

# Primäres Non-Hodgkin- Lymphom des Unterkiefers – eine Fallvorstellung

Ronald Schimming und Arndt Loßnitzer<sup>1)</sup>

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. U. Eckelt)

<sup>1)</sup> Institut für Pathologie (Direktor: Prof. Dr. M. Müller)

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden  
Fetscherstr. 74, D-01307 Dresden

Schlüsselwörter:

Non-Hodgkin-Lymphom, Unterkiefer, Diagnostik, Neubildung

Korrespondenzadresse:

Dr. Dr. Ronald Schimming

Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Fetscherstr. 74, D-01307 Dresden

Tel.: +49-(0)351-458 3382, Fax: +49-(0)351-458 5382

E-Mail: ronald.schimming@mailbox.tu-dresden.de

(Texte français voir page 841)

## Einleitung

### Definition

Primäre Lymphome des Knochens werden als solche Lymphome definiert, die ihren Ausgang vom Markraum eines einzelnen Knochens nehmen und bei denen keine Lymphknotenbeteiligung bzw. die Beteiligung anderer Organe bis 6 Monate nach Erstdiagnose nachzuweisen ist (FECHNER & MILLS 1993). Klinisch unterscheidet sich das primäre ossäre Lymphom vom nodalen Lymphom durch ein zwar sehr destruktives gleichzeitig aber lokalisiertes Wachstum (UGAR et al. 1995).

Primäre Lymphomerkran-  
kungen des Unterkiefer-  
knochens gehören zu den  
seltenen Erkrankungen des  
orofazialen Systems.  
Anhand eines Fallberichtes  
werden Diagnostik und  
Therapie eines primären  
Non-Hodgkin-Lymphoms  
des Unterkiefers dargestellt.  
Dabei wird auf Differential-  
diagnosen und mögliche  
Fehldiagnosen hingewie-  
sen.

Dem behandelnden Zahn-  
arzt kommt bei der Früher-  
kennung dieses Krankheits-  
bildes eine grosse Bedeu-  
tung zu, denn sehr häufig ist  
das Symptom der manch-  
mal Wochen und Monate  
anhaltenden therapierefrak-  
tären odontogenen Entzün-  
dung einziger Hinweis auf  
diese Erkrankung.

### Lokalisation und Häufigkeit

Im Gegensatz zu Hodgkin-Lymphomen, die in ihrer Lokalisation vorwiegend auf Strukturen des lymphatischen Systems beschränkt sind, treten Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) oft auch ausserhalb des Lymphgewebes auf. In Deutschland weist das maligne Lymphom eine Inzidenz von etwa 3/100000 Neuerkrankungen auf (RADTKE & MACHTENS 1990). Etwa die Hälfte der malignen Lymphome sind NHL, von denen etwa 30% eine primäre extranodale Manifestation – unter anderem im Knochen – aufweisen (HASHIMOTO & KURIHARA 1982). Das primäre NHL des Unterkiefers ist dagegen immer noch eine Rarität. Bisher sind im Schrifttum 100 Fälle bekannt (BAUCHAUD et al. 1992). Demgegenüber ist die Mitbeteiligung des Unterkiefers an einem Hodgkin-Lymphom in nur 8 Fällen beschrieben (STIENER 1943, STEG et al. 1959, FAUCILLA & HAMANN 1961, FORMAN & WESSON 1970, STERN & SHENSA 1973, LEHRER et al. 1976, JAHMSHED et al. 1997). In zwei Fällen handelte es sich um primäre Hodgkin-Lymphome des Unterkiefers (STERN & SHENSA 1973, JAHMSHED et al. 1997).

Weitere bevorzugte Lokalisationen des extranodalen NHL sind neben dem Magen-Darm-Trakt, Haut, Lunge, zentrales Nervensystem, Speicheldrüsen und Mundhöhle (TAKAHASHI et al. 1987, WOLVIUS et al. 1994). So fanden SHIMA et al. in einer Untersuchung von 114 Patienten mit extranodalen NHL einen Anteil von 12% mit primärem NHL in der Mundhöhle (SHIMA et al.

1990). Nach Fechner und Mills repräsentieren Knochenlymphome 3,1% aller malignen Knochentumoren (FECHNER & MILLS 1993).

### Klassifikation

Ein Problem bei der internationalen Vergleichbarkeit von NHL ist die Klassifikation (SLOOTWEG et al. 1985). In Europa hatte sich die Kieler Nomenklatur durchgesetzt, die hoch und niedrig maligne B- und T-Zell-NHL unterscheidet und nach histogenetischen Gesichtspunkten aufgebaut ist (LENNERT & FELLER 1980).

In Nordamerika bestanden bis zur Aufstellung der Working Formulation durch das National Cancer Institut (National Cancer Institut 1982) und deren allgemeingültigen Akzeptanz zwei verschiedene Klassifikationen nebeneinander (RAPPAPORT et al. 1956, LUKES & COLLINS 1974). Inzwischen ist mit der REAL (Revidierte-Europäisch-Amerikanische-Lymphom)-Klassifikation eine weltweit einheitliche Klassifikation für Lymphome gefunden die allseitig anerkannt ist und eine internationale Vergleichbarkeit ermöglicht (STEIN 1995).

Die Klassifikation des klinischen Stadiums für Hodgkin-Lymphome und NHL bei Erwachsenen beruht auf der Ann Arbor Staging Klassifikation (CARBONE et al. 1971).

Nach dieser Einführung sollen nachfolgend Falldemonstration und Diskussion verdeutlichen, dass eine frühzeitige klinische und histologische Diagnose von NHL der Mundhöhle Grundlage für eine rechtzeitige und effiziente Therapie ist. Dabei kommt dem behandelnden Zahnarzt des Patienten eine Schlüsselposition zu.

### Fallbericht

#### Anamnese und Diagnostik

Der Patient, ein 36 Jahre alter Mann stellte sich 8 Wochen nach der Extraktion der Zähne 37 und 38 in unserer Klinik vor, da es zu einer Wundheilungsstörung mit dem klinischen Bild eines alveolären Abszesses gekommen war. Zuvor war er von seinem Zahnarzt mit Spülungen unter der Diagnose einer lokalen Entzündung behandelt wurden. Nach oraler Inzision und antibiotischer Therapie mit Clindamycin (Sobelin® 4×300 mg/d) trat keine wesentliche Befundänderung ein. Sieben Tage später kam es zur Ausbildung einer Hypästhesie der linken Unterlippe und einen Tag später zur pathologischen Unterkieferfraktur in Region 036. Röntgenologisch bot sich das Bild einer Unterkieferosteomyelitis. Dieser Befund wurde durch eine sich anschließende Unterkiefer-SPECT-Untersuchung bestätigt (Abb. 1). Therapeutisch wurde deshalb eine starre maxillo-mandibuläre Immobilisation durchgeführt. Ausserdem wurden aus der beschriebenen Region mehrere Biopsien entnommen, um den Befund der bildgebenden Diagnostik histopathologisch bestätigen zu lassen. Bei der histologischen Untersuchung der Präparate konnte neben einer Osteomyelitis auch ein hochmalignes diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom gesichert werden (Abb. 2 und 3). Damit waren bis zur endgültigen Diagnosestellung inzwischen 2,5 Monate vergangen. In dem sofort nach der histologischen Befundssicherung durchgeführten Computertomogramm (Abb. 4a und b) zeigte sich eine Destruktion im linken Unterkieferast mit erheblicher Weichteilschwellung der Umgebung ohne Nachweis eines abgrenzbaren Tumors bzw. eines Sequesters.

Nach Vorstellung des Patienten im interdisziplinären Tumorkonsil der Universitätsklinik schlossen sich Tumorstaging und die Einleitung einer systemischen antineoplastischen Chemo-

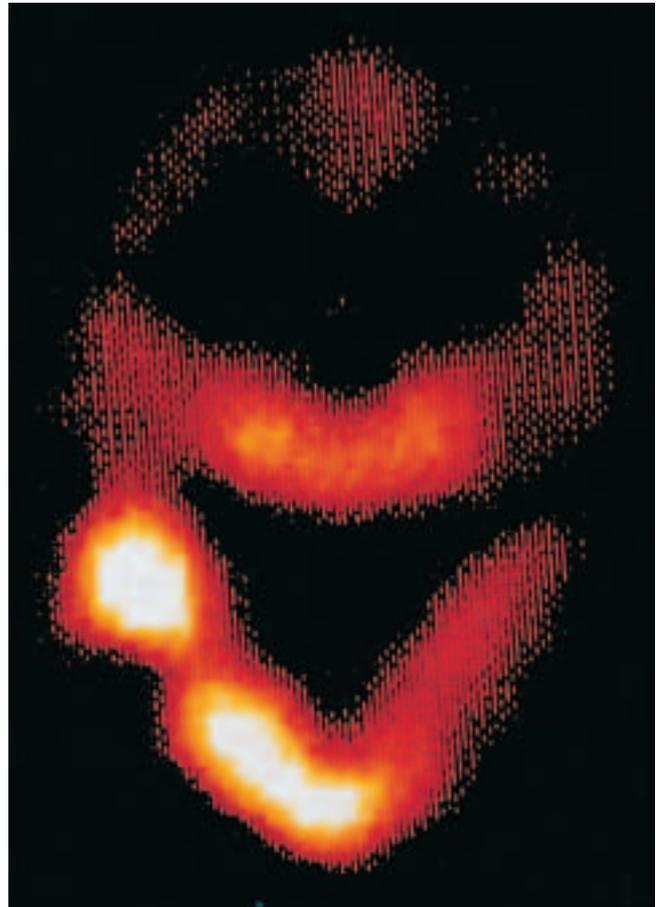


Abb. 1 Schädel-SPECT mit  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP in Dreiphasentechnik: Nachweis eines erhöhten Knochenstoffwechsels im linken Unterkiefer mit vermehrter Perfusion und Weichteilbeteiligung. Der Befund ist durch entzündliche Veränderungen erklärbar (VD: Osteomyelitis).

Fig. 1 SPECT crânienne avec  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP selon la technique en 3 phases: Mise en évidence d'un métabolisme osseux augmenté dans l'hémimandibule droite avec accroissement de la perfusion et participation des tissus mous. Cette constatation s'explique par les modifications inflammatoires. (VD: Osteomyélite).

therapie an. Das Staging einschliesslich Knochenmarkpunktion erbrachte keine weitere Lymphomanifestation. (Stadium IE – Ann Arbor Staging Klassifikation für Lymphome). Somit konnte davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem vorliegenden Befund um ein primäres NHL des Unterkiefers handelte.

#### Therapie und Verlauf

Therapeutisch wurden zunächst zwei Zyklen Chemotherapie nach dem CHOP-Schema (Cyclophosphamid, Adriamycin, Vincristin, Prednison) verabreicht. Auf Grund emetogener Chemotherapienebenwirkungen mit erhöhter Aspirationsgefahr musste danach die starre Immobilisation gelöst werden. Wegen der Instabilität des Unterkiefers resultierte daraufhin eine erhebliche Schmerzsymptomatik. Im interdisziplinären Konsil wurde deshalb vereinbart, die Chemotherapie nach den ersten beiden Zyklen zu unterbrechen und das Lymphom strahlentherapeutisch weiter zu behandeln. Nach lokaler Bestrahlung mit 45 Gy (MeV-Photonen) und daraus resultierender Verbesserung der Schmerzsituation wurde nach erneuter starrer maxillo-mandibulärer Immobilisation versucht, die begonnene antineo-

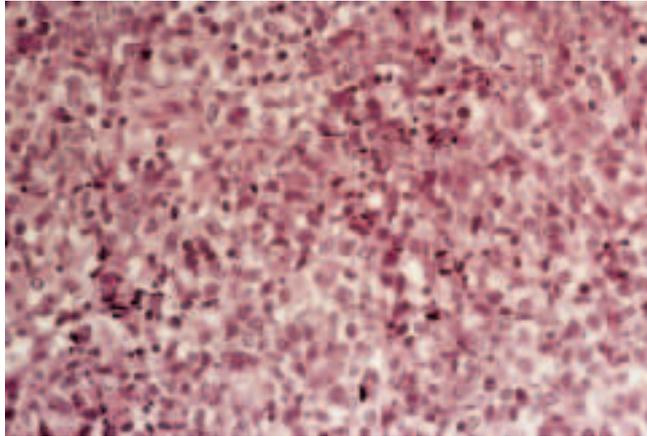


Abb. 2 Areal einer Biopsie mit Nachweis eines hochmalignen diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphoms des Unterkiefers. Die lymphoiden Blasten zeigen einen breiten Zytoplasmasaum und polymorphe Kerne. Sie unterscheiden sich deutlich von zum Teil getroffenen normalen Lymphozyten. (HE, 100fach)

Fig. 2 Zone de biopsie avec mise en évidence de grandes cellules B hautement malignes de lymphome mandibulaire. Les cellules lymphoïdes montrent un bord cytoplasmique large et un noyau polymorphe. Elles se distinguent nettement des lymphocytes normaux en partie atteints (HE, 100 fois)

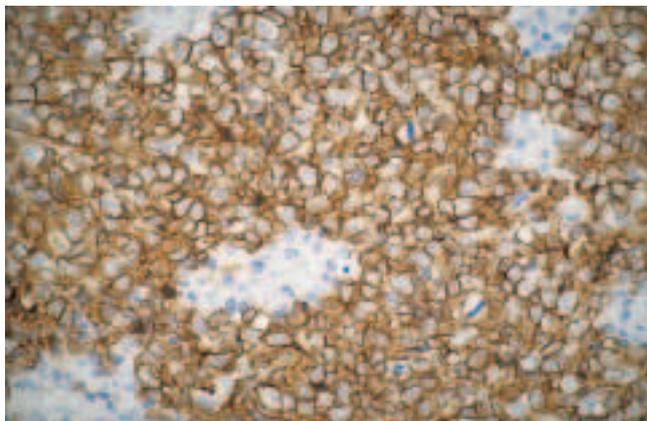


Abb. 3 Areal der gleichen Biopsie mit stark positiver Immunreaktivität der lymphoiden blastären Zellformen für CD20. Hier ebenfalls Darstellung normaler Lymphozyten. (144fach)

Fig. 3 Zone de la même biopsie avec réaction immunitaire fortement positive des cellules lymphoïdes pour CD20. Représentation également de lymphocytes normaux (144x)

plastische Chemotherapie mit weiteren 4 Zyklen CHOP (Ziel: insgesamt 6 Zyklen CHOP) fortzuführen. Die Therapie wurde jetzt vom Patienten gut toleriert. Das anschliessend durchgeführte Restaging unter gleichzeitiger Durchführung einer Unterkieferresection von 034–036 zur Ausräumung osteomyelitisch veränderter Areale des Unterkiefers war klinisch und in der bildgebenden Diagnostik ohne Nachweis von Tumorgewebe. Die histopathologische Untersuchung des Operationspräparates bestätigte diese Befunde. Inzwischen ist der Patient 21 Monate rezidivfrei und die plastische Rekonstruktion des Unterkiefers mittels microvasculär gestielten Beckenkammtransplantates vorgesehen.



4a



4b

Abb. 4a und b Koronares Computertomogramm des Unterkiefers mit Nachweis einer Destruktion im linken Unterkieferast mit erheblicher Weichteilschwellung der Umgebung, aber ohne Nachweis eines abgrenzbaren Tumors bzw. eines Sequesters.

Fig. 4a et b Coupe scannographique de la mandibule par tomodensitométrie T.D.M. en incidence coronale montrant une destruction considérable dans la branche mandibulaire gauche avec infiltration inflammatoire des tissus mous environnants, mais ne mettant pas en évidence de limite tumorale ou de séquestre.

## Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Diagnostik primärer Lymphome des Unterkiefers kann sich auf Grund der unspezifischen Symptomatik sowohl im klinischen als auch im radiologischen Bild als sehr schwierig gestalten. Dieses Problem ist bereits früh in der Literatur beschrieben worden (SCHUBERT & WAGNER 1979, EISENBUD et al. 1984, BARKER 1984). Von BARKER wurde der durchschnittliche Therapieverzug mit 2,5 Monaten angegeben (BARKER 1984). Zum Teil werden noch grössere Zeitspannen bis zur definitiven Diagnostik und der sich anschliessenden Therapie beschrieben. TERHEYDEN et al. geben einen Therapieverzug zwi-

schen 0 und 7 Monaten (im Durchschnitt 3,9 Monate) an (TERHEYDEN et al. 1997).

Sehr häufig führen Verwechslungen mit odontogenen Entzündungen, wie sie auch in dem von uns beschriebenen Fall gezeigt wurden, zur Verzögerung (SLOOTWEG et al. 1985, GUCKEL et al. 1992). Als wesentlichste Differentialdiagnose ist die Osteomyelitis anzusehen, die klinisch eine Reihe von Symptomen der Lymphome einschliesslich der Sensibilitätsstörungen erklären kann (SLOOTWEG et al. 1985). Die Diagnosesicherung kann deshalb nur durch eine histologische Untersuchung erfolgen. Dabei ist zu beachten, dass auch bei einem histopathologisch negativen Befund ein NHL noch nicht ausgeschlossen werden kann. In 5 von 11 Fällen (ROBBINS 1986) und in 4 von 7 Fällen (TERHEYDEN et al. 1997) konnte ein bestehendes NHL in der Erstbiopsie nicht erfasst werden. Als Ursache dafür wird neben der Maskierung der Tumorzellen durch entzündliche Begleitinfiltrate vor allem die Vulnerabilität der lymphoiden Blasten diskutiert. Deshalb sollte neben einer multilokalen Biopsie grundsätzlich eine schonende Gewebentnahme erfolgen.

Das primäre NHL des Unterkiefers ist eine seltene Erkrankung. Häufiger tritt die Beteiligung des Unterkiefers als Frühsymptom eines nodalen Lymphoms auf. Leitsymptom ist in beiden Fällen die dem behandelnden Zahnarzt zugängliche über Monate andauernde therapierefraktäre odontogene Entzündung.

In diesen Fällen muss durch eine sorgfältige Gewebentnahme mit anschliessender histopathologischer Untersuchung differentialdiagnostisch ein NHL ausgeschlossen werden.

Wie bei jeder malignen Neubildung ist auch beim primären Lymphom des Unterkiefers eine frühzeitige Diagnostik Voraussetzung für eine effektive Therapie. Jede Verzögerung der Diagnose setzt die Heilungschancen für den individuellen Patienten entscheidend herab.

## Literatur

- BARKER G R: Unifocal lymphomas of the oral cavity. *Br J Oral Maxillofac Surg* 22: 426–430 (1984)
- BAUCHAUD J M, COPPIN D, DOUCHEZ J, BOUTAULT F, PATY E, SABOYE J, BARTHELEMY I: Les lymphomes malins primitifs de la mandibule. Etude de 3 cas et revue de la littérature. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 93: 372–376 (1992)
- CARBONE P P, KAPLAN H S, MUSSHOFF K, SMITHERS D W, TUBLANA M: Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 31: 1860–1861 (1971)
- EISENBUD L, SCIUBBA J, MIR R, SACHS A: Oral presentations in non-Hodgkin's lymphoma: e cases. A review of thirty-one cases. Part II: Fourteen cases arising in bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 57: 272–280 (1984)
- FAUCILLA I S, HAMANN A: Hodgkin's disease in bone. *Radiology* 77: 53–60 (1961)
- FECHNER R E, MILLS S E: Tumors of the Bones and Joints. In: *Atlas of Tumor Pathology*. Bethesda, MD, p 221 (1993)
- FORMAN G H, WESSON C M: Hodgkin's disease of the mandible. *Br J Oral Surg* 7: 146–152 (1970)
- GUCKEL F, FREUND M C, JASCHKE W, BRIX G, GEORGI M, VAN KAICK G: MR-Tomographie des Knochenmarks bei malignen Systemerkrankungen. Diagnostik und Therapieverlaufskontrolle. *Radiologe* 32: 495–501 (1992)
- HASHIMOTO N, KURIHARA K: Pathological characteristics of oral lymphomas. *J Oral Pathol* 11: 214–227 (1982)
- JAMSHED A, ALLARD W F, MOURAD W A, ROSTOM A Y: Primary Hodgkin's disease of the mandible – A case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 83: 680–684 (1997)
- LEHRER S, ROSWIT B, FEDERMANN Q: The presentation of malignant lymphoma in the oral cavity and pharynx. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 41: 441–450 (1976)
- LENNERT K, FELLER A C: *Histopathologie der Non-Hodgkin-Lymphome (nach der aktualisierten Kiel-Klassifikation)*. 2. Aufl. Springer, Heidelberg (1990)
- LUKES R J, COLLINS R D: Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 34: 1488–1503 (1974)
- RADIKE J, MACHTENS E: Lymphome mit oromaxillofazialer Manifestation. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 14: 111–115 (1990)
- RAPPAPORT H, WINTER W J, HICKS E B: Follicular lymphoma: a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma based on a survey of 253 cases. *Cancer* 9: 792–821 (1956)
- ROBBINS K T: Primary lymphoma of the mandible. *Head Neck Surg* 8: 192–199 (1986)
- SCHUBERT J, WAGNER U: Klinische Erstmanifestation von malignen Lymphomen im Kiefer-Gesichtsbereich. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 3: 144–149 (1979)
- SHIMA N, KOBASHI Y, TSUTSUI K, OGAWA K, MAETANI S, NAKASHIMA Y, ICHIJIMA K, YAMABE H: Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. A clinicopathologic study in the Kyoto-Nara area of Japan. *Cancer* 66: 1190–1197 (1990)
- SLOOTWEG P J, WITKAMPF A R, KLUIN P M, DE WILDE P C, VAN UNNIK J A: Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the oral tissues. An analysis of 20 cases. *J Maxillofac Surg* 13: 85–92 (1985)
- STEG R F, DAHLIN D C, GORES R J: Malignant lymphoma of the mandible and maxillary region. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1: 128–141 (1959)
- STEIN H: Revidierte Europäisch-Amerikanische-Lymphom-Klassifikation. In: Diehl V, Schlag R, Thiel E (Eds): *Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome*. Karger, Basel, pp 1–28 (1995)
- STERN N S, SHENSA D R: Hodgkin's disease of the mandible: report of a case. *J Oral Surg* 31: 628–631 (1973)
- STIENER P E: Hodgkin's disease: The incidence, distribution, nature and possible significance of the lymphogranulomatous disease in the bone marrow: a review with original data. *Arch Pathol* 36: 627–637 (1943)
- TAKAHASHI H, TEZUKA F, FUJITA S, OKABE H: Primary extranodal Non-Hodgkin's malignant lymphoma of the oral region: analysis of 11 autopsy cases. *J Oral Pathol* 16: 241–250 (1987)
- TERHEYDEN H, DUNSCHKE A, WACKER H H: Das primäre intraossäre Lymphom des Kiefers – Therapieversuch durch Fehldiagnosen. *Dtsch Zahnärztl Z* 52: 73–76 (1997)
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institut-Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 49: 2112–2135 (1982)
- UGAR D A, TURKER M, MEMIS L: Primary lymphoma of the mandible: Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 53: 827–829 (1995)
- WOLVIUS E B, VAN DER VALK P, VAN DER WAL J E, VAN DIEST P J, HUIJGENS P C, VAN DER WAAL I, SNOW G B: Primary extranodal Non-Hodgkin-Lymphoma of the oral cavity. An analysis of 34 cases. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 30B: 121–125 (1994)