

**Wstęp:** Pozawęzłowy chłoniak umiejscowiony w obrębie głowy i szyi często cechuje się odmiennym od chłoniaka innych narządów przebiegiem klinicznym. Rozpoznanie nowotworu tej okolicy może być jedynie objawem uogólnionej choroby. Ze względu na istotę choroby leczenie ma najczęściej charakter skojarzony, obejmując chemioterapię, radioterapię oraz leczenie chirurgiczne. W niektórych przypadkach leczenie chirurgiczne jest leczeniem z wyboru.

Celem pracy jest omówienie wyników leczenia chorych na pozawęzłowego chłoniaka głowy i szyi.

**Materiał i metody:** W okresie od 1991 do 1999 r. w Wielkopolskim Centrum Onkologii leczono 19 chorych na chłoniaka głowy i szyi (11 kobiet, 8 mężczyzn). Wiek chorych wynosił 17–74 lat, średnio 53,5. W 12 przypadkach pierwotnym punktem wyjścia chłoniaka był migdałek podniebienny, w 5 nosogardło i gardło, w 2 zatoka szczękowa i jama nosowa. U 10 chorych rozpoznano chłoniaka o niskim stopniu złośliwości, u 4 o wysokim stopniu złośliwości, u 2 z grupy MALT, u 2 o typie lymphoepithelioma, u 1 o typie nie oznaczonym. Leczenie obejmowało usunięcie guza z następową radioterapią i chemioterapią (n=5), usunięcie guza i radioterapię (n=4) lub radioterapię i chemioterapię (n=10). W chemioterapii najczęściej stosowano schemat CHOP (14 chorych), dawki całkowite z radioterapii sięgały od 20 do 60 Gy.

**Wyniki:** W 15 przypadkach osiągnięto całkowitą remisję ocenianą w 1. i 3. mies. po zakończeniu leczenia, w 2 przypadkach – częściową remisję, w 2 – progresję. 5 lat i więcej przeżyło 7 chorych (36,8 proc.), ponad 3 lata – 11 chorych (57,9 proc.). W grupie kobiet średni okres obserwacji bez nawrotu choroby był nieco dłuższy i wynosił 44,2 mies., w grupie mężczyzn – 36 mies.

**Wnioski:** 1) chorzy na chłoniaka umiejscowionego wyłącznie w regionie głowy i szyi wymagają odmiennego postępowania niż w przypadku chłoniaka uogólnionego; 2) średni okres bezobjawowego przeżycia był w badanej grupie dłuższy u kobiet.

**Słowa kluczowe:** chłoniak głowy i szyi, radioterapia, chemioterapia.

# Ocena skojarzonego leczenia chorych na pozawęzłowego chłoniaka głowy i szyi

*Combined treatment of extranodular lymphoma localised in head and neck*

Janusz Skowronek<sup>1</sup>, Zbigniew Nyczak<sup>2</sup>

## WSTĘP

Przyrost zachorowalności na chłoniaki złośliwe należy do największych wśród nowotworów. Z tego powodu coraz częściej leczy się chorych o rzadko spotykanym wcześniej umiejscowieniu ogniska pierwotnego. Ponieważ jest to grupa o niejednorodnym obrazie klinicznym i znacznym zróżnicowaniu histologicznym, decyzja o kolejności stosowanych metod leczenia jest często indywidualna. Rozważane jest ponownie miejsce radioterapii w leczeniu chłoniaków.

Chłoniaki pozawęzłowe umiejscowione w obrębie głowy i czaszki występują stosunkowo rzadko, jednak ze względu na coraz większą liczbę chorych w ostatnim okresie są częściej rozpoznawane. Zaawansowanie miejscowe jest najważniejszym czynnikiem rokowniczym, natomiast wpływ typu histologicznego oraz rodzaj zastosowanego leczenia wydają się mieć mniejsze znaczenie. Ze względu na istotę choroby leczenie chłoniaków ma najczęściej charakter skojarzony – obejmuje chemioterapię, radioterapię oraz leczenie chirurgiczne [1–4].

Szczególnie w przypadku izolowanych chłoniaków o niskiej złośliwości, częściej niż w innych schorzeniach wykonuje się chirurgiczne usunięcie guza z uzupełniającą radioterapią. Czasami radioterapia może być stosowana w przypadkach zaawansowanych, celem konsolidacji leczenia cytostatykami. Częstość całkowitych remisji w grupie chłoniaków o niskiej złośliwości wynosi 60–80 proc., jednak dostępnymi metodami leczenia 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 skojarzonego leczenia chorych z pozawęzłowym chłoniakiem głowy i szyi, omówiono charakterystykę kliniczną chorych oraz metody leczenia.

## MATERIAŁ I METODY

W okresie od 1991 do 1999 r. w Wielkopolskim Centrum Onkologii leczono 19 chorych z pozawęzłowym chłoniakiem głowy i szyi (11 kobiet, 8 mężczyzn). Wiek chorych wynosił 17–74 lat, średnio 53,5. W 12 przypadkach pierwotnym punktem wyjścia chłoniaka był migdałek podniebienny, w 5 przypadkach nosogardło i gardło środkowe, w 1 zatoka szczękowa, w 1 jama nosowa. U 10 chorych rozpoznano chłoniaka o niskim stopniu złośliwości, u 4 o wysokim stopniu złośliwości, u 2 chłoniaka z grupy MALT, u 2 typ lymphoepithelioma, w 1 przypadku nie określono typu histologicznego (tab. 1.). Wszystkich chorych leczono napromienianiem.

Leczenie obejmowało w 5 przypadkach zabieg usunięcia guza z następową radioterapią i chemioterapią, w 4 przypadkach zabieg z następową radioterapią oraz w 10 przypadkach radioterapię z chemioterapią. Najczęściej stosowano schemat CHOP (7 chorych) i COP (7 chorych). Liczba cykli wynosiła najczęściej 6, w 5 przypadkach leczenie kontynuowano do uzyskania całkowitej remisji. Dawki całkowite z radioterapii sięgały 20–60 Gy/T, w zależności od zaawansowania miejscowego, od zastosowanej poprzednio chemioterapii oraz stanu ogólnego chorych. Stosowano promieniowanie gamma Co 60 oraz fotony 6 i 9 MV, pola dobierano w zależności od umiejscowienia guza. Układ chłonny szyi napromieniano elektrycznie.

Porównano wyniki leczenia w zależności od wieku, płci, rozpoznania histologicznego i metody leczenia. Oceniono uzyskanie remisji po zakończeniu leczenia oraz przebieg choroby w okresie obserwacji, który sięga w niektórych przypadkach 9 lat.

## WYNIKI

W 15 z 19 (79 proc.) przypadków osiągnięto całkowitą remisję, ocenianą w 1. i 3. mies. po zakończeniu leczenia, w 2 przypadkach częściową remisję, po której stwierdzono nawrót choroby w ciągu 12 mies. obserwacji. U 2 chorych stwierdzo-

<sup>1</sup> Oddział Radioterapii Ogólnej Wielkopolskiego Centrum Onkologii, Poznań

<sup>2</sup> Oddział Chemioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii, Poznań

**Purpose:** Lymphoma localized in head and neck region often has an individual course of disease different from lymphoma localized in other organs. In most of cases it's only one of symptoms of disseminated disease. Patients are treated with different methods. Most often combined treatment comprising of chemotherapy, radiotherapy and sometimes surgery is recommended. In some cases surgical treatment is a treatment of choice. We present results of treatment of patients with extranodal lymphoma localized in head and neck region.

**Material and methods:** 19 patients with head and neck lymphoma (11 women, 8 men) were treated between 1991 and 1999 in Great Poland Cancer Center. Age of patients was from 17 to 74 years, average – 53,5. In 12 cases primary lesion was palatine tonsil, in 5 – nasopharynx and oropharynx, in 2 – maxillary sinus and nasal cavity. Lymphoma of low malignancy was diagnosed in 10 cases, in 4 cases – of high malignancy, in 2 cases – MALT lymphoma, in 2 cases – lymphoepithelioma, in 1 case – lymphoma of undifferentiated type. 5 patients were treated by surgery, radiotherapy and chemotherapy, 4 by surgery and radiotherapy, and 10 by radiotherapy and chemotherapy. In chemotherapy most often schema CHOP (14 patients) was used. Total doses of radiotherapy were from 20 to 60 Gy.

**Results:** In 15 cases total remission was observed in first and third month after the end of treatment. In 2 cases – partial remission. In 2 cases progression was observed. 5 years survived 7 patients (36,8 proc.), 3 years survived 11 patients (57,9 proc.). Women tend to demonstrate longer free of disease survival then man – 44,2 versus 36 month.

**Conclusions:** 1) patients with head and neck lymphoma need another treatment schema than patients with disseminated illness; 2) women tend to achieve longer free of disease survival time.

**Key words:** head and neck lymphoma, radiotherapy, chemotherapy.

Tab. 1. Chorzy z izolowanym chłoniakiem głowy i szyi leczeni w Wielkopolskim Centrum Onkologii

Charakterystyka kliniczna	Liczba chorych
<b>wiek chorych:</b>	
<20	1
21–30	1
31–40	3
41–50	2
51–60	4
61–70	5
>70	3
<b>umiejscowienie:</b>	
migdałek podniebienny	12
nosogardło i gardło środkowe	5
jama nosowa	1
zatoka szczękowa	1
<b>rozpoznanie histopatologiczne:</b>	
o niskim stopniu złośliwości	10
o wysokim stopniu złośliwości	4
typu MALT	2
lymphoepithelioma	2
o typie nie oznaczonym	1
<b>metoda leczenia:</b>	
zabieg + radioterapia + chtch	5
zabieg + radioterapia	4
radioterapia + chtch	10

Tab. 2. Wyniki leczenia w zależności od cech klinicznych oraz rozpoznania histopatologicznego

Charakterystyka kliniczna	Ocena remisji			Obserwacje kliniczne (przeżycie w mies.)
	CR	PR	NR	
<b>wiek chorych:</b>				
<20	1			36
21–30	1			12
31–40	3			36, 72, 60
41–50	1		1	12 (zgon), 6
51–60	3	1		wz, 60, 108, 84
61–70	3	1	1	bd, 36, 60, 72, 6
>70	3			48, 6, bd
<b>pleć chorych:</b>				
M (8)	7		1	śr. 36
K (11)	8	2	1	śr. 44,2
<b>umiejscowienie:</b>				
migdałek podniebienny	10	1	1	śr. 36
nosogardło i gardło środkowe	4	1		śr. 36
jama nosowa	1			36
zatoka szczękowa			1	NR
<b>rozpoznanie histopatologiczne:</b>				
o niskim stopniu złośliwości	8	1	1	śr. 38,7
o wysokim stopniu złośliwości	3	1		śr. 60
typu MALT	1		1	6, NR
lymphoepithelioma	2			60, 72
o typie nie oznaczonym	1			48

wz – wznowa, bd – brak danych, śr. – średnio, NR – brak remisji

no progresję w trakcie leczenia – 1 z nich jest nadal leczony cytostatykami. Jeden pacjent zmarł przed upływem 6 mies. obserwacji z powodu progresji choroby, z 2 stracono kontakt po upływie kilku miesięcy.

5 lat i więcej przeżyło 7 chorych (36,8 proc.), ponad 3 lata – 11 chorych (57,9 proc.). W grupie kobiet średni okres obserwacji bez nawrotu choroby był nieco dłuższy i wynosił 44,2 mies., w grupie mężczyzn 36 mies. In-

ne zależności nie ujawniły się, niewielka grupa chorych nie pozwoliła na analizę statystyczną (tab. 2. i 3.).

## DYSKUSJA

Chłoniak jest nowotworem z komórek limfoidalnych, mogącym się rozwijać nie tylko w obrębie węzłów chłonnych, ale również w obrębie innych narządów. W okolicy głowy i szyi chłoniak najczęściej rozwi-

Tab. 3. Wyniki leczenia w zależności od zastosowanej metody leczenia

Metoda leczenia	Ocena remisji			Obserwacje kliniczne (przeżycie w mies.)
	CR	PR	NR	
<b>leczenie chirurgiczne, radioterapia, chemioterapia</b> dawki na guz (36–50 Gy)	4		1	12, 36, 72, 72, NR
<b>leczenie chirurgiczne, radioterapia</b> dawki na guz (40–50 Gy)	4			bd, 6, 36, 60
<b>radioterapia, chemioterapia</b> dawki na guz (20–60 Gy)	7	2	1	NR, bd, wzn, 36, 36, 60, 72, 108, 12, 60
<b>stosowane schematy chemioterapii:</b>				
a) COP	4	2		
b) CHOP	6			
c) MEV	1			
d) COP, VP			1	
e) CHOP, DHAP			1	

ja się w obrębie węzłów chłonnych szyi, gardła środkowego (migdałki podniebienne, tylna ściana gardła, nasada języka), nosogardła, jamy ustnej, ślinianek, rzadziej jamy nosowej i szczękowej [1, 5, 6].

W większości przypadków można spodziewać się, że rozpoznanie pojedynczego ogniska chłoniaka jest tylko jednym z objawów uogólnienia choroby (IV<sup>o</sup> kliniczny), jeśli po wnikliwym przeprowadzeniu diagnostyki zostanie rozpoznany izolowany chłoniak – chorobę klasyfikuje się jako stopień IE (zajęcie pojedynczego narządu pozalimfatycznego). Prawdopodobieństwo wystąpienia izolowanego chłoniaka w regionie głowy i szyi w porównaniu z jednym z możliwych kolejnych umiejscowień uogólnionej choroby nie przekracza 20–30 proc. W każdym przypadku po wykryciu zmiany w kościach zaleca się wnikliwą weryfikację pozostałych narządów.

Leczenie chłoniaków tej okolicy jest z reguły leczeniem skojarzonym [7–9]. Sekwencja poszczególnych metod zależy od typu histologicznego oraz zaawansowania klinicznego. Ponieważ w celu rozpoznania należy pobrać maksymalnie duży materiał tkankowy, wycięcie guza jest często jednocześnie postępowaniem diagnostycznym i leczącym. Dotyczy to szczególnie chorych w zaawansowanym wieku, z małym guzem – chłoniakiem o niskiej złośliwości. Rozpoznanie chłoniaka o wysokiej złośliwości powoduje rozpoczęcie leczenia od chemioterapii. Chorych w I i niekiedy II<sup>o</sup> zaawansowania leczy się miejscowo napromienianiem. U chorych w III i IV<sup>o</sup> zaawansowania klinicznego leczenie rozpoczyna się od chemioterapii, ponieważ istnieje duże prawdopodobieństwo uogólnienia choroby. U chorych na chłoniaka o niskim stopniu złośliwości stosuje się często monoterapię (Leukeran, sterydy), a uzyskiwane okresy remisji są często wieloletnie. U chorych na chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości stosuje się chemioterapię wielolekową, obecnie najczęściej schematy typu COP i CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednison) oraz MEV i MEVA (metotretksat, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna).

Rozpoznanie ziarnicy złośliwej nie zajmującej dolnego piętra szyi (stadium IA) jest wskazaniem do wyłącznej radioterapii. Wystąpienie objawów choroby (cecha B) wpływa na rozszerzenie leczenia o chemioterapię.

Rokowanie jest dobre dla chorych w I<sup>o</sup> zaawansowania klinicznego z chłoniakiem o niskim stopniu złośliwości. Tych pacjentów można wyleczyć wyłącznie napromienianiem. U chorych na chłoniaka o mniejszej złośliwości, w II<sup>o</sup> leczeniem uzyskuje się remisję, jednakże często są one krótkotrwałe. U chorych na chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości, w I i II<sup>o</sup> uzyskuje się ok. 30 proc. trwałych wyleczeń po zastosowaniu agresywnej chemioterapii z uzupełniającym napromienianiem okolicy guza. Najlepsze wyniki leczenia uzyskuje się w przypadkach chłoniaków histologicznie klasyfikowanych jako WF-G.

Niewielka grupa omawianych w pracy chorych ogranicza możliwość oceny porównawczej analizą statystyczną. W badanej grupie nie stwierdzono tendencji do zależności pomiędzy wiekiem, umiejscowieniem guza, rozpoznaniem histologicznym a skutecznością leczenia, jedynie w grupie kobiet zaobserwowano dłuższy czas remisji. Nie można ocenić wpływu stosowanych metod leczenia na jego wynik ze względu na ich różnorodność.

Leczenie chłoniaków umiejscowionych w rejonie głowy i szyi wszystkimi dostępnymi metodami pozwoliło w opisywanej grupie na wyleczenie 36,8 proc. chorych, nie wiadomo jednak czy stosowane dawki cytostatyków oraz dawki z radioterapii były optymalne. Podkreślić trzeba istotne znaczenie wnikliwej i pełnej diagnostyki – pierwotnie grupa chorych z podejrzeniem pozawęzłowego chłoniaka głowy i szyi była znacznie większa.

## WNIOSKI

Chorzy na chłoniaka umiejscowionego wyłącznie w regionie głowy i szyi wymagają odmiennego postępowania niż w przypadku chłoniaka uogólnionego.

W całej grupie chorych leczeniem skojarzonym uzyskano całkowitą remisję w 15 przypadkach (79,0 proc.), remisja u 7 chorych (36,8 proc.) utrzymuje się ponad 5 lat. Średni okres bezobjawowego przeżycia był dłuższy u kobiet.

## PIŚMIENNICTWO

- De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles and Practice of Oncology (5<sup>th</sup>)*. Lippincott, New York 1999.
- Kemp C. *Non-Hodgkin's lymphoma, oral cavity and pharynx, and ovary*. Am J Hosp Palliat Care 1999 Jul-Aug; 16 (4): 607-15. Review.
- Endo S, Kida A, Sawada U, Sugitani M, Furusaka T, Yamada Y, et al. *Clinical analysis of malignant lymphomas of tonsils*. Acta Otolaryngol Suppl 1996; 523: 263-6.
- Barista I, Tekuzman G, Gullu I, Baltali E, Kars A, Ozisik Y, et al. *Non-Hodgkin's lymphomas of the tonsil: a retrospective analysis of twenty-eight patients with primary tonsillary lymphoma*. Tumori 1995 Jul-Aug; 81 (4): 234-7.
- Park YW. *Non-Hodgkin's lymphoma of the anterior maxillary gingiva*. Otolaryngol Head Neck Surg 1998 Jul; 119 (1): 146. No abstract available.
- Smith RL, Gordy FM, Krolls SO, McGinnis JP Jr. *Multiple lesions of the mandible*. Miss Dent Assoc J 1994 Spring; 50 (1): 11-2.
- Krzakowski M, Siedlecki P. *Standardy leczenia systemowego nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce*. Grupa Multimedialna Sp. z o.o., Warszawa 1999; 149-62.
- Tanaka J, Yoshida K, Suzuki M, Sakata Y. *Hodgkin's disease of the maxillary gingiva. A case report*. Int J Oral Maxillofac Surg 1992 Feb; 21 (1): 45-6.
- Li TK, MacDonald-Jankowski DS. *An unusual presentation of a high-grade, non-Hodgkin's lymphoma in the maxilla*. Dentomaxillofac Radiol 1991 Nov; 20 (4): 224-6.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. 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