което е индикация против анапластичния карцином.

### **Локализация**

В областта на ухото ЕМР е рядко срещан тумор, като обикновено се проявява при пациенти на средна възраст. Преди да бъде поставена диагнозата солитарен Ту, трябва да се установи дали не се касае за огнище на наличен мултиплен/генерализиран/ плазмоцитом. В носа и околоносните кухини генезата на ЕМР най-често започва от костните структури като, при 22% тумора започва в максиларните а при 20% в носната кухина, етмоидалния лабиринт и назофаринкса. Лимфомът расте интензивно и може при 13% от случаите да метастазира в регионалните лимфни възли. В ларинкса ЕМР се среща рядко като се локализира в зоната на епиглотиса.

### **Диагноза**

Диагностичната програма при солитарния плазмоцитом включва пълен физикален преглед, хемограма, биохимия, миелограма и биопсия на Ту тъкан. Оплакванията

обикновено са свързани с локализацията на плазмоцитомата и най-често са свързани с компресия на заобикалящите го структури и болка в костите, за разлика от мултипления миелом при който основното оплакване е чувството на „разбитост” и болка в костите. Най-честата му локализация по литературни данни е : Назофаринкс, синуси, ларинкс, орбита-76%; Лимфни възли и слезка-6%; Бронхи и бели дробове-4%; Кожа и подкожна тъкан-4%; Гастроинтестинален тракт-3%.

### **Рентгенова диагностика**

Рентгенографията като диагностичен метод при солитарния плазмоцитом има по-малка диагностична стойност за разлика от мултипления миелом където на графията на плоските кости /череп, таз и др. плоски кости/ често се намира характерната картина на „череп прояден от молци” (множествени остеолитични огнища по костите на черепния свод). При солитарния плазмоцитом по-голяма диагностична стойност имат СТ и MRI при които може да се установи наличието на солитарна Ту формация.

Типичните клинични симптоми при носна и назофарингеална локализация се маркират късно с появата на болка в горната част на лицето, ограничено избустване на максиларната кост, разклащане на зъби, едем на меките тъкани, запушен нос и носов говор. Ту локализация се позиционира с СТ и MRI, ехография и при необходимост и сцинтиграфия на цялото тяло, костно мозъчна пункция, доказване на парапротеини, както и на Jones-Vence криоглобулини. При ушна локализация /костните структури на темпорална кост/ находката зависи от локализацията на огнището, което при рентгеново изследване бива изобразено като добре разпознаваща се костна деструкция /”като изяден от молци”/. Обикновено е налице хронично нагнояване, в напредналите случаи съществува опасност от парализа на ЧМН, особено лицевият. Освен рентген, решаваща за диагнозата е и хистологичното изследване.

### **Лабораторни данни**

Хемограма: незначителни промени с леко изразена нормохромна анемия.

Миелограма: при солитарния плазмоцитом често не се установяват промени.

Биопсията на туморната маса доказва налична плазмоцитна инфилтрация.

### **Стадиране**

Wiltshaw стадира ЕМР ангажиращ меките тъкани в 3 клинични стадия, както следва:

- Stage I – Формация ограничена само в една екстремедуларна област

- Stage II – С ангажиране на регионални лимфни възли
- Stage III – Множествени метастази (въпреки, че вече не се касае за солитарен плазмоцитом).<sup>151</sup>

### **Лечение**

Основните принципи на лечение на солитарния плазмоцитом е, че за разлика от мултиплиения миелом, чието лечение започва в зависимост от клиничния стадий и наличието на признаци за прогресия на заболяването, при него лечението започва веднага. Хирургическото лечение /отстраняване/ е индицирано само при солитарния плазмоцитом за разлика от мултиплиения миелом, където лечението започва с моно- или полихимиотерапия, с/без прилагане на глюкокортикостероиди и др. Поради това, че повечето ЕМР се откриват в областта на главата и шията и почти  $\frac{1}{2}$  се откриват в синоназалния и назофарингеалния тракт под формата на единични /солитарни/ Ту образувания тяхното отстраняване е практически възможно. Те са по-чести при възрастни хора и като само при  $\frac{1}{3}$  са асоцирани с мултиплен миелом. Третирането им с 40-50Gy /йонизиращи лъчения/ води до преживяемост около 50% с изключение на случаите на асоцирането на ЕМР с мултиплен миелом. В последствие се провеждат и 3-4 курса полихимиотерапия, поради опасност от разпространение на процеса.<sup>1, 96</sup>

### **III. Цел и задачи**

В областта на шията има голям брой лимфни възли, между 90-130 от всяка страна. Заедно с ЛОР-органите, 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-органите 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-органите).
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<sub>u</sub> 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<sub>u</sub> 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<sub>u</sub> 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).

## IV. Материали и методи

### IV.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/ плазмоцитоми.

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.

#### Statistics

Табл. 5 Възраст

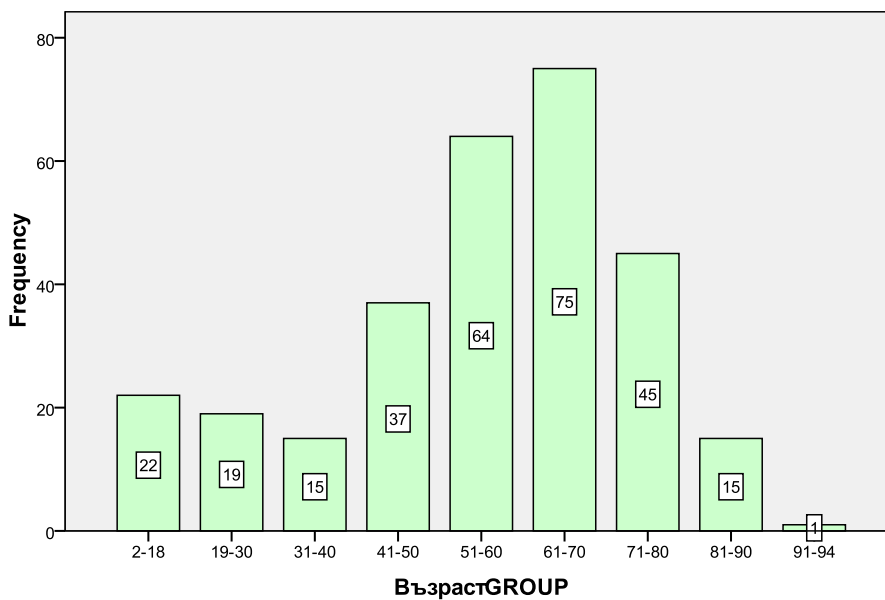
|                |         |         |
|----------------|---------|---------|
| N              | Valid   | 293     |
|                | Missing | 0       |
| Mean           |         | 55,35   |
| Std. Deviation |         | 19,100  |
| Variance       |         | 364,819 |
| Range          |         | 92      |
| Minimum        |         | 2       |
| Maximum        |         | 94      |

Разпределение по възрастови групи

Табл. 6 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

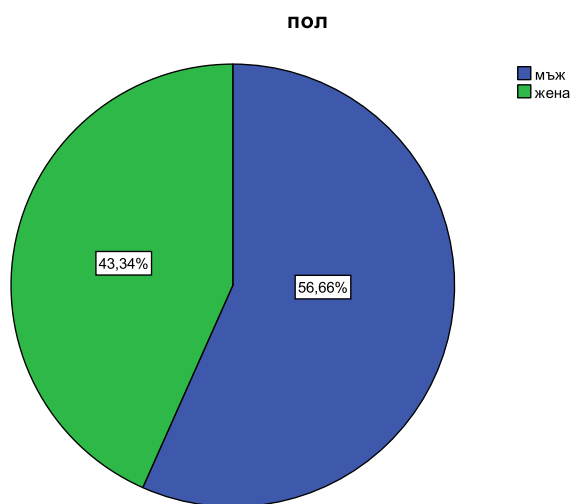


Фиг. 9

Разпределение на пациентите по пол.

Табл. 7 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.10

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 Т<sub>4</sub> 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 **НIV**.

От случаите с първична диагноза и съмнение за наличие на малигнено лимфопролиферативно 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 Ruynger-токсоплазмоза.

В нашият клиничен материал всички пациенти бяха стадираны 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, Рѳ-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 стадираны 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 Екстремедуларните(солитарни) плазмоцитомы** за които е взето решение, че не подлежат на системна терапия, а само на локализирано лечение-TGT, 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.

## IV.2 МЕТОДИ

### IV.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. При липсата на силен фарингеален рефлекс изследването се извършва без затруднение при липса на местна анестезия. При наличието на изразен рефлекс, задната риноскопия се извършва при предварително анестезиране на носните ходове, меко небце, задна фарингеална стена и корена на езика с 10 % лидокаин-спрей. След анестезията, мекото небце се издърпва напред с Нелатонов или полиетиленов катетър и внимателно се оглежда назофаринкса. Оглежда се горно-задна стена, хоаните, горно задна повърхност на меко небце. Обръща се особено внимание на латералните стени, Розенмюлерови ямки, Торус тубариус, при което се търси асиметрия което би позволило да открием процеси разположени в назофаринкса и в съседното парафарингеално пространство.
  - **Мезофарингоскопия**-извършва се по общоприетата методика. Оглежда се насочено състоянието на меко небце, небни тонзиларни дъги, небни тонзили, горна повърхност на езика, база на езика с езично-тонзиларна бразда, задна фарингеална стена и се търси наличието на асиметрия, Ту формация и др.
  - **Хипофарингоскопия**-извършва се по стандартната методика като се оглежда внимателно частта от базата на езика, която не се вижда чрез мезофарингоскопия, валекули, двата крушовидни рецесуса, ретрокрикоидно пространство и задна хипофарингеална стена.
  - **Индиректна ларингоскопия**-ларинкса се оглежда за да се открие наличието на асиметрия, нарушение в подвижността на гласни гънки-паретични явления, наличие на Ту процес и др.

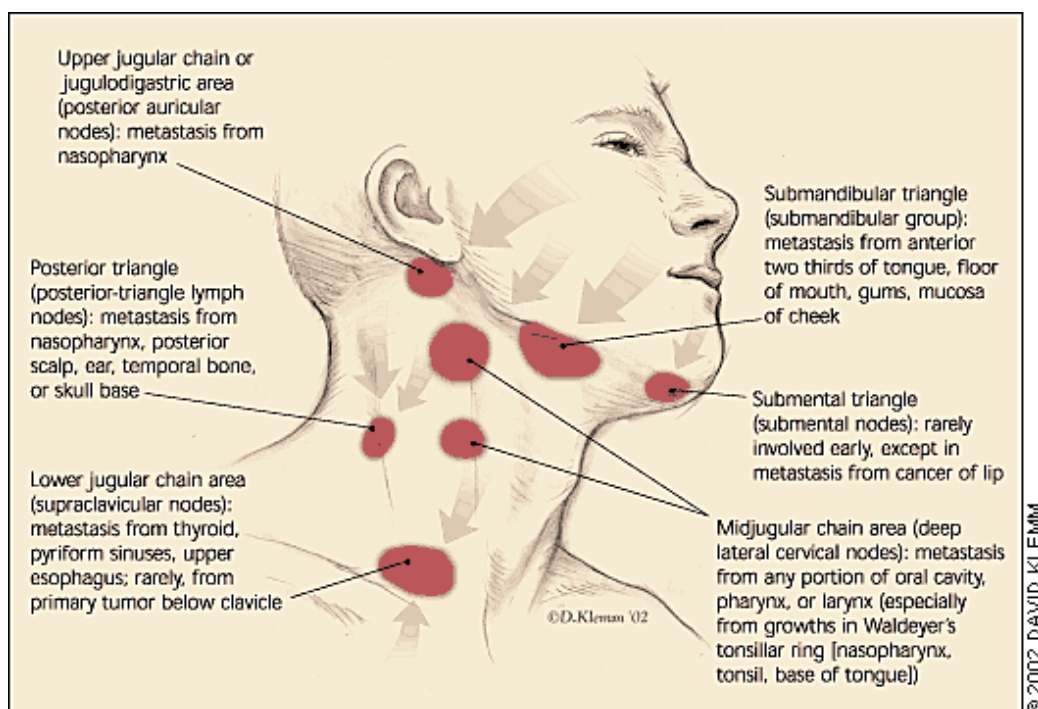


- **Отоскопия**-извършва се насочено за да се открият наличието на промени по тъпанчевите мембрани даващи информация за смутена функция на Евстахиеви тръби, което кореспондира с наличието на обемна формация в назофаринкса.
- **Палпация**-При палпацията се изследва шията двустранно и се обръщаше особено 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. Обикновено увеличението на лимфните възли се дължи преди всички на нарастване на клетъчната маса, по-рядко на разрастване на съединителната тъкан. Палпаторната находка дава информация относно броя, големината границите, подвижността, консистенцията и болезнеността на лимфните възли. Системно трябва да се опипват всички достъпни лимфни възли по следните признаци:

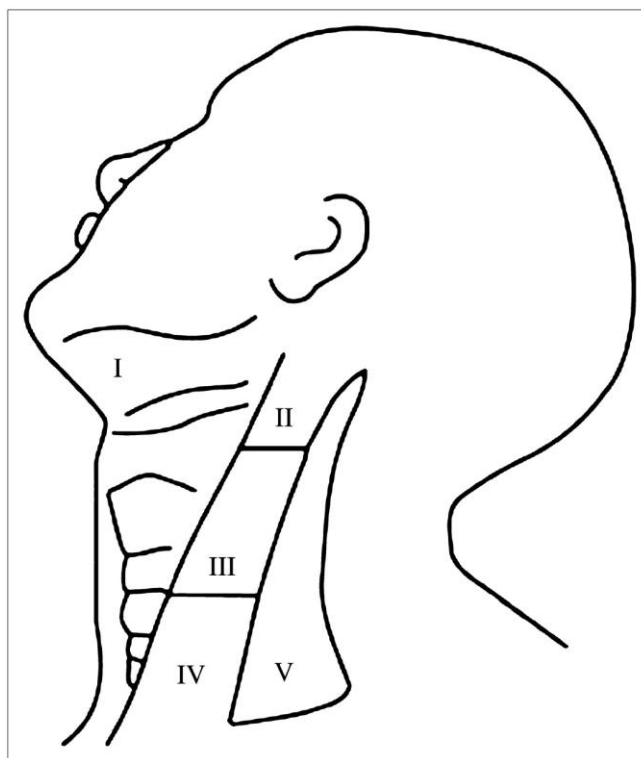
1. **Локализацията**-локализацията на определени места прави по-вероятна една или друга диагноза. Така например субмандибуларните лимфни възли набъбват предимно при възпалителни заболявания в областта на устна кухина и гърло/фаринкса/, шийните л.възли предимно при малигнени процеси, аксиларния лимфаденит е характерен за фелинозата.
2. **Брой на уголемените лимфни възли.** Единичен подут лимфен възел е по-характерно за възпалителните лимфаденити и по рядко е проява на локален малигнен процес. Полимикрораденопатията говори повече за наличие на хроничен инфекциозен процес в организма, но също така и за болести с променена имунна реактивност (алергични заболявания, колагенози и др.) както и за системни малигнени заболявания.
3. **Големина.** По размер лимфните възли могат да бъдат най-различни. Когато са над 10 cm, се говори за туморна (“bulky”) форма.
4. **Болезненост.** Тя е по-характерна за възпалителните лимфаденити. Лимфаденитите, които са проява на малигнени заболявания са неболезнени или леко чувствителни при натиск и палпация.
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. И хронично възпалените лимфни възли могат да сраснат помежду си и с надлежащата кожа, както например се наблюдава при туберкулозните лимфаденити. Отокът и зачервяването, както и флукуацията /размекването/ са характерни за гнойните лимфаденити, а изтъняването на кожата и фистулизирането са характерни за актиномикозата. По принцип подвижността на възпалително увеличените лимфни възли в повечето случаи е запазена. Хронично възпалените лимфни възли могат да бъдат здраво сраснали с околната тъкан(туберкулоза, актиномикоза). Лошата подвижност говори за неоплазми, преди всичко карциномни метастази, саркоми, но също така и за Болестта на Hodgkin.

- 6. Консистенция.** Възпалително увеличените лимфни възли са с меко-еластична консистенция, по-рядко плътно-еластични а понякога размекнати с елемент на флукуация. Туморните лимфни възли са плътно еластични, дори плътни до твърди. Обаче и хронично възпалените лимфни възли могат да бъдат плътни. Подчертано уплътнената консистенция, достигаща до твърдост е приоритет на малигнените заболявания.



фиг.11



фиг. 12

### 3. Инструментални методи

**Ендоскопско изследване**-За оглеждане на назофаринкса използваме оптика, когато със стандартни методи не можем да получим достатъчно информация. Ендоскопско изследване използваме и при оглед на хипофаринкса. При наличието на тумори разположени в ретрокрикоидното пространство на хипофаринкса индиректната хипофарингоскопия не може да ни даде пълна информация, поради което се използва директна хипофарингоскопия със или без оптика. Чрез директната хипофарингоскопия можем точно да определим големината на формацията и зоната ангажирана от нея.

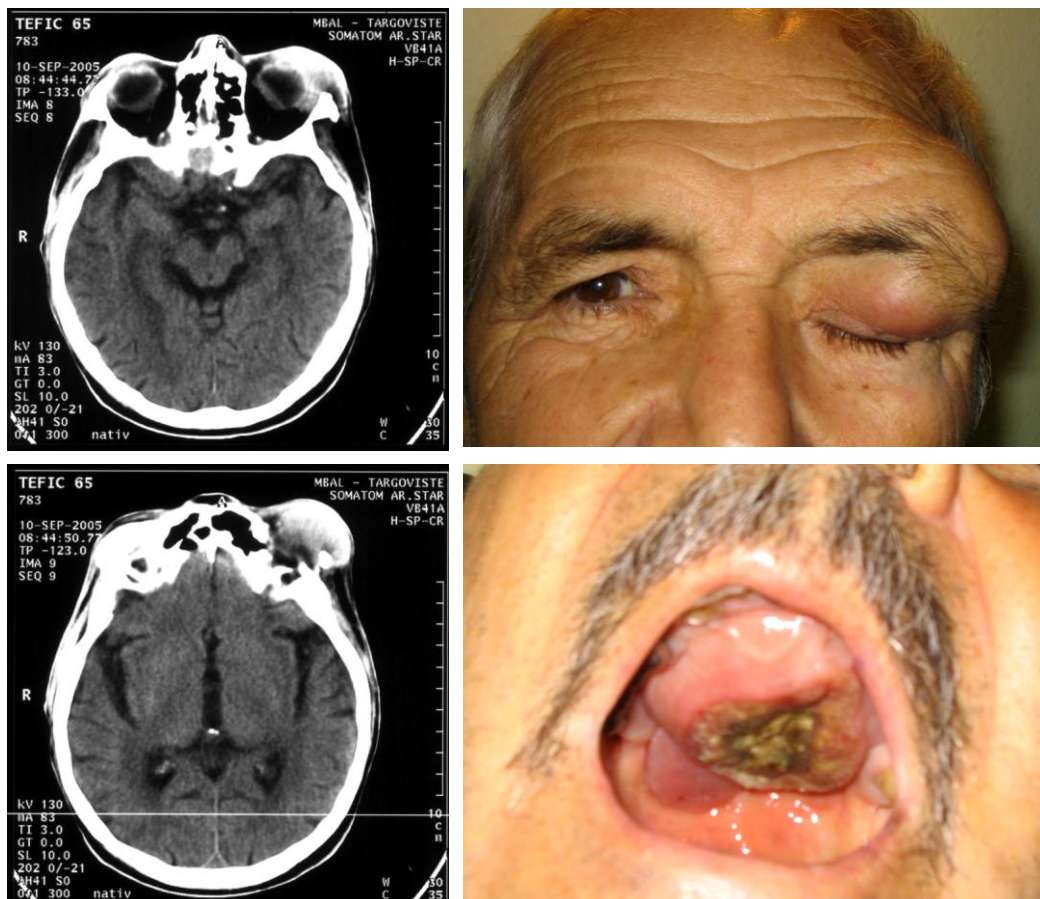
**Микроларингохирургия** използваме за да огледаме ларинкса и вземем суспектен материал за изследване.

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

#### **Рентгенова диагностика**

Рентгеновата диагностика на туморите на лимфоидната тъкан в областта на главата и шията е важен метод, който ни дава богата информация за големината, локализацията разпространението и взаимоотношението на лимфомите със съседните анатомични структури и е важен елемент от стадирането на заболяването. Прилагат се:

1. Стандартна рентгенография на сърце и бял дроб за уточняване разпространението на процеса /медиастенум/.
2. Профилна графия на назофаринкс при локализация на процеса в тази област.
3. Рентгенография на хипофаринкс/храниопровод с контраст.
4. Ангиография-за отдиференциране на лимфомите от съдови тумори в същата област, най-вече назофаринкс/ювенилен ангиофибром/ и парафарингеално пространство/хемодектоми/
5. 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. Изследването дава представа за големина и разпространение на лимфните възли, както и за засягането на вътрешните органи от НХЛ.



**фиг. 13** 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

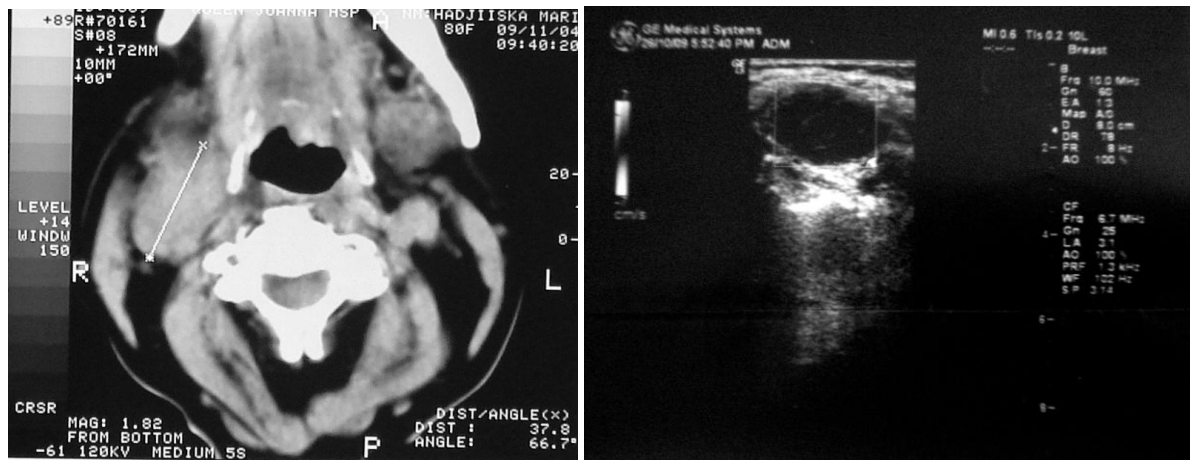
6. Сцинтиграфия /Радиоизотопно изследване с Галий/: Галият е радиоактивно вещество, което се натрупва в някои тумори. Сканирането с Галий понякога се използва при пациенти с НХЛ. Изследването се осъществява, чрез инжектирането на малко количество радиоактивен Галий в тялото. Количеството радиоизотоп, което се използва при това изследване е сравнително малко и е безопасно. После тялото се скенира под различни ъгли, за да се види дали веществото се натрупва в тумора. Ако веществото се натрупва в туморните клетки, това може да се използва след провеждане на лечението, за да се види дали туморът е изчезнал напълно.
7. ПЕТ (позитрон емисионна томография) скениране: ПЕТ скенът напоследък измества скенирането с Галий, защото е много по-чувствителен особено за процеси в коремната кухина. При това изследване се определя активността на НХЛ в различни части на тялото. При това изследване радиоактивна глюкоза, която служи като проследявана субстанция се инжектира в тялото. В последствие тялото се скенира с позитронна камера и се получават различни образи. Изследването е особено полезно за проследяване на ефекта от лечението. Докато при КАТ се определят големината на лимфните възли с ПЕТ се определя дали те са активни (все още засегнати от болестта).
8. 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. ЯМР изследване може да бъде назначено, когато искаме да получим данни за състоянието на костите, главен и гръбначен мозък и дали те са засегнати от НХЛ.

### **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.14** 80 годишна пациентка с NHL с ниска степен на малигненост(дифузен центроцитен)ангажиращ лимфни възли на дясна шийна област-наш клиничен случай.

#### 4.Биопсично изследване (хирургични методи)

Заключителният етап от изследването се явява вземането на материал от suspectната 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.

##### Биопсични техники

1. 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.

2. Препоръчва се биопсията да се планува след обсъждане между клиничен хематолог, хирург/оториноларинголог и патолог. Предварителна оценка на диференциална кръвна картина би предотвратило ненужни биопсии при болни с остри левкемии и хронична лимфоцитна левкемия.

3. Направлението за хистопатологично изследване трябва да съдържа точна информация за локализацията на биопсирания материал и клинични и лабораторни

данни, съществени за класифицирането на неоплазията съгласно класификацията на СЗО.

**3.1.** По правило, материалът за изследване се изпраща от хирург/оториноларинголог. Препоръчва се/желателно/ако пациента е консултиран предварително от хематолог/ в направлението към лабораторията да се съдържа и името на клиничния хематолог, назначил биопсията.

**3.2.** Направлението за изследване трябва да съдържа следната информация:

- Демографски данни - пол, възраст, раса (където това е необходимо)
- Дата на вземане на материала
- Точна локализация на биопсирания материал
- Данни за разпространение на заболяването-лимфаденомегалия, органомегалия
- Клинично протичане, клинични белези на биологична активност
- Важни лабораторни показатели
- Данни за съпътстващо състояние, свързано с имунен дефицит (HIV, EBV, автоимунни заболявания, вроден имунен дефицит и др.)
- Данни за предхождащо неопластично заболяване
- Имена на хирурга/оториноларинголог, осъществил биопсията. Имена на клиничния хематолог, назначил биопсията.

**3.3.** Препоръчва се специализираните лаборатории да изготвят специален фиш-направление за болни с хематологични неоплазии.

**4.** За диагнозата е необходима оценка на всички хистологични препарати, при наличието най-малко на един парафинов блок, представителен за тумора.

**5.** Ако материалът не е представителен за определяне на диагнозата (недостатъчен, неадекватно обработен, взет извън локализацията на неопластичния процес и т.н.) се пристъпва към повторна биопсия.

**6.** 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.

**7.** За осигуряване на оптимална диагностика на лимфомите се препоръчва спазването на определени правила при обработката на биопсичния материал.

### 7.1. Транспортиране на биопсичния материал.

- Препоръчителна е работа с нефиксиран материал.
  - Материалът се транспортира по най-бързия начин до патохистологичната лаборатория в затворен стерилен съд и съпроводен от направление съгласно 3.2.
  - Трябва да се избягва изсъхване на материала. Препоръчва се пренасянето му увит в напоена с физиологичен серум хартия или в съд със стерилен физиологичен серум, разтвор на HANKs или среда RPMI 1640 на стайна температура до 2 часа или при 4° C до 24 часа. Да не се допуска замръзване на материала.
- а. Първична обработка на хистологичния материал
- Биопсичният материал трябва да се обработи максимално бързо, за да се съхрани морфологията и антигенните епитопи.
  - Лимфният възел се срязва перпендикулярно на надлъжната си ос, след което се изготвят успоредни серийни срези с дебелина около 2 мм.
  - Необходимо е полученият материал да бъде описан подробно-размери, цвят, консистенция, наличие или липса на видима нодуларност, кръвоизливи или некроза на срезната повърхност.
  - Приготвят се няколко тупферни препарати от прясно срязаната повърхност след като еднократно се постави върху филтърна хартия за цитологична оценка и се изсушават на стайна температура.
  - Най-малко два от серийните срезове се фиксират в 5-10 пъти по-голям обем фиксатор. Препоръчват се фиксатори на Суза, Виен 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 Виен или 10% буфериран формалин поради увреждане на антигенните епитопи за имунофенотипизация.
  - Част от свежия материал може да бъде изпратен за цитогенетично или микробиологично изследване в съответна среда при необходимост.
  - Препоръчва се част от материала да бъде бързо замразен на -80° C или в течен азот за последващи молекулярни и/или имунологични изследвания.



9. При всеки болен с лимфом за целите на стадирането и в редки случаи, за диагноза, се изследва биопсичен материал от костен мозък (взет от crista iliaca чрез трепанобиопсия), при възможност с аспирация.

- Приготвя се поне един отпечатък от костно-мозъчната биопсия за цитологично изследване.
- Материалът се фиксира за не повече от 24 часа в буфериран 10% формалин.
- Препоръчва се метод на декалцинация, щадящ по отношение на антигенните епитопи.

10. Необходими са тънки качествени хистологични срезове (2-4 $\mu$ m), рутинно оцветени с хемалаун-еозин, оцветяване за ретикулни влакна,  $\pm$  ПАС за оценка на съдовите структури, а при нужда и оцветявания за амилоид, за желязо и по Van Gieson. В лаборатории, постигнали възпроизводими резултати при оцветяване по Giemsa, оцветяването може да предостави допълнителна информация за цитоплазмената базофилия, идентифициране на бластни клетки и мастоцити. Тупфер препаратите рутинно се оцветяват по May-Grunwald-Giemsa.<sup>5</sup>

#### **IV.2.1.5. Морфологични методи. Хистологични (имунохистохимия)**

При диагностицирането на лимфопролиферативните заболявания ангажиращи главата и шията (лимфни възли, ЛОР-organите 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.<sup>150</sup>

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.

За имунохистохимичното 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)/.

|                          |                               |
|--------------------------|-------------------------------|
| 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.8** Разпознаването (фенотипизирането) на клетките, участващи в имунния отговор става по повърностните им антигени наречени CD /Cluster determinat-детерминанта на групиране или групова детерминанта/ <sup>2</sup>

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. (**Виж приложение №1**)

#### **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, <sup>76</sup> придава допълнителна чувствителност на по-малкия размер на ензимния (стрепт)авидин комплекс на LAB/LSAB метод в сравнение с авидин-битион 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<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Пробата след това се инкубира с разредени заешки и миши антитела със съответните характеристики, след което следват 10-минутни инкубации с биотинилирано свързващо анти тяло (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 К 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.<sup>9, 77</sup>

## **Протокол за Имунохистохимия DaKoCytomation LSAB2 System- HRP (Пероксидаза)**

### **I.Депарафиниране**

- 1.Ксилол-2 x 5мин.
- 2.Абсолютен алкохол 2 x 3 мин.
- 3.95<sup>0</sup> алкохол 2 x 3 мин.
- 4.Дестилирана Н<sub>2</sub>О 2 x 30 сек.
- 5.Буфер за измиване-5 мин.

**II.Антигенно възстановяване-в буфер за възстановяване с разреждане 1:10, на водна баня при t-95<sup>0</sup>-99<sup>0</sup>С-40 мин. Изваждане от водната баня и престой на стойна t-<sup>0</sup>С -20 мин.**

### **Оцветяване по стъпки**

- I. 1.Измиване с Дестилирана Н<sub>2</sub>О-30 сек.
- 2.Измиване с буфер за измиване-5мин.
- 3.Подсушаване
- 4.Накапване на Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>
- 5.Инкубация-10 мин.
- 6.Измиване с дестилирана Н<sub>2</sub>О и буфер.

### **II. Реакция с първично анти тяло**

1. Накапване с анти тяло.
2. Престой от 2-24 мин.
3. Измиване с дестилирана Н<sub>2</sub>О-30 сек.
4. Измиване с буфер-5 мин.
5. Подсушаване

### **III.1.Накапване на свързващо анти тяло-20мин.**

- 2.Инкубация-20мин.
- 3.Измиване с дестилирана Н<sub>2</sub>О-30 сек.
4. Измиване с буфер-5 мин.
5. Подсушаване

#### **IV.Стрептовидин-HRP**

1. Накапване с Стрептавидин- HRP
2. Инкубация-20 мин.
3. Измиване с дестилирана H<sub>2</sub>O-30 сек.
4. Измиване с буфер-5 мин.
5. Подсушаване

#### **V. Субстрат-хромоген р-р**

- 1.Изготвяне на разтвора: 1 капка хромоген в 1 ml буфериран субстрат.
- 2.Накапва се за 10 мин.
- 3.Измиване с дестилирана H<sub>2</sub>O

#### **VI. Оцветяване с хематоксилин**

- 1.Оцветяване с хематоксилин
- 2.Измиване с дестилирана H<sub>2</sub>O
- 3.Подсушаване
- 4.Включване

### **IV.3. Лечебни**

Лимфомите са разнообразна (хетерогенна) група от неоплазми, които съставляват около 4% от всички новотокрити ракови заболявания всяка година. След като е установена диагнозата, основните грижи за лечението на пациентите с новоустановени лимфоми 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 лимфоми. 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 усигури 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 лимфопролиферативните 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/лимфопролиферативното 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/екстремедуларен 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 екстрamedуларна локализация на плазмоцитомата е около 192 месеца.

#### **IV.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.  $\chi^2$ -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.<sup>7, 14, 15, 16, 18</sup>

**За подробности виж Приложение №2**

## V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### V.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 лимфони, 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.<sup>96</sup>

Ежегодно в България се откриват над 30 000 нови случая (31 651 са били те през 2004 г.) на онкологични заболявания. Новите пациенти с лимфони 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.<sup>57</sup>

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.<sup>2, 17, 20, 23</sup>



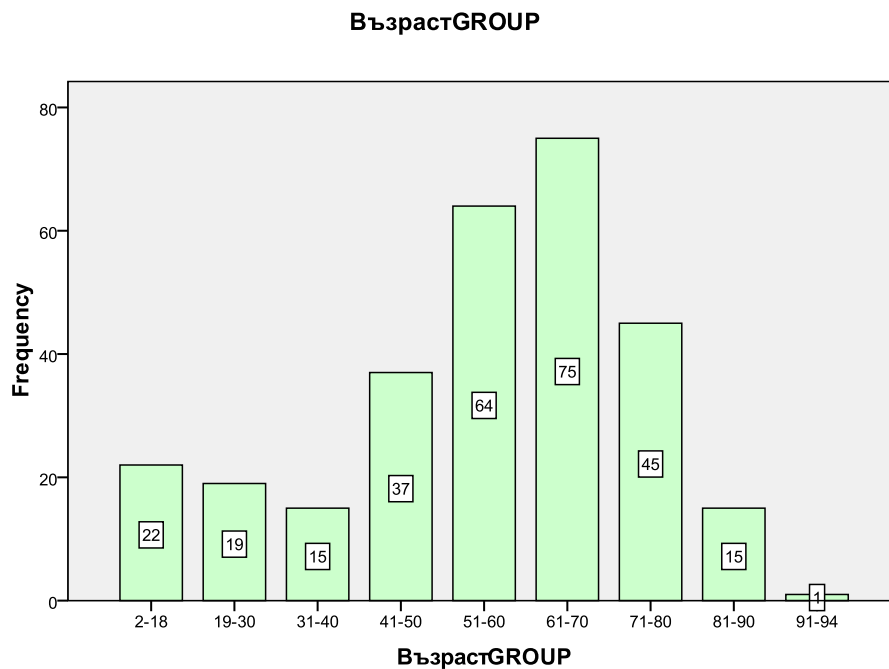
### Statistics

Табл. 9 Средна възраст

|                |         |         |
|----------------|---------|---------|
| N              | Valid   | 293     |
|                | Missing | 0       |
| Mean           |         | 55,35   |
| Std. Deviation |         | 19,100  |
| Variance       |         | 364,819 |
| Range          |         | 92      |
| Minimum        |         | 2       |
| Maximum        |         | 94      |

Табл. 10 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         |                    |



фиг.15

|  | <b>Лимфом на Ходжкин</b>          | <b>Неходжкинов лимфом</b>          |
|--|-----------------------------------|------------------------------------|
| Брой на заболялите-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                               | <b>40.3 %</b>                     | 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 %                             | <b>25.7 %</b>                      |
| 75-84 години                               | 5.4 %                             | 19.4 %                             |
| > 84 години                                | 1.5 %                             | 6.0 %                              |

**табл.10** Сравнителна таблица на съотношението на честота и възрастово разпределение на Ходжкинови и Неходжкинови лимфони по Canellos et al. за 1991 година в USA(1998) <sup>43</sup>

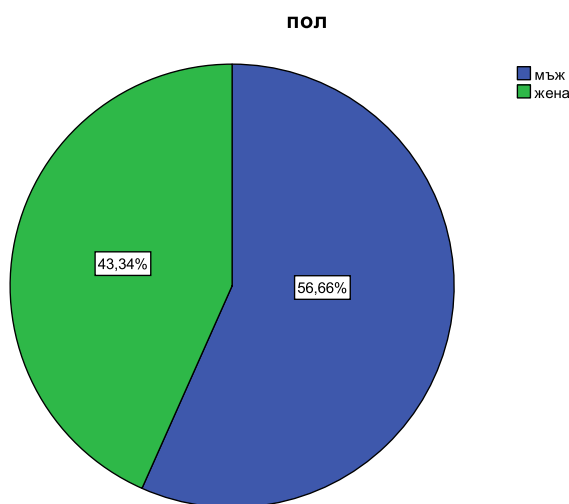
## 2. Разпределение по пол.

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. 11 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.16

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

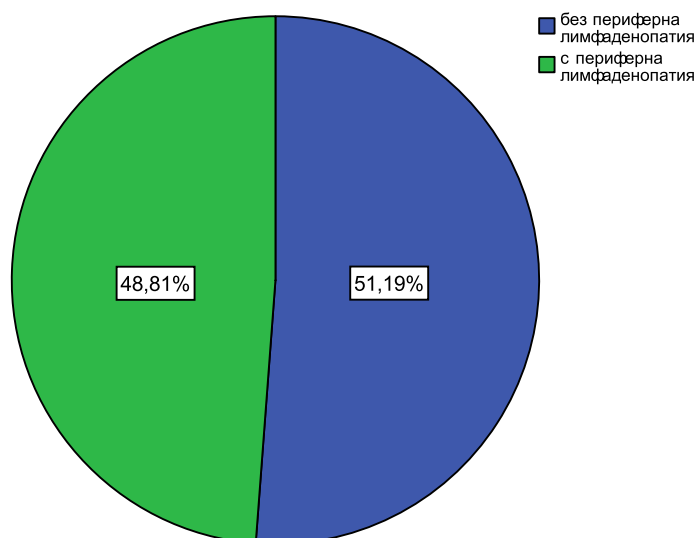
Най-честата причина поради която пациенти с лимфопролиферативни заболявания попадат при оториноларинголози е наличието на увеличени лимфни възли, като съществува разлика между HL и NHL. Според клиничните хематолози за България (Мешков Т., Аврамова Д. 1999; Апостолов П. 2002)<sup>2, 17</sup> увеличените 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, екстремедуларни плазмцитоми/ 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. 12 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



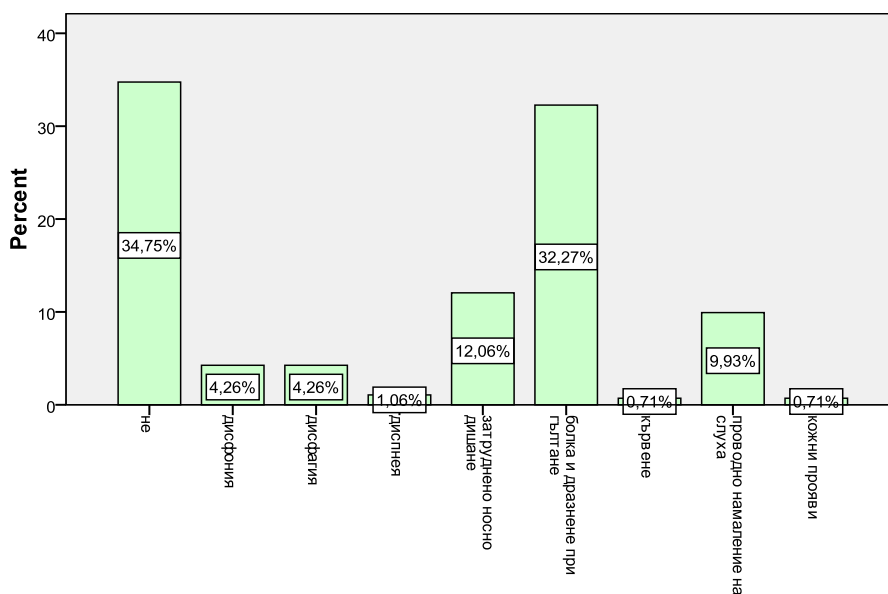
фиг.17

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

**Табл. 13 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.18*

## 5. Локализация.

Неходжкиновите лимфони 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 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 шията, назална обструкция, намален слух, и серозен отит.<sup>93</sup> Ангажираните области, най-честите и типични признаци и симптоми, както и относителната честота на лимфомите в областта на главата и шията лимфони 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 екзофталам                         | 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%        |

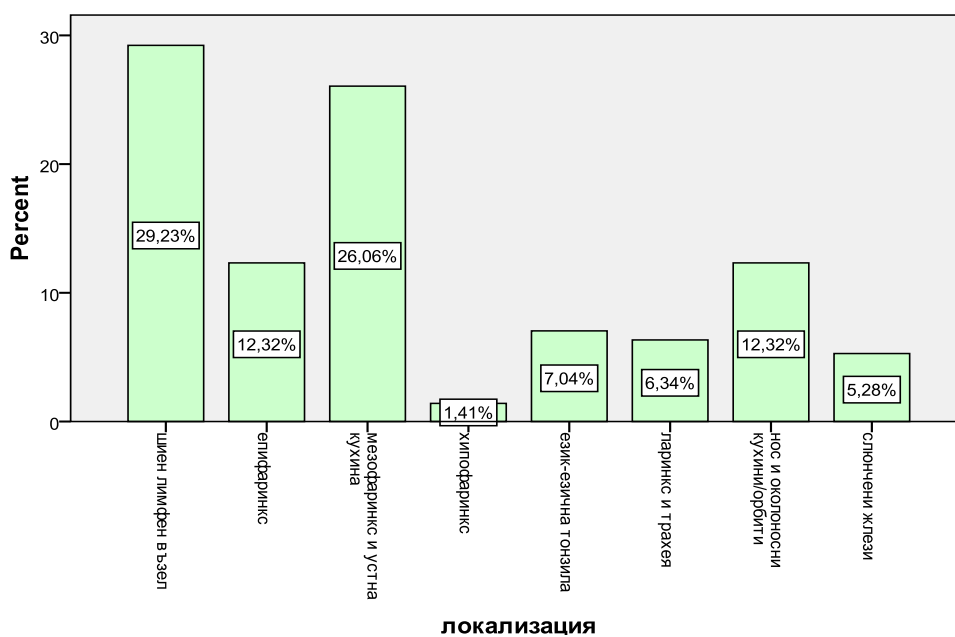
табл.14. Зони ангажирани от HL и NHL и характерните клинични прояви.<sup>93</sup>

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. 15 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<br>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<br>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   |               |                    |

локализация



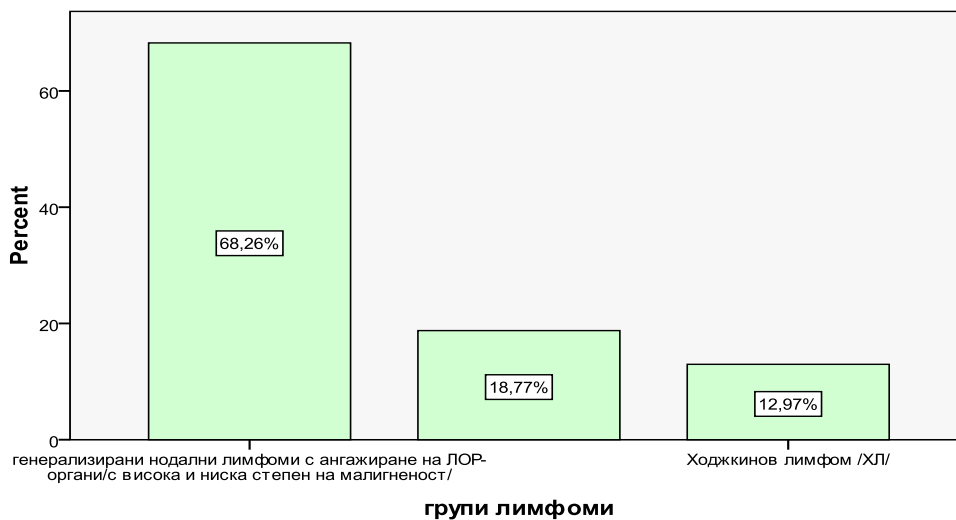
фиг.19

## 6. Разпределение по групи лимфоми

Табл. 16 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.20



## 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 Хиджкиновия 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.

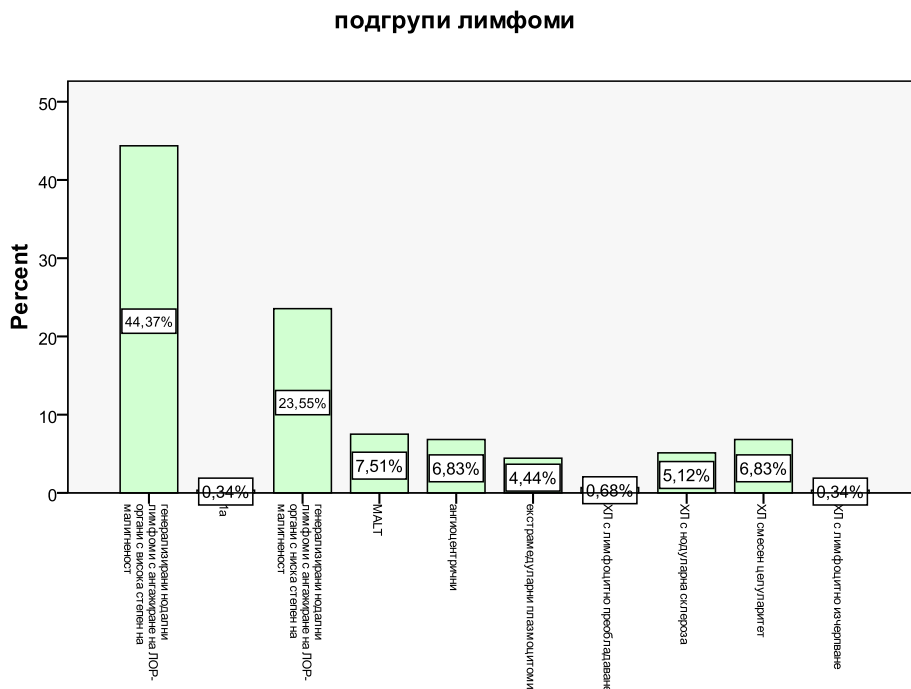


Табл. 17 Подгрупи лимфоми

|   | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid 1.а. Генерализирани<br>нодални лимфоми с<br>ангажиране на ЛОР-органи<br>с висока степен на<br>малигненост | 131       | 44,7    | 44,7          | 44,7               |
| 1.б. Генерализирани<br>нодални лимфоми с<br>ангажиране на ЛОР-органи<br>с ниска степен на<br>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<br>плазмоцитомии   | 13        | 4,4     | 4,4           | 87,0               |
| 3.а. ХЛ с лимфоцитно<br>преобладаване   | 2         | ,7      | ,7            | 87,7               |
| 3.б. ХЛ с нодуларна<br>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<br>изчерпване  | 1         | ,3      | ,3            | 100,0              |
| Total   | 293       | 100,0   | 100,0         |                    |

фиг.21

### 8. Диагностичен метод.

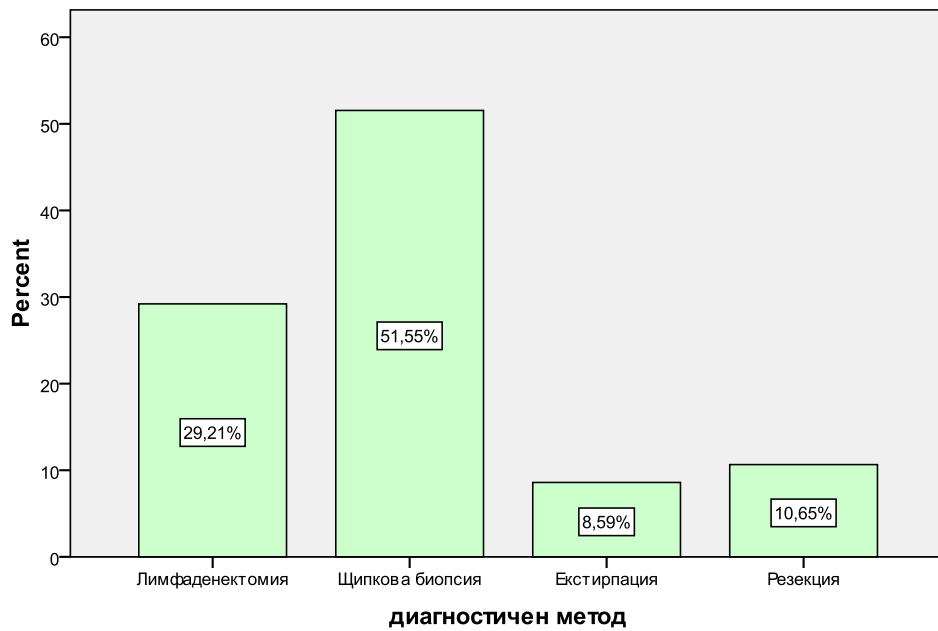
Най-висок процент установени малигнени лимфопролиферативни от нашият клиничен материал има с помощта на щипкова биопсия-150(51,2%), което включва в себе си и всички ендоскопски методи за диагностика и изследване-МЛХ, хипофарингоскопия, езофагоскопия, ФЕС, стандартна биопсия от достъпни зони на език и 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. 18 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.22*

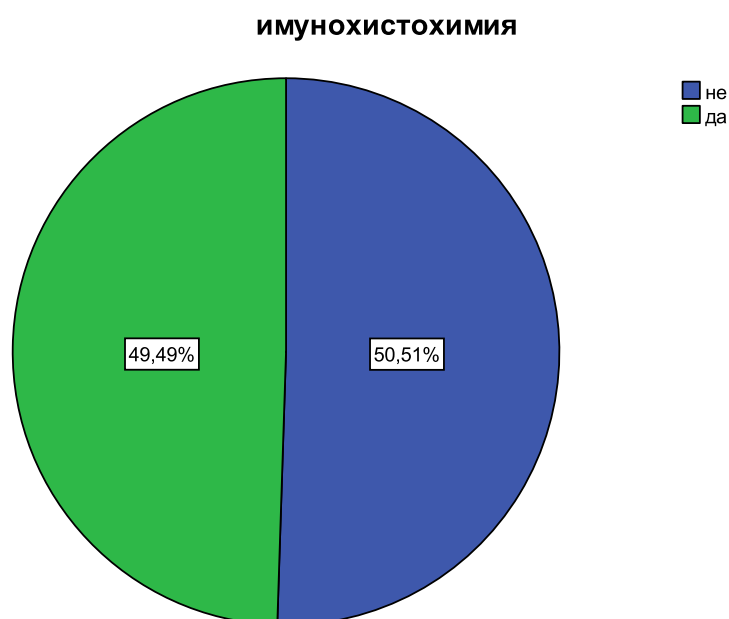
## **9. Имунохистохимия.**

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 антитела, 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 лимфопрролиферативно, 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 лимфони в областта на главата и шията при 228(78,8%) първоначалната диагноза се отличава от окончателната.

Табл.19 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.23

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

80-85% - В-клетъчен произход

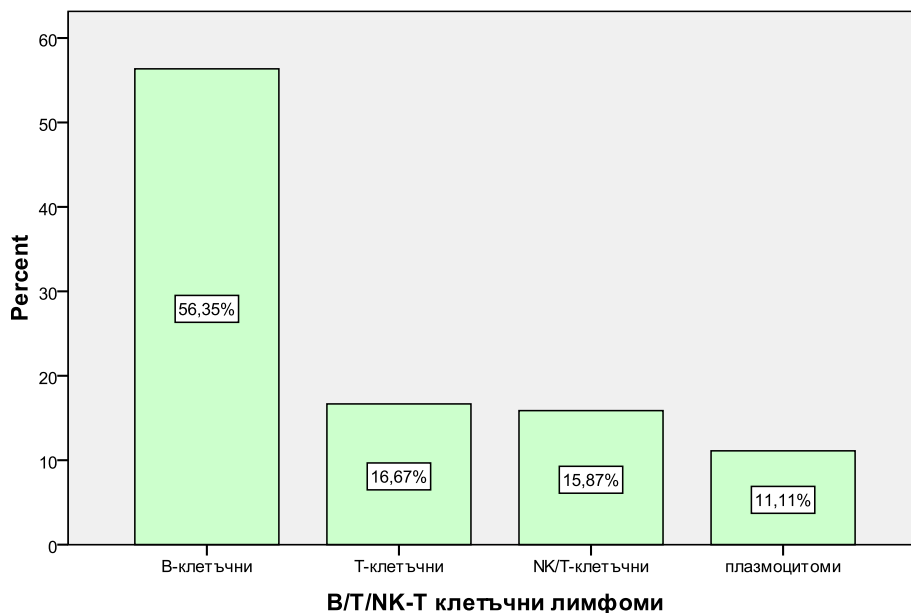
15-20% - Т-клетъчен произход

0,5-1% - от NK-клетките

**Табл. 20 В/Т/NK-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               |
|         | NK/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/NK-Т клетъчни лимфоми**



*фиг.24*

По високият относителен дял на Т-клетъчните и Т/NK 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.**

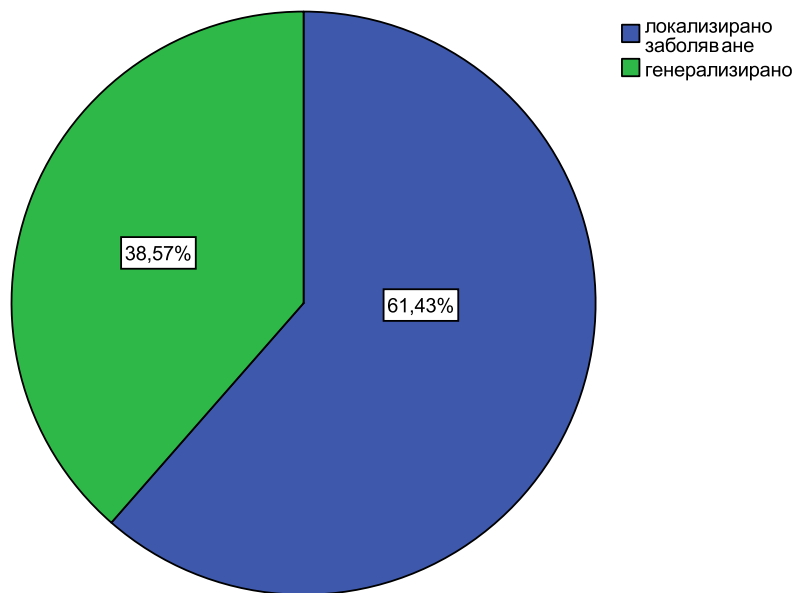
Лечението се определя от вида на лимфома и наличието на неблагоприятни прогностични фактори. Излекуването е цел на началното (индукционно) лечение и успех може да се постигне в около 50% от случаите, ако бъде избрано подходящо лечение, което много зависи и от поставянето на диагноза в по ранен стадий 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 и левкемия (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 левкемия 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 локализиращи 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. 21 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.25

## 12. Клиничен стадий.

След поставяне на морфологичната диагнозата 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).<sup>2, 17, 28</sup>

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 Ходжкиновите 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).<sup>2</sup>

**Табл.22 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.26*

### 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 > 38<sup>0</sup>С, 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.

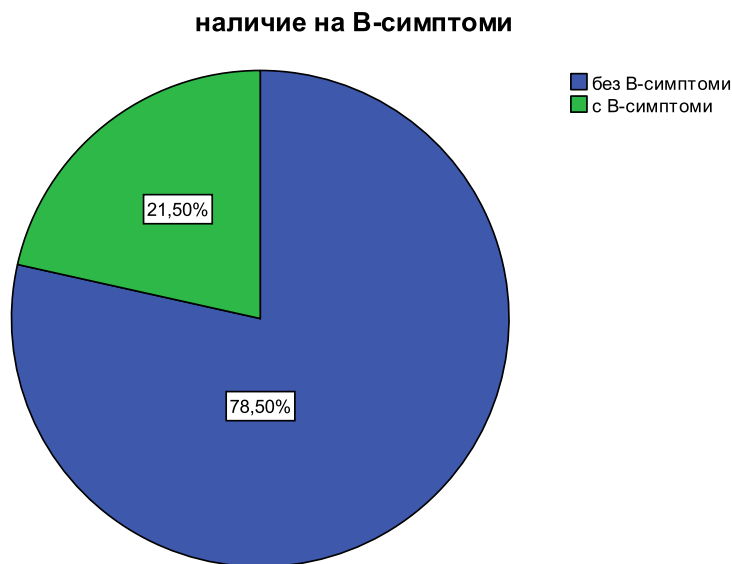
По литературни данни в различните КС процента на В-симптомите е както следва (Мешков Т. и Аврамова Д. 1999; Апостолов П. 2000)<sup>2, 17, 28;</sup>

- IN-7%
- IIN-35%

- III-53%
- IV-87%

Табл. 23 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.27

**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  $\alpha_2$ - 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<sub>H</sub>-лимфоцити.

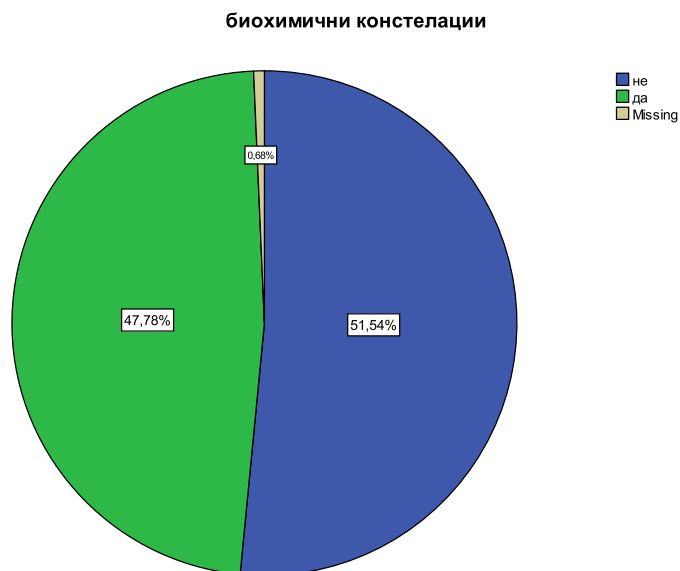
**Лабораторни изследвания имащи значение при диагностициране на НХЛ:** В периферната кръв може да се установи анемия и тромбоцитопения. При левкемия се установява левкоцитоза с поява в ДКК на “лимфомни клетки”. Повишени са стойностите на: СУЕ, ЛДХ, β<sub>2</sub>-мекроглобулин, фибриноген, серумна алкална фосфатаза. Често серумното желязо е понижено. Изследването на костния мозък, особено хистологичното след трепанобиопсия, показва инфилтрация от малигненни 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 насекретиращи миеломи също не се установяват моноклонален имуноглобулин в серума. Затова и СУЕ може да не е повишена. Често се установява понижение 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<sub>2</sub>-мекроглобулин, 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 лимфопролиферативно 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. 24 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.28*

### 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. 25 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.29*

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

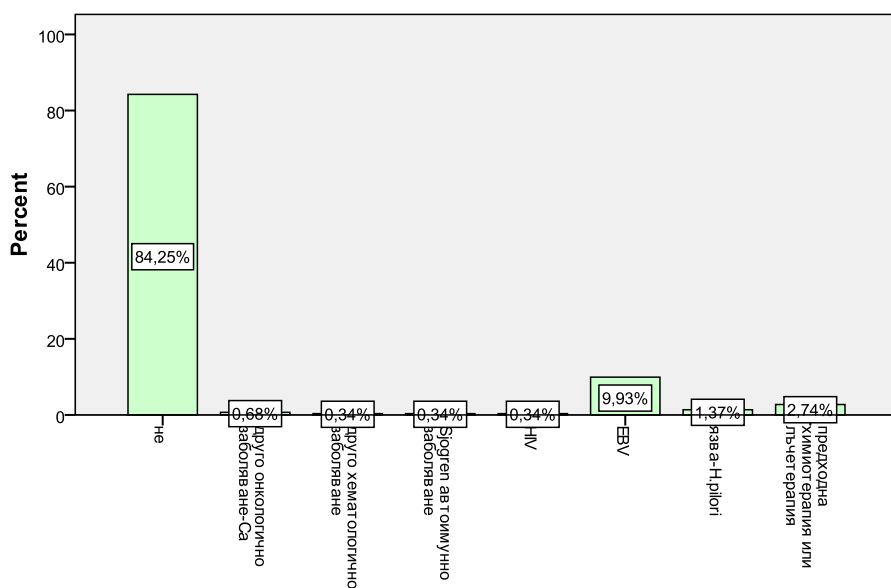
Етиологията е на тези заболявания и неизвестна, но от значение често е наличието на съпровождащо заболяване или провеждането на предходно лечение по повод на друго малигнено заболяване. При НЛ се счита, че роля играят някои вируси, напр. EBV. При него липсва наследственост. При NHL значение има генетичното предразположение(фамилност), йонизиращата радиация, инсектицидите, играе роля имунната супресия, вроден именован дефицит, придобития имуноен 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 ТГТ/ХТ по повод на предходно онкологично заболяване 8(2,7%).

Табл. 26 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.30

## V.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 /лимфопрролиферативни заболявания /MALT, ангиоцентрични Т-клетъчни лимфоми, екстрамедуларни плазмоцитомии/

III. Ходжкинов лимфом /ХЛ/

#### V.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-асоцираните NHL, но не и за всички новоотрити 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).<sup>59</sup> 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.

### Statistics

Табл. 27 Възраст

|                        |         |        |
|------------------------|---------|--------|
| N                      | Valid   | 200    |
|                        | Missing | 0      |
| Mean                   |         | 59,38  |
| Median                 |         | 62,00  |
| Mode                   |         | 72     |
| Std. Deviation         |         | 17,460 |
| Skewness               |         | -1,060 |
| Std. Error of Skewness |         | ,172   |
| Kurtosis               |         | 1,147  |
| Std. Error of Kurtosis |         | ,342   |
| Range                  |         | 92     |
| Minimum                |         | 2      |
| Maximum                |         | 94     |

Средната възраст (Mean) е 59.38 г.

Min = 2 г.

Max = 94 г.

Стандартното отклонение от средната стойност е 17.46 г.

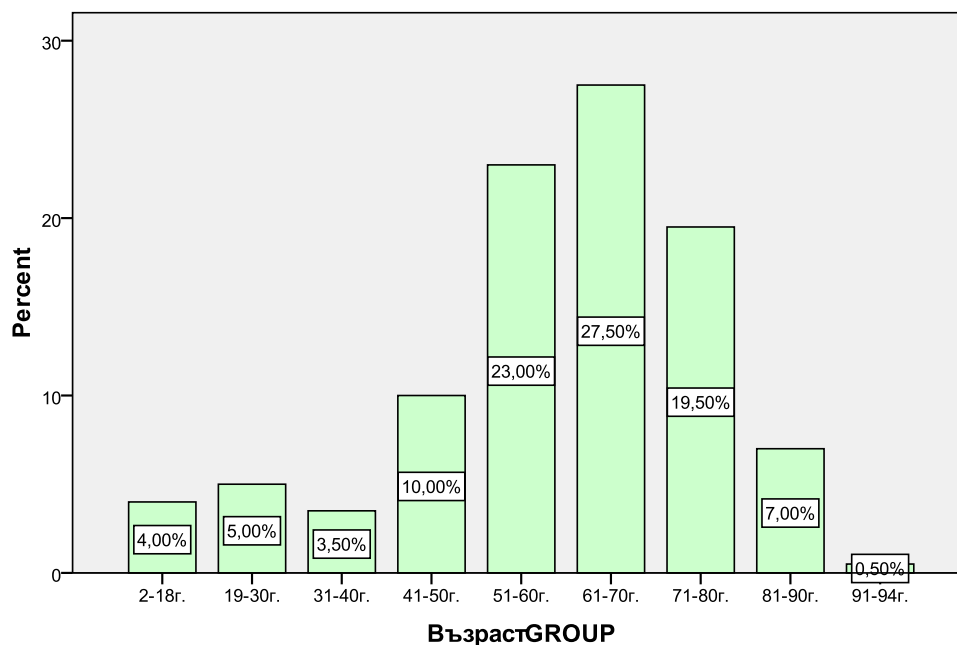
Разпределението на пациентите по възрастови групи е следното:

Табл. 28-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



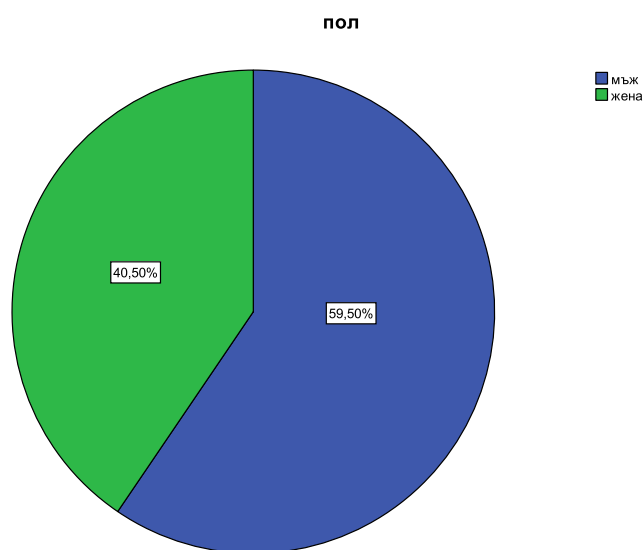
фиг.31

## 2.Разпределение по пол.

По литературни данни в България съотношението мъже:жени е около 1,5:1.<sup>2</sup> 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. B., 2002)<sup>50</sup>.

Табл. 29 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.32

### 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).<sup>93</sup> 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.30-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.

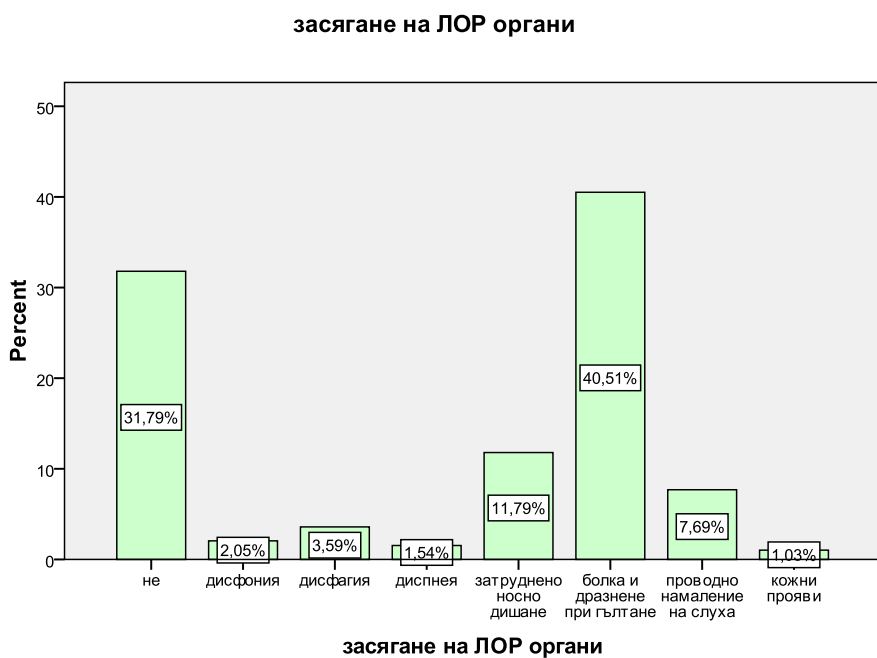
По литературни данни основните клинични прояви на лимфомите са 4 (периферна лимфаденопатия, общи прояви и симптоми, орофарингеално засягане и други клинични прояви показващи генерализация).

- **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 (Waldeyr'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. 33** 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.34*

Табл. 31-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

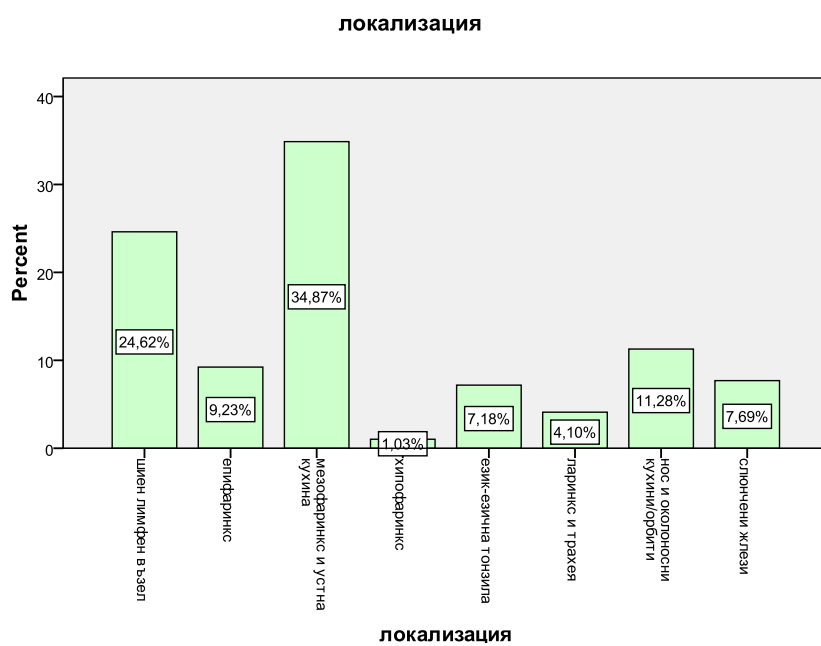
Неходжкиновите лимфоми в областта на главата и шията обикновено се проявява като субмукозни лезии, вместо улцерозни, както при плоскоклетъчния карцином. Независимо от това, симптомите на двете злокачествени заболявания, чрез които се проявяват са доста сходни. Половината от лимфомите на главата и шията 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 извява 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.<sup>93, 96</sup>

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.32 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<br>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<br>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   |               |                    |



фиг.35

## 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.<sup>28</sup> 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. По принцип по-висок е процента на агресивните спрямо индолентните лимфоми.<sup>2</sup> 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.33 Подгрупи лимфoми от I-ва група Генерализирани нoдални лимфoми**

|       |  | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|--|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | 1.генерализирани нoдални лимфoми с ангажиране на ЛOP-oргани с висока степен на малигненoст | 131       | 65,5    | 65,5          | 65,5               |
|       | 2.генерализирани нoдални лимфoми с ангажиране на ЛOP-oргани с ниска степен на малигненoст  | 69        | 34,5    | 34,5          | 100,0              |
| Total |  | 200       | 100,0   | 100,0         |                    |



*фиг.36*

## 8. Диагностичен метод

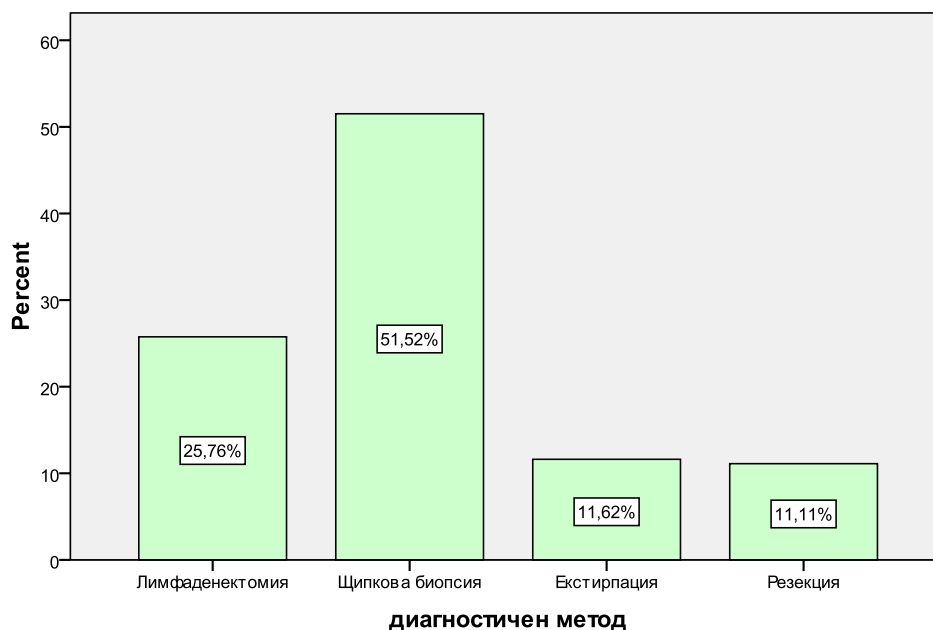
Поради най-висок % локализации в областта на мезофаринкса и устна кухина, заедно с нос и околоносни кухини и назофаринкс, които са зони достатъчно достъпни за оглед и биопсична ендоскопска изследване при нас най-прилаганият метод за диагноза е взимането на щипкова биопсия от засегнатата най-достъпна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



Табл.34 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.37

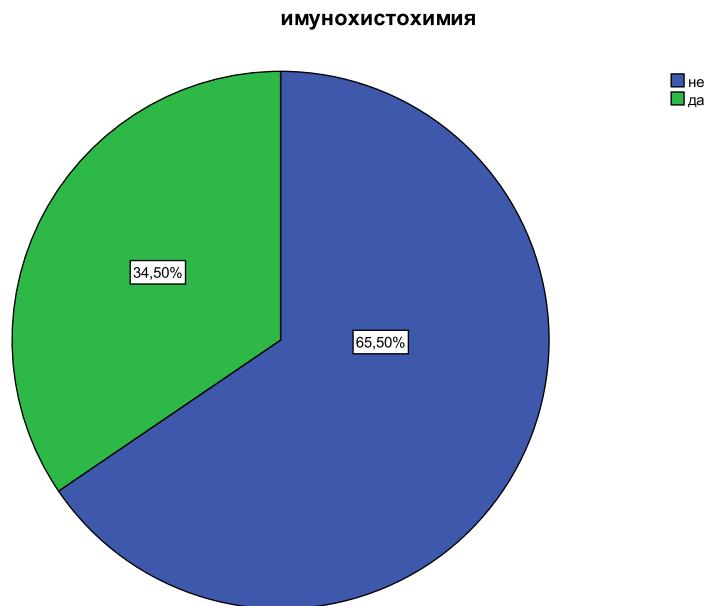
## 9. Имунохистохимични критерии при диагностика на НХЛ.

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, дребнолкетъчен 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 +/-
- Бъркит лимфом: CD20/+, CD10 +/-, Ig M +/-, bcl 6 +/-, Ki/+/- в 100%
- Т-клетъчен периферен лимфом: CD3/+, CD2+/-, CD5+/-, CD4+>>CD8

Табл. 35 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         |                    |



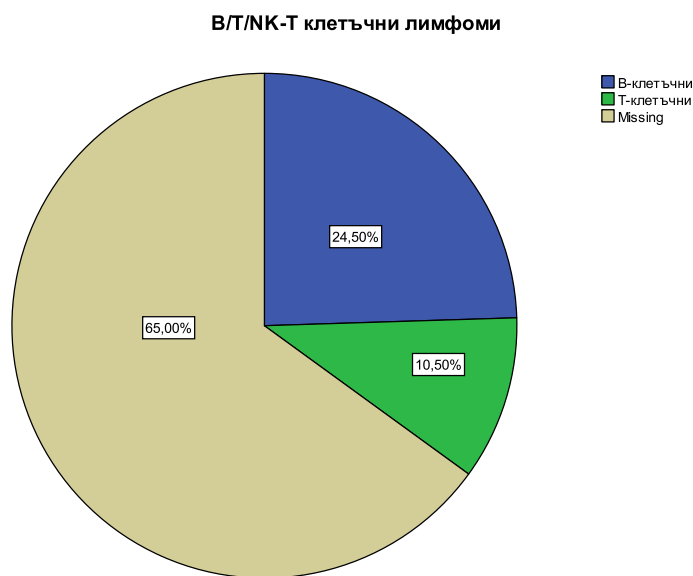
фиг.38

### 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. 36 В / Т /NK-T 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   |               |                    |



фиг.39

## 11. Степен на генерализация

В тази група от 200 НХЛ, при дългителните 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. 37 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         |                    |



фиг.40

## 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)<sup>93</sup>, 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-(IE) 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-(IE), 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. 38 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. 41

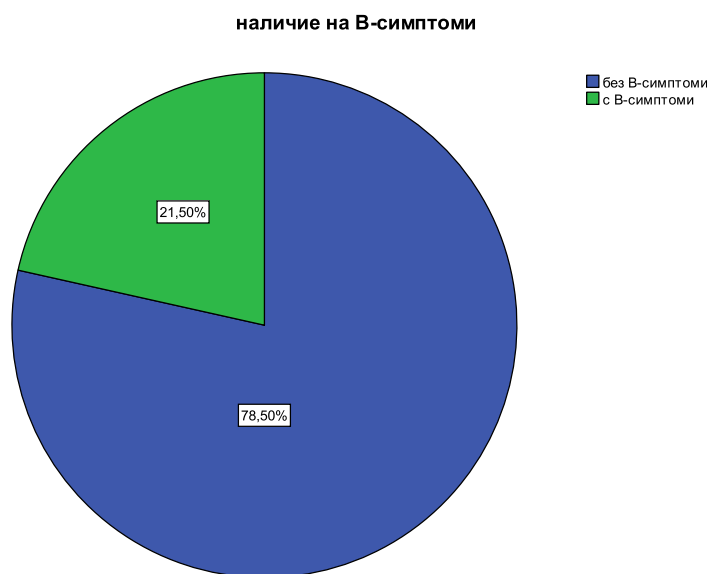
### 13. Наличие на В-симптоми

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 клинико-биологичната активност (В-симптоми) и големината на туморния обем. Екстранодалните локализации се отбелязват с Е, а засегнатият орган се вписва към стадия. Клинико - биологичната активност се определя като **A** - при липса на общи оплаквания и нормални лабораторни тестове и като **B** - 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. 39 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.42

#### 14. Биохимични констелации

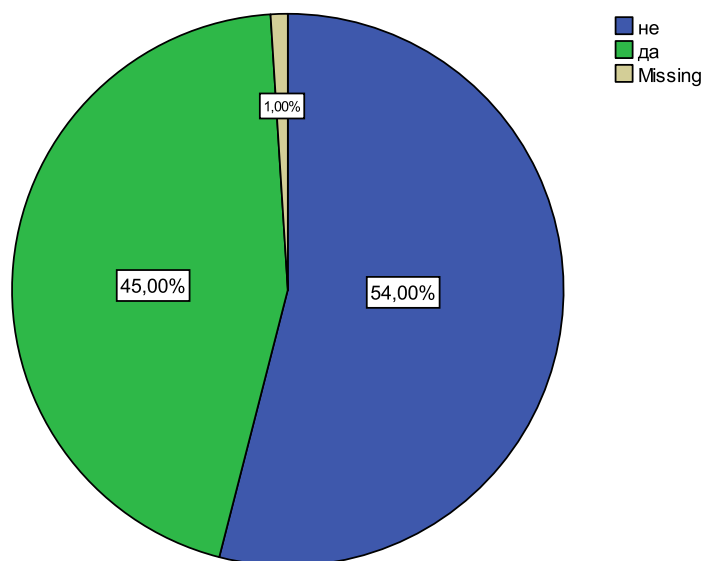
В периферната кръв може да се установи анемия и тромбоцитопения. При левкемизация се установява левкоцитоза с поява в ДКК на “лимфомни клетки”. Възможно е да се повишат стойностите на: СУЕ, ЛДХ,  $\beta_2$ -мекроглобулин, фибриноген, серумна алкална фосфатаза. Често серумното желязо е понижено. Изследването 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 тегло 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. 40 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   |               |                    |

**биохимични констелации**



*фиг.43*

## 15. Окончателна диагноза

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

Табл. 41 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.44

## 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;**

**Вириси** – 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.

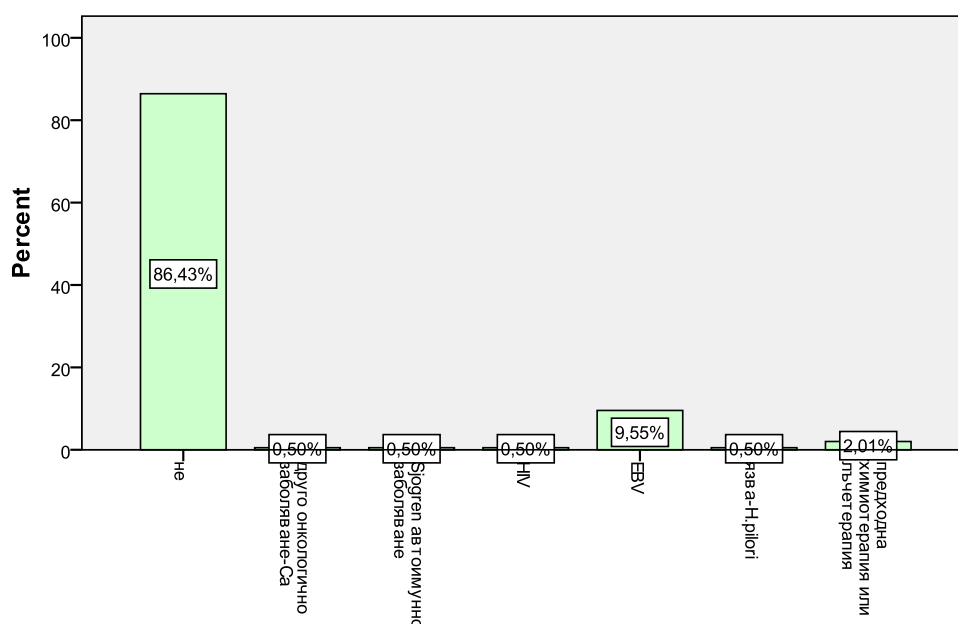
**Инфекции** – при MALT е установена връзка с H.Pylori (Европа) и EBV (Мексико). Borrelia burgdorferi (лаймска болест) е установен в 35% от болните с кожен лимфом в Шотландия.<sup>20</sup>

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. 42 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   |               |                    |

### наличие на болест, съпровождаща лимфома



наличие на болест, съпровождаща лимфома

фиг.45

## V.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 плазмоцитомы(EMP), T/NK-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.<sup>12</sup>

Табл. 43 Възраст

|                        |         |         |
|------------------------|---------|---------|
| N                      | Valid   | 55      |
|                        | Missing | 0       |
| Mean                   |         | 53,33   |
| Median                 |         | 57,00   |
| Mode                   |         | 60      |
| Std. Deviation         |         | 15,580  |
| Variance               |         | 242,743 |
| Skewness               |         | -,639   |
| Std. Error of Skewness |         | ,322    |
| Kurtosis               |         | ,210    |
| Std. Error of Kurtosis |         | ,634    |
| Range                  |         | 77      |
| Minimum                |         | 7       |
| Maximum                |         | 84      |

Средна възраст (Mean) е 53.33 г.

Min = 7 г.

Max = 84 г.

Стандартното отклонение от средната стойност е 15.58 г.

Честотата на естрамедуларния плазмоцитом (EMP) е 2-3 на 100000 души годишно, като 90% са над 40 годишна възраст. Плазмоцитомата /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 екстрамедуларен плазмоцитом /EMP/. В България той се среща 2-3 пъти по-често при мъжете около 5-тата, 7-мата декада. <sup>1</sup>

T/NK-клетъчните неходжкинови лимфоми (NHL) представляват една малка част от лимфомите, диагностицирани в САЩ. Честота им е около 15-20% от всички NHL лимфоми, като T-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 T-лимфотропен вирус тип 1 (HTLV-1) – ATLL, EBV - назални NK-клетъчни лимфоми); Хромозомни преустройства( Предимно на T-клетъчния рецептор ( TCR ) гени); Водещи прояви на свръхчувствителност-вродени или придобити (Глиадинова алегия-ентеропатия T-клетъчен тип; Имуносупресия с

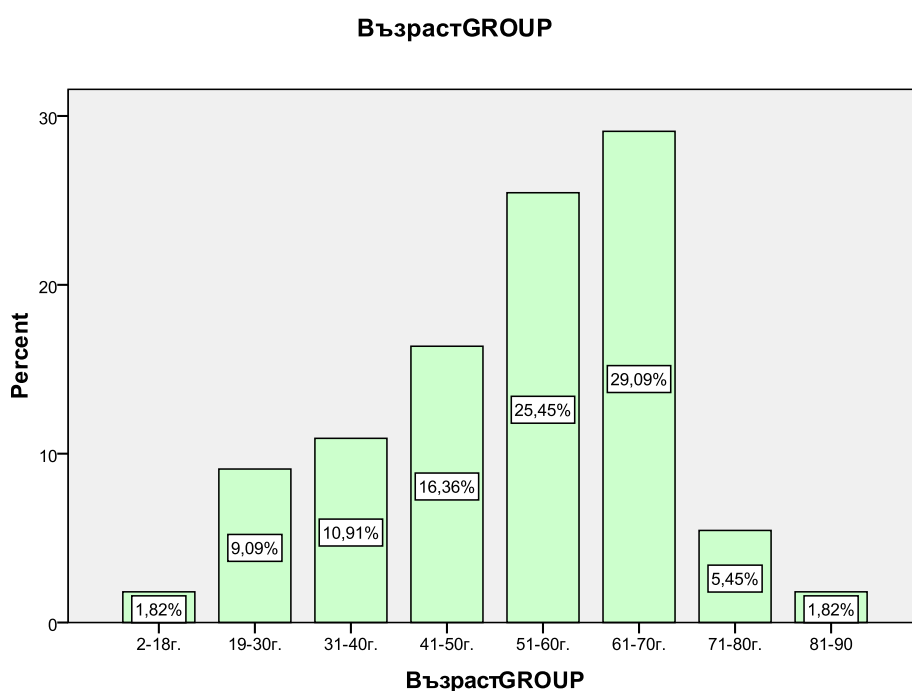
антигенна стимулация; Неуточен). Диференциалната диагноза на T/NK cell лимфомите е със следните групи заболявания: Лимфоми-В-клетъчен лимфом, Hodgkin-лимфом; Реактивна лимфоцитоза; Саркоидоза; Други злокачествени заболявания-карцином в областта на главата и шията, метастатичен карцином; Инфекции с EBV, M. tuberculosis, HHV8, HTLV-1, CMV, Toxoplasma gondii, Treponema Pallidum, Гъбични заболявания.<sup>2, 96</sup>

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.44 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               |
|       | <b>61-70г.</b> | <b>16</b> | <b>29,1</b> | <b>29,1</b>   | <b>92,7</b>        |
|       | 71-80г.        | 3         | 5,5         | 5,5           | 98,2               |
|       | 81-90          | 1         | 1,8         | 1,8           | 100,0              |
|       | Total          | 55        | 100,0       | 100,0         |                    |



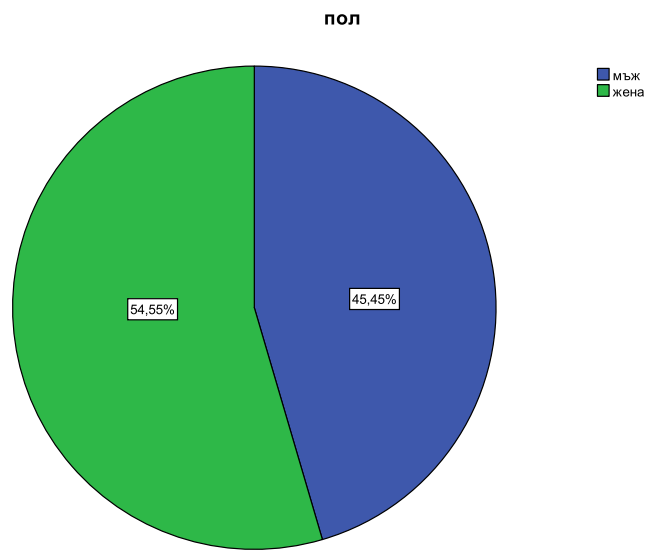
*фиг.46*

## 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.45 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.47

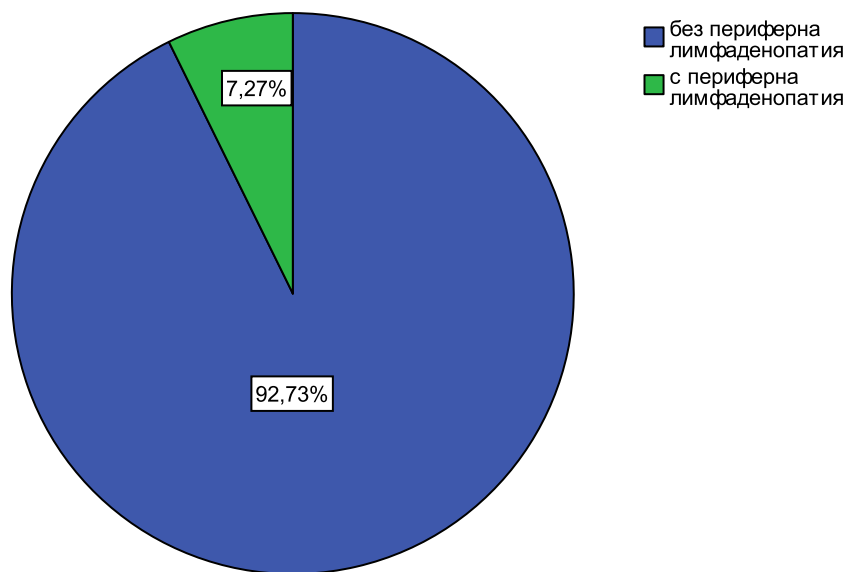
### 3. Клинична характеристика на лимфома – наличие на увеличени лимфни възли.

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. 46 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.48

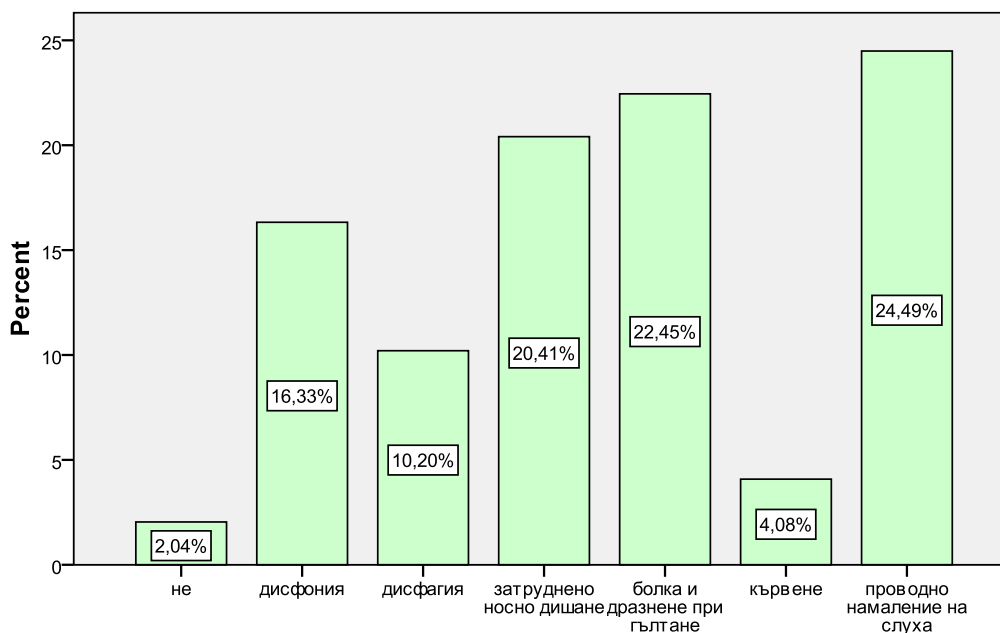
#### 4.Клинична характеристика /симптоми/ при засягане на ORL-органите

Клиничната характеристика и първичните прояви при Първично обхванали ORL зоната лимфоми зависи изцяло от локализацията и зоната обхваната от лимфопролиферативното 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 околоносните 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. 47 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. 49



## 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.<sup>12, 60</sup>

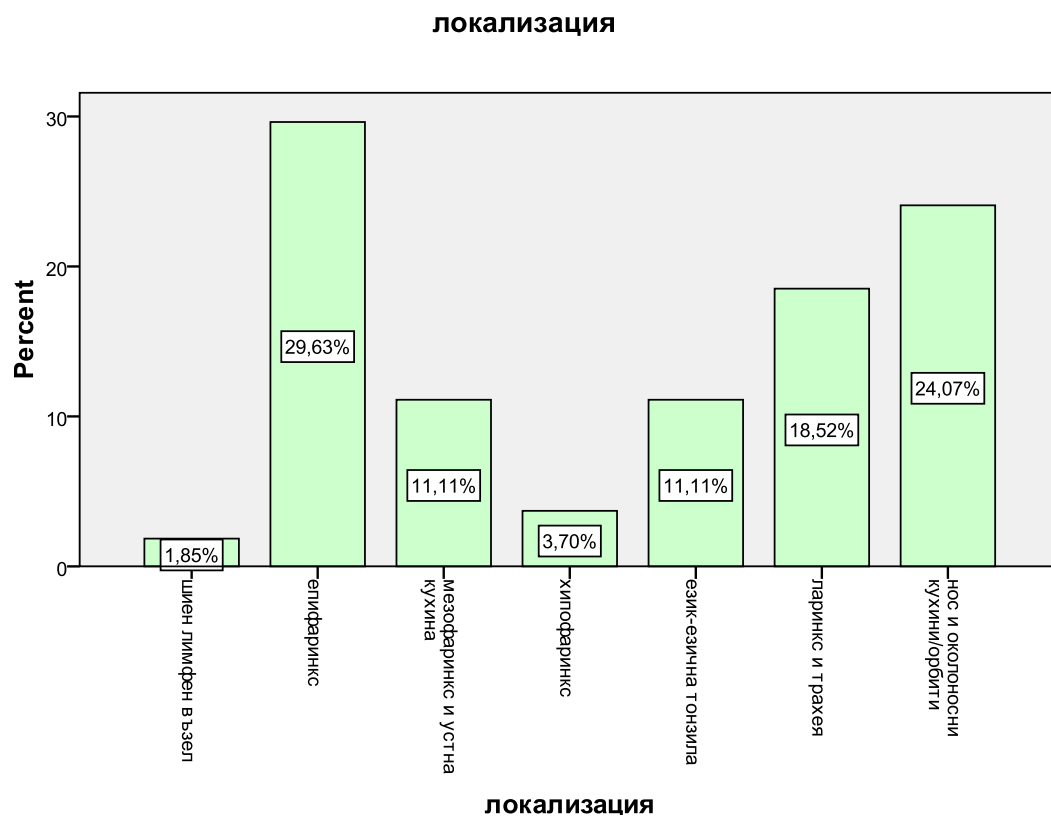
Фиг.48 Локализация

|       |                                   | 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<br>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<br>кухини/орбити | 13        | 23,6    | 24,1          | 100,0              |
|       | Total                             | 54        | 98,2    | 100,0         |                    |
|       | Missing                           | System    | 1       | 1,8           |                    |
| Total |                                   | 55        | 100,0   |               |                    |

Екстремедуларните 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.<sup>1</sup>

T/NK-клетъчните неходжкинови лимфоми (NHL) в ORL-областта най-често се проявяват като Екстранодален NK / T-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.<sup>22, 73</sup>

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.50

## 6. Подгрупи лимфоми

Тал.49 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<br>плазмоцитомии | 13        | 23,6    | 23,6          | 100,0              |
| Total                            | 55        | 100,0   | 100,0         |                    |

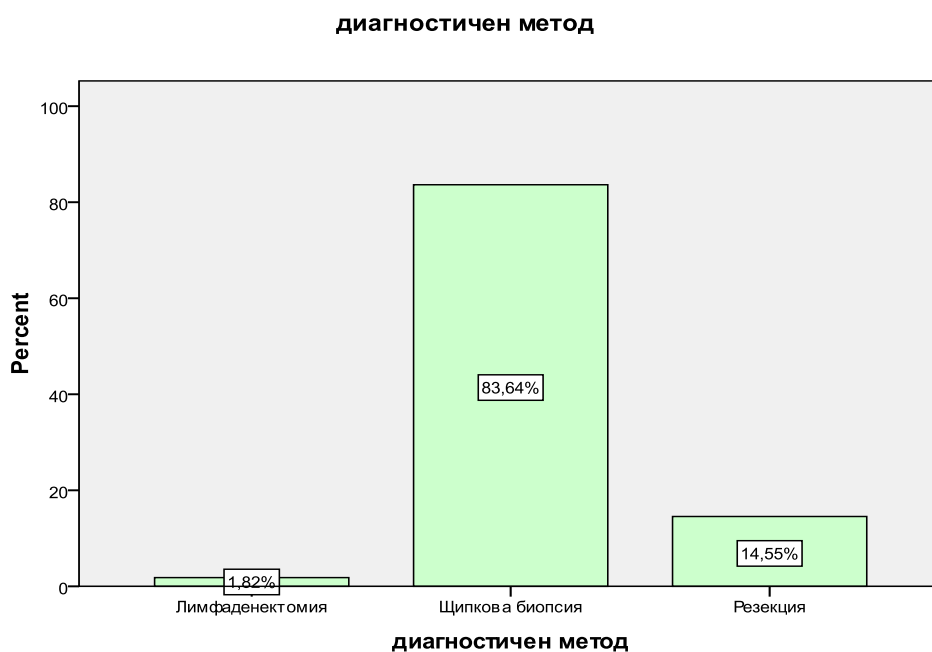
По общи литературни данни от трите лимфома честотата на MALT-лимфома е най-висока, последвана от ЕМР, и накрая екстранодален НК / Т-клетъчен лимфом, синоназалния тип-типичен за ЛОР-областта. И в нашият материал MALT-лимфома са най-висок процент-40% (22), на второ място са ангиоцентричните-НК / Т-клетъчен лимфоми-36,4% (20) и на последно място са ЕМР-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. 50 Диагностичен метод

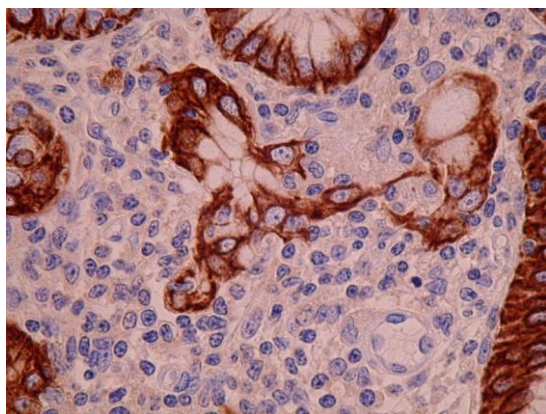
|                       | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-----------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid Лимфаденектомия | 1         | 1,8     | 1,8           | 1,8                |
| Щипкова биопсия       | 46        | 83,6   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



фиг.51

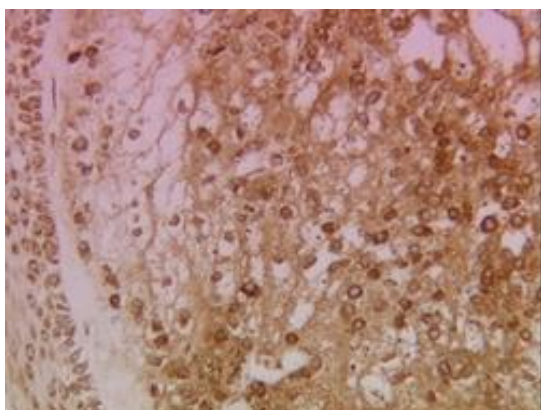
## 8. Имунохистохимични критерии за диагностика на лимфомите от II-ра група

MALT-омите са low grade B-клетъчни лимфоми които експресират антигените CD<sub>19</sub>/+, CD<sub>20</sub>/+, CD<sub>22</sub>/+ и монотипен повърхностен имуноглобулин(обикновено IgM/+ и IgD/+). Маркерът CD<sub>23</sub>, 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.<sup>5, 12</sup>

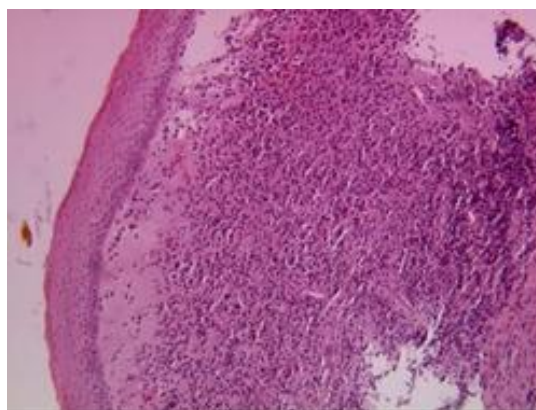


**фиг.52** ICH-MALT-lymphoma CD<sub>19</sub>/+/, CD<sub>20</sub>/+/  
 This figure shows a histological section of ICH-MALT lymphoma. The tissue is stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing a dense infiltrate of lymphocytes. The cells are characterized by their morphology and the presence of brown cytoplasmic staining, indicating positive immunohistochemical results for CD19 and CD20.

За плазмоцитомите/плазмоцитния лимфом, имуноцитомата/ имунохистохимично са характерни монотипен повърхностен Ig/+, kappa-K/lambda-Λ леки вериги, CD<sub>138</sub>/+/, C45/-/.( J. H. Addams-Williams, H. S. Khalil, S. Berry, K. Denton & D. Baldwin,2004)<sup>5, 30</sup>

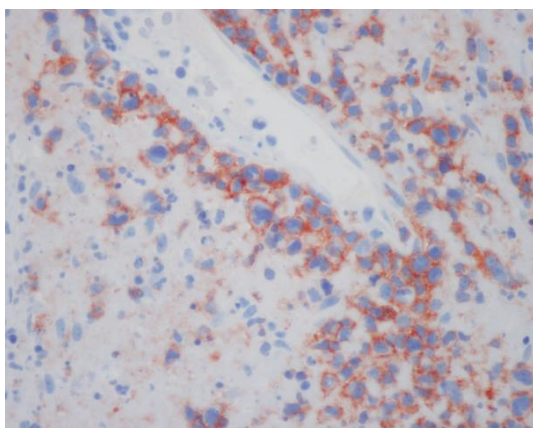


**фиг.53** Плазмоцитом (EMF-ICH)

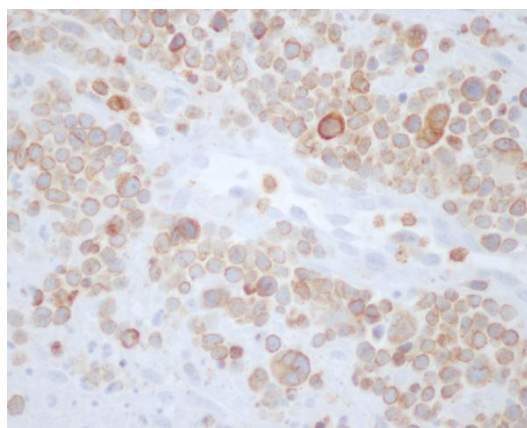


**фиг.54** Стандартно оцветяване за plasma cell  
 This figure shows a standard H&E stained section of a plasma cell. The cell is characterized by its eccentric nucleus, dense chromatin, and a prominent, eosinophilic (pink) cytoplasm, typical of a plasma cell morphology.

Имунохистохимичните критерии за НК/Т-клетъчните ангиоцентрични лимфоми са: наличие на полиморфни лимфоцити инфилтриращи съдовите стени, CD<sub>2</sub>/+/, CD<sub>56</sub>/+/, CD<sub>3</sub>-/+, CD<sub>5, 7</sub> +/- . Неопластичните клетки са вероятно по-често НК/Т произход, отколкото Т-клетъчен произход.<sup>22</sup>



**фиг.55** T-cell angiocentric-CD 56-маркиране  
 This figure shows a histological section of T-cell angiocentric lymphoma. The tissue is stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing a dense infiltrate of lymphocytes. The cells are characterized by their morphology and the presence of brown cytoplasmic staining, indicating positive immunohistochemical results for CD56.



**фиг.56** T-cell angiocentric-CD3-маркиране  
 This figure shows a histological section of T-cell angiocentric lymphoma. The tissue is stained with hematoxylin and eosin (H&E), showing a dense infiltrate of lymphocytes. The cells are characterized by their morphology and the presence of brown cytoplasmic staining, indicating positive immunohistochemical results for CD3.

Табл.51 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.57

### 9.В/ Т / НК/Т- клетъчни лимфоми.

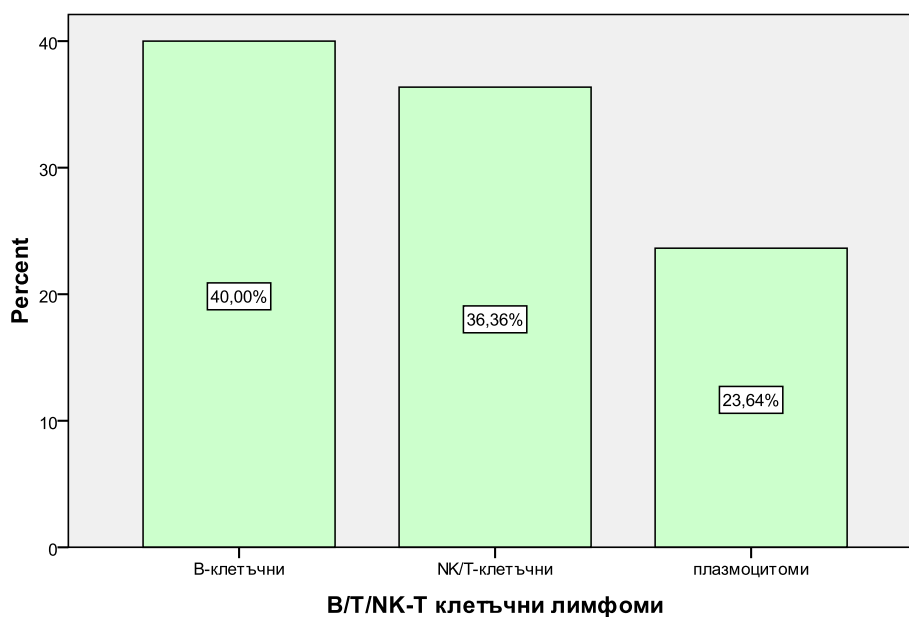
Тук сме направили имунохистохимично определяне на лимфомите към кой субтип принадлежат; **B-cell-subtype**, **T-cell-subtype** или към **NK/T-natural killer cell**. Плазмоцитомите които са дадени в отделна графа се знае че са продукт на **B-cell-subtype**, които в последствие се трансформират в **Ig**-секретиращи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

Табл. 52 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               |
| плазмоцитомии    | 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.

В/Т/НК-Т клетъчни лимфоми



фиг.58

## 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.53 Степен на генерализация

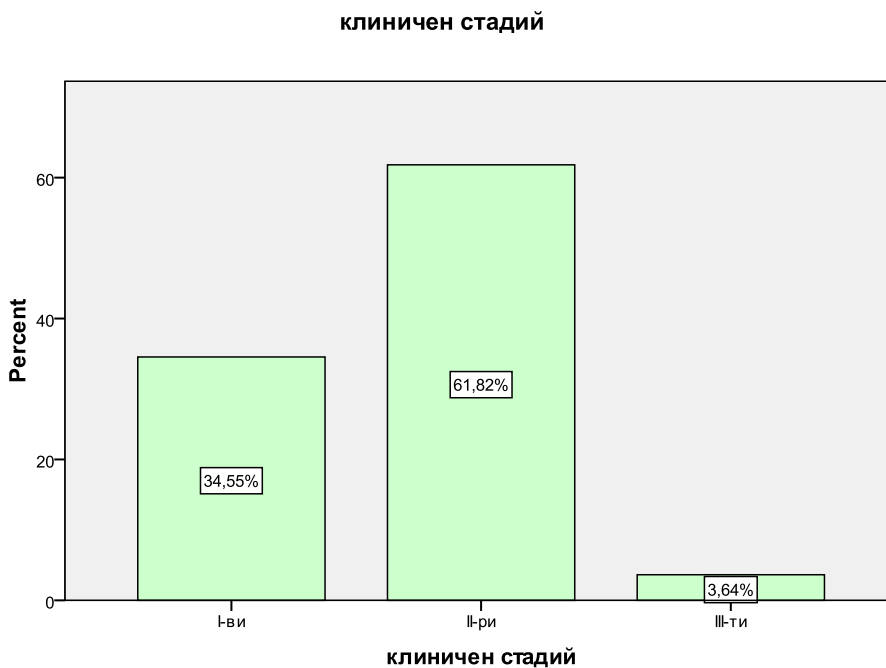
|                               | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------------------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid локализирано заболяване | 55        | 100,0   | 100,0         | 100,0              |

### 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. 54 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.59



## 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. 55 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.



фиг.60

Табл.56 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         |                    |

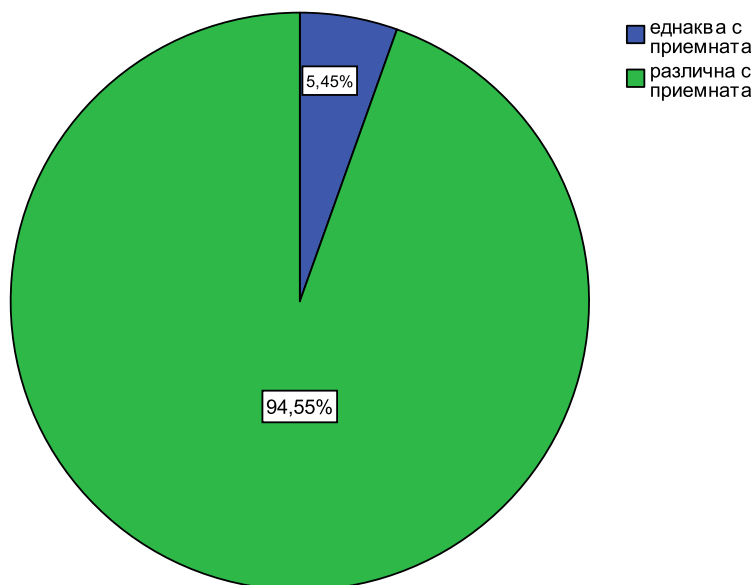
#### 14. Окончателна диагноза.

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 умвеличени лимфни възли, които според клиницистите са най-типичната проява на евентуално хематологично заболяване.

Табл. 57 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         |                    |

окончателна диагноза



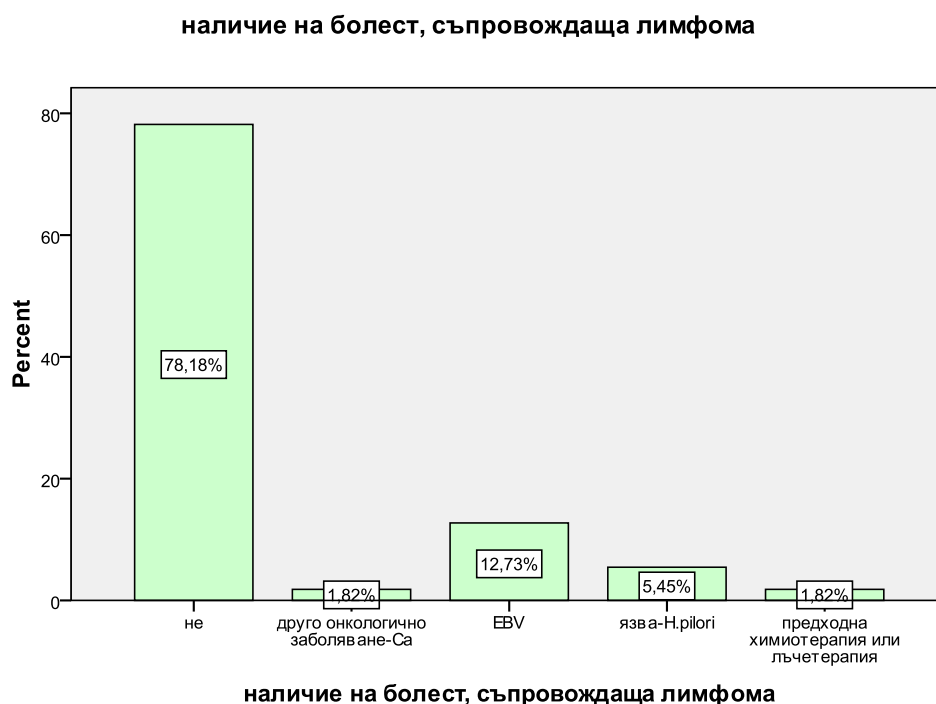
фиг.61

## 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 лимфоми и се установява при 7(12,7%) пациента от общата група която е 55. Но от общият брой на Т/НК-клетъчните лимфоми, които са 20, абсолютния процент на тези лимфоми 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 лимфоми 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).<sup>59</sup> При нашите пациенти от групата на Първично 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 лимфоми 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 лимфом 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.58 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.62*

### V.2.3. III-та група - Ходжкинови лимфоми - 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.<sup>20</sup> 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.<sup>59</sup> 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 лимфоми е 48.12 години. Болестта на Ходкин представлява 1-2% от всички злокачествени новообразувания и достига до 5,6 % от малигнените неоплазми при деца.

#### Statistics

Табл.59 Възраст

|                        |         |        |
|------------------------|---------|--------|
| N                      | Valid   | 38     |
|                        | Missing | 0      |
| Mean                   |         | 37,13  |
| Std. Deviation         |         | 21,231 |
| Skewness               |         | ,244   |
| Std. Error of Skewness |         | ,383   |
| Kurtosis               |         | -1,235 |
| Std. Error of Kurtosis |         | ,750   |
| Minimum                |         | 6      |
| Maximum                |         | 77     |

Средна възраст (Mean) е 37.13 г.

Min = 6 г.

Max =77 г.

Стандартното отклонение от средната стойност е 21.231 г.

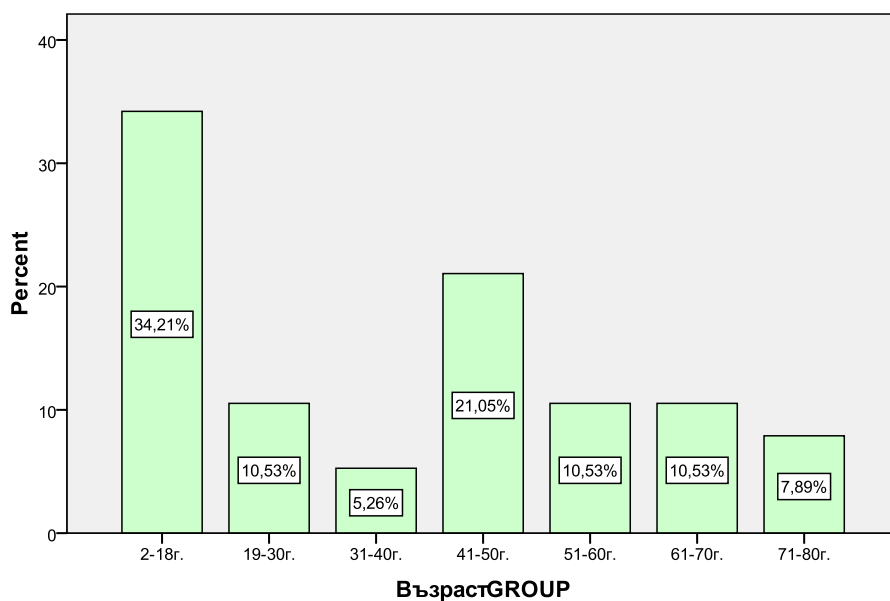
Разпределението на пациентите по възрастови групи при нашите пациенти с Ходжкинови лимфоми е следното:

Табл. 60 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



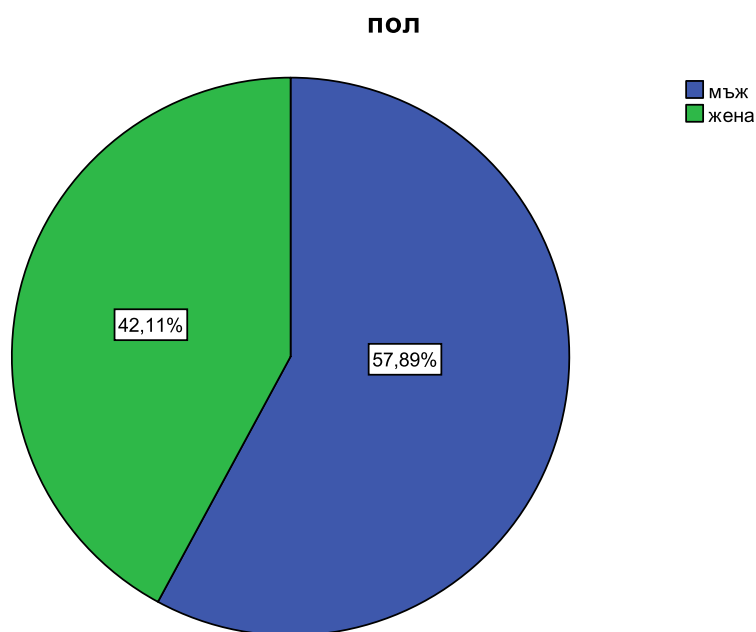
фиг.63

## 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 : <sup>1,2, 17, 28</sup>

Табл.61 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         |                    |

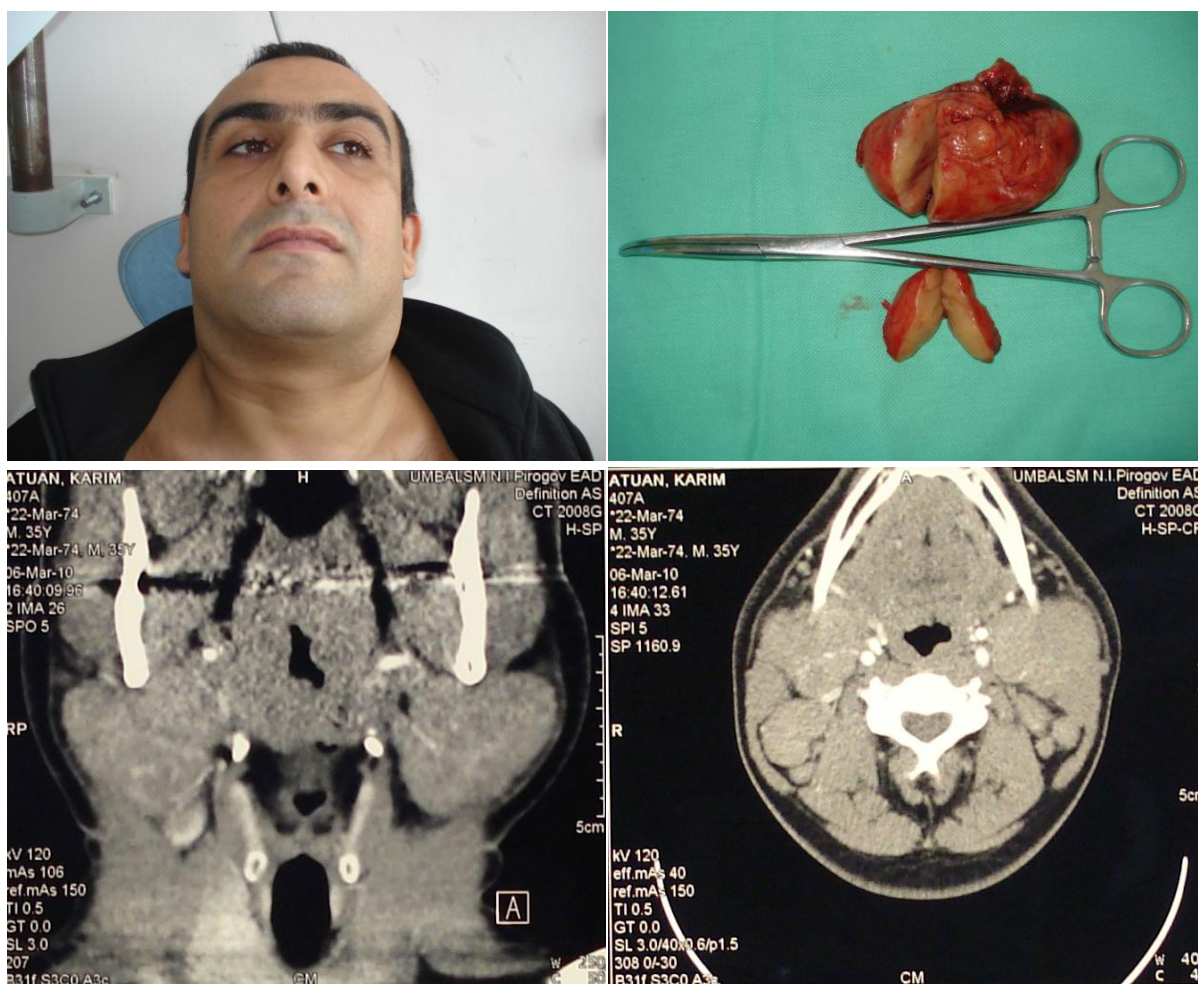


фиг.64

## 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.<sup>2, 20</sup> Лимфаденомегалията може да се усложни с плеврални изливи и синдром на горна празна вена.



фиг.65

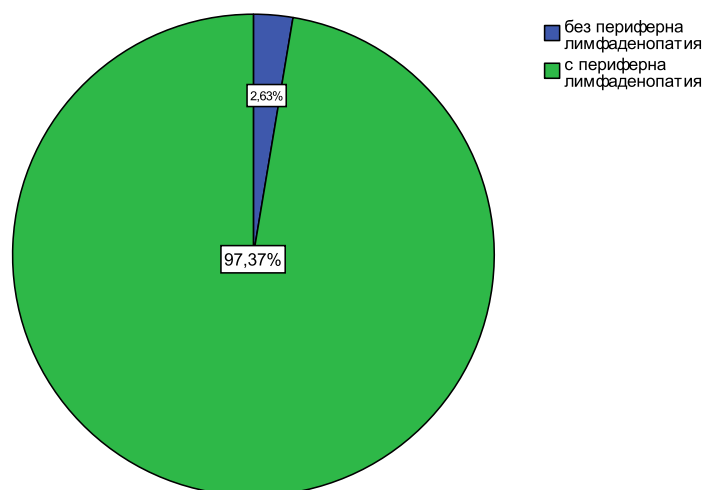
В тази група при 37(97,4%) от случаите има наличието на увеличени лимфни възли и това е водещата а в някои случаи и единствената проява на болестта, която е довела пациента при оториноларинголога и при установяване на заболяването.



Табл. 62 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.66

#### 4.Клинична характеристика на лимфома- налични симптоми при засягане на ЛОР-органи

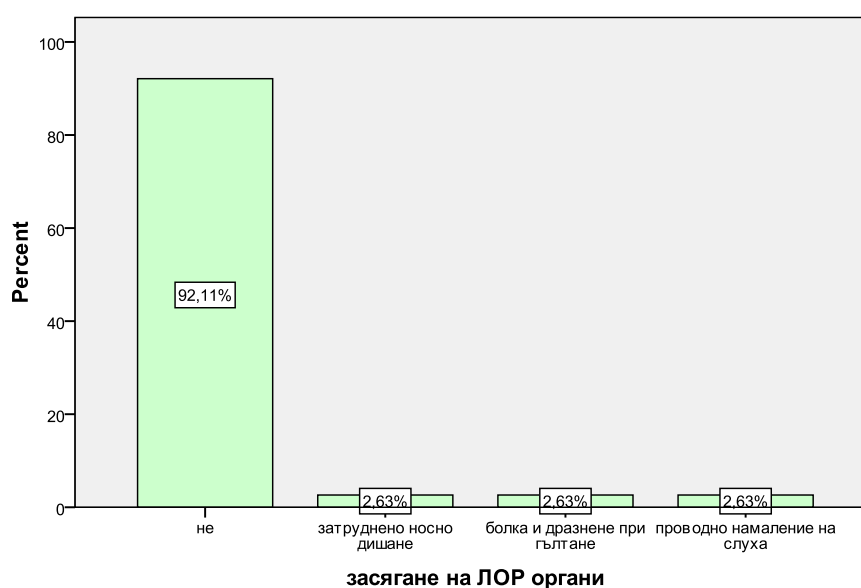
Поради това, че първите прояви при установяването на НЛ в областта на шията са увеличените шийни(супраклавикуларни) лимфни възли тук е нормално, да не съществува водещ клиничен симптом. Както се вижда и от таблицата по-горе и по-долу при 35(92,1%) от тях липсва водещ симптом свързан с оплаквания произхождащи 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.63 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.67*

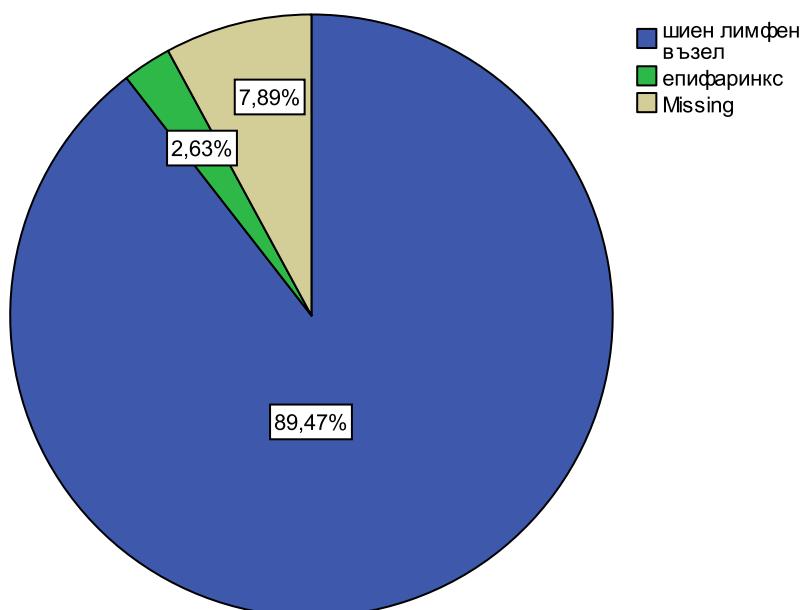
## 5. Локализация.

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).<sup>2</sup> 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. 64 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   |               |                    |

локализация



фиг.68

## 6. Подгрупи Ходжкинови лимфоми

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

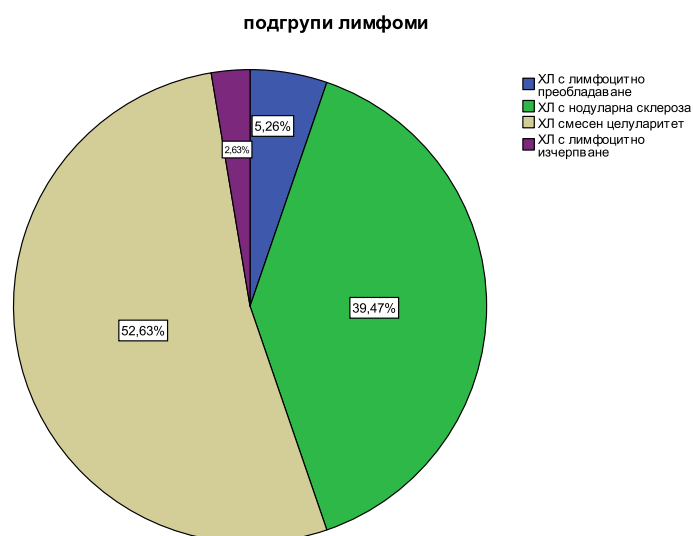
При класификацията са обособени четири хистологични подтипа от Lukes & Butler (по Rye, 1965г.):

- 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.<sup>2, 5, 20, 88, 96</sup>

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. 65 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.69

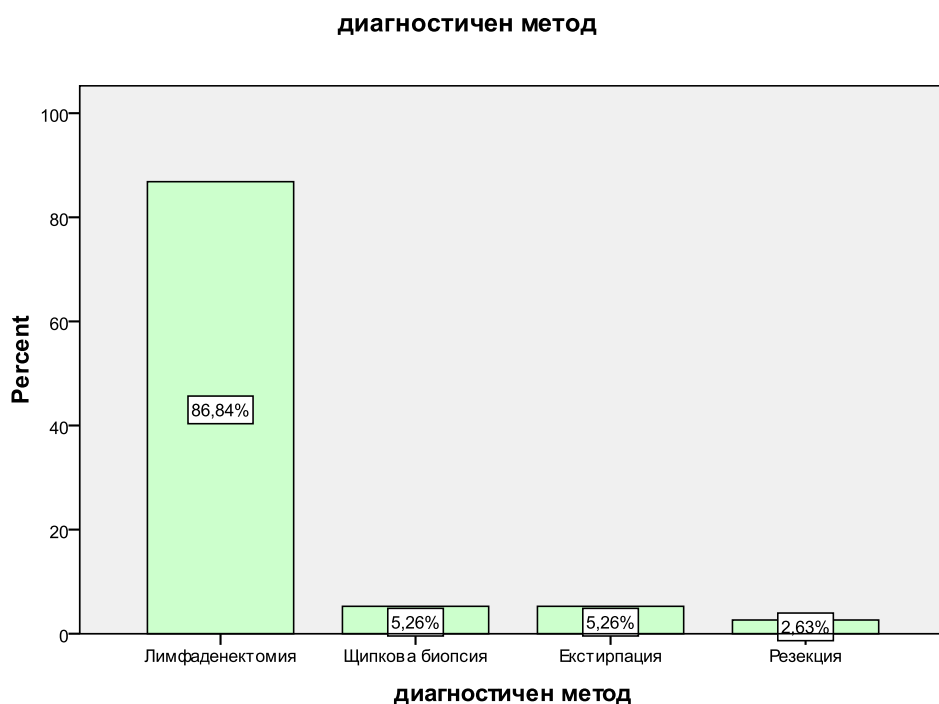
## 7. Диагностичен метод

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. 66 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.70*

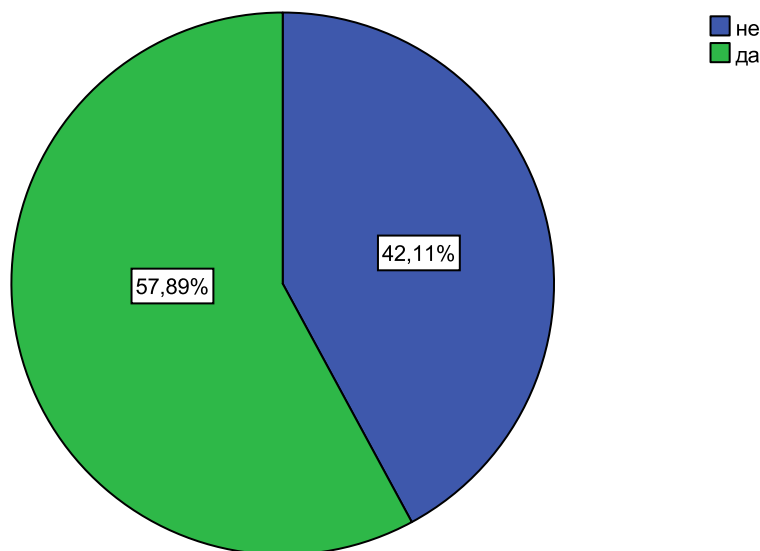
### 9. Имунохистохимични критерии за диагнозата на Неходжкиновия лимфом

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/+, CD30/+, CD45/-/ от този на лимфоцитите CD3/+ > CD20/+/. В последствие всички пациенти са стадираны по стандартна програма и са насочени за лечение в специализирано хематологично здравно заведение.<sup>5, 6, 8, 9, 41</sup>

**Табл.67 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.71

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

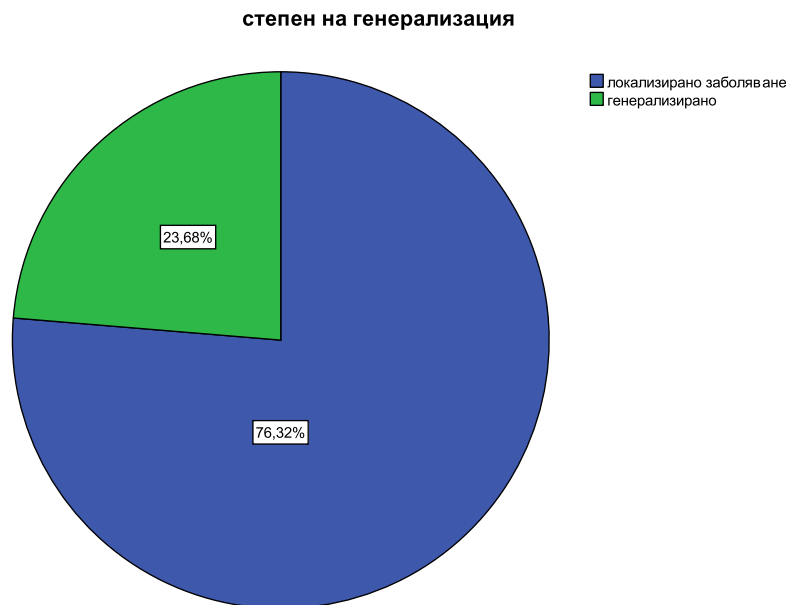
След поставянето на диагнозата на базата на хистологично изследване (най-често от ексцизиран шиеен лимфен възел) основната цел е да се определи разпространението на процеса, тъй-като то е определящо за прогнозата и лечението. Определя се клиничният стадий (КС) и топографско хистологичният стадий(ТХС) 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 състояние на лимфните възли и вериги в гръдния кош, в корема и таза. Биилиачната трепанобиопсия 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. 68 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.72*

### **11.Клиничен стадии.**

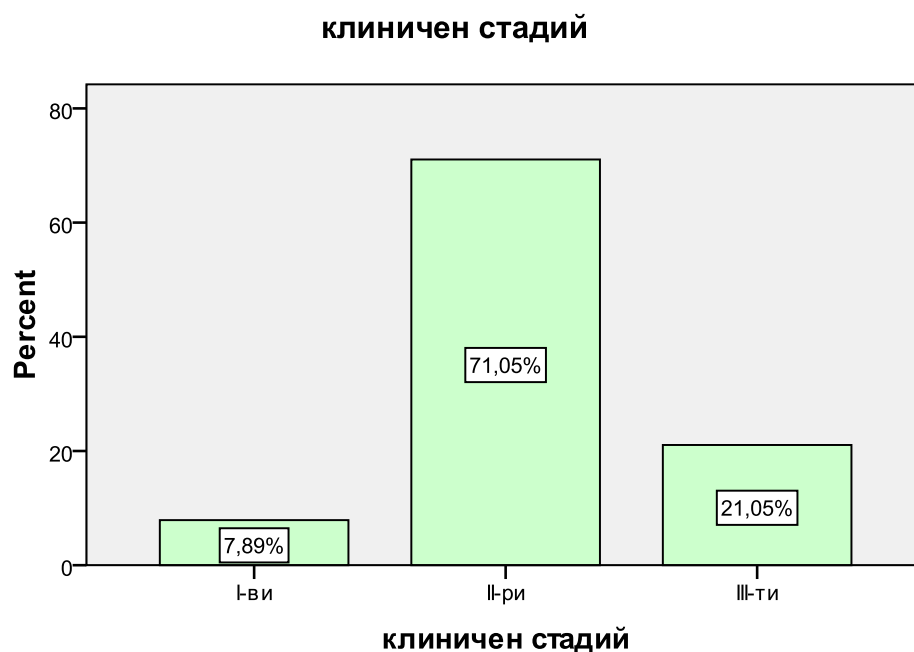
Хистоморфологичните варианти при болестта на Ходжкин в срок средно от 6 месеца се трансформират от прогностично благоприятните (лимфоцитно преобладаване и нодуларна склероза) в по-неблагоприятните - смесеноклетъчен състав и с лимфоцитно изчерпване. В първите 6 месеца от началото на заболяването



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 Хочкиновите лимфоми. По данни на Мешков Т., Аврамова Д., Георгиев, Г. (1996), около 45-50% от диагностицираните лимфами 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. 69 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         |                    |



фиг.73

## 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.<sup>2, 20</sup> В тази групата от нашия материал се установява при 20(52,6%) наличието на В-симптоми за активност.

Табл. 70 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         |                    |



фиг.74

## 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.<sup>20</sup>. 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. 71 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         |                    |



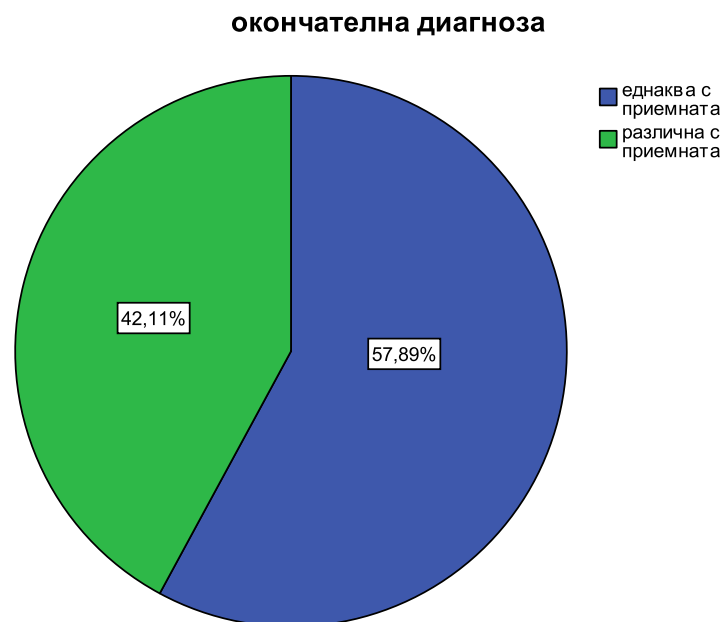
*фиг.75*

#### 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 лимфопрролиферативно заболяване-Хочкинов лимфом.

Табл.72 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         |                    |



фиг.76

#### 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%)<sup>20</sup> 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 - медирания имунитет (Eyre HJ, Farver ML, 1991)<sup>70</sup>

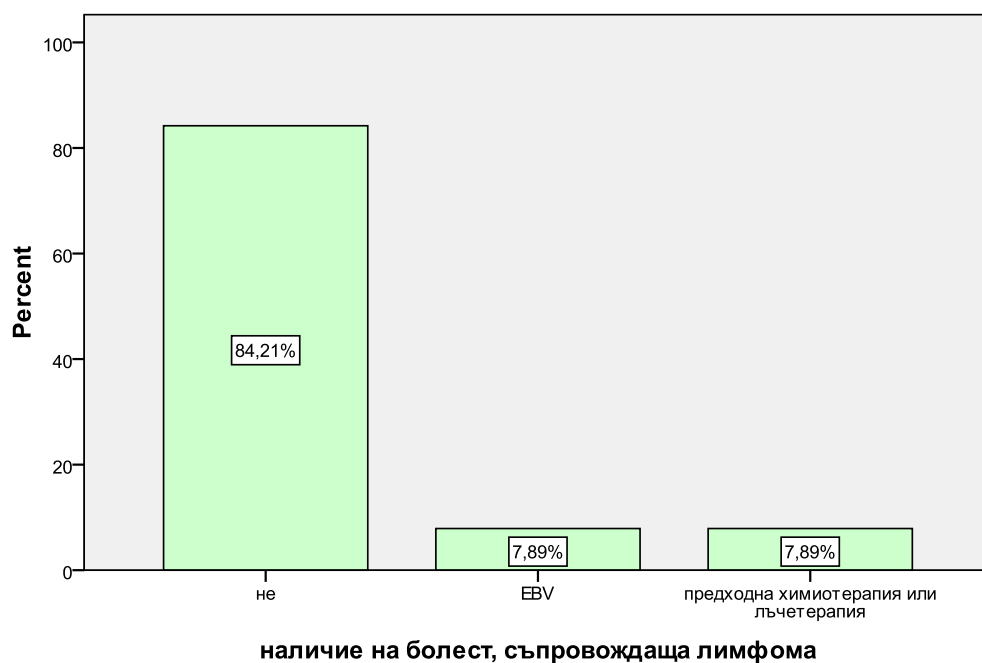
Приема се, че роля за развитието на Ходжкиновия лимфом имат и фамилни фактори-при еднояйчни близнаци съществува 10 пъти по-висок риск за появата на това заболяване, което предполага наличието на генетична предиспозиция.<sup>20</sup>

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. 73 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<br>или лъчетерапия | 3         | 7,9     | 7,9           | 100,0              |
| Total                                     | 38        | 100,0   | 100,0         |                    |

наличие на болест, съпровождана лимфома



фиг.77

## V.2.4. Двумерни разпределения по групи лимфоми (Crosstabs)

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

### 1. Наличие или липса на зависимост между *Наличието на увеличени лимфни възли спрямо групите лимфоми-Crosstabulation-табл.74*

|                              |                                       | Групи лимфоми                  |                                       |                  | Всички |
|------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|------------------|--------|
|                              |                                       | Генерализирани нодални лимфоми | Първично обхванали ORL зоната лимфоми | Ходжкинов лимфом |        |
| без периферна лимфаденопатия | Брой                                  | 98                             | 51                                    | 1                | 150    |
|                              | % с наличие на увеличени лимфни възли | 65,3%                          | 34,0%                                 | ,7%              | 100,0% |
|                              | % по групи лимфоми                    | 49,0%                          | 92,7%                                 | 2,6%             | 51,2%  |
|                              | % от всички                           | 33,4%                          | 17,4%                                 | ,3%              | 51,2%  |
| с периферна лимфаденопатия   | Брой                                  | 102                            | 4                                     | 37               | 143    |
|                              | % с наличие на увеличени лимфни възли | 71,3%                          | 2,8%                                  | 25,9%            | 100,0% |
|                              | % по групи лимфоми                    | 51,0%                          | 7,3%                                  | 97,4%            | 48,8%  |
|                              | % от всички                           | 34,8%                          | 1,4%                                  | 12,6%            | 48,8%  |
|                              | Брой                                  | 200                            | 55                                    | 38               | 293    |
|                              | % с наличие на увеличени лимфни възли | 68,3%                          | 18,8%                                 | 13,0%            | 100,0% |
|                              | % по групи лимфоми                    | 100,0%                         | 100,0%                                | 100,0%           | 100,0% |
|                              | % от всички                           | 68,3%                          | 18,8%                                 | 13,0%            | 100,0% |

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 |
| Пийърсън Хи-квадрат            | 74,224 <sup>a</sup> | 2                  | ,000                   |
| Съотношение на вероятност      | 90,919              | 2                  | ,000                   |
| Линейна- по-линейна свързаност | 5,316               | 1                  | ,021                   |
| Брой валидни случай            | 293                 |                    |                        |

a. 0 клетки (.0%) имат очакван размер по-малък от 5. Минималният очакван размер е 18.55

табл.75

Табл. 76-Симетрични мерки

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

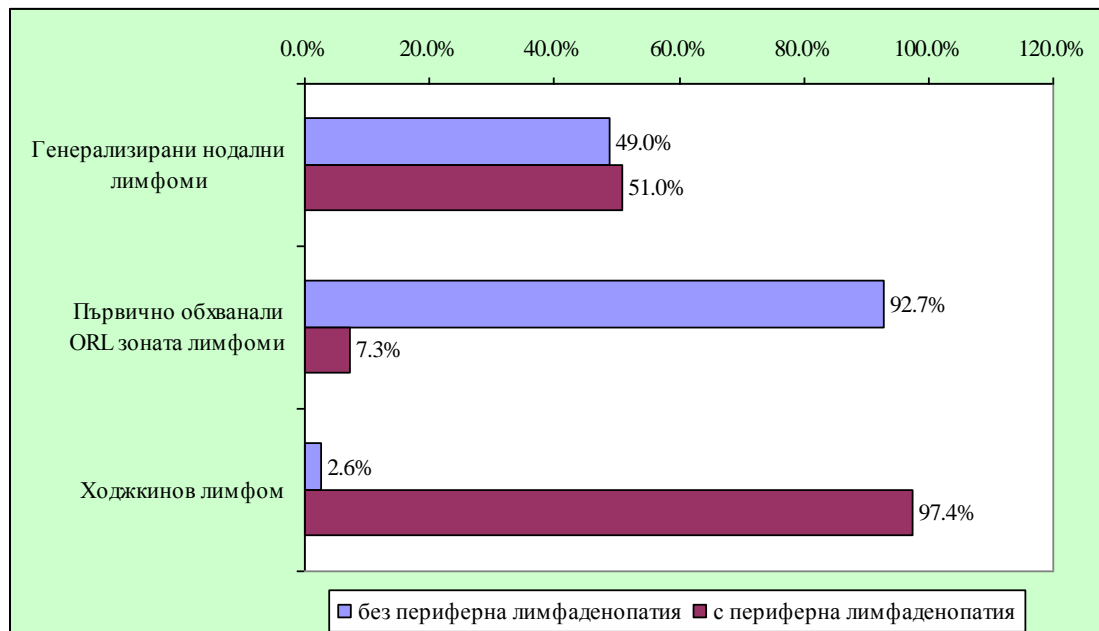
a. Не се допуска нулева хипотеза

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 <  $\alpha$  = 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. 78.



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

|                              |                            | групи лимфоми                  |                                       |                  | Всички |
|------------------------------|----------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|------------------|--------|
|                              |                            | генерализирани нодални лимфоми | Първично обхванали ORL зоната лимфоми | Ходжкинов лимфом |        |
| не                           | Брой                       | 62                             | 1                                     | 35               | 98     |
|                              | % с засягане на ORL органи | 63,3%                          | 1,0%                                  | 35,7%            | 100,0% |
|                              | % по групи лимфоми         | 31,8%                          | 2,0%                                  | 92,1%            | 34,8%  |
|                              | % от всички                | 22,0%                          | ,4%                                   | 12,4%            | 34,8%  |
| дисфония                     | Брой                       | 4                              | 8                                     | 0                | 12     |
|                              | % с засягане на ORL органи | 33,3%                          | 66,7%                                 | ,0%              | 100,0% |
|                              | % по групи лимфоми         | 2,1%                           | 16,3%                                 | ,0%              | 4,3%   |
|                              | % от всички                | 1,4%                           | 2,8%                                  | ,0%              | 4,3%   |
| дисфагия                     | Брой                       | 7                              | 5                                     | 0                | 12     |
|                              | % с засягане на ORL органи | 58,3%                          | 41,7%                                 | ,0%              | 100,0% |
|                              | % по групи лимфоми         | 3,6%                           | 10,2%                                 | ,0%              | 4,3%   |
|                              | % от всички                | 2,5%                           | 1,8%                                  | ,0%              | 4,3%   |
| диспнея                      | Брой                       | 3                              | 0                                     | 0                | 3      |
|                              | % с засягане на ORL органи | 100,0%                         | ,0%                                   | ,0%              | 100,0% |
|                              | % по групи лимфоми         | 1,5%                           | ,0%                                   | ,0%              | 1,1%   |
|                              | % от всички                | 1,1%                           | ,0%                                   | ,0%              | 1,1%   |
| затруднено носно дишане      | Брой                       | 23                             | 10                                    | 1                | 34     |
|                              | % с засягане на ORL органи | 67,6%                          | 29,4%                                 | 2,9%             | 100,0% |
|                              | % по групи лимфоми         | 11,8%                          | 20,4%                                 | 2,6%             | 12,1%  |
|                              | % от всички                | 8,2%                           | 3,5%                                  | ,4%              | 12,1%  |
| болка и дразнене при гълтане | Брой                       | 79                             | 11                                    | 1                | 91     |
|                              | % с засягане на ORL органи | 86,8%                          | 12,1%                                 | 1,1%             | 100,0% |
|                              | % по групи лимфоми         | 40,5%                          | 22,4%                                 | 2,6%             | 32,3%  |
|                              | % от всички                | 28,0%                          | 3,9%                                  | ,4%              | 32,3%  |
| кървене                      | Брой                       | 0                              | 2                                     | 0                | 2      |
|                              | % с засягане на ORL органи | ,0%                            | 100,0%                                | ,0%              | 100,0% |
|                              | % по групи лимфоми         | ,0%                            | 4,1%                                  | ,0%              | ,7%    |
|                              | % от всички                | ,0%                            | ,7%                                   | ,0%              | ,7%    |
| проводно намаление на слуха  | Брой                       | 15                             | 12                                    | 1                | 28     |
|                              | % с засягане на ORL органи | 53,6%                          | 42,9%                                 | 3,6%             | 100,0% |
|                              | % по групи лимфоми         | 7,7%                           | 24,5%                                 | 2,6%             | 9,9%   |
|                              | % от всички                | 5,3%                           | 4,3%                                  | ,4%              | 9,9%   |
| кожни прояви                 | Брой                       | 2                              | 0                                     | 0                | 2      |
|                              | % с засягане на ORL органи | 100,0%                         | ,0%                                   | ,0%              | 100,0% |
|                              | % по групи лимфоми         | 1,0%                           | ,0%                                   | ,0%              | ,7%    |
|                              | % от всички                | ,7%                            | ,0%                                   | ,0%              | ,7%    |
|                              | Брой                       | 195                            | 49                                    | 38               | 282    |
|                              | % с засягане на ORL органи | 69,1%                          | 17,4%                                 | 13,5%            | 100,0% |
|                              | % по групи лимфоми         | 100,0%                         | 100,0%                                | 100,0%           | 100,0% |
|                              | % от всички                | 69,1%                          | 17,4%                                 | 13,5%            | 100,0% |

табл.77

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 делът 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, срещаш се при 10 пациенти (20.4%). Дисфония се наблюдава при 8 лица (16.3%).

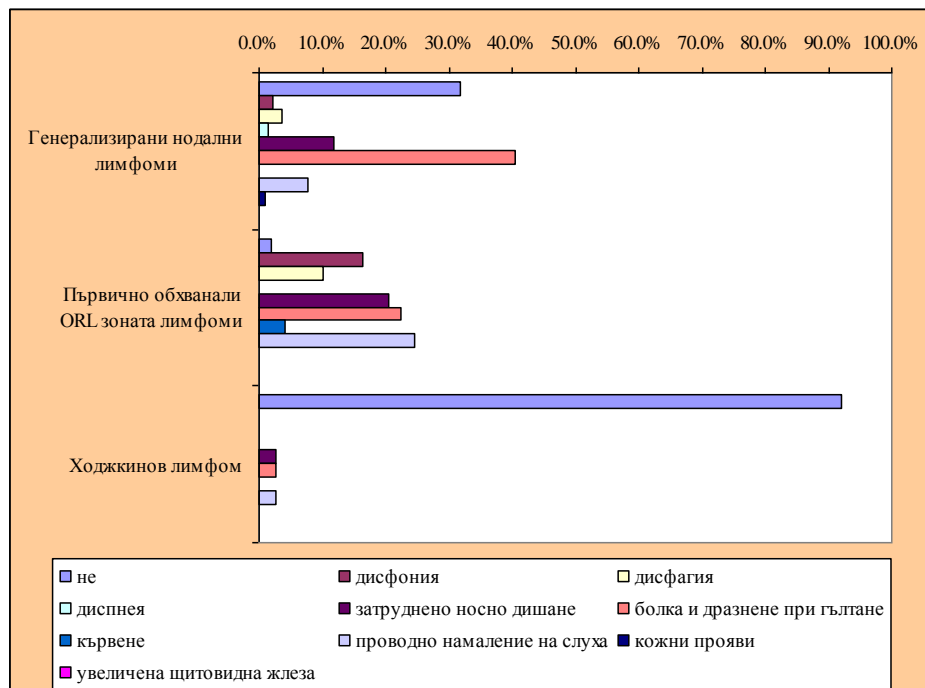
В група 3 при Ходжкиновите лимфоми не се наблюдават такива симптоми при 35 пациенти, съставлящи 92.1%, поради това, че тук основната проява довела пациентите при оториноларинголога-хирург е наличието на увеличен лимфен възел.

Коефициентът *Pearson Chi-Square* = 124.848. Той е статистически значим, тъй като неговото равнище на значимост е *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.000 <  $\alpha$  = 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.78 Хи-квадрат тест

|                                | Стойност             | Степени на свобода | Асимптотична значимост (2-sided) |
|--------------------------------|----------------------|--------------------|----------------------------------|
| Пиърсън Хи-квадрат             | 124,848 <sup>a</sup> | 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.79

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

|                                   |                    | групи лимфоми                     |   |                     | Всички |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------------|---|---------------------|--------|
|                                   |                    | Генерализирани<br>нодални лимфоми | Първично<br>обхванали ORL<br>зоната лимфоми | Ходжкинов<br>лимфом |        |
| шиен лимфен<br>възел              | Брой               | 48                                | 1   | 34                  | 83     |
|                                   | % като локализация | 57,8%                             | 1,2%  | 41,0%               | 100,0% |
|                                   | % по групи лимфоми | 24,6%                             | 1,9%  | 97,1%               | 29,2%  |
|                                   | % от всички        | 16,9%                             | ,4%   | 12,0%               | 29,2%  |
| епифаринкс                        | Брой               | 18                                | 16  | 1                   | 35     |
|                                   | % като локализация | 51,4%                             | 45,7%                                       | 2,9%                | 100,0% |
|                                   | % по групи лимфоми | 9,2%                              | 29,6%                                       | 2,9%                | 12,3%  |
|                                   | % от всички        | 6,3%                              | 5,6%  | ,4%                 | 12,3%  |
| мезофаринкс и<br>устна кухина     | Брой               | 68                                | 6   | 0                   | 74     |
|                                   | % като локализация | 91,9%                             | 8,1%  | ,0%                 | 100,0% |
|                                   | % по групи лимфоми | 34,9%                             | 11,1%                                       | ,0%                 | 26,1%  |
|                                   | % от всички        | 23,9%                             | 2,1%  | ,0%                 | 26,1%  |
| хипофаринкс                       | Брой               | 2                                 | 2   | 0                   | 4      |
|                                   | % като локализация | 50,0%                             | 50,0%                                       | ,0%                 | 100,0% |
|                                   | % по групи лимфоми | 1,0%                              | 3,7%  | ,0%                 | 1,4%   |
|                                   | % от всички        | ,7%                               | ,7%   | ,0%                 | 1,4%   |
| език-езична<br>тонзила            | Брой               | 14                                | 6   | 0                   | 20     |
|                                   | % като локализация | 70,0%                             | 30,0%                                       | ,0%                 | 100,0% |
|                                   | % по групи лимфоми | 7,2%                              | 11,1%                                       | ,0%                 | 7,0%   |
|                                   | % от всички        | 4,9%                              | 2,1%  | ,0%                 | 7,0%   |
| ларинкс и трахея                  | Брой               | 8                                 | 10  | 0                   | 18     |
|                                   | % като локализация | 44,4%                             | 55,6%                                       | ,0%                 | 100,0% |
|                                   | % по групи лимфоми | 4,1%                              | 18,5%                                       | ,0%                 | 6,3%   |
|                                   | % от всички        | 2,8%                              | 3,5%  | ,0%                 | 6,3%   |
| нос и околоносни<br>кухини/орбити | Брой               | 22                                | 13  | 0                   | 35     |
|                                   | % като локализация | 62,9%                             | 37,1%                                       | ,0%                 | 100,0% |
|                                   | % по групи лимфоми | 11,3%                             | 24,1%                                       | ,0%                 | 12,3%  |
|                                   | % от всички        | 7,7%                              | 4,6%  | ,0%                 | 12,3%  |
| слюнчени жлези                    | Брой               | 15                                | 0   | 0                   | 15     |
|                                   | % като локализация | 100,0%                            | ,0%   | ,0%                 | 100,0% |
|                                   | % по групи лимфоми | 7,7%                              | ,0%   | ,0%                 | 5,3%   |
|                                   | % от всички        | 5,3%                              | ,0%   | ,0%                 | 5,3%   |
|                                   | Брой               | 195                               | 54  | 35                  | 284    |
|                                   | % като локализация | 68,7%                             | 19,0%                                       | 12,3%               | 100,0% |
|                                   | % по групи лимфоми | 100,0%                            | 100,0%                                      | 100,0%              | 100,0% |
|                                   | % от всички        | 68,7%                             | 19,0%                                       | 12,3%               | 100,0% |

табл. 79

Кростаблицата показва, че в група 1 (Генерализирани нодални лимфоми) при 68 пациенти (34.9%) има локализация в мезофаринкса 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.

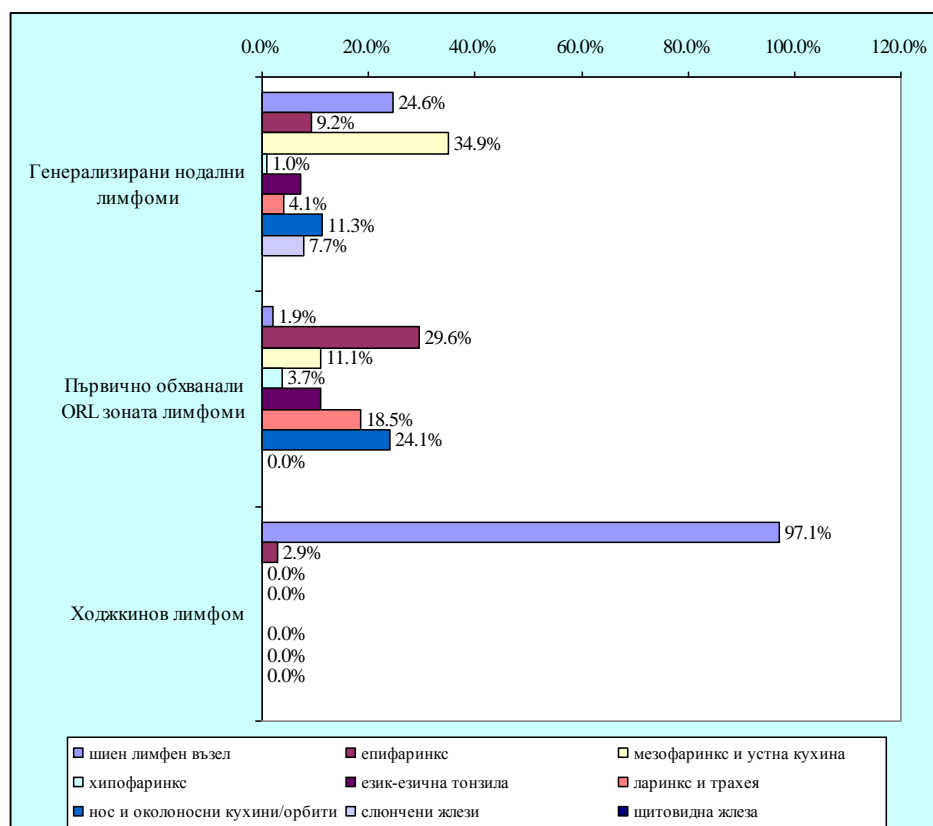
От следващата таблица се вижда, че коефициентът *Pearson Chi-Square* = 147.484 и е значим, тъй като равнище на значимост е *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.000 <  $\alpha$  = 0.05. Констатира се, че в 11 от полетата на кростаблицата (45.8%) има теоретични честоти, по-малки от 5. Следователно между променливите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

Табл. 80 Хи-квадрат тест

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

а. 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.80

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

|                 |                           | групи лимфоми                     |   |                     | Всички |
|-----------------|---------------------------|-----------------------------------|---|---------------------|--------|
|                 |                           | Генерализирани<br>нодални лимфоми | Първично<br>обхванали ORL<br>зоната лимфоми | Ходжкинов<br>лимфом |        |
| Лимфаденектомия | Брой                      | 51                                | 1   | 33                  | 85     |
|                 | % като диагностичен метод | 60,0%                             | 1,2%  | 38,8%               | 100,0% |
|                 | % по групи лимфоми        | 25,8%                             | 1,8%  | 86,8%               | 29,2%  |
|                 | % от всички               | 17,5%                             | ,3%   | 11,3%               | 29,2%  |
| Щипкова биопсия | Брой                      | 102                               | 46  | 2                   | 150    |
|                 | % като диагностичен метод | 68,0%                             | 30,7%                                       | 1,3%                | 100,0% |
|                 | % по групи лимфоми        | 51,5%                             | 83,6%                                       | 5,3%                | 51,5%  |
|                 | % от всички               | 35,1%                             | 15,8%                                       | ,7%                 | 51,5%  |
| Екстирпация     | Брой                      | 23                                | 0   | 2                   | 25     |
|                 | % като диагностичен метод | 92,0%                             | ,0%   | 8,0%                | 100,0% |
|                 | % по групи лимфоми        | 11,6%                             | ,0%   | 5,3%                | 8,6%   |
|                 | % от всички               | 7,9%                              | ,0%   | ,7%                 | 8,6%   |
| Резекция        | Брой                      | 22                                | 8   | 1                   | 31     |
|                 | % като диагностичен метод | 71,0%                             | 25,8%                                       | 3,2%                | 100,0% |
|                 | % по групи лимфоми        | 11,1%                             | 14,5%                                       | 2,6%                | 10,7%  |
|                 | % от всички               | 7,6%                              | 2,7%  | ,3%                 | 10,7%  |
| Всички          | Брой                      | 198                               | 55  | 38                  | 291    |
|                 | % като диагностичен метод | 68,0%                             | 18,9%                                       | 13,1%               | 100,0% |
|                 | % по групи лимфоми        | 100,0%                            | 100,0%                                      | 100,0%              | 100,0% |
|                 | % от всички               | 68,0%                             | 18,9%                                       | 13,1%               | 100,0% |

табл. 81

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.

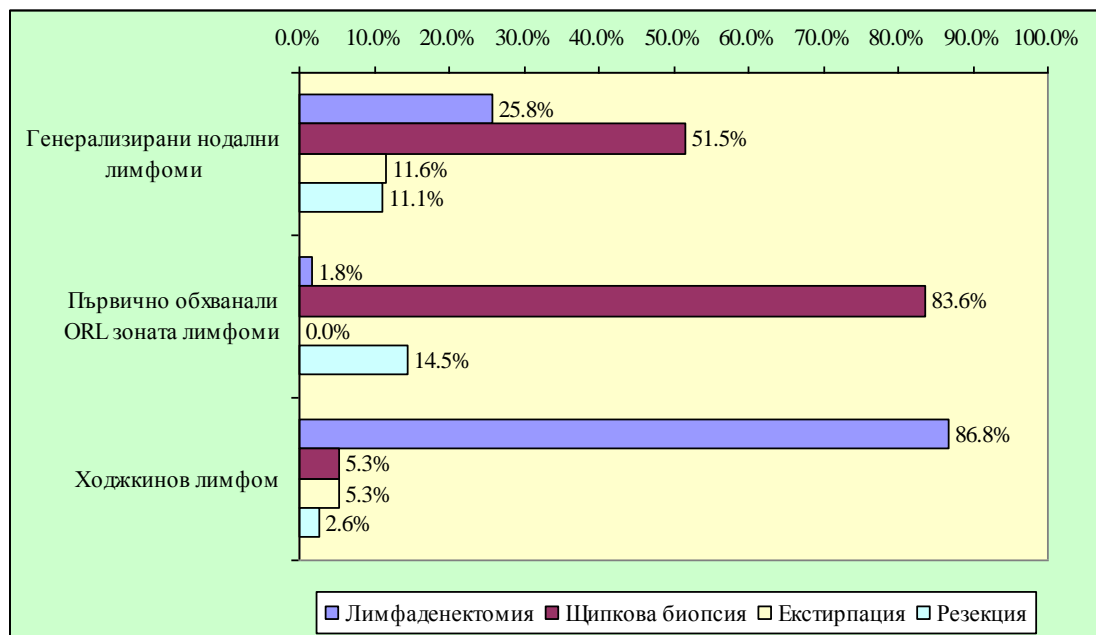
$\chi^2$  анализът показва, че коефициентът *Pearson Chi-Square* = 95.366, който се оказва статистически значим – за него *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.000 <  $\alpha$  = 0.05. В 3 от полетата на кростаблицата има теоретични честоти, по-малки от 5. Следователно не съществува пряка зависимост между променливите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

| Хи квадрат тестове             |                     |                    |                                  |
|--------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------------------|
|                                | Стойност            | Степени на свобода | Асимптотична значимост (2-sided) |
| Пиърсън Хи-квадрат             | 95,366 <sup>a</sup> | 6                  | ,000                             |
| Съотношение на вероятност      | 104,765             | 6                  | ,000                             |
| Линейна- по-линейна свързаност | 16,136              | 1                  | ,000                             |
| Брой валидни случай            | 291                 |                    |                                  |

a. 3 клетки (25.0%) имат очакван размер по-малък от 5. Минималният очакван размер е 3.26.

табл.82

Двумерното разпределение е показано на следващата фигура.



Фиг. 81.

**5. Наличие на взаимовръзка между Извършване на Имунохистохимчно изследване спрямо групи лимфоми-Cross tabulation**

|        |                     | групи лимфоми                  |                                       |                  | Всички |
|--------|---------------------|--------------------------------|---------------------------------------|------------------|--------|
|        |                     | Генерализирани нодални лимфоми | Първично обхванали ORL зоната лимфоми | Ходжкинов лимфом |        |
| не     | Брой                | 131                            | 1                                     | 16               | 148    |
|        | % с имунохистохимия | 88,5%                          | ,7%                                   | 10,8%            | 100,0% |
|        | % по групи лимфоми  | 65,5%                          | 1,8%                                  | 42,1%            | 50,5%  |
|        | % от всички         | 44,7%                          | ,3%                                   | 5,5%             | 50,5%  |
| да     | Брой                | 69                             | 54                                    | 22               | 145    |
|        | % с имунохистохимия | 47,6%                          | 37,2%                                 | 15,2%            | 100,0% |
|        | % по групи лимфоми  | 34,5%                          | 98,2%                                 | 57,9%            | 49,5%  |
|        | % от всички         | 23,5%                          | 18,4%                                 | 7,5%             | 49,5%  |
| Всички | Брой                | 200                            | 55                                    | 38               | 293    |
|        | % с имунохистохимия | 68,3%                          | 18,8%                                 | 13,0%            | 100,0% |
|        | % по групи лимфоми  | 100,0%                         | 100,0%                                | 100,0%           | 100,0% |
|        | % от всички         | 68,3%                          | 18,8%                                 | 13,0%            | 100,0% |

табл.83

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%).

$\chi^2$ -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. 84 Хи квадрат тестове**

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

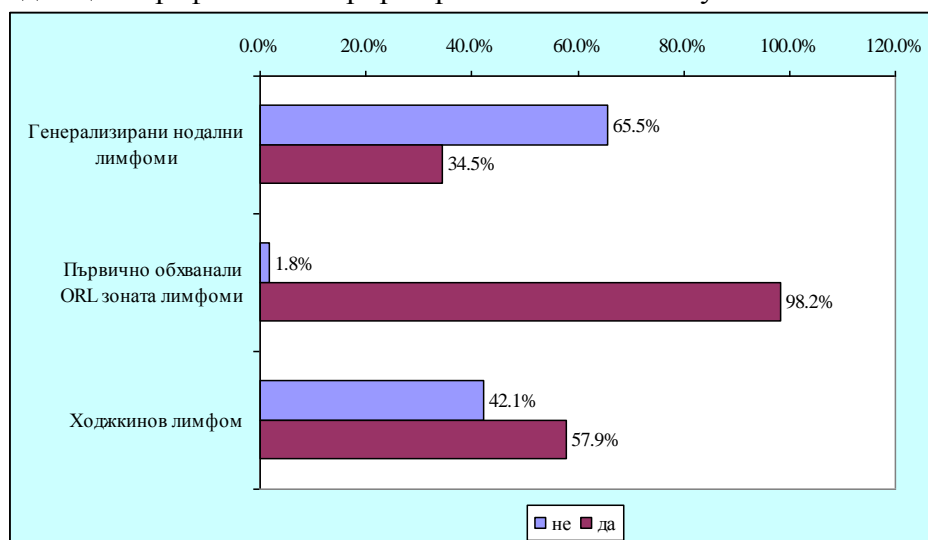
a. 0 клетки (.0%) имат очакван размер по-малък от 5. Минималният очакван размер е 18.81.

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

Табл. 85 Симетрични мерки

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

Следващата графика илюстрира приложението на имунохистохимия по групи.



Фиг. 82.

**6. Наличие или отсъствие на зависимост между *Степен на генерализация при установяване на лимфома спрямо принадлежността към определена група лимфони- Crosstabulation***



|                         |                             | групи лимфоми                  |                                       |                  | Total  |
|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|------------------|--------|
|                         |                             | Генерализирани нодални лимфоми | Първично обхванали ORL зоната лимфоми | Ходжкинов лимфом |        |
| локализирано заболяване | Брой                        | 96                             | 55                                    | 29               | 180    |
|                         | % с степен на генерализация | 53,3%                          | 30,6%                                 | 16,1%            | 100,0% |
|                         | % по групи лимфоми          | 48,0%                          | 100,0%                                | 76,3%            | 61,4%  |
|                         | % от всички                 | 32,8%                          | 18,8%                                 | 9,9%             | 61,4%  |
| генерализирано          | Брой                        | 104                            | 0                                     | 9                | 113    |
|                         | % с степен на генерализация | 92,0%                          | ,0%                                   | 8,0%             | 100,0% |
|                         | % по групи лимфоми          | 52,0%                          | ,0%                                   | 23,7%            | 38,6%  |
|                         | % от всички                 | 35,5%                          | ,0%                                   | 3,1%             | 38,6%  |
| Total                   | Брой                        | 200                            | 55                                    | 38               | 293    |
|                         | % с степен на генерализация | 68,3%                          | 18,8%                                 | 13,0%            | 100,0% |
|                         | % по групи лимфоми          | 100,0%                         | 100,0%                                | 100,0%           | 100,0% |
|                         | % от всички                 | 68,3%                          | 18,8%                                 | 13,0%            | 100,0% |

табл.86

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. 87 Хи квадрат тестове

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

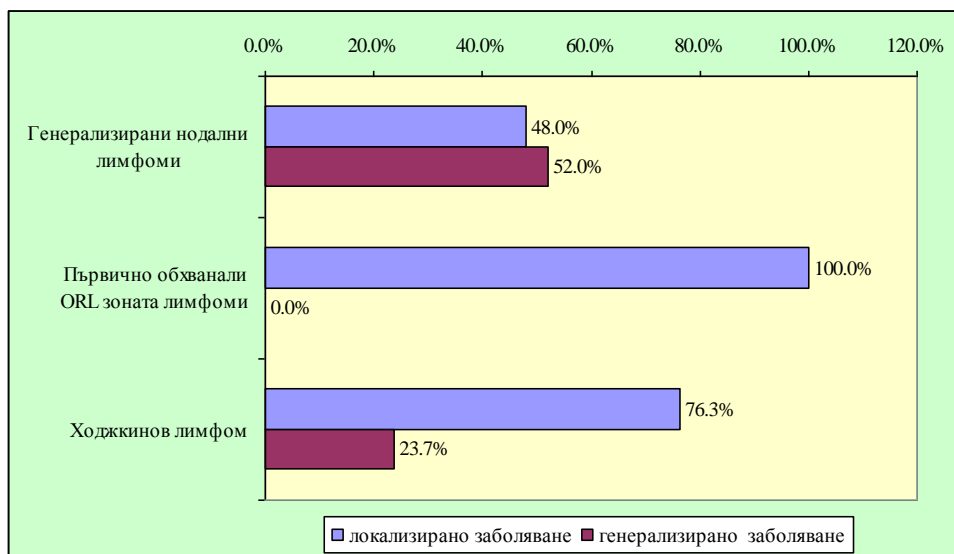
a. 0 клетки (.0%) имат очакван размер по-малък от 5. Минималният очакван размер е 14.66.

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 <  $\alpha$  = 0.05.

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

Табл.88 Симетрични мерки

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



Фиг. 83.

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

|        |                          | групи лимфоми                  |                                       |                  | Всички |
|--------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|------------------|--------|
|        |                          | генерализирани нодални лимфоми | Първично обхванали ORL зоната лимфоми | Ходжкинов лимфом |        |
| I-ви   | Брой                     | 28                             | 19                                    | 3                | 50     |
|        | % в този клиничен стадий | 56,0%                          | 38,0%                                 | 6,0%             | 100,0% |
|        | % по групи лимфоми       | 14,0%                          | 34,5%                                 | 7,9%             | 17,1%  |
|        | % от всички              | 9,6%                           | 6,5%                                  | 1,0%             | 17,1%  |
| II-ри  | Брой                     | 119                            | 34                                    | 27               | 180    |
|        | % в този клиничен стадий | 66,1%                          | 18,9%                                 | 15,0%            | 100,0% |
|        | % по групи лимфоми       | 59,5%                          | 61,8%                                 | 71,1%            | 61,4%  |
|        | % от всички              | 40,6%                          | 11,6%                                 | 9,2%             | 61,4%  |
| III-ти | Брой                     | 51                             | 2                                     | 8                | 61     |
|        | % в този клиничен стадий | 83,6%                          | 3,3%                                  | 13,1%            | 100,0% |
|        | % по групи лимфоми       | 25,5%                          | 3,6%                                  | 21,1%            | 20,8%  |
|        | % от всички              | 17,4%                          | ,7%                                   | 2,7%             | 20,8%  |
| IV-ти  | Брой                     | 2                              | 0                                     | 0                | 2      |
|        | % в този клиничен стадий | 100,0%                         | ,0%                                   | ,0%              | 100,0% |
|        | % по групи лимфоми       | 1,0%                           | ,0%                                   | ,0%              | ,7%    |
|        | % от всички              | ,7%                            | ,0%                                   | ,0%              | ,7%    |
| Total  | Брой                     | 200                            | 55                                    | 38               | 293    |
|        | % в този клиничен стадий | 68,3%                          | 18,8%                                 | 13,0%            | 100,0% |
|        | % по групи лимфоми       | 100,0%                         | 100,0%                                | 100,0%           | 100,0% |
|        | % от всички              | 68,3%                          | 18,8%                                 | 13,0%            | 100,0% |

табл.89

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.

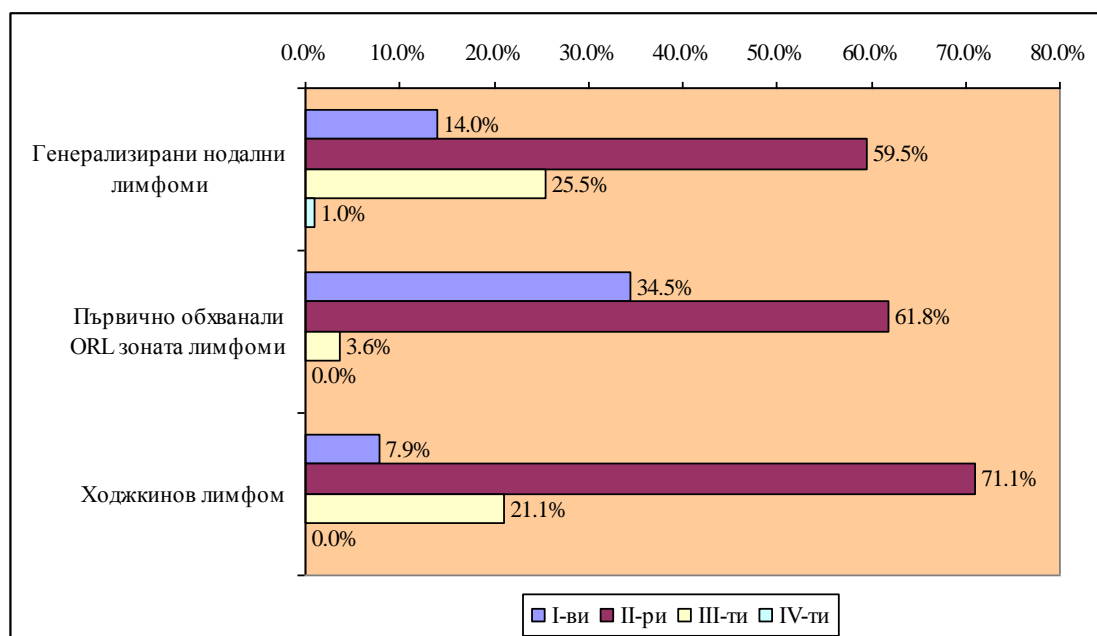
Табл.90 Хи квадрат тестове

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

a. 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 <  $\alpha$  = 0.05. В този случай обаче е нарушено едно от необходимите условия за прилагане на метода  $\chi^2$ , а именно: в 3 от полетата на кръсттаблицата (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.84.

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

|                |                           | групи лимфоми                  |                                       |                  | Всички |
|----------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|------------------|--------|
|                |                           | генерализирани нодални лимфоми | Първично обхванали ORL зоната лимфоми | Ходжкинов лимфом |        |
| без В-симптоми | Брой                      | 157                            | 55                                    | 18               | 230    |
|                | % с наличие на В-симптоми | 68,3%                          | 23,9%                                 | 7,8%             | 100,0% |
|                | % по групи лимфоми        | 78,5%                          | 100,0%                                | 47,4%            | 78,5%  |
|                | % от всички               | 53,6%                          | 18,8%                                 | 6,1%             | 78,5%  |
| с В-симптоми   | Брой                      | 43                             | 0                                     | 20               | 63     |
|                | % с наличие на В-симптоми | 68,3%                          | ,0%                                   | 31,7%            | 100,0% |
|                | % по групи лимфоми        | 21,5%                          | ,0%                                   | 52,6%            | 21,5%  |
|                | % от всички               | 14,7%                          | ,0%                                   | 6,8%             | 21,5%  |
| Всички         | Брой                      | 200                            | 55                                    | 38               | 293    |
|                | % с наличие на В-симптоми | 68,3%                          | 18,8%                                 | 13,0%            | 100,0% |
|                | % по групи лимфоми        | 100,0%                         | 100,0%                                | 100,0%           | 100,0% |
|                | % от всички               | 68,3%                          | 18,8%                                 | 13,0%            | 100,0% |

табл.91

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. 92 Хи квадрат тестове

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

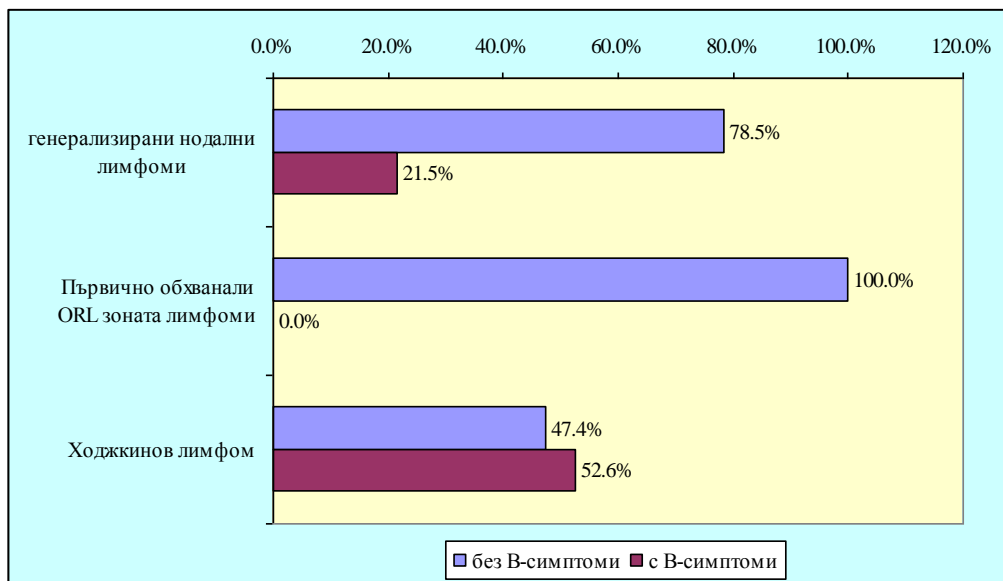
а. 0 клетки (.0%) имат очакван размер по-малък от 5. Минималният очакван размер е 8.17.

Коефициентът *Pearson Chi-Square* = 36.883. Този коефициент е статистически значим, тъй като за него *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.000 <  $\alpha$  = 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 <  $\alpha$  = 0.05. Следователно между групите и параметъра за наличието или отсъствието на В-симптоми съществува средна по сила връзка.

Табл. 93 Симетрични мерки

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

Следващата фигура илюстрира тази зависимост.



Фиг. 85.

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

|        |                            | групи лимфоми                  |                                       |                  | Всички |
|--------|----------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|------------------|--------|
|        |                            | генерализирани нодални лимфоми | Първично обхванали ORL зоната лимфоми | Ходжкинов лимфом |        |
| не     | Брой                       | 108                            | 35                                    | 8                | 151    |
|        | % с биохимични констелации | 71,5%                          | 23,2%                                 | 5,3%             | 100,0% |
|        | % по групи лимфоми         | 54,5%                          | 63,6%                                 | 21,1%            | 51,9%  |
|        | % от всички                | 37,1%                          | 12,0%                                 | 2,7%             | 51,9%  |
| да     | Брой                       | 90                             | 20                                    | 30               | 140    |
|        | % с биохимични констелации | 64,3%                          | 14,3%                                 | 21,4%            | 100,0% |
|        | % по групи лимфоми         | 45,5%                          | 36,4%                                 | 78,9%            | 48,1%  |
|        | % от всички                | 30,9%                          | 6,9%                                  | 10,3%            | 48,1%  |
| Всички | Брой                       | 198                            | 55                                    | 38               | 291    |
|        | % с биохимични констелации | 68,0%                          | 18,9%                                 | 13,1%            | 100,0% |
|        | % по групи лимфоми         | 100,0%                         | 100,0%                                | 100,0%           | 100,0% |
|        | % от всички                | 68,0%                          | 18,9%                                 | 13,1%            | 100,0% |

табл. 94

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. 95 Хи квадрат тестове

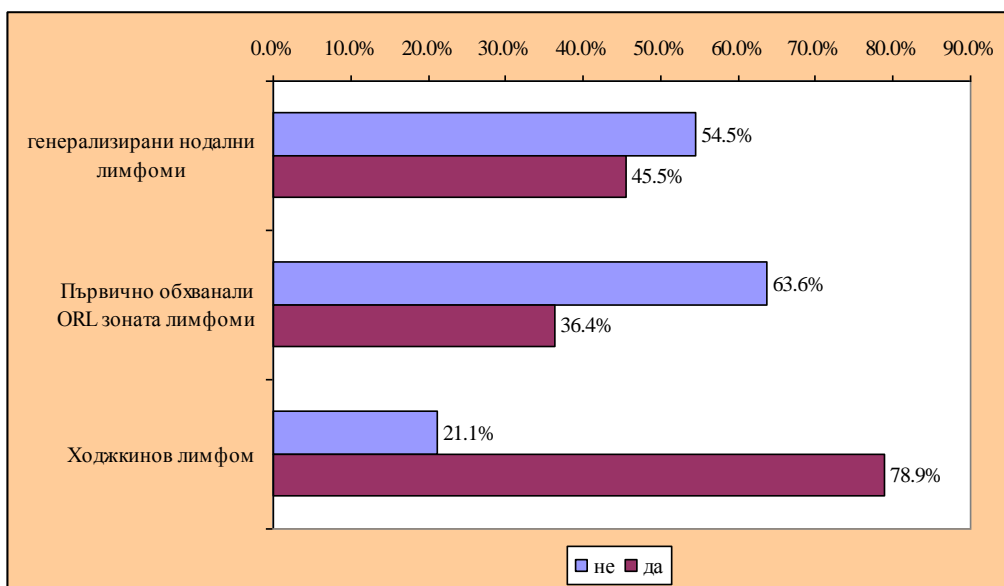
|                                | Стойност            | Степени на свобода | Асимптотична значимост (2-sided) |
|--------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------------------|
| Пиърсън Хи-квадрат             | 18,074 <sup>a</sup> | 2                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

а. 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 <  $\alpha$  = 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. 96 Симетрични мерки

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



Фиг. 86.

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

|                      |                          | групи лимфоми                  |                                       |                  | Всички |
|----------------------|--------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|------------------|--------|
|                      |                          | генерализирани нодални лимфоми | Първично обхванали ORL зоната лимфоми | Ходжкинов лимфом |        |
| еднаква с приемната  | Брой                     | 40                             | 3                                     | 22               | 65     |
|                      | % с окончателна диагноза | 61,5%                          | 4,6%                                  | 33,8%            | 100,0% |
|                      | % по групи лимфоми       | 20,0%                          | 5,5%                                  | 57,9%            | 22,2%  |
|                      | % от всички              | 13,7%                          | 1,0%                                  | 7,5%             | 22,2%  |
| различна с приемната | Брой                     | 160                            | 52                                    | 16               | 228    |
|                      | % с окончателна диагноза | 70,2%                          | 22,8%                                 | 7,0%             | 100,0% |
|                      | % по групи лимфоми       | 80,0%                          | 94,5%                                 | 42,1%            | 77,8%  |
|                      | % от всички              | 54,6%                          | 17,7%                                 | 5,5%             | 77,8%  |
| Всички               | Брой                     | 200                            | 55                                    | 38               | 293    |
|                      | % с окончателна диагноза | 68,3%                          | 18,8%                                 | 13,0%            | 100,0% |
|                      | % по групи лимфоми       | 100,0%                         | 100,0%                                | 100,0%           | 100,0% |
|                      | % от всички              | 68,3%                          | 18,8%                                 | 13,0%            | 100,0% |

табл. 97

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. 98 Хи квадрат тестове

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

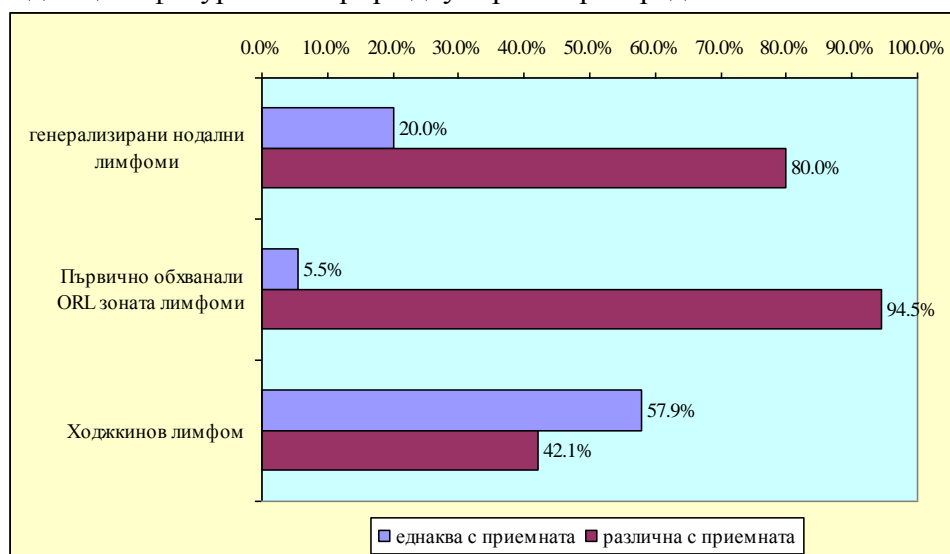
а. 0 клетки (.0%) имат очакван размер по-малък от 5. Минималният очакван размер е 8.43.

Коефициентът *Pearson Chi-Square* = 37.541. Този коефициент е статистически значим, тъй като за него *Asymp. Sig. (2-sided)* = 0.000 <  $\alpha$  = 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. 99 Симетрични мерки

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

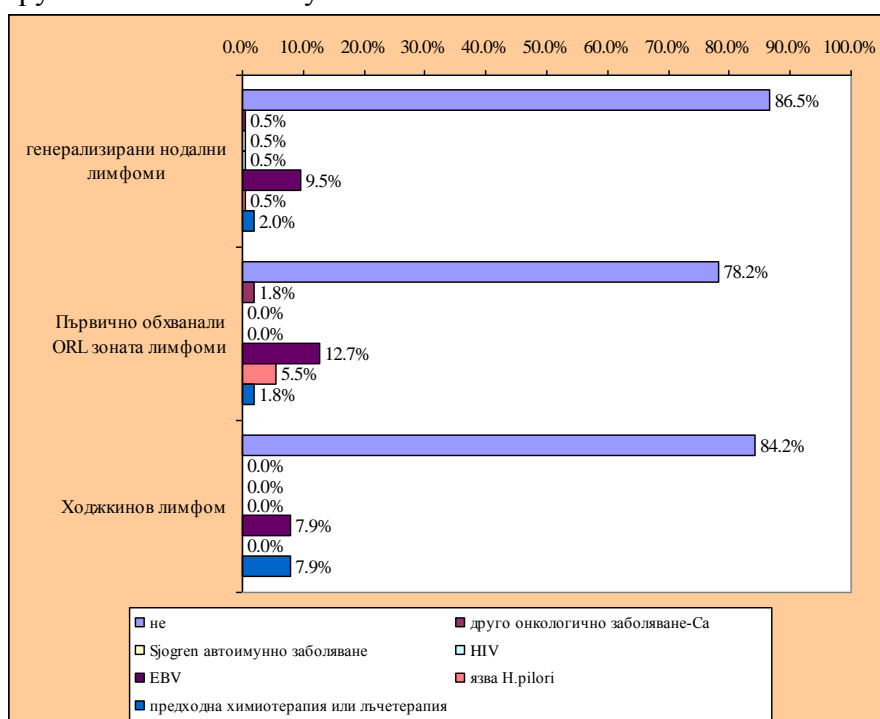
Следващата фигура илюстрира двумерното разпределение.



Фиг. 87.

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

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 дялът 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.88.

|  |  | групи лимфоми                        |   |                     | Всички |
|--|--|--------------------------------------|---|---------------------|--------|
|  |  | генерализирани<br>нодални<br>лимфоми | Първично<br>обхванали ORL<br>зоната лимфоми | Ходжкинов<br>лимфом |        |
| не   | Брой   | 172                                  | 43  | 32                  | 247    |
|  | % с наличие на болест,<br>съпровождаща лимфома | 69,6%                                | 17,4%                                       | 13,0%               | 100,0% |
|  | % по групи лимфоми                             | 86,4%                                | 78,2%                                       | 84,2%               | 84,6%  |
|  | % от всички                                    | 58,9%                                | 14,7%                                       | 11,0%               | 84,6%  |
| друго онкологично<br>заболяване-Са           | Брой   | 1                                    | 1   | 0                   | 2      |
|  | % с наличие на болест,<br>съпровождаща лимфома | 50,0%                                | 50,0%                                       | ,0%                 | 100,0% |
|  | % по групи лимфоми                             | ,5%                                  | 1,8%  | ,0%                 | ,7%    |
|  | % от всички                                    | ,3%                                  | ,3%   | ,0%                 | ,7%    |
| Sjogren<br>автоимунно<br>заболяване          | Брой   | 1                                    | 0   | 0                   | 1      |
|  | % с наличие на болест,<br>съпровождаща лимфома | 100,0%                               | ,0%   | ,0%                 | 100,0% |
|  | % по групи лимфоми                             | ,5%                                  | ,0%   | ,0%                 | ,3%    |
|  | % от всички                                    | ,3%                                  | ,0%   | ,0%                 | ,3%    |
| HIV  | Брой   | 1                                    | 0   | 0                   | 1      |
|  | % с наличие на болест,<br>съпровождаща лимфома | 100,0%                               | ,0%   | ,0%                 | 100,0% |
|  | % по групи лимфоми                             | ,5%                                  | ,0%   | ,0%                 | ,3%    |
|  | % от всички                                    | ,3%                                  | ,0%   | ,0%                 | ,3%    |
| EBV  | Брой   | 19                                   | 7   | 3                   | 29     |
|  | % с наличие на болест,<br>съпровождаща лимфома | 65,5%                                | 24,1%                                       | 10,3%               | 100,0% |
|  | % по групи лимфоми                             | 9,5%                                 | 12,7%                                       | 7,9%                | 9,9%   |
|  | % от всички                                    | 6,5%                                 | 2,4%  | 1,0%                | 9,9%   |
| язва-H.pilori                                | Брой   | 1                                    | 3   | 0                   | 4      |
|  | % с наличие на болест,<br>съпровождаща лимфома | 25,0%                                | 75,0%                                       | ,0%                 | 100,0% |
|  | % по групи лимфоми                             | ,5%                                  | 5,5%  | ,0%                 | 1,4%   |
|  | % от всички                                    | ,3%                                  | 1,0%  | ,0%                 | 1,4%   |
| предходна<br>химиотерапия или<br>лъчетерапия | Брой   | 4                                    | 1   | 3                   | 8      |
|  | % с наличие на болест,<br>съпровождаща лимфома | 50,0%                                | 12,5%                                       | 37,5%               | 100,0% |
|  | % по групи лимфоми                             | 2,0%                                 | 1,8%  | 7,9%                | 2,7%   |
|  | % от всички                                    | 1,4%                                 | ,3%   | 1,0%                | 2,7%   |
| Всички                                       | Брой   | 199                                  | 55  | 38                  | 292    |
|  | % с наличие на болест,<br>съпровождаща лимфома | 68,2%                                | 18,8%                                       | 13,0%               | 100,0% |
|  | % по групи лимфоми                             | 100,0%                               | 100,0%                                      | 100,0%              | 100,0% |
|  | % от всички                                    | 68,2%                                | 18,8%                                       | 13,0%               | 100,0% |

табл.100

Табл. 101 Хи квадрат тестове

|                                | Стойност            | Степени на свобода | Асимптотична значимост (2-sided) |
|--------------------------------|---------------------|--------------------|----------------------------------|
| Пиърсън Хи-квадрат             | 15,847 <sup>a</sup> | 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.

$\chi^2$ -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  | $\chi^2$ | 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.102

## 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 Ту 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 Ту на лимфоидната тъкан в областта на главата и шията.
4. Причината за късната диагноза на Ту 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 Ту 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 Ту 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.

## 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.



# ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение №1

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.

### Принцип

Най-същественят принцип, върху който са изградени всички имунохистохимични методи, е реакцията антиген-антитяло/Ag-Ab/. За демонстрирането на даден антиген в тъканта е необходимо специфично подготвения за целта клетъчен материал да се третира /накапе/ с маркирано специфично антитяло. В резултат на реакцията се получава видим /Ag-Ab/ комплекс.

Съществуват различни видове имунохистохимични методи в зависимост от критериите за тяхното систематизиране.

- Вид на микроскопското наблюдение-светлинномикроскопски и електронно микроскопски

- Принципен подход за визуализиране на антигена-директни, индиректни, смесени

- Вид на маркера, използван за визуализиране на комплекса антиген-антитяло: имунофлуоресцентен, феритинов, имуноколоиден, имуноензимни и др.

### *Светлинно микроскопски имунохистохимични методи*

I. Принцип за директно доказване на антигени /директни методи/. Срезите се третират с първо антитяло, което е белязано. Антигените, взаимодействали с тези антитела могат да се наблюдават под микроскоп веднага или след проявяване на ензимната активност /имуноензимни методи/.

II. Принцип за индиректно доказване на антигени /индиректни методи/  
Индиректните методи са две групи:

- индиректни обикновени методи с маркирани антитела
- индиректни мостови методи с немаркирани антитела

Към групата методи с немаркирани антитела се отнасят различни методични подходи.

**Последователност на етапите при обикновения („единичен“) трислоен ПАП (пероксидаза анти-пероксидаза) - метод:**

- първично антитяло /първичен антисерум/ срещу тъканния антиген, изработено в заек

- второ /свързващо/ антитяло - антизаешки Ig G, изработен в овца, коза, свиня

- ПАП-комплекс, изработен в заек (ПАП-комплексът е изграден от 2 молекули анти-пероксидаза и 3 молекули пероксидаза/)

- проявяване на пероксидазната активност

**Последователност на етапите при „двойния“ петслоен имуноензимен ПАП-метод:**

- първично антитяло /първичен антисерум /срещу тъканния антиген, изработено в заек

- второ /свързващо/ антитяло /антизаешки IgG, изработен в овца/

- ПАП-комплекс, изработен в заек

- второ /свързващо/ антитяло /

- ПАП-комплекс, изработен в заек
- визуализиране на комплекса и проявяване на пероксидазната активност

При някои имунохистохимични методи се използва авидин-биотин комплекс, като се прилага конюгирано с биотин антитяло /или антиген/ и конюгиран с ензим авидин. Реакцията включва взаимодействие на свързаното с биотин антитяло, промиване и инкубация с белязан с авидин ензим, отново промиване и проявяване на ензимната активност чрез хистохимична техника. Винаги се провеждат паралелно контролни реакции, положителни и отрицателни.

#### **Предимства на Имуноцитохимичните методи**

Високата чувствителност и специфичност на използваните реакции, както и високата разделителна способност на светлинно- и електронномикроскопското им отчитане правят Имуноцитохимичните методи едни от най-сигурните, точни и информативни методи за медико-биологични изследвания. При електронномикроскопските имунохистохимични методи е възможно точното локализиране на даден антиген в определен вид клетки и/или органелите, в които той е експресиран.

#### **Изисквания**

Необходимо е отлично съхранение на структурата на тъканта и максимално запазване на антигенната активност.

**Критерии за достоверност: на имуноцитохимичните реакции:** резултатност, точност, прецизност, чувствителност, специфичност

#### **Ограничения на метода**

- Изисква специално оборудвана лаборатория със скъпа апаратура и реактиви
- Съществува риск от получаване на неспецифично оцветяване, което може да се дължи на фактори свързани със специфичността на метода или със специфичността на антителата. Специфично е оцветяването, което остава постоянно при всички разреждания и най-вече при високите разреждания на първичния антисерум. Един от начините за отстраняване на неспецифичното оцветяване е претретиране на срезове и прибавянето към всички реактиви и промивни разтвори на инертни протеини.

#### **Приложение**

За точно локализиране, а при необходимост и за количествено анализиране на съдържащи се в клетките антигени.

**Протокол. Светлинно микроскопски имунохистохимичен метод с пероксидаза-анти-пероксидаза (ПАП-метод)-реакция върху парафинови и полутънки срези (принципен съкратен вариант)**

- промиване на срезите за 10 мин. във фосфатен буфер рН 7,2 (ФБ), съдържащ 1% нормален серум или 1% инертен протеин при стайна температура.
- инкубация с оптималното разреждане на първичния антисерум за 24-72ч. /напр. 20ч. при 4°C и 2ч. на стайна температура в концентрация от 1:10 до 1:50000, която се определя предварително експериментално/. Разреждането на всички антисеруми се прави чрез използване на ФБ с 1% нормален серум или инертен протеин със или без 0,3% тритон X-100/.
- промиване за 10 мин. във ФБ, съдържащ 1% нормален серум или 1% инертен протеин при стайна температура със или без 0,3% тритон X-100
- инкубация с второто /свързващо/ антитяло за 10-60 мин. при стайна температура /в концентрация от 1:10 до 1:200, която се определя предварително експериментално/. Второто антитяло трябва да се приложи в излишък.
- промиване /от 1 до 3 пъти по 10 мин./ в споменатия буфер

- на капване върху срезове на ПАП-комплекса при оптимално разреждане /1:50-1:80/ за 10-30 мин.
- изплакване на срезове 1-2 пъти в буфер
- проявяване на пероксидазната активност /напр. чрез диаминобензидиновия метод с 3,

## Приложение №2

### 1. Вариационен анализ на статистически редове

Вариационният анализ изследва изменението (вариането) на статистическите величини. Той дава тяхното едномерно разпределение (в брой и проценти), а така също служи за измерване на основните параметри на това разпределение. Към тях се отнасят:

**Средноаритметичната стойност  $\bar{X}$  (Mean), която се определя по формулата:**

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n} \quad (1)$$

**Минималната стойност (Min)** е най-малката стойност на статистическия ред.

**Максималната стойност (Max)** е най-голямата стойност на статистическия ред.

**Размахът  $R$**  се определя по формулата:

$$R = Max - Min \quad (2)$$

**Медианата (Median)** е вид позиционна средна, която се намира по средата, като подредим стойностите на две равни части. При четен брой елементи по средата има два елемента и медианата се изчислява като средна аритметична от техните стойности. Тя показва 50% от елементите на реда какви стойности приемат.

**Модата (Mode)** е най-често срещаната стойност в статистическия ред.

**Стандартното отклонение** е мярка за разсейването. То показва доколко близо или далече от средната стойност се намират отделните стойности. Бележи се със сигма ( $\sigma$ ).

За малки извадки при  $n \leq 30$  стандартното отклонение се изчислява по формулата:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}} \quad (3)$$

За големи извадки с обем  $n > 30$  се използва следната формула:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n}} \quad (4)$$

Стандартното отклонение е наименувана величина и не е подходяща за сравнения. Затова се изчислява т.нар. **коэффициент на вариация**  $V_{\sigma\%}$ , определен по следния начин:

$$V_{\sigma\%} = \frac{\sigma}{\bar{X}} \cdot 100 (\%). \quad (5)$$

Условно се приема, че когато този коэффициент е под 50%, разсейването е слабо (незначително) и над 50% - голямо (значително).

Друг важен статистически параметър е **стандартната грешка на средната аритметична** ( $\mu$ ), която представлява отношение на стандартното отклонение към корен квадратен от обема на извадката:

$$\mu = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \quad (6)$$

където  $\sigma$  е стандартното отклонение, а  $n$  – обемът на извадката.

Стандартната грешка служи за определяне на **максимално допустимата грешка** ( $\Delta$ ), представена със следната формула:

$$\Delta = t_{(\alpha, k=n-1)} \cdot \mu, \quad (7)$$

където  $t_{(\alpha, k=n-1)}$  е гаранционен множител, който се определя от таблицата за стойностите на *t-критерия* на *Student* и *Fisher* при риск за грешка  $\alpha$  и степени на свобода  $k = n - 1$ .

Максимално допустимата грешка  $\Delta$  и средноаритметичната стойност на извадковото множество  $\bar{X}$  служат за определяне на доверителния интервал на средноаритметичната стойност на популацията  $\bar{X}_0$ , представен с неравенствата:

$$\bar{X} - \Delta \leq \bar{X}_0 \leq \bar{X} + \Delta \quad (8)$$

**Асиметрията** (*Skewness*) измерва асиметричността на разпределението. Когато този коэффициент е положителен, е изтеглено дясното рамо на разпределението, а когато е отрицателен – лявото.

**Ексцесът** (*Kurtosis*) е марка за връхната източеност на разпределението. Когато стойността на ексцеса е отрицателна, връхът на изследваното разпределение се намира

под върха на нормалното (еталонното) разпределение и казваме, че има тъп ексцес. Когато стойността му е положителна, върхът на разпределението се намира над върха на еталонното (нормалното) разпределение и казваме, че има остър ексцес.

## 2. Двумерни статистически разпределения (крос таблици)

При двумерните разпределения се сравняват резултатите, получени по данни за две **качествени (категорийни) променливи**. При тях обектите се разпределят в качествени групи, които се задават описателно (словесно). Такива са признаците *пол, етиология, Statokinetic, Hearing, състояние на пациента* и др. Те се делят на три основни вида:

**Номинално скалирани** - променливи, при които обектите са разпределени в различни категории - групи. Ако признакът има само две възможни състояния (например пол), той се нарича алтернативен.

**Ординално скалирани** са променливите, при които значенията на признака са представени в качествени групи, но между тях съществува известно степенуване в свойството (качеството) на единиците. Ако се приеме, да се оцени състоянието на даден пациент като “лошо”, “задоволително”, “добро”, “отлично”, то тези категории показват различия в оценките, но тези различия не са измерени количествено.

**Рангово скалирани** са променливите, при които обектите са подредени, (ранжирани) на поредни места от 1 до  $n$  по интензитета на притежавания признак, без да има количествена информация за него. Ранжирането се прави по различен начин – въз основа на експертни оценки, приет регламент и др.

При въвеждане на качествени променливи съответните категории се записват с числа (кодове), които обаче не носят количествена информация за обектите, а само показват принадлежността им към дадена качествена група. При дефиниране на качествени променливи в пакета SPSS, се задава съответствие между кода и наименованието на съответната категория - т.е задава се етикет на значението на категорийния признак

**Кростаблиците** представляват мощен метод за анализ на таблични данни. При тях статистически се обработва информацията от едно или няколко полета по редове, стълбове или общо. Тези полета могат да съдържат суми за броя на случаите в отделните категории, както и относителните им дялове, представени в проценти.

## 3. $\chi^2$ -анализ за изследване на зависимости между качествени променливи

$\chi^2$  - **анализът** по същество е проверка на статистическа хипотеза.

*Първият етап* на проверката на хипотезите включва дефиниране на нулевата  $H_0$  и алтернативната хипотеза  $H_1$ .

Нулевата хипотеза  $H_0$  може да се формулира по следния начин: „*Няма връзка между двете променливи X и Y*”, т.е. тези променливи са независими.

Алтернативната хипотеза  $H_1$  е противоположна на нулевата. Тя може да се формулира така: „*Двете променливи X и Y са зависими*”, т.е. между тях съществува статистически значима връзка.

*Вторият етап* е определяне на риска за грешка  $\alpha$ . Често се работи с грешка  $\alpha = 0.05$  при гаранционна вероятност  $P = 95\%$ , но точността на пресмятанията може да бъде увеличена, като се приеме за грешка  $\alpha = 0.01$  при гаранционна вероятност  $P = 99\%$ , или  $\alpha = 0.001$  при гаранционна вероятност  $P = 99.9\%$ .

*Третият етап* включва избор на критерий за проверка на хипотезата и изчисляване на емпиричната характеристика. Емпиричната стойност на  $\chi^2$  се пресмята по формулата на Пирсън:

$$\chi_{\text{емп}}^2 = \sum_i \sum_j \frac{(f_{ij} - f'_{ij})^2}{f'_{ij}}, \quad (9)$$

където:

- $f_{ij}$  са фактическите честоти в клетките на кростаблицата между X и Y;
- $f'_{ij}$  са съответните теоретични честоти.

C  $i$  са означени индексите на редовете, а с  $j$  – индексите на колоните.

Теоретичната честота за всяка клетка се изчислява, като се умножи общата стойност за реда по общата стойност за колоната и полученото число се раздели на общия брой на всички наблюдения:

$$f'_{ij} = \frac{\text{Row Total}_i * \text{Column Total}_j}{\text{Total}} \quad (10)$$

На *четвъртия етап* се определя съответната теоретична характеристика  $\chi_{\text{табл}}^2$  по зададени стойности на параметрите:

- риск за грешка  $\alpha = 0.001$  и
- степени на свобода  $k = (p-1)(q-1)$ , където  $p$  е броят на редовете, а  $q$  – броят на колоните в кростаблицата.

*Петият етап* включва сравняване на емпиричната с теоретичната характеристики и вземане на решение.

Ако  $\chi_{\text{емп}}^2 < \chi_{\text{табл}}^2$ , се приема за вярна нулевата хипотеза  $H_0$ , а тя гласи, че двете променливи  $X$  и  $Y$  са независими помежду си.

Ако  $\chi_{\text{емп}}^2 > \chi_{\text{табл}}^2$ , се приема за вярна алтернативната хипотеза  $H_1$ , че съществува връзка между двете променливи  $X$  и  $Y$ .

При проверката на хипотези, освен чрез сравняване на емпиричната с теоретичната (табличната) характеристика крайният извод може да се направи и въз основа на равнището на значимост *Significance* (Sig.).

Ако  $\text{Sig.} > \alpha$ , то се приема за вярна нулевата хипотеза  $H_0$ .

Ако  $\text{Sig.} < \alpha$ , то се приема за вярна алтернативната хипотеза  $H_1$ .

За да бъдем сигурни в крайния извод, направен въз основа на  $\chi^2$ -анализа, трябва да проверим дали са изпълнени две важни изисквания за приложението на този метод:

*Първо*, теоретичните стойности за всяка клетка от кростаблицата  $f_{ij}'$  да не бъдат по-малки от 1.

*Второ*, ако има стойности на теоретичните честоти, по-малки от 5, то те да не са в повече от 20% от клетките.

За измерване силата на връзката между двете качествени променливи може да се приложи **коэффициентът на Крамер** (*Cramer's V*), който е нормиран в границите от 0 до 1. Условно се приема, че когато той е в границите от 0 до 0.3, връзката е слаба, от 0.3 до 0.7 – средна, и над 0.7 – силна. Освен това този коефициент трябва да бъде статистически значим, т.е. неговата степен на значимост  $\text{Sig. } Cramer's V < \alpha$ . Ако  $\text{Sig. } Cramer's V > \alpha$ , то този коефициент не е статистически значим.

#### 4. Проверка на статистически хипотези

Статистическата хипотеза е предположение, което се отнася до характеристиките (параметрите) на честотните разпределения. Най-често проверяваните хипотези са за средните аритметични и дисперсиите на честотни разпределения.

Нека с  $\bar{X}_1$  означим средноаритметичната стойност на първата извадка и с  $\bar{X}_2$  средноаритметичната стойност на втората извадка. Тогава се формулира нулевата

хипотеза по следния начин: „няма статистически значима разлика между двете средни  $\bar{X}_1$  и  $\bar{X}_2$  . Математически нулевата хипотеза се записва по следния начин:

$$H_0: \bar{X}_1 = \bar{X}_2 \quad (11)$$

Знакът „=” не означава аритметично равенство, а означава, че разликата между двете средни е несъществена (не е статистически значима).

Алтернативната хипотеза гласи противно на нулевата хипотеза, т.е. разликата между двете средни е съществена и не е случайна. Математически тази хипотеза се записва по следния начин:

$$H_1: \bar{X}_1 \neq \bar{X}_2 \quad (12)$$

На **втория етап** се определя риска за грешка  $\alpha$  . Тя се нарича грешка от I-ви род. Получава се, когато е вярна нулевата хипотеза, а ние вземем решение за нейното отхвърляне. Грешката може да бъде  $\alpha = 0.05$  , но в много случаи последствията от грешката са много фатални и затова се работи с по-малък размер на грешката –  $\alpha = 0.01$  или  $\alpha = 0.001$  и дори по-малки.

На **третия етап** се избира критерии за проверка на хипотезата и се изчислява негова емпирична характеристика.

За проверка на хипотеза за разлика на средните между две извадки се използва някаква математически критерий. Когато двете извадки са малки по обем, т.е.  $n_1 \leq 30$  ,  $n_2 \leq 30$  , то се използва  $t$ -критерият, а при по-големи стойности на обемите на извадките се прилага  $Z$ -критерият.

При извадки с различен брой елементи  $t$ -критерият има вида:

$$t_{em} = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2| \sqrt{n_1 + n_2 - 2}}{\sqrt{(\sigma_1^2 \cdot n_1 + \sigma_2^2 \cdot n_2) \left( \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}} \quad (13)$$

Ако се работи с големи извадки с различен брой елементи, то се прилага следният  $Z$ -критерий:

$$Z_{em} = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}}} \quad (14)$$



На **четвъртия етап** се определя табличното значение  $t_{табл}$ , като се зададат размерът на  $\alpha$  грешката и степените на свобода  $k = n - 1$ . При големи извадки се определя съответното таблично значение на  $Z_{табл}$ .

На **петия етап** се сравняват емпиричната с теоретичната стойности на  $t$  и се взема окончателно решение. Възможни са две ситуации:

Ако емпиричната характеристика по модул е по-малка от теоретичната,

$$|t_{емп}| < t_{табл}, \quad (15)$$

или

$$|Z_{емп}| < Z_{табл}, \quad (16)$$

то се приема за вярна нулевата хипотеза  $H_0$ , че между двете средни няма съществена, статистически значима разлика.

Ако емпиричната характеристика по модул е по-голяма от теоретичната,

$$|t_{емп}| > t_{табл}, \quad (17)$$

или

$$|Z_{емп}| > Z_{табл}, \quad (18)$$

то се приема за вярна алтернативната хипотеза  $H_1$ , че между двете средни има съществена разлика.

Освен чрез сравняване на емпиричната с теоретичната характеристика решението може да се вземе и като се използва равнището на значимост на  $t$  или  $Z$  критерия (*Sig. level*). Ако *Sig. level* е по-голямо от грешката  $\alpha$ , то се приеме за вярна нулевата хипотеза  $H_0$ . Ако равнището на значимост *Sig. level* е по-малко от грешката  $\alpha$ , то се приеме за вярна алтернативната хипотеза  $H_1$ .

## 5. Клъстърен анализ за генериране на йерархични и нейерархични класификации

При клъстърния анализ целта е  $n$  на брой обекта да се групират в  $k$  на брой групи, наречени **клъстър**, като се използват  $p$  на брой признаци (променливи).

Клъстърният анализ е събирателно понятие и включва много на брой различни много параметрични клъстърни процедури.

Едно важно деление на клъстърните процедури е в зависимост от това, дали се задава предварително броят на клъстърите (групите). При предварително зададен брой клъстър един много популярен метод е **клъстърният анализ на К-средните** (*K-Means Cluster*). Той е включен в пакета SPSS и по-нататък ще го използваме в рамките

на емпиричния анализ. Характерно за този метод е, че не се поставя изискването два обекта да останат свързани веднъж след като са обособени в клъстер.

При *K-Means Clusters* желаният брой на клъстерите се определя от изследователя предварително и тъй като обикновено клъстерите са по-малко на брой, анализът се реализира с по-ограничени компютърни ресурси. Това прави метода подходяща техника при обработката на големи извадки (над 200 обекта, дори стотици или хиляди обекти).

За представяне на разстоянията между обектите *K-Means Cluster* използва евклидово разстояние. В процедурата е заложено на първи етап да се определят по случаен начин клъстерните центрове, а на всеки следващ – групирането на обектите да се извършва на базата на минималното разстояние до клъстерния център. Клъстерните центрове се променят на всяка следваща стъпка (итерация). Процесът продължава, докато клъстерните центрове престанат да се променят или пък се достигне определен брой итерации.

Когато броят на клъстерите не е предварително определен, се използва т. нар. йерархични клъстерни процедури (*Hierarchical Clusters*). При тях разнообразието е много голямо. То се поражда от използваната метрика между различните обекти, например Евклидовото разстояние. Клъстерите се формират чрез групиране на обектите, в зависимост от разстоянията между тях.

Разнообразието на клъстерните методи се поражда и от използваните правила за създаване на клъстерите – за тяхното обединяване или разделяне. По-известни са методите „на най-близкия съсед“, „на най-отдалечения съсед“, „на центроидите“ и др.

## Литература

1. Аначков К., Михайлова Ж., Станчев Р., Николов И., Райнов Ю.; „Случай на индолентно протичащ мултиплен миелом с първична локализация в ларинкса”; VIII Конгрес по патология. Симпозиум по лимфопатология и хемопатология 2005; Сборник доклади; 48-49.
2. Апостолов П., „Вътрешни болести”, под редакцията на Чернев К.; 2002; 173-207.
3. Бенджамини Е., Лесковиц С.; Имунология; 1992;
4. Генова М.; „Съвременната концепция за конвенционалната и молекулярната патология на Болестта на Ходжкин”; VIII Конгрес по патология. Симпозиум по лимфопатология и хемопатология 2005; Сборник доклади; 23-24.
5. Генова М., Вълков Ив.,(Национален център по хематология и трансфузиология); Христова С.(Медицински Университет, Катедра по Обща и клинична патология, София); Димитров Й. Шиваров В. Николова В.,(Национален център по хематология и трансфузиология); „Методични насоки за диагностика на тумори на лимфоидната тъкан” 2005
6. Генова М.; „Съвременна диагностика на лимфопролиферативните заболявания”; Доклад; Хисар, 2009.
7. Дамгалиев, Д., Телланиян, Ж., Бизнесстатистика, София, НБУ, 2009 г.
8. Даниъл П. Стайс, Ейба И. Тер, Тристрам Дж. Парслоу; „Обща и клинична имунология”-VIII-мо издание,1997; 597-632.
9. Димитрова Д., Младенов Ив., Стаменова М., Трифонова Н., Минчева П., Регина Комса Пенкова, Калайджиев С., Маринова Ц., Трифонова Н., Стаменова М., Буланов, Ив., Ватев И.; Ръководство за имунохистохимични методи; Медицински факултет-София, Катедра по Биология; 2006; 27-34;
10. Иванова Р., Начев Р., Маркова Е., Веселинава Т., Цветков Н.; Случай на спорадичен Бъркитов Лимфом-8 годишно проследяване; VIII Конгрес по патология. Симпозиум по лимфопатология и хемопатология 2005; Сборник доклади; 40-50.
11. Кунев, К.; „Диагностични и прогностични проблеми при туморите на фаринкса и парафарингеалното пространство”; 1995; 6-108.
12. Любомирова Д., М. Караиванов, Ив. Маринова, д.м., „МАЛТ лимфоми”, Мединфо, бр.11, 2009.
13. Маламов М., Георгиев Г.; Лечение на туморите на ушите, носа и гърлото; 1983;
14. Манов, А., Многомерни статистически методи със SPSS, София, Унив. издателство „Старанство”, 2002 г.
15. Манов, А., Статистика със SPSS, София, изд. „Тракия-М”, 2001 г.
16. Мандель, И. Д., Кластерный анализ, Москва, „Финансы и статистика”, 1988 г.
17. Мешков Т., Аврамова Д., Георгиев Г., „Практически подходи в диагностиката и лечението на левкемии и лимфоми” 1995;
18. Петров, В., Тодоров, Т., Основи на статистиката, В. Търново, изд. „Абагар”, 2000 г.
19. Пешев Ж.; „Патология на лимфната тъкан” Доклад , 2009; <http://meduniversity-plovdiv.bg/files/patoanatomy/klinlabor/limfnatakan.doc>
20. Райнов Ю.; Малигнени лимфоми; Доклад, Млад онколог, Шумен-2008.
21. Сарачев, Е., Заболявания на лимфната система в лицево-челюстната област и шията”. 1993; 5-16.
22. Терзиев Ив., Филипков Ст., Попов, Д., Кьосева Д., „Екстранодални Неходжкинови лимфоми: Синоназален ангиоцентричен T/NK клетъчен лимфом

- в детската възраст”; VIII Конгрес по патология. Симпозиум по лимфопатология и хемопатология 2005; Сборник доклади; 40-41.
23. Христова Св., Хаджиев Е., Попова Д., Йонков А.; „Първични тумори на лимфната тъкан. Класификационни форми по СЗО-МКБ-0, 2001”; VIII Конгрес по патология. Симпозиум по лимфопатология и хемопатология 2005; Сборник доклади; 22-23.
  24. Ценев Ив., „Клинико-морфологична риноларингология”, 2003; 261-264; 889-895.
  25. Ценев Ив., Ценев Е.; „Практически наръчник по оториноларингология”, 2010; 526-529;
  26. Цьолер Н., В. Хадорн, „От Симптома към диагнозата”; 1995; 378-394;
  27. Черноземски, И., Каранов С., Валерианова З.; „Диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания”, 2009; 333-359.
  28. Черноземски Ив., Шипков Т., колектив; Онкология 2001; 561-571.
  29. Шиваров В., Димитров Й., Генова М., Вълков Ив.; „Разпределение на неоплазмите на лимфоидната тъкан съгласно СЗО Класификацията в Националния център по Хематология и Трансфузиология”; VIII Конгрес по патология. Симпозиум по лимфопатология и хемопатология 2005; Сборник доклади; 27-32.
  30. Addams-Williams J. H. , H. S. Khalil, S. Berry, K. Denton & D. Baldwin : Recurrent Extramedullary Plasmacytoma of the Nasopharynx: A Case Report and Review of the Literature . The Internet Journal of Otorhinolaryngology.2004 Volume 3 Number 1 laryngology™
  31. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. J Clin Oncol. Apr 15 2004;22(8):1454-9.
  32. Ahn YC, Lee KC, Kim DY, Huh SJ, Yeo IH, Lim DH. Fractionated stereotactic radiation therapy for extracranial head and neck tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Sep 1 2000;48(2):501-5.
  33. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature. Feb 3 2000;403(6769):503-11.
  34. André M, Henry-Amar M, Blaise D, Colombat P, Fleury J, Milpied N. Treatment-related deaths and second cancer risk after autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease. Blood. Sep 15 1998;92(6):1933-40.
  35. Aparicio J, Segura A, Garceró S, Oltra A, Santaballa A, Yuste A. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. Ann Oncol. May 1999;10(5):593-5.
  36. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P. Treatment of primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96-07. J Clin Oncol. Mar 15 2003;21(6):1044-9. .
  37. Bea S, Zettl A, Wright G, Salaverria I, Jehn P, Moreno V. Diffuse large B-cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene-expression-based survival prediction. Blood. Nov 1 2005;106(9):3183-90.
  38. Beaty MM, Funk GF, Karnell LH, Graham SM, McCulloch TM, Hoffman HT. Risk factors for malignancy in adult tonsils. Head Neck. Aug 1998;20(5):399-403.
  39. Bessell EM, MacLennan KA, Toghil PJ, Ellis IO, Fletcher J, Dowling FD. Suprahyoid Hodgkin's disease stage IA. Radiother Oncol. Nov 1991;22(3):190-4.
  40. Bishop PC, Rao VK, Wilson WH. Burkitt's lymphoma: molecular pathogenesis and treatment. Cancer Invest. 2000;18(6):574-83.

41. Boivin JF, Hutchison GB, Zauber AG, Bernstein L, Davis FG, Michel RP. Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst.* May 17 1995;87(10):732-41.
42. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol.* Jul 15 2004;22(14):2835-41.
43. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* Nov 19 1992;327(21):1478-84.
44. Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol.* Nov 1993;11(11):2258-72.
45. Cerroni L, Zochling N, Putz B, Kerl H. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol.* Sep 1997;24(8):457-61.
46. Chanan-Khan A, Czuczman MS. Bcl-2 antisense therapy in B-cell malignant proliferative disorders. *Curr Treat Options Oncol.* Aug 2004;5(4):261-7.
47. Cheung MM, Chan JK, Lau WH, Foo W, Chan PT, Ng CS. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol.* Jan 1998;16(1):70-7.
48. Cleary KR, Osborne BM, Butler JJ. Lymph node infarction foreshadowing malignant lymphoma. *Am J Surg Pathol.* Jul 1982;6(5):435-42.
49. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* Jan 24 2002;346(4):235-42.
50. Coiffier B.; Non Hodgkin's lymphoma; Monograph; 2002;1-46.
51. Colombat P, Salles G, Brousse N, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood.* Jan 1 2001;97(1):101-6.
52. Coltrera MD. Primary T-cell lymphoma of the thyroid. *Head Neck.* Mar 1999;21(2):160-3.
53. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, Carde P, Noordijk EM, Thomas J. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. *Eur J Cancer.* 1992;28A(11):1847-50.
54. Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, Bierman PJ, Bishop MR, Chan WC. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol.* Dec 1994;12(12):2527-34.
55. Davis TA, White CA, Grillo-Lopez AJ, Velósquez WS, Link B, Maloney DG. Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase II trial of rituximab. *J Clin Oncol.* Jun 1999;17(6):1851-7.
56. Danon Sh., Valerianova Zdr., Ivanova Tzv.; Cancer incidence in Bulgaria 2000; National Oncological Centre; Bulgarian National Cancer Registry; Volume XI; 2003.
57. Danon Sh., Valerianova Zdr., Ivanova Tzv.; Cancer incidence in Bulgaria 2004; National Oncological Centre; Bulgarian National Cancer Registry; Volume XV; 2007.
58. Dean RM, Bishop MR. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Clin Lymphoma.* Mar 2004;4(4):238-49.

59. Decherd, Michael E.; Lymphomas for the Otolaryngologist ; Article; 2002
60. De Kerviler E., P. Attal, A. Guermazi, C. de Bazelaire, J. Frija; MALT Lymphomas: Radiological spectrum of Disease; Journal of Radoiology-2001.
61. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* Jun 12 2003;348(24):2386-95.
62. Diehl V, Stein H, Hummel M, Zollinger R, Connors JM. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003;225-47.
63. Diehl V, Thomas RK, Re D. Part II: Hodgkin's lymphoma--diagnosis and treatment. *Lancet Oncol.* Jan 2004;5(1):19-26.
64. DiGiuseppe JA, Corio RL, Westra WH. Lymphoid infiltrates of the salivary glands: pathology, biology and clinical significance. *Curr Opin Oncol.* May 1996;8(3):232-7.
65. Dunleavy K, Butrynski J, Steinberg S, et al. Phase II study of EPOCH infusional chemotherapy in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (HL): a report on toxicity, efficacy and prognostic indicators of outcome. *J Clin Oncol.* 22:6598.
66. Dunleavy K, Little R, Gea-Banacloche J. Abbreviated Treatment with Short-Course Dose-Adjusted EPOCH and Rituximab (DA-EPOCH-R) Is Highly Effective in AIDS-Related Lymphoma (ARL). *Blood.* 2004;104:3111.
67. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood.* Jun 1 2003;101(11):4285-9.
68. Ellison E, LaPuerta P, Martin SE. Supraclavicular masses: results of a series of 309 cases biopsied by fine needle aspiration. *Head Neck.* May 1999;21(3):239-46.
69. Engels EA, Chatterjee N, Cerhan JR, Davis S, Cozen W, Severson RK. Hepatitis C virus infection and non-Hodgkin lymphoma: results of the NCI-SEER multi-center case-control study. *Int J Cancer.* Aug 10 2004;111(1):76-80.
70. Eyre HJ, Farver ML.; Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. In: Holleb AI, Fink DJ, and Murphy GP, eds. *American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology.* Atlanta, GA: The American Cancer Society, Inc., 1991.
71. Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, De Conciliis C, Dell'Oro S, Fleischhauer K. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst.* Apr 21 2004;96(8):586-94.
72. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* Jun 20 2005;23(18):4117-26.
73. Freedman AS, Nadler LM. Malignancies of lymphoid cells (Chapter 113). *Harrison's Online.* 1999;Part 6, Section 2.
74. Friedberg JW, Freedman AS. High-dose therapy and stem cell transplantation in follicular lymphoma. *Ann Hematol.* May 1999;78(5):203-11.
75. Canellos G. P., Lister T. A., and Sklar J. L.: *The Lymphomas.* Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1998; <http://www.oncologychannel.com/nonhodgkins/facts.shtml>
76. Gilliam AC, Wood GS. Cutaneous lymphoid hyperplasias. *Semin Cutan Med Surg.* Jun 2000;19(2):133-41.
77. Giorno R. A comparison of two immunoperoxidase staining methods based on the avidin-biotin interaction. *Diag Immunol* 1984; 2:161.
78. Gisselbrecht C. Autologous stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Cell Ther.* Aug 1996;38(4):297-304.

79. Grufferman S, Cole P, Smith PG, Lukes RJ. Hodgkin's disease in siblings. *N Engl J Med.* Feb 3 1977;296(5):248-50.
80. Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, Steinberg SM, Jaffe ES, Cheson BD. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol.* Nov 1 2000;18(21):3633-42.
81. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* Jul 1 2006;24(19):3121-7.
82. Hanna E., Wanamaker J., Adelstein D., et al.; Extranodal lymphomas of the head and neck: a 20-year experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*123:1318-23, 1997 Dec.
83. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol.* Dec 1999;17(12):3835-49.
84. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood.* Sep 1 1994;84(5):1361-92.
85. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* Nov 19 1998;339(21):1506-14.
86. Hegde U, Filie A, Little RF, Janik JE, Grant N, Steinberg SM. High incidence of occult leptomeningeal disease detected by flow cytometry in newly diagnosed aggressive B-cell lymphomas at risk for central nervous system involvement: the role of flow cytometry versus cytology. *Blood.* Jan 15 2005;105(2):496-502.
87. Hiddemann W, Forstpointner R, Kneba M, et al. The Addition of Rituximab to Combination Chemotherapy with CHOP Has a Long Lasting Impact on Subsequent Treatment in Remission in Follicular Lymphoma but Not in Mantle Cell Lymphoma: Results of Two Prospective Randomized Studies of the German Low Grade Ly. *Blood.* 2004;104:161.
88. Holman Peter R., Weisman Robert A.; *Lymphoma, Myeloproliferative Disorders, and Leukemia*; 2002; 251-271.
89. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, Bartlett NL, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol.* Feb 1 2002;20(3):630-7.
90. Horning SJ, Weller E, Kim K, Earle JD, O'Connell MJ, Habermann TM. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol.* Aug 1 2004;22(15):3032-8.
91. Horning SJ, Williams J, Bartlett NL, Bennett JM, Hoppe RT, Neuberg D. Assessment of the stanford V regimen and consolidative radiotherapy for bulky and advanced Hodgkin's disease: Eastern Cooperative Oncology Group pilot study E1492. *J Clin Oncol.* Mar 2000;18(5):972-80.
92. Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. A progress report. *Am J Clin Pathol.* Jan 1999;111(1 Suppl 1):S8-12.
93. Jacobs C. Lymphoma of the head and neck. In: Bailey BJ, ed. *Head and Neck Surgery, Otolaryngology.* Philadelphia:JB Lippincott, 1993; 1222.
94. Karmiris TD, Grigoriou E, Tsantekidou M, Spanou E, Mihalakeas H, Baltadakis J. Treatment of early clinically staged Hodgkin's disease with a combination of ABVD

- chemotherapy plus limited field radiotherapy. *Leuk Lymphoma*. Sep 2003;44(9):1523-8.
95. Kieserman SP, Finn DG. Non-Hodgkin's lymphoma of the external auditory canal in an HIV-positive patient. *J Laryngol Otol*. Aug 1995;109(8):751-4.
  96. Kieron M. Dunleavy, MD; National Cancer Institute; Lymphomas of the Head and Neck; Article; 2007.
  97. Kwak LW. Translational development of active immunotherapy for hematologic malignancies. *Semin Oncol*. Jun 2003;30(3 Suppl 8):17-22.
  98. Landgren O, Bjurkholm M, Konradsen HB, Söderqvist M, Nilsson B, Gustavsson A. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med*. Jun 2004;255(6):664-73.
  99. Lauer SA. Ocular adnexal lymphoid tumors. *Curr Opin Ophthalmol*. Oct 2000;11(5):361-6.
  100. Lecuit M, Abachin E, Martin A. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med*. Jan 15 2004;350(3):239-48.
  101. Lenz G, Dreyling M, Hiddemann W. Mantle cell lymphoma: established therapeutic options and future directions. *Ann Hematol*. Feb 2004;83(2):71-7.
  102. Lenz G, Hiddemann W, Dreyling M. The role of fludarabine in the treatment of follicular and mantle cell lymphoma. *Cancer*. Sep 1 2004; 101(5):883-93.
  103. Little R, Wittes RE, Longo DL, Wilson WH. Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant. *J Clin Oncol*. Feb 1998;16(2):584-8.
  104. Little RF, Pittaluga S, Grant N. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood*. Jun 15 2003;101(12):4653-9.
  105. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, Sextro M, Assouline D, Bartolucci AA. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J Clin Oncol*. Mar 1998;16(3):818-29.
  106. Lohri A, Barnett M, Fairey RN, O'Reilly SE, Phillips GL, Reece D. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience 1970 to 1988. *Blood*. May 15 1991;77(10):2292-8.
  107. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, Weiss LM, Nathwani BN, Hernandez AM. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *N Engl J Med*. Feb 16 1995;332(7):413-8.
  108. McCarthy H, Ottensmeier CH, Hamblin TJ, Stevenson FK. Anti-idiotypic vaccines. *Br J Haematol*. Dec 2003;123(5):770-81.
  109. Mendenhall NP. The role of radiation in the management of Hodgkin's disease: an update. *Cancer Invest*. 1999;17(1):47-55.
  110. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. Jul 2 1998;339(1):21-6.
  111. Nathu RM, Mendenhall NP, Almasri NM, Lynch JW. Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: a 30-year experience at the University of Florida. *Head Neck*. May 1999;21(3):247-54.



112. Ng AK, Li S, Neuberg D, Silver B, Stevenson MA, Fisher DC. Comparison of MOPP versus ABVD as salvage therapy in patients who relapse after radiation therapy alone for Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* Feb 2004;15(2):270-5.
113. Oghalai John S., Giannoni C., Donovan Donald T., Johnson Paul E., Green Linda K.; Aggressive cervical lymphoma presenting as airway obstruction; Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Houston, Texas; Article; April 1999.
114. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood.* Aug 1 2004;104(3):626-33.
115. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rudolph C. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood.* Aug 1 2004;104(3):626-33.
116. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* Aug 1 2004;104(3):634-41.
117. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller AC, Rube C. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood.* Aug 1 2004;104(3):634-41.
118. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol.* May 2006;7(5):379-91.
119. Poiesz BJ, Papsidero LD, Ehrlich G, Sherman M, Dube S, Poiesz M. Prevalence of HTLV-I-associated T-cell lymphoma. *Am J Hematol.* Jan 2001;66(1):32-8.
120. Pratt BL, Greene FL. Role of laparoscopy in the staging of malignant disease. *Surg Clin North Am.* Aug 2000;80(4):1111-26.
121. Prosnitz LR, Farber LR, Kapp DS, Scott J, Bertino JR, Fischer JJ. Combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease: 15-year follow-up data. *J Clin Oncol.* Apr 1988;6(4):603-12.
122. Reece DE. Evidence-based management of Hodgkin's disease: the role of autologous stem cell transplantation. *Cancer Control.* May-Jun 2000;7(3):266-75.
123. Rehm PK. Gallium-67 scintigraphy in the management: Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Biother Radiopharm.* Aug 1999;14(4):251-62.
124. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, et al, eds. SEER cancer statistics review 1973-1998. Available at: <http://seer.cancer.gov/>. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2001.
125. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemester FB, Pro B. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol.* Oct 1 2005;23(28):7013-23.
126. Santini G, Chisesi T, Nati S, Porcellini A, Zoli V, Rizzoli V. Fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone for untreated follicular lymphoma: a report from the non-Hodgkin's lymphoma co-operative study group. *Leuk Lymphoma.* Jun 2004;45(6):1141-7.
127. Schnell R, Borchmann P, Schulz H, Engert A. Current strategies of antibody-based treatment in Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002;13 Suppl 1:57-66.

128. Siegel RS, Pandolfino T, Guitart J, Rosen S, Kuzel TM. Primary cutaneous T-cell lymphoma: review and current concepts. *J Clin Oncol.* Aug 2000;18(15):2908-25.
129. Sohn SK, Baek JH, Kim DH, Jung JT, Kwak DS, Park SH. Successful allogeneic stem-cell transplantation with prophylactic stepwise G-CSF primed-DLIs for relapse after autologous transplantation in mantle cell lymphoma: a case report and literature review on the evidence of GVL effects in MCL. *Am J Hematol.* Sep 2000;65(1):75-80.
130. Spicer J, Smith P, Maclennan K, Hoskin P, Hancock B, Linch D, et al. Long-term follow-up of patients treated with radiotherapy alone for early-stage histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer.* Mar 22 2004;90(6):1151-5.
131. Staudt MR, Kanan Y, Jeong JH, Papin JF, Hines-Boykin R, Dittmer DP. The tumor microenvironment controls primary effusion lymphoma growth in vivo. *Cancer Res.* Jul 15 2004;64(14):4790-9.
132. Stewart FM. Indications and relative indications for stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia.* Jul 1993; 7(7): 1091-4.
133. Struhmann B, Haake K. [Nasal cavity and paranasal sinus malignancies in the ENT clinic of Charité since 1959]. *Laryngorhinootologie.* Mar 1991;70(3):138-41.
134. Tan L.H.C.; Lymphomas involving Waldeyer's ring; Placement, paradigms, peculiarities, pitfalls, patterns and postulates; Review Article; 2004.
135. Terry JH, Loree TR, Thomas MD, Marti JR. Major salivary gland lymphoepithelial lesions and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Surg.* Oct 1991;162(4):324-9.
136. Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, Kontopidou FN, Dimopoulou MN, Boutsis DE, et al. Hodgkin's lymphoma in first relapse following chemotherapy or combined modality therapy: analysis of outcome and prognostic factors after conventional salvage therapy. *Eur J Haematol.* May 2002;68(5):289-98.
137. Viviani S, Santoro A, Negretti E, Bonfante V, Valagussa P, Bonadonna G. Salvage chemotherapy in Hodgkin's disease. Results in patients relapsing more than twelve months after first complete remission. *Ann Oncol.* 1990;1(2):123-7.
138. Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. DA-EPOCH-R Is Highly Effective in Both BCL-6+ and BCL-6- Untreated De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Study Update and Analysis of Survival Outcomes for Multiple Biomarkers. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2006;206:108.
139. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood.* Apr 15 2002; 99(8):2685-93.
140. Winter JN, Weller EA, Horning SJ, Krajewska M, Variakojis D, Habermann TM. Prognostic significance of Bcl-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP: a prospective correlative study. *Blood.* Jun 1 2006;107(11):4207-13.
141. Wirth A, Wolf M, Prince HM. Current trends in the management of early stage Hodgkin's disease. *Aust N Z J Med.* Aug 1999;29(4):535-44.
142. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, Emmanouilides C, Czuczman MS, Saleh MN. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* Aug 1 2002;20(15):3262-9.
143. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, Czuczman MS, Emmanouilides C, Joyce R. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or

- refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. May 15 2002;20(10):2453-63.
144. Wotherspoon AC. Gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Med*. 1998;49:289-99.
  145. Yu KH, Yu SC, Teo PM, Chan AT, Yeo W, Chow J. Nasal lymphoma: results of local radiotherapy with or without chemotherapy. *Head Neck*. Jul 1997;19(4):251-9.
  146. Yuen AR, Rosenberg SA, Hoppe RT, Halpern JD, Horning SJ. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood*. Feb 1 1997;89(3):814-22.
  147. Kass AM. Thomas Hodgkin remembered. *Cancer Treat Rev*. 1999;25: 133-143.
  148. John Jacob Ballinger, James B. Snow, Jr.; *Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery*; 1996; 204.
  149. Ian T. Magrath; *The Non-Hodgkin's Lymphomas*; 1990
  150. Vicky S. M.Chen, Ali H. Qizilbash, J. Edward M.Young; *Guides to Clinical Aspiration Biopsy*; 1996; 186-222.
  151. Wiltshaw E.; *The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis*. *Medicine (Baltimore)*. May 1976; 55(3):217-38.
  152. [www.arsmedica.bg/хематология](http://www.arsmedica.bg/хематология)
  153. [www.whonamedit.com/doctor.cfm/1495.html](http://www.whonamedit.com/doctor.cfm/1495.html)
  154. [www.thiemeteachingassistant.com](http://www.thiemeteachingassistant.com)
  155. [www.instantanatomy.net/headneck/vessels/lwaldeyersring.html](http://www.instantanatomy.net/headneck/vessels/lwaldeyersring.html)