„АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК МБАЛ ТОКУДА“ ЕАД

Клиника по чернодробна, жлъчна, панкреатична и обща хирургия

Д-р Светослав Василев Славков

ДИАГНОСТИЧНИ, ЛЕЧЕБНИ И ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ ПРИ БОЛНИ С ТУМОРИ НА СЛЮНЧЕНИТЕ ЖЛЕЗИ – 10-ГОДИШЕН ОПИТ

АВТОРЕФЕРАТ

на
дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“

Научна специалност: „Обща хирургия“

Научен ръководител: проф. д-р Антон Джоров, д.м.н.

София, 2020 г.

„АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК МБАЛ ТОКУДА“ ЕАД

Клиника по чернодробна, жлъчна, панкреатична и обща хирургия

Д-р Светослав Василев Славков

ДИАГНОСТИЧНИ, ЛЕЧЕБНИ И ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ ПРИ БОЛНИ С ТУМОРИ НА СЛЮНЧЕНИТЕ ЖЛЕЗИ – 10-ГОДИШЕН ОПИТ

АВТОРЕФЕРАТ

на
дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“
Научна специалност: „Обща хирургия“

Научен ръководител: проф. д-р Антон Джоров, д.м.н.

София, 2020 г.

Дисертационният труд се състои от 111 страници, онагледен е с 27 таблици и 64 фигури.

Изследователският материал, използван в дисертационния труд, е събран в Специализирана болница за активно лечение по лицево-челюстна хирургия – София.

Библиографията включва 121 източника, 15 на кирилица и 106 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от разширен научен колегиум на Клиниката по чернодробна, жлъчна, панкреатична и обща хирургия на „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 16.10.2020 г. от 14:00 часа в аулата на „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ 7
ВЪВЕДЕНИЕ 8
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 10
1. Цел 10
2. Задачи 10
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ 11
1. Материал 11
2. Методи (собствени методи на проучването) 11
2.1. Методи за анализ на болните по пол, възраст, локализация на туморния процес, хистологична находка и давност на заболяването (1-ва задача) 11
2.2. Метод за извеждане на наблюдавани показатели и статистически модели на клинични алгоритми (2-ра задача) 12
2.3. Апробиране на методика за диагностика, лечение и проследяване на пациенти с тумори на слюнчените жлези върху пациенти и оценка на резултата от лечението (3-та задача) 12
2.4. Методи на статистически анализ: 19
РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОУЧВАНЕТО 21
1. Резултати от анализа на болните по пол, възраст, локализация на туморния процес, хистологична находка и давност на заболяването (1-ва задача) 21
2. Резултати от изведените наблюдавани показатели и статистически модели на клинични алгоритми (2-ра задача) 23
3. Резултати от апробиране на методика за диагностика, лечение и проследяване на пациентите с тумори на слюнчените жлези върху пациенти и оценка на резултата от лечението (3-та задача) 29
ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ 41
1. Обсъждане на резултатите от анализа на болните по пол, възраст, локализация на туморния процес, хистологична находка и давност на заболяването (1-ва задача) 41

2. Обсъждане на резултатите от извеждането на наблюдаваните показатели и статистически модели на клинични алгоритми (2-ра задача) 43
3. Обсъждане на резултатите от апробирането на методика за диагностика, лечение и проследяване на пациентите с тумори на слюнчените жлези върху пациенти и оценка на резултата от лечението (3-та задача) 46
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 48
ИЗВОДИ 50
ПРИНОСИ 51
СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 52

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ТуСЖ – Тумори на слюнчени жлези

ХИВ – Човешки имунодефицитен вирус

ЛЧХ – Лицево-челюстна хирургия

СБАЛ по ЛЧХ – Специализирана болница за активно лечение по лицево-челюстна хирургия

СБАЛО – Специализирана болница за активно лечение по онкология

СЗО – Световна здравна организация

ЛЧО – Лицево-челюстна област

КАТ – Компютърна аксиална томография

ЯМР – Ядрено-магнитен резонанс

PET-CT – Позитронно-емисионна томография

ПКК – Пълна кръвна картина

СУЕ – Скорост на утаяване на еритроцитите

CRP – Острофазов рективен белтък

TNM – Тумор, възел, метастаза

SMAZ – Повърхностна мускулно-апоневротична система

ТАБ – Тънкоиглена аспирационна биопсия

КОР биопсия – Широкоиглена биопсия

ВЪВЕДЕНИЕ

Лицево-челюстната област може да бъде засегната от възпалителни, травматични, онкологични и други заболявания, които създават диференциално-диагностични проблеми и затруднения в изграждането на лечебната стратегия. Значима част от патологията е представена от туморни заболявания – 20 – 30% от всички тумори на главата и шията, от които около 10% са злокачествени. Основният терапевтичен метод е хирургичното лечение, което в някои случаи предизвиква обширни мекотъканни и костни дефекти, чието реконструиране е свързано с извършването на допълнителни сложни оперативни интервенции.

Туморите на слюнчените жлези се характеризират с мултифокалност, което поставя дискусионни въпроси по отношение на обема на хирургичната интервенция. В зависимост от различните виждания за биологичното поведение на тумора съществуват разногласия по отношение на терапевтичното поведение. Те се свеждат до обема на хирургичната намеса, обема на лимфната дисекция и сроковете за реконструиране. Използването на дадена методика до голяма степен е въпрос на школа, традиция и личен опит, но за да бъде наложена или ограничена, е необходимо проследяване на късните постоперативни резултати, което отнема години.

През годините се въвеждат нови диагностични методи, за да бъдат изместени от още по-нови и по-ефективни, променят се разбиранията за туморите, навлизат нови, по-рационални методи и консумативи като резултат от научно-техническия прогрес. Всичко това поставя хирургичните техники в нови условия, които изискват като индикации за тяхното използване да бъдат прецизирани както късните следоперативни резултати, така и сроковете и методите за тяхното проследяване.

В България през последните 30 години не е правен епидемиологичен анализ на лечението на пациенти с тумори на слюнчените жлези. Липсата на общоприет протокол за диагностично и терапевтично поведение към такива лица, както и различните

виждания за биологичното поведение на туморите, определя необходимостта от създаване на систематизиран диагностичен и лечебен алгоритъм, както и на алгоритъм за диспансеризация.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. Цел

Целта на дисертационния труд е чрез провеждане на сравнителни изследвания и анализ на основните параметри и особености на туморите на слюнчените жлези да бъде предложена методика за създаване на алгоритми за диагностика, лечение и проследяване на болните, прилагането на които ще доведе до максимално намаляване на рецидивите и следоперативните усложнения и ще повиши качеството на живот и преживяемостта на болните.

2. Задачи

За постигането на тази цел е необходимо да бъдат изпълнени следните задачи:

1. Класифициране на пациентите чрез анализ на болничния архив по пол, възраст, локализация на туморния процес, хистологична находка и давност на заболяването.
2. Създаване на клиничен алгоритъм с интегрирана методика за диагностика, лечение и проследяване на пациенти с тумори на слюнчените жлези.
3. Апробиране на методика за диагностика, лечение и проследяване на пациентите с тумори на слюнчените жлези върху пациенти и оценка на резултата от приложения терапевтичен подход.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Материал

Проведено е проспективно проучване върху стационирани пациенти в СБАЛ по ЛЧХ за периода 2007 – 2017 г.

Включени са 185 пациенти с ТуСЖ на възраст между 12 и 84 години, 91 мъже и 94 жени, в това число 5 деца (3 момчета и 2 момичета). За целите на изследването е използвана историята на заболяването, съхранявана в болничния архив. От данните, получени след анализа на историята на заболяването, са изведени наблюдавани показатели и статистически модели на клинични алгоритми.

На случаен принцип са избрани 33-ма пациенти на възраст между 16 и 78 години, 15 мъже и 18 жени, в това число 2 деца, диагностицирани и лекувани по предложената методика и клиничен алгоритъм.

След оперативното лечение е използван алгоритъм за проследяване, обхващащ 5-годишен период. Всеки един от пациентите е помолен да попълни специално подготвена форма за оценка на качеството на живот и за наличие на усложнения.

2. Методи (собствени методи на проучването)

2.1. Методи за анализ на болните по пол, възраст, локализация на туморния процес, хистологична находка и давност на заболяването (1-ва задача)

Проучена е историята на заболяването на всяко изследвано лице. Документацията, която се съхранява в болничния архив, е обработена по следния начин:

- От началната страница на историята на заболяването са снети паспортните данни на пациентите, въз основа на които те са класифицирани по пол и средна възраст.
- От клиничната част са изведени поставените диагнози и болните са класифицирани по локализация и вид на туморния процес.

- От анамнестичната част на документацията са снети водещите оплаквания, тяхната давност, както и данните за първичност на процеса.
- Пациентите са класифицирани според вида и обема на оперативната интервенция.
- Болните са групирани и въз основа на хистологичния вид на тумора.

2.2. Метод за извеждане на наблюдавани показатели и статистически модели на клинични алгоритми (2-ра задача)

Комбинирането на установената клинична картина на пациентите и оплакванията, отразени в анамнезата, с обективните уредни изследвания са в основата на концепцията за създаване на методика за диагностика, лечение и проследяване на пациентите с тумори на слюнчените жлези.

За целите на алгоритъма се анализират определени клинични и параклинични показатели, които на базата на своите характеристики са представени в съответните подгрупи. Като значими са определени 8 показателя: водещо оплакване, давност, локализация, първичност, оперативна интервенция, пареза и парализа, ангажирани лимфни възли, видове образни изследвания.

На базата на получените данни за всеки от показателите са определени клинични алгоритми.

2.3. Апробиране на методика за диагностика, лечение и проследяване на пациенти с тумори на слюнчените жлези върху пациенти и оценка на резултата от лечението (3-та задача)

След получаване на информирано съгласие на всяко изследвано лице са приложени алгоритми за диагностика, лечение и проследяване.

Методът на тънкоиглената аспирационна биопсия със или без ултразвуково асистиране е използван за цитологична диагностика на туморите на големите слюнчени жлези и суспектни за метастази лимфни възли. При малки или дълбоко разположени образувания в

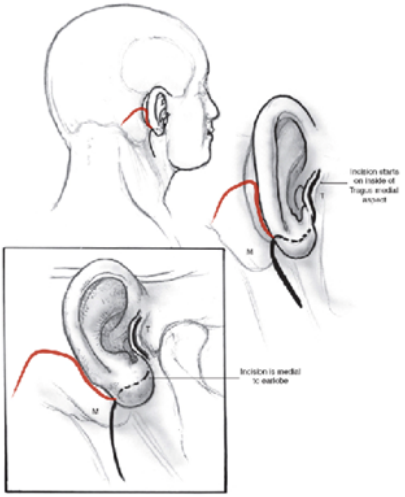
големите слюнчени жлези е ползвана ултразвуково асистирана тънкоиглена аспирационна биопсия.

Фигура 1. Тънкоиглена аспирационна биопсия при тумор на дясна паротидна жлеза без ултразвуково навигиране

При лечението на ТуСЖ, в зависимост от характера им (добро- или злокачествен), е използван хирургичен или комбиниран подход. Основна роля в лечението има радикалната хирургична ексцизия поради склонността за рецидивиране както при малигнените, така и при най-разпространения доброкачествен тумор – плеоморфния аденом. Обемът на хирургичната интервенция се определя в зависимост от патохистологичната находка и клиничния стадий в момента на диагностицирането.

За лечение на туморите на паротидната жлеза основно е използвана тотална консервативна паротидектомия. В началото, включително и при големи тумори на по-късен етап, тоталната консервативна пароридектомия е осъществена с класически достъпи.

От 2010 г. в хирургичното лечение на наблюдаваните пациенти основен е фейслифт достъпът.



Фигура 2. Кожна инцизия за фейслифт достъп

Фигура 3. Модифициран достъп за паротидектомия „Фейслифт инцизия“

Фигура 4. Модифициран достъп за паротидектомия „Фейслифт инцизия“

Радикална паротидектомия е извършвана в случаи на доказани злокачествени тумори на паротидната жлеза по данни от клиничните, образните и морфологичните методи.

Интраоперативно електрофизиологично невромониториране на лицев нерв – извършвано е при големи тумори на паротидните жлези, променящи анатомичните ориентири. Това е метод, при който посредством високочестотна монополярна анодна стимулация се верифицират функционално важни зони в мозъчния кортекс или се проследява интегритетът на определени гръбначномозъчни или черепномозъчни нерви. Целта е предотвратяване на неврологичен дефицит при оперативна интервенция по повод неопластични процеси, съдови и вродени малформации, операции на черепномозъчни и гръбначномозъчни нерви.

Фигура 5. Апарат за невромониториране NIM NERO 3.0

Сиалоаденектомия е направена при туморите на подчелюстните слюнчени жлези (фиг. 6, 7 и 8).

Фигура 6. Интраоперативен вид на тумор на подчелюстна жлеза

Фигура 7. Подчелюстната ложа след отстраняване на подчелюстна жлеза

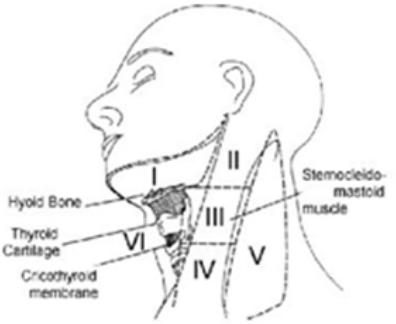
Електроексцизия или блок резекция е извършвана при тумори на подезичната слюнчена жлеза поради високия процент на малигненост. Електроексцизия с хирургичен борд от 5 мм е извършвана при доброкачествени тумори на малки слюнчени жлези заедно с подлежащия периост. При клинични, хистологични и образни данни за злокачественост е извършвана блокрезекция с борд от 10 мм със супраомохиоидна лимфна дисекция. В зависимост от степента на инфилтрация са направени субтотални или тотални резекции на подлежащата максила. Получените дефекти са възстановени едномоментно с автотрансплanти или отложено – с епитези (обтуратори).

Фигура 8. а) Състояние след премахване на злокачествен тумор на малка слюнчена жлеза; б) Дефинитивен обтуратор

Супрахиоидна дисекция (метод на Ванах, I ниво) е извършвана при злокачествени тумори на подчелюстната слюнчена жлеза. Супраомохиоидна дисекция е извършвана при злокачествени тумори на подезична и малки слюнчени жлези. Тя обхваща супрахиоидна дисекция и дисекция на горни и средни югуларни лимфни възли (I – III ниво).

Селективна шийна дисекция е извършвана при пациентите с единични подвижни метастатични лимфни възли или профилактично.

Радикална шийна дисекция (метод на Крайл, I – V ниво лимфни възли) е извършвана при наличие на данни за метастази в регионалните лимфни възли едномоментно с консервативната паротидектомия. Показана е и при единични, фиксирани към съседни анатомични структури, метастатични лимфни възли.



Фигура 9. Нива на лимфни възли на шията по Джордж Крайл

Медикаментозното лечение при оперираните пациенти включва: периоперативна антибиотична профилактика (3 – 5 дни) – най-често с пеницилинови препарати; противооточна – кортикостероидна, антихистаминова; витаминотерапия – витамин С, витамини от група В; флуидотерапия, сондово хранене.

При хистологично верифициран и стадиран злокачествен тумор на ТуСЖ предоперативно и следоперативно случаят се разглежда от онкологичен комитет с цел продължаване на лечението с лъче- и химиотерапия, както и проследяване.

В рамките на изследването е проведена анонимна анкета по телефона с 33 болни. Въпросникът е адаптиран на базата на POI-8 и съдържа допълнителни въпроси, насочени към качеството на живот, както и такива, свързани с други онкологични заболявания – фамилна анамнеза, минали и сегашни туморни заболявания. Резултатите от анкетата са обработени статистически.

2.4. Методи на статистически анализ:

- Дескриптивен – за описание на количествени показатели с нормално или близко до нормалното разпределение: средна аритметична (Mean), стандартно отклонение (SD), медиана

(Mediane), ранг (Range), най-често срещаната величина (Mode);

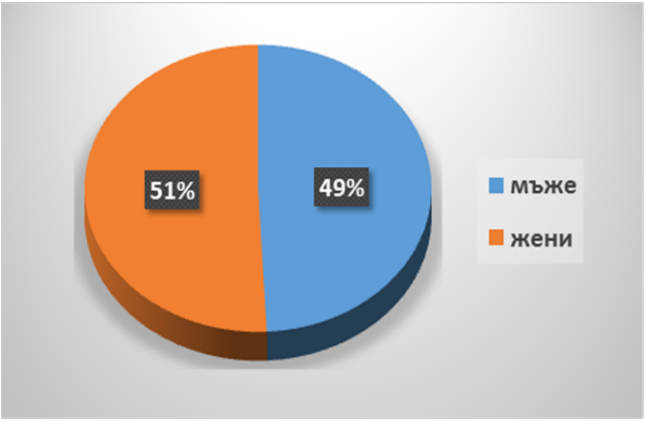
- Корелационен;
- Параметричен: коефициент на Пирсън (Pearson correlation);
- Непараметричен: коефициент на Спирман (Spearman's Rho);
- Графичен – графично изобразяване на статистическите данни за онагледяване и анализ.

Статистическата обработка на данните е извършена със статистическия пакет SPSS for Windows 15. За графичните изображения е използвана програмата Microsoft Excel.

РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОУЧВАНЕТО

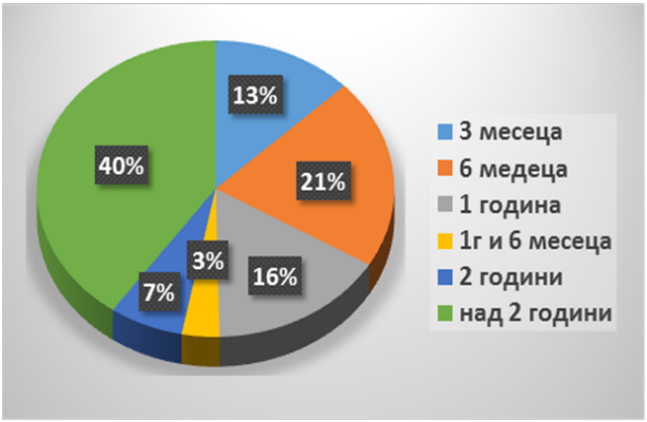
1. Резултати от анализа на болните по пол, възраст, локализация на туморния процес, хистологична находка и давност на заболяването (1-ва задача)

За десетгодишния период (2007 – 2017 г.) са лекувани 185 пациенти между 12 и 84 години (средна възраст: 54 години), от които 51% са жени и 49% – мъже (фиг. 10).



Фигура 10. Разпределение на пациентите с ТуСЖ по пол

Болните са потърсили лекарска помощ при различна давност на оплакванията: две години – 40%, 6 месеца – 21%, една година – 16%, 3 месеца – 13%, до две години – 7% (фиг. 11).



Фигура 11. Разпределение на пациентите с ТуСЖ според давността на оплакванията

За разглеждания период при 47% от болните е ангажирана лявата паротидна жлеза, при 45,7% – дясната. Туморната формация е локализирана в лявата подчелюстна слюнчена жлеза при 3% от болните, а при 1,3% – в дясната. Подезичната слюнчена жлеза е ангажирана в 1% от случаите, а малките слюнчени жлези на небцето – в 0,7%. Двустранна локализация в паротидните жлези се манифестира при 1,3% от всички изследвани пациенти (фиг. 12).

Фигура 12. Разпределение на болните според локализацията на ТуСЖ

При 33% от пациентите хистологичната находка е плеоморфен аденом, при 27% – цистаденолимфом на Вартин; 10% от болните имат мономорфен аденом. Разпределението на злокачествените туморни заболявания на ТуСЖ е както следва: мукоепидермоиден карцином – 3,5%, карцином в плеоморфен аденом – 3,5%. Метастатично ангажирани са 4,2% от пациентите; аденокарцином се среща при 2,8%, малигнизирал плеоморфен аденом – при 0,7% (фиг. 13).

Фигура 13. Разпределение на пациентите с ТуСЖ според патохистологичния резултат за периода 2007 – 2017 г.

2. Резултати от изведените наблюдавани показатели и статистически модели на клинични алгоритми (2-ра задача)

На базата на обработените данни са изградени математически модели, дефиниращи всеки от типовете.

Водещо оплакване при 91,35% от болните е подутината в съответната лицева област, 7,57% съобщават за дискомфорт при преглъщане (освен за подутина), усещане за чуждо тяло имат 1,08% (фиг. 14).

Фигура 14. Разпределение на пациентите с ТуСЖ според първичното оплакване

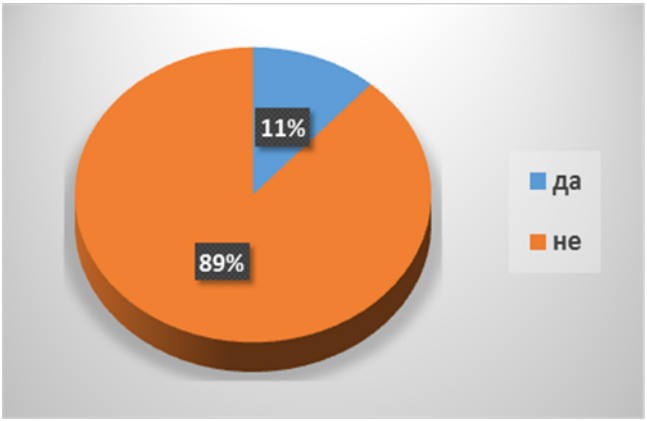
При 89% от изследваните лица процесът е първичен, а при 11% – вторичен, рецидивиращ (фиг. 15).

Фигура 15. Разпределение на пациентите с ТуСЖ според първичността на туморните процеси

Разпределението на пациентите с ТуСЖ според типа на проведените оперативни интервенции е както следва: тотална консервативна паротидектомия – 90%, радикална паротидектомия – 6%, енуклеация – 2,7%, латерална паротидектомия – 1,4% (фиг. 16).

Фигура 16. Разпределение на пациентите според типа на проведената оперативна интервенция в областта на паротидната жлеза

При 89% от болните, лекувани от 2007 до 2017 г., не се наблюдават транзиторни парези или парализи; 10,81% от тях имат такива, включително пациентите, при които е извършена радикална паротидектомия (6%) (фиг. 17).



Фигура 17. Разпределение на пациентите според наличието на транзиторни парези и парализи след оперативните интервенции по повод ТуСЖ

Интересни и очаквани са установените корелационни зависимости при пациентите с тумори на слюнчените жлези, представени подробно в табл. 1 и 2. Заслужава си да бъдат отбелязани положителните корелационни зависимости между засегнатите лимфни възли и насочеността на пациентите. Това наблюдение ни дава основание да считаме, че увеличените лимфни възли са били един от първите симптоми, поради които пациентите са били насочени към специфична помощ.

С отрицателен знак са корелациите между злокачествените тумори и образните изследвания, използвани за тяхното доказване, както и между първичността на туморния процес и насочеността на пациентите към специфично болнично заведение.

Налице е позитивна зависимост между първичните туморни образувания и засегнатите регионални лимфни възли. Положителни корелации са установени и между хистологичната картина на туморите, възрастта на болните и приложените образни изследвания.

Таблица 1. Корелационни зависимости по Спирман

		Хистология	**Образни изследвания**	**Насочени**
Години	Correlation Coefficient	,172*	,011	,157
	Sig. (2-tailed)	,039	,908	,055
	N	144	106	150
Лимфи	Correlation Coefficient	,108	,113	,228**
	Sig. (2-tailed)	,200	,247	,005
	N	143	106	149
Първичен ТУ	Correlation Coefficient	,106	,015	-,245**
	Sig. (2-tailed)	,209	,877	,003
	N	143	106	149
Хистология	Correlation Coefficient	1,000	,308**	,066
	Sig. (2-tailed)		,002	,430
	N	144	102	144
Злокачествени	Correlation Coefficient	-,015	-,238*	,087
	Sig. (2-tailed)	,858	,014	,292
	N	144	106	150

Таблица 2. Корелационни зависимости по Пирсън

		Първичен ТУ	Хистология	Образни изследвания	Насочени	СУЕ
Години	Pearson Correlation	-,123	-,018	-,041	,167*	,032
	Sig. (2-tailed)	,136	,834	,677	,041	,795
	N	149	144	106	150	67
Лимфи	Pearson Correlation	,183*	,103	,150	,228**	,100
	Sig. (2-tailed)	,026	,221	,126	,005	,423
	N	148	143	106	149	66
Отстранени ЛВ	Pearson Correlation	-,186*	-,079	-,068	-,088	-,072
	Sig. (2-tailed)	,024	,346	,490	,284	,567
	N	148	143	106	149	66
Първичен ТУ	Pearson Correlation	1	,169*	,042	-,245**	-,027
	Sig. (2-tailed)		,044	,667	,003	,826
	N	149	143	106	149	67
Хистология	Pearson Correlation	,169*	1	,253*	,126	,195
	Sig. (2-tailed)	,044		,010	,131	,118
	N	143	144	102	144	66
Злокачествени	Pearson Correlation	-,099	-,055	-,341**	,087	,077
	Sig. (2-tailed)	,230	,509	,000	,292	,533
	N	149	144	106	150	67

3. Резултати от апробиране на методика за диагностика, лечение и проследяване на пациентите с тумори на слюнчените жлези върху пациенти и оценка на резултата от лечението (3-та задача)

При анализа на резултатите от лечението през последните години се забелязва тенденция лекуваните болни да поставят качеството на живот наравно с всички общоприети критерии за оценка, включително на нивото на оцеляване.

Данните от проведената анкета (фиг. 18) сред 33-ма болни показват, че при 65% от анкетираните не се открива друго онкологично заболяване, при 24% е налице семейна анамнеза за неопластични заболявания, 25% имат оплаквания, свързани с хирургичната интервенция, непрецизирани поотделно, но включващи: липса на кожна и лигавична сетивност в някои зони на лицето и устната кухина, синдром на Фрей, преходни парези и парестезии, както и парализи при радикална паротидектомия. При 8% от болните има данни за друго неопластично заболяване. За нарушено качество на живот съобщават 3% от анкетираните.

СБАЛ по ЛЧХ

гр. София, бул. „Св. Г. Софийски“ 1, ет. 11

АНОНИМНА АНКЕТА №

Пол: мъж ☐ жена ☐

ВЪПРОСИ	ОТГОВОРИ	
Имате ли семейна анамнеза за злокачествени заболявания?	Да	Не
Боледували ли сте от злокачествено заболяване в миналото?	Да	Не
Боледувате ли от злокачествено заболяване, несвързано с ЛЧО, в момента?	Да	Не
Имате ли оплаквания след оперативната интервенция, свързани с:		
Нарушена чувствителност	Да	Не
Белег, който Ви притеснява	Да	Не
Асиметрия, която Ви притеснява	Да	Не
Потене	Да	Не
Сухота в устата	Да	Не
Влошаване след операцията	Да	Не

Съгласен/на съм данните от проведената анкета да бъдат използвани за целите на дисертационния труд.

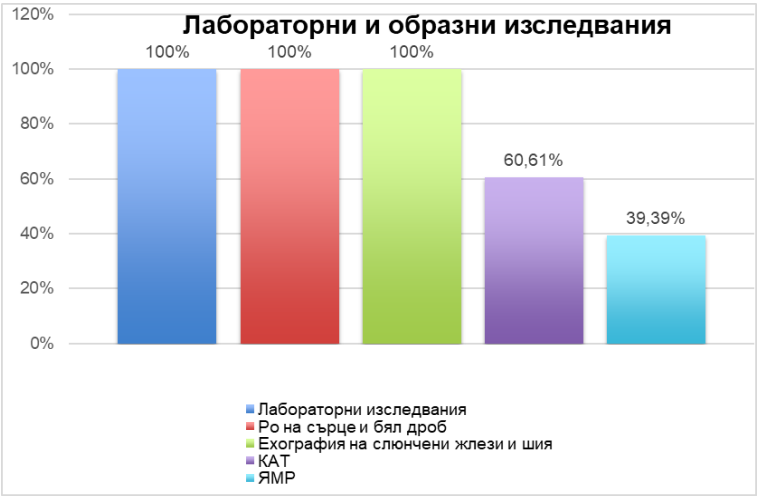
Дата: ……. Подпис: ……..

Фигура 18. Анонимна анкета относно оплакванията след хирургичната интервенция

Данните за локализацията на ТуСЖ при 33-ма от лекуваните болни показват следното разпределение: паротидна жлеза – 75,76%, подчелюстна жлеза – 9,09%, малки слюнчени жлези – 12,12%, подезична жлеза – 3,03% (фиг. 19).

Фигура 19. Разпределение според локализацията на ТуСЖ при 33-ма пациенти

При всички пациенти от избраната група са направени лабораторни изследвания на кръвта, рентгенография на сърце и бял дроб, както и ехография на слюнчени жлези. При 60,61% от тях като допълнително образно изследване е приложена компютърна томография, при 39,39% – ЯМР (фиг. 20).



Фигура 20. Диагностични лабораторни и образни изследвания, приложени при 33-ма лекувани болни

От лекуваните 33-ма болни почти две трети (60,61%) са оперирани без предварителна морфологична диагноза, като туморът е отстранен радикално заедно с екстирпация на слюнчената жлеза. При 18,18% от болните е използвана ТАБ, докато при 21,21% за поставяне на морфологична диагноза е предпочетен методът на инцизионната биопсия (фиг. 21).

Фигура 21. Приложени методи за поставяне на предварителна морфологична диагноза

От проведените оперативни интервенции най-голям дял заема тоталната консервативна паротидектомия – 51,52%, следвана от латерална паротидектомия и електроинцизия (с по 15,15%). Най-малки са относителните дялове на сиалоаденектомията и радикалната паротидектомия (с по 9,09%) (фиг. 22).

Фигура 22. Оперативни интервенции при 33-ма пациенти с ТуСЖ

Сред проведените оперативни интервенции при тумори на слюнчените жлези радикална лимфна дисекция е направена при 21,21% от болните, супраомохиоидна дисекция при 15,15% – сравнително нисък дял в сравнение с останалите 63,64% от пациентите, при които не е била необходима шийна лимфна дисекция (фиг. 23).

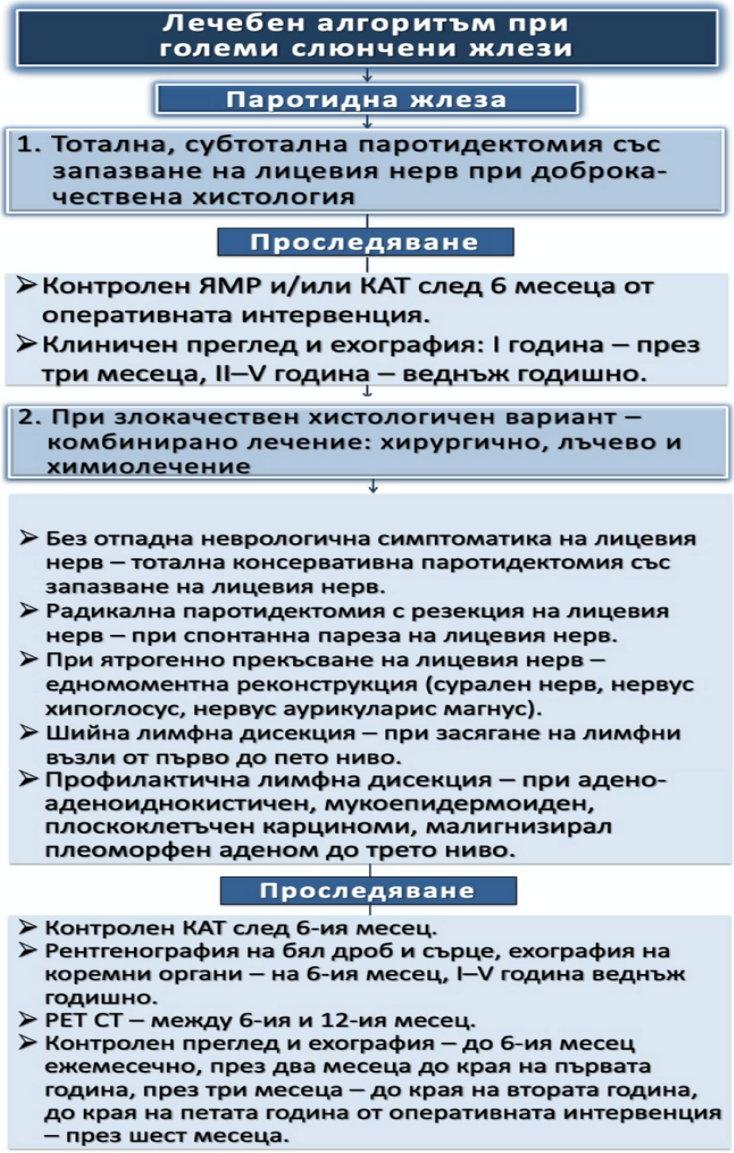
Фигура 23. Лимфни дисекции при 33-ма пациенти с приложени алгоритми

Най-честият тумор е плеоморфният аденом, следван от цистаденолимфом (тумор на Вартин). Останалите хистологични разновидности на ТуСЖ са разпределени почти поравно, заемайки сравнително малки дялове (фиг. 24).

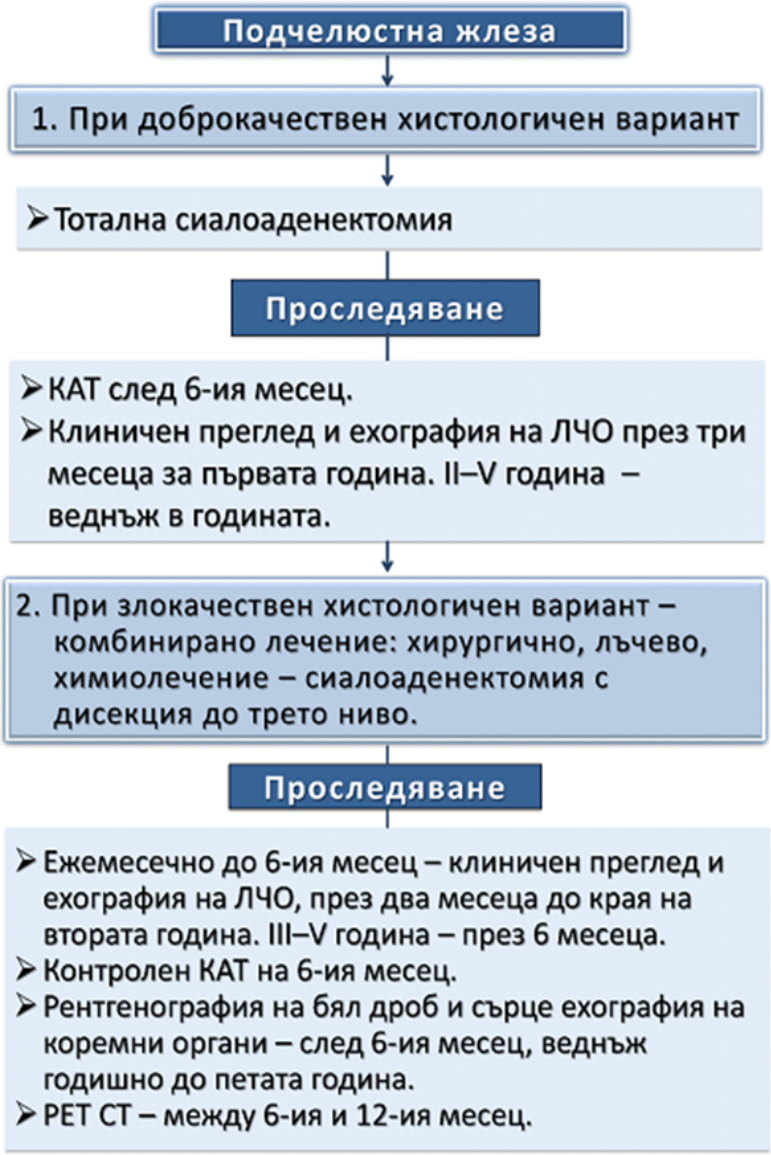
Фигура 24. Патохистологично изследване на група от 33-ма пациенти

Вследствие на направения анализ и подробно описана методика за диагностика, лечение и проследяване във втора задача са обобщени следните алгоритми по които са лекувани 33-мата болни от контролната група.

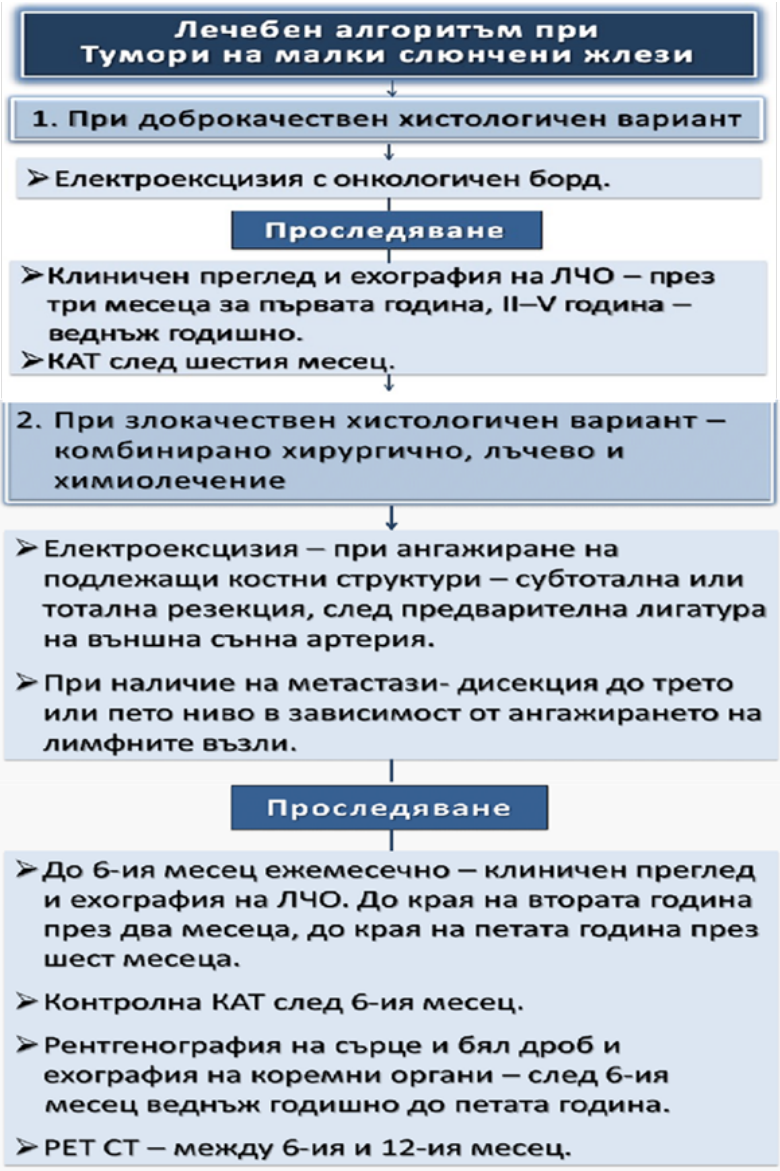
Фигура 25. Диагностичен алгоритъм



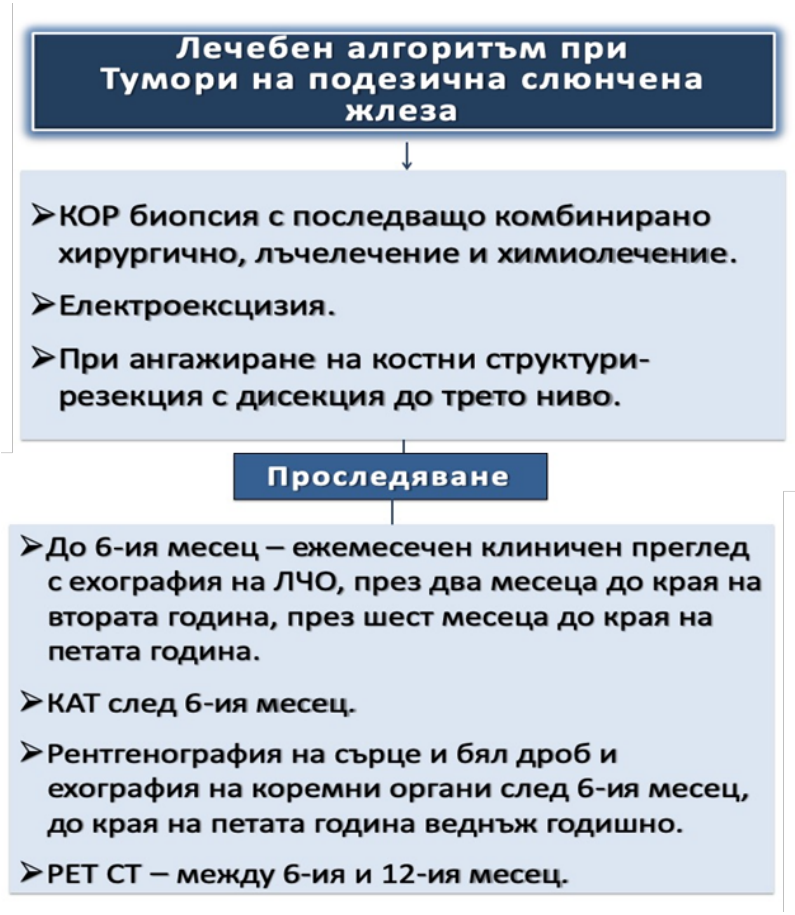
Фигура 26. Лечебен алгоритъм при тумори на големи слюнчени жлези – паротидна



Фигура 27. Лечебен алгоритъм при тумори на големи слюнчени жлези – подчелюстна



Фигура 28. Лечебен алгоритъм при тумори на малки слюнчени жлези



Фигура 29. Лечебен алгоритъм при тумори на подезичната слюнчена жлеза

ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

1. Обсъждане на резултатите от анализа на болните по пол, възраст, локализация на туморния процес, хистологична находка и давност на заболяването (1-ва задача)

Данните за разпространението на ТуСЖ сред двата пола се различават за различните държави и периоди на наблюдение. През 1992 г. Иван Стойнев посочва, че този вид тумори са по-често срещани при мъжете. Обобщените резултати от изследване в Дания сочат почти равно разпространение при двата пола, с малък превес на лицата от женски пол, и средна възраст, много близка до установената от нас – 56 години. Данните за Италия показват полова предилекция на ТуСЖ сред жените (в съотношение 4:1 спрямо мъжете).

Според нашето изследване е налице равно разпределение на ТуСЖ при двата пола: мъже – 49,2%, жени – 50,8%.

Цветан Тончев (2009) съобщава данни от СБАЛО – София за зачестяването на ТуСж в 6-тата декада. И. Стойнев (1992) установява средна възраст за доброкачествените и злокачествените тумори на слюнчените жлези, която е съответно 35 и 41 години.

В нашето проучване средната възраст на пациентите е с около 15 години по-висока.

Локализация на туморния процес

По последни данни на Американската онкологична асоциация относителният дял на ТуСЖ за САЩ е 85%, а в Англия съставляват дял от 75%.

Изследвания от миналия век показват, че малките слюнчени жлези са били по-често ангажирани от неоплазмите, за разлика от подчелюстните.

В дисертационния си труд „Епителни тумори на слюнчените жлези“ И. Стойнев установява най-голяма честота на туморите на околоушната слюнчена жлеза (в 75% от случаите); в 16% са засегнати

малките слюнчени жлези и само при 9% туморът е локализиран в подчелюстната слюнчена жлеза.

За локализация на туморните процеси предимно в околоушната жлеза споменава Цв. Тончев, като процентите варират между 50 и 85%.

В нашето проучване туморните процеси са локализирани предимно в паротидните жлези (92,7%), следват подчелюстните (5,3%) и малките слюнчени (2%).

Давност на заболяването

В проучването на И. Стойнев от 1992 г. оплакванията на болните са с 6-годишна давност. Нашето проучване показва, че 40,3% от постъпилите за лечение пациенти с ТуСЖ са потърсили специализирана помощ след 2-годишно персистиране на оплакванията.

Хистологична находка

Фиорела съобщава, че процентното съотношение между доброкачествени и злокачествени тумори е 80 към 20.

Анализирайки данни за пациенти, лекувани в СБАЛО – София, Цв. Тончев посочва тумора на Вартин като най-чест хистологичен вариант (33,64%), следван от плеоморфния аденом (21,49%) и злокачествените тумори (23,83%).

Нашите пациенти са страдали най-често от плеоморфен аденом (32,6%) и тумор на Вартин (26,4%). Злокачествените тумори на слюнчените жлези, представени от аденоиднокистичен карцином, мукоепидермоиден и малигнизирал плеоморфен аденом и аденокарцином, заемат дял от 9,1%.

Първични и вторични (метастатични или рецидивиращи) тумори

Стратиев (1989) съобщава за рецидив при злокачествените тумори в 14,5% от случаите, а при доброкачествените – в 10,5%.

При 89% от наблюдаваните от нас пациенти, лекувани в СБАЛ по ЛЧХ – София, туморът е с първична локализация, а при 11% е вторичен (метастатичен или рецидивиращ). Промените в кръвната картина, биохимичните кръвни изследвания и йонограмата не са патогномонични и не подпомагат определянето на вида и обема на оперативната интервенция.

2. Обсъждане на резултатите от извеждането на наблюдаваните показатели и статистически модели на клинични алгоритми (2-ра задача)

От съществено значение са анамнестичните данни за давността на заболяването, скоростта на растеж, болезнеността и наличието на отпадни двигателни и сетивни нарушения.

От параклиничните изследвания неспецифично е увеличаването на стойностите на СУЕ при малигнените процеси, както и завишаването на стойностите на лактатдехидрогеназата – неспецифичен белег за некротичен разпад.

От набора образни изследвания ехографията е един от най-достъпните, бързи, безвредни, евтини и информативни методи. Разположението на големите слюнчени жлези и съответния лимфен басейн ги прави достъпни за сканиране. В нашето проучване то има основна роля в диагностиката и следоперативното проследяване на болните. Следва да отбележим обаче, че методът е с ограничена информативност при визуализация на дълбокия дял на паротидната жлеза, както и на лицевия нерв.

Важен диагностичен метод е тънкоиглената аспирационна биопсия. Изследването има висока диагностична стойност, доказана в редица проучвания – показва чувствителност до 85% и

специфичност до 99%. В случай че ТАБ даде резултати за злокачествен процес, пациентът може да бъде подготвен по-добре от гледна точка на няколко показателя: мащаб на операцията, риск от усложнения, нужда от шийна дисекция или постоперативна лъчетерапия. Техниката за извършване е проста и безболезнена. Методът е приложен при 18% от лекуваните от нас болни.

През последните години КАТ и ЯМР са се наложили като стандарт, което показват и данните, вписани в историята на заболяването на изследваните от нас пациенти. Изключително рядко се налага извършване и на двете изследвания. Информацията, получена от тях, участва в определянето на обема на оперативната интервенция и проследяването на болните. В основата на планирането на приложения от нас оперативен подход са визуализирането на формацията в трите равнини, както и установяване на отношението ѝ към жлезата, от която произхожда и нейните структурни промени, към магистралните съдове (с отчитане на кръвоснабдеността), към лицевия, подезичния и тригеминалния нерв, както и към *n. vagus* и *n. glossopharyngeus*.

При болни с увредена бъбречна функция диагностиката е затруднена поради невъзможността за използване на контраст. Значителни артефакти са получени и при болни с метални зъбни конструкции и зъбни импланти.

Като рентгенов метод КАТ сканирането е задължително при съмнение за ангажиране на лицевия скелет, наличие на калциеви отлагания в него и в лимфните възли, както и при тумори на малките слюнчени жлези.

Ядрено-магнитният резонанс е използван като метод на избор при ангажиране на големите слюнчени жлези, както и за прецизиране на състоянието на регионалния лимфен басейн. ЯМР превъзхожда значително КАТ при интерпретиране на новообразувания, ангажиращи само меките структури в лицево-челюстната област, както и такива, разположени парафарингеално.

Терапевтичен подход

ТуСЖ имат множество герминативни центрове в паренхима на жлезата (при плеоморфния аденом) и препоръките са за отстраняване на тумора заедно с жлезата. Радикалният подход се налага поради склонността към малигнена дегенерация.

В търсене на по-добър козметичен резултат през 1967 г. Апиани описва фейслифт достъп при операции на околоушната жлеза. Предимството на този вид достъп е, че разрезът е във видимо недостъпна зона, далеч от туморната лезия, осигурява отлична естетика, намалява постоперативната асиметрия, задоволява високите естетически изисквания на пациентите, незначително увеличава оперативното време и няма допълнителни разходи. Неговите недостатъци са значителна ретракция на ламбото интраоперативно, възможност за настъпване на некроза във върховата част, затруднена дисекция на долните клонове на лицевия нерв. Достъпът не е препоръчителен при големи тумори, нарушаващи анатомичните ориентири, и при пациенти, страдащи от затлъстяване и диабет. Редица изследвания показват, че фейслифт достъпът е толкова добър избор, колкото и класическите достъпи по Блеер. Този достъп е използван при болшинството от оперираните от нас пациенти.

Европейската асоциация на лицево-челюстните хирурзи отдава предпочитание на латералната паротидектомия. Поради мултифокалността на туморите на паротидната жлеза, както и на базата на участието на различни социални фактори в проследяването при доброкачествени новообразувания е използвана тотална консервативна паротидектомия и този метод е предпочитан и от нас.

Консервативната паротидектомия е предпочитан метод за лечение и при злокачествени тумори без данни за парези или парализи на лицевия нерв или неговите клонове. Радикалната паротидектомия е оправдана само в случаите на сигурни белези за ангажиране на лицевия нерв. В зависимост от трайния хистологичен

резултат при злокачествени тумори лечението е комбинирано: хирургично, лъче- и химиотерапия.

Туморите на подчелюстната жлеза в около 65% от случаите са представени от злокачествен вариант, което изисква строго прецизиране на индикациите за тънкоиглена биопсия, готовността за експресна хистологична верификация и едноетапно извършване на сиалоаденектомия и лимфна дисекция (I ниво). При злокачествен хистологичен вариант лечението е комбинирано.

Малките слюнчени жлези в 73% от случаите са ангажирани от злокачествени туморни процеси. Образните методи определят степента на ангажиране на подлежащите структури и обема на резекцията. При липса на данни за ангажиране на съседни структури се извършва електроексцизия при спазване на правилата за онкологична резекция.

Поради злокачествения характер на всички наблюдавани от нас тумори на подезичната слюнчена жлеза на пациентите е приложено комбинирано лечение: хирургично, лъче- и химиотерапия.

3. Обсъждане на резултатите от апробирането на методика за диагностика, лечение и проследяване на пациентите с тумори на слюнчените жлези върху пациенти и оценка на резултата от лечението (3-та задача)

След лечение на 33-ма болни по предложените алгоритми се потвърждава, че КАТ има предимство по отношение на оценката за: прорастване на тумора към подлежащите костни структури, наличие на калциеви отлагания в него и лимфните възли, наличие на конкременти в големите слюнчени жлези.

ЯМР е използван като метод на избор при ангажиране на големите слюнчени жлези, както и за прецизиране на състоянието на регионалния лимфен басейн. В голямата си част туморите на паротидната жлеза са доброкачествени (90%), със сигурни образни белези за бенигненост, което се потвърждава от данните, получени при анализа на първата група от 185 болни. Използването на

тънкоиглена биопсия улеснява предварителния лечебен план, както и определянето на обема на хирургичната интервенция при 18% от лекуваните болни в селектираната група от 33-ма пациенти.

Консервативната паротидектомия е предпочитан метод за лечение и при злокачествени тумори без данни за парези или парализи на лицевия нерв или на негови клонове.

Интраоперативно електрофизиологично невромониториране е извършено при 18,1% от селектираната група от 33-ма пациенти.

Според нас радикалната паротидектомия е оправдана само в случаите, при които са налице сигурни белези за ангажиране на лицевия нерв.

Данните от проведената анкета сред 33-ма болни показват, че при 65% от анкетираните не се открива друго онкологично заболяване, а 24% имат семейна анамнеза за неопластични заболявания. При 25% от оперираните пациенти има оплаквания, свързани с хирургичната интервенция, непрецизирани поотделно, но включващи: липса на кожна и лигавична сетивност в някои зони на лицето и устната кухина, синдром на Фрей, преходни парези, парестезии и парализи при радикална паротидектомия. При 8% от болните има данни за друго неопластично заболяване. За нарушено качество на живот съобщават 3% от анкетираните болни.

Изработените алгоритми за диагностика и лечение при пациенти с тумори на слюнчените жлези в Р. България прецизират поведението и минимализират лечебно-диагностичните грешки на лекарите, занимаващи се с проблема. Стандартизира се проследяването, подобрява се преживяемостта на болните и се подпомага мултидисциплинарният подход при лечението на болни с тумори на слюнчените жлези.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

След анализ на получените резултати по **1-ва задача** могат да бъдат направени следните **заключения**:

В България процентите за тумори на слюнчените жлези са разпределени поравно при двата пола: мъже – 49,2%, жени – 50,8%.

За периода 2007 – 2017 г. сред наблюдаваните от нас болни най-чест е туморът на паротидните жлези (с дял от около 93%), следван от този на подчелюстните жлези.

Получените данни показват, че най-често болните с тумори на слюнчените жлези са потърсили специализирана помощ след повече 2-годишно персистиране на оплакванията (40,3%).

Обследваните пациенти са страдали най-често от плеоморфен аденом (в 32,6% от случаите) и от тумор на Вартин (26,4%).

При 89% от болните, лекувани в СБАЛ по ЛЧХ – София, туморът е с първична локализация, при 11% е вторичен (метастатичен или рецидивиращ). Промените в кръвната картина, биохимичните кръвни изследвания и йонограмата не са патогномонични и не подпомагат определянето на вида и обема на оперативната интервенция.

След анализ на получените резултати по **2-ра задача** могат да бъдат направени следните **заключения**:

Ехографското изследване е достъпен, бърз, безвреден, евтин и информативен метод от набора образни изследвания. Повърхностното разположение на големите слюнчени жлези и съответния лимфен басейн ги прави достъпни за сканиране.

Като рентгенов метод КАТ има предимство по отношение на: оценката на прорастването на тумора към подлежащи костни структури; наличието на калциеви отлагания в него и в лимфните възли; наличието на конкременти в големите слюнчени жлези.

Ядрено-магнитният резонанс е използван като метод на избор при ангажиране на големите слюнчени жлези, както и за прецизиране на състоянието на регионалния лимфен басейн. ЯМР превъзхожда значително КАТ при интерпретиране на новообразувания, ангажиращи само меките структури в лицево-челюстната област, както и такива, разположени парафарингеално.

Туморите на паротидната жлеза в голямата си част (90%) са доброкачествени, със сигурни образни белези за бенигненост.

Консервативната паротидектомия е предпочитан метод на лечение и при злокачествени тумори без данни за парези или парализи на лицевия нерв или на негови клонове. Радикалната паротидектомия е оправдана само в случаите на сигурни белези за ангажиране на лицевия нерв.

От параклиничните изследвания неспецифично е увеличаването на стойностите на СУЕ при малигнените процеси, както и завишаването на стойностите на лактатдехидрогеназата – неспецифичен белег на некротичен разпад.

В изпълнение на **3-та задача** върху 33-ма пациенти е изпробвана методиката и алгоритмите за поведение при болни с тумори на слюнчените жлези. След анализ на получените резултати може да бъде направено следното **заключение**:

Изработените алгоритми могат да бъдат прилагани при диагностиката, лечението и проследяването на пациенти с тумори на слюнчените жлези. Те прецизират поведението и минимализират лечебно-диагностичните грешки на лекарите, занимаващи се с проблема, също така водят до стандартизиране на проследяването, повишаване на преживяемостта и подпомагане на мултидисциплинарния терапевтичен подход при пациенти с тумори на слюнчените жлези.

ИЗВОДИ

1. За периода 2007 – 2017 г. сред наблюдаваните от нас болни най-чест е туморът на паротидните жлези с дял около 93%, следван от този на подчелюстните жлези. Обследваните пациенти са страдали най-често от плеоморфен аденом (в 32,6% от случаите) и тумор на Вартин (26,4%).

2. Най-често пациентите с тумори на слюнчените жлези са търсили специализирана помощ при над 2-годишно персистиране на оплакванията (40,3%). Заболяването е разпределено равномерно между двата пола: мъже – 49,2%, жени –50,8%.

3. Туморите на паротидната жлеза в голямата си част (90%) са доброкачествени, със сигурни образни белези за бенигненост. Използването на тънкоиглена биопсия улеснява изграждането на предварителен лечебен план и определянето на обема на хирургичната интервенция.

4. Консервативната паротидектомия е предпочитан метод за лечение и при злокачествени тумори без данни за парези или парализи на лицевия нерв или на неговите клонове в 94% от случаите.

5. Интраоперативно електрофизиологично невромониториране е извършено при 18,1% от болните и се оценява като сигурен метод за интраоперативно откриване на лицевия нерв и неговите клонове.

6. При 75% от лекуваните пациенти не са установени усложнения.

ПРИНОСИ

1. С оригинален характер

1.1. За период от десет години е проведено обективно и актуално за България епидемиологично проучване сред пациенти с диагностицирани и лекувани тумори на слюнчените жлези, каквото не е извършвано през последните тридесет години.

1.2. Представени са данни и са изготвени алгоритми за диагностика, лечение и проследяване на пациенти с тумори на слюнчените жлези. Те прецизират поведението, минимализират лечебно-диагностичните грешки на лекарите и водят до стандартизиране на проследяването, повишаване на преживяемостта и подпомагане на мултидисциплинарния терапевтичен подход при пациенти с тумори на слюнчените жлези.

2. С научно-приложен характер

2.1. Утвърдена е тънкоиглената аспирационна биопсия под ехографски контрол като сигурен и надежден метод при диагностициране на пациенти с тумори на слюнчените жлези.

2.2. Утвърдено е прилагането на интраоперативното електрофизиологично невромониториране като надежден метод за запазване на функционално важни нервни структури при хирургия на паротидната жлеза.

2.3. Утвърден в България е фейслифт оперативният достъп при хирургично лечение на тумори на паротидната слюнчена жлеза като метод, който осигурява отлична естетика, намалява постоперативната асиметрия и задоволява високите естетически изисквания на пациентите.

СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Научни публикации

1. Slavkov, Sv., D. Markov, A. Krasteva, K. Dimov, R. Kolarov. Fine needle and core needle biopsy in salivary tumor diagnostic. Medinform, 2014; 1(2): 61-69. DOI: 001:10.18044/Medlnform. 2014; 12, ISSN: 2367-6795.

2. Furnadzhieva, M., Sv. Slavkov, D. Markov, R. Kolarov, A. Krasteva. Treatment approach in patients with oral squamous - cell carcinoma. Medinform, 2015; 2(3): 245-260. DOI: 001:10.18044/ Medlnform. 2015; 23, ISSN: 2367-6795.

3. Furnadzhieva, M., Sv. Slavkov, D. Markov, R. Kolarov, A. Krasteva. Oral cavity changes during and after cancer therapy. Medlnform, 2015; 2(4): 317-333. DOI: 001:10.18044/Medlnfonn. 2015; 24, ISSN: 2367-6795.

4. Krasteva, A., A. lliev, J. Rangachev, D. Markov, J. Galabov, Sv. Slavkov, N. Yanev. Oral HPV prevalence in general healthy dental patients and patients with oral and oropharyngeal neoplasms in Bulgaria. Medlnform, 2017; 4(2): 672-681. DOI: 10.18044/Medinform. 2017; 42, ISSN: 2367-6795.

5. Slavkov, Sv., G. Iliev. Systematized diagnostic and treatment algorithm for tumors of the parotid salivary gland. Medinform.2020; ISSN: 2367-6795 – приета за печат.

Участия в конгреси, симпозиуми и конференции

1. Slavkov, S., D. Markov, D. Andreev, R. Kolarov. Epidemological and demographic characteristics in patients with salivary gland tumors. 3th National Maxillo-facial Congress, 2018, Varna, Bulgaria.