

A. Raciborska <sup>1</sup>, W. Woźniak <sup>1</sup>, M. Rychłowska <sup>1</sup>, J. Małyk <sup>2</sup>,  
B. Sopyło <sup>3</sup>, B. Kołakowska <sup>3</sup>, M. Brzewski <sup>4</sup>, T. Klepacka <sup>5</sup>,  
J. Peregud-Pogorzelski <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Klinika Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży IMID, Warszawa

<sup>2</sup> Zakład Patomorfologii Dziecięcej Akademii Medycznej, Warszawa

<sup>3</sup> Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Akademii Medycznej, Warszawa

<sup>4</sup> Zakład Radiologii Pediatricznej Akademii Medycznej

<sup>5</sup> Zakład Patomorfologii IMID, Warszawa

<sup>6</sup> I Klinika Chorób Dzieci PAM, Szczecin

## Pierwotne chłoniaki kości u dzieci – trudności diagnostyczne

### *Primary bone lymphoma in children: diagnostic difficulties*

**Słowa kluczowe:** chłoniak nieziarniczy, lokalizacja nowotworu, klasyfikacja histopatologiczna  
**Key words:** non-Hodgkins lymphoma, localization of neoplasm, histopathological classification

#### SUMMARY

**Background.** Primary localization of non-Hodgkins lymphoma (NHL) in the skeletal system is very rare in children. Bone tissue involvement most often points to metastasis from a primary focus localized elsewhere. The atypical localization and histopathological classification problems cause diagnostic difficulties, which delays the implementation of treatment until the children have reached a higher clinical stage (III or IV), leading to a poor prognosis.

**Case descriptions.** We present 12 cases of pediatric NHL with primary localization in the skeleton (9 boys, 3 girls). In 10 of these cases only the skeletal system was involved, while in 2 cases there was simultaneous lymph node involvement. The average time from onset to correct diagnosis was 1.5 months. Initially these patients were diagnosed provisionally with localized or diffuse neoplasm of the bone. Of the 8 children in whom the diagnostic process lasted longer than 2 months, 7 died despite intensive treatment (BFM 86, LMB 89, ICE). One boy, additionally treated with anti-CD20 and RT, is still alive and has been symptom-free for 4 months.

**Conclusions.** Difficulties in histopathological diagnosis result not only from the "crush effect," but also from the morphological picture, often differing from NHL, and sometimes resembling neoplastic or neuroectodermal tumors. The co-expression of neural or neuroendocrine markers can also be misleading. Given the ambiguous morphology, CD20 staining should be standard practice. In cases of local or dispersed skeletal pain one should also consider the possibility of neoplastic growth from the lymphatic system. The drugs now available seem to improve prognosis.

#### STRESZCZENIE

**Wstęp.** Pierwotne umiejscowienie chłoniaka nieziarniczego (NHL) w układzie kostnym jest bardzo rzadkie u dzieci. Zajęcie kości jest najczęściej objawem rozsiewu procesu chorobowego z ogniska zlokalizowanego pierwotnie poza układem kostnym. Nietypowa lokalizacja jak i problemy klasyfikacji histopatologicznej bywa-

ją przyczyną trudności diagnostycznych, a przez to opóźnień we wdrażaniu leczenia i tym samym częściej kwalifikacji dzieci do wyższego (III lub IV) stopnia zaawansowania klinicznego, co znacznie pogarsza niekorzystne rokowanie.

**Opis przypadków.** W pracy przedstawiono opis 12 pacjentów z NHL z pierwotną lokalizacją w układzie kostnym (9 chłopców i 3 dziewczynki). 10 przypadków dotyczyło zajęcia tylko układu kostnego, a u 2 chorych wiązało się to równocześnie z zajęciem węzłów chłonnych. Średnio czas postawienia prawidłowego rozpoznania od wystąpienia pierwszych objawów choroby wynosił 1,5 miesiąca. Początkowo pacjenci ci byli diagnozowani w kierunku zlokalizowanego bądź rozlanego nowotworu kości. 7 z 8 dzieci, u których postawienia rozpoznania trwały powyżej 2 miesięcy, zmarło, pomimo intensywnego leczenia (BFM 86, LMB 89, ICE). Jeden chłopiec, leczony dodatkowo anty CD20 i RT, żyje 4 miesiące wolny od objawów choroby.

**Wnioski.** Histopatologiczne trudności diagnostyczne wynikają nie tylko z efektu zgniecenia („crush”), ale także często z odmiennego, od typowych NHL, obrazu morfologicznego, nierzadko przypominającego guzy pochodzenia rakowego czy neuroektodermalnego. Koekspresja markerów nerwowych lub neuroendokrynnych może być także myląca. Przy niejednoznacznej morfologii zasadą powinno być barwienie na CD20. W przypadku miejscowego lub rozlanego bólu w obrębie układu kostnego należy także myśleć o możliwości rozrostu nowotworowego z układu limfatycznego. Wydaje się, iż nowo dostępne leki mogą znacznie poprawić rokowanie w tej grupie pacjentów.

## WSTĘP

Pierwotne chłoniaki kości (primary bone lymphoma: PBL) są bardzo rzadką jednostką chorobową. Najczęściej zajęcie kości jest objawem rozsiewu procesu chorobowego z ogniska zlokalizowanego pierwotnie poza układem kostnym. 20% pacjentów z NHL ma wtórne naciekanie kości. PBL występują z częstością 1-3% u wszystkich rozpoznanych chłoniaków nieziarniczych [1,5,9]. W obrazie histopatologicznym zawierają: chłoniak olbrzymiokomórkowy (large cell lymphoma), chłoniak limfoblastyczny (lymphoblastic lymphoma), chłoniak drobnokomórkowy (small noncleaved-cell lymphoma) oraz chłoniak niesklasyfikowany (unclassifiable lymphoma) [1,7,12]. O ile u dorosłych są poznane dobrze i w starej nomenklaturze opisywane jako nowotwory siateczki, to u dzieci poświęcono im w literaturze mało uwagi. Praktycznie zapomina się o nich przy diagnostyce różnicowej guzów kości.

Szczyt występowania PBL to 5-6 dekada życia, z niewielkim przesunięciem częstości u mężczyzn (4: 3) [8]. Najczęściej lokalizuje się w kościach udowych i miednicy, bardzo rzadko dotyczy małych kości rąk i stóp [9]. Lokalizacja w żuchwie i szczęcie stanowi ok. 0,6% [6].

Objawy są bardzo różnorodne i zależne m.in. od lokalizacji i rozmiaru guza, stopnia zaawansowania choroby. Często pojawiają się na wiele miesięcy przed postawieniem rozpoznania. Główne symptomy choroby to ból, obrzęk, niekiedy złamania patologiczne – nierzadko w pacjentów w dobrej kondycji fizycznej. Dodatkowo, aczkolwiek rzadko, pojawić się mogą objawy typowe dla NHL: powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie wątroby i/lub śledzio-

ny, męczliwość, a bardzo rzadko: dreszcze, gorączka, utrata masy ciała [1,3,8].

Podstawę rozpoznania stanowi biopsja operacyjna. Należy pamiętać, iż biopsja cienkoigłowa nie daje prawidłowego rozpoznania! Inne badania (biopsja szpiku, badania obrazowe, w tym scyntygrafia, morfologia i badania biochemiczne krwi) umożliwiają określenie stopnia zaawansowania procesu nowotworowego.

W rtg kości obserwuje się bardzo różnorodne, niecharakterystyczne zmiany. W 25-50% zajęty jest jedynie fragment kości, nierzadko jest to przynasada. Granica pomiędzy zdrową kością jest niewyraźna. Niekiedy zarys kości jest niewidoczny. Zmiany mają charakter lityczny. Można też stwierdzić ogniska sklerotyzacji zajmujące do 50% guza. Sklerotyzacja może pojawiać się na wiele lat przed postawieniem rozpoznania. W kościach płaskich może przypominać chorobę Pageta. Niekiedy kość wygląda jak nakrapiana. Prawie zawsze zniszczona jest warstwa korowa kości. W 25% przypadków objawem choroby są zgrubienia korowe. W przypadkach dużych guzów zwykle stwierdza się naciekanie sąsiadujących tkanek miękkich. Rzadko stwierdza się odczyny okostnowe. U 25% pacjentów występuje złamanie patologiczne. Zdjęcie rentgenowskie nie pozwala na ocenę rzeczywistej wielkości guza. Dla dokładnej diagnostyki wymagane jest badanie CT. MRI jest pomocne w ocenie naciekania szpiku kostnego oraz tkanek miękkich [1,11,13].

W ocenie makroskopowej stwierdza się szarobiałą masę, przypominającą ugotowane mięso rybne (fish like), naciekającą kość. Pozostałości beleczek kostnych nadają zwirowatą i spójną konsystencję guza. Masa w tkankach miękkich ma kruchą konsysten-

cję. Margines ze zdrową tkanką, jak i kością jest niewyraźny.

W obrazie histopatologicznym zmiany mają charakter drobnookrągłokomórkowy (small round cell tumor: SRCT), postać częściej rozlana (diffuse) niż guzkowa (nodular). Utkanie nowotworowe występuje wśród normalnego utkania szpiku. Naciek stwierdzany jest pomiędzy beleczkami kostnymi. Obserwuje się niekiedy reaktywne włóknienie. Morfologia komórek chłoniaka pozostaje zmienna [1,3,12].

Diagnostyka różnicowa obejmuje ogniska przerzutowe, osteosarcoma, Ewing's sarcoma, osteomyelitis chronica, histiocytosis X [1,2,13].

Leczenie zależy od typu NHL, stopnia zaawansowania oraz rozmiaru i lokalizacji ogniska kostnego. Stosuje się tu chemioterapię zgodnie z programem dla NHL [2,10]. Wg niektórych autorów stosowanie radioterapii (RT) jest nieuzasadnione [14]. Stwierdzono, że sama RT nie pozwala na uzyskanie wyleczenia, w każdym przypadku wymagane jest leczenie chemiczne [4,10]. Leczenie chirurgiczne powinno być ograniczone tylko do przypadków z patologicznymi złamaniami [5].

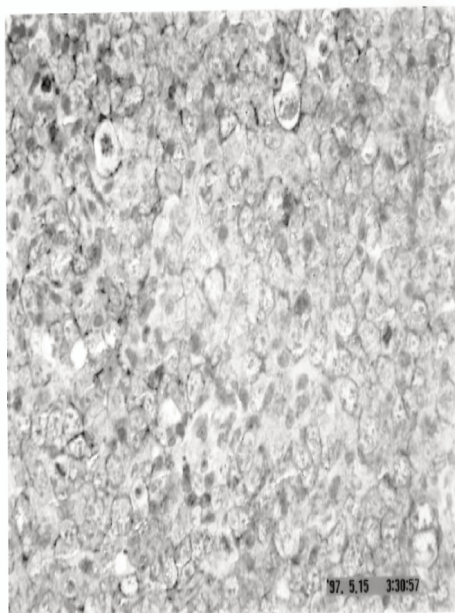
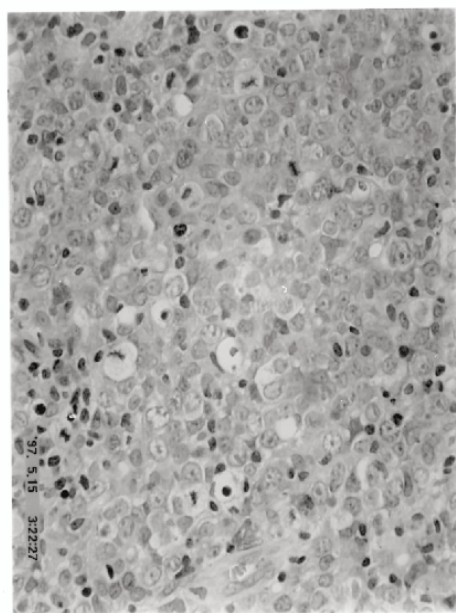
Rokowanie jest dość dobre, uzależnione głównie od typu i stopnia zaawansowania. I tak w przypadku choroby zlokalizowanej, 5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (event free survival: EFS) wynosi 83% do 94% [10], a przy rozsianiu choroby od 70.1% [1] do 42% i 54% [3]. 10-letnie EFS w chorobie zlokalizowanej wynosi 53% [4]. Mediana niepowodzeń jest w pierwszym roku od zakończenia leczenia [4].

Pierwotne zajęcie żuchwy bądź szczęki dodatkowo poprawia rokowanie. Podtyp immunoblastyczny, który obecnie wchodzi do puli rozrostów określanych jako rozsiany olbrzymiokomórkowy chłoniak typu B (diffuse large B cell lymphoma) (klasyfikacja WHO 2001), pogarsza prognozę [7].

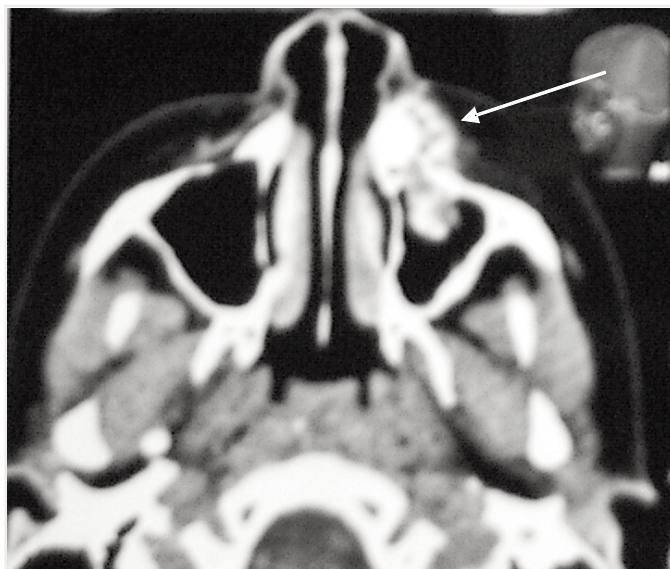
## OPIS PRZYPADKÓW

W latach 1980- 2003 objęto opieką 12 pacjentów z NHL z pierwotną lokalizacją w układzie kostnym. Wśród nich było 9 chłopców i 3 dziewczynki. Dzieci były w wieku od 6 do 19 lat. Rozpoznanie stawiano zgodnie z obowiązującą klasyfikacją histopatologiczną. Diffuse large B cell lymphoma 10 przypadków, wariant anaplastyczny 2, wariant immunoblastyczny 8 dzieci. Lymphoblastic B cell lymphoma 2 pacjentów (Ryc. 1).

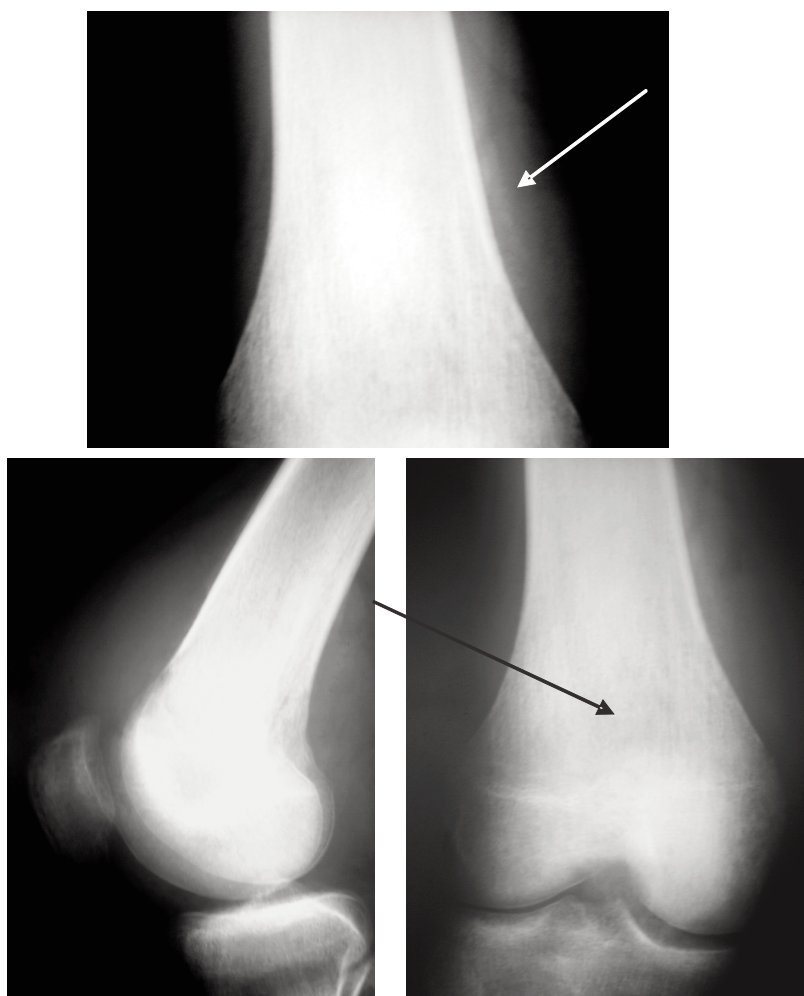
Wśród omawianych przypadków, 9 dotyczyło zajęcia tylko układu kostnego, u 2 dzieci stwierdzano przerzuty do węzłów chłonnych. Lokalizacja zmian obejmowała kręgosłup i kanał kręgowy u 2 pacjentów, żuchwa u 1 dziecka, kość udowa u 4, kość piszczelowa u 2, kość biodrowa u 1, zaś uogólnione zmiany kostne w momencie rozpoznania stwierdzono u 2 pacjentów. Początkowo pacjenci ci byli diagnozowani w kierunku zlokalizowanego bądź rozsianego guza kości. Czas do postawienia prawidłowego rozpoznania mieścił się w przedziale od 7 dni do 4 miesięcy. Dwóch pacjentów było przez kilka tygodni leczonych w rejonie opatrunkiem gipsowym z rozpozna-



Ryc. 1. Pierwotny chłoniak kości. Rozsiany olbrzymiokomórkowy chłoniak typu B, wariant anaplastyczny  
*Fig. 1. Primary bone lymphoma. Diffuse large B cell lymphoma, anaplastic type*



Ryc. 2. Destrukcja kości (oznaczona strzałką) w przebiegu pierwotnego chłoniaka kości (PBL)  
*Fig. 2. Bone destruction (marked with an arrow) in the course of primary bone lymphoma (PBL)*



Ryc. 3. Zmiany w rtg w przebiegu PBL. Ogniska rozrzedzenia struktury kostnej – strzałka czarna; odczyny okostnowe oraz odwarstwienie okostnej – strzałka biała  
*Fig. 3. X-ray changes in the course of primary bone lymphoma (PBL). Black arrow: focus of bone structure rarefaction; white arrow: periosteal reaction and detachment of periosteum*



Ryc. 4. Zmiany w badaniu MR oraz TK w przebiegu PBL. Oznaczone strzałkami miejsca przerwanej warstwy korowej oraz odczynu okostnowe

Fig. 4. Changes in MRI and CT images in the course of primary bone lymphoma (PBL). Arrows mark points of cortical layer disruption and periosteal reactions

niem urazu. W 7 przypadkach niezbędne było wykonywanie co najmniej drugiej biopsji. W dwóch przypadkach diagnozę postawiono po 3 badaniu biopsyjnym. Dzieci leczone były zgodnie z programem dla NHL BFM 86 oraz LMB 89, u jednego pacjenta zastosowano radioterapię (RT) oraz przeciwciała monoklonalne anty CD20. W analizowanej grupie dzieci żyje czworo. Dziewczynka z lokalizacją guza w żuchwie, klinicznie II° zaawansowania, 2 chłopców z guzem pierwotnym w kości udowej, klinicznie II° zaawansowania oraz chłopiec z guzem pierwotnym w kości piszczelowej, klinicznie IV° zaawansowania, po terapii zawierającej RT i anty CD20.

Poniżej prezentujemy trzy typowe przypadki spośród omawianych dzieci.

Pierwszy pacjent: 8-letnia dziewczynka. 2 tyg. po ekstrakcji zęba stwierdzono patologiczny rozrost dziąsła. W badaniu rtg destrukcja kości (Ryc. 2). Nieprawidłowy wynik badania scyntygraficznego. W badaniu histopatologicznym NHL B (wynik po trzech tygodniach od wystąpienia pierwszych objawów). Klinicznie stopień zaawansowania II. Leczona LMB 89 grupa B. Zakończyła leczenie w 1994 r., od tego czasu żyje wolna (10 lat) od objawów choroby.

Drugi pacjent: 16-letni chłopiec z dolegliwościami bólowymi w zakresie kończyn dolnych. Po 3 tygodniach stwierdzono nacieki lewej gałęzi żuchwy oraz nacieki w dystalnej części kości udowej z zajęciem tkanek miękkich i stawu. Pierwotnie podejrzewano mięsaka kości (Ryc. 3). Wykonano otwartą biopsję, w badaniu histopatologicznym NHL B (2,5 miesiąca od pierwszych objawów). Klinicznie stopień zaawansowania IV. Leczony LMB 89 grupa C. Progresja choroby w trakcie leczenia, obserwowano przerzuty do węzłów chłonnych i szpiku. Chłopiec zmarł (po 1,5 roku leczenia) w wyniku progresji choroby.

Pacjent trzeci: 14-letni chłopiec, leczony opatrunkiem gipsowym, z powodu patologicznego złamania w obrębie podudzia prawego. Po 2 miesiącach leczenia wysunięto podejrzenie mięsaka kości (Ryc. 4) 2-krotnie wykonana oligobiopsja nie pozwoliła na postawienie rozpoznania. Po 4 miesiącach od wystąpienia pierwszych objawów wykonano biopsję otwartą, w badaniu histopatologicznym NHL B. Klinicznie IV stopień zaawansowania.

Leczony wg LMB dla grupy C. Z powodu złej tolerancji leczenia zmieniono terapię na grupę B. W trakcie chemioterapii stwierdzono progresję w ob-

rębie kości oraz powiększenie węzłów chłonnych okołoaortalnych. Włączono RT, a następnie terapię anty CD20 wraz z chemioterapią (CHT). Obecnie chłopiec zakończył leczenie. W badaniach obrazowych widoczna jest nieprawidłowa struktura kości, w badaniu biopsyjnym brak komórek nowotworowych. Żyje, 4 miesiące wolny od objawów choroby.

## DYSKUSJA

Pierwotne umiejscowienie chłoniaka nieziarniczego w układzie kostnym jest bardzo rzadkie u dzieci. Zajęcie kości najczęściej jest objawem rozsiewu procesu chorobowego z ogniska zlokalizowanego pierwotnie poza układem kostnym. Nietypowa lokalizacja, jak i problemy klasyfikacji histopatologicznej bywają nierzadko przyczyną trudności diagnostycznych, a przez to opóźnień we wdrażaniu leczenia i tym samym częściej kwalifikacji dzieci do wyższego (III lub IV) stopnia zaawansowania klinicznego, co znacznie pogarsza i tak niekorzystne rokowanie. Przedstawiane powyżej przypadki potwierdzają konieczność podejmowania tego tematu. Wśród 12 NHL z pierwotną lokalizacją w układzie kostnym, 10 przypadków dotyczyło zajęcia tylko układu kostnego. U 2 występowało równocześnie zajęcie węzłów chłonnych. Średnio czas od wystąpienia pierwszych objawów choroby do postawienia prawidłowego rozpoznania wynosił 1,5 miesiąca. Początkowo pacjenci ci byli diagnozowani w kierunku zlokalizowanego bądź rozsianego pierwotnego guza kości. Większość dzieci, u których upłynęło powyżej 2 miesięcy do postawienia diagnozy, zmarło pomimo intensywnego leczenia. Jeden chłopiec, leczony dodatkowo anty CD20 i RT, żyje, 4 miesiące wolny od objawów choroby.

Problemy diagnostyczne mogą wynikać przynajmniej z trzech przyczyn:

- nadsyłany do oceny histopatologicznej materiał jest często pofragmentowany; w efekcie po utrwaleniu i odwapnieniu w obrazie morfologicznym otrzymujemy efekt „crashu”, komórki są zgniecione i trudne do oceny histopatologicznej; powoduje to konieczność wykonania powtórnych biopsji
- PBL nierzadko prezentują obraz morfologiczny odmienny od typowych chłoniaków; morfologicznie bardziej przypominają guzy pochodzenia neuroektodermalnego czy nawet raka. Komórki nowotworowe są średnie lub duże, z wyraźną cytoplazmą i często dużym, centralnym jądrem. W obrazie morfologicznym występuje duża różnorodność, co wymaga oceny doświadczonego patomorfologa.
- w immunohistochemii tylko CD20 (dla NHL B) jest stałym i silnie wyrażonym markerem; jedno-

cześnie słaba i nierówno wyrażona ekspresja LCA, CD 79 i czasami koekspresja markerów nerwowych lub neuroektodermalnych może wprowadzić w błąd. Należy dodać, iż CD 20 jest badany tylko przy podejrzeniu chłoniaka, a najczęściej nie myśli się o tym przy diagnostyce guzów kości.

Leczenie PBL u dzieci i młodzieży również budzi liczne kontrowersje, nie ma ujednoliconych zasad postępowania. Strategie terapeutyczne są inne niż u dorosłych. Leczenie jest bardziej agresywne, nie zaleca się tu RT stosowanej jako jedynej opcji leczniczej. Dodatkowo mała grupa pacjentów nie pozwala na dostateczną weryfikację programów terapeutycznych. Doniesienia o pozostałościach w 71% przypadków zmian rezydualnych widocznych w badaniach obrazowych (MRI) po zakończonym leczeniu, które nie korelują z obecnością komórek nowotworowych, poddają w wątpliwość czułość metod diagnostycznych, jak i nie pozwalają na obiektywne i jednoznaczne określenie zakończenia okresu leczenia [11]. Nieliczne są również próby stosowania anty CD20 u dzieci z PBL.

Zaprezentowane przypadki ukazują trudności diagnostyczne i terapeutyczne z jakimi możemy się spotkać w trakcie diagnostyki i leczenia PBL u dzieci. Objawy kliniczne nie zawsze jednoznacznie i nie od razu ułatwiają prawidłowe rozpoznanie. Zmienny obraz histopatologiczny utrudnia jeszcze bardziej postawienie właściwej diagnozy. Tak więc, w przypadku miejscowego lub rozlanego bólu w obrębie układu kostnego należy także myśleć o możliwości rozrostu nowotworowego z układu limfatycznego. Przy niejednoznacznej morfologii zasadą powinno być barwienie na CD20. Wydaje się, iż nowo dostępne leki mogą znacznie poprawić rokowanie w tej grupie pacjentów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Huvos A. Bone tumors: Diagnosis, treatment and prognosis. Filadelfia: W. B. Saunders; 1991
2. Doll C, Wulff B i wsp. Primary B-cell lymphoma of bone in children. Eur J Pediatr 2001;160(4):239-242
3. Choi JY, Hanh JS i wsp. Primary lymphoma of bone – survival and prognosis. Korean J Intern Med 2002;17(3):191-197
4. Marshall DT, Amdur RJ i wsp. Stage IE primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. Clin Orthop 2002;405:216-222
5. Luna-Ortiz K, Cervera-Ceballos E i wsp. Primary lymphoma of bone. Rev Invest Clin 2003;55(5):502-506
6. Mahmal L, Jabri A i wsp. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mandible: apropos of three cases. Rev Stomatol Chir Maxillofac 2003;104(2):111-114
7. Heyning FH, Hogendoorn PC i wsp. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone: a clinicopathological investigation of 60 cases. Leukemia 1999;13(12):2094-2098

8. Baar J, Burkes RL i wsp. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. *Semin Oncol* 1999;26(3):270-275
9. Furman WL, Fitch S i wsp. Primary lymphoma of bone in children. *J Clin Oncol* 1989;7(9):1275-1280
10. Loeffler JS, Tarbell NJ i wsp. Primary lymphoma of bone in children: analysis of treatment results with adriamycin, prednisone, oncovin (APO) and local radiation therapy. *J Clin Oncol* 1986;4(4):496-501
11. Rosenthal H, Kolb R i wsp. Bone manifestation in non-Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence. *Radiologe* 2000;40(8):737-744
12. Bulloughs P. Orthopaedic pathology. Londyn: Times Mirror; 1997
13. Malloy PC i wsp. Lymphoma of bone, muscle and skin: CT findings. *AJR* 1992;159:805-809
14. Lones MA, Perkins SL i wsp. NHL arising in bone tied to excellent outcomes in children. *J Clin Oncol* 2002;20:2293-2301

*Adres do korespondencji / Address for correspondence*  
*Anna Raciborska*  
*Klinika Chirurgii Onkologicznej Dzieci*  
*Instytut Matki i Dziecka*  
*01-211 Warszawa, ul. Kasprzaka 17a*  
*e-mail: anna.raciborska@hoga.pl*

*Otrzymano / Received* 11.01.2004 r.  
*Zaakceptowano / Accepted* 23.03.2004 r.