

H. Rosenthal¹ · R. Kolb² · K. F. Gratz³ · A. Reiter⁴ · M. Galanski¹

¹ Abteilung für Diagnostische Radiologie I, Medizinische Hochschule Hannover

² Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover

³ Abteilung für Nuklearmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

⁴ Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Justus-Liebig-Universität Gießen

Ossäre Manifestationen beim Non-Hodgkin-Lymphom im Kindes- und Jugendalter

Zusammenfassung

Fragestellung. Skelettale Manifestationen des Non-Hodgkin-Lymphoms sind selten. Ziel der Studie waren die Analyse charakteristischer Veränderungen in der Bildgebung vor und nach Therapie sowie die Korrelation mit dem Therapieerfolg.

Methode. Die retrospektive Analyse von 2 Therapiestudien (NHL-BMF-90 und 95) schloss 1246 Patienten ein. Die bildgebenden Untersuchungen von 63 Patienten mit skelettalem Lymphombefall wurden reevaluiert.

Ergebnisse. Die Inzidenz des initialen Skelettbefalls beim Non-Hodgkin-Lymphom lag bei 6,8%. Die Verteilung der SkelettHerde wurde durch die Szintigraphie am sichersten erfasst, die MRT detektierte im Vergleich größere Markraumbeteiligungen sowie zusätzliche Herdbildungen im Skelett. Prädilektionssorte waren die langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten mit epiphysärer Beteiligung in 39% der Fälle. Residuale Signalveränderungen im MRT verblieben trotz kompletter Remission in 71% der Fälle. Osteonekrosen nach Chemotherapie waren häufig. Die therapeutische Ergebnisse wurden durch das Vorhandensein eines Skelettbefalls nicht beeinflusst.

Schlussfolgerungen. Aufgrund der Beobachtung, dass die Therapieergebnisse vom Nachweis eines Skelettbefalls nicht wesentlich beeinflusst werden, erscheint der Wert der Screeninguntersuchung begrenzt. Die Kenntnis des Erscheinungsbilds vom NHL in der Bildgebung ist aber für die Beurteilung der primär ossären Lymphome und symptomatischer Herdbildungen sowie in der Therapiekontrolle notwendig.

Schlüsselwörter

Lymphom · Knochtumor · MRT

Das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) ist eine primär lokalisierte maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Ihr Anteil an den malignen Erkrankungen bei Kindern <15 Jahren beträgt etwa 6,6% [9]. Im Vergleich zum NHL im Erwachsenenalter manifestiert sich die Erkrankung häufiger mit extranodalem Tumorbefall. Der Skelettbefall ist dabei selten.

Im Gegensatz zu den primären malignen Knochtumoren existieren für das NHL im Kindes- und Jugendalter nur wenige Studien, die sich anhand größerer Fallzahlen speziell mit den Problemen der Bildgebung am Skelettsystem beschäftigen. Dies gilt insbesondere für die MRT sowohl zum Erkrankungsbeginn als auch in der Verlaufskontrolle. Zum Staging wird die Skelettszintigraphie als Basisuntersuchung eingesetzt. Szintigraphisch positive und klinisch auffällige Befunde werden mit Skelettaufnahmen und der MRT weiter abgeklärt. Alle 3 Untersuchungsverfahren werden auch in der Therapiekontrolle eingesetzt.

Die prognostische Bedeutung des Skelettbefalls bei Lymphomen im Kindesalter ist bislang nicht hinreichend geklärt. Mit der vorliegenden Studie soll über die Erfahrungen mit der Bildgebung aus den Therapiestudien NHL-BMF-90 und 95 berichtet werden.

Klinik

Das NHL ist eine insgesamt seltene Erkrankung im Kindesalter. Die jährliche Inzidenz in Deutschland beträgt bei Kindern und Jugendlichen für das weibliche Geschlecht 0,6 und für das männliche Geschlecht 1,2 Erkrankungsfälle bezogen auf 100.000 Kinder dieser Altersstufe [9]. Vor dem 3. Lebensjahr ist die Erkrankung sehr selten.

Häufigstes Leitsymptom sind schmerzlose Lymphknotenschwellungen. Ein extranodaler Tumorbefall ist im Vergleich zum Erwachsenenalter häufiger. Der abdominale Befall führt dabei zu remittierenden Bauchschmerzen, Invagination und Ileus. Bei mediastinalem Befall stehen Husten und Stridor im Vordergrund. Der ZNS-Befall führt zu Hirnnervenlähmungen und Kopfschmerzen, epidurale Tumorbildung zu Querschnittssymptomen. Niereninfiltrationen können durch Oligoanurie mit Hyperkaliämie zu Notfallsituationen führen. Der lokalisierte Skelettbefall manifestiert sich mit Schmerzen und Schwellung monostotisch oder polyostotisch. Im Rahmen der Umwandlung zur akuten lymphatischen Leukämie kann sich ein diffuser Knochenmarkbefall entwickeln [16, 21].

Dr. H. Rosenthal

Abteilung für Diagnostische Radiologie I,
Medizinische Hochschule Hannover,
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover,
E-Mail: rosenthal.herbert@mh-hannover.de

Skeletal manifestation of Non-Hodgkin's lymphoma in pediatric patients

Abstract

Purpose. Skeletal manifestation of Non-Hodgkin's lymphoma is rare in pediatric patients. Objective of the study was to determine imaging features, before and after treatment, and to correlate these features with clinical outcome.

Methods. A retrospective analysis of 1246 patients from two therapy studies (NHL-BMF-90 and 95) was performed. Imaging studies of 63 patients with bone involvement of lymphoma were reevaluated.

Results. Incidence of initial bone involvement in Non-Hodgkin's lymphoma was 6.8%. Distribution was best assessed by bone scan, MRI revealed larger areas of marrow involvement and detected additional lesions. Sites of predilection were long bones of the lower extremities with epiphyseal involvement in 39%. Residual signal alterations in MRI after successful therapy remained in 71%. Osteonecrosis after therapy was a common finding. Clinical outcome was not correlated to the presence of bone involvement.

Conclusions. Since clinical outcome is not effected by bone involvement in childhood NHL, value of screening may be limited. Knowledge of imaging characteristics is mandatory for initial evaluation of primary osseous lymphomas and symptomatic lesions as well as for therapy controls.

Keywords

Lymphoma · Bone neoplasms · MRI

Neoplasien des Knochenmarks

Klassifikation

Das am weitesten verbreitete Klassifikationssystem ist die aktualisierte Kiel-Klassifikation [18]. Die „Revised European American Lymphoma (REAL) Classification“ weicht bei den im Kindesalter typischen NHL-Formen wenig von der Kiel-Klassifikation ab [6]. Fast alle im Kindesalter vorkommenden Lymphomformen sind hochmaligne Lymphome. Die Diagnosestellung und Charakterisierung der Subentität erfolgt über Histopathologie, Zytomorphologie und Immunphänotypisierung. Die Staginguntersuchungen dienen zur Stadieneinteilung nach St. Jude für das NHL des Kindesalters (Stadium I–IV) [13].

Material und Methoden

Es wurde eine retrospektive Analyse anhand der Therapiestudien NHL-BMF-90 und 95 vorgenommen. In diese Studie wurden unselektiert Patienten <18 Jahre mit allen NHL-Entitäten ohne zytostatische Vortherapie aufgenommen. In die Analyse wurden Patienten eingeschlossen, deren Diagnose im Zeitraum zwischen dem 1.4.1990 und 31.12.1997 gestellt worden war. Der Zeitraum der Nachbeobachtung betrug mindestens 1 Jahr (Median 3,1 Jahre). Die Diagnosesicherung erfolgte zytologisch und/oder histologisch mit Referenzbeurteilung durch das Deutsche Lymphknotenregister in Kiel in der Mehrzahl der Fälle. An bildgebender Diagnostik zum Staging wurden obligat eine Sonographie, Skelettszintigraphie, Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane und kraniale CT oder MRT gefordert. Bei Anreicherungen in der Skelettszintigraphie und klinischen Auffälligkeiten wurde die Diagnostik durch weitere Skelettuntersuchungen mittels Röntgen und MRT bzw. CT ergänzt.

In dem Beobachtungszeitraum wurden 1246 Patienten in die Therapiestudien aufgenommen. Für die vorliegende Untersuchung wurden alle 94 Patienten mit gemeldetem primärem Knochenbefall erfasst. Der Befall des Skelettsystems war durch bioptische Sicherung oder eindeutige Ergebnisse der bildgebenden Verfahren definiert. Zur zentralen Reevaluation gelangten 74 Patienten, von denen das Bildmaterial verfügbar gemacht werden konnte. Das Bildmaterial von 20 Patienten war nicht verfügbar oder diagnostisch unzureichend. Dieser Reevaluation hielten 9

Patienten mit gemeldetem Skelettbefall nicht stand. Von der Analyse wurden 2 Patienten mit Voroperationen bei Tumorbefall im Viszerokranium ausgeschlossen. In die endgültige Analyse konnten so 63 Patienten aufgenommen werden. Entsprechend den Behandlungsprotokollen erfolgte keine lokale Bestrahlung der Skeletterde. Bei den Therapiekontrollen wurde die Schittdiagnostik nicht regelmäßig durchgeführt.

Ergebnisse

Häufigkeit

Die Zahl der Patienten, die mit initialem Skelettbefall aus 44 Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz gemeldet wurden, betrug $n=94$, entsprechend 7,5% der insgesamt 1246 Patienten. Unter Berücksichtigung der aufgrund der Reevaluation ausgeschlossenen Patienten ergab sich eine Häufigkeit des primären Skelettbefalls von 6,8% ($n=85/1246$).

Histologie

Der Vergleich mit den 1161 Patienten ohne Skelettbefall ergab für die relative Häufigkeit der histologischen Subentitäten Unterschiede für 2 Erkrankungsgruppen. Das lymphoblastische Lymphom machte nur 7,9% der Patientengruppe mit Skelettbefall aus (20,6% ohne Skelettbefall), während das großzellig anaplastische und das immunohistozytische Lymphom hier mit 25,4% überproportional häufig vertreten waren (12,7% ohne Skelettbefall). Alle anderen histologischen Subentitäten zeigten keine vom Skelettbefall abhängigen Unterschiede in der relativen Häufigkeit.

Die Anzahl der befallenen Knochen lag bei den großzelligen B-Lymphomen mit 1–9 Herden (Median: 1 Herd) am niedrigsten, bei den lymphoblastischen NHL mit 1–22 Herden (Median: 8 Herde) am höchsten.

Klinik

Anamnestiche Daten hinsichtlich der initialen Skelettdiagnostik ließen sich von 58 der 63 Patienten mit Skelettbefall eruieren. Bei 46 dieser 58 Patienten (79,3%) wurden in der Vorgeschichte ein lokaler Schmerz- und/oder Schwelungszustand in ein oder mehreren Skelettregionen angegeben, die sich im Rahmen der bildgebenden Diagnostik oder

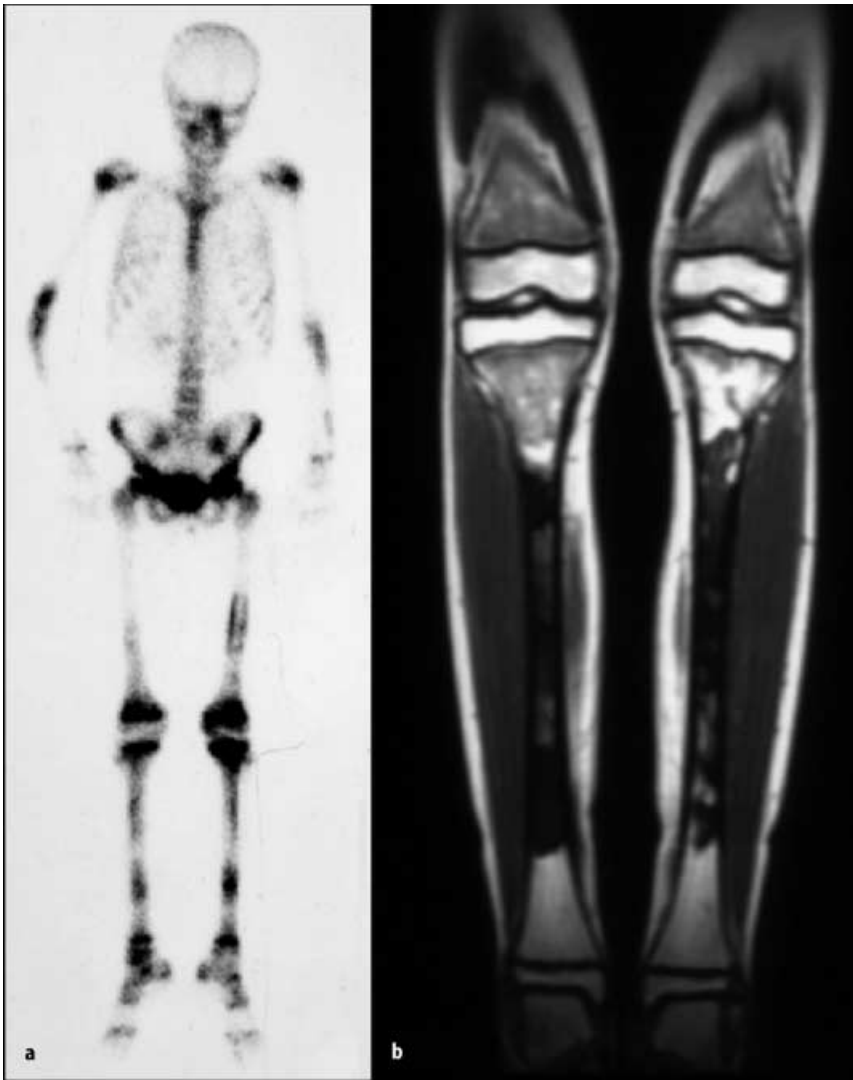


Abb. 1a,b ▲ Diaphysär betonter polyostotischer Lymphombefall (a). Periostale Anreicherung am distalen Femur links. T1-gewichtetes koronares MRT mit hypointens zur Muskulatur dargestelltem Tumorsignal (b)

biopsischen Initialdiagnostik ausnahmslos als befallen erwiesen. Die 12 Patienten mit Nachweis eines Skelettherds in der Bildgebung, aber ohne diesbezügliche Beschwerdesymptomatik hatten ausnahmslos einen kombinierten extraskelettalen Befall, der das Krankheitsbild dominierte.

Die Beschwerdedauer vor Diagnosestellung lag zwischen 2 Wochen und 14 Monaten, im Median bei 2 Monaten.

Lokalisation

Als isoliertes Knochenlymphom ohne extraskeletale Manifestation präsentierten sich 11 der 63 Fälle mit Skelettbefall (18%). Dabei war das primär multifokale Knochenlymphom ($n=3/63$, 5%) seltener

als das unilokuläre Knochenlymphom ($n=8/63$, 13%). Die Mehrheit (82%) stellten Lymphome mit kombiniert skelettalem und extraskelettalem Befallsmuster dar. Hier überwogen Patienten mit primär multifokalen Skelettherden ($n=36/63$, 57%) im Vergleich zu Patienten mit monostotischen Läsionen ($n=16/63$, 25%).

Das Befallsmuster zeigte eine Bevorzugung der langen Röhrenknochen ($n=41/63$, 65%), wobei am häufigsten die unteren Extremitäten betroffen waren (Abb. 1). Hier zeigten die meisten Patienten Skelettherde in metaphysärer ($n=32/41$, 78%) und diaphysärer Lokalisation ($n=29/41$, 71%). Die epiphysäre Beteiligung (Abb. 2, 3) war jedoch nicht selten ($n=16/41$, 39%). Insgesamt wurden 175 isoliert abgrenzbare Skelettherde detektiert.

Skelettszintigraphie

Die Skelettszintigraphie mit ^{99m}Tc -MDP wurde bei allen Patienten als Suchverfahren eingesetzt. Es fanden sich in 137 Lokalisationen pathologische Befunde: 121 herdförmige Anreicherungen mit z. T. zentraler Minderbelegung und 16 periostale Anreicherungen.

Dem szintigraphischen Nachweis entzogen sich 19 Herdbefunde, die kernspintomographisch detektiert wurden. Eine sichere Aussage zur Sensitivität der Szintigraphie ist nicht möglich, da die MRT nur selektiv zur Befundabklärung eingesetzt wurde. Untersuchungstechnisch bedingt nicht auswertbar oder unvollständig erfasst waren weitere 19 Herdbefunde. Die nicht obligate Mehrphasenszintigraphie wurde in 49 Lokalisationen durchgeführt und zeigte bei 39 Fällen (79,6%) eine Anreicherung in der Blutpoolphase.

Nativdiagnostik

Von 124 der 175 befallenen Skelettläsionen lagen Röntgenaufnahmen zur Analyse vor. Ein pathologischer Befund war nur für 68 der 124 Herde zu erheben. Die vorherrschenden Muster waren mottenfraßartige Osteolyse (39/68, 57%) und permeative Osteolyse (14/68, 21%). Eine rein sklerosierende Veränderung zeigten 4 der 68 Herde (6%), die gemischtförmig osteolytisch-osteoblastische Läsion war am seltensten (2/68, 3%). Häufiger dagegen zeigten sich reine Periostreaktionen ohne erkennbare Knochendestruktion (9/68, 13%). Begleitende Periostreaktion hatten 28 osteolytische Destruktionen (Abb. 4). Röntgenologisch unauffällig waren 56 szintigraphisch oder kernspintomographisch detektierte Herdbefunde.

Computertomographie

Computertomographisch wurden nur 27 szintigraphische Herdbefunde abgeklärt, da der MRT als Schnittbildverfahren, sofern sie verfügbar war, der Vorzug gegeben wurde. Bis auf eine Untersuchung fanden sich ausschließlich pathologische Befunde mit vorherrschend osteolytischen Destruktionen (21/26, 80,8%). Vergleichbar mit den Befunden der Nativdiagnostik wurden daneben in 2 Fällen auch rein periostale Veränderungen gefunden. Eine Markraumbeteiligung war hier durch den isolierten



Abb. 2a,b ◀ **Monostotischer Lymphombefall der distalen Femurepiphyse. Unauffälliger Röntgenbefund (a) bei Signalminderung im T1-gewichteten MRT. Physiologisches Fettmarksignal der Tibiaepiphyse (b)**

Ausdruck der Knochenfenster nicht möglich.

Kernspintomographie

Mit der MRT wurden 102 Lokalisationen mit pathologischem Herdbefund untersucht, die in 92 Lokalisationen ein Korrelat zeigten. Bei den Lokalisationen, die sich dem Nachweis in der MRT entzogen, erschien die Untersuchungstechnik nicht optimal angepasst (z. B. Bewegungsartefakte und großes FOV bei Rippenläsion). Die kernspintomographische Untersuchung war nicht regelhaft auf den szintigraphisch suspekten Befund fokussiert. Durch den häufigen Einsatz der Körperspule wurden je nach Körpergröße mehr oder weniger läSIONSNAHE Skelettabschnitte mit erfasst. In diesen Regionen konnten 19 Skeletther-

de entdeckt werden, die sich dem szintigraphischem Nachweis entzogen.

Die pathologischen Fälle zeigten im Markraum zentrierte Signalveränderungen mit meist homogener Signalabschwächung in T1-gewichteten Sequenzen. Dabei war das Signal in 83% der Fälle isointens zur Muskulatur, 17% der Herde erschienen hypointens gegenüber dem Muskelgewebe. Bei den T2-gewichteten Aufnahmen kamen 85% der Läsionen inhomogen und 15% homogen zur Abbildung, wobei sich der überwiegende Anteil signalreich darstellte (87%). In der Anfangsphase des Beobachtungszeitraums wurden die T2-gewichteten Sequenzen noch mit konventionellen Spinechosequenzen ohne Fettsättigung akquiriert. Gegenüber dem Fettgewebesignal zeigten 13% der Herde keine Hyperintensität. Ein extrasosärer Weichteiltumor fand sich in 23% der Fälle, weitere 27% hatten eine periostale Begleitreaktion. Kontrastmittelgaben erfolgten nur in wenigen Einzelfällen.

Therapiekontrollen

Von den 63 Patienten mit initialem Skelettbefall gelangten 53 Patienten in eine anhaltende erste Remission. In dieser Gruppe wurden nativradiologisch 54 Herdbildungen kontrolliert. Bei 17 Lokalisationen (31,5%) zeigte sich eine vollständige Normalisierung des Skelettbefunds. Residuale Befunde mit Sklerosierung und Konsolidierung der Periostreaktion wurden bei 37 Herden (68,5%) gefunden. Der Progress eines Herds wurde ebenso wenig nachgewiesen wie ein unveränderter Befund.

Die skelettszintigraphischen Herdbefunde zeigten in 53% der Fälle eine

vollständige Normalisierung und in 47% unverdächtige Residualbefunde mit noch nachweisbarer Nuklidanreicherung in den ehemals betroffenen Knochen. Progressionen im Skelettszintigramm fanden sich in keiner Lokalisation.

Die Computertomographie wurde nur in 3 Fällen am Stammskelett zur Therapiekontrolle eingesetzt, hier jeweils mit Dokumentation einer Rekalzifikation und teils inkompletter Weichteilmorrückbildung.

MRT-Untersuchungen fanden an 73 Tumorlokalisationen statt. Lediglich 21 (29%) der Herde zeigten in der Kontrolle eine vollständige Normalisierung des Befunds, residuale Veränderungen im Markraum verblieben bei 52 Herdbildungen (71%) trotz anhaltender erster Remission (Abb. 5). In dieser Gruppe wurden bei 9 Patienten Kontrollbiopsien durchgeführt, jeweils ohne Anhalt für residuales Lymphomgewebe. Das Markraumsignal zeigte gegenüber der Initialdiagnostik eine Tendenz zur Signalzunahme in den T1-gewichteten Sequenzen, bei den T2-gewichteten Sequenzen überwiegend eine Signalabnahme. Der inhomogene Signalcharakter persistierte in vielen Fällen im T2-Bild (33 von 42 Lokalisationen). Bei 11 Patienten zeigten insgesamt 17 ehemals tumorbefallene Areale eine Umwandlung des Markraumsignals mit jetzt girlandenförmiger Berandung entsprechend dem Bild einer Osteonekrose (Tumornekrose).

Komplett zurückgebildet hatten sich 12 von 14 Weichteiltumoren, nur partiell 2 (Abb. 6). Komplett normalisiert hatten sich 13 von 15 Periostreaktionen, 2 ließen residuale Periostverdickungen erkennen.

Bei 3 Patienten kam es zu einem initialen Therapieversagen. Rezidive wurden bei 7 Patienten beobachtet, überwiegend sehr rasch nach Ende der Chemotherapie. Das späteste Rezidiv trat nach 4,5 Monaten auf. Mit einer Rezidivstrategie in eine dauerhafte Remission gebracht werden konnten 4 Patienten. Tumorprogress und Rezidive manifestierten sich bei allen Patienten extraskelettal. Das Skelettsystem war bei 5 dieser insgesamt 10 Patienten dokumentiert beteiligt.

Die untersuchte Gruppe der Patienten mit Skelettbeteiligung bei NHL und die Komplementärgruppe aller Patienten ohne gemeldeten Knochenbefall unterschieden sich nach einer medianen Beobachtungszeit von 3,1 Jahren in Bezug auf das Überleben nicht. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag in den Gruppen



Abb. 3 ▲ **Fokaler epiphysärer Befall im distalen Femur bei polyostotischer Herdbildung.**



Abb. 4a,b ◀ **Kortikal zen-**
trierete Osteolyse vor The-
rapie (a). Nach Chemothera-
pie mit kompletter Remis-
sion dichte Rekalzifikation
und konsolidierte Periost-
reaktion (b)

bei 86% bzw. 87%. Im Log-Rank-Test ($p=0,88$) zeigte sich hinsichtlich des Unterschieds kein Signifikanzniveau.

Diskussion

Das NHL manifestiert sich im Kindes- und Jugendalter selten am Skelettsystem [26]. Das klinische Erscheinungsbild ist heterogen und reicht vom solitären Knochenbefall ohne extraskeletale Tumormanifestation bis hin zu multifokalen Skelettläsionen, die klinisch bei dominantem Befall anderer Organsysteme in den Hintergrund treten. Die Erkrankung kann somit unter dem Bild eines primären Knochentumors auftreten und damit differenzialdiagnostische Probleme aufwerfen. Andererseits ist der Radiologe häufiger mit Staginguntersuchungen bei bereits bekannter Diagnose befasst.

Spezifische Probleme in der Diagnostik ergeben sich bei der Therapiekontrolle. Die modernen Therapieansätze verzichten auf eine lokale Tumortherapie, sodass der Therapieerfolg mit der Bildgebung erfasst wird.

Zur Wertigkeit der einzelnen bildgebenden Verfahren beim NHL finden sich in der Literatur nur wenige gesicherte Daten. Mit der vorliegenden retrospektiven Studie konnte ein repräsentatives Krankengut erfasst werden.

Die Bewertung der bildgebenden Diagnostik ist durch einige vorgegebene Einschränkungen limitiert. Zunächst mussten bei dieser über einen langen Beobachtungszeitraum angelegten Multizenterstudie Änderungen in der Untersuchungstechnik, insbesondere der MRT, akzeptiert werden. Auch die szintigraphische Technik war nicht standardisiert.

Die histologische Sicherung der Diagnose erfolgte oft nicht am ossären Herd. Dennoch ergaben sich für die Bewertung der Verfahren Hinweise, die für die Befundung in der klinischen Situation und die Planung prospektiver Studien bedeutsam sind.

Der in dieser Studie mit 6,8% ermittelte Anteil primärer skelettaler Manifestationen beim NHL des Kindes- und Jugendalters entspricht in der Größenordnung den Angaben der Literatur [26]. Hinsichtlich der Bedeutung der histologischen Entität auf die relative Wahrscheinlichkeit des initialen Skelettbefalls finden sich Hinweise auf einen überpro-

portional häufigen Skelettbefall beim großzelligen Lymphom. In einer Studie über lokalisierte Lymphome im Kindesalter wurden unter 340 Patienten 13 Fälle von Knochenlymphomen gefunden, von denen 7 Kinder an großzelligen Lymphomen erkrankt waren [10]. Im eigenen Krankengut ist das lymphoblastische Lymphom mit dem geringsten Risiko des Skelettbefalls behaftet, das großzellig anaplastische Lymphom und das lymphohistiozytische Lymphom mit dem höchsten Risiko. Lokale Schmerzen und Schwellung sind die klinisch führenden Symptome [26]. Nur 1/5 der eigenen Patienten mit Skelettbefall hatte keine muskuloskelettalen Beschwerden.

In der Verteilung der Läsionen erwiesen sich die langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten als Prädilektionsstelle mit überwiegend metaphysärem und diaphysärem Befall. Als differenzialdiagnostisch hilfreich kann sich der Umstand erweisen, dass $>1/3$ der Patienten auch einen Befall der Epiphysen aufwiesen. In dieser Lokalisation sind primäre Knochentumoren selten. Ein fehlender Weichteilanteil bei $3/4$ der Herdbildungen kann ebenfalls als differenzialdiagnostisches Kriterium herangezogen werden. Weniger diagnostische Probleme werfen die multifokalen Läsionen auf, die im vorliegenden Krankengut 63% ausmachten.



Abb. 5a,b ▲ **T2-gewichtetes MRT vor (a) und nach Therapie (b). Kombiniert epiphysärer und metadiaphysärer Befall der rechten Tibia. Weitgehende Rückbildung der primär inhomogen signalreichen Markraumveränderungen**

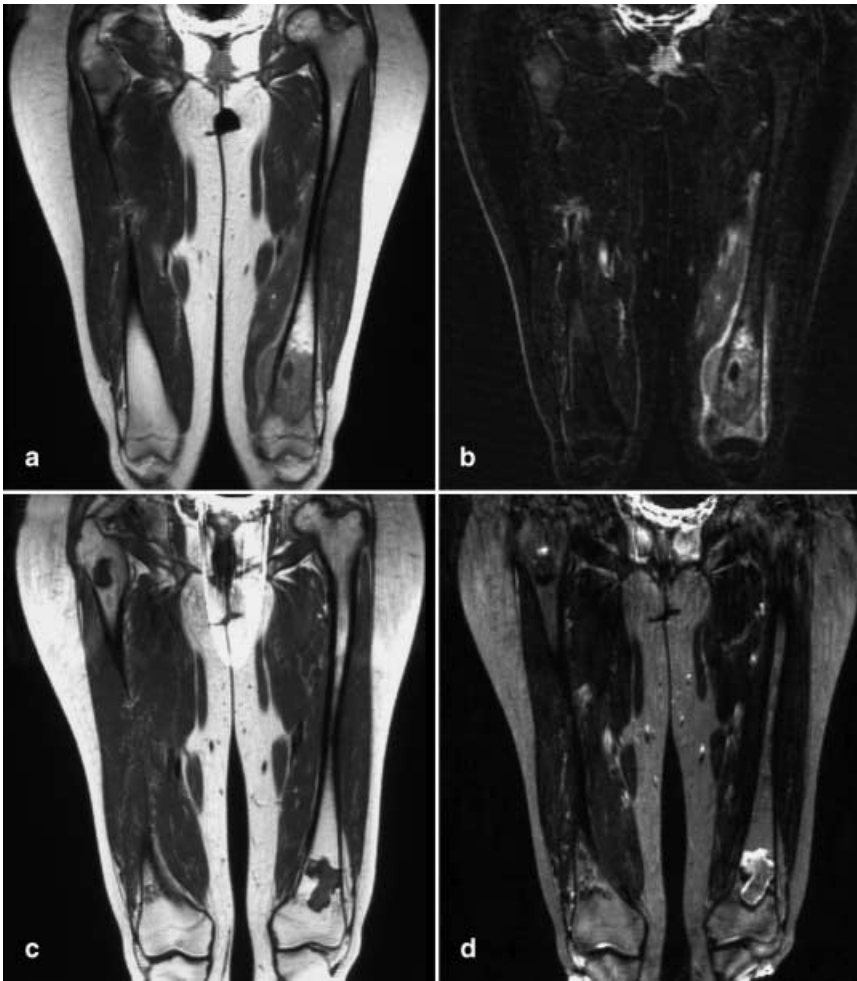


Abb. 6a–d ▲ MRT mit T1- und T2-Wichtung vor (a,b) und nach Therapie (c,d). Tumorbefall distaler Femur links mit Weichteilanteil und 2. szintigraphisch negativer Herd im Markraum rechts intertrochantär. Nach Therapie Tumorrückbildung und Osteonekrosenentwicklung in Höhe des ehemaligen Markraumbefalls

Solitäres Knochenlymphom

Das solitäre Knochenlymphom ohne extraskellettale Tumormanifestation tritt in allen Altersstufen als seltene Sonderform auf. Es wurde aufgrund der besseren Prognose bereits früh als rundzelliger Tumor unter dem Namen Retikulumzellsarkom vom Ewing-Sarkom abgegrenzt [14]. Später erfolgte die Namensänderung und Zuordnung als ossäre Manifestation des NHL [8]. Symptome einer Systemerkrankung fehlen, die Läsion wird durch lokale Schwellung und Schmerzen symptomatisch. Bei der Lokalisation sind die langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten bevorzugt betroffen.

Differenzialdiagnostisch ist in erster Linie das Ewing-Sarkom zu nennen, das insbesondere bei permeativer Osteolyse und Vorliegen eines extraossären

Tumoranteils mit zwiebelchalenartiger Periostreaktion in diaphysärer und metaphysärer Lage dem solitären Knochenlymphom stark ähneln kann. Primär wurden 4 solitäre Knochenlymphome des eigenen Krankenguts als Ewing-Sarkom fehldiagnostiziert.

Primär multifokales Knochenlymphom

Es besteht hier primär kein extraossärer Tumorbefall. Die Abgrenzung als isolierte Gruppe unter den NHL mit Knochenbefall wurde von Ostrowski et al. [15] 1986 unter klinischen Gesichtspunkten eingeführt, da diese seltenste Tumorform (5% im eigenen Krankengut) mit einer besseren Prognose im Vergleich zu den Manifestationen mit extraskellettalem Tumorbefall einherging. Nach einer frühen er-

sten Fallbeschreibung gab es bis heute nur wenige Berichte über diese Tumorentität [24]. Melamed et al. [11] belegten in ihrer Analyse von 8 dokumentierten Patienten (2 Patienten <18 Jahre) mit 63 Skelettläsionen, dass nur 1/4 der szintigraphisch pathologischen Befunde ein Korrelat im Nativbild aufwiesen. Kernspintomographisch konnten 10 Herde detektiert werden, die sich szintigraphisch negativ darstellten. Die kniegelenknahen Abschnitte waren wie auch im Studienkollektiv am häufigsten betroffen. Die Erkrankung wird aufgrund der begrenzten Sensitivität der Skelettszintigraphie vermutlich zu selten erfasst. Differenzialdiagnostisch müssen Metastasen und die Histiozytose erwogen werden.

Extraskellettales NHL mit primär skelettalem Befall

Diese Erkrankungsgruppe ist mit 82% im eigenen Krankengut mit Abstand am häufigsten vertreten, wobei hier primär multifokale Skeletterde mehr als doppelt so häufig wie unifokale Läsionen auftreten. Die Studie sah zum diagnostischen Staging die Skelettszintigraphie als Einziges für alle Lymphompatienten obligates Untersuchungsverfahren des Skelettsystems vor. Die Sensitivität des Verfahrens ließ sich so in der vorliegenden Studie nicht quantifizieren, da möglicherweise Patienten mit nicht symptomatischem Skelettbefall nicht erfasst wurden. Prospektive Studien zum Methodenvergleich mit der MRT existieren für das NHL im Kindes- und Jugendalter nicht. Die eigenen Beobachtungen von 19 szintigraphisch negativen Herdbefunden im MRT und Literaturhinweise stützen jedoch den Eindruck einer unterlegenen Sensitivität der Skelettszintigraphie im Nachweis von Lymphomherden des Knochens im Vergleich zur MRT. Die zum Staging und zur Therapiekontrolle ebenfalls eingesetzte ⁶⁷Ga-Szintigraphie [20] kam hier ebenso wie die ¹⁸F-FDG-PET nicht zur Anwendung. Insbesondere vom letztgenannten Verfahren werden viel versprechende Ergebnisse in der Lymphomdiagnostik und der Therapiekontrolle berichtet [1].

Zur diagnostischen Abklärung pathologischer Szintigraphiebefunde wird zunächst die Röntgendiagnostik eingesetzt. Damit sind nicht tumorbedingte Ursachen einer Aktivitätsanreicherung hinreichend sicher auszuschließen. Bei

den Lymphomherden war ein Korrelat im Röntgenbild nur in 55% der Fälle nachzuweisen. In der Literatur wurde z. T. eine noch geringere Sensitivität berichtet [11].

Die MRT ist insbesondere dann als Untersuchungsverfahren geeignet, wenn sich im nativen Röntgenbild kein erklärendes Korrelat eines szintigraphisch pathologischen Befunds findet. Aber auch bei pathologischem Röntgenbild gelingt die lokale Ausdehnungsbestimmung des Tumors sicherer und ist so als Basisuntersuchung für Therapiekontrollen von Bedeutung. Die tumorbedingte Verdrängung des roten bzw. weißen Knochenmarks führt zu Signalalterationen mit Signalabfall in T₁-gewichteten Sequenzen [23]. Für die skelettalen Lymphome variiert die meist homogene Signalabnahme zwischen Isointensität (79%) und Hypointensität (21%) zum Signal der Muskulatur [25]. Im eigenen Krankengut zeigte sich ein vergleichbares Signalverhalten. Die Literaturangaben zu den T₂-gewichteten Sequenzen differieren. Gegenüber anderen rundzelligen Tumoren wurde zunächst eine relative Signalarmut beschrieben. Diese ersten Veröffentlichungen setzten unter Verwendung konventioneller T₂-gewichteter Spinechosesequenzen das Signal im Lymphom zum Fettgewebe in Relation und beschrieben es als hypointens [19]. Seit einigen Jahren haben sich jedoch in der Diagnostik fettgesättigte T₂-gewichtete Sequenzen oder alternativ STIR-Sequenzen mit inhärenter Fettsättigung durchgesetzt. Unter Verwendung dieser Messsequenzen erscheinen die skelettalen Lymphomherde meist inhomogen signalreich, wobei das Fettgewebe als interner Vergleich aufgrund der Sättigung nicht genutzt werden kann [12]. Ein entsprechendes Signalverhalten zeigten in der Mehrzahl auch die ossären Läsionen im eigenen Krankengut. Mittels hochauflösender MRT-Untersuchungen von skelettalen Lymphomherden wurden in einer Studie lineare kortikale Kanäle gefunden [7]. Im Knochenbiopsat fand sich ein Korrelat in Form zapfenartiger Aussparungen in der Kortikalis mit extensiver Osteoklastenaktivierung und Knochenresorption. Die so gebildeten kortikalen Kanäle waren mit Tumorzellen ausgefüllt, in denen anhand immunohistochemischer Färbungen eine vermehrte Expression der Zytokine IL-1, IL-6 und TNF- α nachgewiesen wurde, denen eine Funktion bei der Aktivierung

von Osteoklasten zugeschrieben wird. Auf diese Weise ließe sich das Phänomen der permeativen kortikalen Destruktion erklären [4].

Aus den nur in Einzelfällen durchgeführten Kontrastmittelgaben ergaben sich keine diagnostisch bedeutsamen Zusatzinformationen. Ein denkbarer diagnostischer Ansatz wäre lediglich die dynamische Kontrastmitteluntersuchung zur Erfassung einer diffusen Knochenmarkinfiltration und zur Therapiekontrolle [2, 17]. Es muss davon ausgegangen werden, dass die diffusen Knochenmarkinfiltrationen, zu der insbesondere das Burkitt-Lymphom mit seiner Entwicklung zur akuten lymphatischen Leukämie vom B-Zell-Typ neigt, mit der üblichen Untersuchungstechnik nicht hinreichend sicher erfasst wird. Die Abgrenzung der diffusen Markinfiltration wird im Kindesalter durch den noch bis in die Extremitäten ausgedehnten höheren Anteil Blut bildenden Knochenmarks zusätzlich erschwert. Die MRT hat sich dennoch als Untersuchungsverfahren bei Lymphombefall des Skelettsystems etabliert.

Therapiekontrollen

Die hier analysierten kontrollierten Therapiestudien ermöglichten aufgrund der Nachbeobachtung der Patienten eine Differenzierung in Patientengruppen mit primären kompletten Remissionen, Tumorrezidiven und primärem Therapieversagen. In der größten Gruppe der Patienten mit primären kompletten Remissionen zeigen die oben aufgeführten Resultate, dass mit jedem der eingesetzten Verfahren Rückbildungen skelettaler Lymphomherde nachgewiesen werden konnten. Für die Skelettszintigraphie ist dies insoweit überraschend, als für die Therapiekontrolle eigentlich eine dynamische 3-Phasen-Szintigraphie gefordert wird [5], die hier nicht regelhaft durchgeführt wurde. Residuale Nuklid-speicherungen wiesen jedoch knapp die Hälfte der Patienten auf. Die Wertigkeit des Nativröntgens in der Beurteilung des Therapieansprechens wird kontrovers diskutiert. Einerseits wird es als bestmögliche Modalität zur Einschätzung des Behandlungserfolgs bei Knochenlymphomen angesprochen [3], andererseits wird die Beurteilung der Therapieeffekte als nicht valide quantifizierbar beurteilt [5]. Im eigenen Krankengut ließ sich der Therapieeffekt bei allen

Patienten mit primär pathologischem Röntgenbild dokumentieren, wobei nur bei 1/3 eine vollständige Normalisierung des Befunds eintrat. Es überwogen die Konsolidierung der primär lamellären Periostreaktion sowie die Rekalzifikation der Osteolysen. Am häufigsten fanden sich im MRT Residuen nach kompletter Remission. Davon war überwiegend der Markraum betroffen, wo bei einer Tendenz zur Signalnormalisierung inhomogene Signalanhebungen besonders in den T₂-gewichteten Sequenzen verblieben. Die Kenntnis residueller Markraumveränderungen kann die Patienten vor unnötigen Knochenbiopsien zur Therapiekontrolle schützen.

Auffällig war die gehäufte Entwicklung von Tumornekrosen, die sich unter dem Bild von Osteonekrosen mit girlandenförmiger Berandung in der Lokalisation des vorbestehenden Tumorbefalls bei 11 Patienten in 17 Lokalisationen entwickelten. Daneben wurden auch Osteonekrosen in Lokalisationen beobachtet, die vor der Therapie keinen Tumorbefall zeigten. Die Entwicklung von Osteonekrosen unter Chemotherapie mit Steroiden ist ein bekanntes Phänomen [22]. In der vorliegenden Studie war das Auftreten der Osteonekrosen nicht mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert. Verbliebene Reste eines extraossären Weichteilanteils bzw. persistierende periostale Signalveränderungen nach der Therapie zeigten 5 Patienten. Ein Patient entwickelte ein Tumorrezidiv, 4 Patienten sind bei histologisch nachgewiesenem Tumorresponse in anhaltender 1. Remission. Es ist bekannt, dass posttherapeutisch in der MRT nachweisbare Weichteilkomponenten von malignen Knochentumoren nicht mit einem histopathologisch nachgewiesenen Tumorresponse korrelieren [2]. Die dynamische Kontrastmitteluntersuchung ermöglicht bei Knochensarkomen die Abgrenzung zwischen Responder und Nonresponder. Dies wurde beim Skelettbefall des NHL jedoch bislang nicht systematisch evaluiert. Verbleibende Weichteilanteile sind nach Therapie des NHL aber offensichtlich selten zu beobachten und sollten im Zweifelsfall der Biopsie zugeführt werden.

Beim initialen Therapieversagen und Tumorrezidiv steht klinisch der extraskelettale Befall im Vordergrund. Alle 10 Patienten dieser beiden Gruppen wiesen in der vorliegenden Studie einen extraskelettalen Progress auf. Die bildgebenden Methoden konnten die Beteiligung des Ske-

lettsystems bei 5 Patienten dokumentieren, wobei sich die hier eingesetzten Verfahren in ihrer Nachweismöglichkeit des Tumorprogresses nicht unterschieden. Zeichen des persistierenden oder rezidivierenden Lymphombefalls zeigten sich jedoch nur an 7 von 29 ossären Läsionen.

Prognose

Die Bedeutung des Skelettbefalls für das Therapieergebnis beim NHL im Kindesalter ist bislang nicht exakt evaluiert worden. Die Vergleichbarkeit von Patienten mit und ohne Skelettbefall war dadurch eingeschränkt, dass vielfach kein einheitliches Therapiekonzept verwendet wurde. Größtenteils war die lokale Strahlentherapie befallener Skelettareale additiver Bestandteil neben der Chemotherapie. Bei insgesamt guten Behandlungsergebnissen mit alleiniger Chemotherapie und in Anbetracht möglicher Langzeitfolgen wurde in jüngerer Zeit auf eine Bestrahlung verzichtet.

In den bislang vorliegenden Studien wurden die Patienten mit Skelettbefall getrennt betrachtet und ein Vergleich mit den entsprechenden Komplementärgruppen unterblieb. Die Beantwortung der Frage nach der prognostischen Relevanz setzt bei der geringen Prävalenz des Skelettbefalls unter allen pädiatrischen NHL-Fällen eine große Studienpopulation voraus, was die vorliegende Studie gewährleistet. Weder die Gesamtpopulation noch die einzelnen Tumorentitäten variierten im Therapieergebnis abhängig vom Skelettbefall. Da das Therapieergebnis innerhalb definierter Entitäten in Abhängigkeit vom Tumorstadium differiert, kann dem Skelettbefall nur dann eine individuelle Bedeutung zukommen, wenn ein zusätzlich diagnostizierter Skelettbefall das Tumorstadium erhöht und sich damit die risikoadaptierte Behandlungsintensität ändert. Im zurzeit gültigen Therapieprotokoll impliziert nur der multifokale Knochenbefall beim großzellig-anaplastischen Lymphom noch eine Therapieintensivierung. In Anbetracht der Tatsache, dass der Therapieerfolg vom Nachweis des insgesamt seltenen Knochenbefalls wenig abhängig ist, erscheint der theoretisch denkbare breite Einsatz der MRT als sensitivstem Verfahren im gezielten Screening des Skelettsystems für Patienten mit nachgewiesenem NHL im Kindes- und Jugendalter nicht notwendig. Die Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie verzichten in

ihrer letzten Revision sogar auf den bis dahin obligaten Einsatz der Skelettszintigraphie [16]. Den insgesamt guten Therapieergebnissen stehen die wenigen Patienten mit skelettaler Beteiligung von Tumorrezidiven gegenüber, die eine dann schlechte Prognose haben.

Literatur

- Bumann D, Wit M de, Beyer W, Beese M, Lübeck M, Bücheler E, Clausen M (1998) Computertomographie und F-18-FDG-Positronen Emissions-Tomographie im Staging maligner Lymphome: Ein Vergleich. *Fortschr Röntgenstr* 168:457–465
- Fletcher BD, Hanna SL, Fairclough DL, Gronemeyer SA (1992) Pediatric musculoskeletal tumors: use of gadolinium-enhanced MR imaging to monitor response to chemotherapy. *Radiology* 184:243–248
- Furman WL, Fitch S, Omar-Hustu H, Callihan T, Murphy SB (1989) Primary lymphoma of bone in children. *J Clin Oncol* 7:1275–1280
- Häussler MD, Fenstermacher MJ, Johnston DA, Harle TS (1999) MRI of primary lymphoma of bone: cortical disorder as a criterion for differential diagnosis. *J Magn Res Imaging* 9:93–100
- Hansmann HJ, Wunsch C, Darge K, Schneider B, Hess T, Grüber-Hoffmann B, Richter GM, Kauffmann GW (1998) Bildgebende Diagnostik zur Therapiekontrolle primärer Knochentumoren. *Radiologe* 38:523–529
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peters C, Falini B, Gatter KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Müller-Hermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke R (1994) A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 84:1361–1392
- Hicks DG, Gokan T, O'Keefe RJ, Tottermann S, Fultz P, Judkins AR, Meyers S, Rubens D, Sichel J, Rosier R (1995) Primary lymphoma of bone. *Cancer* 75:973–980
- Ivins JC, Dahlin DC (1963) Malignant lymphoma (reticulum cell sarcoma) of bone. *Mayo Clin Proc* 38:375–385
- Kaatsch P, Kaletsch U, Michaelis J (1998) Jahresbericht 1997 Deutsches Kinderkrebsregister. Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation Universitätsklinikum Mainz
- Link MP, Shuster J, Donaldson SS, Berard CW, Murphy SB (1997) Treatment of children with early stage Non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 337:1259–1266
- Melamed JW, Martinez S, Hoffmann CJ (1997) Imaging of primary multifocal osseous lymphoma. *Skeletal Radiol* 26:35–41
- Mirowitz SA, Apicella P, Reinus WR, Hammerman AM (1994) MR imaging of bone marrow lesions: relative conspicuousness on T1-weighted, fat suppressed T2-weighted, and STIR images. *AJR Am J Roentgenol* 162:215–221
- Murphy SB (1980) Classification, staging and end results of treatment of childhood Non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 7:332–339
- Oberling C (1928) Les reticulosarcomes et les reticuloendotheliosarcomes de la moelle osseuse (sarcomas d'Ewing). *Bull Assoc Fr Etude Cancer* 17:259–296
- Ostrowski ML, Unni KK, Banks PM, Shives TC, Evans RG, O'Connell MJ, Taylor WF (1986) Malignant lymphoma of bone. *Cancer* 58:2646–2655
- Reiter A (1999) Non-Hodgkin-Lymphome. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie in der Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Düsseldorf <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF>: accessed 14.6.2000
- Stäbler A, Baur A, Bartl R, Munker R, Lamerz R, Reiser MF (1996) Contrast enhancement and quantitative signal analysis in MR imaging of multiple myeloma: assessment of focal and diffuse growth patterns in marrow correlated with biopsies and survival rates. *AJR Am J Roentgenol* 167:1029–1036
- Stansfeld AG, Diebold J, Kapanaci Y, Kelenyi G, Lennert K, Mioduszewska O, Noel H, Rilke F, Sundstrom C, Unnik JAM van, Wright DH (1988) Updated Kiel Classification for lymphomas. *Lancet* 1:292–293
- Stiglbauer R, Augustin I, Kramer J, Schurawitzki H, Imhof H, Rodaszkievicz T (1992) MRI in the diagnosis of primary lymphoma of bone: correlation with histopathology. *J Comput Assist Tomogr* 16:248–253
- Stoszczyński C, Oellinger J, Hosten N, Spahn G, Amthauer H, Ricke J, Hoffmann KJ, Eichstaedt H, Ludwig WD, Felix R (1999) Staging and monitoring of malignant lymphoma of bone: comparison of 67-Gallium scintigraphy and MRI. *J Nucl Med* 40:387–393
- Suryanarayan K, Shuster JJ, Donald SS, Hutchinson RE, Murphy SB, Link MP (1999) Treatment of localized primary Non-Hodgkin's lymphoma of bone in children: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17:456–459
- Thornton MJ, O'Sullivan GO, Williams MP, Hughes PM (1997) Avascular necrosis of bone following an intensified chemotherapy regimen including high dose steroids. *Clin Radiol* 52:607–612
- Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B (1998) Classification and detection of bone marrow lesions with magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 27:529–545
- Weiland E (1901) Studien über das primär multipel auftretende Lymphosarcom der Knochen. *Virchows Arch A* 166:103–157
- White LM, Schweitzer CE, Khalili J, Howarth DJC, Wunder S, Bell RS (1998) MR imaging of primary lymphoma of bone: variability of T2-weighted signal intensity. *AJR Am J Roentgenol* 170:1243–1247
- Wollner N, Lane JM, Marcove RC, Winchester P, Brill P, Mandell L, Fillipa D, Lieberman P, McGowan N (1992) Primary skeletal Non-Hodgkin's lymphoma in the pediatric age group. *Med Pediatr Oncol* 20:506–513