

TERESA RYCZER, \*LIDIA ZAWADZKA-GŁOS

# Chłoniaki głowy i szyi u dzieci

Head and neck lymphomas in children

Klinika Otolaryngologii Dziecięcej, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Lidia Zawadzka-Głós

## Summary

**Introduction.** Pediatric lymphomas of head and neck region are associated with cervical lymphadenopathy, however, can also have other various manifestations. Lymphomas are divided into Hodgkin lymphomas (HL) and non-Hodgkin lymphomas (NHL). Clinical diagnosis is based on symptoms, diagnostic imaging and biopsy. Treatment is often successful with chemotherapy, radiotherapy, or both.

**Aim.** The presentation of epidemiological, histological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of lymphomas of head and neck region in pediatric population.

**Material and methods.** The literature review of available medical articles and papers considering lymphomas of head and neck in children was done.

**Results.** The most common symptom of lymphomas of head and neck region in children is cervical lymphadenopathy. Extranodular localizations include mostly Waldeyer's ring. Extralymphatic localizations, mainly in NHL, include paranasal sinuses, orbit, cranial base, mandible, maxilla, submandibular gland, central nervous system, thyroid gland, parotid, pharynx and parapharyngeal space. Thus a child with lymphoma of head and neck region apart from cervical lymphadenopathy may present with symptoms of nasal obstruction, rhinorrhea, facial swelling, ophthalmic involvement and tonsillar enlargement. Ultrasonography of neck is first-line diagnostic tool in case of neck lymphadenopathy. Computed tomography with contrast or PET are used in staging and monitoring of the disease. Surgical biopsy of an enlarged lymph node or any other suspicious lesion is mandatory for final diagnosis of lymphoma. Chemotherapy, with or without radiotherapy, is treatment of choice.

**Conclusions.** Lymphomas of head and neck in children are rare. The most common symptom is cervical lymphadenopathy. Non-specific lesions in craniofacial area may also be a manifestation of lymphoma thus GPs and pediatricians should be aware of careful diagnostic procedures in those cases. Any abnormal non-specific mass or lesion in the head and neck region, especially the one not responding to applied treatment, should be consulted with ENT specialist. Diagnostic imaging consist of ultrasonography of the neck, computed tomography with contrast or PET. The treatment in case of lymphoma is chemotherapy, sometimes combined with radiotherapy.

## Key words

lymphomas in children, Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, Burkitt lymphoma, lymphadenopathy, ultrasonography, chemotherapy

## WSTĘP

Chłoniaki zajmują trzecią pozycję pod względem najczęstszych nowotworów u dzieci w krajach zachodnich. Stanowią 10% wszystkich guzów litych u dzieci, a roczna zachorowalność to 11-20 na milion w populacji pediatrycznej (1). Zachorowalność na chłoniaki różni się w zależności od położenia geograficznego i jest większa w Afryce równikowej, gdzie 50% nowotworów u dzieci stanowią chłoniaki, co ma związek z bardzo dużym występowaniem chłoniaka Burkitta na tym obszarze. W nieendemicznych rejonach świata chłoniaki głowy i szyi u dzieci są relatywnie rzadkie, stanowiąc tylko 10% nowotworów wśród populacji pediatrycznej. W krajach

rozwinętych zachorowalność na nowotwory złośliwe wieku dziecięcego, w tym chłoniaki, wzrasta, jednocześnie ze zwiększającymi się wskaźnikami przeżycia dzięki efektywniejszej chemioterapii i rzadszemu stosowaniu radioterapii.

## MATERIAŁ I METODY

Przedstawiony artykuł ma charakter poglądowy, stanowiąc opracowanie naukowe na temat chłoniaków regionu głowy i szyi wieku dziecięcego. Zostanie przedstawiona epidemiologia, charakterystyka kliniczna, cechy histologiczne, postępowanie diagnostyczne oraz terapeutyczne w przypadku chłoniaków głowy i szyi u dzieci.

## WYNIKI

W procesie diagnostycznym istotne jest zebranie wywiadu, badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne, badania radiologiczne, biopsja patologicznej zmiany oraz biopsja szpiku.

Częstym obrazem chłoniaka u dzieci są pierwotne zmiany chorobowe w obrębie głowy i szyi. Lokalizacja w regionie głowy i szyi w chłoniakach jest opisywana jako najczęstsza (42-60%) (2). W opracowaniu Roha i wsp. najczęstszym objawem u dzieci z chłoniakami HL (ang. *Hodgkin lymphoma*, chłoniak Hodgkina) i NHL (ang. *non-Hodgkin lymphoma*, chłoniaki niezziarnicze) była limfadenopatia szyjna, która występowała ogółem u 66,7% pacjentów (u pacjentów z HL w 100%, z NHL w 59,5%), a powiększone węzły chłonne w klatce piersiowej i w jamie brzusznej występowały odpowiednio powyżej 24% i 17% (1, 3). Często lokalizacją pozawęzłową jest pierścień Waldeyera, w tym migdałki podniebienne, nosogardło i podstawa języka. Charakterystycznym objawem mogącym wskazywać na chłoniaka jest gwałtowne zwiększenie wielkości jednego z migdałków podniebiennych, czasami, ale rzadko, obu migdałków podniebiennych (3, 4, 14, 15), z objawami dysfagii. Jeśli chłoniak rozwija się w tkance limfoidalnej w regionie nosogardła, mogą wystąpić niespecyficzne objawy, takie jak przewlekły nieżyt nosa, mowa nosowa, chrapanie czy bezdech. Lokalizacja pozalimfatyczna w regionie głowy i szyi jest częstsza u pacjentów z chłoniakami niezziarniczymi niż z chłoniakiem Hodgkina. Lokalizacje pozawęzłowe według Roha i wsp. wynosiły 48,9% i obejmowały pierścień Waldeyera, szczękę, żuchwę, jamę nosa, zatoki przynosowe, oczodół i ślinianka podżuchwowe. W opracowaniu Weisbergera i wsp. (5) lokalizacja poza układem limfatycznym obejmowała zatoki przynosowe, żuchwę, tarczę, śliniankę przyuszną i gardło.

Chłoniaki w regionie głowy i szyi u dzieci mogą prezentować niejasny obraz kliniczny, który może być wstępnie oceniony jako stan zapalny lub infekcja albo może imitować inne nowotwory (6).

Chłoniaki są częstsze u pacjentów płci męskiej. Dane kliniczne związane z chłoniakiem Hodgkina i chłoniakami niezziarniczymi różnią się pod kilkoma aspektami epidemiologicznymi. Chłoniak Hodgkina jest częstszy u dzieci powyżej 10. roku życia, zaś zachorowalność na chłoniaki niezziarnicze rośnie stale w ciągu życia (7).

Chłoniak Hodgkina jest jednym z częstszych nowotworów u dzieci, w USA stanowi 4% wszystkich nowotworów inwazyjnych w grupie pomiędzy 0-14 lat, w grupie pacjentów 15-30 lat stanowi 12% (2). W krajach uprzemysłowionych zachorowalność na HL pod względem wieku pacjentów ma dwa szczyty: 25-30 lat i powyżej 50. roku życia. W krajach rozwijających się zachorowalność przypada na wcześniejszy wiek. Etiologia HL jest nadal nieznaną, ale przypisuje się jej związek z infekcją wirusem Epsteina-Barra (40-50% przypadków HL w krajach rozwiniętych jest związana z EBV) (2). Chłoniak Hodgkina histologicznie charakteryzuje się dużymi, wielojądrowymi komórkami Reed-Sternberga, które wywodzą się z limfocytów typu B. Histologiczne podgrupy HL: LP – z dominacją limfocytów (najlepsze rokowanie), MC – o mieszanej komórkowości, LD – ubogi w limfocyty (najgorsze rokowanie) oraz NS – stwardnienie guzkowe (najpopularniejszy – 40% dzieci, 70% młodzież).

Chłoniaki niezziarnicze dzielą się na podgrupy wywodzące się z limfocytów B, limfocytów T lub NK. Ogólna zachorowalność i częstość różnych typów histologicznych podgrup różni się w zależności od wieku i rozpoznania. W Europie i w USA NHL z dojrzałych limfocytów B (B-NHL) stanowią największą podgrupę. W Afryce równikowej blisko 50% nowotworów wśród dzieci to chłoniaki, ze szczególnie wysoką zachorowalnością na chłoniaka Burkitta. Chłoniaki niezziarnicze z komórek B charakteryzują się wysokim wskaźnikiem proliferacji. Szybki wzrost guza nowotworowego, który raczej sugeruje chłoniaka niezziarniczego niż chłoniaka Hodgkina, objawia się powiększającą się masą oraz asymetrią twarzy, obrzękiem i bólem, co jest związane z jego pozawęzłową lokalizacją. Chłoniaki niezziarnicze w populacji pediatrycznej charakteryzują się większą rozległością i mają większą tendencję do rozprzestrzeniania się drogą krwipochodną, dlatego zajęcie szpiku kostnego lub OUN jest dużo częstsze w chłoniakach niezziarniczych niż w chorobie Hodgkina (8). Co więcej, chłoniak Burkitta, który przeważnie występuje u dzieci i jest najczęstszym ze wszystkich chłoniaków niezziarniczych (40%) u dzieci, często prezentuje obraz choroby o miejscowej złośliwości (1, 9, 13).

W przypadku podejrzenia chłoniaka postępowaniem diagnostycznym jest wykonanie biopsji chirurgicznej największego dostępnego węzła chłonnego. W przypadku podejrzenia chłoniaka migdałka podniebiennego, postępowaniem z wyboru jest tonsillektomia. Badania dodatkowe obejmują badania laboratoryjne (morfologia z rozmazem obwodowym, rozmaz ręczny, OB, CRP, LDH) oraz biopsję szpiku kostnego i punkcję lędźwiową z pobraniem płynu mózgowo-rdzeniowego (u pacjentów z NHL).

Podstawą badania obrazowego jest ultrasonografia szyi z oceną węzłów chłonnych. Z uwagi na nieinwazyjność, ogólnodostępność, niski koszt oraz powtarzalność i porównywalność, usg jest badaniem pierwszego rzutu w początkowej fazie diagnostycznej. Rentgen klatki piersiowej jest konieczny, aby wykluczyć patologiczną masę w śródpiersiu. W określeniu stopnia zaawansowania klinicznego (ang. *staging*) oraz monitorowaniu postępu leczenia wykorzystuje się tomografię komputerową z kontrastem lub pozytronową tomografię emisyjną (PET – ang. *positron emission tomography*).

Biopsja cienkoigłowa nie jest wykorzystywana w diagnostyce chłoniaków z uwagi na niemożność oceny struktury węzła chłonnego za pomocą badania cytologicznego, jednak może być pomocna jako badanie diagnostyczne w różnicowaniu guzów szyi; zwykle wykonywana jest u dorosłych.

Zaawansowanie chłoniaka Hodgkina ocenia się wg klasyfikacji Ann Arbor (tab. 1) (10). Stopień zaawansowania klinicznego dzieli się na kategorie A lub B. Pacjenci bez objawów ogólnych należą do kategorii A. Pacjenci z objawami ogólnymi, takimi jak utrata masy ciała powyżej 10% w ciągu 6 miesięcy, gorączka o nieznanym etiologii powyżej 3 dni czy nocne poty należą do kategorii B. W klasyfikacji chłoniaków niezziarniczych wykorzystywana jest klasyfikacja St. Jude, opracowana na podstawie klasyfikacji Ann Arbor dla HL, zmodyfikowanej dla NHL (tab. 2) (11).

Chłoniak Hodgkina u dzieci charakteryzuje się bardzo dobrym rokowaniem i 5-letnim wskaźnikiem przeżycia wolnego

**Tabela 1.** Klasyfikacja zaawansowania chłoniaka Hodgkina wg Ann Arbor, 1971 (10).

Stopień	Charakterystyka
CS I	Zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych lub jednego narządu pozalimfatycznego (I E)
CS II	Zajęcie $\geq 2$ grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony lub umiejscowione (jednoogniskowe) zajęcie narządu pozalimfatycznego i $\geq 2$ grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony (II E)
CS III	Zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony, czemu towarzyszyć może jednoogniskowe zajęcie narządu pozalimfatycznego (III E) lub zajęcie śledziony (III S), lub zajęcie narządu pozalimfatycznego (jednoogniskowe) i śledziony (III SE)
CS IV	Rozsiane zajęcie narządu pozalimfatycznego, niezależnie od stanu węzłów chłonnych (zajęcie szpiku lub wątroby oznacza zawsze IV stopień zaawansowania)

Objawy ogólne: niewyjaśniona utrata masy ciała o  $> 10\%$  w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niewyjaśniona gorączka ( $> 38^\circ\text{C}$ ) trwająca  $> 2$  tyg., zlewne poty nocne

A – nieobecne objawy ogólne, B – obecne objawy ogólne

**Tabela 2.** Klasyfikacja stadiów zaawansowania NHL wg St. Jude (11).

Stopień	Charakterystyka
I	Pojedynczy guz pozawęzłowy lub pojedyncze umiejscowienie węzłowe (bez lokalizacji śródpiersiowej i brzusznej)
II	Pojedynczy guz pozawęzłowy z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych; dwa lub więcej umiejscowień węzłowych po tej samej stronie przepony; dwa pojedyncze guzy pozawęzłowe po tej samej stronie przepony z zajęciem lub bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych; pierwotny guz przewodu pokarmowego z zajęciem lub bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych krezkowych – który może być radykalnie usunięty chirurgicznie
III	Dwa pojedyncze guzy pozawęzłowe po obu stronach przepony; dwie lub więcej lokalizacji węzłowych po obu stronach przepony; wszystkie pierwotne guzy w klatce piersiowej; wszystkie rozległe lokalizacje brzuszne; wszystkie guzy okołordzeniowe
IV	Każde z powyższych umiejscowień, jeśli współistnieje z zajęciem OUN i/lub szpiku kostnego

od choroby od 80 do 95% w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego. Negatywnie prognostycznymi czynnikami są: obecność objawów B, masa węzłowa w śródpiersiu, pozawęzłowe rozprzestrzenienie się choroby oraz wysoki stopień zaawansowania (III-IV). Standardem terapeutycznym jest chemioterapia, z ewentualną radioterapią.

Chłoniaki nieziarnicze są heterogenną grupą i zróżnicowanie podtypu chłoniaka nieziarniczego jest kluczowe dla wyboru strategii leczniczej, wówczas również bierze się pod uwagę obraz kliniczny oraz biologię molekularną nowotworu. Postępowaniem leczniczym jest chemioterapia.

Zarówno u dzieci, jak i u dorosłych rozległość choroby w momencie rozpoznania jest najważniejszym czynnikiem prognostycznym wyleczenia. Rozprzestrzenienie się ogólnoustrojowe oraz wewnątrzczaszkowa lokalizacja są znaczącymi negatywnymi czynnikami prognostycznymi (8). Wczesna odpowiedź na chemioterapię jest niezależnym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z chłoniakami. Lokalizacja pozawęzłowa w chłoniakach nieziarnicznych głowy i szyi u dzieci wskazuje na gorsze rokowanie (12).

## DYSKUSJA

Większość chłoniaków głowy i szyi u dzieci stanowią chłoniaki nieziarnicze – powyżej 82%, chłoniak Hodgkina zaś stanowi

powyżej 17% (1). Wśród NHL chłoniaki wywodzące się z limfocytów B stanowią większość (nawet 65%), a najczęstszymi są chłoniak Burkitta i chłoniaki z komórek prekursorowych limfoblastów B. Chłoniaki wieku rozwojowego są częstsze u chłopców. Według Roha i wsp. chłoniak Hodgkina był częstszy u dzieci powyżej 10. roku życia (75%), a chłoniaki nieziarnicze – w grupie młodszych dzieci (1). Co ciekawe lokalizacja pozawęzłowa w tym opracowaniu w regionie głowy i szyi występowała u 40,5% pacjentów z NHL, ale u żadnego pacjenta z HL. U pacjentów z chłoniakiem Burkitta, którzy mieli lokalizację pozawęzłową choroby, zmiany chorobowe obejmowały: zatoki przynosowe, oczodoł, podstawę czaszki, żuchwę, szczękę, śliniankę podżuchwową i ośrodkowy układ nerwowy. W innym opracowaniu u pacjentów z chłoniakami z komórek prekursorowych limfoblastów B z lokalizacją pozawęzłową proces chorobowy obejmował jamy nosa, zatoki przynosowe z oczodołem i podstawę czaszki oraz śliniankę przyuszną.

Faza zaawansowania chłoniaków w opracowaniu naukowym Roha i wsp. w 71,1% była wczesna (I lub II stadium), zaś 28,9% pacjentów miało chorobę w zaawansowanym stadium (III lub IV stadium) (1).

Pięcioletni wskaźnik przeżycia u dzieci z chłoniakiem nieziarnicznym po skutecznej wielolekowej chemioterapii wynosi około 70% (8). Chłoniak Hodgkina jest na ogół wykrywalny we

wczesnej fazie choroby i wskaźnik wyleczenia przy zastosowaniu wielolekowej chemioterapii wynosi powyżej 90% (8). W opracowaniu Roha i wsp. pięcioletni wskaźnik przeżycia bez choroby wynosił 76%, a ponad 75% pacjentów wykazało całkowitą remisję po trzech cyklach wielolekowej chemioterapii, co pokazuje, iż stadium zaawansowania klinicznego i odpowiedź na chemioterapię są statystycznie znaczącymi wskaźnikami predykcyjnymi dla przeżycia wolnego od choroby ( $p < 0,01$ ) (1).

## WNIOSKI

Najczęstszym objawem chłoniaków jest limfadenopatia szyjna. Lokalizacja pozawęzłowa w obrębie głowy obejmuje: pierścień chłonny Waldeyera, zatoki przynosowe, kości szczęki i żuchwy, oczodół, podstawę czaszki i ślinianki. W tych sytuacjach laryngolog może być lekarzem pierwszego kontaktu z pacjentem. Leczenie chłoniaków wymaga współpracy lekarzy wielu specjalizacji.

## Adres do korespondencji

\*Lidia Zawadzka-Głós  
Klinika Otolaryngologii Dziecięcej WUM  
ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa  
tel.: +48 (22) 628-05-84  
e-mail: laryngologia@litewska.edu.pl

## Piśmiennictwo

1. Roh J-L, Huh J, Moon HN: Lymphomas of the head and neck in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 1471-1477. 2. Gainia RM, Romagnolia M, Salab A, Garavello W: Lymphomas of head and neck in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73S: S65-S70. 3. Shen Y: Clinical analysis of non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: report of 25 cases. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2005; 19: 311-312. 4. Sayed K, Van Savell H Jr, Hutchison RE et al.: Review of tonsillar lymphoma in pediatric patients from the pediatric oncology group: what can be learned about some indications for microscopic examination? *Pediatr Dev Pathol* 2005; 8: 533-540. 5. Weisberger EC, Davidson DD: Unusual presentations of lymphoma of the head and neck in childhood. *Laryngoscope* 1990; 100: 337-342. 6. Connolly AA, MacKenzie K: Paediatric neck masses – a diagnostic dilemma. *J Laryngol Otol* 1997; 111(6): 541-545. 7. Urquhart A, Berg R: Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2001; 111: 1565-1569. 8. La Quaglia MP: Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck in childhood. *Semin Pediatr Surg* 1994; 3: 207-215. 9. Ryczer T, Zawadzka-Głós L: A rare case of Burkitt's lymphoma in paranasal sinuses in a child. *New Medicine* 2014; 4: 122-125. 10. Rosenberg SA: Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1977; 61(6): 1023-1027. 11. Patte C: Childhood non-Hodgkin's lymphoma: recent advances. *Eur J Cancer Suppl* 2003; 6(1): 15-21. 12. Ribeiro RC, Fairclough DL, Sandlund JT et al.: Extranodal primary tumor site indicates poor prognosis in childhood head and neck non-Hodgkin's lymphomas. *Leukemia* 1991; 5: 615-620. 13. Carbone A, Canzonieri V, Gloghini A et al.: Burkitt's lymphoma: historical background and recent insights into classification and pathogenesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109(7): 693-702. 14. Ridgway D, Wolff LJ, Neerhout RC et al.: Unsuspected non-Hodgkin's lymphoma of the tonsils and adenoids in children. *Pediatrics* 1987; 79(3): 399-402. 15. Yuen A, Jacobs C: Lymphomas of the head and neck. *Semin Oncol* 1999; 26(3): 338-345.

nadesłano: 02.04.2015

zaakceptowano do druku: 14.04.2015