

**Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. med. Andreas Rosenwald**

**Primäre extranodale Manifestation des klassischen Hodgkin-Lymphoms
im Kopf-Hals-Bereich**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Elisabeth Kiesel
aus Augsburg
Würzburg, Januar 2012**

Referent : Prof. Dr. med. A. Rosenwald

Korreferent : Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Hagen

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.09.2012

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Epidemiologische, klinische und prognostische Fakten zu Non-Hodgkin-Lymphomen.....	2
1.2	Epidemiologische, klinische und prognostische Fakten zu Hodgkin-Lymphomen.....	3
1.2.1	Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom.....	4
1.2.2	Klassisches Hodgkin-Lymphom.....	5
1.3	Histologie des Hodgkin-Lymphoms.....	7
1.3.1	Charakteristika von H-, R-S-, und LP-Zellen.....	8
1.3.2	Die vier Subtypen des klassischen Hodgkin-Lymphoms	10
1.3.2.1	Noduläre Sklerose (NS)	10
1.3.2.2	Mischtyp (mixed cellularity, MC).....	12
1.3.2.3	Lymphozytenreicher Typ (lymphocyte rich, LR)	13
1.3.2.4	Lymphozytenarmer Typ (lymphocyte depleted, LD).....	14
1.4	Ätiologie des Hodgkin-Lymphoms.....	14
1.5	Empfohlene Therapieschemata der Deutschen Hodgkin Studiengruppe und Prognose	15
1.6	Manifestationen von Lymphomen im Kopf-Hals-Bereich.....	16
1.7	Fragestellungen	17
2	Material und Methoden.....	19
2.1	Ermittlung eines eigenen Patientenkollektivs aus dem Lymphknotenreferenzzentrum der Julius-Maximilians-Universität Würzburg	19
2.1.1	Obligatorische Auswahlkriterien und Patientenermittlung mittels Pathologie-Informationssystem	19
2.2	Labortechnische Untersuchungen zum eigenen Patientenkollektiv	21

2.2.1	Methodik Immunhistochemie	21
2.2.2	Methodik EBER-in-situ-Hybridisierung.....	22
2.3	Ermittlung eines Patientenkollektivs aus Fallberichten der englisch- und deutschsprachigen Literatur.....	23
2.4	Statistik.....	24
3	Ergebnisse	25
3.1	Ergebnisse der Literaturmetaanalyse.....	25
3.1.1	Auflistung der ermittelten Fälle	26
3.1.2	Epidemiologie	30
3.1.3	Klinische Daten I.....	30
3.1.3.1	Lokalisation	30
3.1.3.2	Nodale Beteiligung	31
3.1.3.3	Stadienverteilung	32
3.1.3.4	Frühere Lymphomerkrankung.....	33
3.1.3.5	Symptome	33
3.1.4	Histologische Analyse der Fälle des Literaturanalysekollektivs	34
3.1.4.1	Diagnosestellung und Immunhistochemie.....	34
3.1.4.2	Subtyp.....	35
3.1.4.3	EBV-Assoziation	37
3.1.5	Klinische Daten II.....	38
3.1.5.1	Therapie.....	38
3.1.5.2	Follow-Up.....	39
3.2	Ergebnisse des eigenen Patientenkollektivs	41
3.2.1	Ausschlusskriterien und definitive Zusammenstellung des Patientenkollektivs	41
3.2.2	Epidemiologie	43

3.2.3	Klinische Daten I.....	44
3.2.3.1	Lokalisation	46
3.2.3.2	Nodale Beteiligung	47
3.2.3.3	Frühere Lymphomerkkrankung	49
3.2.3.4	Stadienverteilung	50
3.2.3.5	Symptome	50
3.2.4	Histologische Analyse der Fälle des eigenen Patientenkollektivs.	52
3.2.4.1	Immunhistochemie	53
3.2.4.2	Subtyp	56
3.2.4.3	EBV-Assoziation	56
3.2.5	Klinische Daten II.....	60
3.2.5.1	Therapie	61
3.2.5.2	Follow-Up	62
4	Diskussion.....	62
4.1	Häufigkeit der oralen und/ oder nasopharyngealen Manifestation eines klassischen Hodgkin-Lymphoms	63
4.2	Diskussion der extranodalen Lokalisation: Primäre extranodale Manifestation oder sekundäre Mitbeteiligung?.....	66
4.3	Vergleichende Betrachtung der epidemiologischen und histologischen Ergebnisse zwischen Fällen der Literaturmetaanalyse und Fällen des eigenen Kollektivs.....	69
4.3.1	Epidemiologie	69
4.3.2	Histologie	70
4.3.3	Zusammenspiel zwischen Epidemiologie, Histologie, Tumorlokalisierung und Prognose?	71
4.4	Die Frage der EBV-Assoziation.....	73
4.4.1	Das Epstein-Barr-Virus (EBV)	73

4.4.2	Molekularbiologische Vorgänge der EBV-Infektion.....	75
4.4.2.1	Latency-Pattern-II.....	75
4.4.2.2	LMP-1 und LMP-2A.....	76
4.4.3	EBV-negative Fälle von Hodgkin-Lymphomen und weitere mögliche ätiologische Faktoren bei der Tumorentstehung.....	77
4.4.4	EBV-Assoziationen bei Hodgkin-Lymphomen allgemein und bei den betrachteten Patientenkollektiven	79
4.5	Therapieentwicklungen und Diskussion der Prognose.....	81
4.5.1	Historische Entwicklungen in der Therapie des Hodgkin-Lymphoms und abschließende Betrachtungen zu Therapie und Follow-Up beider Kollektive.....	81
4.5.2	Alternative Behandlungsmöglichkeiten	83
4.5.3	Prognostische Relevanz	84
5	Fazit	85
5.1	Beantwortung der aufgestellten Fragen	85
5.2	Schlusswort.....	88
6	Literaturverzeichnis	90
7	Anhang.....	104
7.1	Anhang EBER-Manuelle-Analytik.....	104
7.2	Anhang EBER-Ventana®-Analytik	105

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hodgkin-Zelle (1) und Reed-Sternberg-Zelle (2) in 630facher Vergrößerung, Hämatoxylin-Eosin-Färbung.....	8
Abbildung 2: Geschlechterverteilung Literaturkollektiv	30
Abbildung 3: Lokalisationen Literaturkollektiv.....	31
Abbildung 4: Lymphknotenbeteiligung Literaturkollektiv	32
Abbildung 5: Stadienverteilung Literaturkollektiv	33
Abbildung 6: Immunhistochemie Literaturkollektiv.....	35
Abbildung 7: Subtypenverteilung Literaturkollektiv	37
Abbildung 8: EBV-Assoziation Literaturkollektiv	38
Abbildung 9: Therapie Literaturkollektiv	39
Abbildung 10: Follow-Up Literaturkollektiv	41
Abbildung 11: Geschlechterverteilung eigenes Kollektiv	44
Abbildung 12: Lokalisationen eigenes Kollektiv.....	46
Abbildung 13: Lymphknotenbeteiligung eigenes Kollektiv.....	49
Abbildung 14: Stadienverteilung eigenes Kollektiv	50
Abbildung 15: Hämatoxylin-Eosin-Färbung in 50facher Vergrößerung	54
Abbildung 16: CD30-Färbung in 200facher Vergrößerung	55
Abbildung 17: CD15-Färbung in 400facher Vergrößerung	55
Abbildung 18: Subtypenverteilung eigenes Kollektiv	56
Abbildung 19: EBV-Assoziation eigenes Kollektiv	57
Abbildung 20: LMP-positive Tumorzelle in 630facher Vergrößerung	58
Abbildung 21: LMP-negative Tumorzelle in 630facher Vergrößerung.....	58
Abbildung 22: EBER-positive Tumorzelle in 630facher Vergrößerung.....	58
Abbildung 23: EBER-negative Tumorzelle in 630facher Vergrößerung (Pfeil zeigt Tumorzelle an).....	58
Abbildung 24: EBER-positive Tumorzellen in 100facher Vergrößerung	59
Abbildung 25: Therapie eigenes Kollektiv	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Hodgkin-Lymphome nach Ann Arbor.....	6
Tabelle 2: Angaben zu den verwendeten Antikörpern.....	22
Tabelle 3: Auflistung der Fälle des Literaturanalysekollektivs 1/2	28
Tabelle 4: Auflistung der Fälle des Literaturanalysekollektivs 2/2	29
Tabelle 5: Klinische Daten I eigenes Kollektiv	45
Tabelle 6: Histologische Analyse eigenes Kollektiv.....	53
Tabelle 7: Klinische Daten II eigenes Kollektiv	60

1 Einleitung

Maligne Erkrankungen des lymphatischen Systems umfassen eine sehr heterogene Gruppe von Tumorerkrankungen. Diese allgemein als Lymphome bezeichneten Krankheiten manifestieren sich hauptsächlich in primären lymphatischen Geweben wie etwa Lymphknoten, Milz, Knochenmark, aber auch in Geweben des Waldeyerschen Rachenrings oder im Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (MALT) des Magen-Darm-Trakts. Seltener befallen diese Tumoren auch extranodale und primär nicht lymphatische Gewebe wie beispielsweise die Haut. Nach klinischen, histomorphologischen und immunphänotypischen Gesichtspunkten differenziert man hierbei zwischen zwei Hauptentitäten: Die breitgefächerte Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome macht einen Anteil von etwa 70% aller Lymphome aus. Hodgkin-Lymphome nehmen die verbleibenden 30% der malignen Erkrankungsfälle des lymphatischen Systems ein (1). Die weltweite standardisierte Neuerkrankungsrate pro 100.000 Menschen lag für Non-Hodgkin-Lymphome im Jahr 2006 bei 16,4 Patienten (2). An einem Hodgkin-Lymphom erkrankten durchschnittlich etwa 4,5 von 100.000 Menschen (3). Die standardisierte weltweite Neuerkrankungsrate für sämtliche bösartige Neubildungen, ausgenommen sonstige bösartige Neubildungen der Haut (C44), betrug 531,3 Patienten pro 100.000 Menschen (4). Hodgkin-Lymphome nehmen damit unter allen bösartigen Erkrankungsfällen einen prozentualen Anteil von etwa 0,8% ein und stellen ein seltenes Krankheitsbild dar.

Einleitend werden allgemein die wichtigsten Charakteristika von Non-Hodgkin- und Hodgkin-Lymphomen gegenübergestellt. Die wesentlichen Unterschiede dieser beiden Hauptentitäten, beispielsweise bezüglich Epidemiologie, Histologie oder Prognose, werden dabei kurz verdeutlicht. Im Anschluss wird spezieller das klassische Hodgkin-Lymphom mit allen Untergruppen erörtert, um eine Verständnisbasis für den Hauptteil dieser Arbeit zu schaffen. Die Besonderheit einer extranodalen Manifestation dieses Tumors im Oro- und Nasopharynx wird anhand der Ergebnisse einer Literaturmetaanalyse und eines eigenen Patientenkollektivs in allen Einzelheiten aufgeführt und diskutiert, um abschließend die

unter Gliederungspunkt 1.7 aufgelisteten Fragestellungen als Resultat dieser Arbeit beantworten zu können.

1.1 Epidemiologische, klinische und prognostische Fakten zu Non-Hodgkin-Lymphomen

Die umfangreiche Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) wird von vielen uneinheitlichen Malignomen des lymphatischen Systems gebildet. Die daher nötige Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome in weitere Subentitäten beruht grundsätzlich auf der Unterscheidung zwischen Malignomen vom B-Zell- oder vom T-Zell-Typ. Non-Hodgkin-Lymphome B-zellulären Ursprungs stellen dabei den größeren Anteil dieser beiden Gruppen dar. Die prozentualen Angaben hierzu schwanken in verschiedenen wissenschaftlichen Arbeiten zwischen etwa 60 und 90% (5, 6, 7). Desweiteren gilt es hierbei, hochmaligne von niedrigmalignen Lymphomen abzugrenzen. Eine strukturierte und allgemein gültige Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome wurde von der World-Health-Organisation (WHO) in Anlehnung an frühere Klassifikationen, wie etwa die Kiel und REAL Klassifikation (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms), festgelegt. Auf die Einzelheiten dieser Strukturierung soll im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden.

Die Neuerkrankungsrate von Non-Hodgkin-Lymphomen betrug im Jahr 2006 in Deutschland etwa 12.800 Patienten, bei denen eine annähernd gleiche Geschlechterverteilung festgestellt wurde (2). Laut der aktuellen WHO-Klassifikation von Lymphomen aus dem Jahr 2008 wies die Inzidenz der Non-Hodgkin-Lymphome eine bis dahin kontinuierlich steigende Tendenz auf (1). Das Robert-Koch-Institut bestätigte diese Werte, zumindest für Deutschland, nur zum Teil. So konnte im Zeitraum von 1980-1995 ein Anstieg neuer Erkrankungsfälle vermerkt werden. Seit dem Jahr 2000 zeigte sich diese Entwicklung allerdings als rückläufig. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt in der späteren zweiten Lebenshälfte. In Deutschland beträgt das mittlere Erkrankungsalter für Frauen 70 und für Männer 65 Jahre (8). Die Primärmanifestationen für

Non-Hodgkin-Lymphome sind vielfältig. Zervikale Lymphknoten, mediastinale Lymphknoten, lymphatische Gewebe des Darmtraktes sowie des retroperitonealen Raumes, Gewebe im Hals-Nasen-Ohren-Bereich oder auch Knochenmark und Haut können befallen sein. Auffällig ist die meist diskontinuierliche Ausbreitung. Lokalisierte Herde, wie etwa beim Hodgkin-Lymphom, werden seltener beobachtet. Extranodale Manifestationen, zum Beispiel im Waldeyerring, den Tonsillen oder dem Nasopharynx, werden bei Non-Hodgkin-Lymphomen häufiger beobachtet (9). Die Therapie für Non-Hodgkin-Lymphome ist aufgrund der großen Heterogenität dieser Lymphome von verschiedenen Faktoren abhängig. Es gilt, zwischen lokalen und systemischen Verlaufsformen zu unterscheiden. Das Alter und die Begleiterkrankungen des Patienten müssen ebenfalls beachtet werden. Bei manchen Non-Hodgkin-Lymphomen kann bei Etablierung einer chronischen Verlaufsform eine rein symptomatische Behandlung Therapie der Wahl sein. Aber auch kurative Therapieerfolge, etwa mit Chemotherapie und/oder Bestrahlung, sind möglich. Eine generelle Aussage über die Prognose von Non-Hodgkin-Lymphomen ist nur schwer zu treffen. Vielmehr ist diese abhängig davon, an welchem Non-Hodgkin-Lymphom der Patient erkrankt ist. Die Zahlen des Robert-Koch-Institutes zur relativen 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten der Diagnosejahre 2000-2004 (in Deutschland) geben dennoch einen Anhaltspunkt. Für Männer besteht eine 45-62%ige 5-Jahres-Überlebenschance, für Frauen kommen die Werte mit 56-69% etwas höher zu tragen (2).

1.2 Epidemiologische, klinische und prognostische Fakten zu Hodgkin-Lymphomen

Hodgkin-Lymphome grenzen sich in vielerlei Hinsicht von Non-Hodgkin-Lymphomen ab. Als Synonyme für diese Erkrankung gelten die Begriffe Morbus Hodgkin, Hodgkin Disease (HD), Hodgkin's Sarcoma sowie der heute nicht mehr gebräuchliche Begriff der Lymphogranulomatose. Das Hodgkin-Lymphom wird in zwei klar voneinander abgrenzbare Varianten unterteilt, die als eigen-

ständige Entitäten gelten: Man differenziert zwischen einem nodulären lymphozytenprädominanten Typ (auch lymphozytenreiches noduläres Paragranulom) und einem klassischem Typ des Lymphoms. Die wesentlichen Unterschiede dieser beiden Entitäten sollen nun aus Gründen der Vollständigkeit kurz benannt werden.

1.2.1 Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom

Etwa 3-5% aller Hodgkin-Lymphome sind der Subentität des lymphozytenreichen Paragranuloms zuzuordnen (1, 10). Hinsichtlich Epidemiologie, histologischen Befundes, klinischen Parametern und Prognose sind deutliche Unterschiede zum klassischen Typ zu verzeichnen. Es zeigt sich eine typische Altersverteilung, wobei an dieser Art des Lymphoms vor allem Männer in der Mitte der vierten Lebensdekade mit hoher Affinität zu zervikalen, axillären oder inguinalen Lymphknoten erkranken (11). Nach Mani zeigt sich der Befall meist in peripheren Lymphknoten, das Mediastinum ist fast immer ausgespart und eine B-Symptomatik fehlt (12). Histologisch sind die im nachfolgenden Abschnitt beschriebenen LP-Zellen („lymphocyte predominant“), früher auch LH-Zellen („lymphocytic histiocytic“) genannt, entscheidend für die Diagnose. Wie der Name dieses Untertyps bereits erkennen lässt, sind die Tumorzellen und ihr charakteristisches Begleitinfiltrat zumeist in knotigen Formationen angeordnet. Diffusere Bereiche, reich an kleinen Lymphozyten, können auch auftreten. Die Prognose für das noduläre lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom ist besonders im Falle einer frühzeitigen Diagnose sehr gut und zeigt gutes Ansprechen auf die üblichen therapeutischen Maßnahmen (11). In fortgeschrittenen Stadien ist die Verlaufsform ungünstiger, eine Progression und Transformation in andere Lymphome wurde beobachtet (13). Etwa 80% aller Patienten erreichen die 10-Jahres-Überlebensrate (14). Andere Autoren bezeichnen diese Art des Lymphoms als gutartige Variante unter den Hodgkin-Lymphomen (10).

1.2.2 Klassisches Hodgkin-Lymphom

Die meisten angegebenen Daten zu Hodgkin-Lymphomen beziehen sich auf den klassischen Typ, der in 95-97% der Fälle diagnostiziert wird. Bei Angaben zur Inzidenz der Erkrankung muss beachtet werden, dass häufig nicht schlüssig aufgeführt wird, ob sich die angegebenen Zahlen lediglich auf klassische Fälle von Hodgkin-Lymphomen beziehen oder ob die Entität des lymphozytenreichen Paragranuloms in die Berechnung mit einbezogen wurde. In Anbetracht des sehr geringen prozentualen Anteils des nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphoms rückt diese Fragestellung jedoch in den Hintergrund. Aus den Daten des Robert-Koch-Institutes geht hervor, dass die Inzidenz für das Jahr 2006 etwa um den Faktor sechs niedriger war als für Non-Hodgkin-Lymphome. 2020 neue Erkrankungsfälle wurden so im Jahr 2006 für Deutschland verzeichnet (3). Allgemein beträgt die Inzidenz in Westeuropa und den USA 2-3 Patienten pro 100.000 Menschen pro Jahr (10). Nach Angaben der WHO-Klassifikation hat sich die Inzidenz der Hodgkin-Lymphome im Gegensatz zu den Non-Hodgkin-Lymphomen in den letzten Jahren nicht merklich verändert (1). Dem gegenüber steht erneut die Aussage des Robert-Koch-Institutes, wonach spätestens seit 1990 für beide Geschlechter ein Rückgang der Inzidenz, zumindest in Deutschland, zu erkennen war (3). Das klassische Hodgkin-Lymphom zeigt eine typische, zweigipflige Altersverteilung, was auch unter dem Begriff der bimodalen Alterskurve Verwendung findet. Diehl benennt hierzu eine erste Häufung der Erkrankung zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr (10), wobei nach Angaben der WHO-Klassifikation dieser Bereich etwas weiter zu fassen ist und zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr liegt (1). Desweiteren ist ein zweiter, kleinerer Anstieg der Erkrankungshäufigkeit um das 60. Lebensjahr zu verzeichnen (10). Nach Angaben des Robert-Koch-Institutes beträgt das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland für Frauen 41 und für Männer 46 Jahre (3). Lymphknoten sind häufig der primäre Manifestationsort (15, 16, 17, 18). In etwa 75% sind hierbei insbesondere die zervikalen Lymphknoten betroffen (19). Als alternative Primärmanifestation wird der Befall von axillären, mediastinalen oder paraaortalen Lymphknoten beobachtet. Primär extranodale Infiltrationen werden

1 Einleitung

1.2 Epidemiologische, klinische und prognostische Fakten zu Hodgkin-Lymphomen

in der Mehrheit der für diese Arbeit verwendeten Studien und der WHO-Klassifikation als selten angesehen. Im Unterschied zu Non-Hodgkin-Lymphomen wird bei klassischen Hodgkin-Lymphomen vor allem ein lokalisierter, kontinuierlicher Befall beobachtet (1). Dabei wird je nach Anzahl und Lage der befallenen Gewebe zwischen verschiedenen Tumorstadien differenziert. Die Ann-Arbor-Klassifikation beschreibt hierzu die Stadien I bis IV, in die jeder Patient nach Abschluss der Staging-Untersuchungen eingeordnet wird. Tabelle 1 zeigt die in der WHO-Klassifikation empfohlene, modifizierte Ann-Arbor-Klassifikation.

Stadium	Definition
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder lymphatischen Struktur (z.B. Milz, Thymus, Waldeyer Ring)
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Diaphragmas (Mediastinum gilt als einzelne Lokalisation, hiläre Lymphknoten sind ausgegrenzt); die Zahl der anatomischen Lokalisationen sollten mit einem Suffix angezeigt werden (z.B. II3)
III	Befall von Lymphknotenregionen oder Strukturen auf beiden Seiten des Diaphragmas
III1	Mit oder ohne Milzlymphknoten, hiläre Lymphknoten, abdominale Lymphknoten oder portale Lymphknoten
III2	Mit paraaortalen Lymphknoten, iliakalen Lymphknoten oder mesenterialen Lymphknoten
IV	Befall extranodaler Lokalisation oder extranodaler Lokalisationen, ausser denen, die mit E bezeichnet sind
E	Befall einer einzigen extranodalen Region, oder angrenzend oder proximal der bekannten Lymphknotenregion

Tabelle 1: Klassifikation der Hodgkin-Lymphome nach Ann Arbor

Weitere Zusätze bei der Angabe des Stadiums beschreiben die klinische Symptomatik:

- „A“: asymptomatisch
- „B“: B-Symptomatik, beinhaltet Nachtschweiß über 4 Wochen, Fieber > 38°C über 4 Wochen, Gewichtsverlust > 10% der Körpermasse innerhalb von 6 Monaten
- „X“: bulky disease, > 10 cm Durchmesser bei Lymphknoten und mehr als ein Drittel des Querdurchmessers in der Thoraxröntgenaufnahme

Von der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG) wurde ergänzend dazu eine Einteilung der Fälle nach prognoserelevanten Risikofaktoren und anatomischer Tumorausbreitung ausgearbeitet (10). Als Risikofaktoren gelten hierbei das Vorhandensein eines Mediastinaltumors, extranodale Manifestationen, eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie mehr als drei

befallene Lymphknotenareale. Von anderen Autoren wurden ähnliche zu berücksichtigende Risikofaktoren vorgeschlagen. Das National Cancer Institute of Canada bezeichnet beispielsweise ein Alter von 40 Jahren oder älter, eine erhöhte BSG, die Diagnose eines speziellen histologischen Subtyps (Mischtyp/lymphozytenarmer Typ) sowie vier oder mehr befallene Regionen als unvorteilhaft (20). Weiterhin findet man auch die Verwendung der Begriffe eines frühen, intermediären oder fortgeschrittenen Stadiums in der Literatur. Ein frühes Stadium wird nach Diehl als solches bezeichnet, falls Stadium I-II (A und B) ohne Risikofaktoren auftritt. Intermediäre Stadien sind Hodgkin-Lymphome im Stadium I-II (A und B) mit Risikofaktoren. Stadien III-IV (A und B) sowie IIB mit großem Mediastinaltumor oder bulk gelten als fortgeschrittene Stadien (10). Die Behandlung eines Hodgkin-Lymphoms richtet sich nach dem so ermittelten Stand der Krankheit und erfolgt nach speziellen Studienprotokollen. Das Stadium steht dabei in wesentlichem Zusammenhang mit der Prognose und dem dauerhaften Erfolg einer Therapie. Chemotherapie und Bestrahlung sind ein essentieller Bestandteil der kurativen Behandlung. Die Überlebensrate liegt für Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom deutlich höher als für Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom und zeigte in den Jahren zwischen 1980 und 2000 eine bemerkenswerte Entwicklung. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts betrug die relative 5-Jahres-Überlebensrate bezogen auf Deutschland zu Beginn der 80er Jahre etwa 70%, im Jahr 2004 dagegen bereits 90-95% (21).

1.3 Histologie des Hodgkin-Lymphoms

Zur Diagnosesicherung eines Hodgkin-Lymphoms ist der histologische Befund entscheidend. Die sichere Differenzierung zum Non-Hodgkin-Lymphom kann nur durch eine feingewebliche Begutachtung des entnommenen Gewebes erfolgen. Dazu kommen neben der Standardfärbung des Gewebes (Hämatoxylin-Eosin, HE) auch verschiedene andere histochemische (zum Beispiel Periodic-Acid-Schiff-Färbung, PAS) und immunhistochemische sowie gegebenenfalls auch molekulare Methoden zum Einsatz. Im lichtmikroskopischen Bild sind

dann je nach Entität Hodgkin-Zellen (H-Zellen) beziehungsweise Reed-Sternberg-Riesenzellen (R-S-Zellen) oder LP-Zellen nachzuweisen.

1.3.1 Charakteristika von H-, R-S-, und LP-Zellen

H- und R-S-Zellen sind nach dem Entdecker der Erkrankung und den erstmaligen Beschreibern der Zellen benannt. Im Jahr 1832 berichtete Sir Thomas Hodgkin zum ersten Mal von der nach ihm benannten Krankheit (22). Etwa 60 Jahre später wurden unabhängig voneinander durch Carl Sternberg und Dorothy Reed die mehrkernigen Tumorzellen entdeckt (23). Diese zeichnen sich im Vergleich zu den restlichen vorhandenen Zellen des Tumorgewebes durch ihre enorme Größe von etwa 20-60 μm aus (24). Das etwas basophile Zytoplasma nimmt einen großen Raum ein und beinhaltet einen bis mehrere große Zellkerne. Der Kern scheint oft von einer prominenten Membran umgeben zu sein. Ist nur ein Zellkern zu sehen, spricht man von einer (mononukleären) Hodgkin-Zelle. Sind dagegen zwei oder mehr Kerne bei gleichzeitig mindestens zwei vorhandenen Nukleoli in verschiedenen Kernsegmenten zu finden, spricht man von (multinukleären) Reed-Sternberg-Zellen (1). Abbildung 1 zeigt beide dieser Zellarten aus einem Fall des eigenen Patientenkollektivs.

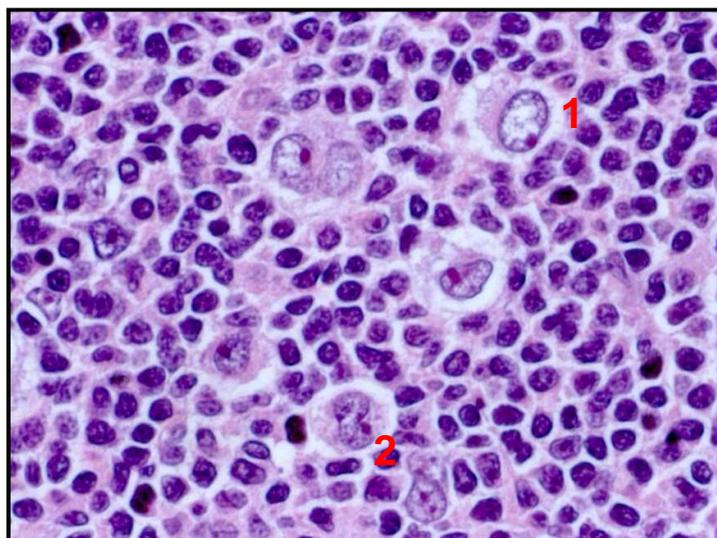


Abbildung 1: Hodgkin-Zelle (1) und Reed-Sternberg-Zelle (2) in 630facher Vergrößerung, Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Diese Tumorzellen sind in unterschiedlicher Anzahl und Verteilung bei allen Typen eines klassischen Hodgkin-Lymphoms zu finden, wenn auch in partiell morphologischer Abwandlung. Immunphänotypisch exprimieren die Tumorzellen beim klassischen Hodgkin-Lymphom nahezu alle das Oberflächenantigen CD30. Auch die Positivität für CD15 ist mit etwa 85% aller Zellen hoch (12). Die Intensität der Positivität kann dabei stark variieren (24). Das B-Zell-spezifische Oberflächenantigen CD20 wird, wenn überhaupt, nur sehr schwach exprimiert. Der B-Zellmarker Pax-5/BSAP ist dagegen in bis zu 95% der Fälle positiv. Durch dieses spezifisch von frühen B-Zell-Stadien exprimierte Aktivator-Protein kann die Abstammung der Tumorzelle aus der B-Zell-Reihe eindeutig bestimmt werden (25). Desweiteren existieren Berichte, denen zufolge in seltenen Fällen auch eine Abstammung der H-/ R-S-Zellen aus T-Lymphozyten möglich ist (26). Charakteristisch für alle H-/ R-S-Zellen ist das Fehlen des B-Zell-Rezeptors sowie die fehlende Expression B-Zell-typischer Immunglobuline (12). Eine weitere immunphänotypische Besonderheit zeigt sich bei etwa 40% aller klassischen H-/ R-S-Zellen (27): durch die latente Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) sind spezielle Oberflächenantigene wie LMP-1 und EBNA-1 darstellbar (28).

Als „Verwandte“ dieser klassischen Tumorzellen treten beim nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphom LP-Zellen in Erscheinung, wenn auch die tatsächlichen Gemeinsamkeiten dieser beiden Zellarten geringfügig sind. Wie H-/ R-S-Zellen heben sich LP-Zellen morphologisch durch eine enorme Größe von den übrigen Zellen ab. Das Bild des hypertrophen, oft gelappten Kerns bei gleichzeitig wenig Zytoplasma erinnert an gewöhnliches Popcorn. Auf Grund dieser Ähnlichkeit ist für diese Tumorzellen auch der Begriff der „Popcornzelle“ gebräuchlich. Die Diagnosestellung der Entität des nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphoms erwies sich in der Vergangenheit als schwierig. Bedingt durch die morphologische Ähnlichkeit zu Tumorzellen des lymphozytenreichen, klassischen Hodgkin-Lymphoms kam es häufig zu Verwechslungen. Etwa 30% der ehemals als Paragranulome diagnostizierten Fälle stellten sich nachträglich als lymphozytenreiches, klassisches Hodgkin-

Lymphom heraus (1). Eine sichere Differenzierung zu den klassischen H-/ R-S-Zellen liefert nur eine immunphänotypische Analyse, in der sich die LP-Zellen positiv für CD20 darstellen. Die Expression von CD30 und CD15 fehlt oder fällt lediglich schwach positiv aus (24). Eine latente EBV-Infektion mit der verbundenen Expression charakteristischer Oberflächenantigene konnte bei LP-Zellen nicht festgestellt werden (1).

H-, R-S-, oder LP-Zellen stellen die eigentlichen Tumorzellen des Hodgkin-Lymphoms dar. Gleichzeitig nehmen sie dabei nur einen äußerst kleinen prozentualen Anteil an allen Zellen des Tumorgewebes ein. Etwa 0,1-10% des gesamten neoplastischen Gewebes stellen die eigentlichen Tumorzellen dar (27). Nach anderen Autoren ist dieser prozentuale Anteil noch enger zu fassen und beträgt nur 0,1-1% (10). Die restliche Tumormasse wird von einem für die jeweilige Subentität spezifischen Begleitinfiltrat gebildet, welches zur Diagnosestellung genauso wichtig ist wie die Tumorzellen selbst. Ist nach immunphänotypischer Untersuchung die Entscheidung für eine der beiden Hodgkin-Lymphom Entitäten gefallen, kann beim klassischen Hodgkin-Lymphom durch eine genauere Beurteilung des Gewebes eine weitere Festlegung auf einen der vier charakteristischen, histologisch klar voneinander abgrenzbaren Subtypen erfolgen.

1.3.2 Die vier Subtypen des klassischen Hodgkin-Lymphoms

1.3.2.1 Noduläre Sklerose (NS)

Dieser Typ des klassischen Hodgkin-Lymphoms wird unter allen klassischen Hodgkin-Lymphomen am häufigsten diagnostiziert. Etwa 70% aller Fälle an Hodgkin-Lymphomen werden so dem Typ der nodulären Sklerose zugeordnet, wobei bezüglich der Prozentangabe beachtet werden muss, dass dieser Wert lediglich für Europa und die USA gilt (1). Nur in Ländern mit sozial hohem Standard ist eine solch überwiegende Rate des NS-Typs zu verzeichnen. Das

durchschnittliche Erkrankungsalter liegt hier im Vergleich zu den anderen Subtypen etwas niedriger zwischen dem 15. und 34. Lebensjahr (29). Während in der WHO-Klassifikation noch von keinem wesentlichen Unterschied hinsichtlich der Geschlechterverteilung ausgegangen wurde, beschrieb Mani in einem wissenschaftlichen Bericht des Jahres 2009 einen ausnahmsweise häufigeren Befall von Frauen (12). Auch hinsichtlich einer Assoziation zum Epstein-Barr-Virus grenzt sich dieser Typ von den anderen klassischen Hodgkin-Lymphomen deutlich ab und ist so am seltensten mit dem Virus assoziiert. Die Tatsache, dass zur Entstehung dieses Subtyps möglicherweise ein intaktes Immunsystem des Wirts benötigt wird, zeigt auch folgende Beobachtung bei HIV-positiven Patienten: Die Erkrankungsrate von HIV-positiven Patienten an einem Hodgkin-Lymphom vom Subtyp der nodulären Sklerose sinkt mit abnehmender Zahl an CD4+ Zellen (30). Möglicherweise sind beim Typ der nodulären Sklerose andere Ursachen in der Ätiologie ausschlaggebend als bei den übrigen drei Typen. Auffällig sind auch die Manifestationen bei nodulärer Sklerose: ein mediastinaler Befall, oft mit bulky disease, ist häufig zu beobachten (24). Beteiligungen anderer lymphatischer Gewebe wie Milz oder Knochenmark sowie nicht lymphatischer Gewebe wie Lunge, Leber oder Knochen werden jeweils in nur unter 10% der Fälle festgestellt (1).

Als histologisches Korrelat muss zur Diagnosestellung dieses Subtyps mindestens ein nodulärer Bereich im begutachteten Gewebe erkennbar sein. Dieser grenzt sich durch breite, sklerotische, kollagenöse Faserzüge von der übrigen Struktur des Gewebes ab. Die Tumorzellen stellen sich in den Knoten als eine morphologische Variante der klassischen Hodgkin-Zellen dar. Ihr Kern scheint stärker in einzelne Läppchen untergliedert zu sein als dies bei den anderen drei Untergruppen des klassischen Hodgkin-Lymphoms der Fall ist (31). Wird im Rahmen einer mikroskopisch-histologischen Beurteilung das Biopsat mit verschiedenen Chemikalien vorbereitend bearbeitet, entstehen Retraktionen des Zytoplasmas und der Zellmembran. Hieraus ergibt sich in der Morphologie ein lakunäres Bild, so dass die Tumorzellen in Höhlen zu sitzen scheinen. Hodgkin-Zellen der nodulären Sklerose werden daher auch als Lakuanarzellen bezeichnet.

net (1, 24). Das restliche Infiltrat besteht aus kleinen, nicht neoplastischen Lymphozyten. Vor allem eosinophile Granulozyten aber auch CD4+ T-Lymphozyten sind meist zahlreich im inflammatorischen Hintergrund vertreten (32).

Es existiert eine weitere Aufteilung in die Typen NS1 und NS2, die sich hinsichtlich der Prognose unterscheiden sollen. Einzeln verteilte Zellen und eine geringe Tumorzellanzahl definieren das Bild vom NS1-Typ. Dichter formierte Zellen, eine höhere Anzahl an H- und R-S-Zellen, exzessive Nekrosen und ein prominentes, fibrohistiozytäres Stroma sind maßgeblich für die Diagnose eines NS2-Typs (12). Die British National Lymphoma Investigation (BNLI) bezeichnet NS1 auch als low-grade (grade I), NS2 dagegen als high-grade (grade II) Stadium der nodulären Sklerose und legt bei der Einteilung in dieses Schema exakte Kriterien fest (33). Von einem grade II NS-Lymphom sind etwa 15-25% aller NS-Fälle betroffen (24). Inwiefern diese Unterscheidung aber tatsächlich prognostische Relevanz zeigt, wurde in der Literatur kontrovers diskutiert. Ein kurzer Überblick dieser Debatte findet sich in der Diskussion dieser Arbeit wieder.

1.3.2.2 Mischtyp (mixed cellularity, MC)

Ein Viertel (20-25%) aller klassischen Hodgkin-Lymphome werden als Mischtyp klassifiziert, wobei das männliche Geschlecht unter all diesen Patienten bei einem generellen Durchschnittsalter von 38 Jahren einen Anteil von etwa 70% einnimmt (1). Im Unterschied zur nodulären Sklerose tritt der Mischtyp eher in Entwicklungsländern, weniger in sozial und finanziell stabilen Ländern auf und die Assoziation zu EBV ist hier unter allen Subtypen am höchsten (12). Zentrale, mediastinale Lymphknoten werden seltener befallen, Milz und peripher liegende Lymphknoten dagegen vielfach (34). Nach einigen Autoren besteht ein Zusammenhang zwischen dem Mischtyp und dem lymphozytenarmen Typ. So wurde in der Fachliteratur die Hypothese aufgestellt, dass beide Subtypen möglicherweise unterschiedliche Gradingstadien ein- und dergleichen Entität darstellen könnten (12).

Unter mikroskopischer Begutachtung fallen bei Biopsien dieses Subtyps klassische, morphologisch nicht veränderte H-Zellen auf. Breite kollagenöse Bänder wie beim NS-Subtyp fehlen, wenngleich gelegentlich eine interstitielle Fibrose erkannt werden kann. Wie der Name des Mischtyps bereits deutlich werden lässt, setzt sich das inflammatorische Begleitinfiltrat aus einer Menge verschiedenartiger Zellen zusammen. Dieses wird beispielsweise von Plasmazellen, neutrophilen Granulozyten, eosinophilen Granulozyten und Histozyten gebildet (1, 24).

1.3.2.3 Lymphozytenreicher Typ (lymphocyte rich, LR)

Während die beiden zuvor benannten Gruppen den großen Anteil von 90-95% aller klassischen Hodgkin-Lymphome einnehmen, verteilen sich die übrigen 5-10% auf die seltenen Typen einer lymphozytenreichen und einer lymphozytenarmen Variante. Den deutlich größeren Part unter diesen Fällen macht die lymphozytenreiche Variante aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt etwa zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Die Bevorzugung des männlichen Geschlechtes beträgt auch hier 70%. Das Befallmuster kommt am ehesten dem Mischtyp nahe: Mediastinaler Befall ist selten, periphere Lymphknoten werden häufiger infiltriert. Die EBV-Positivität liegt zwischen den Werten des Mischtyps und der nodulären Sklerose (14, 35).

Histologisch stehen sich zwei unterschiedliche Wachstumsmuster bei der lymphozytenreichen Variante gegenüber. Noduläre Wachstumsmuster werden dabei häufiger beobachtet als ein selteneres, diffuses Wachstumsmuster (36). Das Begleitinfiltrat setzt sich vor allen Dingen aus kleinen Lymphozyten zusammen, neutrophile und eosinophile Granulozyten fehlen meist (1). Die Tumorzellen können mononukleären Lacunarzellen oder LP-Zellen stark ähneln.

1.3.2.4 Lymphozytenarmer Typ (lymphocyte depleted, LD)

Mit weniger als 1% aller Fälle der klassischen Hodgkin-Lymphome in westlichen Ländern ist die lymphozytenarme Form die Seltenste unter allen Subkategorien (1). Anders liegen die Verhältnisse in Entwicklungsländern und bei Patienten mit bekannter HIV-Infektion. Hier werden lymphozytenarme Typen prozentual etwas häufiger diagnostiziert (37, 38). Im Alter von 30-37 Jahren sind Männer zu 60-75% die Haupterkrankungsgruppe (1). Im Gegensatz zu den anderen drei Subtypen erfolgt der Zeitpunkt der Diagnosestellung durchschnittlich später, so dass die Patienten unter stärker ausgeprägter B-Symptomatik und einem weiter fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung leiden (24). Die bevorzugte Lokalisation liegt im Bereich des tiefen Abdomens oder in retroperitonealen Lymphknoten. Auch ein Knochenmarkbefall ist bei dieser Untergruppe nicht unwahrscheinlich.

Als zytologische Besonderheit sind hier die klassischen Reed-Sternberg-Zellen, bezogen auf die Gesamtzahl der Zellen des Tumors, stärker vertreten als bei den übrigen Subtypen. Das histologische Bild kann stark variieren und die Differenzierung zu anderen Lymphomen erschweren (1).

1.4 Ätiologie des Hodgkin-Lymphoms

Seit Jahrzehnten ist die Beantwortung der Frage, welche Umstände zur Entstehung eines Hodgkin-Lymphoms beitragen oder welche Faktoren möglicherweise alleine dafür verantwortlich sind, eines der wichtigsten Forschungsziele geblieben. Es existieren zahlreiche Studien, die Thesen zur Ätiologie des Hodgkin-Lymphoms aufgestellt, zum Teil widerlegt oder aber verifiziert haben. Thematisch tritt in einer Vielzahl der Studien ein spezielles Virus immer wieder in Erscheinung mit verschiedenen Malignomen wie auch im Falle des Morbus Hodgkin: das Epstein-Barr-Virus (EBV). Oro- und nasopharyngeale Gewebe stellen ein lebenslanges Reservoir für dieses Virus dar (15, 17, 18, 19, 39). In

einigen Arbeiten wurde daher die Hypothese aufgestellt, dass eine Infektion der Tumorzellen mit EBV beim Hodgkin-Lymphom mit oro- und nasopharyngealer Infiltration häufiger als bei anderen Lokalisationen anzutreffen sei (15, 16, 19, 40). Bei der Datenerhebung dieser Arbeit sowie bei der Ausarbeitung im Ergebnis- und Diskussionsteil wurde daher besonderes Augenmerk auf den EBV-Status der betrachteten Patientenfälle, die Vorgänge bei einer Infektion mit diesem Virus und die nachfolgenden Auswirkungen auf die Zellen des menschlichen Körpers gelegt.

1.5 Empfohlene Therapieschemata der Deutschen Hodgkin Studiengruppe und Prognose

Die Therapieoptionen zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms zeigten eine stetige Weiterentwicklung innerhalb der letzten 50 Jahre. Der medizinische Fortschritt dieser Zeitspanne resultiert in der Erfolgsgeschichte der Therapie des Hodgkin-Lymphoms. Bei kaum einem anderen malignen Tumor konnten hinsichtlich der Therapie solch große Fortschritte verzeichnet werden. Basierend auf jahrelanger Forschung der seit 1978 gegründeten Deutschen Hodgkin Studiengruppe (DHSG) und den gewonnenen Erkenntnissen aus bislang sechs Studiengenerationen wird in Deutschland je nach Stadium der Krankheit eine spezielle Therapie vorgeschlagen. Strahlentherapiekonzepte und unterschiedliche Kombinationen an Chemotherapeutika wurden an Patienten mit Hodgkin-Lymphomen in frühen, intermediären oder fortgeschrittenen Stadien getestet (41). Therapie der Wahl für frühe Stadien ist nach DHSG die Verabreichung von zwei Zyklen ABVD (**A**driamycin, **B**leomycin, **V**inblastin, **D**acarbazin) gefolgt von einer 20 Gray (Gy) involved-field-Radiatio (IF). Bei intermediären Stadien werden zwei Zyklen ABVD, zwei Zyklen BEACOPPeskaliert (**B**leomycin, **E**toposid, **A**driamycin, **C**yclophosphamid, **V**incristin/**O**ncovin, **P**rocarbazin, **P**rednison) und eine 30 Gy IF-Radiatio empfohlen. Die Standardtherapie für ein fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom besteht in der Verabreichung von acht Zyklen BEACOPPeskaliert mit einer anschließenden 30 Gy IF-Bestrahlung auf verblie-

benes PET-positives Restgewebe von $\geq 2,5$ cm, falls der Patient nicht älter als 60 Jahre ist. Im Falle eines höheren Alters werden statt acht Zyklen BEACOPP sechs bis acht Zyklen ABVD empfohlen (42). Ein Ziel der aktuellen Studien der DHSG ist unter anderem die Entwicklung risikoadaptierter Therapien. Eine Überbehandlung von risikoarmen Fällen, die prognostisch günstige Ausgangspositionen aufweisen, soll vermieden werden, um die Spätfolgen der Therapien so gering wie möglich zu halten (43).

Heute können mehr als 80% aller Patienten, die an einem Hodgkin-Lymphom erkranken, geheilt werden (44). Bei limitierten Stadien konnten mit einer adäquaten Therapie die exzellenten Ergebnisse einer Heilungsrate von über 90% erreicht werden (45).

1.6 Manifestationen von Lymphomen im Kopf-Hals-Bereich

Die Entwicklung eines Lymphoms in der Kopf-Hals-Region ist prinzipiell nicht ungewöhnlich. Lymphome sind hier die zweihäufigste maligne Neoplasie (46), wobei Non-Hodgkin-Lymphome etwa 5% und Hodgkin-Lymphome 0,5% aller Tumoren dieser Region ausmachen (47). An erster Stelle stehen bei erwachsenen Patienten Karzinomerkrankungen. Vor allem Plattenepithelkarzinome sowie das Nasopharynxkarzinom oder seltener Adenokarzinome und adenoidzystische Karzinome werden dabei diagnostiziert (48). Unter den Lymphomen nimmt die Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome den Hauptteil ein, nur etwa 10-35% sind Hodgkin-Lymphome (47). Die Manifestationsgebiete im Kopf-Hals-Bereich sind vielfältig. Sämtliche Lymphknoten des Halses oder parotidaler Regionen, aber auch extranodale lymphatische Gewebe wie Tonsillen, lymphatische Gewebe des Zungengrundes, des Naso- und Oropharynx können von einem Lymphom infiltriert werden.

Zur Thematik einer *extranodalen* Manifestation des klassischen Hodgkin-Lymphoms in Gebieten des Naso- und Oropharynx existieren nur wenige wissenschaftliche Arbeiten, die ihre Aussagen auf kleinen Patientenkollektiven be-

gründen. Ziel dieser Dissertation war es, Informationen von möglichst vielen Patienten mit diesem Erkrankungsbild zusammenzutragen, um abschließend anhand eines größeren Kollektivs fundierte Antworten auf folgende Fragen geben zu können.

1.7 Fragestellungen

- Ist die extranodale Manifestation eines klassischen Hodgkin-Lymphoms in Bereichen des Oro- oder Nasopharynx tatsächlich ein seltenes Ereignis?
- Kann eine Manifestation in der genannten Lokalisation als Ursprung des Tumors angesehen werden, oder ist in diesen Fällen von einer Sekundärinfiltration aus nodalen Geweben, vor allem der zervikalen Lymphknoten, auszugehen?
- Wie viele der Fälle in der gesamten deutsch- und englischsprachigen Literatur wurden mittels Biopsie und anschließender Immunhistochemie als extranodales, klassisches Hodgkin-Lymphom aus Geweben des Naso- und Oropharynx klassifiziert und dokumentiert?
- Welcher Subtyp des klassischen Hodgkin-Lymphoms kommt unter allen in dieser Arbeit berücksichtigten Fällen am häufigsten vor?
- Stimmt die Epidemiologie der Erkrankung in dieser Lokalisation mit der von Hodgkin-Lymphomen in klassischen Manifestationsgebieten überein?
- Ist die EBV-Positivität der Tumorzellen mit dieser speziellen Lokalisation des Lymphoms wegen des lebenslangen Reservoirs von EBV im naso- und oropharyngealen Epithel höher als in anderen Lokalisationen?

- Ist die Prognose mit aktuellen Behandlungsmethoden für die extranodale Lokalisation in naso- und oropharyngealen Geweben schlechter oder möglicherweise sogar günstiger als bei Infiltration einer anderen Körperregion?

2 Material und Methoden

2.1 Ermittlung eines eigenen Patientenkollektivs aus dem Lymphknotenreferenzzentrum der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Für die Zusammenstellung des eigenen Patientenkollektivs wurde das Archiv des pathologischen Institutes der Universität Würzburg nach geeigneten Fällen durchsucht. Seit dem Jahr 1990 ist dieses Institut eines von insgesamt sechs Referenzzentren für Lymphknotenpathologie in Deutschland. Jährlich werden hier mehrere tausend Fälle von Lymphomen begutachtet, die von Klinikern und Pathologen aus ganz Deutschland, aber auch aus dem Ausland zugesendet werden. Alle relevanten Daten zu den eingesandten Patienten, sowie die dazugehörigen Objektträger und Paraffinblöcke, die aus dem entnommenen Tumorgewebe hergestellt wurden, werden seit dem Bestehen des Referenzzentrums archiviert und für mindestens 30 Jahre erhalten.

2.1.1 Obligatorische Auswahlkriterien und Patientenermittlung mittels Pathologie-Informationssystem

Zu Beginn der Suche nach geeigneten Fällen wurden einige Auswahlkriterien festgesetzt, die jeder Patienten zur Aufnahme in das Betrachtungskollektiv erfüllen musste. Die erste spezifische Anforderung war die durch eine Biopsie gesicherte Diagnose eines Morbus Hodgkin vom klassischen Subtyp. Noduläre lymphozytenprädominante Fälle wurden von vorneherein ausgegrenzt. Ein zweites Kriterium, das erfüllt werden musste, war die extranodale Tumordinfiltration im Bereich des Oro- und/oder Nasopharynx. Desweiteren sollten alle relevanten Informationen zu diesen Patienten, wie klinische Untersuchungsergebnisse, Ergebnisse der histopathologischen Untersuchungen, alle Daten zu stattgefundenen Therapien oder getätigten Recall-Untersuchungen, sowie die

damals angefertigten Objektträger mit den Gewebeschnitten vorhanden und einsehbar sein.

Nach Festlegung dieser ersten Kriterien wurde unter Zuhilfenahme eines Klinikinformationssystems das Archiv des Pathologischen Institutes der Universität Würzburg durchsucht. Das von der Firma Nexus-Paschmann entwickelte Pathologie-Informationssystem wurde am Würzburger Institut im Jahr 1996 in Betrieb genommen. Seitdem sind alle eingegangenen Fälle über das System digital archiviert und können zügig über jeden vernetzten Computer abgerufen werden. Nach der Eingabe bezeichnender Suchbegriffe werden die Informationen der Datenbank auf passende Ergebnisse gefiltert und dem Nutzer anhand einer für jeden Fall spezifischen Registriernummer dargestellt. Alle jemals zu diesem Patienten eingegangenen histologischen Befundbögen können dann abgerufen werden. Folgende Schlagworte wurden als Suchparameter zur Patientenermittlung für diese Arbeit im Informationssystem verwendet:

- Klassisches Hodgkin-Lymphom
- Hodgkin-Lymphom
- Morbus Hodgkin
- extranodal
- Kopf
- Hals
- Tonsillen
- Nasopharynx
- Oropharynx
- Zunge
- zervikal

Diese Begriffe wurden in verschiedenen Kombinationen unter Verwendung von „and“- , „or“- sowie „not“- Verbindungen miteinander verknüpft.

2.2 Labortechnische Untersuchungen zum eigenen Patientenkollektiv

Für jeden ermittelten Patienten wurden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die relevanten Oberflächenantigene der Gewebeschnitte mit verschiedenen Färbungen und Antikörperreaktionen dargestellt, um unter lichtmikroskopischer Analyse den exakten Immunphänotyp, eine EBV-Assoziation und den Subtyp der Erkrankung beurteilen zu können. Die Ergebnisse aus den damaligen Untersuchungen wurden in den Befundbögen des pathologischen Institutes zum jeweiligen Patienten dokumentiert. Zur Überprüfung der Angaben dieser Befunde und Diagnosen wurden alle vorhandenen Schnitte nachmikroskopiert. Bei einigen Fällen waren nicht alle der erforderlichen immunphänotypischen Untersuchungen angefertigt worden. Zu diesen Patienten wurden daher aus den entsprechenden Paraffinblöcken mit den enthaltenen Gewebeproben neue Schnitte hergestellt und die Untersuchungen im Labor komplettiert. Danach lagen zu jedem Patienten die Färbungen zu CD15, CD30, CD20, Pax-5 und LMP vor. Die beiden folgenden Gliederungspunkte schildern die an der Universität Würzburg praktizierte Methodik von Immunhistochemie und EBER-in-situ-Hybridisierung.

2.2.1 Methodik Immunhistochemie

Alle Färbungen wurden in Standardtechnik nach den Herstellerempfehlungen unter zusätzlicher Berücksichtigung eigener Erfahrungen insbesondere im Hinblick auf die Verdünnungen durchgeführt. Die vom Paraffinblock des formalinfixierten (4% gepuffertes Formalin) Tumorgewebes angefertigten Gewebeschnitte (2-5 μ m) wurden in Xylol entparaffiniert. Nach Durchlauf einer absteigenden Alkoholreihe zur Rehydrierung erfolgte die Antigendemaskierung mit 10mM Natriumcitratpuffer (pH=6.0) in der Mikrowelle bei 750W für zweimal fünf Minuten. Im Anschluss einer Spülung mit destilliertem Wasser wurde die endogene Peroxidase durch Inkubation mit 3% H₂O₂ in Methanol inhibiert. Die

Schnitte wurden in PBS (phosphate buffered saline) gereinigt und mit 1% Ziegen Serum in PBS für 15 Minuten behandelt. Anschließend erfolgte die Inkubation mit den Antikörpern (verdünnt mit kommerziellem Verdünnungsmedium, DAKO) für 45-60 Minuten bei Raumtemperatur. Eine Übersicht über die verwendeten Antikörper zeigt Tabelle 2. Nach erneuter Waschung in PBS erfolgte die Inkubation mit einem biotinylierten Sekundärantikörper und Waschung und Inkubation mit Streptavidin-Peroxidase (LSAB-System, DAKO). Zur Färbung diente 3.3'-Diaminobenzidin (DAB; DAKO) mit Toluidinblau-Gegenfärbung. Danach wurden die Schnitte in aufsteigender Alkoholreihe dehydriert und im Automaten mit Deckgläschen versehen.

Antikörper	Klon	Hersteller	Verdünnung
CD30	bH2	Dako	1:400
CD15	c3d/1	Dako	1:200
CD20	L26	Dako	1:500
Pax-5	24	BD Biosciences	1:200
LMP	C1/4	Novocastra	1:400

Tabelle 2: Angaben zu den verwendeten Antikörpern

2.2.2 Methodik EBER-in-situ-Hybridisierung

Die Untersuchung auf eine Infektion der Tumorzellen mit dem Epstein-Barr-Virus kann entweder über die immunhistochemische Detektion des exprimierten Oberflächenproteins LMP-1 oder über die Darstellung spezieller RNA-Fragmente durch die EBER-in-situ-Hybridisierung erfolgen. Hierbei werden RNA-Transskripte des Virus nachgewiesen, die in latent EBV-infizierten Zellen in hohem Maße vorhanden sind. Für EBER-1 können beispielsweise bis zu 10^7 Kopien des Transskriptes pro Zelle vorhanden sein (40). An der Universität Würzburg wurden für die EBER-Analytik im Untersuchungszeitraum der Patientenfälle des zusammengestellten Kollektivs zwischen den Jahren 1999 und 2008 zwei unterschiedliche Methoden verwendet. Die früheren Fälle wurden mittels manueller Analytik untersucht. Seit einigen Jahren wurde diese Methodik

durch Anschaffung eines Ventana®-Gerätes zur automatisierten in-situ-Hybridisierung ersetzt. Diese maschinelle Untersuchung umfasst nach Protokoll 91 Arbeitsschritte. Eine genaue Darstellung der einzelnen Untersuchungsschritte ist für jede der beiden aufwendigen Methoden im Anhang in Form des jeweiligen Analyseprotokolls angehängt.

2.3 Ermittlung eines Patientenkollektivs aus Fallberichten der englisch- und deutschsprachigen Literatur

Zur Literaturrecherche und Ermittlung eines Patientenkollektivs aus bereits veröffentlichten wissenschaftlichen Berichten wurden die Datenbanken der Internetplattform pubmed.com nach entsprechenden Studien durchsucht. Auch hier verlief die Suche nach geeigneten wissenschaftlichen Arbeiten oder Patientenfällen, ähnlich wie am pathologischen Institut Würzburg, über eine Suchmaschine. Zur Suche wurden die folgenden englischsprachigen Begriffe verwendet:

- Hodgkin-Lymphoma
- Morbus Hodgkin
- Classical Hodgkin-Lymphoma
- Hodgkin´s disease
- Waldeyer
- Nasopharynx
- Oropharynx
- Head
- Neck
- Extranodal
- Tonsillar
- Tongue

Diese Begriffe wurden in unterschiedlichen Kombinationen mit „and“- , „or“- und „not“-Verbindungen verknüpft.

Nach ausführlicher Recherche über pubmed.com und Beschaffung der primär ermittelten Arbeiten wurden außerdem die Literaturverzeichnisse jeder einzelnen Arbeit nach weiteren geeigneten Berichten durchsucht und diese in die Literaturanalyse mit einbezogen.

2.4 Statistik

Zu beiden ermittelten Patientenkollektiven wurden die epidemiologischen Parameter statistisch deskriptiv ausgewertet (Minimum, Maximum, Median). Desweiteren wurden die Unterschiede aus dem eigenen und dem Literaturanalysekollektiv auf Signifikanz überprüft (Signifikanzniveau $p < 0,05$).

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literaturmetaanalyse

Erste Veröffentlichungen zu Fällen von klassischen Hodgkin-Lymphomen mit extranodaler Manifestation im Oro- und Nasopharynx erschienen bereits vor etwa 90 Jahren im frühen 20. Jahrhundert. Bis zum heutigen Tag ist die Anzahl der Arbeiten überschaubar geblieben. 81 wissenschaftliche Beiträge, die sich dem Titel nach zu urteilen mit der gefragten Thematik auseinandersetzen könnten, wurden primär ermittelt. Dabei war es wegen eines lange zurückliegenden Erscheinungsjahres oder einer Auflage in einem unbekanntem medizinischen Journal nicht möglich, alle Artikel zu beschaffen. Einige Autoren beschäftigten sich allgemein mit extranodalen Hodgkin-Lymphomen, Lymphomen im Kopf-Hals-Bereich oder speziellen Lymphomen im Waldeyer-Ring, konnten aber in ihren Patientenkollektiven keinen für diese Arbeit interessanten Fall von extranodalen Hodgkin-Lymphomen im Kopf-Hals-Bereich diagnostizieren (49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64). Fallberichte, die nicht in englischer oder deutscher Sprache zu beschaffen waren, wurden nicht in die Literaturanalyse mit einbezogen. Bei der Analyse der Texte zeigte sich die Problematik, dass nicht alle Berichte den gleichen Umfang an Informationen zu ihren Patienten lieferten. Bedingt durch die große Zeitspanne, über die sich die Literaturanalyse mit der ersten Arbeit von Harris aus dem Jahr 1924 bis zur aktuellsten Arbeit von Bensouda aus dem Jahr 2010 erstreckte, ergab sich die folgerichtige Konsequenz, dass der unterschiedliche medizinische Informationsgehalt der Arbeiten eine wissenschaftliche Vergleichbarkeit wesentlich erschwerte. Auch die jeweils betrachteten Fallzahlen der einzelnen Arbeiten variierten stark. Mehrheitlich fanden sich case-reports, die einen einzigen speziellen Fall vorstellten. In Beiträgen, die über mehrere Fälle berichteten, wurde das Patientenkollektiv teils nicht einzeln aufgelistet. Die Arbeit von Urquhart lieferte beispielsweise nur einen prozentualen Anteil von extranodalen Hodgkin-Lymphomen im Kopf-Hals-Bereich. Weitere Informationen zu diesen 4% wur-

den nicht genannt (9). Im Artikel von Iyengar wurden Durchschnittswerte zu verschiedenen epidemiologischen und klinischen Parametern berechnet, eine einzelne Auflistung der 34 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom erfolgte auch hier nicht (65). Die Beiträge von Kapadia (66), Saul (67), Menarguez (68) und Cionini (69) nannten ebenfalls nur Durchschnittswerte oder sporadische Informationen. Von den 81 ermittelten Beiträgen verblieben nach dieser Selektion 40 geeignete Arbeiten, aus denen umfangreiche Informationen abgelesen und dokumentiert werden konnten.

3.1.1 Auflistung der ermittelten Fälle

Durch die Aufarbeitung der 40 wissenschaftlichen Beiträge wurden 103 einzeln aufgeführte Fälle ermittelt, deren Dokumentation eine Tabelle mit einer Fülle an Daten entstehen ließ. Zur genauen Transparenz aller Informationen sollten in dieser Arbeit nicht nur Durchschnittswerte des Kollektivs angegeben werden. Die erhobenen Daten zu jedem speziellen Fall sollten einzeln erhalten bleiben. In Tabelle 3 und 4 sind die gesammelten Informationen in antichronologischer Reihenfolge von 2010-1924 dargestellt. Die jeweilige Arbeit findet sich unter der folgenden angegebenen Nummer im Literaturverzeichnis:

Bensouda (70), Trabea (15), Quinones-Avila (16), Hollander (17), Anselmo (71), Aloulou (19), Hermann (72), Moghe (18), Sidhu (73), Folz (74), Malis (47), Molony (39), Jamshed (75), Vigneswaran (76), Dunphy (77), Kapadia (40), Papo (78), Mallouh (79), Daniel (80), Baden (81), Cohen (82), Eavey (83), Kuhn (84), Bathard-Smith (85), Bunick (86), Peters (87), Todd (88), Stewart (89), Al-Saleem (90), Kinnman (91), Horney (92), Ghossein (93), Guggenheim (94), Meyer (95), Eisenbud (96), Bingold (97), Berendes (98), Gräff (99), Sobol (100), Harris (101).

Die Abkürzungen in Tabelle 3 und 4 bedeuten:

- Pat.Nr./A./G. = Patientennummer/Alter/Geschlecht
- W/M = weiblichen Geschlechts, männlichen Geschlechts
- LK-Befall = Lymphknotenbefall
- + = positiver Befund, Ergebnis positiv
- - = negativer Befund, Ergebnis negativ
- k.A.= keine Angabe
- MC = Mischtyp, NS = noduläre Sklerose, LR = lymphozytenreicher Typ, LD = lymphozytenarmer Typ, Interfill. = Interfollikulärer Typ
- NAB = Nasenatmungsbehinderung
- Mo = Angabe in Monaten
- † = verstorben
- HD = Hodgkin´s disease

Zur besseren Anschaulichkeit werden die Daten aus der Gesamttabelle in den folgenden Kapiteln in Form von Kreisdiagrammen zu jedem Unterpunkt zusammenfassend dargestellt. Hierbei gilt es zu beachten, dass je nach verfügbaren Daten die Gesamtzahl, auf die sich die Prozentzahlen des Kreisdiagramms beziehen, variierte. Zu jedem Kreisdiagramm ist daher nebenstehend die Gesamtzahl (n= x Patienten) der jeweils betrachteten Fälle notiert.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literaturmetaanalyse

Jahr/Autor	Pat.Nr./A/G.	Lokalisation	LK-Befall	Stage	Subtyp	Diagnostik durch IH	Symptome	Follow-Up
2010/Bensouda et al.	Nr. 1/40/M	Nasopharynx	+	II EA	MC	+	NAB, Kopfschmerz, Hypoakusis	30 Mo
2006/Tabea et al.	Nr.2/69/M	Zungenbasis	+	III E	MC	+	Pruritus, Gewichtsverlust	† während Therapie, Ursache: Aspirationspneumonie/Bleomycintoxizität
2005/Quinones et al.	Nr.3/45/M	Nasopharynx	+	II	MC	+	k.A.	k.A.
	Nr.4/45/M	Nasopharynx	+	II	NS	+	k.A.	k.A.
	Nr.5/47/W	Nasopharynx	k.A.	I	LR	+	k.A.	k.A.
	Nr.6/49/M	Tonsille	k.A.	II	NS	k.A.	k.A.	k.A.
	Nr.7/39/M	Tonsille	+	III	MC	+	k.A.	k.A.
	Nr.8/71/W	Nasopharynx	k.A.	II	MC	+	k.A.	k.A.
	Nr.9/81/M	Tonsille	k.A.	I	NS	k.A.	k.A.	k.A.
	Nr.10/32/W	Adenoide	+	II	LR	+	k.A.	k.A.
	Nr.11/69/M	Nasopharynx	+	II	LR	+	k.A.	k.A.
	Nr.12/37/M	Adenoide	k.A.	II	LR	+	k.A.	k.A.
	Nr.13/32/M	Tonsille	k.A.	I	MC	+	k.A.	k.A.
	Nr.14/53/M	Tonsille	+	II	NS	+	k.A.	k.A.
	Nr.15/53/M	Nasopharynx	k.A.	I	LR	+	k.A.	k.A.
	Nr.16/24/M	Nasopharynx	k.A.	I	LD	+	k.A.	k.A.
	Nr.17/57/M	Nasopharynx	k.A.	I	LR	+	k.A.	k.A.
	Nr.18/67/W	Nasopharynx	+	II	NS	+	k.A.	k.A.
	Nr.19/5/M	Nasopharynx	+	II	NS	+	k.A.	k.A.
	Nr.20/41/M	Adenoide	k.A.	I	LR	+	k.A.	k.A.
	Nr.21/48/M	Adenoide	+	II	LR	+	k.A.	k.A.
2004/Hollander et al.	Nr.22/36/M	Nasopharynx	+	k.A.	MC	+	NAB	6 Mo
2002/Anselmo et al.	Nr.23/44/M	Nasopharynx	+	II A	MC	k.A.	NAB	288 Mo
	Nr.24/47/M	Nasopharynx	+	II A	MC	k.A.	NAB	72 Mo
	Nr.25/25/M	Nasopharynx	+	II A	Interfill	k.A.	NAB	72 Mo
	Nr.26/43/M	Nasopharynx	+	II A	NS	+	NAB	3 Mo
2002/Aloulou et al.	Nr.27/64/M	Oro-/Nasopharynx, Zunge	+	II EA	MC	+	Otalgie	Komplettremission nach Therapie, kein weiteres Follow-Up
2002/Hermann et al.	Nr.28/43/M	Oropharynx, Rachenhinterwand	-	I A	NS	+	NAB	14 Mo
2001/Moghe et al.	Nr.29/54/M	Oro-/Nasopharynx, Zungenbasis	+	k.A.	NS	+	Stimmveränderung, Schluckbeschwerden, Luftwege behindert	k.A.
	Nr.30/51/W	Nasopharynx	+	k.A.	MC	+	Schluckbeschwerden, Stimmveränderung	k.A.
	Nr.31/65/M	Nasopharynx	+	k.A.	MC	+	Schluckbeschwerden	k.A.
	Nr.32/17/W	Nasopharynx	+	k.A.	MC	+	k.A.	k.A.
2000/Sidhu et al.	Nr.33/36/M	Adenoide	-	k.A.	MC	+	NAB	k.A.
2000/Foiz et al.	Nr.34/45/M	Nasopharynx	+	II E	LR/ NS	+	NAB, Nachtschweiß, Gewichtsverlust	k.A.
1998/Malis et al.	Nr.35/52/M	Nasopharynx	-	I A	NS	+	NAB, hyponasale Spache	Komplettremission nach Therapie, kein weiteres Follow-Up
1998/Molony et al.	Nr.36/46/M	Nasopharynx	+	k.A.	k.A.	+	NAB	Remission des Tumors nach Therapie, kein weiteres Follow-Up
1997/Jamshed et al.	Nr.37/60/W	Mandibula	-	I AE	NS	+	Schwellung Unterkiefer	nach 17 Mo Rezidiv Pleura, Milz, LK, †
1997/Vigneswaran et al.	Nr.38/78/W	Zungenbasis	+	II B	MC	+	Dysphagie, Otalgie, Halsschmerz	† vor Therapiebeginn
1996/Dunphy et al.	Nr.39/54/M	Zungenbasis	+	II B	MC	+	Stimmveränderung, Dyspnoe, Atmungsbehinderung	k.A.
1995/Kapadia et al.	Nr.40/47/M	Nasopharynx	-	I A	MC	+	Atemwegsverengung, Tonsillenvergrößerung	15 Mo
	Nr.41/68/M	Oro-/Nasopharynx	+	II A	MC	+	Atemwegsverengung, Tonsillenvergrößerung	9 Mo
	Nr.42/41/W	Nasopharynx	+	II A	NS	+	Atemwegsverengung, Tonsillenvergrößerung	21 Mo
	Nr.43/40/W	Nasopharynx	k.A.	II A	NS	+	Atemwegsverengung, Tonsillenvergrößerung	k.A.
	Nr.44/24/M	Tonsille	+	III	MC	+	Atemwegsverengung, Tonsillenvergrößerung	72 Mo
	Nr.45/43/M	Tonsille	k.A.	k.A.	MC	+	Atemwegsverengung, Tonsillenvergrößerung	k.A.
	Nr.46/74/W	Nasopharynx	-	I A	NS	+	Atemwegsverengung, Tonsillenvergrößerung	108 Mo, † (natürliche Ursache, nicht HD bedingt)
	Nr.47/14/M	Nasopharynx	+	III	MC	+	Atemwegsverengung, Tonsillenvergrößerung	43 Mo, †
	Nr.48/29/M	Tonsille	-	I A	NS	+	Atemwegsverengung, Tonsillenvergrößerung	lokales Rezidiv nach 84 Mo, am Leben ohne HD nach 122 Mo
	Nr.49/46/M	Tonsille	+	II A	MC	+	Atemwegsverengung, Tonsillenvergrößerung	zervikales+abdom. HD nach 9 Mo, † nach 14 Mo
	Nr.50/64/W	Nasopharynx	-	I A	MC	+	Atemwegsverengung, Tonsillenvergrößerung	20 Mo
	Nr.51/54/W	Nasopharynx	-	I A	Interfill	+	Atemwegsverengung, Tonsillenvergrößerung	20 Mo
	Nr.52/43/M	Tonsille	+	II A	MC	+	Atemwegsverengung, Tonsillenvergrößerung	abdom. HD nach 12 Mo, † nach 20 Mo an Bleomycin Toxizität
	Nr.53/36/W	Nasopharynx	-	I A	Interfill	+	Atemwegsverengung, Tonsillenvergrößerung	16 Mo

Tabelle 3: Auflistung der Fälle des Literaturanalysekollektivs 1/2

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literaturmetaanalyse

Jahr/Autor	Pat.Nr./JA/G.	Lokalisation	LK-Befall	Stage	Subtyp	Diagnostik durch IH	Symptome	Follow-Up
1991/Papo et al.	Nr.54/24/M	Zunge	-	I EB	MC	k.A.	B-Symptomatik	ca. 14 Mo
1989/Mallouh et al.	Nr.55/12/M	Nasopharynx	+	k.A.	MC	k.A.	Kopfschmerz	10 Mo
1988/Daniel et al.	Nr.56/23/M	Nasopharynx	-	I A	MC	k.A.	NAB	ca. 84 Mo
1987/Baden et al.								
	Nr.57/70/M	Tonsille	+	II A	NS	+	Stimmveränderung, Dysphagie, rezidivierende Tonsillitis	18 Mo
	Nr.58/57/M	Tonsille	-	I A	MC	+	Dysphagie	ca. 72 Mo
	Nr.59/37/M	Nasopharynx	+	III A	MC	+	NAB	ca. 30 Mo
1984/Cohen et al.	Nr.60/34/W	Mandibula	+	IV B	LD	k.A.	Schmerzen rechter Kiefer, B-Symptomatik	7 Mo, † nach Therapieabbruch
1982/Eavey et al.	Nr.61/57/M	Nasopharynx	+	II AE	NS	k.A.	zervikale Lymphadenopathie	22 Mo
1980/ Kuhn et al.								
	Nr.62/60/M	Nasopharynx	+	k.A.	LD	k.A.	Kopfschmerz, Horner Trias links, Hirnnervenbeeinträchtigungen	† innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose, ca. 12 Mo
	Nr.63/33/W	Nasopharynx	+	k.A.	NS	k.A.	NAB	ca. 26 Mo
	Nr.64/75/M	Nasopharynx	+	k.A.	MC	k.A.	NAB	ca. 26 Mo
1978/Bathard-Smith et al.	Nr.65/73/M	Mukosa/Maxilla	-	k.A.	MC/LD	k.A.	Zahnbeschwerden	9 Mo
1978/Bunick et al.	Nr.66/47/M	Nasopharynx	-	k.A.	MC	k.A.	abnehmendes Hörvermögen, Epistaxis, Kopfschmerz, Diplopie, Erschöpfung	k.A.
1977/Peters et al.	Nr.67/77/W	Alveolarmukosa	-	k.A.	MC	k.A.	k.A.	ca. 36 Mo
1974/Todd et al.								
	Nr.68/43/M	Nasopharynx	-	k.A.	MC	k.A.	k.A.	ca. 78 Mo, †
	Nr.69/22/W	Nasopharynx	+	k.A.	MC	k.A.	k.A.	ca. 18 Mo, †
	Nr.70/28/W	Nasopharynx	+	k.A.	MC	k.A.	k.A.	ca. 48 Mo
	Nr.71/48/M	Nasopharynx	+	k.A.	MC	k.A.	k.A.	ca. 54 Mo
	Nr.72/32/W	Nasopharynx	-	k.A.	MC	k.A.	k.A.	ca. 12 Mo
	Nr.73/50/W	Nasopharynx	+	k.A.	MC	k.A.	k.A.	ca. 12 Mo
	Nr.74/64/W	Nasopharynx	+	k.A.	MC	k.A.	k.A.	ca. 6 Mo
	Nr.75/55/M	Tonsille	+	k.A.	LD	k.A.	k.A.	ca. 12 Mo, †
	Nr.76/58/M	Tonsille	+	k.A.	MC	k.A.	k.A.	ca. 9 Mo, †
	Nr.77/52/M	Tonsille	-	k.A.	MC	k.A.	k.A.	ca. 108 Mo, †
	Nr.78/66/W	Tonsille	+	k.A.	MC	k.A.	k.A.	ca. 36 Mo, †
	Nr.79/45/W	Tonsille	-	k.A.	MC	k.A.	k.A.	ca. 78 Mo
	Nr.80/72/M	Tonsille	+	k.A.	MC	k.A.	k.A.	ca. 24 Mo, †
	Nr.81/47/M	Tonsille	+	k.A.	MC	k.A.	k.A.	ca. 24 Mo, †
	Nr.82/56/M	Tonsille	+	k.A.	LD	k.A.	k.A.	ca. 3 Mo
1971/Stewart et al.	Nr.83/28/W	Nasopharynx	+	k.A.	k.A.	k.A.	NAB	ca. 18 Mo, †
1970/Al-Saleem et al.								
	Nr.84/?/?	Nasopharynx	+	k.A.	MC	k.A.	k.A.	ca. 144 Mo, mit generalisiertem HD
	Nr.85/?/?	Nasopharynx	k.A.	k.A.	MC	k.A.	k.A.	ca. 60 Mo, †
	Nr.86/67/M	Tonsille	+	k.A.	LD	k.A.	Tonsillenvergrößerung	k.A.
1969/Kinman et al.	Nr.87/19/M	Zunge	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Schmerzen	k.A.
1966/Horney et al.	Nr.88/43/W	Epipharynx	-	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ca. 24 Mo
1967/Ghossein et al.	Nr.89/42/M	Nasopharynx	-	k.A.	k.A.	k.A.	NAB, Epistaxis, Ohrenbeschwerden	20 Mo
1960/Guggenheim et al.	Nr.90/66/M	Nasopharynx	+	k.A.	k.A.	k.A.	Hörminderung, Halsschmerz	2 Mo, †
1959/Meyer et al.	Nr.91/33/M	Alveolarmukosa	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ca. 48 Mo, mit generalisiertem HD
1954/Eisenbud et al.	Nr.92/55/M	Wangenschleimhaut	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
1938/Bingold et al.								
	Nr.93/?/?	Tonsille	+	k.A.	k.A.	k.A.	Tonsillenvergrößerung, Fieber	ca. 1 Mo, †
	Nr.94/47/M	Tonsille	+	k.A.	k.A.	k.A.	Schluckbeschwerden, Tonsillenvergrößerung	ca. 6 Mo, †
1936/Berendes et al.								
	Nr.95/39/W	Epipharynx	+	k.A.	k.A.	k.A.	NAB, Kopfschmerz, Hörminderung	k.A.
	Nr.96/55/W	Epipharynx	+	k.A.	k.A.	k.A.	NAB, Hörminderung	k.A.
1935/Gräff								
	Nr.97/22/W	Epipharynx	+	k.A.	k.A.	k.A.	B-Symptomatik	ca. 12 Mo, †
	Nr.98/46/W	Epipharynx	+	k.A.	k.A.	k.A.	B-Symptomatik	ca. 12 Mo, †
	Nr.99/35/W	Epipharynx	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	ca. 20 Mo, †
	Nr.100/22/W	Nasennebenhöhlen	+	k.A.	k.A.	k.A.	geschwollene Halsdrüsen	ca. 21 Mo, †
	Nr.101/73/M	Nasennebenhöhlen	+	k.A.	k.A.	k.A.	Schmerzen rechte Gesichtshälfte	ca. 2 Mo, †
1934/Sobol	Nr.102/52/W	Nasopharynx	-	k.A.	k.A.	k.A.	NAB, Pruritus, Nachtschweiß	ca. 9 Mo, keine Komplettremission
1924/Harris	Nr.103/13/W	Nasopharynx	+	k.A.	k.A.	k.A.	NAB, Kopfschmerzen, Otalgie, geschwollene Halsdrüsen	ca. 5 Mo, keine Komplettremission

Tabelle 4: Auflistung der Fälle des Literaturanalysekollektivs 2/2

3.1.2 Epidemiologie

Unter 103 Patienten waren 66 Fälle maskulinen und 34 Fälle femininen Geschlechts. Drei Patienten wurden nicht kategorisiert. Für die 100 ermittelbaren Patienten ergab sich somit die in Abbildung 2 dargestellte Geschlechterverteilung. Das Durchschnittsalter, mit dem die Patienten am Hodgkin-Lymphom erkrankten, betrug für das gesamte Patientenkollektiv 46,6 Jahre. Der Medianwert entsprach mit einem Alter von 46,5 Jahren nahezu dem Durchschnittswert. Differenzierte man zwischen weiblichen und männlichen Patienten, so lag das Durchschnittsalter für Frauen mit 45,2 Jahren (Medianwert 44 Jahre) leicht unter dem durchschnittlichen Erkrankungsalter für Männer von 47,3 Jahren (Medianwert 47 Jahre). Der jüngste Patient erkrankte mit fünf Jahren, der älteste Patient mit 81 Jahren an diesem Lymphom.

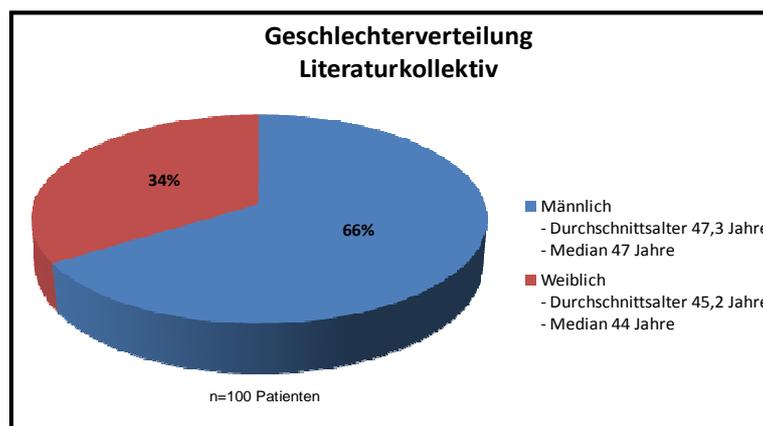


Abbildung 2: Geschlechterverteilung Literaturkollektiv

3.1.3 Klinische Daten I

3.1.3.1 Lokalisation

Bei der Lokalisation des Tumors nahmen die Gewebe des Nasopharynx und der Tonsillen mit einem Anteil von 72,8% unter allen Lokalisationen die größte Gruppe ein. 52 Fälle waren an einem Hodgkin-Lymphom im Nasopharynx er-

krankt. Weitere 23 Fälle zeigten als Lokalisation die Tonsillen. Die restlichen 27,2% verteilten sich zu annähernd gleichen Teilen auf die folgenden Gewebe: Bei sechs Patienten war eine orale Manifestation in Alveolarmukosa, Wangenschleimhaut, Maxilla oder Mandibula zu vermerken. Ebenfalls sechs Patienten erkrankten an einem Hodgkin-Lymphom in Geweben des Epipharynx. Bei jeweils fünf Patienten wurde als Manifestationsort Zungengewebe oder Adenoide vermerkt. Vier Patienten zeigten einen gleichzeitigen Befall mehrerer extranodaler lymphatischer Gewebe des Naso- und Oropharynx. Die verbleibenden zwei Patienten wiesen einen Befall der Nasennebenhöhlen auf. Abbildung 3 gibt diese Werte schematisch wieder.

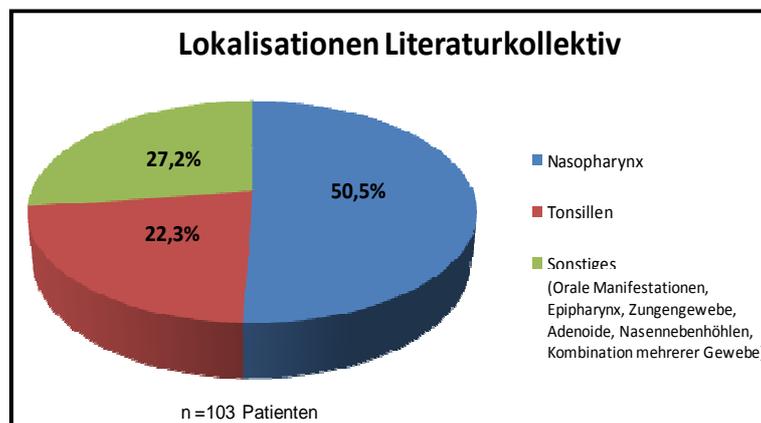


Abbildung 3: Lokalisationen Literaturkollektiv

3.1.3.2 Nodale Beteiligung

23 Fälle wurden in den Artikeln als rein extranodale Befälle beschrieben. Bei 66 Patienten stellten sich eine oder mehrere Lymphknotengruppen als auffällig dar. Der gleichzeitige Befall nodaler Gewebe wurde allerdings oft nicht histologisch abgesichert. Bei Feststellung einer Vergrößerung von Lymphknoten über Befunde aus Computertomographie, Positronen-Emissions-Tomographie oder röntgenologischen Untersuchungen sowie durch Palpation bestimmter Lymphknotenareale wurde häufig auf eine Mitbeteiligung dieser Gewebe geschlossen. Exemplarisch sei dazu auf die Arbeiten von Hollander (17) oder Anselmo (71)

verwiesen. Eine Lymphknotenexstirpation mit histologischer Untersuchung fand dagegen beispielsweise bei Trabea (15), Aloulou (19), Folz (74) oder Mallouh (79) statt. Bei 14 Fällen wurde keine explizite Aussage über eine eventuelle Lymphknotenbeteiligung getroffen. Von diesen 14 Fällen wurden sieben Patienten einem Stage-I Hodgkin-Lymphom und drei Patienten einem Stage-II Hodgkin-Lymphom zugeordnet. Per definitionem wird daher unter Berufung auf die allgemein gültige Ann-Arbor-Klassifikation bei Stage-I Patienten eine Lymphknotenbeteiligung ausgeschlossen, wobei bei Stage-II Patienten von einer Lymphknotenbeteiligung ausgegangen werden kann. Bei vier verbleibenden Patienten konnte wegen fehlendem Staging-Status die Lymphknotenbeteiligung nicht geklärt werden. Es ergab sich die in Abbildung 4 dargestellte prozentuale Verteilung. Ob die 67% der Patienten mit gleichzeitigem Lymphknotenbefall als primär extranodale Fälle angesehen werden können, wurde in den Arbeiten teils heftig diskutiert. Eine ausführliche Erörterung dieser Fragestellung ist Gegenstand der Diskussion.

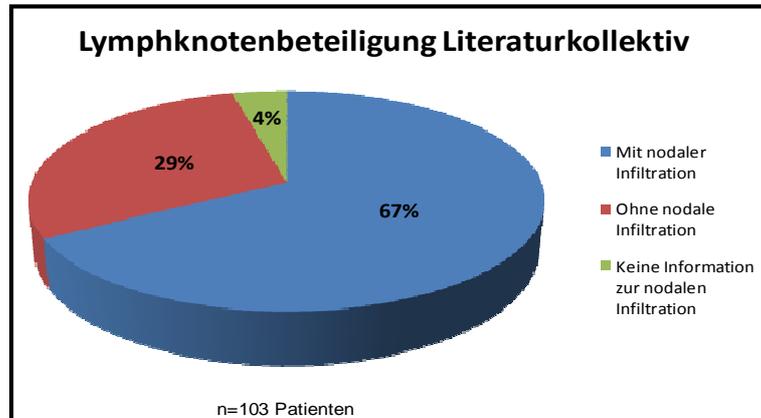


Abbildung 4: Lymphknotenbeteiligung Literaturkollektiv

3.1.3.3 Stadienverteilung

51 Patienten wurden dem Staging-System nach Ann Arbor zugeteilt. Stage-I wurde bei 19 Patienten ermittelt. Stage-II stellte mit 26 Patienten die größte Gruppe dar. Stage-III konnte bei fünf Patienten und Stage-IV bei einem Patienten

ten festgestellt werden. Abbildung 5 gibt die daraus errechneten prozentualen Werte an.

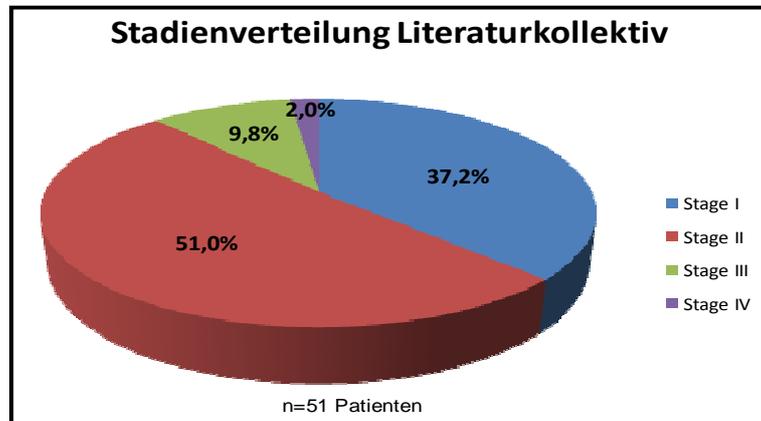


Abbildung 5: Stadienverteilung Literaturkollektiv

3.1.3.4 Frühere Lymphomerkrankung

In den Arbeiten der Autoren Bunick (86), Todd (88), Stewart (89) und Eisenbud (96) wurde eine frühere Erkrankung einiger Patienten an einem Hodgkin-Lymphom erwähnt. Insgesamt war nach diesen Angaben bei zehn Patienten eine derartige Vorgeschichte bekannt. Sechs dieser zehn Fälle wiesen demnach ein zervikales Hodgkin-Lymphom auf, ein Patient erkrankte zuvor an einem Hodgkin-Lymphom im axillären Bereich, ein weiterer im Bereich der Parotis. Bei zwei Fällen wurde keine weitere Lokalisation des früheren Lymphoms angegeben. Diese zehn Fälle mit Verdacht auf Rezidiv eines bereits früher bekannten Hodgkin-Lymphoms machten einen prozentualen Anteil von 9,7% des gesamten Patientenkollektivs aus. Bei allen anderen Fällen stellte sich das Hodgkin-Lymphom als Erstdiagnose dar.

3.1.3.5 Symptome

Von einer B-Symptomatik wurde bei sechs Patienten berichtet. Bei vier weiteren Patienten zeigte sich nicht die komplette Trias der B-Symptomatik, sondern ein

oder zwei der bekannten Symptome. Auffälliger stellten sich respiratorische und pharyngeale Symptome dar. In 46 Fällen, was einem prozentualen Anteil von etwa 45% entspricht, waren eine Beeinträchtigung der Luftwege, Otalgie, Veränderungen im Bereich der Tonsillen oder Schluckbeschwerden ein erstes Symptom der Erkrankung.

3.1.4 Histologische Analyse der Fälle des Literaturanalysekollektivs

3.1.4.1 Diagnosestellung und Immunhistochemie

Vor der Entwicklung und Etablierung immunhistochemischer Verfahren zur einwandfreien Diagnostik der Tumorzellen stellte sich die Diagnose des Hodgkin-Lymphoms generell als schwierig dar. Einer der ältesten Beiträge der für diese Literaturmetaanalyse verwendeten Arbeiten stammt von Gräff aus dem Jahr 1935 (99). Gräff sprach die Problematik der damaligen Zeit an und bedauerte, dass sogar eine allgemeingültige Begriffsbestimmung des Hodgkin-Lymphoms damals nicht existierte. Als typisches Bild einer Lymphogranulomatose sollte nach Gräff jedoch das von Sternberg beschriebene Bild gelten. Sternberg beschrieb zehn Jahre zuvor die Makroskopie lymphogranulomatöser Gewebe hinsichtlich Farbe und Konsistenz sowie den charakteristischen histologischen Befund eines Granulationsgewebes bestehend aus Lymphozyten, Plasmazellen, Leukozyten und den typischen überdimensional großen Zellen mit dunklem Kern und viel Zytoplasma (102). Die Diagnose nach Sternberg basierte auf der rein visuellen Erfassung spezieller Zellen im lichtmikroskopischen Bild und klinischen/anatomischen Auffälligkeiten des Patienten beziehungsweise der Biopsie eines Patienten. Sobol berichtete ebenfalls im Jahr 1934 über die Lymphogranulomatose des Waldeyerrings und die Schwierigkeit der Diagnosestellung. Sternbergs histologisches Bild wurde auch hier wieder erwähnt, aber ein typisches einheitliches Bild der Lymphogranulomatose fehlte nach Sobol. Klinische Parameter wie eine charakteristische Fieberkurve, Nachtschweiß, Gewichtsver-

lust oder Leber- und Milzvergrößerungen, sollten dagegen zur Diagnosefindung hilfreich sein (100). Sowohl durch die damals vorherrschende Unklarheit bei der Definition des Hodgkin-Lymphoms als auch durch die begrenzten diagnostischen Verfahren erscheint die einwandfreie Diagnose dieser älteren Fälle prinzipiell fragwürdig. Selbst über 30 Jahre später wurde die Diagnosestellung noch nach einer visuellen Begutachtung des Exzisionsmaterials unter dem Mikroskop gestellt. Kinman berichtete 1968 von einem Fall, bei dem die typischen R-S-Zellen durch HE-Färbung bei 100- und 300-facher Vergrößerung unter dem Mikroskop identifiziert wurden (91). Erstmals wurde 1987 von einer immunhistochemischen Untersuchung der Fälle berichtet (81).

Bei 51 der 103 Patienten (49,5%) wurde die Krankheit unter Verwendung einer solchen immunhistochemischen Analytik diagnostiziert. Bei 52 Patienten (50,5%) wurde keine Information über eine immunhistochemische Diagnostik gegeben, was Abbildung 6 verdeutlicht.

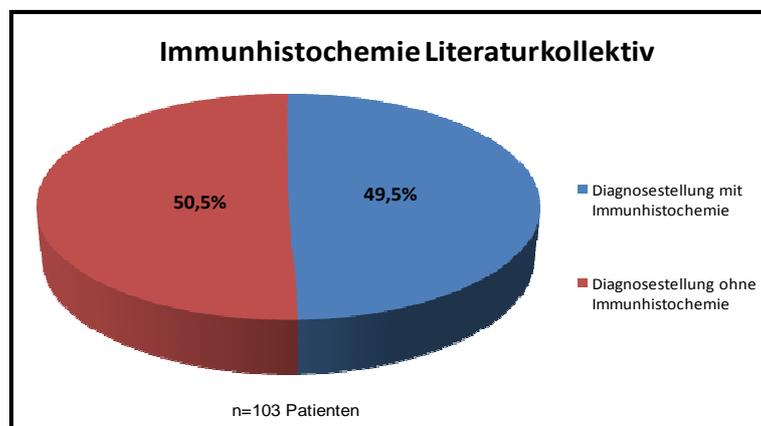


Abbildung 6: Immunhistochemie Literaturkollektiv

3.1.4.2 Subtyp

In den älteren Arbeiten wurden bei der Diagnosestellung keine verschiedenen Subtypen des Hodgkin-Lymphoms differenziert. Erstmals nahm Al-Saleem aus dem Jahr 1970 eine solche Unterscheidung vor (90). Bei der Angabe eines histologischen Subtyps muss beachtet werden, dass die Klassifizierungssysteme

im Laufe der Zeit weiterentwickelt wurden. Erste Versuche einer Untergliederung lieferten Jackson und Parker oder später Lukes und Butler. Die eigenständige Entität des nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphoms und der lymphozytenreiche Subtyp unter den klassischen Hodgkin-Lymphomen waren lange Zeit unbekannt und wurden erst 1994 von Harris in der Revised European-American Lymphoma Classification (REAL) festgehalten (103). 2001 wurde dies schließlich in der WHO-Klassifikation übernommen (1). Fälle, die ohne immunhistochemische Absicherung und vor der Anerkennung der heute gültigen Klassifikation einem histologischen Subtyp zugeordnet wurden, könnten so prinzipiell auch noduläre lymphozytenprädominante Fälle dargestellt haben, ohne als diese erkannt worden zu sein und entfallen damit der in dieser Arbeit berücksichtigten Gruppe der klassischen Hodgkin-Lymphome. Als Beispiel für solch unklare Fälle sei auf die Studie von Strutz aus dem Jahr 1988 verwiesen (53). Es wurden zwei Fälle mit Infiltration des Nasopharynx beschrieben, von denen der erste histologisch einem nodulären Paragranulom als Sonderform des lymphozytenreichen Types und der zweite einem lymphozytenreichen Morbus Hodgkin, speziell einem teils nodulären, teils diffus-paragranulom entsprechen sollte. Strutz berichtete zwar von der Anwesenheit klassischer R-S-Zellen, die aber immunhistochemisch nicht einwandfrei nachgewiesen wurden. Ob es sich in diesen beiden Fällen um klassische, lymphozytenreiche Hodgkin-Lymphome oder doch noduläre lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphome handelte, blieb letztendlich ungeklärt. Neben diesen beiden Fällen wurden desweiteren Fall Nr.7 bei Todd (88), die drei Fälle Nr.2, Nr.3 und Nr.4 bei Kuhn (84) sowie Fallnummer 2 bei Eavey (83) wegen der Titulierung als lymphozytenprädominante Fälle und der damit prinzipiell denkbaren Diagnose eines nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphoms vorsorglich aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. In einigen Berichten wurde aber auch über immunhistochemisch abgesicherte Fälle von nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphomen referiert. Solche Fälle wurden in der Datenerhebung dieser Arbeit ebenfalls nicht weiter berücksichtigt. Als

Beispiel hierfür sei auf die Patientenberichte von Baaden (81) (Fall Nr. 1), Kapadia (40) (Fall Nr. 4, 13) und Anselmo (71) (Fall Nr. 3, 4, 7) verwiesen.

Eine histologische Differenzierung der verschiedenen Subtypen wurde bei 84 der 103 Patienten vorgenommen. 19 Patienten wurden nicht weiter spezifiziert. 47 Fälle entsprachen dem Subtyp des Mischtyps. 18 Fälle präsentierten das Bild der nodulären Sklerose. Acht Patienten erkrankten an einem lymphozytenreichen Subtyp und sechs Patienten an einem lymphozytenarmen Subtyp. In drei Fällen wurde als Subtyp „Interfollikulärer“ Typ angegeben. Welcher oder ob überhaupt einer der vier klassischen Subtypen damit gemeint war, konnte nicht nachvollzogen werden, weshalb diese Bezeichnung beibehalten wurde. In zwei weiteren Fällen konnte keine genaue Differenzierung zwischen zwei Subtypen getroffen werden (74, 85). Diese fünf Fälle erscheinen im zusammenfassenden Kreisdiagramm von Abbildung 7 unter „sonstige“.

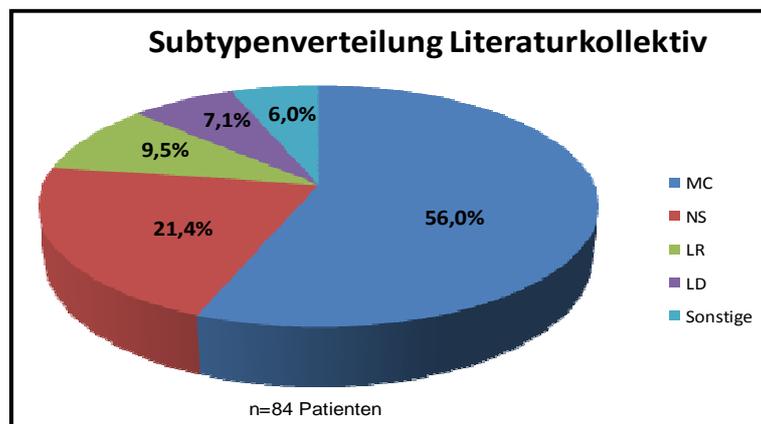


Abbildung 7: Subtypenverteilung Literaturkollektiv

Erläuterung: Mischtyp (MC= mixed cellularity); Noduläre Sklerose (NS = nodular sclerosis); Lymphozytenreicher Typ (LR = lymphocyte rich); Lymphozytenarmer Typ (LD = lymphocyte depleted)

3.1.4.3 EBV-Assoziation

Ähnlich wie bei den Angaben zur Immunhistochemie fanden sich auch die Angaben für eine Untersuchung der Gewebe auf eine EBV-Assoziation lediglich in den neueren Arbeiten. Erstmals stellte Kapadia im Jahr 1995 Ergebnisse zur

Häufigkeit einer EBV-Assoziation vor (40). Unter den 103 Patienten wurden 33 auf EBER oder LMP-1 untersucht, wovon 22 Patienten ein positives Ergebnis und damit eine Assoziation zum Epstein-Barr-Virus zeigten.

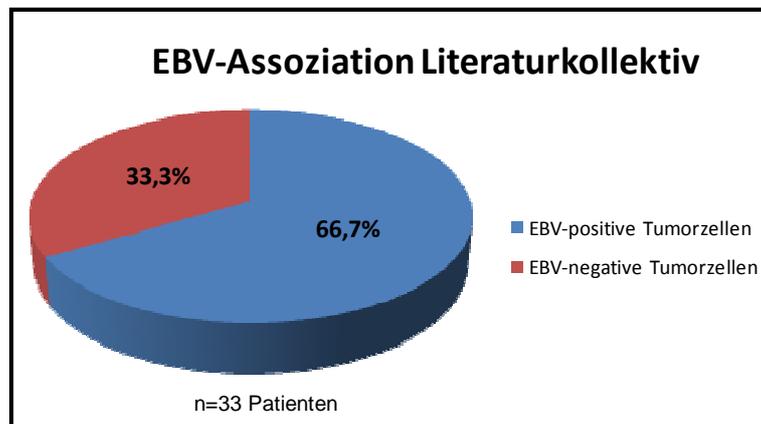


Abbildung 8: EBV-Assoziation Literaturkollektiv

3.1.5 Klinische Daten II

Da die Therapien von Patient zu Patient und die vom Autor gegebenen Informationen zu den jeweiligen Therapien stark variierten, erschien es wegen der großen Heterogenität nicht sinnvoll, diesbezügliche Betrachtungen in die Datentabelle (Tabellen 3 und 4) mit aufzunehmen. Der folgende Abschnitt geht dennoch aus Gründen der Vollständigkeit kurz auf die Angaben zu therapeutischen Maßnahmen und die ermittelten Follow-Up Daten ein.

3.1.5.1 Therapie

Zu 74 Patienten wurden Angaben bezüglich der Therapie gemacht, wovon in 64 Fällen eine Radiatio verabreicht wurde (41 Patienten mit alleiniger Bestrahlungstherapie, 23 Patienten mit kombinierter chemotherapeutischer Therapie). Die höchste verabreichte Gesamtdosis betrug dabei 70 Gy (95). Die niedrigste verabreichte Dosis lag bei 30 Gy (19, 71). 33 Patienten erhielten eine chemo-

therapeutische Behandlungsmaßnahme, wobei in zehn Fällen von einer alleinigen Chemotherapie berichtet wurde.

Abbildung 9 fasst die eben genannten Zahlenwerte zur Therapie in Prozentwerten zusammen.

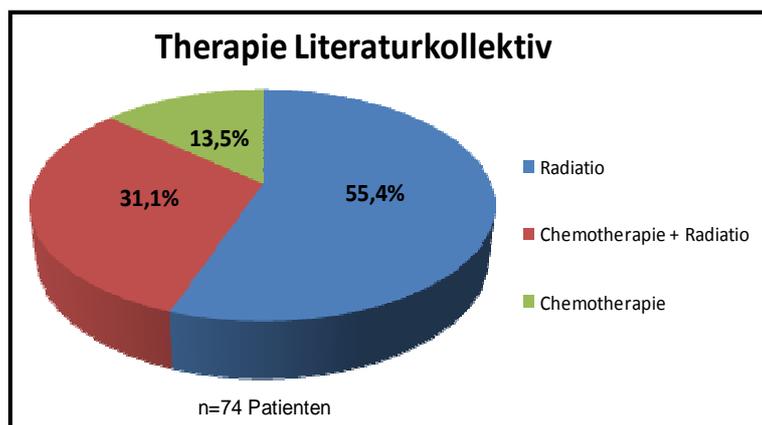


Abbildung 9: Therapie Literaturkollektiv

3.1.5.2 Follow-Up

In 34 Fällen wurde keine Aussage hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufes der Patienten getroffen, 69 Fälle konnten genauer betrachtet werden. Nach Analyse der Folgeuntersuchungen kann von 38 geheilten und 27 verstorbenen Patienten ausgegangen werden. In vier weiteren Fällen lebten die Patienten mit generalisierter Erkrankung. Die genaue Anzahl der dokumentierten Folgemonate zu jedem einzelnen Patienten ist Tabelle 3 und 4 zu entnehmen. Sofern die Angabe seitens des Autors in Monaten erfolgte, wurde diese Zahl übernommen. Bei einigen Patienten wurde die Monatszahl anhand gegebener Daten eigens errechnet. Diese Angaben sind in der Tabelle mit dem Zusatz „ca.“ versehen. Eine genauere Betrachtung der verstorbenen Patienten sollte klären, ob die tatsächliche Todesursache in der Erkrankung des Hodgkin-Lymphoms begründet war. In drei Fällen konnte dies sicher ausgeschlossen werden. Als Todesursachen waren Aspirationspneumonie, Bleomycintoxizität oder natürliche Umstände beschrieben worden. Bei den verbleibenden 24 verstorbenen Patienten

war die tatsächliche Ursache des Ablebens teils unklar. In einigen Fällen wurde von einer Ausbreitung der Erkrankung auf andere Körpergebiete berichtet, worauf nach wenigen Monaten der Patient verstarb. Hierbei ist es naheliegend, von einer durch die Krankheit hervorgerufene Todesursache zu sprechen. Von den restlichen Fällen wird ebenfalls angenommen, dass der Tod mit der Krankheit im Zusammenhang stand, da die Todeszeitpunkte meist nicht lange nach der Diagnosestellung beziehungsweise nach Therapieende eintraten. 19 Patienten verstarben innerhalb der ersten beiden Jahre nach Diagnosestellung/Therapieende. Nur fünf Patienten verstarben später (36, 43, 60, 78 und 108 Monate). Bei Betrachtung der krankheitsbedingten Todesfälle wurde deutlich, dass sie vor allem vor 1980 eintraten und die Therapiemaßnahme hauptsächlich in Verabreichung einer Radiatio bestand. Von den fünf Todesfällen nach 1980 verstarb einer vor Therapiebeginn, ein Patient nach Therapieabbruch und nur drei Patienten trotz Chemotherapie und Radiatio. Bei diesen drei Patienten zeigte Patient Nr.47 ein weit fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit Stage-III, Patient Nr.49 das Krankheitsstadium Stage-II nach Ann-Arbor und Patient Nr.37 zwar Stage-I, dabei aber eine sehr ungewöhnliche Lokalisation mit Befall der Mandibula und Rezidiv nach 17 Monaten in Pleura und Milz. Diese Betrachtung zeigt, dass krankheitsbedingte Todesfälle eher der Vergangenheit mit nicht optimalen Behandlungsmethoden angehören und die krankheitsbedingten Todesfälle der neueren Zeit Ausnahmefälle mit weit fortgeschrittenen Stadien oder ungewöhnlichen Lokalisationen zu sein scheinen. Abbildung 10 zeigt zum Abschluss der Ergebnisse des Literaturkollektivs die prozentualen Werte zum Follow-Up.

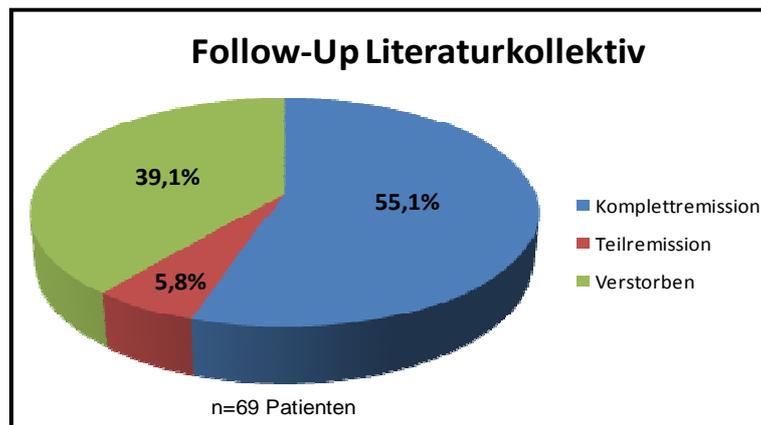


Abbildung 10: Follow-Up Literaturkollektiv

3.2 Ergebnisse des eigenen Patientenkollektivs

Aus den Datenbanken des Pathologischen Institutes der Julius-Maximilians-Universität Würzburg konnten unter Verwendung einer Schlagwortsuche im Pathologie-Informationssystem 204 Patientenberichte primär ermittelt werden. Diese bereits stark gefilterten Ergebnisse der Suchmaschine waren dennoch zu weit gefasst und passten nicht exakt auf die für diese Arbeit festgesetzten Kriterien des Krankheitsbildes. Alle Daten zu diesen 204 Patienten wurden daher einzeln überarbeitet. Nach folgendem Ausschlussverfahren wurde das Patientenkollektiv weiter eingegrenzt.

3.2.1 Ausschlusskriterien und definitive Zusammenstellung des Patientenkollektivs

Die große Mehrheit der Fälle musste wegen falscher Lokalisation ausgemustert werden. So wurden vom Suchsystem auch Patienten ohne extranodalen Befall mit klassischem Hodgkin-Lymphom in zervikalen, mediastinalen oder supraklavikularen Lymphknoten herausgesucht, die nicht in das spezielle Patientenkollektiv mit aufgenommen werden sollten. Als Sonderfall wurden dabei Patienten mit Manifestation der zervikalen Lymphknoten gewertet: Krankheitsfälle, die

einen isolierten Befall der Halslymphknoten zu verzeichnen hatten, wurden ausgeschlossen. Jedoch gab es zunächst sieben Patienten, die neben der nodalen Manifestation im Halsbereich auch eine extranodale Infiltration des Nasopharynx aufwiesen. Diese Patienten wurden in das Patientengut mit aufgenommen. Insgesamt wurden 138 Fälle wegen falscher Lokalisation aussortiert.

Bei einigen Fällen wurde im histopathologischen Befund als Bezeichnung für das biopsierte Gewebe „lymphatisches Gewebe“ oder „Lymphknoten“ angegeben, ohne weitere Benennung einer exakten Lokalisation der Probeentnahme. Ob das untersuchte Gewebe für diese Arbeit relevant oder irrelevant war, konnte nicht nachvollzogen werden. Arztbriefe der zusendenden Pathologen oder behandelnden Kliniken wurden zur Recherche herangezogen. Oft lag die dann ermittelte Lokalisation nicht im Gebiet des Oro-/ Nasopharynx oder es war in keinem der Schriftstücke nachträglich eine exakte Lokalisation des entnommenen Gewebes feststellbar. Weitere 19 Fälle (11 mit anderer Lokalisation und acht nicht ermittelbar) mussten ausgegrenzt werden.

Desweiteren war die Diagnose im pathologischen Befund einiger Patienten nicht eindeutig. Es wurde zwar der Verdacht auf einen Morbus Hodgkin geäußert, nach weiteren Untersuchungen ergab sich aber eher die Diagnose einer reaktiven lymphoproliferativen Erkrankung. In weiteren Fällen wurde von einer Ähnlichkeit der Tumorzellen zu H- oder R-S-Zellen gesprochen, letztendlich jedoch die Diagnose eines anderen Lymphoms präferiert. 21 Fälle, die vorerst Kennzeichen eines klassischen Hodgkin-Lymphoms aufwiesen, schließlich aber einer anderen Diagnose zugeordnet wurden oder nicht mit absoluter Sicherheit diagnostiziert werden konnten, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Von den verbliebenen 26 Fällen wurden in der anschließenden Phase der Datenermittlung die einsendenden Pathologen kontaktiert, um die behandelnden Kliniken der Patienten ausfindig zu machen. Von den ermittelten Kliniken wurden nachfolgend zum jeweiligen Patienten alle verfügbaren Befunde, Diagnosen sowie Informationen zu stattgefundenen Therapien in Form von Arztbriefen

oder Operationsberichten angefordert. Hierbei entfielen wiederum fünf Fälle aus dem Patientenkollektiv. Die kontaktierten Kliniken verweigerten die Herausgabe von Patienteninformationen ohne Einverständniserklärung des Patienten oder antworteten auch auf mehrmalige Anfrage hin nicht. Bei einem anderen Teil der Fälle war die Krankenakte nicht mehr auffindbar oder die damals behandelnde Praxis existierte nicht mehr.

Nach allen Recherchen und Anfragen konnte zum Abschluss der Datenerhebung aus den Jahren 1999-2008 ein Patientenkollektiv von 21 Patienten zusammengestellt werden. Gemäß dem schematischen Aufbau der Ergebnisse der Literaturanalyse werden nun die Ergebnisse zum eigenen Patientenkollektiv dargestellt. Die Auflistung der jeweiligen erhobenen Daten erfolgt hierbei, bedingt durch das überschaubare Patientenkollektiv, stets unter dem dazugehörigen Gliederungspunkt. Veranschaulichende Kreisdiagramme werden auch im Folgenden zu gegebenem Anlass zu finden sein. Anders als bei den Kreisdiagrammen des Literaturanalysekollektivs beziehen sich die prozentualen Angaben stets auf die einheitliche Gesamtzahl des Kollektivs von 21 Patienten (n=21 Patienten).

3.2.2 Epidemiologie

Bezogen auf die Zahl aller zwischen den Jahren 1999 und 2008 begutachteten Fälle im Referenzzentrum Würzburg ist die Anzahl der Patienten mit Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms in extranodalen Bereichen des Naso-/Oropharynx sehr gering. Unter den 21 ermittelten Patienten des Kollektivs waren 12 Fälle männlichen und neun Fälle weiblichen Geschlechts.

Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Diagnose 35 Jahre alt. Speziell bei diesem Fall muss erwähnt werden, dass der Patient etwa acht Jahre zuvor an einem Non-Hodgkin-Lymphom (Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ) erkrankt war. Der jüngste Patient ohne eine bekannte vorherige Tumorerkrankung war 38 Jahre alt. Der älteste Patient war zum Zeitpunkt der Diagno-

sestellung 72 Jahre alt. Durchschnittlich ergab sich für die gesamte Gruppe ein Alter von 51,2 Jahren. Der Medianwert des geschlechtsunabhängigen Alters kam mit 45 Jahren etwas niedriger zu liegen. Differenzierte man zwischen Männern und Frauen, so erhielt man ein Durchschnittsalter für das männliche Geschlecht von 49,3 Jahren (Medianwert 44,5 Jahre), wogegen das Durchschnittsalter für Frauen etwas höher bei 53,8 Jahren lag (Medianwert 56 Jahre). Die epidemiologischen Daten zu jedem einzelnen Patienten finden sich in den aufgelisteten Tabellen stets in der ersten Spalte unter „Pat./A./G.“ (Patient/Alter/Geschlecht) wieder. Abbildung 11 zeigt die prozentuale Geschlechterverteilung des eigenen Kollektivs.

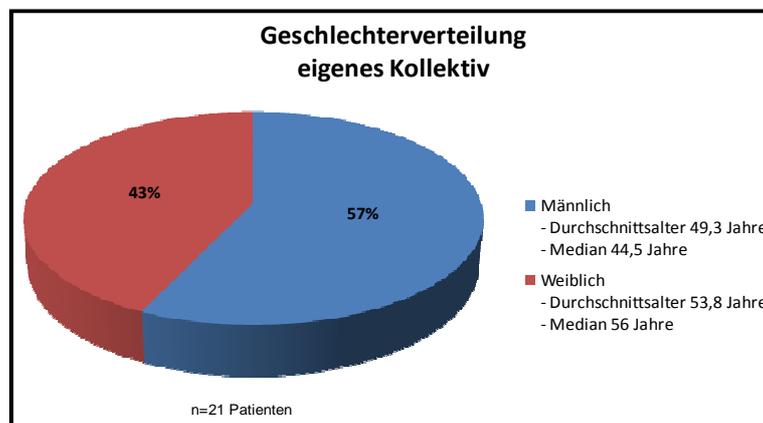


Abbildung 11: Geschlechterverteilung eigenes Kollektiv

Der Unterschied zwischen dem Kollektiv der Literaturmetaanalyse und dem eigenen Kollektiv bezüglich der Daten zum Alter und zur Geschlechterverteilung war nicht signifikant.

3.2.3 Klinische Daten I

Tabelle 5 zeigt zusammenfassend die ermittelten Daten zu diesem Gliederungspunkt.

3 Ergebnisse

3.2 Ergebnisse des eigenen Patientenkollektivs

Pat./A/G.	Lokalisation	LK-Btlg.	früheres Lymphom	Stage	B-Symptomatik	pharyngeale Symptome/Befunde
Nr.1/38/M	Tonsille	+	vor ca. 94 Mo HL (zervikale LK)	(ED: IIA) III	k.A.	k.A.
Nr.2/45/W	Epipharynx	+	vor ca. 83 Mo HL (Rachentonsille)	(ED: IAE) IIAE	-	Otalgie
Nr.3/70/M	Tonsillenloge	+	vor ca. 120 Mo NHL CLL/B-Typ	IIA	+	antibiotikaresistente Tonsillitis
Nr.4/70/W	Tonsillenloge	+	-	IIB	+	ulzeröse Tonsille
Nr.5/43/M	Rachentonsille	-/+	-	I-IAE	-	chronische Pansinusitis
Nr.6/61/M	Zungengrund	+	-	IIA	-	Schwellung Zungengrund
Nr.7/45/W	Nasopharynx	+	-	IIE	k.A.	k.A.
Nr.8/57/W	Nasopharynx	-	-	IAE	-	Nasenatmungsbehinderung
Nr.9/45/M	Nasopharynx	+	-	IIEA	-	Nasenatmungsbehinderung, Otalgie, Rhinorrhoe
Nr.10/38/M	Nasopharynx	+	-	IIEA	-	Schwellung submandibulär
Nr.11/44/M	Nasenrachenraum	+	-	IIA	-	Nasenatmungsbehinderung, Hörminderung
Nr.12/72/M	Fossa canina, Kieferhöhlengewebe	+	-	IIIA	-	Sinusitis
Nr.13/39/M	Rachenhinterwand	+	-	IIIB	+	Schwellung Pharynx
Nr.14/57/W	Nasopharynx	+	-	IIAE	-	k.A.
Nr.15/71/W	Tonsillenloge, Rachenhinterwand	k.A.	vor ca. 51 Mo HL (mediastinale, paraaortale LK, Milz)	(ED: IIIA) k.A.	k.A.	ulzeröse Tonsille
Nr.16/56/W	Rachentonsille	+	-	IIA	-	unklare Raumforderung im Tonsillenbereich
Nr.17/35/M	Tonsillenloge, Nasopharynx	-	vor ca. 78 Mo NHL CLL/B-Typ	IE	k.A.	k.A.
Nr.18/46/M	Nasenrachenraum	+	-	IIA	-	Nasenatmungsbehinderung
Nr.19/40/W	Nasennebenhöhlen- schleimhaut, Sinus sphenoidalis	+	-	IVB	+	unklare Raumforderung im Sinus sphenoidalis
Nr.20/43/W	Rachenhinterwand, Tonsille	-	-	IEA	-	Nasenatmungsbehinderung
Nr.21/61/M	Rachentonsille, Epipharynx	-	-	IA	-	unklare Raumforderung im Pharynx

Tabelle 5: Klinische Daten I eigenes Kollektiv

Erläuterung: Lymphknotenbeteiligung (LK-Btlg.) Monate (Mo), Erstdiagnose (ED), Positiver Befund (+), Negativer Befund (-), keine Angabe (k.A.), weiblich (W), männlich (M), Hodgkin-Lymphom (HL), Non-Hodgkin-Lymphom (NHL), Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

3.2.3.1 Lokalisation

Die häufigsten Lokalisationen der Erkrankung lagen im Bereich des Pharynx sowie spezieller im Bereich der Tonsillen. Fasste man die in den Befundbögen verwendeten Begriffe Epipharynx, Nasopharynx, Nasenrachenraum und Rachenhinterwand als „Pharynxwand“ zusammen, so zählte diese Gruppe neun Patienten. Fasste man die Begriffe Tonsille, Tonsillenloge und Rachentonsille als „Tonsillen“ zusammen, zählte diese Gruppe fünf Patienten. Bei vier weiteren Patienten wurde als Lokalisation des Tumors ein gleichzeitiger Befall beider dieser Gewebe beobachtet. Zusammen entsprachen diese 18 Patienten einem prozentualen Anteil von 86%. Die restlichen 14% verteilten sich auf drei Patienten mit etwas ungewöhnlicheren Lokalisationen: Im ersten Fall entstammte das biopsierte Gewebe dem Zungengrund, im zweiten Fall wurde eine Infiltration im Bereich der Fossa canina sowie des Sinus maxillaris und im dritten Fall eine Tumormanifestation in Nasennebenhöhlenschleimhaut und Sinus sphenoidalis festgestellt. Abbildung 12 zeigt die genaue Aufteilung der Lokalisationen mit ihren jeweiligen prozentualen Werten.

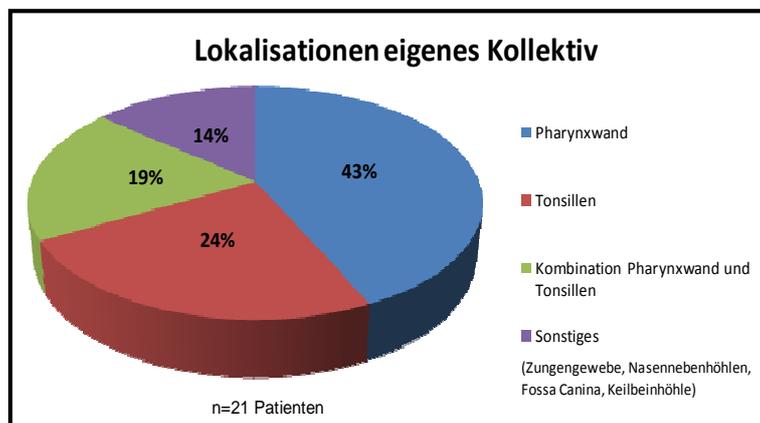


Abbildung 12: Lokalisationen eigenes Kollektiv

3.2.3.2 Nodale Beteiligung

Zu Beginn dieses Kapitels wurde erwähnt, dass in den Befundbögen von zunächst sieben Patienten neben der extranodalen Manifestation eine Infiltration in zervikalen Lymphknoten zu verzeichnen war. Anfänglich wurde so davon ausgegangen, dass bei einem Großteil der Patienten extranodale Gewebe tatsächlich die isolierte Primärinfiltration darstellten und dass eine Beteiligung von Lymphknoten etwa in einem Drittel der Fälle auftritt. Während der weiteren Datenerhebung und der genauen Analyse aller einsehbaren Berichte stellte sich dieser Befund als nicht mehr tragbar heraus. Bei immer mehr Patienten traten im Verlauf der klinischen Untersuchungen diverse nodale Areale in den Vordergrund und schienen von der Krankheit mit betroffen zu sein. Insgesamt wurden bei 15 Patienten hierzu die verschiedensten Lymphknotengruppen in den Befundbögen genannt: zervikale, axilläre, mediastinale, mesenteriale, submandibuläre, supra- und paraklavikuläre, abdominelle, paraaortale oder retroperitoneale Lymphknoten sowie Lymphknoten im Kieferwinkelbereich. Am weitesten häufigsten wiesen jedoch zervikale Lymphknoten eine scheinbare Infiltration durch den Tumor auf. In diesem Zusammenhang sollte erneut erwähnt werden, dass die Diagnose einer eventuellen nodalen Infiltration, wie schon in den Berichten der Literaturmetaanalyse, meist lediglich auf bildgebenden Verfahren beruhte. Mit Hilfe von Computertomographie oder Sonographie wurden „als suspekt einzustufende Lymphknoten“ oder „Lymphknoten mit verdächtiger Größe“ entdeckt, weshalb von einer Beteiligung nodaler Bereiche ausgegangen wurde. Eine Exstirpation mit pathohistologischer Begutachtung fand auch beim eigenen Patientenkollektiv in den seltensten Fällen statt. Die nodale Mitbeteiligung stellte sich nach abgeschlossener Datenerhebung also als überraschend häufiges Ereignis dar, so dass sich die Frage in den Vordergrund drängte, ob überhaupt isoliert extranodale Fälle existieren, oder ob stets von einer sekundären Mitbeteiligung extranodaler Gewebe ausgegangen werden muss.

Bei vier Fällen lag laut Befundbogen ein tatsächlich isolierter Befall der untersuchten extranodalen Regionen vor. Per definitionem wurden diese Patienten

(Nr. 8, 17, 20, 21) dem Stadium IE nach Ann Arbor zugeteilt und entsprachen damit einem primär extranodalen Hodgkin-Lymphom. Als Sonderfall hinsichtlich der Lymphknotenbeteiligung kann Patient Nr.2 gewertet werden. Im Jahr 2001 erkrankte dieser Patient an einem klassischen Hodgkin-Lymphom mit isoliertem Befall der Rachentonsille ohne Lymphknoteninfiltration (Stage-IAE). In den Arztbriefen wurde vermerkt, dass der Patient die Behandlung zum damaligen Zeitpunkt strikt abgelehnt und daher keine Therapiemaßnahmen erhalten hat. Über einen Zeitraum von 83 Monaten kam es bis zum Jahr 2008 durch eine Progression der Krankheit zu einer Ausdehnung auf den Epipharynx sowie die zervikalen und axillären Lymphknoten. Nach dieser neuen Diagnose zeigte sich der Patient behandlungswillig. Da die Therapiemaßnahmen erst nach der zweiten Diagnosestellung eingeleitet wurden, wurde dieser Patient nach dem jetzigen Stadium der Gruppe mit nodaler Beteiligung zugeordnet (Stage-IIAE).

Bei zwei Patienten waren die Verhältnisse bezüglich einer nodalen Beteiligung unklar. Patient Nr.5 wurde nach dem Staging-System dem Stadium I-IIAE zugeteilt. Nach welchen Kriterien dieses Stadium festgelegt wurde, konnte aus den Befundbögen nicht nachvollzogen werden, sodass eine Infiltration diverser Lymphknotengruppen letztendlich unklar blieb. Zu einem weiteren Patienten (Nr.15) konnte der Lymphknotenstatus, das Stadium der Erkrankung sowie der Erfolg der Therapie und ein genaues Follow-Up aufgrund fehlender Untersuchungsberichte ebenfalls nicht beurteilt werden.

Abbildung 13 zeigt zusammenfassend die prozentualen Werte der Lymphknotenbeteiligung des eigenen Patientenkollektivs.

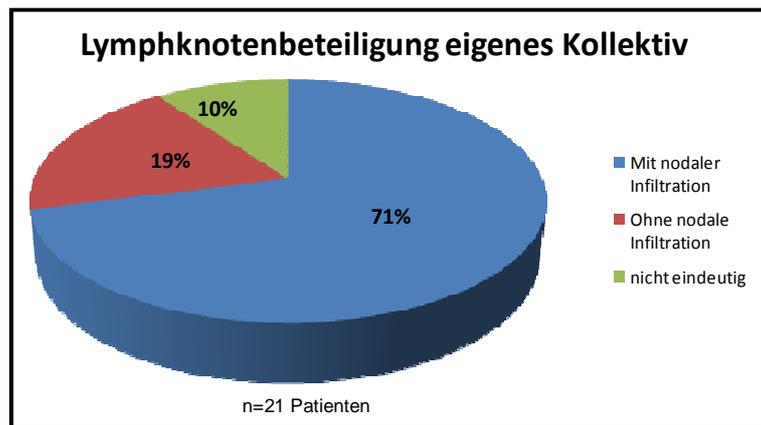


Abbildung 13: Lymphknotenbeteiligung eigenes Kollektiv

3.2.3.3 Frühere Lymphomerkkrankung

Abgesehen von Fall Nr.2 wurde bei vier weiteren Patienten in der Krankenakte eine frühere Erkrankung an einem Lymphom vermerkt. Zwei dieser Patienten erkrankten ebenfalls an einem Hodgkin-Lymphom. Lokalisationen der Primärmanifestation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose waren für Patient Nr.1 die zervikalen Lymphknoten (Stage-IIA) und für Patient Nr.15 mediastinale beziehungsweise paraaortale Lymphknoten sowie die Milz (Stage-IIIA). Fall Nr.1 wurde mit vier Zyklen ABVD und anschließender Radiatio mit einer Gesamtdosis von 20 Gy behandelt. Die Therapie endete sechs Monate nach Erstdiagnose. Nach Ende der Therapie vergingen 94 Monate bis ein Rezidiv mit Infiltration der Tonsille und abdomineller Lymphknoten diagnostiziert wurde. Patient Nr.15 erhielt nach Erstdiagnose ebenfalls vier Zyklen ABVD, sowie eine Radiatio der supradiaphragmalen Lymphknoten mit 30 Gy und eine Radiatio der paraaortalen Lymphknoten und des Milzstiels mit 36 Gy. Diese Therapie endete neun Monate nach Diagnosestellung. 51 Monate später kam es bei diesem Patienten zum Rezidiv im Bereich der Tonsillenloge und der Rachenhinterwand.

In den anderen beiden Fällen wurde vor dem Auftreten des Hodgkin-Lymphoms ein niedrig malignes Non-Hodgkin-Lymphom diagnostiziert. Bei Patient Nr.17 lautete die genaue Diagnose im Befundbogen „Niedrig malignes Non-Hodgkin-

Lymphom, CLL B-Zell-Typ IA“, worauf bis zur Diagnose des Hodgkin-Lymphoms etwa sechs Jahre und sechs Monate vergingen. Bei Patient Nr.3 lag zwischen dem Auftreten des Non-Hodgkin-Lymphoms und der Diagnose des Hodgkin-Lymphoms ein Zeitraum von etwa zehn Jahren, wobei die damalige Diagnose „Lymphozytisches Lymphom, CLL mit plasmazytischer Differenzierung“ lautete.

3.2.3.4 Stadienverteilung

20 der 21 Patienten wurden nach dem Ann-Arbor-Staging-System einem Stadium zum Diagnosezeitpunkt zugeordnet. 16 Fälle wurden in die Stadien I und II eingeteilt, was bezogen auf die analysierten 20 Fälle einen Anteil von etwa 76% ausmacht. Drei Fälle konnten Stage-III und ein Fall Stage-IV zugeordnet werden. Abbildung 14 zeigt abschließend die Verteilung der Krankheitsstadien beim eigenen Patientenkollektiv.

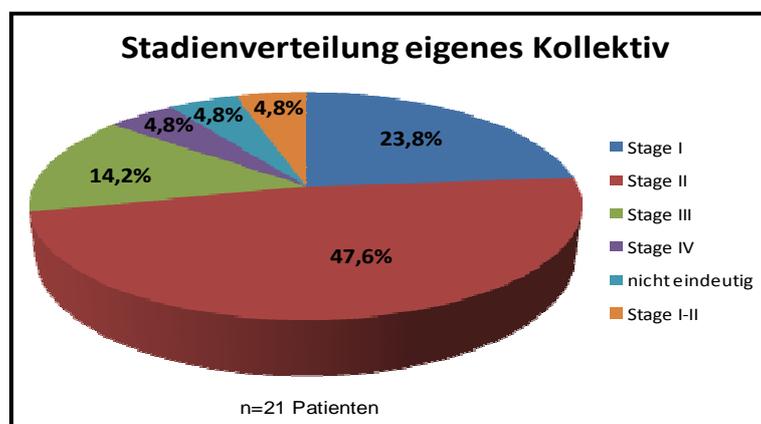


Abbildung 14: Stadienverteilung eigenes Kollektiv

3.2.3.5 Symptome

Im Zusammenhang mit dem Staging-Status wurde bei den meisten Patienten auch das eventuelle Auftreten einer B-Symptomatik erfragt. 13 Patienten ver-

neinten die Feststellung dieser Symptome, wogegen drei Patienten eine B-Symptomatik bejahen konnten. Zwei dieser drei Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung auf. Bei einem Patienten widersprachen sich Angaben des Staging-Status und des klinischen Befundes beziehungsweise der B-Symptomatik: Patient Nr.3 wies nach Ann Arbor Stage-IIA auf, hatte aber den Angaben zu Folge eine progrediente B-Symptomatik im Krankheitsverlauf zu vermerken und wäre damit Stage II-B zuzuordnen gewesen.

Auffälliger als eine B-Symptomatik stellten sich auch beim eigenen Patientenkollektiv pharyngeale Symptome oder Befunde dar. Bei den 17 Patienten mit gleichzeitiger Infiltration des Nasopharynx und diverser Lymphknoten wurde besonderes Augenmerk darauf gelegt, ob Symptome oder auffällige Befunde im nasopharyngealen Bereich zur Diagnose führten, oder ob zuerst die nodale Manifestation festgestellt wurde. Bei zwei Patienten konnte nachträglich nicht ermittelt werden, welcher Manifestationsort der Krankheit zur Diagnose geführt hatte. Vier Patienten waren beide Symptome zugleich, also eine progrediente Lymphknotenvergrößerung und nasopharyngeale Symptome wie Otagie, Schwellungen im Bereich der Zunge oder zunehmende Nasenatmungsbehinderung, aufgefallen. Bei der großen Mehrheit von 11 Fällen wurde das Hodgkin-Lymphom primär durch die Manifestation in pharyngealen Geweben diagnostiziert und erst im Laufe der nachfolgenden Staginguntersuchungen eine Infiltration der Lymphknoten vermerkt. Die Patienten stellten sich beispielsweise mit länger andauernden Ulzerationen der Tonsillen, antibiotikaresistenter Tonsillitis, unklaren Schwellungen im Bereich der Tonsillen, chronischer Pansinusitis, Nasenatmungsbehinderungen, Otagie oder unklaren Raumforderungen der nasalen Sinus zur weiteren ärztlichen Untersuchung vor. Erst nachdem die Diagnose durch eine Probeentnahme aus diesen Geweben gestellt worden war, zeigten sich auffällige Lymphknotenareale im weiteren Stagingverlauf.

3.2.4 Histologische Analyse der Fälle des eigenen Patientenkollektivs

Im Rahmen der histologischen Analyse wurden die Objektträger zuerst auf das Vorkommen der für die Diagnosestellung essentiellen Oberflächenantigene CD30, CD15 und CD20 untersucht. Zum Nachweis des B-zellulären Ursprungs der Tumorzellen wurde das B-Zell-spezifische Protein Pax-5 dargestellt. Nach morphologischen Charakteristika wurde jeder Fall einem der vier Subtypen des klassischen Hodgkin-Lymphoms zugeordnet. In den Gruppen der nodulären Sklerose und des Mischtyps wurde noch eine weitere Differenzierung in NS1 oder NS2 beziehungsweise in interfollikulären oder intrafollikulären Mischtyp getroffen. Um nachfolgend die Frage einer EBV-Assoziation zu klären, wurde die Expression von LMP-1 und EBER dokumentiert. Tabelle 6 spiegelt die Ergebnisse jedes einzelnen Patienten wieder.

Pat./A/G.	Subtyp	CD30	CD15	CD20	Pax-5	LMP	EBER
Nr.1/38/M	NS1	+	+	-	+	+	+
Nr.2/45/W	interfoll.M	(+)	++	-	+	-	-
Nr.3/70/M	LD	++	-	-	(+)	+	+
Nr.4/70/W	NS1	++	+	-	(+)	-	-
Nr.5/43/M	interfoll.M	+	+	-	n+	-	-
Nr.6/61/M	interfoll.M	++	+	-	(+)	-	-
Nr.7/45/W	interfoll.M	+	+	-	n(+)	-	-
Nr.8/57/W	LR	+	+	-	n(+)	-	-
Nr.9/45/M	NS1	+	(+)	-	n(+)	-	-
Nr.10/38/M	interfoll.M	+	(+)	-	(+)	-	-
Nr.11/44/M	NS1	+	+	-	n(+)	+	+
Nr.12/72/M	NS1	(+)	(+)	(+)	(+)	+	+
Nr.13/39/M	evtl. M	+	-	-	(+)	++	/
Nr.14/57/W	intrafoll.M	+	(+)	-	n(+) z(+)	-	-
Nr.15/71/W	interfoll.M	+	-	-	+	-	-
Nr.16/56/W	intrafoll.M	+	(+)	-	+	/	/
Nr.17/35/M	NS1	+	(+)	(+)	+	-	-
Nr.18/46/M	interfoll.M	+	+	-	+	-	-
Nr.19/40/W	NS1	++	(+)	-	+	++	+
Nr.20/43/W	NS1	+	+	-	+	-	/
Nr.21/61/M	LR	++	+	-	+	-	-

Tabelle 6: Histologische Analyse eigenes Kollektiv

Erläuterung: Noduläre Sklerose Typ 1 (NS1= nodular sclerosis 1), Interfollikulärer Mischtyp (interfoll.M), Intrafollikulärer Mischtyp (intrafoll.M), Lymphozytenreicher Typ (LR= lymphocyte rich), Lymphozytenarmer Typ (LD= lymphocyte depleted), stark positiver Befund ++, positiver Befund +, schwach positiver Befund (+), negativer Befund (-), nukleär (n), zytoplasmatisch (z), weiblich (W), männlich (M)

3.2.4.1 Immunhistochemie

Der Immunphänotyp der Patienten entsprach dem typischen Bild eines klassischen Hodgkin-Lymphoms. Alle 21 Fälle zeigten sich CD30-positiv, 18 Fälle desweiteren positiv für CD15. 19 Patienten waren nachweislich negativ für das

3 Ergebnisse

3.2 Ergebnisse des eigenen Patientenkollektivs

Oberflächenantigen CD20 (zwei Fälle schwach/partiell positiv). Die durch andere Autoren beschriebene, von Patient zu Patient unterschiedliche Intensität der Färbereaktionen konnte beim eigenen Patientenkollektiv ebenfalls festgestellt werden. Die Färbungen der einzelnen Marker variierten von einer schwachen über eine normale bis hin zu einer sehr starken Reaktion. Diese Abweichungen sind in der Tabelle durch unterschiedliche Zeichensetzung (+, (+), oder ++) festgehalten. Alle Fälle reagierten positiv auf den Nachweis von Pax-5. Die aufgeführten histologischen Bilder zeigen exemplarisch die Ergebnisse der zellulären Analyse zum eigenen Patientenkollektiv.

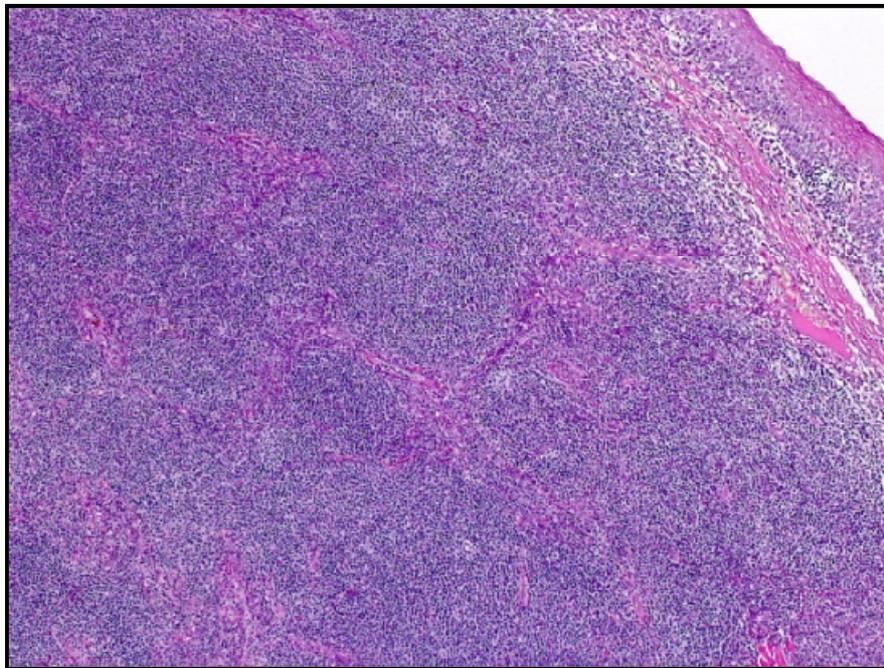


Abbildung 15: Hämatoxylin-Eosin-Färbung in 50facher Vergrößerung

Abbildung 15 präsentiert den Anschnitt einer Gewebeprobe aus dem Bereich des Pharynx in üblicher Hämatoxylin-Eosin-Färbung bei 50facher Vergrößerung. Das charakteristische, oberflächliche Epithel ist im rechten, oberen Bildrand zu erkennen.

3 Ergebnisse

3.2 Ergebnisse des eigenen Patientenkollektivs

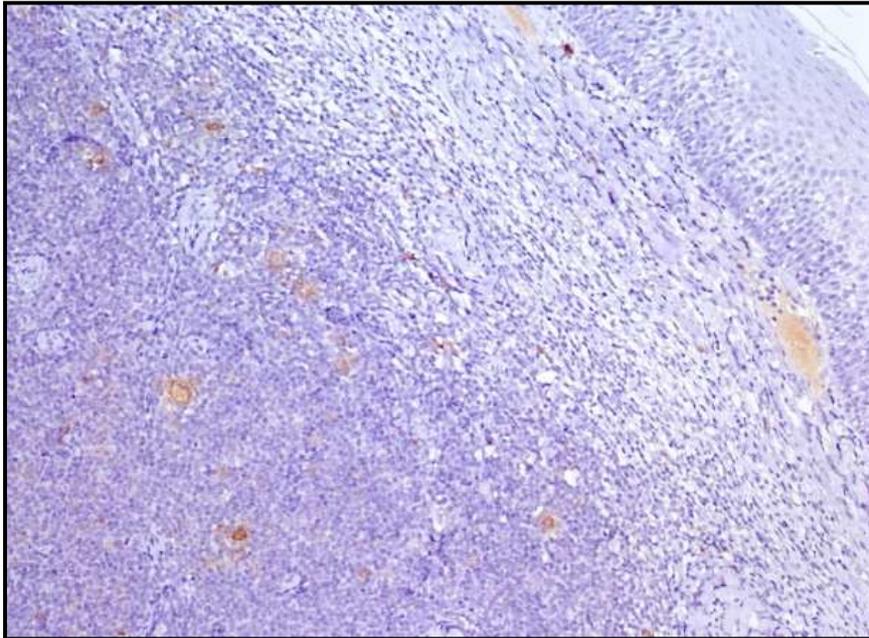


Abbildung 16: CD30-Färbung in 200facher Vergrößerung

Im Vergleich dazu zeigt Abbildung 16 denselben Bereich bei 200facher Vergrößerung und Anfärben der Tumorzellen über das Oberflächenantigen CD30. Die einzeln verteilten Tumorzellen sind durch die braune Färbereaktion gut zu erkennen.

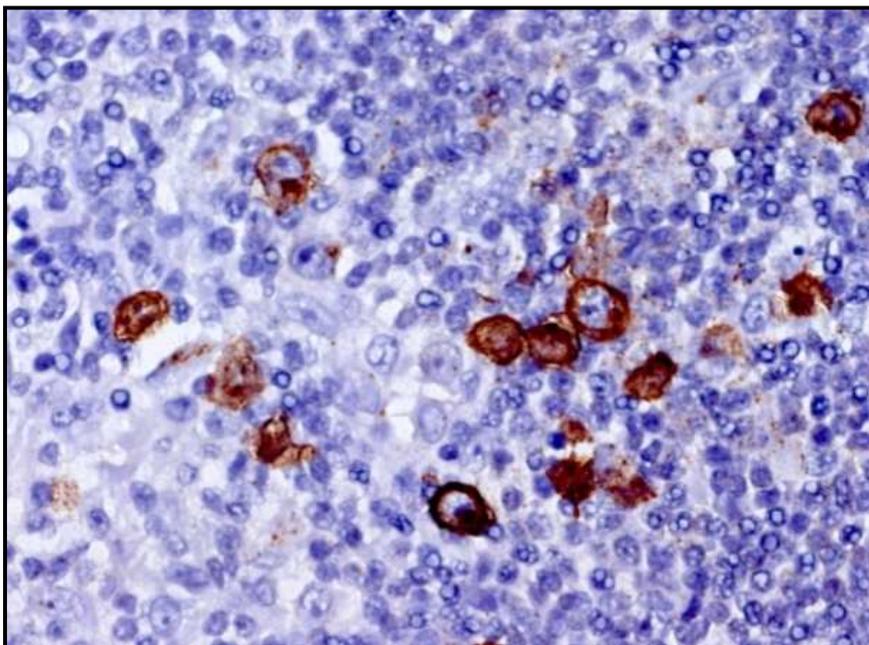


Abbildung 17: CD15-Färbung in 400facher Vergrößerung

Abbildung 17 zeigt bei 400facher Vergrößerung die Anfärbung der Zellen über CD15. Auch hier wird die Dominanz des Begleitinfiltrates im Verhältnis zu den Tumorzellen deutlich. Ein farblicher Unterschied zwischen CD15- und CD30-Färbung ist wegen der Verwendung des gleichen Farbstoffes nicht zu erheben.

3.2.4.2 Subtyp

Der Mischtyp war mit einer Anzahl von zehn Patienten der häufigste Subtyp für dieses Patientenkollektiv. An zweiter Stelle stand der Typ der nodulären Sklerose mit acht Patienten. Zusammen nahmen diese beiden Untergruppen die große Mehrheit von 85,7% aller Fälle ein. Zwei Patienten entfielen auf die Gruppe des lymphozytenreichen Hodgkin-Lymphoms und ein Patient war der Gruppe des lymphozytenarmen Hodgkin-Lymphoms unterzuordnen. Abbildung 18 zeigt die dazugehörigen Prozentangaben.

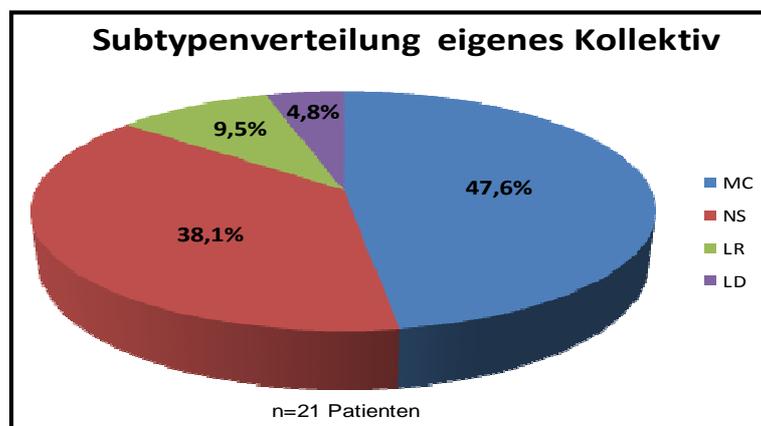


Abbildung 18: Subtypenverteilung eigenes Kollektiv

Erläuterung: Mischtyp (MC= mixed cellularity); Noduläre Sklerose (NS = nodular sclerosis); Lymphozytenreicher Typ (LR = lymphocyte rich); Lymphozytenarmer Typ (LD = lymphocyte depleted)

3.2.4.3 EBV-Assoziation

Zu drei Patienten konnten die nötigen Untersuchungen zur Klärung des EBV-Status wegen fehlender Paraffinblöcke nicht komplettiert werden. Bei Patient

Nr.13, 16 und 20 finden sich daher in Tabelle 6 keine Ergebnisse der Spalten EBER und/oder LMP.

Die EBER-in-situ-Hybridisierung fiel bei fünf der 18 analysierten Fälle positiv aus. LMP-1 war bei den entsprechenden fünf Fällen ebenfalls positiv, weshalb bei diesen Fällen sicher von einer Assoziation der Tumorzellen zum Epstein-Barr-Virus ausgegangen werden kann. Desweiteren zeigte sich ein sechster Fall (Fallnummer 13) positiv für LMP-1, wobei wegen fehlendem Paraffinblock die ergänzende EBER-Analytik nicht durchgeführt werden konnte. Die starke Reaktion auf LMP-1 sprach allerdings auch in diesem Fall für eine gesicherte Assoziation zu EBV. Abbildung 19 spiegelt die prozentuale Verteilung von EBV-negativen zu EBV-positiven Fällen des eigenen Patientenkollektivs wieder.

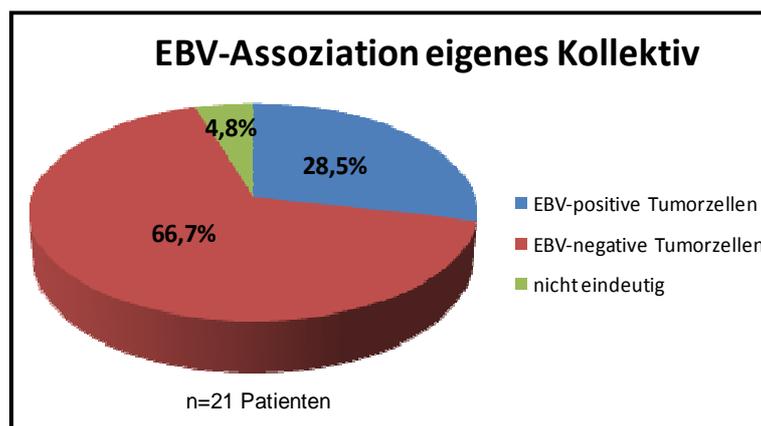


Abbildung 19: EBV-Assoziation eigenes Kollektiv

Im mikroskopischen Bild stellte sich der EBV-Befund wie in den folgenden Abbildungen des eigenen Patientenkollektivs dar.

3 Ergebnisse

3.2 Ergebnisse des eigenen Patientenkollektivs

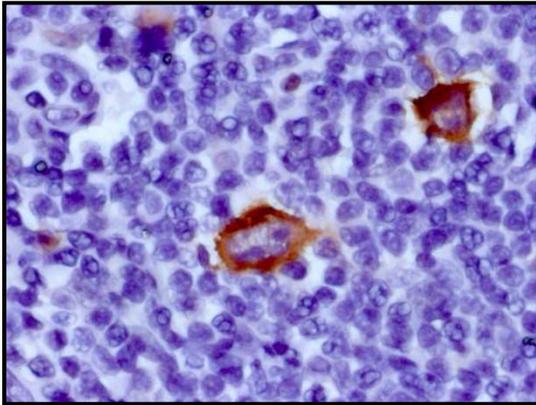


Abbildung 20: LMP-positive Tumorzelle in 630facher Vergrößerung

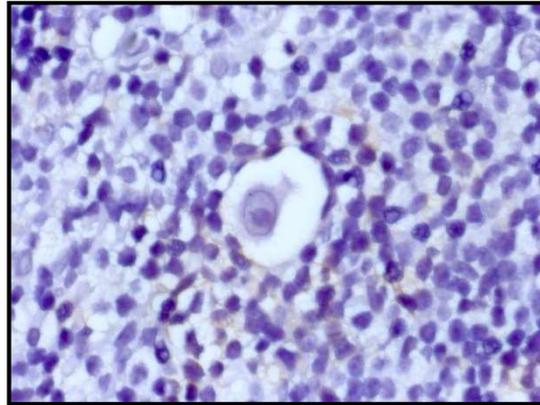


Abbildung 21: LMP-negative Tumorzelle in 630facher Vergrößerung

Abbildung 20 zeigt eine LMP-positive Tumorzelle im Vergleich zu einer LMP-negativen Zelle in Abbildung 21. Die Anfärbung der Zellmembran der LMP-positiven Zellen vermittelt über die Oberflächenexpression von LMP ist gut erkennbar.

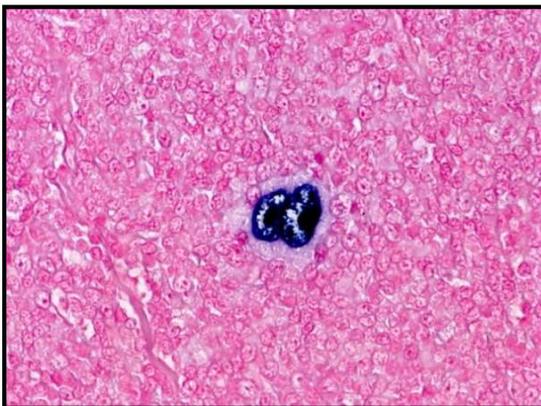


Abbildung 22: EBER-positive Tumorzelle in 630facher Vergrößerung

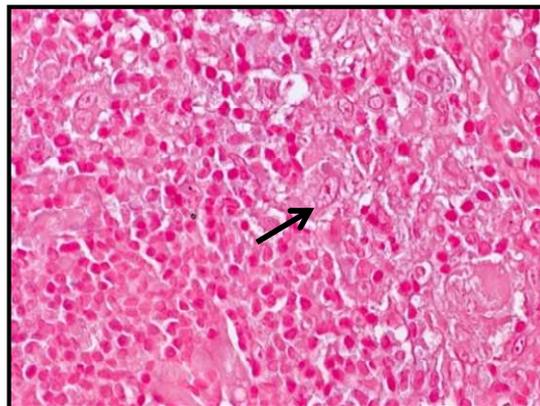


Abbildung 23: EBER-negative Tumorzelle in 630facher Vergrößerung (Pfeil zeigt Tumorzelle an)

Abbildung 22 und 23 zeigen eine EBER-positive Zelle im Vergleich zu einer EBER-negativen Zelle. Auch hier ist der positive Befund anhand der deutlichen Blaufärbung der EBV-assoziierten Tumorzelle gut zu erheben.

3 Ergebnisse

3.2 Ergebnisse des eigenen Patientenkollektivs

Abbildung 24 zeigt mehrere EBER-positive Zellen bei kleinerer Vergrößerung, die sich wiederum einzeln verteilt zwischen dem charakteristischen Begleitinfiltrat darstellen.

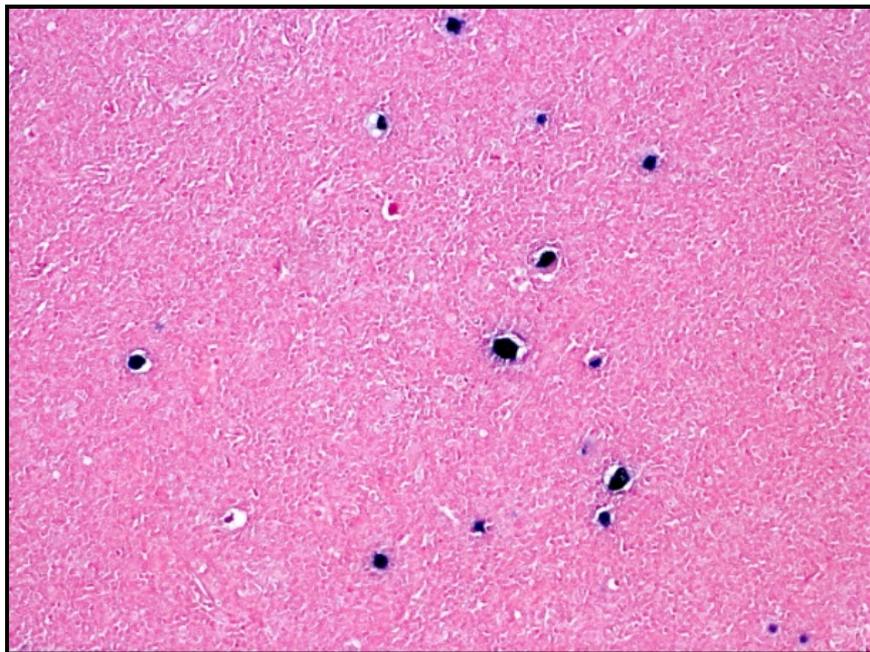


Abbildung 24: EBER-positive Tumorzellen in 100facher Vergrößerung

3.2.5 Klinische Daten II

Tabelle 7 spiegelt die jeweiligen Behandlungsmethoden und die verfügbaren Folgezeiträume wieder, innerhalb derer sich die Patienten regelmäßig zu Kontrolluntersuchungen vorstellten.

Pat./A./G.	Chemotherapie	Radiatio	Bestrahlungsfeld und Dosis	Follow-Up
Nr.1/38/M	2 Zyklen DHAP, 1 Zyklus BCNU, Etoposid, Cytosinarabinosid, Melphalan, 2 Zyklen IGEV, 2 Zyklen AVD, Panobinostat, SGN 35-Therapie	-		21, Progress
Nr.2/45/W	ABVD, Zyklenanzahl unbekannt	+	IF, 30 Gy	5
Nr.3/70/M	4 Zyklen ABVD	+	Waldeyerring, zervikale, supraclaviculäre, axilläre LK, 30,6 Gy	8
Nr.4/70/W	2 Zyklen AVD	+	IF, 30 Gy	4
Nr.5/43/M	1,5 Zyklen ABVD	-		1
Nr.6/61/M	2 Zyklen AVD	+	IF, keine Dosisangabe	11
Nr.7/45/W	2 Zyklen BEACOPP eskaliert, 2 Zyklen ABVD	+	IF, 30 Gy	23
Nr.8/57/W	4 Zyklen ABVD	+	30 Gy	23
Nr.9/45/M	4 Zyklen ABVD	+	IF, 30 Gy	21
Nr.10/38/M	2 Zyklen ABVD	+	Nasopharynx, submandibulär, 25,2 Gy	14
Nr.11/44/M	2 Zyklen ABVD	+	Waldeyerring, supraclaviculär, zervikal,	18
Nr.12/72/M	4 Zyklen ABVD	-		50
Nr.13/39/M	8 x BEACOPP 14-tägig	-		39
Nr.14/57/W	4 Zyklen ABVD	+	IF, 36 Gy	38
Nr.15/71/W	2 Zyklen COPP 3.ter Zyklus COPP in 75% Dosis	-		6
Nr.16/56/W	2 Zyklen ABVD	+	IF mit 30 Gy, perkutan mit 30 Gy	64
Nr.17/35/M	4 Zyklen BEACOPP eskaliert, 2 Zyklen BEACOPP Basis	-		68
Nr.18/46/M	2 Zyklen ABVD	+	EF mit 20 Gy, außerdem Waldeyerring, zervikal, supra- und infraclaviculär mit 20 Gy	97
Nr.19/40/W	4 Zyklen BEACOPP gesteigert, 4 Zyklen BEACOPP Basis	+	supradiaphragmal, mediastinal,	110
Nr.20/43/W	3 Zyklen ABVD	-		120
Nr.21/61/M	4 Zyklen ABVD	+	IF, 30 Gy	115

Tabelle 7: Klinische Daten II eigenes Kollektiv

Erläuterung: keine verabreichte Radiatio (-), verabreichte Radiatio (+), involved field Radiatio (IF), extended field Radiatio (EF), Lymphknoten (LK), Angabe des Follow-Up Zeitraums in Monaten, weiblich (W), männlich (M)

3.2.5.1 Therapie

Als Therapiemethode wurde bei 14 Patienten eine kombinierte Radio-Chemotherapie gewählt, was in Fachkreisen auch unter dem Begriff CMT (combined modality treatment) Verwendung findet. Nur sieben Patienten erhielten außer chemotherapeutischen Maßnahmen keine weitere Therapie. Abbildung 25 zeigt die entsprechenden Prozentwerte.

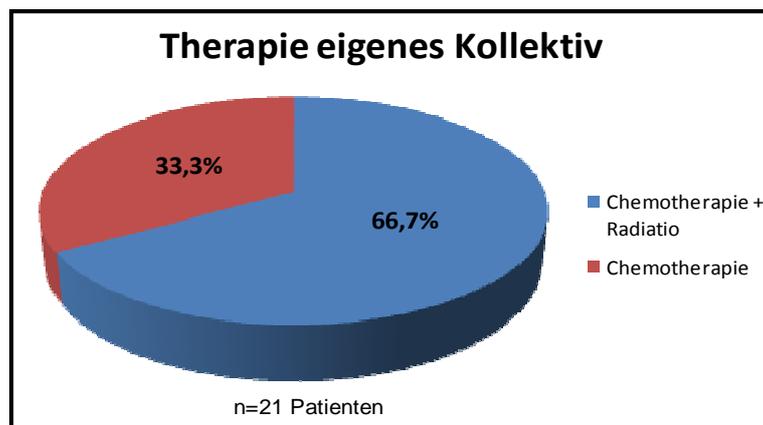


Abbildung 25: Therapie eigenes Kollektiv

Das ABVD-Regime wurde hierbei am häufigsten verwendet. 13 Patienten erhielten zwischen 1,5 und 4 Zyklen dieser klassischen Kombination. Zwei weitere Patienten erhielten die Variation des AVD-Regimes. Vier Patienten, die entweder an einem fortgeschritteneren Stadium der Erkrankung litten (IIIB, IVB) oder aktuell an einem Rezidiv eines bereits früher diagnostizierten Hodgkin-Lymphoms erkrankt waren, wurden mit BEACOPP beziehungsweise COPP behandelt. Patient Nr.1 erhielt eine völlig andere Chemotherapie, wobei auch bei diesem Patienten in der Vorgeschichte ein Hodgkin-Lymphom der zervikalen Lymphknoten diagnostiziert wurde.

Von den 14 Patienten mit Bestrahlungstherapie erhielten 12 Patienten eine involved-field-Radiatio im lokal betroffenen Gebiet mit einer verabreichten Dosis von meist 30 Gy (geringste Dosis 25,2 Gy, höchste Dosis 40 Gy). Zwei Patienten erhielten eine extended-field-Radiatio oder eine Ausdehnung des Bestrahlungsfeldes auf mediastinale Gebiete.

3.2.5.2 Follow-Up

Hinsichtlich des Follow-Up variierten die verfügbaren Informationen zu den einzelnen Patienten stark. Patient Nr.5 brach beispielsweise die Therapie nach 1,5 Zyklen Chemotherapie ab. Weitere Informationen zu diesem Patienten konnten nicht ermittelt werden. Andere Patienten waren nach Therapieende nicht regelmäßig zu den vorgesehenen Recall-Untersuchungen erschienen, so dass ein langfristiges und aufschlussreiches Follow-Up hier ebenfalls nicht erhoben werden konnte. Das längste Follow-Up stand bei Patient Nr.20 mit 120 Monaten zur Verfügung. Die fünf-Jahres-Überlebens-Grenze konnte auch wegen des zum Teil noch nicht lange zurückliegenden Diagnosezeitpunktes nur bei sechs Patienten ermittelt werden. 20 Patienten waren aber bis zum jeweils aktuellsten Nachsorgetermin Rezidiv-frei und wiesen einen stabilen Gesundheitszustand auf. Nur Patient Nr.1 erreichte nach verabreichter Therapie keine Remission des Tumors und litt weiterhin an einem Progress der Erkrankung. Hodgkin-Lymphom assoziierte Todesfälle konnten in diesem Patientenkollektiv bis zum Abschluss der Datenerhebung nicht verzeichnet werden.

4 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit sollten Fragen über klassische Hodgkin-Lymphome mit extranodaler Manifestation im Bereich des Naso- und Oropharynx beantwortet werden. Epidemiologische, histologische und klinische Parameter wurden dabei rückblickend im Rahmen einer Literaturmetaanalyse und gleichzeitig anhand eines eigenen Patientenkollektivs aus 21 Patienten untersucht. Im Folgenden werden die Ergebnisse aus beiden Patientenkollektiven vergleichend gegenübergestellt und diskutiert, um abschließend im Fazit die unter Gliederungspunkt 1.7 aufgeführten Fragestellungen anhand der gewonnenen Erkenntnisse beantworten zu können.

4.1 Häufigkeit der oralen und/ oder nasopharyngealen Manifestation eines klassischen Hodgkin-Lymphoms

Zunächst sollte geklärt werden, ob das Auftreten eines Hodgkin-Lymphoms in extranodalen naso- beziehungsweise oropharyngealen Geweben tatsächlich ein seltenes Ereignis ist oder nicht. Prozentuale Angaben zur Häufigkeit extranodaler Hodgkin-Lymphome in Geweben des Naso- oder Oropharynx wurden fast in jeder der wissenschaftlichen Arbeiten gegeben. Es muss grundlegend beachtet werden, dass manche Autoren sich mit ihren prozentualen Angaben auf Hodgkin-Lymphome jeglicher Lokalisation bezogen, wohingegen manch andere Autoren ihre Prozentabgabe auf die bereits eingeschränkte Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich bezogen. Zu Ersteren gehörten beispielsweise die Angaben von Iyengar, Bensouda, Anselmo, Kuhn, Cionini oder Todd. Iyengar ging davon aus, dass etwa 1-2% aller Hodgkin-Lymphome extranodal im Waldeyer-Rachenring vorkommen. Er gewann diese Erkenntnis aus einer umfangreichen Untersuchungsreihe der Jahre 1967-2007, während welcher Zeitpanne mehr als 3500 Fälle von Hodgkin-Lymphomen begutachtet wurden. 39 Patienten konnten dabei mit einer extranodalen Manifestation im Kopf-Hals-Bereich ermittelt werden, was einem prozentualen Anteil von etwa 1% an allen begutachteten Fällen entspricht. Fünf Fälle wurden davon als noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom diagnostiziert, sodass 34 Patienten mit tatsächlich klassischem Hodgkin-Lymphom verblieben (65). Bensouda nannte einen Wert von weniger als 1% für einen Befall des Nasopharynx unter allen Hodgkin-Lymphomen (70). Bei Anselmo wurden aus einem Kollektiv von 2150 Hodgkin-Lymphom-Patienten sämtlicher Lokalisationen nur bei sieben Patienten eine Infiltration im Nasopharynx festgestellt (0,32%) (71). Kuhn untersuchte 128 Patienten und entdeckte eine Beteiligung nasopharyngealer Gewebe bei sechs Patienten, was einem prozentualen Anteil von etwa 4,7% entsprach (84). Cionini fand unter 750 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen eine Infiltration des Waldeyerrings bei 28 Patienten (3,7%) (69). Todd errechnete aus einem Patientenkollektiv von 481 Patienten mit Hodgkin-

Lymphomen sämtlicher Lokalisationen einen prozentualen Anteil von 1% für nasopharyngeale und 1,5% für tonsilläre Infiltrationen (88). Autoren wie Urquhardt, Eavey oder McNelis, die ihre Zahlen auf ein Patientengut mit bereits eingeschränkter Lokalisation im Kopf-Hals-Bereich bezogen, kamen ebenfalls zu inkongruenten Ergebnissen. In der Studie von Urquhardt wurde aus 76 Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Kopf-Hals-Bereich ein extranodaler Befall dieser Region bei drei Patienten festgestellt. Dies entsprach einem prozentualen Anteil von 4% (9). Eavey untersuchte ein noch größeres Patientenkollektiv von 500 Fällen mit Hodgkin-Lymphom der gleichen Region, wobei nur zwei Patienten eine nasopharyngeale Manifestation aufwiesen (0,4%) (83). McNelis konnte unter allen Patienten mit Hodgkin-Lymphom der Kopf-Hals-Region keinen Fall mit extranodaler Manifestation feststellen (60). Trotz dieser nicht ganz gleichen Angaben zur Häufigkeit von extranodalen Hodgkin-Lymphomen der Kopf-Hals-Region seitens der verschiedenen Autoren ließ sich zusammenfassend im Rahmen der Literaturmetaanalyse doch erkennen, dass es sich aufgrund der stets sehr niedrigen Prozentzahlen um eine seltene Manifestation der Erkrankung zu handeln scheint.

Die Anzahl des eigenen Patientenkollektivs mit 21 Patienten mochte auf den ersten Blick für die Verfassung einer wissenschaftlichen Arbeit recht gering erscheinen. Im Hinblick auf den neunjährigen Erfassungszeitraum der Patientengruppe von 1999-2008 stellt diese Fallzahl aber gerade im Vergleich mit den Patientenzahlen der anderen Studien, die ihre Patienten meist über wesentlich längere Zeiträume rekrutierten, ein durchaus großes Kollektiv dar. Durch die Datenerfassung am Lymphknotenreferenzzentrum bot sich eine Vielzahl an Fällen an, aus denen letztendlich in einem verhältnismäßig kleinen Zeitraum ein verhältnismäßig großes Kollektiv ermittelt werden konnte. Bezogen auf die Gesamtzahl aller in einem Referenzzentrum in neun Jahren begutachteten Fälle stellt die Zahl von 21 Patienten wiederum ein kleines Kollektiv dar und bestätigt damit das Ergebnis der Literaturmetaanalyse, dass klassische Hodgkin-

Lymphome mit extranodaler naso- beziehungsweise oropharyngealer Manifestation ein sehr seltenes Erkrankungsbild darstellen.

Andererseits wurde in einigen wissenschaftlichen Beiträgen die Vermutung geäußert, dass die tatsächliche Inzidenz solcher Fälle möglicherweise höher sei (15, 47, 54, 83, 84, 88, 93). Malis führte zur Festigung dieser Hypothese Ergebnisse von Björklund aus dem Jahr 1976 auf, der bei 45 Patienten mit systemischem Hodgkin-Lymphom eine routinemäßige Biopsie des Nasopharynx veranlasste. Hier wurde bei 16% der Patienten eine Infiltration dieser Gewebe durch das Hodgkin-Lymphom nachgewiesen. Symptomarmut, submuköses Wachstum und schwierige klinische Examination könnten nach Malis zu einer solchen Unterschätzung der tatsächlichen Fallzahlen geführt haben. Kuhn kam ebenfalls zu dem Erkenntnis, dass die bislang geringe Zahl der bekannten Fälle wohl mit der schwierigen Diagnostik und mit mangelnden Untersuchungsmethoden zur Entdeckung der Krankheit begründet werden muss. Auch Todd erwähnte kurz die Tatsache, dass der postnasale Raum einer Untersuchung nur schwer zugänglich ist und dass demnach die Zahl der tatsächlichen Fälle prinzipiell höher liegen könnte. Ghossein zitierte eine Aussage von Regato, der die Beteiligung nasopharyngealer Gewebe sogar als häufig beschrieb und diese seiner Meinung nach wegen des Hauptaugenmerks für die zervikalen Lymphknoten schlichtweg oft übersehen wurde. Vor diesem Hintergrund wurde beim eigenen Patientenkollektiv bei den 17 Patienten mit gleichzeitiger Infiltration des Nasopharynx und der Lymphknoten besonderes Augenmerk darauf gelegt, ob Symptome im nasopharyngealen Bereich zur Diagnose führten, oder ob erst die nodale Manifestation festgestellt wurde. Wie im Ergebnisteil bereits ausführlich dargestellt wurde, führten die pharyngealen Symptome mit nachfolgender Probenentnahme und histologischer Untersuchung des Gewebes bei der großen Mehrheit der Fälle zur Diagnose. Die gleichzeitige Lymphknotenbeteiligung wurde dagegen erst im Laufe der Staginguntersuchungen erkannt. Dieser Befund lässt deutlich werden, dass sich extranodale naso- und oropharyngeale Manifestationen des Tumors in den klinisch wahrnehmbaren Vordergrund drängen

und so durch ihre spezifisch hervorgerufenen Symptome ein Hodgkin-Lymphom möglicherweise früher diagnostizierbar werden lassen als bei alleinigem nodalen Befall. Diese Hypothese wird auch durch die vier Stage-I Fälle bestätigt. Hier wurde die Diagnose ebenfalls durch aufgetretene, progrediente pharyngeale Symptome nach Abklärung durch einen Hals-Nasen-Ohren-Arzt gestellt, noch bevor überhaupt eine Infiltration der Lymphknoten erfolgen konnte. Die bei Mails, Kuhn und Todd erwähnte Symptomarmut bei naso- und oropharyngealem Befall konnte demnach, zumindest für das eigene Patientenkollektiv, nicht festgestellt werden. Auch die durch diese Autoren angesprochene klinisch schwierige Examination des postnasalen Raumes und einer möglicherweise dadurch verursachten Unterdiagnostizierung solcher Fälle erscheint in Anbetracht der heutigen Untersuchungsmöglichkeiten wie Endoskopie oder verschiedensten bildgebenden Verfahren nicht mehr diskutabel. Andere Autoren stellten selbst nach einer wesentlichen Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten fest, dass die Fallberichte von Patienten mit diesem speziellen Krankheitsbild eine Seltenheit blieben und in ihrer Zahl nicht zunahmten (39, 70). Das Vorkommen eines Hodgkin-Lymphoms in extranodalen, pharyngealen Geweben ist nach diesen Erkenntnissen tatsächlich ein seltenes Ereignis. Die zuvor erwähnte Vermutung einer höheren Rate an pharyngealen Manifestationen seitens anderer Autoren erscheint nach diesen Ausführungen sehr unwahrscheinlich.

4.2 Diskussion der extranodalen Lokalisation: Primäre extranodale Manifestation oder sekundäre Mitbeteiligung?

Ein weiteres Problem zeigte sich in der Fragestellung, ob bei extranodalem Befall von Geweben des Naso- und Oropharynx diese Gewebe als primärer Manifestationsort angesehen werden können oder ob eine sekundäre Mitbeteiligung aus nodalen Manifestationen wahrscheinlicher erscheint. Bei Betrachten der bislang bekannten Fälle ließ sich feststellen, dass die meisten Patienten eine

gleichzeitige Beteiligung von Lymphknoten, vor allem der zervikalen Region, aufwiesen. 30 Patienten der Literaturmetaanalyse waren nach allen rückblickenden Erkundungen an einem isoliert extranodalen Lymphom erkrankt. Für das eigene Patientenkollektiv konnten vier Patienten mit einem isolierten extranodalen Befall ermittelt werden (Stage-I). Bezogen auf alle betrachteten Fälle macht dies einen prozentualen Anteil von knapp 30% aus, der sich der Diskussion um die eventuelle Ausbreitung aus nodalen Bereichen entzieht. Es stellt sich die Frage, ob in den verbleibenden 70% der Fälle die primäre Manifestation in den Lymphknoten zu suchen ist und aufgrund der engen topographischen Beziehung zwischen nodalen und extranodalen lymphatischen Geweben im Halsbereich eine sekundäre Ausweitung auf die umgebenden Gewebe stattgefunden hat oder ob auch diese Fälle primär extranodal entstanden sind und umgekehrt eine Extension auf die Lymphknoten erfolgt ist. Bezugnehmend auf diese Fragestellung sollen nun einige Auszüge aus der analysierten Literatur mit verschiedenen Meinungen der Autoren aufgeführt werden:

Aloulou (19) beschrieb im Rahmen dieser Diskussion einen Fall mit oropharyngealem Hodgkin-Lymphom bei gleichzeitiger Beteiligung der zervikalen Lymphknoten. Nach seiner Meinung war die Primärmanifestation im Oropharynx zu suchen, wogegen die zervikalen Lymphknoten erst durch sekundäre Extension des Tumors befallen wurden. Zur Unterstützung seiner These führt er einen wissenschaftlichen Bericht auf, in dem vice versa bei Patienten mit zervikalem Hodgkin-Lymphom und gleichzeitiger Biopsie der Tonsillen keine Infiltration dieser Gewebe nachzuweisen war. Eine Ausdehnung des Tumors von den zervikalen Lymphknoten in Gewebe des Waldeyerringes hielt Aloulou folglich für unwahrscheinlich, zumal die Tonsillen keine lymphatischen Afferenzen aufwiesen. Desweiteren stützte sich die Hypothese Aloulous auf die ermittelten klinischen und histologischen Befunde seines Patienten: Als erstes Symptom bemerkte der Patient seit zwei Monaten anhaltende Ohrenscherzen. Histologisch war im beteiligten und untersuchten Lymphknotenpräparat ein

interfollikuläres Muster zu erkennen, was Aloulou als Vorstufe des im Oropharynxpräparat gefundenen Mischtyp-Musters wertete.

Sidhu (73) zitiert zur Thematik der primären Tumorinfiltration eine Arbeit von Banafi aus dem Jahr 1970, nach welcher ein Hodgkin-Lymphom des Waldeyerringes nur als primäre extranodale Manifestation angesehen werden dürfe, sofern nirgends sonst im Körpergewebe eine größere Tumormasse mit gleicher lymphatischer Erkrankung nachzuweisen ist. Demnach wären alle Fälle mit feststellbarer Lymphadenopathie nicht als primär extranodale Fälle anzusehen.

Saul (67) ermittelte 1986 klinische Daten zu einem Patienten, der erst an einem Hodgkin-Lymphom einer anderen Region erkrankte und später ein Hodgkin-Lymphom des Waldeyerrings aufwies. Saul sah die primäre Manifestation eines Hodgkin-Lymphoms im Waldeyerring als sehr selten an, da die Mehrheit der vorstelligen Patienten mit klinisch wahrnehmbaren Befall des Waldeyerrings vorher die Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms anderer Lokalisation, vornehmlich der zervikalen Lymphknoten, erhielten.

Todd (88) berichtete anhand einer eigens durchgeführten Literaturrecherche und eines eigenen Patientenkollektivs von 38 seinerzeit bekannten Patienten mit Hodgkin-Lymphom des Nasopharynx, von denen zehn an einem primär extranodalen Hodgkin-Lymphom erkrankt waren. Bei 11 weiteren Patienten erschien es ihm jedoch plausibel, dass auch hier die primäre Tumormanifestation im postnasalen Raum zu suchen war und eine sekundäre Ausbreitung auf die zervikalen Lymphknoten stattgefunden hat.

Wie anhand dieses Einblicks in die Literatur deutlich wird, sind die Erörterungen zur Fragestellung des primären Manifestationsortes eher spärlich und meist hypothetischer Natur. Die gelieferten Erklärungsversuche zur sekundären Extension auf nodale Gewebe wie beispielsweise von Aloulou oder Todd konnten bei einem Fall des eigenen Patientenkollektivs nachvollzogen werden, der aus diesem Grund nochmals kurz vorgestellt werden soll: zu Patient Nr.2 wurde im

4.3 Vergleichende Betrachtung der epidemiologischen und histologischen Ergebnisse zwischen Fällen der Literaturmetaanalyse und Fällen des eigenen Kollektivs

Jahr 2001 bei einer Biopsie der Rachenmandel die Diagnose eines Morbus Hodgkin mit Stage-IEA gestellt. Die Patientin zeigte sich zum damaligen Zeitpunkt bei der Erstmanifestation dieser Erkrankung nicht behandlungswillig. Bei einer erneuten Vorstellung aufgrund progredienter linksseitiger Ohrenscherzen und zunehmender zervikaler Lymphknotenschwellung im Jahr 2008 konnte ein Progress der Krankheit mit Infiltration der zervikalen nodalen Gewebe mit Stage-IIAE festgestellt werden. Dieser Fallbericht macht unmissverständlich deutlich, dass eine sekundäre Tumorextension von extranodalen Geweben auf nodale Gewebe des Halsbereichs möglich ist und nicht länger wie bei Aloulou oder Todd Gegenstand hypothetischer Vermutungen bleibt. Betrachtet man vor diesem Hintergrund erneut eine pharyngeale Symptomatik, die viele Patienten als ein erstes Symptom bemerkten, und die Tatsache, dass die Mehrheit der Patienten bei gleichzeitigem Befall der Lymphknoten ihre Diagnose primär über die pharyngeale Manifestation erhielten, so scheint eine primäre Tumormanifestation des Nasopharynx häufiger der Fall sein zu können als bis dato angenommen.

4.3 Vergleichende Betrachtung der epidemiologischen und histologischen Ergebnisse zwischen Fällen der Literaturmetaanalyse und Fällen des eigenen Kollektivs

4.3.1 Epidemiologie

Beim eigenen Patientenkollektiv lag das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 51,2 Jahren. Beim betrachteten Patientenkollektiv der Literaturmetaanalyse lag dieses zum Zeitpunkt der Diagnose mit 46,6 Jahren etwas niedriger. Insgesamt ergab sich für die 121 analysierten Patienten ein durchschnittliches Erkrankungsalter von 47,4 Jahren.

Ein größerer Unterschied zwischen den Kollektiven konnte hinsichtlich des geschlechterspezifischen Alters vermerkt werden. Beim eigenen Patientenkollektiv

lag das Erkrankungsalter für Männer mit 49,3 Jahren unter dem für Frauen mit 53,8 Jahren. Beim Kollektiv der Literaturmetaanalyse betrug das Erkrankungsalter für Männer 47,3 Jahre und für Frauen 45,2 Jahre. Das durchschnittliche Erkrankungsalter der Männer war somit in beiden Kollektiven annähernd gleich, wogegen beim weiblichen Geschlecht die Angaben zwischen Literaturmetaanalyse und dem eigenen Kollektiv stärker differierten. Dieser Unterschied kann durch die relativ geringe Anzahl an weiblichen Patienten im eigenen Patientenkollektiv begründet werden, wobei fünf von neun Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits über 55 Jahre alt waren. Betrachtet man das Erkrankungsalter der Frauen im Literaturanalysekollektiv, fällt auf, dass nur zehn von 34 Patientinnen 55 Jahre oder älter waren. Die große Mehrheit der Fälle war dagegen jünger. Somit spiegelt die Zahl des Literaturanalysekollektivs von 45,2 Jahren das durchschnittliche Erkrankungsalter der Frauen eher wieder, als die Zahl des eigenen Patientenkollektivs. Fasst man alle weiblichen Erkrankungsfälle zusammen, so erkrankten diese mit einem durchschnittlichen Alter von 47,0 Jahren etwas früher an dieser Form des Hodgkin-Lymphoms als Männer.

Bezüglich der Geschlechterverteilung lässt sich festhalten, dass die Tumorerkrankung eines Morbus Hodgkin in extranodalen Geweben des Naso- und Oropharynx, genauso wie die typischere Manifestation in zervikalen oder auch mediastinalen Lymphknoten, vor allem eine Erkrankung des männlichen Geschlechtes ist. Insgesamt waren 78 Patienten männlichen und 43 Patienten weiblichen Geschlechts, woraus sich ein Geschlechterverhältnis von 1,8:1 ergab.

4.3.2 Histologie

Bei Angaben zur histologischen Subtypifizierung dieses speziellen Lymphoms wird in einigen Berichten von einer Dominanz des Mischtyps gesprochen (19, 47, 88). Diese Aussage konnte für beide Kollektive bestätigt werden. Beim eigenen Patientenkollektiv gehörten die meisten Fälle einem Mischtyp des Hodg-

4.3 Vergleichende Betrachtung der epidemiologischen und histologischen Ergebnisse zwischen Fällen der Literaturmetaanalyse und Fällen des eigenen Kollektivs

kin-Lymphoms an. An zweiter, dritter und schließlich vierter Stelle folgten noduläre Sklerose, lymphozytenreicher und lymphozytenarmer Typ. Auch im Falle der Literaturmetaanalyse war die größte Gruppe unter allen Subtypen die Gruppe des Mischtyps. Am zweithäufigsten war auch hier der Typ der nodulären Sklerose zu verzeichnen. Ein zu vernachlässigender Unterschied bei Subtypenverteilung der beiden Kollektive zeigte sich bei den seltenen lymphozytenreichen beziehungsweise lymphozytenarmen Typen. Letzterer wurde beim Literaturanalysekollektiv häufiger diagnostiziert als der lymphozytenreiche Typ.

4.3.3 Zusammenspiel zwischen Epidemiologie, Histologie, Tumorlokalisation und Prognose?

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Subtyp des Hodgkin-Lymphoms und Alter des Patienten wurde von Iyengar diskutiert (65). In seinem Patientenkollektiv war das Hodgkin-Lymphom vom Mischtyp vor allem charakteristisch für Patienten höheren Alters. Der Subtyp der nodulären Sklerose wurde im Gegensatz dazu vor allem bei jüngeren Patienten diagnostiziert. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen nahm Iyengar an, dass möglicherweise andere biologische Umstände für die Entstehung des einen oder anderen Lymphom-Subtyps verantwortlich seien. Nach der Untersuchung des eigenen Patientenkollektivs auf diesen interessanten Befund hin wurde deutlich, dass die von Iyengar aufgestellte Hypothese auch für unsere 21 Patienten zu gelten schien. In der Gruppe der NS-Fälle waren so nur drei von acht Patienten 45 Jahre oder älter (37,5%), die verbleibende Mehrheit war jüngeren Alters. Beim Mischtyp dagegen waren sieben von zehn Patienten 45 Jahre oder älter (70%). Anders fielen dagegen die Ergebnisse bei der Untersuchung des Literaturanalysekollektivs aus. Hier konnte keine Relation zwischen Alter und Subtyp festgestellt werden. Sowohl bei Patienten mit Mischtyp als auch bei Patienten mit nodulärer Sklerose war etwa eine Hälfte über 45 Jahre und eine Hälfte unter 45 Jahre alt. Iyengars Vermu-

tung scheint in Anbetracht dieser Tatsache die Diskussionsbasis entzogen. Seine Ergebnisse und die Ergebnisse unseres Patientenkollektivs sind wohl eher rein zufälliger Natur und mit den beiden tendenziell kleinen Patientenkollektiven zu erklären.

Im Hinblick auf die Lokalisation war eine einheitliche Verteilung aller Subtypen festzustellen. Die beiden häufigsten Lokalisationen lauteten in den Befunden „Tonsille“ beziehungsweise „Tonsillenloge“ oder „Nasopharynx“ beziehungsweise „Nasenrachenraum“. In beiden Kollektiven ließ sich dabei keine Bevorzugung des einen oder anderen Subtyps für eine bestimmte Lokalisation feststellen. Sowohl der Mischtyp als auch der Typ der nodulären Sklerose wiesen eine höhere Inzidenz im Nasopharynx als in tonsillären oder anderen Geweben auf.

Nach Angaben mancher Autoren ist die Art des Subtyps mit der Prognose des Hodgkin-Lymphoms verbunden. Insbesondere wurde in diesem Zusammenhang die prognostische Relevanz der Typen NS1 beziehungsweise NS2 diskutiert. So wurde bei fortgeschrittenen Stadien der NS2-Fälle ein schlechteres Ansprechen auf Therapie und eine höhere Rezidivrate bemerkt (12). Auch die Deutsche Hodgkin Studiengruppe verzeichnete einen wesentlichen Unterschied im Erfolg der Therapie von NS1 und NS2, wobei dieser Befund ebenfalls nur für fortgeschrittene Stadien galt. Bei intermediären und frühen Stadien konnte kein Unterschied im Outcome vermerkt werden (33). Neben der Anzahl und der Formierung der Tumorzellen, was für die Einteilung der Fälle in NS1/NS2 maßgeblich ist, wurden auch andere morphologische Kriterien beim Typ der nodulären Sklerose auf ihre prognostische Aussagekraft hin untersucht. Ein gewisser Grad an Eosinophilie, bestimmte Anzahlen von atypischen H-/ R-S-Zellen und Lymphozytenarmut wurden als relevante Parameter identifiziert, die nun auch für intermediäre Stadien gelten sollten (33). Zu den in dieser Arbeit betrachteten Fällen konnte hinsichtlich dieser Fragestellung keine Aussage getroffen werden, da die Unterscheidung in NS1/NS2 bei den Fällen der Literaturmetaanalyse nicht stattfand und beim eigenen Kollektiv alle Fälle des NS-Typs der Untergruppe NS1 zuzuordnen waren. Dennoch ist die Identifizierung

solch prognostisch bedeutsamer Faktoren wichtig, um die Therapiemaßnahmen dem jeweiligen Risiko besser anpassen und damit die Gefahr therapiebedingter Folgeschäden minimieren zu können. Nicht nur im Falle der nodulären Sklerose wird die Frage nach möglichen Prognosefaktoren auch in Zukunft noch wichtiger Bestandteil der Diskussion um die bestmögliche Therapie bleiben.

4.4 Die Frage der EBV-Assoziation

Der Betrachtung und Relevanz einer Assoziation des Hodgkin-Lymphoms mit dem Epstein-Barr-Virus soll an dieser Stelle ein eigener Gliederungspunkt gewidmet werden. Um die komplexen Zusammenhänge zwischen dem Virus und dem menschlichen Körper nachvollziehen zu können, werden zunächst einige Fakten zum Virus selbst dargestellt. Anschließend daran werden die molekularbiologischen Infektionsvorgänge erörtert und die Assoziation der in dieser Arbeit betrachteten Fälle mit dem EBV dargestellt.

4.4.1 Das Epstein-Barr-Virus (EBV)

Die Bezeichnung „Epstein-Barr“ würdigt die Entdecker dieses Virus, Michael Epstein und Yvonne M. Barr, die 1964 im Zusammenhang mit einem Burkitt-Lymphom erstmals von diesem Virus berichteten (104). Als Synonyme findet man in der Literatur außerdem seltener den Namen der eigentlichen Virengattung „Lymphokryptovirus“ oder HHV-4 (humanes Herpesvirus 4). Dieser humanpathogene Virus gehört der großen Virenfamilie der Herpesviridae an und ist innerhalb dieser Gruppe exakter der Unterfamilie der Gammaherpesvirinae zuzuordnen (105). EBV ist vorwiegend lymphotrop und befällt B- oder seltener auch T-Zellen. Es wird über nasopharyngeale Sekretionen von einem Wirt zum nächsten übertragen. Hinsichtlich der geographischen Verteilung und der Durchseuchungsrate der Bevölkerung mit EBV muss zwischen Industrie- und Entwicklungsländern differenziert werden. Aufgrund des schlechteren hygieni-

schen Standards in Entwicklungsländern besteht dort bereits unterhalb des 5. Lebensjahres für alle dort lebenden Menschen eine Durchseuchungsrate von 80-90% (106). Anders zeigt sich die Verbreitung in industrialisierten Ländern. Hier beträgt die Rate an EBV-positiven Personen bis zum 15. Lebensjahr etwa 40%, um dann mit dem Eintreten der Pubertät bis zu deren Abschluss auf eine Durchseuchungsrate von 80-90% anzusteigen. Eine Infektion in jungen Jahren verläuft bei der Mehrheit der Fälle asymptomatisch. Vor allem in westlichen Ländern findet die Infektion jedoch häufig verzögert im jungen Erwachsenenalter statt. Dann dominiert das typische Krankheitsbild der „Infektiösen Mononukleose“ (107). Klinische Charakteristika sind fiebrige Angina mit nekrotisierender Tonsillitis, Entzündung der axillären, zervikalen und inguinalen Lymphknoten oder generalisierte Lymphadenopathie, Splenomegalie und eine Überschwemmung des Blutes mit aktivierten Lymphozyten. Meist verläuft diese gutartige, lymphoproliferative Krankheit komplikationslos und ist selbstlimitierend. Durch CD8+ zytotoxische Zellen und NK-Zellen werden virusbefallene Zellen eliminiert. Aber nicht alle infizierten B-Zellen werden erkannt. Das Virus schafft es über spezielle Mechanismen sich der vollständigen Elimination durch das Immunsystem zu entziehen und einen latenten Zustand ohne Wiedereintritt in den lytischen Zyklus zu etablieren. Die lebenslängliche Persistenz von EBV im Wirtsorganismus ist die Folge. Durch die Infektion und Persistenz von EBV laufen in den befallenen Zellen verschiedene Veränderungen ab. Bei der großen Mehrheit der infizierten Menschen zieht dies keine wesentlichen gesundheitlichen Konsequenzen nach sich. Bei anderen Patienten scheint die Infektion jedoch die Entstehung von EBV-assoziierten Tumoren zu begünstigen. Bisherige Befunde sprechen für kausale Zusammenhänge zwischen EBV und der Ätiologie des Burkitt-Lymphoms, des Nasopharynxkarzinoms, einiger T-/ NK-Zell-Lymphome und auch im Falle des Hodgkin-Lymphoms wird von einer derartigen Verbindung ausgegangen (107). Für Diehl sprechen speziell im Falle des Hodgkin-Lymphoms folgende Punkte für eine infektiöse Genese des Tumors: Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, allgemeines Krankheitsgefühl, aber auch pathomorphologische Korrelate wie eine Vermehrung von Entzündungs-

zellen und Entzündungsmediatoren können als Anhaltspunkte für eine infektiöse, entzündliche Ursache gesehen werden (10).

4.4.2 Molekularbiologische Vorgänge der EBV-Infektion

4.4.2.1 Latency-Pattern-II

Der Zelltropismus des EBV im Bezug auf die B-Zellen hängt mit dem Eindringen des Virus in die Zelle zusammen. Über die Bindung an den Oberflächenrezeptor CD21 (CR2, C3d-Rezeptor), der eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von B-Zellen durch Komponenten des Komplementsystems spielt, infiziert EBV die Zelle (105). Nach Eindringen in den Lymphozyten startet das Virus entweder eine lytische Infektion mit Produktion neuer Virionen oder es persistiert in den Zellen durch eine latente Infektion. Latent-EBV infizierte B-Zellen sind dann durch eine Expression unterschiedlicher bereits erwähnter Oberflächenantigene oder RNA-Transskripte nachzuweisen. Dabei existieren verschiedene sogenannte „Latency-pattern“, die sich in ihren nachweisbaren Komponenten unterscheiden: Während *in vitro* bei EBV infizierten Zellen noch LMP-1, LMP-2A, LMP-2B entlang der Zellmembran exprimiert werden und EBNA-1 bis EBNA-6 sowie zwei RNA-Transskripte (EBERs) nachweisbar sind, ist dieses Spektrum *in vivo* je nach Erkrankungsart eingeschränkt (108). Bei H-/ R-S-Zellen des Hodgkin-Lymphoms werden EBNA-1, LMP-1, LMP-2A, LMP-2B und die EBERs exprimiert. Dieses spezifische Bild wird auch „Latency-II-pattern“ genannt (107, 108). Das Latency-II-pattern nimmt bezüglich seines Expressionsmusters eine Zwischenposition zwischen Latency-I- und Latency-III-pattern ein, die beispielsweise bei anderen EBV-assoziierten Malignomen wie dem Burkitt-Lymphom oder bei posttransplantären lymphoproliferativen Erkrankungen zu finden sind (107). Das volle Repertoire der Oberflächenantigene von EBV kann beim Hodgkin-Lymphom wegen einer engen Kontrolle durch EBV-spezifische zytotoxische T-Lymphozyten nicht ausgebildet werden, ohne von diesen er-

kannt zu werden. Als weiterer Schutz vor der Erkennung durch CD4+ oder CD8+ Zellen werden lytische Proteine synthetisiert, die die Antigenverarbeitung für eine MCH-vermittelte Antigenpräsentation behindern. Durch die Herunterregulation von MCH1 und MCH2 Molekülen kann die Erkennung durch T-Zellen nicht mehr ausreichend funktionieren (109). Virusinfizierte Zellen entkommen so der Kontrolle und Elimination durch das Immunsystem.

4.4.2.2 LMP-1 und LMP-2A

Die Antigene, die bei einer EBV-infizierten Zelle exprimiert werden, erfüllen wichtige Aufgaben. LMP-1 und LMP-2A nehmen hierbei eine essentielle Rolle ein. Allen H-/ R-S-Zellen fehlt das klassische B-Zell-Expressionsmuster, insbesondere ein funktionierender B-Zell-Rezeptor (12). Bei B-Lymphozyten des Keimzentrums, denen eine Stimulation durch den B-Zell-Rezeptor und CD40 fehlt, wird unter normalen Umständen die Apoptose eingeleitet. Das gleiche geschieht bei ausgereiften peripheren B-Zellen, denen das stimulierende Signal fehlt (108). H-/ R-S-Zellen müssen einen Weg gefunden haben, der bei fehlender Stimulation durch die Rezeptoren an der Apoptose vorbeiführt. Eine mögliche Erklärung dafür liefert die latente Infektion mit EBV und die damit zusammenhängende Expression von LMP-1. LMP-1 ist das wichtigste transformierend wirkende Protein des EBV, indem es die B-Zell-Aktivierung durch die Imitation des CD40-Reaktionsweges nachahmt (110). Es bindet dafür wie das CD40 Protein Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziierte-Faktoren („TRAFs“), was intrazellulär eine Folge von Reaktionen in Gang setzt, die zur B-Zell-Aktivierung führen (111). Von wesentlicher Bedeutung ist, dass das von LMP-1 auf die Zelle ausgeübte Signal allerdings stärker ist, als das physiologische Signal von CD40. Dadurch könnte die transformierende Wirkung und das Entkommen aus der Apoptose von EBV-infizierten Zellen erklärt werden (108). Weitere LMP-1 vermittelte Effekte sind der Anstieg der Expression von Interleukin 10 (IL-10), wodurch zytotoxische T-Lymphozyten in ihrer Aktivität behindert werden und

der Anstieg der Expression von bcl-2, was ebenfalls inhibitorisch auf die Apoptose wirken kann (112).

Bezüglich LMP-2A wurden in zwei Veröffentlichungen von Caldwell interessantere Ergebnisse dargestellt (113): LMP-2A exprimierende, transgene Mäuse generierten ein Überlebenssignal für die Zelle, das dem Überlebenssignal des B-Zell-Rezeptors entsprach. Dies würde bedeuten, dass auch durch LMP-2A B-Zellen ohne B-Zell-Rezeptor dennoch überleben können und an bestimmten Kontrollpunkten nicht den Mechanismen der Apoptose unterliegen. Als bemerkenswerter Zusammenhang zwischen den beiden wichtigen Proteinen LMP-1 und LMP-2A wurde desweiteren nachgewiesen, dass LMP-2A durch einen verlängernden Einfluss auf die Halbwertszeit von LMP-1 die Wirkung dieses transformierenden Proteins noch verstärkt (114).

Durch die geschilderten Tatsachen scheinen eine erfolgreiche Transformation und das Überleben von H-/ R-S-Zellen ohne B-Zell-Rezeptor möglich zu werden. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Entstehung eines Hodgkin-Lymphoms und dem Epstein-Barr-Virus erscheint vor diesem Hintergrund sehr plausibel.

4.4.3 EBV-negative Fälle von Hodgkin-Lymphomen und weitere mögliche ätiologische Faktoren bei der Tumorentstehung

Die Entstehung EBV-negativer Fälle des Hodgkin-Lymphoms kann durch diese molekularbiologischen Vorgängen allerdings nicht erklärt werden. In einer Untersuchung von Staratschek-Jox wurden für EBV-negative Fälle drei Hypothesen aufgestellt: Die erste Theorie nahm an, dass das Virus in diesen EBV-negativen Fällen niemals vorhanden war und ein anderer Mechanismus zur Transformation geführt haben muss. Die zweite These ging davon aus, dass das Virus in H-/ R-S-Vorläuferzellen vorhanden gewesen sein könnte, im Laufe der Zeit aber aus den Tumorzellen verschwand. Die letzte Hypothese besagte, dass das Virus auch in EBV-negativen Fällen permanent vorhanden sein könn-

te, es jedoch den aktuell gebräuchlichen Screeningmethoden wie Immunhistochemie oder EBER-in-situ-Hybridisierung durch fehlende Expression von Latenz-Antigenen entkommt. Um insbesondere die Relevanz der letzten Hypothese zu erforschen, wurden in der Studie acht EBV-negative Fälle mit einem speziellen Verfahren (FISH) auf die Existenz von verstümmelten EBV-Genomresten untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass auch in LMP-1-negativen Fällen von Hodgkin-Lymphomen keine EBV-DNA in den H-/ R-S-Zellen nachzuweisen war (115).

Es muss weitere ätiologisch bedeutsame Faktoren außer EBV geben, die eine Transformation und ein Umgehen der Apoptose bei fehlendem B-Zell-Rezeptor bewirken können. Nach einigen Studien kann beispielsweise eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B nicht nur über EBV und LMP-1, sondern auch durch umgebende T-Zellen oder eine Inaktivierung seines Inhibitionsproteins I κ B erfolgen. Zur Verhinderung des Zelltodes wurde eine Inaktivierung des CD95-Weges oder das Vorhandensein von XIAPs (X-linked-inhibitors of apoptosis) beschrieben (12). Neben diesen existieren noch einige weitere Mechanismen, um die Apoptose zu umgehen. Die genauen transformierenden Prozesse, die aber überhaupt erst dazu führen, sind größtenteils unbekannt. Mutationen in Tumorsuppressorgenen wie dem p53- oder RB-Gen konnten vereinzelt festgestellt werden (12). Auch der Einfluss von Immunsuppression, sozialer Stellung des Patienten oder physischer Faktoren wie Alter, Gewicht, genetische Disposition, sportliche Aktivität oder body-mass-index (BMI) wurden im Zusammenhang mit der Tumorentstehung diskutiert. In einer Studie von Wolk wurde der Zusammenhang zwischen Obesitas und Krebsrisiko ermittelt. Hierbei hatten übergewichtige Männer ein dreifach höheres Risiko an einem Hodgkin-Lymphom zu erkranken. Für übergewichtige Frauen konnte im Vergleich kein höheres Risiko einer Hodgkin-Lymphom Entwicklung erkannt werden (116). Dem gegenüber steht eine Studie von Keegan, die speziell das Risiko der Entwicklung eines Hodgkin-Lymphoms für Frauen in Abhängigkeit von physischer Aktivität und BMI untersuchte. Eine große Körpergröße war hierbei in allen Altersgruppen der Frauen mit einem erhöhten Risiko für ein Hodgkin-Lymphom

verbunden. Ein zu hoher BMI sprach nur bei jungen Frauen für ein erhöhtes Risiko, wogegen bei älteren Frauen ein hoher BMI das Risiko für eine Hodgkin-Lymphom Entwicklung zu senken schien. Physische Aktivität reduzierte das Risiko für ein Hodgkin-Lymphom in beiden Altersgruppen (117). Die zugrundeliegenden Mechanismen im Körper, die zu solchen Ergebnissen führen, sind auch hier noch weitgehend unbekannt. Möglicherweise besteht ausgelöst durch physische Aktivität eine Wechselwirkung zwischen Immunsystem, Hormonhaushalt und Tumorentstehung (118).

4.4.4 EBV-Assoziationen bei Hodgkin-Lymphomen allgemein und bei den betrachteten Patientenkollektiven

Der allgemein angegebene prozentuale Anteil von EBV-positiven Fällen beim Hodgkin-Lymphom schwankte je nach Autor zwischen 30 und 50% (115, 119, 120, 121). Diehl lag mit seiner Angabe einer EBV-Assoziation von 50-70% etwas höher (10). Diese Prozentangaben bezogen sich stets auf Hodgkin-Lymphome in Westeuropa und Nordamerika. In Entwicklungsländern und bei HIV-positiven Patienten betrug die Rate an EBV-positiven Fällen des klassischen Hodgkin-Lymphoms nahezu 100% (1, 115, 120). Männer waren dabei häufiger von einem EBV-assoziierten Hodgkin-Lymphom betroffen als Frauen (108). Der Anteil an EBV-positiven Erkrankungsfällen variiert zwischen den einzelnen Entitäten und Subtypen: Nach Angaben der WHO-Klassifikation sind die LP-Zellen des nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin-Lymphoms nie mit EBV assoziiert, der Mischtyp des klassischen Hodgkin-Lymphoms dagegen in bis zu 75%. Am seltensten ist der Typ der nodulären Sklerose mit 10-40% der Fälle EBV-positiv (1).

Es scheint naheliegend anzunehmen, dass aufgrund des lebenslangen Reservoirs von EBV in pharyngealen Geweben eine EBV-induzierte Erkrankung an einem Hodgkin-Lymphom dieser Regionen besonders wahrscheinlich ist. Im Falle der 21 Patienten des eigenen Kollektivs fiel das Resultat der LMP-1 Untersuchung und der EBER-Analytik überraschend aus. In sechs Fällen, was ei-

nem prozentualen Anteil von etwa 28% entspricht, war eine Positivität der H-/R-S-Zellen auf LMP oder EBER festzustellen. Aus den 103 Patienten der Literaturmetaanalyse wurde zu 33 Fällen eine Untersuchung auf LMP oder EBER durchgeführt. Die Anzahl der positiv getesteten Fälle lag hier bei 22 und entsprach damit einem prozentualen Anteil von 66,6%. Fasst man diese beiden Kollektive zusammen, wurde zu insgesamt 54 Patienten mit nasopharyngealer Manifestation eines Hodgkin-Lymphoms der EBV-Status erhoben und fiel in 51,9% dieser Fälle positiv aus. Bei der Untersuchung dieser Patienten auf eventuelle Besonderheiten bezüglich des Altersspektrums, der Geschlechterverteilung oder der Subtypenverteilung konnten keine außergewöhnlichen Daten festgestellt werden. Eine EBV-Positivität wurde über alle Altersgruppen hinweg diagnostiziert. Die Bevorzugung des männlichen Geschlechtes war hier genauso wie bei Fällen eines EBV-positiven Hodgkin-Lymphoms üblicherer Lokalisationen zu erkennen. 21 Patienten waren maskulinen und nur sieben Fälle femininen Geschlechts. Der Mischtyp war auch bei dieser Lokalisation des Tumors der am häufigsten mit EBV-assoziierte Subtyp. Die ermittelten Werte an EBV-positiven Fällen lagen wesentlich unter dem erwarteten Wert, der zu Beginn dieser Datenerhebung deutlich höher geschätzt wurde. Von einer ausschließlich oder hauptsächlich durch EBV bedingten kausalen Ursache für ein Hodgkin-Lymphom dieser Lokalisation muss daher Abstand genommen werden. Wie für die Manifestation dieses Tumors in einer anderen Lokalisation scheint das Virus auch in diesen Körperbereichen lediglich ein kodestruktiver, die Kanzerogenese begünstigender Faktor zu sein.

Abschließend sollte zu dieser Thematik erwähnt werden, dass sich die Ergebnisse mit 54 betrachteten Patienten immer noch auf eine recht kleine Basis stützen. Durch weitere Fallberichte wird sich zeigen, ob der Trend, der sich aus dieser Arbeit ablesen lässt, weiterhin bestehen bleibt.

4.5 Therapieentwicklungen und Diskussion der Prognose

Einleitend wurden die von der Deutschen Hodgkin Studiengruppe vorgeschlagenen, aktuellen Therapieschemata für Hodgkin-Lymphome aufgeführt, die sich von früheren Behandlungsmethoden enorm unterscheiden. Eine Vergleichbarkeit aller in dieser Arbeit analysierten Fälle im Hinblick auf die praktizierten therapeutischen Maßnahmen und deren Erfolge ist wegen der großen Heterogenität der Therapien nicht möglich. Dieser Gliederungspunkt zeigt exemplarisch anhand geeigneter wissenschaftlicher Beiträge die historische Entwicklung der Therapie des Hodgkin-Lymphoms auf und lässt dadurch auch die unterschiedlichen Follow-Up-Ergebnisse des Literaturanalysekollektivs verständlicher werden. Abschließend wird die prognostische Relevanz der extranodalen Manifestation in Bereichen des Naso- und Oropharynx diskutiert.

4.5.1 Historische Entwicklungen in der Therapie des Hodgkin-Lymphoms und abschließende Betrachtungen zu Therapie und Follow-Up bei der Kollektive

Bei den ersten Fällen von Hodgkin-Lymphomen im Nasopharynx wurden die Patienten wegen fehlender oder unklarer Diagnose häufig auch unzureichend behandelt. Die tatsächliche Diagnose fand bei einigen von Gräffs Fallberichten erst nach Autopsie statt und konnte daher keine adäquate Therapie mehr nach sich ziehen (99). Gerade beim Betrachten der älteren Berichte fallen die zahlreichen Todesfälle in Tabelle 3 und 4 auf. Es ist anzunehmen, aber nicht immer zweifelsfrei belegt, dass die Patienten an den krankheitsbedingten Umständen des Hodgkin-Lymphoms verstarben. Als Besonderheit kann die Arbeit von Harris aufgeführt werden, bei der die Diagnose des Hodgkin-Lymphoms im Jahr 1924 bereits zu Lebzeiten des Patienten gestellt werden konnte. Dieser Diagnose folgte eine Röntgenbestrahlung bei gleichzeitiger Applikation von Iodid und Kaliumkarbonaten (101). Sobol diskutierte 1934 verschiedene denkbare Therapieansätze: Als erstes Prinzip wurde eine alleinige medikamentöse Behandlung mittels Arsen, Iod, Salvarsan oder antiphlogistischen Mitteln be-

schrieben. Als weitere Vorschläge wurden Röntgenbestrahlungen in Kombination mit medikamentöser Behandlung, Radiotherapie oder chirurgische Exzision in Kombination mit Röntgenbestrahlung genannt (100). Wie hieraus deutlich wird, zeigte die Therapie des Hodgkin-Lymphoms zur damaligen Zeit eher experimentelle Anstöße. Vor allen Dingen der therapeutische Ansatz mittels Strahlentherapie wurde in Arbeiten dieser Zeit und der darauffolgenden Jahre wegen der guten Strahlensensibilität dieses Tumors über großflächige Bestrahlungen in Form einer extended-field-Radiatio oder einer mantle-field-Radiatio praktiziert. Einige Autoren berichteten von einer Dominanz der extended-field-Radiatio in der Strahlentherapie bis Ende der 80er Jahre (20). Tendenziell konnte in den Beiträgen eine Abnahme der Gesamtdosis und der Größe des Bestrahlungsareales von den früheren zu den aktuelleren Fällen vermerkt werden. Die Applikation eines Chemotherapeutikums wurde erstmals im Jahr 1954 bei Eisenbud erwähnt (96). Auch die Informationen zu den verabreichten Chemotherapien schwankten stark. Aus den verfügbaren Angaben ließ sich ablesen, dass das MOPP-Regime (Mustargen/Nitrogen Mustard, Oncovin/Vincristin, Procarbazin, Prednison) in der zytostatisch-chemischen Therapie lange Zeit das Feld beherrschte. Es wurde jedoch festgestellt, dass das MOPP-Regime toxische Einflüsse auf das hämatologische System oder auf die Reproduktionsorgane mit eventuell resultierender Infertilität hatte (122, 123). Im Rahmen der Suche nach alternativen Chemotherapeutika wurde das potenziell weniger toxische ABVD-Regime (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) zur Therapie des Hodgkin-Lymphoms verwendet. Von der Anwendung dieses klassischen ABVD-Regimes wurde erstmals im Jahr 2001 bei Moghe berichtet (18). Seit der Entwicklung geeigneter chemotherapeutischer Behandlungsstrategien und der Etablierung einer Kombination dieser Chemotherapien mit zusätzlicher Radiatio, konnte bei den meisten Patienten nach Ende der Therapie eine Komplettremission des Tumors erreicht werden. Das Follow-Up erstreckte sich bei den einzelnen Patienten zwar über unterschiedlich lange Zeiträume, generell war aber bei fast allen Fällen während dieses Zeitraums kein Rezidiv der Erkrankung aufgetreten. Lediglich Jamshed (75) (ein

Fall, Rezidiv in Pleura, Milz, Lymphknoten, mit Todesfolge) und Kapadia (40) (drei Fälle, Rezidiv lokal, zervikale Lymphknoten oder abdominelle Lymphknoten) konnten von solchen Fällen berichten. Desweiteren waren bei Todd Angaben zum Befall weiterer Gewebe nach der Diagnose des nasopharyngealen/tonsillären Hodgkin-Lymphoms vorhanden. Ob diese Fälle tatsächlich als Rezidiv betrachtet werden können, oder lediglich eine Ausbreitung des möglicherweise unzureichend behandelten Lymphoms darstellen, bleibt unklar. Aufgrund der kurzen Zeitspanne nach der ersten Diagnosestellung, innerhalb welcher dieser Befall weiterer Gewebe zu vermerken war, erscheint es eher plausibel, von einer Ausbreitung der Krankheit anstelle eines Rezidivs auszugehen.

Beim eigenen Patientenkollektiv wurden alle Patienten nach aktuellem Wissensstand mit geeigneten Chemo- und Bestrahlungstherapien behandelt. Als Resultat dieser Maßnahmen fiel das Follow-Up weitestgehend positiv aus. Innerhalb der beobachteten Folgezeiträume kam es bei nur einem Patienten (Nr.1) zum Progress der Krankheit. Dieser Patient wies zum Zeitpunkt der Diagnose bereits das Krankheitsstadium III auf und hatte zu einem früheren Zeitpunkt die Diagnose eines nodalen, zervikalen Hodgkin-Lymphoms erhalten. Somit ist er in die Gruppe der Patienten mit rezidivierendem Hodgkin-Lymphom einzuordnen, was eine Erklärung für das schlechte Ansprechen auf die Therapie sein kann. Zu keinem der übrigen 20 Patienten war nach beendeter Behandlung ein aufgetretenes Rezidiv bekannt.

4.5.2 Alternative Behandlungsmöglichkeiten

Durch die immer fortlaufende Forschung und den technischen Fortschritt ergab sich ein neuer Therapieansatz, der Tumorerkrankungen mit anderen Mitteln als Chemotherapie und Radiatio zu behandeln versucht. Über die Infektion der Tumorzellen mit EBV bei EBV-positiven Fällen und der damit verbundenen Expression spezieller Oberflächenantigene wird die Erkrankung einer Immunthe-

rapie zugänglich. Virusspezifische zytotoxische T-Lymphozyten können EBV-infizierte Tumorzellen über die Erkennung dieser Oberflächenantigene erfolgreich kontrollieren. Dieses Prinzip wurde insbesondere bei Patienten getestet, die nach einer Transplantation an PTLD (post-transplant lymphoproliferative disorders) erkrankten. Durch die posttransplantäre Immunsuppression kann in virusinfizierten Zellen das volle Repertoire an Latenzproteinen, inklusive der EBNA-3-Familie, ausgebildet werden. Es steht somit ein reichhaltiges Angebot an Oberflächenantigenen zur Verfügung, das für immuntherapeutische Strategien ein gutes Ziel darstellt. Der Erfolg dieser Therapie gilt bei PTLD-Patienten als gesichert. Die Versuche diese Therapiestrategie auch bei virusassoziierten Tumoren wie dem Hodgkin-Lymphom oder dem Nasopharynxkarzinom zu etablieren, waren bislang in einem geringeren Ausmaß erfolgreich. Ein Grund dafür liegt in der Tatsache, dass beim Hodgkin-Lymphom nur ein eingegrenztes Spektrum der Latenzproteine exprimiert wird. Die Zellen der Immuntherapie finden somit weniger Angriffspunkte, um die Tumorzellen zu beeinflussen. Desweiteren wurde bei den Latency-II-Malignomen ein nachteiliges Tumormikromilieu festgestellt, welches die Aktivität der EBV-spezifischen Zellen negativ beeinträchtigt. Aktuell wird daran gearbeitet, diese Probleme bei Hodgkin-Lymphomen oder Nasopharynxkarzinomen zu umgehen, um sie einer adaptiven T-Zell-Therapie zugänglicher werden zu lassen. Erste Erfolge auf diesem Gebiet lassen auf weitere Therapieoptionen in der Zukunft hoffen (109).

4.5.3 Prognostische Relevanz

Die Unsicherheit hinsichtlich einer prognostischen Aussage zu dieser speziellen Manifestationsform des Lymphoms ist in einigen der analysierten wissenschaftlichen Berichte wohl in der relativ geringen Anzahl der bekannten Fälle begründet. Hollander oder Daniel favorisierten beispielsweise weder eine gute noch eine schlechte Prognose. Für beide Autoren war es unklar, ob sich die Prognose im Vergleich zu anderen, gewöhnlicheren Lokalisationen dieses Tumors unterscheidet (17, 80). Autoren wie Anselmo (71) oder Iyengar (65) nahmen aus-

gehend von ihren Fällen eine gute Prognose für diese Manifestation des Tumors an. Trabea (15) reflektierte in seiner Arbeit den meist sehr positiven Ausgang vieler in der Literatur berichteter Fälle. Im Gegensatz dazu wurde zu Beginn dieser Arbeit mit Verweis auf die einschlägige Fachliteratur erörtert, dass eine extranodale Manifestation eines Hodgkin-Lymphoms einen schlechten prognostischen Faktor darstellt. Anhand der in dieser Arbeit erhobenen Daten lässt sich ableiten, dass die Prognose eines Hodgkin-Lymphoms auch mit dieser außergewöhnlichen extranodalen Manifestation sehr positiv ist. Die Aussage des ungünstigen prognostischen Faktors einer extranodalen Manifestation konnte, zumindest für die Manifestation in Bereichen des Oro- und Nasopharynx, nach Etablierung adäquater Therapiemaßnahmen widerlegt werden. Vielmehr ergab sich bei den Fällen des eigenen Patientenkollektivs die positive Feststellung, dass über die extranodale Manifestation in pharyngealen Geweben spezifische Symptome oder Befunde zu erheben waren und so die Diagnose zu einem relativ frühen Zeitpunkt gestellt werden konnte. Die Erhebung einer extranodalen Manifestation des Hodgkin-Lymphoms in diesen Bereichen ist demzufolge insofern von prognostischer Relevanz, dass durch eine frühe Diagnose eine adäquate Therapie zeitnah und schonender begonnen werden kann als bei einer verspäteten Diagnose mit Infiltration weiterer Gewebe.

5 Fazit

5.1 Beantwortung der aufgestellten Fragen

- *Ist die extranodale Manifestation eines klassischen Hodgkin-Lymphoms in Bereichen des Oro- oder Nasopharynx tatsächlich ein seltenes Ereignis?*

Nach einer ausführlichen Literaturrecherche hat sich bestätigt, dass diese Form des Tumors nur sehr selten diagnostiziert wird. Während der

Zeitspanne eines fast ganzen Jahrhunderts konnten von 1924 bis 2010 nur 124 Patienten mit dieser Krankheit ermittelt werden, zu denen die nötigen klinischen Untersuchungsdaten vorhanden waren. Selbst seit der routinemäßigen Verwendung von histologisch und technisch höchst exakten Untersuchungsmaßnahmen, wie beispielsweise der Immunhistochemie, hat sich die Inzidenz dieser Fälle nicht erhöht. Differentialdiagnostisch werden bei Tumoren dieser Lokalisation Malignome wie Non-Hodgkin-Lymphome oder Nasopharynxkarzinome wesentlich häufiger diagnostiziert.

- *Kann eine Manifestation in der genannten Lokalisation als Ursprung des Tumors angesehen werden, oder ist in diesen Fällen von einer Sekundärinfiltration aus nodalen Geweben, vor allem der zervikalen Lymphknoten auszugehen?*

Es wurde unmissverständlich anhand geeigneter Daten aufgezeigt, dass lokalisierte, speziell auf diesen extranodalen Bereich beschränkte Fälle diagnostiziert wurden. Der extranodale Ursprung mit sekundärer Extension des Tumors in nodale Gewebe wurde bei einem Patienten des eigenen Patientenkollektivs dargestellt. Mit Verweis auf die häufig zuerst bemerkte pharyngeale Symptomatik wird vermutet, dass die Primärmanifestation in extranodalen Geweben des Naso- und Oropharynx ein häufigeres Ereignis unter den beobachteten Fällen darstellt, als ursprünglich angenommen.

- *Wie viele der Fälle in der gesamten deutsch- und englischsprachigen Literatur wurden mittels Biopsie und anschließender Immunhistochemie als extranodales, klassisches Hodgkin-Lymphom aus Geweben des Naso- und Oropharynx klassifiziert und dokumentiert?*

Im Rahmen der Analyse von englischer und deutschsprachiger Literatur konnten 51 Fälle ermittelt werden, die durch Immunhistochemie diagnostiziert wurden und sich somit der Diskussion über eine eventuelle Fehldi-

agnose entziehen. Bei der eigens initiierten Suche nach geeigneten Fällen aus dem Archiv des Lymphknotenreferenzzentrums Würzburg konnten 21 weitere Fälle ermittelt werden. Zusammen entsprach dies 72 Patienten, die in dieser Arbeit mit allen verfügbaren klinischen Einzelheiten dargestellt wurden.

- *Welcher Subtyp des klassischen Hodgkin-Lymphoms kommt unter allen in dieser Arbeit berücksichtigten Fällen am häufigsten vor?*

Der Mischtyp war mit einem prozentualen Anteil von 54,3% der am häufigsten vertretene Subtyp.

- *Stimmt die Epidemiologie der Erkrankung in dieser Lokalisation mit der von Hodgkin-Lymphomen in klassischen Manifestationsgebieten überein?*

Wie bei gewöhnlicheren Manifestationsgebieten erkrankte auch im Falle dieser speziellen Lokalisation etwas bevorzugt das männliche Geschlecht an dieser Art des Lymphoms. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag mit 47 Jahren etwas höher als in anderen Lokalisationen.

- *Ist die EBV-Positivität der Tumorzellen mit dieser speziellen Lokalisation des Lymphoms wegen des lebenslangen Reservoirs von EBV im naso- und oropharyngealen Epithel höher als in anderen Lokalisationen?*

Der Befall von Tumorzellen mit EBV entsprach für die begutachteten Fälle in etwa der EBV-Assoziation von Hodgkin-Lymphomen in typischen Lokalisationen. In einzelnen Studien wurde eine höhere EBV-Positivität der Fälle bemerkt, was allerdings in Anbetracht der recht kleinen Patientenkollektive ein Zufallsbefund sein dürfte. Nach der Analyse aller Fälle mit untersuchtem EBV-Status konnte lediglich eine Positivität in der Hälfte aller Fälle verzeichnet werden.

- *Ist die Prognose mit aktuellen Behandlungsmethoden für die extranodale Lokalisation in naso- und oropharyngealen Geweben schlechter oder möglicherweise sogar günstiger als bei Infiltration einer anderen Körperregion?*

Die Prognose ist trotz extranodaler Manifestation bei adäquater Therapie keinesfalls schlechter als für Patienten mit Manifestation in nodalen Bereichen. Wegen einer möglicherweise früher verifizierbaren Diagnose durch die Ausprägung spezieller pharyngealer Symptome kann eine adäquate Therapie schneller eingeleitet werden und begünstigt so auch die Prognose dieser Krankheit.

5.2 Schlusswort

Verschiedenste Mechanismen im menschlichen Körper sind selbst nach unzähligen medizinischen Erforschungen noch lange nicht vollkommen entschlüsselt und verstanden, wie auch im Falle des Hodgkin-Lymphoms. Dennoch ist das Resultat des medizinischen Fortschritts gerade bezüglich der Prognose dieser Erkrankung eine enorme Erfolgsgeschichte. Nahezu alle Patienten, die heute an einem solchen Malignom erkranken, können Dank der Entwicklung der Medizin der vergangenen Jahre dauerhaft geheilt werden. Immer wieder werden aber auch Variationen der typischen Krankheitsbilder diagnostiziert. Das Hodgkin-Lymphom mit extranodaler Manifestation in Gebieten des Naso- und Oropharynx stellt eine solche Gruppe dar. Wegen der Rarität derartiger Fälle sind Fakten zur Pathogenese, zur Ätiologie, zur Ausbreitung, zur bestmöglichen Therapie und zur Prognose nur schwer zu erheben. Eine solche Datenerhebung und Diskussion der Ergebnisse erfolgte im Rahmen dieser Arbeit. Bezüglich der Ätiologie überraschte die Tatsache, dass eine EBV-Positivität bei den in dieser Arbeit betrachteten Fällen nicht häufiger auftrat als bei anderen Lokalisationen. Die Frage nach der Ursache der Erkrankung mit extranodaler Manifestation in pharyngealen Geweben bleibt sicher Gegenstand weiterer Untersuchungen. Zur Frage der Manifestationszuordnung wurde herausgearbeitet, dass

häufig erst über die Erfassung der extranodalen Manifestation in naso- und oropharyngealen Geweben die nodale Krankheitsmanifestation sichergestellt wurde. Zukünftig bleibt abzuwarten, ob bei exakter ärztlicher Untersuchung durch solche Befunde die Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms möglicherweise früher gestellt werden kann. Auch bei zunächst untypischen und unspezifischen Symptomen sollte nie eine für diese Lokalisation ungewöhnliche Erkrankung ausgeschlossen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. **Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W.:** WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (ed 4th). Lyon, France : IARC Press, 2008;Hodgkin lymphoma:322-334.
2. **Robert Koch Institut:** www.rki.de. [Online] 23. Februar 2010. [Zitat vom: 9. August 2011.]
http://www.rki.de/cln_151/nn_199884/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/Lokalisationen/C82__85,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/C82_85.pdf.
3. **Robert Koch Institut:.** www.rki.de. [Online] 23. Februar 2010. [Zitat vom: 9. August 2011.]
http://www.rki.de/cln_151/nn_199884/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/Lokalisationen/C81,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/C81.pdf.
4. **Robert Koch Institut:** www.rki.de. [Online] 23. Februar 2010. [Zitat vom: 9. August 2011.]
http://www.rki.de/cln_151/nn_199884/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/KID/gesamt__bKindern/C00__97__07,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/C00__97__07.pdf.
5. **Xiao, C., Su, Z.L., Wu, Q.L., Gao, H.Y., Fang, J.C., Xia, Z.J., Guan, Z.Z.:** Clinical and pathological reassessment of 493 cases of non-Hodgkin´s lymphomas according to the current WHO classification of lymphoid neoplasms. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2005;34(1):22-27.
6. **Yin, H.F., Li, T., Li, J.X.:** Retrospective analysis of 304 cases of malignant lymphomas in pathology: study and practice of the WHO classification of lymphoid neoplasms. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2003;83(18):1556-1560.
7. **Economopoulos, T., Papageorgiou, S., Dimopoulos, M.A., Pavlidis, N., Tsatalas, C., Symeonidis, A., Foudoulakis, A., Pectasides, D., Rontogianni, D., Rizos, E., Chalkia, P., Anagnostopoulos, A., Melachrinou, M.,**

Papageorgiou, E., Fountzilas, G.: Non-Hodgkin's lymphomas in Greece according to the WHO classification of lymphoid neoplasms. A retrospective analysis of 810 cases. *Acta Haematol.* 2005;113(2):97-103.

8. **Robert Koch Institut:** www.rki.de. [Online] 23. Februar 2010. [Zitat vom: 17. August 2011.]
http://www.rki.de/cln_110/nn_199884/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Praevaleanz/Lokalisationen/C82__85,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/C82_85.pdf.

9. **Urquhart, A., Berg, R.:** Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2001;111(9):1565-1569.

10. **Diehl, V.:** Therapie des Morbus Hodgkin. Erfahrungen der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe über vier Studiengenerationen. *Deutsches Ärzteblatt.* 2002;99(25):1760-1768.

11. **Mason, D.Y., Banks, P.M., Chan, J., Cleary, M.L., Delsol, G., de Wolf Peeters, C., Falini, B., Gatter, K., Grogan, T.M., Harris, N.L., et al.:** Nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A distinct clinicopathological entity. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(5):526-530.

12. **Mani, H., Jaffe, E.S.:** Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009;9(3):206-216.

13. **Montes-Moreno, S.:** Hodgkin's Lymphomas: A Tumor Recognized by Its Microenvironment. *Adv Hematol.* 2011:142395. Epub 2010 Oct 24.

14. **Diehl, V., Sextro, M., Franklin, J., Hansmann, M.L., Harris, N., Jaffe, E., Poppema, S., Harris, M., Franssila, K., van Krieken, J., Marafioti, T., Anagnostopoulos, I., Stein, H.:** Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol.* 1999;17(3):776-783.

15. **Trabea, D.O., Eklund, J.W., Wayne, J., Nelson, B.P., Winter, J.N.:** Classical Hodgkin's lymphoma presenting with tongue involvement: a case report and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;6(5):410-413.
16. **Quinones-Avila, M.d.P., Gonzales-Longoria, A.A., Admirand, J.H., Medeiros, L.J.:** Hodgkin lymphoma involving Waldeyer ring. A clinicopathologic study of 22 cases. *Am J Clin Path*. 2005;123:651-656.
17. **Hollander, S.L.:** Hodgkin's disease of the nasopharynx. *J Clinl Oncol*. 2004;22(1):195-196.
18. **Moghe, G.M., Borges, A.M., Soman, C.S., Naresh, K.N.:** Hodgkin's disease involving Waldeyer's ring: a study of four cases. *Leuk Lymphoma*. 2001;41(1-2):151-156.
19. **Aloulou, S., Farhat, H., Bosq, J., Vanel, D., Ribrag, V., Turhan, A.G., Girinsky, T., Ferme, C.:** Hodgkin's disease primarily involving the oropharynx: case report and review of the literature. *The Hematology Journal*. 2002;3:164-167.
20. **Seam, P., Janik, J.E., Longo, D.L., Devita, V.T.Jr.:** Role of chemotherapy in Hodgkin's lymphoma. *Cancer J*. 2009;15(2):150-154.
21. **Robert Koch Institut:** www.rki.de. [Online] 23. Februar 2010. [Zitat vom: 17. August 2011.]
http://www.rki.de/cln_110/nn_199884/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Praevaleanz/Lokalisationen/C81,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/C81.pdf.
22. **Hodgkin, T.:** On some Morbid Appearances of the Absorbent Glands and Spleen. *Med Chir Trans*. 1832;17:68-114.
23. **Kompetenznetz Maligne Lymphome:** Kompetenznetz Maligne Lymphome. [Online] 23. Februar 2011. [Zitat vom: 15. Januar 2012.]
<http://www.lymphome.de/InfoLymphome/HodgkinLymphome/HaeufigkeitUndUrsache.jsp>.

24. **Piccaluga, P.P., Agostinelli, C., Gazzola, A., Tripodo, C., Bacci, F., Sabattini, E., Sista, M.T., Mannu, C., Sapienza, M.R., Rossi, M., Laginestra, M.A., Sagrarnoso-Sacchetti, C.A., Righi, S., Pileri, S.A.:** Pathobiology of hodgkin lymphoma. *Adv Hematol.* 2011;920898. Epub 2010 Dec 22.
25. **Foss, H.D., Reusch, R., Demel, G., Lenz, G., Anagnostopoulos, I., Hummel, M., Stein, H.:** Frequent expression of the B-cell-specific activator protein in Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease provides further evidence for its B-cell origin. *Blood.* 1999;94(9):3108-3113.
26. **Hansmann, M.L., Willenbrock, K.:** WHO classification of Hodgkin's lymphoma and its molecular pathological relevance. *Pathologe.* 2002;23(3):207-218.
27. **Küppers, R.:** Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009;1:491-496.
28. **Delsol, G., Brousset, P., Chittal, S., Rigal-Huguet, F.:** Correlation of the expression of Epstein-Barr virus latent membrane protein and in situ hybridization with biotinlyated BamHI-W probes in Hodgkin's disease. *Am J Pathol.* 1992;140(2):247-253.
29. **Morton, L.M., Wang, S.S., Devesa, S.S., Hartge, P., Weisenburger, D.D., Linet, M.S.:** Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood.* 2006;107(1):265-276.
30. **Biggar, R.J., Jaffe, E.S., Goedert, J.J., Chaturvedi, A., Pfeiffer, R., Engels, E.A.:** Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood.* 2006;108(12):3786-3791. .
31. **Hansmann, M.L., Kaiserling, E.:** The lacunar cells and its relationship to interdigitating reticulum cells. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1982;39(3):323-332.
32. **Birgersdotter, A., Baumforth, K.R., Porwit, A., Sjöberg, J., Wei, W., Björkholm, M., Murray, P.G., Ernberg, I.:** Inflammation and tissue repair

markers distinguish the nodular sclerosis and mixed cellularity subtypes of classical Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 2009;101(8):1393-1401. .

33. **von Wasielewski, S., Franklin, J., Fischer, R., Hübner, K., Hansmann, M.L., Diehl, V., Georgii, A., von Wasielewski, R.:** Nodular sclerosing Hodgkin disease: new grading predicts prognosis in intermediate and advanced stages. *Blood*. 2003;101(10):4063-4069.

34. **Colby, T.V., Hoppe, R.T., Warnke, R.A.:** Hodgkin's disease: a clinicopathologic study of 659 cases. *Cancer*. 1982;49(9):1848-1858.

35. **Shimabukuro-Vornhagen, A., Haverkamp, H., Engert, A., Balleisen, L., Majunke, P., Heil, G., Eich, H.T., Stein, H., Diehl, V., Josting, A.:** Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5739-5745.

36. **Anagnostopoulos, I., Hansmann, M.L., Franssila, K., Harris, M., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Han, J., van Krieken, J.M., Poppema, S., Marafioti, T., Franklin, J., Sextro, M., Diehl, V., Stein, H.:** European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood*. 2000;96(5):1889-1899.

37. **Vassallo, J., Paes, R.P., Soares, F.A., Menezes, Y., Aldred, V., Ribeiro Kde, C., Alves, A.C.:** Histological classification of 1,025 cases of Hodgkin's lymphoma from the State of São Paulo, Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2005;123(3):134-136.

38. **Glaser, S.L., Clarke, C.A., Gulley, M.L., Craig, F.E., DiGiuseppe, J.A., Dorfman, R.F., Mann, R.B., Ambinder, R.F.:** Population-based patterns of human immunodeficiency virus-related Hodgkin lymphoma in the Greater San Francisco Bay Area, 1988-1998. *Cancer*. 2003;98(2):300-309.

39. **Molony, N.C., Stewart, A., Ah-See, K., McLaren, M.:** Hodgkin´s lymphoma of the nasopharynx. *J Laryngol Otol.* 1998;112(1):103-105.
40. **Kapadia, S.B., Roman, L.N., Kingma, D.W., Jaffe, E.S., Frizzera, G.:** Hodgkin´s disease of Waldeyer´s ring. Clinical and histoimmunophenotypic findings and association with Epstein-Barr virus in 16 cases. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(12):1431-1439.
41. **GHSg:** www.ghsg.org. [Online] [Zitat vom: 17. September 2011.] <http://www.ghsg.org/abgeschlossene-studien-ueberblick>.
42. **GHSg:** www.ghsg.org. [Online] [Zitat vom: 17. September 2011.] <http://www.ghsg.org/chemotherapie>.
43. **GHSg:** www.ghsg.org. [Online] [Zitat vom: 14. April 2011.] <http://www.ghsg.org/de/studien/studiengenerationen/35>.
44. **GHSg:** www.ghsg.org. [Online] [Zitat vom: 14. April 2011.] <http://www.ghsg.org/de/das-hodgkin-lymphom/prognose>.
45. **Meyer, R.M., Gospodarowicz, M.K., Connors, J.M., Pearcey, R.G., Bezjak, A., Wells, W.A., Burns, B.F., Winter, J.N., Horning, S.J., Dar, A.R., Djurfeldt, M.S., Ding, K., Shepherd, L.E.:** Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin´s lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4634-4642.
46. **DePeña, C.A., Van Tassel, P., Lee, Y.Y.:** Lymphoma of the head and neck. *Radiol Clin North Am.* 1990;28(4):723-743.
47. **Malis, D.D., Moffat, D., McGarry, G.W.:** Isolated nasopharyngeal Hodgkin´s disease presenting as nasal obstruction. *Int J Clin Pract.* 1998;52(5):343-346.
48. **Kösling, S., Knipping, S., Hofmockel, T.:** Bildgebung bei Erkrankungen des Nasopharynx. *HNO.* 2009;57(8):813-825.

49. **Guermazi, A., Brice, P., de Kerviler, E., Ferme, C., Hennequin, H., Meignin, V., Frija, J.:** Extranodal Hodgkin disease: Spectrum of disease. *Radiographics*. 2001;21(1):161-179.
50. **Hanna, E., Wanamaker, J., Adelstein, D., Tubbs, R., Lavertu, P.:** Extranodal lymphomas of the head and neck. A 20-year experience. *Arch Otolaryngol head and neck surg*. 1997;123(12):1318-1323.
51. **Ye, Y.L., Zhou, M.H., Lu, X.Y., Dai, Y.R., Wu, W.X.:** Nasopharyngeal and nasal malignant lymphoma: a clinicopathological study of 54 cases. *Histopathology*. 1992;20(6):511-516.
52. **Weisberger, E.C., Davidson, D.D.:** Unusual presentations of lymphoma of the head and neck in childhood. *Laryngoscope*. 1990;100(4):337-342.
53. **Strutz, J., Zöllner, Ch., Wannemacher, M., Mann, W.:** A rare nasopharyngeal tumor: Hodgkin's disease. *Laryngol Rhinol Otol*. 1988;67(1):38-40.
54. **O'Reilly, B.J., Kershaw, J.B.:** Hodgkin's disease of the nasopharynx. *J Laryngol Otol*. 1987;101(5):506-507.
55. **Chan, J.K.C., Ng, C.S., Lo, S.T.H.:** Immunohistological characterization of malignant lymphomas of the Waldeyer's ring other than the nasopharynx. *Histopathology*. 1987;11(9):885-899.
56. **Saul, S.H., Kapadia, S.B.:** Primary lymphoma of Waldeyer's ring. Clinicopathologic study of 68 cases. *Cancer*. 1985;56(1):157-166.
57. **Russell, K.J., Donaldson, S.S., Cox, R.S., Kaplan, H.S.:** Childhood Hodgkin's disease: Patterns of relaps. *J Clin Oncol*. 1984;2(2):80-87.
58. **Gad-EI-Mawla, N., El-Deeb, B.B., Abu-Gabal, A., Abdel-Hadi, S., Hamza, M.R., Zikri, Z.K., Elsrifi, M., El-Khoudary, A., Elsaifi, M., Aboul-Einein, M., El-Bolkainy, M.N.:** Pediatric Hodgkin's disease in Egypt. *Cancer*. 1983;52(6):1129-1131.

59. **Wood, N.L., Coltman, C.A.:** Localized primary extranodal Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1973;78(1):113-118.
60. **McNelis, F.L., Pai, V.T.:** Malignant lymphoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 1969;79(6):1076-1086.
61. **Wang, C.C.:** Malignant lymphoma of Waldeyer's ring. *Radiology.* 1969;92(6):1335-1339.
62. **Catlin, D.:** Surgery for head and neck lymphomas. *Surgery.* 1966;60(6):1160-1166.
63. **Lipshutz, H.:** Malignant lymphoma of the tongue. *J Albert Einstein Med Cent (Phila).* 1961;9:116-117.
64. **Healy, R.J., Amory, H.I., Friedman, M.:** Hodgkin's disease. A review of 216 cases. *Radiology.* 1955;64(1):51-55.
65. **Iyengar, P., Mazloom, A., Shihadeh, F., Berjawi, G., Dabaja, B.:** Hodgkin lymphoma involving extranodal and nodal head and neck sites: characteristics and outcomes. *Cancer.* 2010;116(16):3825-3829.
66. **Kapadia, S.B., Frizzera, G.:** Hodgkin's disease of otolaryngic mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). *Mod Pathol.* 1991;4:75A.
67. **Saul, S.H., Kapadia, S.B.:** Secondary lymphoma of Waldeyer's ring: natural history and association with prior extranodal disease. *Am J Otolaryngol.* 1986;7(1):34-41.
68. **Menarguez, J., Mollejo, M., Carrion, R., Oliva, H., Bellas, C., Forteza, J., Martin, C., Ruiz-Marcellan, C., Morente, M., Romagosa, V., Cuenca, R., Piris, M.A.:** Waldeyer ring lymphomas. A clinicopathological study of 79 cases. *Histopathology.* 1994;24(1):13-22.
69. **Cionini, L., Bastiani, P., Biti, G.P., Mungai, V., Ponticelli, P., Di Lollo, S.:** Waldeyer's ring (WR) involvement in Hodgkin's disease. *Radiother Oncol.* 1985;3(4):299-302.

70. **Bensouda, Y., El Hassani, K., Ismaili, N., Lalya, I., Boutayeb, S., Benjaafar, N., El Gueddari, B.K., Errihani, H.:** Primary nasopharyngeal Hodgkin's disease: case report and literature review. *J Med Case Reports*. 2010;4:116.
71. **Anselmo, A.P., Cavalieri, E., Cardarelli, L., Gianfelici, V., Osti, F.M., Pescarmona, E., Maurizi Enrici, R.:** Hodgkin's disease of the nasopharynx: diagnostic and therapeutic approach with a review of the literature. *Ann Hematol*. 2002;81(9):514-516.
72. **Herrmann, C., Koitschev, C., Kaiserling, E., Preyer, S.:** Tumor of the nasopharyngeal wall. Hodgkin lymphoma (Hodgkin disease), nodular sclerosis, grade 1, stage Ia, primary manifestation of the nasopharyngeal wall. *HNO*. 2002;50(5):488-489.
73. **Sidhu, J.S., Rigotti, R., Schotanus, P.:** Primary adenoidal Hodgkin's disease: report of a case with an unusual morphology and review of the literature. *Int J Surg Pathol*. 2000;8(3):241-246.
74. **Folz, B.J., Lippert, B.M., Werner, J.A.:** Marked lymph node swelling in nasopharyngeal tumor. Stage IIE Hodgkin's disease with extranodal involvement of the nasopharynx. *HNO*. 2000;48(1):52-53.
75. **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*. 1997;83(6):680-684.
76. **Vigneswaran, N., Tilashalski, K.R., Peters, G.E., Reddy, V.V.B., Rodu, B.K.:** Ulcerated tumor mass involving the right base of the tongue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;84(5):461-464.
77. **Dunphy, C.H., Saravia, O., Varvares, M.A.:** Hodgkin's disease primarily involving Waldeyer's ring. Case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;120(3):285-287.

78. **Papo, T., Oksenhendler, E., Bouvet, E., Marche, C., Monteil, J.P., Clauvel, J.P.:** Hodgkin's disease of the tongue in a homosexual HIV-Infected Patient. *Am J Hematol.* 1991;37(2):143.
79. **Mallouh, A.A.:** Nasopharyngeal Hodgkin's disease with intracranial extension in a child. *Med Pediatr Oncol.* 1989;17(2):174-177.
80. **Daniel, F., Mancero, F.S., Conrad, J.G., Tyrrell, C.J.:** Stage 1 Hodgkin's disease of the nasopharynx. *J Laryngol Otol.* 1988;102(12):1179-1181.
81. **Baden, E., Al Saati, T., Caveriviere, P., Gorguet, B., Delsol, G.:** Hodgkin's lymphoma of the oropharyngeal region: report of four cases and diagnostic value of monoclonal antibodies in detecting antigens associated with Reed-Sternberg cells. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1987;64(1):88-94.
82. **Cohen, M.A., Bender, S., Struthers, P.J.:** Hodgkin's disease in the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984;57(4):413-417.
83. **Eavey, R.D., Goodman, M.L.:** Hodgkin's disease of the nasopharynx. *Am J Otolaryngol.* 1982;3(6):417-421.
84. **Kuhn, E., Hertelendy, A.:** Hodgkin's disease in the Waldeyer's ring. *Strahlentherapie.* 1980;156(3):154-157.
85. **Bathard-Smith, P.J., Coonar, H.S., Markus, A.F.:** Hodgkin's disease presenting intra-orally. *Br J Oral Surg.* 1978;16(1):64-69.
86. **Bunick, E.M., Hirsh, L.F., Rose, L.I.:** Panhypopituitarism resulting from Hodgkin's disease of the nasopharynx. *Cancer.* 1978;41(3):1134-1136.
87. **Peters, R.A., Beltaos, E., Greenlaw, R.H., Schloesser, L.L.:** Intraoral extranodal Hodgkin's disease. *J Oral Surgery.* 1977;35(4):311-312.
88. **Todd, G.B., Michaels, L.:** Hodgkin's disease involving Waldeyer's lymphoid ring. *Cancer.* 1974;34(5):1769-1778.
89. **Stewart, I.A., Stuart, A.E.:** Hodgkin's disease in the nose. *J Laryngol Otol.* 1971;85(10):1069-1073.

90. **Al-Saleem, T., Harwick, R., Robbins, R., Blady, J.V.:** Malignant lymphomas of the Pharynx. *Cancer*. 1970;26(6):1383-1387.
91. **Kinnman, J., Shin, H.I., Wetteland, P.:** Hodgkin's disease of the tongue. *Laryngoscope*. 1969;79(3):446-457.
92. **Horney, -, Timm, -:** Ein Beitrag zur Lymphogranulomatose des Nasenrachens. *HNO*. 1966;14(11):353.
93. **Ghossein, N.A., Najjar, M.Y.:** Hodgkin's disease of the nasopharynx. Report of a case. *Laryngoscope*. 1967;77(2):247-251.
94. **Guggenheim, P.:** Two rare nasopharyngeal lesions: Hodgkin's sarcoma and oncocytoma (acidophil adenoma). *Laryngoscope*. 1961;71:329-341.
95. **Meyer, G., Roswit, B., Unger, S.M.:** Hodgkin's disease of the oral cavity. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1959;81(3):430-432.
96. **Eisenbud, L., Kotch, R.:** Hodgkin's sarcoma of the cheek. Report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1954;7(2):213-216.
97. **Bingold, K.:** Die Tonsillen als Eintrittspforte und Sitz der Erkrankung bei Lymphogranulomatose. *Deutsches Archiv für klinische Medizin*. 1938;182:338-345.
98. **Berendes, J.:** Der Epipharynx als primärer Sitz der Lymphogranulomatose. *Archiv für Ohren- Nasen- und Kehlkopfheilkunde*. 1936;141:141-145.
99. **Gräff, S.:** Über die bösartigen Geschwulste und geschwulstartige Neubildungen des Epipharynx. *Beiträge zur pathologischen Anatomie*. 1935;95:497-537.
100. **Sobol, I.M.:** Lymphogranulomatosis and its significance in diagnosis of diseases of Waldeyer's ring. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1934;43:851-862.
101. **Harris, T.J.:** Hodgkin's disease of the nose. *Laryngoscope*. 1925;35:34-36.

102. **Sternberg, C.:** Die Lymphgranulomatose. *Klinische Wochenschrift*. 1925;4.Jahrgang, Nr.12:S.529-534.
103. **Harris, N.L., Jaffe, E.S., Stein, H., Banks, P.M., Chan, J.K., Cleary, M.L., Delsol, G., De Wolf-Peeters, C., Falini, B., Gatter, K.C., et al.:** A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84(5):1361-1392.
104. **Epstein, M.A., Achong, B.G., Barr, Y.M.:** Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 1964;1(7335):702-703.
105. **Chen, M.R.:** Epstein-barr virus, the immune system, and associated diseases. *Front Microbiol*. 2011;2:5. .
106. **Depper, J.M., Zvaifler, N.J.:** Epstein-Barr virus. Its relationship to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1981;24(6):755-761.
107. **Dolcetti, R., Carbone, A.:** Epstein-Barr virus infection and chronic lymphocytic leukemia: a possible progression factor? *Infect Agent Cancer*. 2010;5:22.
108. **Jarrett, R.F.:** Viruses and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2002;13(1):23-29.
109. **Merlo, A., Turrini, R., Dolcetti, R., Martorelli, D., Muraro, E., Comoli, P., Rosato, A.:** The interplay between EBV and the immune system: a rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders. *Haematologica*. 2010;95(10):1769-1777.
110. **Eliopoulos, A.G., Rickinson, A.B.:** Epstein-Barr virus: LMP1 masquerades as an active receptor. *Curr Biol*. 1998;8(6):R196-198.
111. **Wu, S., Xie, P., Welsh, K., Li, C., Ni, C.Z., Zhu, X., Reed, J.C., Satterthwait, A.C., Bishop, G.A., Ely, K.R.:** LMP1 protein from the Epstein-Barr virus is a structural CD40 decoy in B lymphocytes for binding to TRAF3. *J Biol Chem*. 2005;280(39):33620-33626.

112. **Oudejans, J.J., Jiwa, N.M., Meijer, C.J.:** Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease: more than just an innocent bystander. *J Pathol.* 1997;181(4):353-356.
113. **Caldwell, R.G., Wilson, J.B., Anderson, S.J., Longnecker, R.:** Epstein-Barr virus LMP2A drives B cell development and survival in the absence of normal B cell receptor signals. *Immunity.* 1998;9(3):405-411.
114. **Dawson, C.W., George, J.H., Blake, S.M., Longnecker, R., Young, L.S.:** The Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 2A augments signaling from latent membrane protein 1. *Virology.* 2001;289(2):192-207.
115. **Staratschek-Jox, A., Kotkowski, S., Belge, G., Rüdiger, T., Bullerdiek, J., Diehl, V., Wolf, J.:** Detection of Epstein-Barr virus in Hodgkin-Reed-Sternberg cells: no evidence for the persistence of integrated viral fragments in latent membrane protein-1 (LMP-1)-negative classical Hodgkin's disease. *Am J Pathol.* 2000;156(1):209-216.
116. **Wolk, A., Gridley, G., Svensson, M.:** A retrospective study of obesity and cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2001;12(1):13-21.
117. **Keegan, T.H., Glaser, S.L., Clarke, C.A., Dorfman, R.F., Mann, R.B., DiGiuseppe, J.A., Chang, E.T., Ambinder, R.F.:** Body size, physical activity, and risk of Hodgkin's lymphoma in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(6):1095-1101.
118. **Woods, J.A.:** Exercise and resistance to neoplasia. *Can J Physiol Pharmacol.* 1998;76(5):581-588.
119. **Zhang, Y., Peng, J., Tang, Y., He, J., Peng, J., Zhao, Q., He, R., Xie, X., Peng, X., Gan, R.:** The prevalence of Epstein-Barr virus infection in different types and sites of lymphomas. *Jpn J Infect Dis.* 2010;63(2):132-135.
120. **Ambinder, R.F.:** Epstein-Barr virus and Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007:204-209.
121. **Hjalgrim, H., Askling, J., Rostgaard, K., Hamilton-Dutoit, S., Frisch, M., Zhang, J.S., Madsen, M., Rosdahl, N., Konradsen, H.B., Storm, H.H.,**

Melbye, M.: Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2003;349(14):1324-1332.

122. **Viviani, S., Santoro, A., Ragni, G., Bonfante, V., Bestetti, O., Bonadonna, G.:** Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1985;21(5):601-605.

123. **Anselmo, A.P., Cartoni, C., Bellantuono, P., Maurizi-Enrici, R., Aboulkair, N., Ermini, M.:** Risk of infertility in patients with Hodgkin's disease treated with ABVD vs MOPP vs ABVD/MOPP. *Haematologica.* 1990;75(2):155-158.

7 Anhang

7.1 Anhang EBER-Manuelle-Analytik

EBER-Protokoll

Rehydrierung	OT mit Gewebeschnitten in Xylol eintauchen	2 x 5 min
	in 99% EtOH eintauchen	2 x 3 min
	in 96% EtOH eintauchen	2 x 3 min
	OT in reines Wasser eintauchen (Gefäß muss RNase-frei sein)	3 x 3 min
Vorbehandlung	OT in Küvette mit Proteinase K-Lösung eintauchen (250 µl Proteinase K 10mg/ml in 200 ml TBS-Puffer)	4 min bei 37°C
	OT in reines Wasser eintauchen	2 x 3min
	OT in 96% EtOH eintauchen	ca. 10 sec
	OT an der Luft trocknen lassen	ca. 5 min
Hybridisierung	OT mit PNA-Sonde bedecken (ca. 1 – 2 Tropfen)	
	Schnitte mit Deckgläschen eindecken	
	OT in feuchte Kammer legen und in Inkubator stellen	1 ½ h bei 55 °C
Adstringierende Waschlösung	Waschlösung (3,5 ml aus Fläschchen 4 in 210 ml H ₂ O) im Wasserbad auf 55°C erwärmen	
	Deckgläschen vorsichtig entfernen	
	OT in vorgewärmte Waschlösung eintauchen	25 min bei 55°C mit Rütteln
	OT kurz in TBS eintauchen	ca. 10 sec
Nachweis	OT in feuchte Kammer legen	
	auf jeden Schnitt 2-3 Tropfen Anti-FITC/AP (Fläschchen 5) geben	
	Inkubieren	30 min
	Antikörper abklopfen	
	OT in TBS eintauchen	2 x 3 min
	OT in reines Wasser eintauchen	2 x 1 min
	OT in feuchte Kammer legen	
	auf jeden Schnitt 2-5 Tropfen Substrat (Fläschchen 6) geben	
	Inkubieren	30 – 60 min
	Substrat abklopfen	
OT in Leitungswasser eintauchen	5 min	
Gegenfärben und Eindecken	Falls gewünscht in Hämatoxylin gegenfärben	5 – 10 sec
	Eindecken mit Dako Faramount (S 3025) oder Kaisers Glyceringelatine	

7.2 Anhang EBER-Ventana®-Analytik

Protokoll-Nr. 988 : EBER-CS (16.06.2008)

Prozedur: XT INFORM Probes iVIEW Blue v3

BenchMark XT IHC/ISH Färbemodul

Universitaet Wuerzburg / Institut fuer Pathologie, Josef-Schneider-Str-2 97080 Wuerzburg

Schritt-Nr	Protokollschritt
1	***** EZ Prep Auswählen *****
2	***** Getimete Schritte Starten *****
3	***** Mischer Aus *****
4	Objekträger waschen
5	Deparaffinierung Vol. ausgleichen
6	Coverslip auftragen
7	Objekträger-Heizung ausschalten
8	***** Mischer An *****
9	***** SSC Wash Auswählen *****
10	Objekträger-Heizung ausschalten
11	Inkubieren für 4 Minuten
12	Objekträger waschen
13	Objekträger-Volumen anpassen
14	Coverslip auftragen
15	Spülen mit Reaktionspuffer
16	Feineinstellung des Reaktionspuffervolumens
17	Coverslip auftragen
18	Aufheizen des Objekträgers bis 37 °C, und für 4 Minuten inkubieren
19	Spülen mit Reaktionspuffer
20	Feineinstellung des Reaktionspuffervolumens
21	1 Tropfen ISH-PROTEASE 3 auftragen, Coverslip auftragen, und für [4 Minuten] inkubieren.
22	Spülen mit Reaktionspuffer
23	Feineinstellung des Reaktionspuffervolumens
24	Coverslip auftragen
25	Objekträger waschen
26	Objekträger-Volumen anpassen
27	Coverslip auftragen
28	Objekträger waschen
29	Jet Drain
30	1 Tropfen INFORM EBER auftragen, Coverslip auftragen, und für 4 Minuten inkubieren.
31	Aufheizen des Objekträgers bis 85 °C, und für 12 Minuten inkubieren
32	Aufheizen des Objekträgers bis 57 °C, und für 4 Minuten inkubieren
33	Inkubieren für 1 Stunde
34	Objekträger waschen
35	Objekträger-Volumen anpassen
36	Coverslip auftragen
37	Objekträger waschen
38	Waschen mit 2x SSC
39	Coverslip auftragen
40	Objekträger waschen
41	Waschen mit 2x SSC
42	Coverslip auftragen
43	Objekträger waschen
44	Waschen mit 2x SSC
45	Coverslip auftragen

* Ein Tropfen entspricht einer Reagenzienabgabe
 Universitaet Wuerzburg / Institut fuer Pathologie, Josef-Schneider-Str-2 97080 Wuerzburg
 NexES v10.4

Protokoll-Nr. 988 : EBER-CS (16.06.2008)**Prozedur: XT INFORM Probes iVIEW Blue v3****BenchMark XT IHC/ISH Färbemodul****Universitaet Wuerzburg / Institut fuer Pathologie, Josef-Schneider-Str-2 97080 Wuerzburg**

Schritt-Nr	Protokollschritt
46	Spülen mit Reaktionspuffer
47	Feineinstellung des Reaktionspuffervolumens
48	Coverslip auftragen
49	Objekträger-Heizung ausschalten
50	Spülen mit Reaktionspuffer
51	Feineinstellung des Reaktionspuffervolumens
52	Coverslip auftragen
53	***** Synchronisieren der Prozeduren
54	Aufheizen des Objekträgers bis 37 °C, und für 4 Minuten inkubieren
55	Spülen mit Reaktionspuffer
56	Feineinstellung des Reaktionspuffervolumens
57	1 Tropfen iVIEW ANTI-FLUOR auftragen, Coverslip auftragen, und für 20 Minuten inkubieren.
58	Spülen mit Reaktionspuffer
59	Feineinstellung des Reaktionspuffervolumens
60	Coverslip auftragen
61	Spülen mit Reaktionspuffer
62	Feineinstellung des Reaktionspuffervolumens
63	1 Tropfen iVIEW BLUE BIOT auftragen, Coverslip auftragen, und für 8 Minuten inkubieren.
64	Spülen mit Reaktionspuffer
65	Feineinstellung des Reaktionspuffervolumens
66	Coverslip auftragen
67	Spülen mit Reaktionspuffer
68	Feineinstellung des Reaktionspuffervolumens
69	1 Tropfen iVIEW BLUE SA-AP auftragen, Coverslip auftragen, und für 16 Minuten inkubieren.
70	Spülen mit Reaktionspuffer
71	Hinzugeben von 300ul Reaktionspuffer
72	Coverslip auftragen
73	Spülen mit Reaktionspuffer
74	Feineinstellung des Reaktionspuffervolumens
75	1 Tropfen iVIEW BLUE ENHAN auftragen, Coverslip auftragen, und für 4 Minuten inkubieren.
76	1 Tropfen iVIEW BLUE NBT und einen Tropfen iVIEW BLUE BCIP auftragen und für 32 Minuten inkubieren.
77	Spülen mit Reaktionspuffer
78	Feineinstellung des Reaktionspuffervolumens
79	Coverslip auftragen
80	Spülen mit Reaktionspuffer
81	Feineinstellung des Reaktionspuffervolumens
82	1 Tropfen von [Red Stain II] (Gegenfärbung) auftragen, LCS auftragen u. für [4 Minuten] inkubieren.
83	Spülen mit Reaktionspuffer
84	Coverslip auftragen
85	Objekträger-Heizung ausschalten
86	***** Optionalen Waschvorgang Auswählen *****
87	***** SSC Wash Auswählen *****
88	***** Getimete Schritte Starten *****
89	Spülen mit Reaktionspuffer
90	Feineinstellung des Reaktionspuffervolumens

^ Ein Tropfen entspricht einer Reagenzienabgabe
 Universitaet Wuerzburg / Institut fuer Pathologie, Josef-Schneider-Str-2 97080 Wuerzburg
 NexES v10.4

Protokoll-Nr. 988 : EBER-CS (16.06.2008)

Prozedur: XT INFORM Probes iVIEW Blue v3

BenchMark XT IHC/ISH Färbemodul

Universitaet Wuerzburg / Institut fuer Pathologie, Josef-Schneider-Str-2 97080 Wuerzburg

Schritt-Nr	Protokollschritt
------------	------------------

91 Coverslip auftragen

* Ein Tropfen entspricht einer Reagenzienabgabe

Universitaet Wuerzburg / Institut fuer Pathologie, Josef-Schneider-Str-2 97080 Wuerzburg
NexES v10.4

Gedruckt 19.11.2010 07:46:25

Seite 3 von 3

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt

- Prof. Dr. Andreas Rosenwald für das Ermöglichen dieser interessanten und anspruchsvollen Arbeit, die mir trotz aller Mühe immer viel Freude bereitet hat.
- PD Dr. Hans-Ullrich Völker für die überaus kompetente Betreuung und die immer freundliche Unterstützung.
- Marion Niedling für die großartige organisatorische Hilfe bei meiner Arbeit im Institut und ihr freundliches Wesen, das mir die Datenbeschaffung um einiges angenehmer gestaltet hat.
- Helga Seifert für die große Hilfe bei der Bibliotheksarbeit.
- Eduard Becker und meiner Familie, deren Unterstützung und Zuspruch mir immer wieder als Motivation für diese Arbeit diente.
- Judith Wehner für den Bienen-Stempel.

Lebenslauf

Elisabeth Kiesel
Pater-Roth-Str. 3
86157 Augsburg

Geboren am 18. Juni 1985 in Werneck
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig

Schulische Ausbildung

09/1995 – 06/2004

Celtis-Gymnasium, Schweinfurt

Abschluss Abitur

Note: 1,9

Facharbeit in Biologie mit Auszeichnung

Hochschulstudium

04/2005 – 06/2010

Julius-Maximilians-Universität, Würzburg

Studium der Zahnmedizin

- Naturwissenschaftliche Vorprüfung 04/2006 Note: 1,7
 - Zahnärztliche Vorprüfung 10/2007 Note: 1,2
 - Zahnärztliche Prüfung 06/2010 Note: 1,0
- Auszeichnung mit dem Adolf-und-Inka-Lübeck-Preis für das beste Examen bei der zahnärztlichen Prüfung im Prüfungsabschnitt 1/2010

Auslandsfamulatur

08/2009 – 10/2009

Zahnmedizinische Famulatur in Tonga

Berufstätigkeit

11/2010 – derzeit

Assistenz Zahnärztin bei Dres. Dürr, Aichach

Augsburg, 23. Januar 2012