Лимфони в областта на главата и шията

Lymphomas of the Head and Neck

Ю. Рангачев

Катедра УНГ-болести, МУ-София

Rangachev J.

ENT Department, Medical University Sofia

Резюме

Проследени са диагностицираните малигнени лимфони в областта на главата и шията с ангажиране на УНГ-органите в Катедра УНГ-болести при МУ – София за периода 01.01.1996 – 31.12.2009 год. Те бяха категоризирани в три големи групи: I група – Генерализирани нодални лимфони, обхващали и УНГ-органите, в която бяха включени: Неходжкинови лимфони с висока степен на малигненост; Неходжкинови лимфони с ниска степен на малигненост; II група – Първично обхващали УНГ-органите Неходжкинови лимфони, в която бяха включени ангиоцентричните НХЛ, MALT-лимфомите и екстраосалните (солитарни) плазмцитомы; III група-Ходжкинови лимфони. Поради това, че НХЛ с ниска степен на малигненост и тези с благоприятна прогноза се трансформират хистоморфологично в лимфони с висока степен на малигненост в 28-44% от случаите, ранното им откриване с помощта на използваните в оториноларингологията диагностични средства (биопсия от епифаринкс, мезофаринкс, хипофаринкс, ларинкс, носни и околоносни кухини, слюнчени жлези и лимфни възли) позволява ранно започване и провеждане на лечение, с което вероятността за пълно излекуване или постигане на по-дълга ремисия е по-голяма.

Ключови думи: НХЛ, ХЛ, МАЛТ-лимфом, екстрamedуларен (солитарен) плазмцитом-ЕМП

Summary

A follow-up of all cases diagnosed as head and neck Lymphomas involving ENT organs admitted to the ENT Department at Medical University-Sofia for the period 01.01.1996-31.12.2009 was carried out. Cases are categorized in two major groups: Group I: Generalized Nodal Lymphomas engaging ORL-organs, including NHL with high and low-grade malignancy; Group II: NHL primarily affecting ORL-organs, including Angiocentric NHL, MALT-lymphomas and Extraossal (Solitary) Plasmocytomas; Group III: Hodgkin lymphoma. Since 28-44% of all low grade malignancy NHL and those with favorable prognosis transform histomorphologically into high grade malignancy lymphomas, the early diagnose of these tumors by means of ENT diagnostic methods (biopsy of the epipharynx, mesopharynx, larynx, nose and paranasal cavities, salivary glands and lymph nodes) allows an early start of treatment and therefore increases the chances of a full recovery or the achievement of a longer remission.

Key words: NHL, HL, MALT lymphomas, Extramedullary (Solitary) Plasmocytomas-EMP.

Въведение

Лимфомите са най-честите неепителни малигнени заболявания в областта на главата и шията. Те най-често се представят като увеличени шийни лимфни възли. 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), носни кухини, околоноските кухини, 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, влияят на избора на терапията, но така също предопределят и отговора към терапията. Лимфомите обикновено са разделени на две основни подгрупи, болест на Ходжкин (Ходжкинов лимфом) и Неходжкинови лимфони. Болестта на Ходжкин се смята, че произхожда от В-клетките, а Неходжкиновите лимфони произхождат от В-клетки и Т-клетки. (3)

По своята същност Неходжкиновите лимфони са група злокачествени тумори на лимфната система с напълно различна по степен злокачественост, но със сравнително обща клинична картина. Съществуват няколко класификации на Неходжкиновите лимфони (НХЛ). Промените, които се правят, са свързани с бързото развитие на познанията за нормалната лимфна тъкан, лимфоцитните популации и развитието на имунокомпетентните клетки до активни ефektorни клетки и молекули. (Онкология)

Повечето от Неходжкиновите лимфони 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 оториноларинголог. Преобладават шийните лимфни възли, следвани от медиастеналните, хилусните, ингвиналните и аксиларните. Лимфните възли могат да се увеличат повсеместно още от началото на заболяването, което означава, че процесът е първично генерализиран. Това показва по-агресивно начало на заболяването, но по-често е показател за късното му диагностициране. Неходжкиновите лимфоми се проявяват първично по-често извън лимфните възли, екстранодално, например ORL-органите (епифаринкс, мезофаринкс, хипофаринкс, език, ларинкс, нос и околоносни кухини, слюнчени жлези), орбити, стомах, щитовидна жлеза и др. Това развитие се отбелязва по-често в сравнение с Ходжкиновия лимфом. Неходжкиновите лимфоми при СПИН имат предпочитана първична локализация извън лимфните възли.

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 лимфомът е по-честата причина за цервикална лимфаденопатия, отколкото метастатично заболяване. Лимфомът е второто най-често първично онкологично заболяване, проявяващо се в областта на главата и шията, и най-важното е, че честотата на агресивния Неходжкинов лимфом се увеличава стабилно през последните десетилетия.

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

В сравнение със страните от Западна Европа у нас заболяемостта все още е сравнително ниска. Безспорен факт е обаче, че през последните десетилетия заболяемостта постоянно нараства. За последните 20 години броят на новозаболените от лимфом у нас е нараснал 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.

Лимфоидни неоплазии – класификация

- ◆ Неходжкинови лимфоми
- ◆ Ходжкинов лимфом
- ◆ Лимфоцитни неоплазии
- ◆ Плазматично-клетъчни дискразии
- ◆ Лимфопролиферативни заболявания, следствие на имунен дефицит

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 малигнени 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 – екстранодална лимфоидна тъкан (тонзили, гастро-интестинален тракт, слезка).

Цел на проучването

В областта на шията има голям брой лимфни възли, между 90-130 от всяка страна. Заедно с ORL-органите, като елемент от Валдайеровия лимфен пръстен, те са една от основните зони, ангажирани от голяма част от лимфопролиферативните заболявания.

Целта на нашето клинично проучване е да установим честотата и възрастовата характеристика на лимфопролиферативните заболявания в областта на главата и шията, както и

да покажем техните най-характерни клинични прояви.

Материали

Проследени са диагностицираните Ходжкинови лимфоми, Неходжкиновите лимфоми и екстремедуларни (солитарни) плазмоцитомы-ЕМР на главата и шията с ангажиране на ORL-органите и лимфните възли на шията в Катедра по УНГ-болести, при МУ – София за периода 01.01.1996 – 31.12.2009 г. 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 г., Working Formulation – 1982 г., REAL (Revised European American lymphoma Classification) класификация – 1997 г. и WHO Classification, публикувана през 2001 г., навлязла в България около 2005 г. и актуализирана през 2008 г., групирането на лимфомите беше направено на базата на междинна класификация, основаваща се на Working Formulation – Международна работна класификация – 1982 г. и REAL (Revised European American lymphoma Classification) класификация

– 1997 г., като в случая са добавени обособени форми на екстранодални НХЛ, каквито са ангиоцентричните-Т/НК НХЛ, MALT-лимфомите и екстремедуларните (солитарни) плазмоцитомы.

Неходжкиновите лимфоми бяха категоризирани в две големи групи: **I група – Генерализирани нодални лимфоми** с ангажиране и на ORL-органите, в която бяха включени: НХЛ с висока степен на малигненост и НХЛ с ниска степен на малигненост. **II група – Първично обхванали ORL-органите НХЛ**, в която бяха включени ангиоцентричните-Т/НК НХЛ, MALT-лимфомите и екстремедуларните (солитарни) плазмоцитомы.

Според стандартните диагностични програми за Неходжкиновите лимфоми (които включват хемограма, биохимични изследвания, миелограма, цитонамазка от лимфен възел, хистобиопсия, трепанобиопсия, имунохистохимия, фенотипизиране, цитогенетично изследване, патобиохимични данни, Рѝ-графия на сърце и бял дроб, КАТ на шия, медиастенум, парааортални лимфни възли, ехография на коремни органи) диагнозата може да бъде поставена в 95% от случаите с помощта на хистобиопсия на лимфен възел или на засегнат от лимфопролиферативното заболяване (лимфома) орган.

В докладвания материал за диагностицираните от нас лимфоми в областта на главата и шията диагнозата е поставена в 29% (85) от случаите при изследване на материал, взет от лимфен възел чрез лимфаденектомия, 51,55% (150) на базата на

щипкова биопсия, взет от ORL-зоната, в 8,59% (25) от случаите с помощта на екстирпация, в 10,65% (31) от случаите с помощта на резекция на засегнат от лимфома орган или ORL-зоната. Използвани са стандартни оцветявания с ХЕ и Gomori,

като при 49,5% (145) от биопсичните изследвания са потвърдени с имунохистохимия, като за имунохистоимичното изследване са използвани моноклоналните антители, панел-DaKo Cytomation LSAB2 System-HRP DAKO-CD45 (pan Ly-antigen), CD20 (B-cell), CD3 (pan T-cell), CD56 (NK-cell)/

Резултати

За този период в Катедрата по УНГ-болести при МУ – София бяха диагностицирани **293** пациенти

с лимфопрлиферативни заболявания. От тях **255** пациенти 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; НХЛ първично обхващали ORL органите (екстранодални) са **55**, от които **20** са ангиоцентрични T/NK-клетъчни НХЛ, **22** са MALT-лимфони и **13** са екстремедуларни (солитарни) плазмацитоми.

Съотношението между мъжете и жените в нашия материал е: 166 – мъже и 127 – жени. При НХЛ 144 мъже към 111 жени. Пациентите от I група НХЛ са 200, от които 119 – мъже и 81 – жени. Пациентите от II група НХЛ са 55, от които 25 – мъже и 30 – жени.

Възрастовата граница за целия клиничен материал се движи между **2 г. 2 м. – 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 **59,38** г. При първично обхвааналите ORL зоната НХЛ възрастовият диапазон е от **7** до **84** години, а средната възраст е **53,33** години. При пациентите с Ходжкинов лимфом възрастовият диапазон е от **6** до **77** години, като средната възраст е **37,13** години. Съотношението мъже: жени е 22 мъже и 16 жени.

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 екстремедуларни (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.

При пациентите с **Ходжкинов лимфом** диагнозата е била поставена при **33** пациенти 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 тях мъжете са **22**, а жените **16**. 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** (от които **22** са MALT лимфоми и **22** са Ходжкинови лимфоми), Т-клетъчните са **21**, Т/NK клетъчните са **20** и EMP-13. По-високият относителен дял на Т-клетъчните и Т/NK 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-клиниката е по-голяма.

Основните симптоми, които бяха установени при нашите пациенти при засягане на ORL-органи, бяха: дисфония, дисфагия, диспнея, затруднено

носно дишане, болка и дразнене в гърлото, кървене, проводно намаление на слуха, кожни прояви.

Тези оплаквания са свързани с основните локализации в областта на главата и шията, които ангажират лимфомите, а те са: фаринкс (мезофаринкс,

епифаринкс, хипофаринкс), ларинкс и трахея, нос и околоносни кухини, езична тонзила, шийни лимфни възли, слюнчени жлези, орбита.

При диагностициране на лимфомите в нашия клиничен материал се отчете и наличието на т. нар. В-симптоми, като към клиничния 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°C, 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.

По данни от годишния бюлетин на **Националния раков регистър** за 2000 година в Р България са регистрирани 245 случая на новозаболенели от НХЛ (123 мъже и 122 жени), които представляват 0,85% от заболяемостта от онкологични заболявания за 2000 година (през 2000 година са регистрирани 28692 онкологично новозаболенели в Р България). В катедрата по УНГ-болести към МУ – София през 2000 година са диагностицирани **19** пациенти с НХЛ, което представлява **7,76%** от новооткритите пациенти с НХЛ в България. От тях **14 (11,38%)** са мъже (**11,38%** от новооткритите през годината мъже с НХЛ) и **5 (4,09%)** са жени (**4,09%** от новооткритите през 2000 г. пациентки с НХЛ). По данни от редица проучвания процентът на ангажиране и обхващане на ORL-органа при НХЛ е между 9-10%.

Стадийната класификация на **Ann-Arbor**, възприета основно при болестта на Hodgkin, се прилага засега частично и при НХЛ, независимо че това решение не е оптимално, защото сравнени с лимфома на Hodgkin, НХЛ са много по-хетерогенна група. Въз основа на стадийното разпределение на НХЛ по принцип може да се определи доколко при даден болен са засегнати строго ограничени лимфни възли или засягането е екстранодално, т.е. дали то е в стадий I, поради което трябва да се проведе облъчване, или в стадий II, III или IV, което налага и/или химиотерапия. Неходжкино-

вите лимфоми, които се наблюдават при болни от СПИН и HCV, най-често спадат към групата с висока злокачественост и лоша прогноза.

В нашия 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 г. след това в Клиника по хематология), имунохистохимия на 149 от тях (49,49%), патобиохимично изследване, КАТ на засегнатия орган, шия, медиастенум, парааортални лимфни възли, ехография на коремни органи, Рѝ-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 – Ту на главата и шията“** при УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“, след което с **онкологично решение** са насочени за доуточняване и лечение към Лимфомен комитет. Някои от пациентите от групата на **първично обхванали ORL-органите НХЛ, особено MALT и екстрамедуларните (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 конференцията.

Литература

1. Черноземски, И., Шипков, Т., Мешков, Т., Аврамова, Д.; „Онкология 2001“, 2000; 561-570.
2. Генова, М., Вълков, И., Христова, С., Блаценко, Г., Шиваров, В.; „Методични насоки за диагностика на туморите на лимфоидната тъкан“, 2007; 1-13.
3. Даниъл П. Стайс, Ейба И. Тер, Тристрам Дж. Парслоу; „Обща и клинична имунология“ – VIII издание, 1997; 597-632.
4. Пешев, Ж.; „Патология на лимфната тъкан“
5. Черноземски, И., Каранов С., Валерианова З.; „Диагностика, лечение и проследяване на болните със злокачествени новообразувания“, 2009; 333-359.
6. Т., Мешков, Т., Аврамова, Д.; „Практически подходи в диагностиката и лечението на левкемии и лимфоми; 1995; 48-87.
7. Цанев Ив., „Клинико-морфологична риноларингология“, 2003; 261-264.
8. Сарачев, Е., Заболявания на лимфната система в лицево-челюстната област и шията“. 1993; 5-16.
9. Coiffier B, „Неходжкинови лимфоми. Клинична картина, лечение и еволюция“, 2001.
10. 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. .
11. Diehl V, Thomas RK, Re D. Part II: Hodgkin's lymphoma-diagnosis and treatment. Lancet Oncol. Jan 2004; 5(1): 19-26.