Współczesna Onkologia (2002) vol. 6; 2 (105–107)

Rola radioterapii w leczeniu izolowanych chłoniaków kości – opis przypadków

Radiotherapy in treatment of isolated lymphoma of bones – a cases report

Janusz Skowronek, Agnieszka O'Shea

I Oddział Radioterapii Ogólnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii, Poznań

Wstęp: *Podstawową metodą leczenia chłoniaków jest chemioterapia. Radioterapia jest czasami stosowana w leczeniu chłoniaków o niskim stopniu złośliwości, w guzach zlokalizowanych lub w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie konsolidujące. Chłoniaki umiejscowione w kościach mogą być jedynym umiejscowieniem lub jednym z możliwych umiejscowień uogólnionej choroby. Ze względu na niewielką liczbę opisanych przypadków brak jest standardów leczenia. W pracy przedstawiono wyniki leczenia napromienianiem izolowanych chłoniaków o umiejscowieniu w układzie kostnym.*

Materiał i metody: *W latach 1993–1999 w Wielkopolskim Centrum Onkologii zastosowano radioterapię u 11 chorych (8 mężczyzn, 3 kobiet) na izolowanego chłoniaka kości. Wiek pacjentów wynosił 19–72 lat. Najczęściej chłoniak był umiejscowiony w kręgosłupie i kości krzyżowej (7 chorych), ponadto w kości udowej, biodrowej, ramiennej i łopatce. W 10 przypadkach napromienianie chłoniaka kości połączono z zastosowaniem chemioterapii, w 5 przypadkach z usunięciem chirurgicznym guza umiejscowionego w kręgosłupie.*

Wyniki: *Leczeniem uzyskano całkowitą remisję potwierdzoną badaniami radiologicznymi u 3 chorych, u 6 chorych częściową, u 2 chorych – brak remisji. Ponad 5 lat żyje 3 chorych, 4 pacjentów, u których obserwuje się nawrót choroby w postaci nowych ognisk chłoniaka jest skutecznie leczonych cytostatykami.*

Wnioski: *1) Radioterapia izolowanych chłoniaków kości jest leczeniem efektywnym. Radioterapia w dawkach stosowanych w tych przypadkach jest dobrze tolerowana i nie wpływa na wzrost powikłań. 2) Ze względu na typ histologiczny radioterapia chłoniaków kości często jest stosowana w skojarzeniu z chemioterapią. Niewielka grupa chorych nie pozwala na ocenę wpływu wysokości dawki napromieniania na odsetek wyleczeń, nie można też porównać wyników leczenia z grupą leczoną wyłącznie cytostatykami.*

Słowa kluczowe: chłoniaki kości, radioterapia.

WSTĘP

Izolowane chłoniaki umiejscowione w kościach są rzadko występującą chorobą, jednak ze względu na obserwowany szybki przyrost zachorowalności na chłoniaki złośliwe można oczekiwać przyrostu liczby wykrywanych zmian w kościach. Zaawansowanie miejscowe oraz typ histologiczny pozostają najważniejszymi czynnikami rokowniczymi.

Ponieważ jest to grupa o niejednorodnym obrazie klinicznym i znacznym zróżnicowaniu histologicznym, decyzja o kolejności stosowanych metod leczenia jest często uzależniona od danego przypadku. Odmiennie niż w przypadku chłoniaków o umiejscowieniu węzłowym, w leczeniu chłoniaków kości istotną rolę oprócz chemioterapii odgrywa leczenie chirurgiczne oraz radioterapia.

W przypadku izolowanych chłoniaków o niskiej złośliwości, leczeniem z wyboru jest chirurgiczne usunięcie guza z uzupełniającą radioterapią [1–3].

U niektórych chorych można uzyskać całkowite wyleczenie, stosując wyłącznie radioterapię w dawce 30–40 Gy/T. Częstość całkowitych remisji w grupie chłoniaków o niskiej złośliwości wynosi 60–80 proc., jednak dostępnymi metodami rzadko udaje się osiągnąć całkowite wyleczenie. W przypadku chłoniaków o wysokiej złośliwości po uzyskaniu całkowitej remisji udaje się osiągnąć wyleczenie u ok. 30–50 proc. chorych.

W pracy przedstawiono wyniki leczenia napromienianiem izolowanych chłoniaków o umiejscowieniu w układzie kostnym.

MATERIAŁ I METODY

W latach 1993–1999 w Wielkopolskim Centrum Onkologii zastosowano radioterapię u 11 chorych (8 mężczyzn, 3 kobiet) na izolowanego chłoniaka kości. Wiek chorych wynosił 19–72 lat, średnio 39,8. Zdecydowana większość chorych to pacjenci w wieku poniżej 40 lat. Najczęstszym umiejscowieniem chłoniaka kości był kręgosłup i kość krzyżowa (7 chorych), oraz po 1 przypadku – kość udowa, ramienna, biodrowa i łopatka (tab. 1.).

Typ histologiczny przedstawiał się następująco:

Tab. 1. Chorzy leczeni z powodu izolowanego chłoniaka kości – charakterystyka kliniczna

Umiejscowienie chłoniaka	Wiek	Płeć	Typ histologiczny
kręgosłup Th2-Th3	45	M	z małych komórek
kręgosłup Th6	19	M	z limfocytów B, wysoka złośliwość
kręgosłup L4-L5-S1	31	K	WF-A
łopatka lewa	43	K	*centroblasticum*
kość udowa prawa	72	K	WF-H
kość krzyżowa	26	M	LGM, typ MC
kręgosłup L2-L3	41	M	WF-G
kość krzyżowa	23	M	*centroblasticum*
kość ramienna prawa	41	M	wysoka złośliwość
kręgosłup L2	24	M	*centrocyticum*
kość biodrowa lewa	32	M	wysoka złośliwość

Purpose: *Chemotherapy is a treatment of choice in a group of lymphomas. Radiotherapy is used in selected cases in treatment of isolated low malignant lymphomas and as a consolidating treatment. Location in bones can be a symptom of disseminated disease or an isolated single location. Due to small group of described cases there are no treatment standards. Because of histological type radiotherapy arexxx often connected successfully with chemotherapy. In this paper we present our results of treatment of isolated lymphoma of bones.*

Material and methods: *Eleven patients with isolated lymphoma of bones underwent radiotherapy between 1993 and 1999 in Greatpoland Cancer Center. There were 8 men and 3 women in age between 19 and 72 years. Most frequent location of lymphoma was vertebral column with sacral bone (7 patients) and in single cases: femoral bone, pelvic bone, humeral bone and scapula. In 10 cases radiotherapy was connected with chemotherapy, in 5 cases with surgical removal of lesion located in vertebral column.*

Total dose reached 20 to 48 Gy, respectively, most frequent 40 Gy (in 5 patients), fraction dose ranged from 1,8 Gy to 5 Gy. External beam radiotherapy was performed using gamma - ray irradiation (Co-60 unit, Theratron) or using 6 MV photons. Clinical target volume included tumor or tumor site with adjacent area, most frequent 2-3 cm. Achieved remission was compared with histological type, tumor location and method of treatment.

Results: *Complete remission (CR) confirmed with radiological and clinical investigations was observed in 3 cases, in 6 cases we observed partial remission, in 2 cases lack of remission. CR was obtained in patients with tumor location in scapula, vertebral bones L2-L3 and humeral bone. In patients with tumor localised in pelvic bone and femoral bone we observed no remission.*

Three patients survived over 5 years, four patients with recurrence during observation are efficiently treated with chemotherapy. Because of small group of patients and different, no randomly choosen, methods of treatments we didn't analysed influence of dose value on survival rate.

Conclusions: *1) Radiotherapy of isolated lymphoma of bones was an effective treatment. Radiotherapy was well tolerated, we didn't observe any complications.*

2) Small group of patients makes comparison of different treatment schema impossible, so we can't compare doses of irradiation and results of radiotherapy with group treated exclusively with chemotherapy.

Key words: *lymphoma of bone, radiotherapy.*

Tab. 2. Czas trwania remisji po zakończeniu leczenia – obserwacje kliniczne

Opis przypadków	Ocena remisji	Obserwacje kliniczne
kręgosłup Th2-Th3	PR	11 mies., leczony
kręgosłup Th6	PR	14 mies., leczony
kręgosłup L4-L5-S1	PR	żyje 7 lat, CR
łopatka lewa	CR	żyje 6 lat, CR
kość udowa prawa	NR	6 mies., leczona
kość krzyżowa	PR	10 mies., leczony
kręgosłup L2-L3	CR	żyje 13 mies., CR
kość krzyżowa	PR	4 mies., brak danych
kość ramienna prawa	CR	żyje 6 lat, CR
kręgosłup L2	PR	brak danych
kość biodrowa lewa	NR	3 mies., progresja

CR – całkowita remisja; PR – częściowa remisja; NR – brak remisji

- chłoniaki o wysokiej złośliwości – 7 chorych,
- chłoniaki o niskiej złośliwości – 3 chorych,
- ziarnica złośliwa – 1 chory.

Pięciu chorym przed rozpoczęciem radioterapii usunięto guz, przede wszystkim celem dekompresji rdzenia kręgowego, w 9 przypadkach zastosowano dodatkowo leczenie cytostatykami. Jeden chory był leczony wyłącznie napromienianiem.

Radioterapię stosowano do dawki łącznej w granicach 20–48 Gy, najczęściej 40 Gy (5 chorych), dawka frakcyjna sięgała 1,8–5 Gy. Stosowano promieniowanie *gamma* izotopu Co 60 oraz fotony 6 MV. Polem obejmowano guz lub jego lożę po usunięciu z kilkucentymetrowym marginesem.

Oceniono uzyskanie remisji w zależności od typu histologicznego, umiejscowienia chłoniaka oraz zastosowanego leczenia.

WYNIKI

Remisję miejscową oceniano po 4 tyg. od zakończenia leczenia, następnie w trakcie kolejnych rutynowych badań kontrolnych. Uzyskano remisję całkowitą (CR) u 4 chorych, w tym u 3 na chłoniaka o wysokiej złośliwości, częściową (PR) u 5 chorych, u 2 nie uzyskano remisji. W grupie chorych na chłoniaka o wysokiej złośliwości (n=7) CR uzyskano u 3, PR u 2 i brak remisji u 2 pacjentów. W grupie chorych na chłoniaka o niskiej złośliwości (n=3) CR uzyskano u 1, PR u 2, u pacjenta z ziarnicą złośliwą uzyskano częściową remisję (tab. 2. i 3.).

CR uzyskano u leczonych z umiejscowieniem guza w łopatce, kręgach lędźwiowych L2-3 i kości ramiennej prawej. Nie uzyskano remisji u chorych z guzem kości biodrowej lewej i udowej prawej.

Ze względu na niewielką grupę chorych i różnorodny schemat leczenia nie oceniono wpływu wysokości dawki napromieniania na odsetek przeżyć.

Ponad 5 lat żyje 3 chorych, 4 jest nadal leczonych (średni okres obserwacji 11,5 mies.). O losach 2 chorych nie uzyskano informacji.

DYSKUSJA

Chłoniaki kości stanowią ok. 5 proc. nowotworów kości. W większości przypadków wykrycie ogniska chłoniaka w kości dowodzi uogólnienia choroby (IV° kliniczny), rzadko rozpoznaje się izolowanego chłoniaka kości – chorobę klasyfikuje się wtedy jako stopień IE (zajęcie pojedynczego narządu pozalimfatycznego) [4–7]. Prawdopodobieństwo wystąpienia izolowanego chłoniaka kości w porównaniu z jednym z możliwych kolejnych umiejscowień uogólnionej choroby sięga od poniżej 10 proc. do ok. 50 proc. W każdym przypadku zaleca się po wykryciu zmiany w kościach wnikliwą weryfikację pozostałych narządów [1, 8].

Chłoniaki kości zalicza się do drobnokomórkowych nowotworów kości, do których należą ponadto mięsaki Ewinga oraz guzy typu PNET. Ich leczenie opiera się na podobnych zasadach [9].

Metody leczenia zależą od stopnia zaawansowania oraz umiejscowienia zmiany. W stadium IE metodą z wyboru jest najczęściej radioterapia, odsetek wyleczeń sięga 90 proc. Leczenie chirurgiczne jest obecnie ograniczane do pobierania wycinka w celu ustalenia rozpoznania oraz zapobieżenia i leczenia złamań patologicznych. Aby zapobiec późnym powikłaniom po radioterapii, stosuje się leki uwapniające kość, przede wszystkim bifosfoniany.

Radioterapia pozwala zwiększyć odsetek miejscowych wyleczeń oraz zachować funkcję uszkodzonych kości. Pole napromieniane obejmuje całą kość oraz otaczające tkanki miękkie do dawki 40 Gy, następnie napromienia się guz do dawki 10 Gy (*boost*). U dzieci w przypadku uzyskania remisji po wstępnym leczeniu cytostatykami pole napromienianie od początku obejmuje jedynie guz z marginesem. Regionalne węzły chłon-

Tab. 3. Obserwowana remisja a zastosowana metoda leczenia

Metoda leczenia (dawka frakcyjna, całkowita)	Ocena remisji	Obserwacje kliniczne
niecałkowite usunięcie guza, RT (2) 44 Gy, chtch	PR	11 mies., leczony
niecałkowite usunięcie guza, RT (1,8) 41,4 Gy	PR	14 mies., leczony
dekompresja rdzenia, chtch 6x, RT 30 Gy, chtch 11x	PR	żyje 7 lat, CR
chtch 7x, RT (4) 40 Gy	CR	żyje 6 lat, CR
RT (5) 20	NR	6 mies., leczona
RT (2,5) 37,5 Gy, chtch	PR	10 mies., leczony
niecałkowite usunięcie guza, chtch3x, RT (2) 48 Gy, chtch	CR	żyje 13 mies., CR
chtch 8x, RT (3) 42 Gy	PR	4 mies., brak danych
chtch 3x, RT (2) 30 Gy, chtch 6x, wznowa – chtch 8x	CR	żyje 6 lat, CR
całkowite usunięcie guza, chtch 2x, RT (2,5) 40 Gy	PR	brak danych
RT (4) 40, chtch 3x	NR	3 mies., progresja

RT – teleterapia; Gy – Grey; chtch – chemioterapia

ne powinny być objęte polem leczonym w przypadku umiejscowienia w sąsiedztwie guza oraz jeśli są powiększone [10–12].

Istnieje niewiele doniesień, dotyczących wyników leczenia izolowanych chłoniaków kości. Mendenhall i wsp. [11] uzyskali u wszystkich 21 chorych z izolowanym chłoniakiem kości całkowitą remisję. Nawrót choroby obserwowano u 2 chorych w obrębie węzłów chłonnych nie objętych polem do radioterapii. Podobnie Heyning i wsp. [4] u większości z 60 opisywanych chorych uzyskali częściową lub całkowitą remisję, utrzymującą się ponad 3 lata. Kazuistyczne prace przedstawili Nagasaka i wsp. [1] oraz Nishiyama i wsp. [2].

Z grupy 11 opisanych w artykule pacjentów 3 przeżyło 5 lat bez cech nawrotu choroby, 4 żyje i jest nadal leczonych. Radioterapia była uzupełniana chemioterapią głównie z powodu nieprzewidywalności dalszego rozwoju choroby oraz celem zapobieżenia potencjalnym przerzutom do innych narządów.

Dzięki podjętemu leczeniu chorzy pozostający pod obserwacją nie są unieruchomieni, jedynie u kilku chorych utrzymują się objawy neurologiczne o różnym nasileniu w postaci bólów, parestezji i śladowych niedowładów.

WNIOSKI

- Radioterapia izolowanych chłoniaków kości była dobrze tolerowanym i efektywnym leczeniem umożliwiającym uzyskanie remisji u znacznej części chorych.
- Chorzy po zakończeniu leczenia pomimo umiejscowienia zmian w układzie kostnym zachowali sprawność ruchową.

PIŚMIENNICTWO

1. Nagasaka T, Nakamura S, Medeiros LJ, Juco J, Lai R. *Anaplastic large cell lymphomas presented as bone lesions: a clinicopathologic study of six cases and review of the literature.* Mod Pathol 2000 Oct; 13 (10): 1143-9.
2. Nishiyama N, Nakatani S, Inoue K, Katoh T, Kinoshita H. *Primary lymphoma of bone originating in a rib.* Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2000 Mar; 48 (3): 180-3.
3. Fidias P, Spiro I, Sobczak ML, Nielsen GP, Ruffolo EF, Mankin H, et al. *Long-term results of combined modality therapy in primary bone lymphomas.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999 Dec 1; 45 (5): 1213-8.
4. Heyning FH, Hogendoorn PC, Kramer MH, Hermans J, Kluin-Nelemans JC, Noordijk EM, Kluin PM. *Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone: a clinicopathological investigation of 60 cases.* Leukemia 1999 Dec; 13 (12): 2094-8.
5. Mulligan ME, McRae GA, Murphey MD. *Imaging features of primary lymphoma of bone.* AJR Am J Roentgenol 1999 Dec; 173 (6): 1691-7.
6. Griffiths H, Conaway JR. *Radiologic case study. Primary lymphoma of bone.* Orthopedics 1999 Feb; 22 (2): 265-6, 272.
7. Coard KC. *Tumours and tumour-like lesions of bone. The UHWI experience. University Hospital of the West Indies.* West Indian Med J 1998 Sep; 47 (3): 108-10.
8. Ostrowski ML, Spjut HJ. *Lesions of the bones of the hands and feet.* Am J Surg Pathol. 1997 Jun; 21 (6): 676-90.
9. Barr J, Burkes R, Bell R, Blackstein M, Fernandes B, Langer F. *Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone.* Cancer 1994; 73: 1194.
10. Fairbanks R, Bonner J, Inwards C, et al. *Treatment of stage IE primary lymphoma of bone.* Int J Rad Oncol Biol Phys 1994; 28: 363.
11. Mendenhall NP, Jones JJ, Kramer BS, et al. *The management of primary lymphoma of bone.* Radiother Oncol 1987; 9: 1130-7.
12. Kamath SS, Marcus RB, Lynch JW, Mendenhall NP. *The impact of radiotherapy dose and other treatment-related and clinical factors on in-field control in stage I and II non-Hodgkin's Lymphoma.* Int J Rad Oncol Biol Phys 1999; 44: 563-8.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. **Janusz Skowronek**
I Oddział Radioterapii Ogólnej
Wielkopolskiego Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań
tel. (061) 854 06 54, 0602 618 538
e-mail: janusko@priv6.onet.pl