

**Maligne Lymphome im Kopf-Hals-Bereich – eine retrospektive Studie
über die Patienten der Klinik-und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-
Heilkunde der Universität Bonn 1990-2008**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Kristina Elisabeth Eggert

aus Gräfelfing

2011

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. A. Gerstner
2. Gutachter: Prof. Dr. R. Büttner

Tag der Mündlichen Prüfung: 20. Mai 2011

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
der Universitätsklinik Bonn

Direktor: Prof. Dr. F. Bootz

1 Inhaltsverzeichnis

1	INHALTSVERZEICHNIS	3
2	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
3	EINLEITUNG	10
3.1	Problemstellung und Historie	10
3.2	Zusammenfassende Darstellung der Studie	10
4	MALIGNE LYMPHOME	12
4.1	Einleitung	12
4.2	Klassifikationen	13
4.3	Das Hodgkin-Lymphom	16
4.3.1	Einleitung	16
4.3.2	Epidemiologie	16
4.3.3	Ätiologie	17
4.3.4	Pathogenese	18
4.3.5	Klinik	19
4.3.6	Diagnostik	19
4.3.7	Stadien-Einteilung	20
4.3.8	Therapiemöglichkeiten	21
4.4	Non-Hodgkin Lymphome	25
4.4.1	Einleitung	25
4.4.2	Epidemiologie	25
4.4.3	Ätiologie	26
4.4.4	Pathogenese	27
4.4.5	Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zellreihe	28

4.4.6	Non-Hodgkin-Lymphome der T-/NK-Zellreihe.....	33
4.4.7	Klinik	33
4.4.8	Diagnostik	33
4.4.9	Stadien-Einteilung	34
4.4.10	Therapie.....	34
4.4.11	Nachsorge & Rezidiv-Therapie.....	35
4.4.12	Kriterien einer kompletten Remission	36
4.4.13	Prognose.....	36
4.5	Maligne Lymphome der Haut.....	37
4.5.1	kutane T-Zell-Lymphome.....	37
4.5.2	Kutane B-Zell-Lymphome.....	38
4.6	Lymphome im Kindesalter	38
4.7	Differentialdiagnosen einer Lymphadenopathie.....	41
5	MATERIAL & METHODIK	43
5.1	Das Patientengut.....	43
5.1.1	ORBIS Open Med®	43
5.1.2	Die Tumordatenbank.....	45
5.1.3	PathoPro®	45
5.1.4	Sonstiges	46
5.2	Einschlusskriterien	46
5.3	Weitere Datenerhebung	47
5.3.1	Epidemiologie.....	47
5.3.2	Histopathologie	47
5.3.3	Klinik & Verlauf.....	47
6	ERGEBNISSE	49

6.1	Statistische Auswertung der Daten.....	49
6.2	Patienten mit der Verdachtsdiagnose Lymphom bzw. malignes Geschehen	49
6.2.1	Geschlechterverteilung.....	49
6.2.2	Altersverteilung	50
6.2.3	Tatsächliche Diagnose	54
6.3	Patienten mit histologisch bestätigter Lymphom-Diagnose.....	58
6.3.1	Geschlechterverteilung.....	58
6.3.2	Altersverteilung	58
6.4	Altersverteilung nach Geschlechtern getrennt	59
6.4.2	Zellreihe & Lymphom-Typ	62
6.4.3	Malignitätsgrad.....	64
6.4.4	Klassifizierung nach Kiel, R.E.A.L & WHO.....	66
6.4.5	Ergebnisse Hodgkin-Lymphome.....	66
6.4.6	Ergebnisse Non-Hodgkin-Lymphome	66
6.4.7	Manifestation & Gewebetyp.....	67
6.4.8	Seite der Manifestation.....	69
6.4.9	Klinik	70
6.4.10	Überlebensstatistik	71
6.4.11	Inzidenz von Lymphom-Patienten in Bonn.....	74
6.4.12	Zusammenfassung besonderer Krankheitsverläufe.....	75
7	DISKUSSION	77
7.1	Allgemeine Probleme	77
7.1.1	Die Einschlusskriterien & die erhobenen Parameter.....	78
7.2	Ergebnisse Teil I.....	79
7.3	Ergebnisse Teil II.....	84
7.4	Die Klinik	95

8	ZUSAMMENFASSUNG	104
9	ANHANG.....	107
9.1	Tabellen und Graphiken	107
9.2	Patientenauflistung.....	112
9.3	Abbildungsverzeichnis.....	115
	LITERATURVERZEICHNIS.....	118

2 Abkürzungsverzeichnis

ABVD	Chemotherapie mit Adriamycin, Bleomycin, Vincristin & Doxorubicin
AIDS	Acute Immunodeficiency Syndrome
ALL	Akute lymphatische Leukämie
BEACOPP	Chemotherapie mit Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin (=Oncovin [®]), Procarbazin, Prednisolon
BLL	Burkitt-like Lymphoma
BSG	Blutkörperchensenkungs-Geschwindigkeit
CA	Carcinom
CD (z.B. 4)	Cluster of Differentiation (Oberflächenantigen)
CHOP	Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin (Oncovin [®]), Predniso(lo)n
CLL	Chronisch Lymphatische Leukämie
CT	Computertomographie
EBV	Epstein-Barr-Virus
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
Gy	Gray (Masseinheit)
HAART	High active antiretroviral therapy
HCV	Hepatitis C Virus
HDCT	Hochdosis-Chemotherapie
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
HL	Hodgkin-Lymphom

HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenbereich
HRS	Hodgkin-Reed-Sternberg Zellen
HTLV-1	Humanes T-Zell-lymphotropes Virus 1
ICD-10	International classification of diseases
IF	Involved Field
IgM	Immunglobulin der Klasse M
ILSG	International Lymphoma Study Group
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
MKG	Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NK	Natürliche Killerzellen
PCR	Polymerase chain reaction
PEC	Plattenepithelkarzinom
PEL	Primäres Erguss Lymphom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
REAL	Revised-European-American-Lymphoma-Klassifikation
RKI	Robert Koch Institut
SDT	Skin directed Therapy
USA	United States of America
UV	Ultraviolett (Licht)
WF	Working Formulation (Lymphom-Klassifikation)
WHO	World Health Organization

WR	Waldeyer 'scher Rachenring
WTG	Weichteilgewebe
ZNS	Zentrales Nervensystem

3 Einleitung

3.1 Problemstellung und Historie

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 100.000 Menschen an Lymphdrüsenkrebs, den sogenannten malignen Lymphomen. Das Non-Hodgkin-Lymphom ist die fünfthäufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen nach Brust-, Prostata-, Darm- und Lungenkrebs (Hiddemann et al. , 2004).

Die Besonderheit der Lymphome besteht im Gegensatz zu anderen Krebsformen darin, dass sie auf Grund der Struktur des lymphatischen Systems jeden Bereich des menschlichen Körpers betreffen können. Dementsprechend sind sie bedeutsamer Bestandteil unterschiedlicher medizinischer Fachrichtungen. Einerseits treten Lymphome als Lymphknotenschwellungen und damit als Einzeltumor in einzelnen Organen in Erscheinung. Sie können jedoch ebenfalls durch eine disseminierte Streuung der Tumorzellen sowie Befall des Knochenmarks die Form einer Leukämie annehmen. Die klinische Manifestation ist somit vielfältig und infolgedessen häufig uncharakteristisch.

Die allgemein zunehmende Inzidenz, die ungewöhnlich verteilte Lokalisation, die unspezifische Symptomatik, die Fehldiagnosen und die damit verbundenen Diagnoseverzugszeiten waren Anlass, im Rahmen dieser Arbeit eine Analyse der Patienten der Universitätsklinik Bonn durch den Vergleich mit gängiger Literatur und Ergebnissen anderer Studien zu evaluieren. Durch die Ergebnisse dieser Arbeit können Programme und Ansätze entwickelt werden, die ermöglichen, Risikopatienten früher zu erkennen und so effizienter zu therapieren.

3.2 Zusammenfassende Darstellung der Studie

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Analyse der Differentialdiagnosen von 796 Patienten durchgeführt, die auf Grund einer suspekten Lymphadenopathie des Halses in der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- & Ohrenkrankheiten der Universität Bonn biopsiert und befundet wurden. In 242 Fällen wurde ein malignes Lymphom mit einer

primären Manifestation im Kopf-Hals-Bereich diagnostiziert. Die histopathologischen Befunde dieser Patienten wurden statistisch ausgewertet. Neben epidemiologischen Daten wurde ebenfalls eine Überlebensstatistik erstellt und eine Assoziation zu Risikofaktoren überprüft. Weiterhin wurden B-Symptomatik, dolente oder indolente Erstmanifestation sowie die Dauer des Krankheitsverlaufes vermerkt.

4 Maligne Lymphome

4.1 Einleitung

Unter dem Begriff "Maligne Lymphome" wird eine heterogene Gruppe von über 30 Neoplasien zusammengefasst, bei denen es zu einer raschen und unkontrollierten Vermehrung von Zellen des lymphatischen Systems kommt (Wulf, 2006). Das lymphatische System dient physiologisch der Abwehr von Krankheitserregern und findet sich in Lymphknoten, in der Milz, in den Tonsillen, im Knochenmark und in weiteren anderen Organen (Som, 1987). Etwa ein Drittel der ungefähr 1000 Lymphknoten des menschlichen Körpers ist beim Menschen im so genannten pharyngocervikalen Segment zu finden (Som, 1987). In vielen Fällen ist daher eine Lymphadenopathie des Halses die typische Manifestation der Erkrankung, wenn sie auch in allen anderen Organen auftreten kann (Weber et al., 2003). In den letzten Jahren ist es zu wesentlichen Fortschritten in der Behandlung einiger Lymphom-Entitäten gekommen (Hartmann et al., 2005), so dass heute annähernd 90% der Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom geheilt werden können (Sieber et al., 2005). Die zunehmende Inzidenz der Non-Hodgkin-Lymphome in der westlichen Welt kann jedoch trotz intensiver Forschung noch nicht ausreichend erklärt werden (Hölscher et al., 2008).

Im Folgenden werden die wichtigsten beiden Gruppen von Lymphomen abgegrenzt, die sich in Behandlung und Prognose zum Teil erheblich unterscheiden: Das Hodgkin-Lymphom und die Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome. Erkrankungen bei Kindern sind in einem zusätzlichen Kapitel zusammengefasst, um die Unterschiede in der Diagnostik und Therapie gegenüber Erwachsenen besser darstellen zu können.

Außerdem wird die historische Entwicklung der Klassifikationen der malignen Lymphome beschrieben, die gut den aktuellen Stand der Forschung sowie die Therapiemöglichkeiten widerspiegeln.

Grundlegend unterscheidet sich ein Lymphom im Kopf-Hals-Bereich nicht von anderen Lokalisationen, mit Ausnahme der Parotistumoren (Fend et al., 2003). Jedoch ergeben sich durch eine Manifestation am Kopf oder Hals bzw. deren Therapie zusätzliche

funktionelle sowie auch ästhetische und psychische Probleme, die in die Therapie mit einbezogen werden sollten (Schmid et al. , 2003). Zunächst werden die unterschiedlichen Klassifikationen der malignen Lymphome dargestellt, da sie eine bessere Strukturierung des Themas ermöglichen.

4.2 Klassifikationen

Die kontinuierliche Weiterentwicklung der histopathologischen und vor allem immunhistochemischen Diagnostik-Möglichkeiten erforderte eine ständige Anpassung der Lymphom-Klassifikationen an den aktuellen Stand der klinischen und morphologischen Forschung. Aus diesem Grund hat es in der Vergangenheit immer wieder neue Klassifikationen gegeben, die teilweise uneinheitlich, teilweise sich überschneidend gebraucht wurden (Berard et al. , 1997).

Bereits im Jahre 1942 erwies sich ein erster Klassifizierungsversuch durch Gall und Mallory für die klinische Anwendung als nicht geeignet. Die damaligen Begriffe waren z.B. Lymphosarkom, Retikulumzellsarkom und großes follikuläres Lymphom (Gall et al. , 1942).

1966 stellte dann Rappaport eine erste Lymphomklassifikation vor, die über die USA hinaus Verbreitung fand. Sie stützte sich auf drei histologische Charakteristika: Wachstumsmuster (diffus/ nodal), Zellgröße (klein/ groß) und zytomorphologische Differenzierung (gut/ schlecht differenziert) (Rappaport, 1966).

Als jedoch in den 1970er Jahren neue Erkenntnisse und Lymphomentitäten mit aufgenommen werden mussten, die sich nicht problemlos integrieren ließen, etablierten sich weltweit mehrere Klassifikationen: Neben der Lukes-Collins-Klassifikation in den Vereinigten Staaten (Lukes et al. , 1974) setzte sich in Europa die 1974 von Lennert entwickelte Kiel-Klassifikation durch (Lennert et al. , 1975). Die Lymphomentitäten konnten jedoch zunächst einfach von einer in die andere Einteilung übersetzt werden, da beide Autoren bereits Lymphome der B- und der T-Zellreihe unterschieden und unterschiedlich Reifegrade beschrieben (Lennert et al. , 1975) (Lukes et al. , 1974).

Dieser Vergleich war mit der Rappaport-Klassifikation nicht möglich (Krüger et al. , 1981).

Lennert beschrieb weiterhin in der Kiel-Klassifikation erstmals eine Einteilung in „zytische“ und „blastische“ Entitäten und ordnete sie dementsprechend einem niedrigen bzw. hohen Malignitätsgrad zu (Lennert et al. , 1975). Dies entsprach prognostisch jedoch nicht immer dem klinischen Krankheitsverlauf (The Non-Hodgkin´s Lymphoma Classification Project, 1997).

Mit dem Ziel epidemiologische Daten zu den einzelnen Entitäten zu erhalten und klinische sowie pathologische, prognostische Faktoren zusammenzuführen, wurde 1975 in den USA eine retrospektive Multicenter-Studie auf den Weg gebracht. Die Ergebnisse wurden 1982 veröffentlicht und stellten als sogenannte „Working Formulation of Non-Hodgkin's Lymphoma for Clinical Usage“ (WF) bis 1994 die Basis des klinischen Arbeitens in Nordamerika dar (Berard et al. , 1997). In Europa dominierte weiterhin die mittlerweile überarbeitete Fassung der Kiel-Klassifikation (Stansfeld et al. , 1988), was die Vergleichbarkeit klinischer und experimenteller Studien zunehmend erschwerte (The Non-Hodgkin´s Lymphoma Classification Project, 1997).

Um eine international geltende Einteilung zu erstellen, veröffentlichte die „International Lymphoma Study Group“ (ILSG) 1994 die sogenannte „Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms“, die R.E.A.L-Klassifikation. Diese war die erste Einteilung maligner Lymphome, die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) nach zytomorphologischen, immunologischen und genetischen Merkmalen klassifizierte und die weltweit anerkannt wurde (Harris et al. , 1994). Von großer Bedeutung bei der Entwicklung dieser Klassifikation war außerdem eine hohe diagnostische Reproduzierbarkeit (Harris et al. , 1994).

Die R.E.A.L-Klassifikation unterschied zwischen indolenten, aggressiven und sehr aggressiven Lymphomen (Hiddemann, 1996). Weiterhin wurde das in früheren Klassifikationen benannte noduläre Paragranulom (Kiel-Klassifikation) bzw. histiozytische Lymphom (Luke & Collins) des Hodgkin-Lymphoms als „Lymphozyten-prädominante Form“ neueingeführt, um eine deutliche Abgrenzung zur sogenannten

klassischen Form des Hodgkin-Lymphoms zu schaffen (Harris et al. , 1994). (siehe Kapitel 2.3. Hodgkin-Lymphome)

Neben dem Hodgkin-Lymphom wurde ebenfalls das Multiple Myelom als Entität in die Klassifikation der malignen Lymphome mit aufgenommen (Harris et al. , 1994).

Noch im gleichen Jahr bekam die „European Association of Hematopathologists“ und die „Society for Hematopathology“ von der World Health Organization (WHO) den Auftrag, eine neue Klassifikation für alle hämatologischen und lymphatischen Neoplasien zu entwickeln (Berard et al. , 1997) (Harris et al. , 1999). Die R.E.A.L.-Klassifikation sollte überarbeitet und revidiert werden, mit dem Ziel, einen möglichst umfassenden Konsens zu schaffen und die Prinzipien für die Definition der Erkrankungen festzulegen.

Die endgültige Version wurde im Jahr 2001 unter der Schirmherrschaft der WHO veröffentlicht; sie umfasst alle Tumoren des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes: 'WHO Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues'. Die WHO-Klassifikation unterteilt die Malignome gemäß ihrer Linienzugehörigkeit: myeloische Neoplasien, lymphatische Erkrankungen (Non-Hodgkin und Hodgkin), Mastzellerkrankungen sowie histiozytische und dendritische Neoplasien. In jeder Gruppe werden die Erkrankungen nach Morphologie, Immunphänotyp, genetischen Eigenschaften und klinischem Verhalten definiert. Die Lymphome werden nach Grad ihrer Differenzierung (Vorläufer-oder reife Lymphome) und Linienzugehörigkeit (B-oder T-Zell-Lymphome) unterteilt (Jaffe et al. , 2001).

Eine Unterscheidung des Malignitätsgrads der Lymphome-wie sie noch in der Kiel-Klassifikation bestand-ist weggefallen und ergibt sich aus den Charakteristika der einzelnen Lymphomtypen. (siehe Kapitel 2.4. Non-Hodgkin-Lymphome)

Die WHO-Einteilung stützt sich auf aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse in der Biologie und Pathogenese lymphatischer und hämatologischer Neoplasien. Sie besitzt eine hohe diagnostische Reproduzierbarkeit und erlaubt erstmalig einen direkten

Vergleich internationaler Studienergebnisse. Damit ist die Voraussetzung geschaffen worden, internationale Therapieoptimierungsstudien durchzuführen (Jaffe et al. , 2001).

4.3 Das Hodgkin-Lymphom

4.3.1 Einleitung

Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist eine bösartige Erkrankung des lymphatischen Gewebes, das unbehandelt zum Tod führt. Der britische Pathologe Thomas Hodgkin (1798-1866) hat sie im Jahre 1832 erstmals beschrieben (Zantinga et al. , 1996).

Die Histologie der Hodgkin Erkrankung wurde 1898 von Carl Sternberg (Österreich) und 1902 von Dorothy Reed (USA) genauer erforscht und weiter unterteilt (Banks, 1990). Nach ihnen wurden die für das Hodgkin-Lymphom charakteristischen Hodgkin-Sternberg-Reed-Zellen (HRS) benannt. Diese sind 15-45 µm durchmessende Zellen mit reichlich leicht eosinophilem Zytoplasma. Charakteristisch ist ihre Mehrkernigkeit mit zwei spiegelbildlich angeordneten Zellkernen sowie je einem großen eosinophilen Nukleolus (Pschyrembel, 2007).

4.3.2 Epidemiologie

Unterschiede in Bezug auf die epidemiologische und demographische Verteilung sowie die histologischen Subtypen des Hodgkin-Lymphoms lassen verschiedene ätiologische Faktoren annehmen. Dies beschreibt die sogenannte „three disease hypothesis“ (Armstrong et al. , 1998):

In den industrialisierten Ländern werden charakteristischerweise zwei Altersgipfel beschrieben, wobei der erste im 3. Lebensjahrzehnt und ein zweiter kleinerer um das siebte Lebensjahrzehnt beobachtet werden. Dieser Verteilungstyp wird als Typ III klassifiziert. Die Patienten weisen häufig den nodulär-sklerosierenden Subtyp auf und die Epstein-Barr-Virus-Serologie (EBV) ist meistens negativ (Young et al. , 2003). Weltweit gibt es jedoch noch zwei weitere Verteilungstypen: In den sogenannten Entwicklungsländern findet man vorwiegend Typ I: Es gibt einen ersten Erkrankungsgipfel in der frühen Kindheit, einen zweiten kleineren im dritten

Lebensjahrzehnt und den dritten Gipfel im fortgeschrittenen Alter. Weiterhin ist bei diesem vorwiegend mischzelligen Subtyp eine häufige Assoziation zu EBV beschrieben (Armstrong et al. , 1998) (Young et al. , 2003).

Neben diesen beiden Typen wurde 1971 noch ein dritter intermediärer Typ II in ländlichen Regionen beschrieben (Correa et al. , 1971).

In Deutschland treten ca. 2000 Neuerkrankungen pro Jahr auf; dies entspricht einer Inzidenz von etwa 0,5%. Das Durchschnittsalter liegt für Männer etwa bei 43 Jahren und für Frauen bei 37 Jahren. Sowohl die Mortalität des Hodgkin-Lymphoms als auch die jährliche Neuerkrankungsrate sind im Trend durchgängig abnehmend, zunächst leicht, seit den 1990er Jahren jedoch ganz erheblich (RKI - Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister, 2008).

4.3.3 Ätiologie

Nach einer durchgemachten EBV-Erkrankung ist das Risiko an einem Hodgkin-Lymphom zu erkranken zwei-bis dreifach erhöht (Swerdlow, 2003).

In industrialisierten Ländern wurde das Epstein-Barr Virus in 50% der untersuchten Fälle in den Hodgkin-Reed-Sternberg Zellen nachgewiesen (Herbst et al. , 1992) (Weiss et al. , 1992) (Wu et al. , 1990). In Entwicklungsländern hingegen lässt sich das Virus in bis zu 96% der untersuchten Fälle in den Lymphomzellen nachweisen (Chang et al. , 1993). Die Ursache und Relevanz eines zellulären Immundefektes ist bis jetzt nicht geklärt (Abele et al. , 2002).

Die familiäre Häufung eines Hodgkin-Lymphoms wurde frühzeitig beschrieben und lässt zumindest bei diesen Patienten eine disponierende genetische Komponente annehmen (Gruffermann et al. , 1984) (Mack et al. , 1995). Ebenfalls besteht bei angeborenem oder erworbenem Immundefekt (z.B. durch das HI-Virus) sowie nach allogener Knochenmarkstransplantation ein erhöhtes Risiko zu erkranken (Swerdlow, 2003). Diskutiert werden weiterhin berufliche Exposition gegenüber Holz, Staub und Chemikalien (Schottenfeld et al. , 1996) sowie Nikotinabusus (Hjalgrim et al. , 2007).

4.3.4 Pathogenese

Die WHO definiert das Hodgkin-Lymphom als „eine lymphatische Neoplasie, die durch eine kleine Minderheit (meist <1%) der charakteristischen Tumorzellen, den Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (HRS) und ihrer Varianten in einem bunten reaktiven „entzündlichen“ Infiltrat gekennzeichnet ist“ (Hölscher et al. , 2008).

Die Histopathologie des Hodgkin-Lymphoms konnte mittlerweile durch intensive Forschung gesichert werden: 1998 konnten die HRS-Zellen erstmals durch Amplifikation mit einer Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) der B-Zellreihe zugeordnet werden (Küppers et al. , 1998). Diese machen jedoch charakteristischerweise nur einen kleinen Anteil der Tumorzellen aus (Sieber et al. , 2007).

Je nach histologischem Bild, der Zusammensetzung der sogenannten „reaktiven Hintergrundpopulation“ (Sieber et al. , 2007) und immunhistochemischem Muster können verschiedene Subtypen des Hodgkin-Lymphoms unterschieden werden.

Nach der aktuellen Klassifikation der WHO werden zwei große Gruppen unterschieden: das klassische Hodgkin Lymphom und das noduläre Lymphozyten-prädominante oder auch noduläre Paragranulom (Jaffe et al. , 2001), das sich immunphänotypisch sowie auch klinisch deutlich von der Gruppe des klassischen Hodgkin-Lymphoms unterscheidet (Stein et al. , 1999). Zu letzteren werden der lymphozytenreiche, der nodulär-sklerosierende, der Mischtyp und der lymphozytenarme Typ gezählt (Stein et al. , 1999).

Einen Sonderfall stellen die HIV-assoziierten Hodgkin-Lymphome dar. Diese gehören zu den häufigsten nicht-AIDS-definierenden Malignomen (Hentrich et al. , 2008); das Risiko an einem Hodgkin-Lymphom zu erkranken ist bei HIV-Patienten mehr als zehnfach erhöht (Herida et al. , 2003). Die Prognose der HIV-assoziierten HL hat mit der Einführung der HAART (highly active retroviral therapy) eine deutliche Besserung erfahren. So liegt die fünf-Jahres-Überlebenschance bei einer Chemotherapie nach dem klassischen ABVD-Schema (Adriamycin, Bleomycin, Vincristin und Dacarbazin) bei mittlerweile über 75% (Xicoy et al. , 2007).

4.3.5 Klinik

In den meisten Fällen tritt eine schmerzlose Lymphknotenschwellung als Erstsymptom des Hodgkin-Lymphoms auf (80-90%). Hierbei dominiert ganz deutlich eine zervikale Manifestation vor mediastinalen und abdominalen Regionen (Weber et al. , 2003). Etwa 30% aller Lymphome treten primär extranodal, das bedeutet außerhalb von Lymphknoten auf. Im Fall des Hodgkin-Lymphoms ist dies initial jedoch mit 0,01 bis 1% eher selten (Banks, 1990) (Herold, 2008). Typische extranodale (E) Lokalisationen sind z.B. der Gastrointestinal-Trakt, das Zentrale Nerven System (ZNS) sowie Leber und Lunge. Die Tonsillen, der Waldeyer'sche Rachenring (WR) und die Milz gehören zum lymphatischen System und gelten somit als noduläre Manifestation (Herold, 2008).

Die Lymphknoten sind häufig zu Paketen „verbacken“ (Herold, 2008), nicht verschieblich und über Wochen bis Monate größenprogredient (bis zu zehn cm). Bei bildgebenden Verfahren stellen sie sich jedoch meist homogen dar (Weber et al. , 2003).

Die Symptome des Hodgkin-Lymphoms sind meist uncharakteristisch; so zeigen sich in manchen Fällen begleitend sogenannte „B-Symptome“ mit Nachtschweiß, Fieber und unklarem Gewichtsverlust (Rank et al. , 2008). Auch Juckreiz, Müdigkeit und in seltenen Fällen Schmerzen in den befallenen Lymphknoten nach Alkoholgenuss können auftreten (Abele et al. , 2002). Weiterhin besteht bei einigen Patienten eine Hepato-oder Splenomegalie (Diehl et al. , 2006). Die Diagnose wird oft durch vorangegangene virale oder bakterielle Infekte erschwert.

Im fortgeschrittenen Stadium findet sich oft ein diffuser Organbefall mit gehäuften Infektionen auf Grund des geschwächten Immunsystems (Weber et al. , 2003).

4.3.6 Diagnostik

In den meisten Fällen führt das klinische Bild zur Verdachtsdiagnose Lymphom. Laborchemisch finden sich zusätzlich Blutbild-Veränderungen wie z.B. eine erhöhte Blutsenkung (BSG), Anämie, Eosinophilie oder Thrombozytopenie (Diehl et al. , 2006).

Typisch sind weiterhin erhöhte Entzündungswerte sowie eine absolute Lymphopenie. Eine Monozytose, sowie erhöhte Spiegel des Interleukin-2-Rezeptors im Serum zeigen sich gelegentlich (Rank et al. , 2008).

Gesichert wird der klinische Verdacht durch eine diagnostische Lymphknoten-Exstirpation oder eine Biopsie anderen Gewebes, das von Pathologen histologisch, immunhistochemisch und zytogenetisch untersucht wird (Berlin, 1998) (Diehl et al. , 2006) (Hölscher et al. , 2008).

4.3.7 Stadien-Einteilung

Um das klinische Stadium und damit auch die Prognose des Patienten einschätzen zu können, sind weitere sogenannte „Staging-Untersuchungen“ notwendig. Zusätzlich zur ausführlichen Anamnese sowie klinischen und laborchemischen Untersuchung sollte ein Röntgen des Thorax in zwei Ebenen erfolgen, sowie eine Computertomographie (CT) des Halses, des Thorax und des Abdomens (Diehl et al. , 2006). Bei Verdacht auf Skelettbefall oder einen Rezidivtumor kann eine Szintigraphie (Hagemeister et al. , 1994) oder eine Positronen-Emissions-Tomographie durchgeführt werden. Gegebenenfalls ist ebenfalls eine Knochenmarks-oder Leberbiopsie notwendig (Rank et al. , 2008).

4.3.7.1 Die Ann-Arbor Klassifikation

Klinisch hat sich seit 1971 die Einteilung nach der Ann-Arbor-Klassifikation durchgesetzt (Carbone et al. , 1971), die Stadien von I bis IV vorsieht. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten legt das Krankheitsstadium fest, wobei ein Befall auf beiden Seiten des Diaphragmas bereits ein fortgeschrittenes Stadium (III) anzeigt. Sind mehrere sowohl nodale als auch extranodale Organe disseminiert betroffen, spricht man vom Stadium IV. Der Befall extranodaler Organe wird mit dem Buchstaben E gekennzeichnet. Liegen weiterhin B-Symptome vor, erhalten die Stadien die Kennung „B“, und jeweils die Kennung „A“, wenn diese fehlen (Herold, 2008).

4.3.7.2 Weitere Risikofaktoren

Zusätzlich zum Krankheitsstadium nach der Ann-Arbor-Klassifikation werden weitere Risikofaktoren erhoben, um eine optimale Therapievorbereitung zu ermöglichen. Zu diesen gehört unter anderem ein Mediastinaltumor, der mehr als ein Drittel der unteren Thoraxapertur im Röntgenbild einnimmt, sowie extranodaler Befall, sogenannte E-Stadien. Auch eine erhöhte Blutsenkung und ein Befall von drei oder mehr Lymphknotenarealen gelten als zusätzliches Risiko (Diehl et al. , 2006). Das Lymphknotenareal ist hierbei definitionsgemäß von der Lymphknotenregion zu unterscheiden: So fasst ein Areal mehrere Lymphknotenregionen zusammen (Berlin, 1998). (siehe Abbildung 1 (Meister, 1999) (Klimm et al. , 2002)).

4.3.8 Therapiemöglichkeiten

Die Therapie des Hodgkin-Lymphoms richtet sich streng nach dem Krankheitsstadium. Hierbei wird ein limitiertes Stadium von intermediären und fortgeschrittenen Krankheitsverläufen unterschieden (Jaffe et al. , 2001). Eingeteilt werden diese auf der Grundlage der Ann-Arbor-Klassifikation und den oben genannten zusätzlichen Risikofaktoren (Diehl et al. , 2006).

Grundsätzlich gilt, dass eine Therapie im Anschluss an die Diagnostik schnellstmöglich eingeleitet werden sollte. Für das limitierte oder lokalisierte Stadium ist eine Kombination aus einer Radiatio des sogenannten „involved field“ (IF) mit 30 Gray (Gy) sowie zwei Zyklen Chemotherapie nach dem „ABVD-Schema“ Therapie der Wahl. „Involved field“ bedeutet, dass nur die befallenen Lymphknoten bestrahlt werden, was die sogenannte „Extended-field-Radiatio“, die über viele Jahrzehnte durchgeführt wurde, abgelöst hat (Aleman et al. , 2003). Das ABVD-Schema besteht aus den Chemotherapeutika Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (Diehl et al. , 2006).

Ausnahme sind Patienten mit der Lymphozyten-prädominanten Form des Hodgkin-Lymphoms, bei denen bei isoliertem nodalen Befall und keinen weiteren Risikofaktoren auf eine Chemotherapie verzichtet und eine reine Bestrahlung empfohlen wird (Diehl et al. , 2006).

In intermediären Stadien besteht die Standard-Therapie ebenfalls aus einer Chemotherapie nach dem ABVD-Schema mit anschließender IF-Bestrahlung mit 30Gy. Die Chemotherapie wird hier jedoch auf vier Zyklen erweitert (Tesch et al. , 1993).

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Stadium wird eine Acht-Zyklen-Chemotherapie nach dem sogenannten BEACOPP-Schema durchgeführt, das aus den Chemotherapeutika Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin[®]), Procarbazin sowie Prednison besteht (Tesch et al. , 1998). Diese Therapie-Empfehlung sollte jedoch an den Allgemeinzustand und das Alter des Patienten sowie die Größe und den histologischen Subtyp des Tumors adaptiert werden (Rank et al. , 2008).

In mehreren Studiengruppen (z.B. Deutsche Hodgkin-Studien-Gruppe Köln) wird derzeit überprüft, in wie weit auf einzelne der Chemotherapeutika der Schemata verzichtet werden kann bzw. andere intensiviert oder kombiniert werden könnten. Das generelle Problem ist dabei die immer schnellere Resistenzbildung der Krebszellen gegen die Chemotherapie. Gegenwärtig stellt sich auch die Frage ob die Strahlendosis möglicherweise weiter reduziert werden könnte („involved node field“) und, ob die Patienten von zusätzlichen Medikamenten wie z.B. Erythropoetin durch Reduktion der Nebenwirkungen und somit Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität profitieren würden (Kompetenznetz maligne Lymphome, 2008).

4.3.8.1 Nachsorge & Rezidiv-Therapie

Nach abgeschlossener Radio-und Chemotherapie, die stadiengerecht durchgeführt wurde, erreichen ca. 90% der Patienten eine Vollremission (Hölscher et al. , 2008).

Dennoch sind Rezidiv-Tumore häufig und können vor allem nach alleiniger Radio-oder Chemotherapie auftreten. In diesem Fall sind jedoch die Heilungschancen deutlich

geringer und hängen vor allem von der bereits erfolgten Form der Therapie ab. So können nach erfolgter Radiotherapie noch ca. 80% der Patienten mit Rezidivtumor geheilt werden. Nach durchgeführter alleiniger Chemotherapie ist dies jedoch nur noch in ca. 50% der Fälle möglich (Horning, 1998). Dementsprechend erfolgt die Nachsorge in den ersten beiden Jahren nach abgeschlossener Therapie in drei-monatigen Abständen. Auch bis zum fünften Jahr nach Beendigung der Therapie erfolgt die Kontrolluntersuchung noch engmaschig in sechs-monatigen Abständen. Routinemäßig sollten hierbei laborchemische sowie radiologische Untersuchungen ebenso erfolgen wie eine ausführliche klinische Inspektion (Sieber et al. , 2007).

Im Falle eines Rezidivtumors hat sich eine Hochdosischemotherapie (HDCT), gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation als signifikant effektiver in Bezug auf rezidivfreies Überleben erwiesen (Horning et al. , 1997). Diese wird dementsprechend für Patienten mit Rezidiv nach Chemotherapie empfohlen. Die Stammzelltransplantation ist jedoch nicht als Routine-Therapie anzusehen (Seftel et al. , 2007).

Die alleinige Radiotherapie bei Patienten mit Rezidiv wird nur empfohlen, falls ein isolierter nodaler Befall und keine weiteren Risikofaktoren wie z.B. B-Symptome vorliegen (Diehl et al. , 2006).

In klinischer Prüfung befindet sich momentan weiterhin die Therapie mit monoklonalen Antikörpern (Kompetenznetz maligne Lymphome, 2008).

4.3.8.2 Prognose

Durch die ständige Weiterentwicklung und kontinuierliche Anpassung der Chemo-und Radiotherapie-Schemata an aktuelle Studien und Erfahrungen ist die Prognose der Hodgkin-Lymphome insgesamt als sehr gut zu beurteilen (RKI, Robert Koch Institut, 2007).

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt dementsprechend für Patienten in frühen Stadien (Stadium I und IIA) bei über 90%, für Patienten in fortgeschrittenen Stadien immer noch bei über 70%. Gerade bei fortgeschrittenen Krankheitsverläufen konnte durch

intensivierte Chemotherapie-Protokolle die Prognose weiter verbessert werden (Hölscher et al. , 2008).

Trotzdem muss das Problem der Nebenwirkungen der Lymphom-Therapie erwähnt werden: Die Knochenmark-toxische Wirkung erzwingt häufig eine Therapie-Unterbrechung oder einen Abbruch und hat weiterhin häufig Zweittumore nach jahrelangem rezidivfreien Überleben zur Folge (Diehl et al. , 2006)(Berlin, 1998)(Abele et al. , 2002).

Mit am häufigsten wurden sekundäre Leukämien sowie solide Tumoren des Bronchialsystems beobachtet (Kaldor et al. , 1992). Weiterhin sind gehäuft Infertilität, Hypothyreosen, sowie koronare Herzerkrankungen aufgetreten (Diehl et al. , 2006). Kinderwunsch kann jedoch durch frühzeitige Eizellen-bzw. Spermienkonservation ermöglicht werden (Abele et al. , 2002). Bei Frauen ist sehr häufig eine temporäre Amenorrhoe nach Chemotherapie festzustellen; eine Persistenz wird allerdings seltener als die männliche Infertilität beobachtet (Abele et al. , 2002).

Insgesamt bleibt abzuwarten, ob weitere Therapieoptionen oder Umstellung der Schemata die Spätfolgen sowie Nebenwirkungen der Lymphom-Therapie weiter reduzieren können.

4.4 Non-Hodgkin Lymphome

4.4.1 Einleitung

Unter der Bezeichnung Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) werden alle malignen Lymphom-Entitäten zusammen gefasst, die nicht die Charakteristika des Hodgkin-Lymphoms aufweisen (siehe Kapitel 2.3). Diese Zusammenstellung erfolgte vor allem aus historischen Gründen, da nicht alle der von Thomas Hodgkin beschriebenen Lymphome im Nachhinein tatsächlich einem Hodgkin-Lymphom zugeordnet werden konnten (Enersen, 1994-2008). Die Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome ist dementsprechend pathohistologisch, biologisch und auch klinisch sehr heterogen (Trümper et al. , 2007).

Im Gegensatz zu den Hodgkin-Lymphomen entstammen die NHL zwei verschiedenen Zelltypen: der B-Zellreihe und der T-/NK-Zellreihe (Jaffe et al. , 2001). Mit ungefähr 90% aller Fälle ist das B-Zell-Lymphom jedoch weitaus häufiger (Trümper et al. , 2007). Als Sonderformen werden das Plasmozytom/ Multiple Myelom sowie die chronisch lymphatische Leukämie der B-Zellreihe ebenfalls zu den NHL gerechnet (Herold, 2008).

4.4.2 Epidemiologie

Non-Hodgkin-Lymphome sind mit einer Inzidenz von ca. zehn Neuerkrankungen pro 100.000 im Vergleich zu epithelialen Tumoren nicht sehr häufig; ihre Inzidenz stieg jedoch in den letzten dreißig Jahren für beide Geschlechter rasch an (RKI - Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister, 2008). Insgesamt ist in Europa vor allem eine Zunahme follikulärer Keimzentrumslymphome wie auch aggressiver, hochmaligner Lymphome zu beobachten (Trümper et al. , 2007).

Nachgewiesen ist weiterhin eine altersassoziierte Zunahme der Inzidenz vor allem bei der chronischen lymphatischen Leukämie und den follikulären Lymphomen. So steigt die Rate der bei Gesunden nachweisbaren chromosomalen Translokation des bcl-2 Gens (t 14; 18) mit dem Alter der Testpersonen an, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit

sekundärer, Lymphom-auslösender genetischer Veränderungen erhöht (Liu et al. , 1994).

Die Inzidenz von HIV-assoziierten Lymphomen ist in den westlichen Ländern durch die Einführung der hocheffektiven HAART-Kombinationstherapie rückläufig (Besson et al. , 2001), speziell bei den primären ZNS-Lymphomen. Der relative Anteil der NHL an den AIDS-definierenden Erkrankungen ist jedoch gestiegen (Mocroft et al. , 2000).

Männer und Frauen erkranken ungefähr im gleichen Verhältnis (1,2 zu 1) und in der gleichen Dekade (Mittelwert von 65 Jahren bzw. 70 Jahren) (RKI, Robert Koch Institut, 2007). Für die Verteilung der einzelnen Lymphomtypen ergeben sich jedoch deutliche Unterschiede: Am häufigsten liegt der Subtyp des diffusen, großzelligen B-Zell-Lymphoms vor (etwa 30%) (Dreyling et al. , 2006). Bei Frauen beobachtet man in den meisten Fällen Marginalzell-Lymphome, bei Männern Haarzell-Leukämien und Mantelzell-Lymphome (Hölscher et al. , 2008). Kinder sind am häufigsten von Burkitt-Lymphomen betroffen (Gasparini et al. , 1983).

4.4.3 Ätiologie

Die Ätiologie der NHL ist weiterhin ungeklärt. Sowohl immunologische als auch infektiologische Ursachen werden diskutiert. Weiterhin stehen bestimmte Umwelttoxene im Verdacht das Auftreten eines Non-Hodgkin-Lymphoms zu begünstigen (Hölscher et al. , 2008).

So beobachtet man bei Autoimmunerkrankungen wie dem Sjögren-Syndrom, der Rheumatoiden Arthritis, dem Lupus erythematoses, der Zöliakie und der Dermatitis herpetiformis gehäuftes Auftreten von NHL (Kauppi et al. , 1997) (Mellemkjaer et al. , 1997) (Mellemkjaer et al. , 1996) (Green et al. , 2003) (Sigurgeirsson et al. , 1994).

Weiterhin ist die Inzidenz nach einem sogenannten Lymphknoten-Infarkt, einem recht seltenen, bis jetzt noch weitgehend unerforschten Phänomen, deutlich erhöht (Maurer et al. , 1986) (Punia et al. , 2009).

Auch genetische Immundefekte wie das Wiskott-Aldrich-Syndrom, eine Ataxia teleangiectasia oder eine Common variable immunodeficiency sowie erworbene Immundefekte wie eine HIV-Erkrankung oder Patienten unter Immunsuppression (z.B. nach Organtransplantation) erhöhen das Risiko (Filipovich et al. , 1992) (Dal Maso et al. , 2003) (Birkeland et al. , 1995).

Eine EBV-Erkrankung ist als infektiologische Ursache für das Burkitt-Lymphom beschrieben (25); ebenfalls eine Erkrankung mit dem Humanen T-Lymphotropischem Virus (HTLV-1) für die adulte T-Zell-Leukämie (Cleghorn et al. , 1995).

Für die MALT-Lymphome des Magens ist eine Helicobacter Pylori Infektion als kausale Ursache gesichert (Eck et al. , 1997), weiterhin wird eine Hepatitis-C-Erkrankung (HCV) sowie eine Infektion mit Borrelien (B.burgdorferi) als Ursache für maligne Lymphome vermutet (Weng et al. , 2003) (Goodlad et al. , 2000).

Abschließend steht noch der Kontakt mit Herbiziden, organischen Lösungsmitteln sowie UV-Licht im Verdacht ein NHL zu begünstigen (Hardell et al. , 1999) (Hardell et al. , 1994).

Letztendlich kann keiner der oben beschriebenen Ansätze den starken Anstieg der weltweiten Inzidenz der malignen Lymphome in den letzten Jahrzehnten befriedigend erklären (Hölscher et al. , 2008).

4.4.4 Pathogenese

Die verschiedenen Subtypen der NHL leiten sich von anatomisch-pathologischen Strukturen der B-bzw.-T-Lymphozytenreihe sowie deren Vorläuferzellen und assoziierten Zelltypen ab (Jaffe et al. , 2001). Weiterhin zeigen alle Lymphom-Entitäten ein charakteristisches morphologisches Korrelat, das sie den verschiedenen Untergruppen zuordnen lässt.

4.4.5 Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zellreihe

Nach der aktuell gültigen Klassifikation der WHO unterscheidet man die B-Zell-Lymphome nochmals in die reifzelligen, peripheren Neoplasien und die Vorläuferneoplasien (Adorf et al. , 2008) (Jaffe et al. , 2001). Die verschiedenen B-Zell-Lymphome können hinsichtlich ihres Antigenexpressionsmuster unterschieden werden (Adorf et al. , 2008).

Bei den unreifen Neoplasien ist der Anteil der Prolymphozyten deutlich erhöht (über 55%) (Adorf et al. , 2008). Zu diesen gehört z.B. Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL) (Jaffe et al. , 2001). Die Prognose ist bei den unreifen, blastischen Neoplasien insgesamt deutlich schlechter (Bergmann et al. , 2008).

Nach gängiger Literatur werden die reifen B-Zell-Lymphome zumeist in die Untergruppen Mantelzell-Lymphome, folliculäre und andere indolente Lymphome und aggressive NHL unterteilt. Auch die deutsche Krebsgesellschaft nimmt eine solche Einteilung vor (Dreyling et al. , 2006).

4.4.5.1 Mantelzell-Lymphome

Seit der Identifikation einer charakteristischen Translokation t(11; 14) (q13; q32) ist das Mantelzell-Lymphom als eigene Entität anerkannt. Die Inzidenz ist sehr niedrig, das männliche Geschlecht dabei deutlich vorherrschend (Verhältnis drei zu eins). In etwa 60% der Fälle liegt eine Infiltration des Knochenmarks vor; die Prognose ist dementsprechend bei einem rasch progredienten Verlauf und einer mittleren Überlebenszeit von drei Jahren eher schlecht (Dreyling et al. , 2006) (Dreyling et al. , 2008).

4.4.5.2 Folliculäre und andere indolente Lymphome

Auch bei den folliculären Lymphomen ist eine typische Translokation t(14; 18) (q32; q21) bekannt. Die Inzidenz ist größer als bei den Mantelzell-Lymphomen; Männer und Frauen erkranken gleich häufig (Jemal et al. , 2006). Charakteristisch ist eine indolente

Lymphadenopathie, weswegen die folliculären Lymphome auch meist erst in späten Krankheitsstadien diagnostiziert werden (zu 80%) (Dreyling et al. , 2006). Häufig ist jedoch auch eine ausgeprägte B-Symptomatik. Trotzdem liegt die mittlere Überlebenszeit auch in fortgeschrittenen Stadien bei acht bis zwölf Jahren (Dreyling et al. , 2006).

Zu den indolenten Lymphomen gehört weiterhin auch das MALT-Lymphom, das charakteristischerweise in den Schleimhäuten des Magens auftritt. Dementsprechend ist ein extranodaler Befall häufiger als bei den folliculären Lymphomen. Auch wenn sich die Therapiestrategien an denen des folliculären Lymphoms orientieren, sei für das MALT-Lymphom zusätzlich zu erwähnen, dass häufig eine Korrelation zu einer Helicobacter Pylori-Infektion des Magens sowie zu einer Autoimmun-Hashimoto-Thyreoiditis besteht. Dies muss in die Therapie und Diagnostik mit einbezogen werden (Dreyling et al. , 2008).

Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle noch das lymphoplasmozytische Immunozytom hinzugefügt, das ebenfalls zu den folliculären und indolenten Lymphomen gerechnet wird (Jaffe et al. , 2001). Dieses ist durch eine typische IgM-Makroglobulinämie mit monoklonalen Proteingradienten sowie Knochenmarksinfiltration ohne größere Lymphknotenmassen gekennzeichnet (Dimopoulos et al. , 2005). Die Therapie richtet sich vor allem nach dem durch Paraproteine ausgelösten Hyperviskositätssyndrom und ist rein palliativ (Dreyling et al. , 2006).

4.4.5.3 aggressive Non-Hodgkin-Lymphome

Über 80% der aggressiven NHL entstammen der B-Zellreihe. Zu den wichtigsten Entitäten gehören die großzellig, diffusen Lymphome, das Burkitt-Lymphom, das B-lymphoblastische Lymphom sowie die HIV-assoziierten Lymphome.

Das B-lymphoblastische Lymphom zeigt sich klinisch ähnlich einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL) und wird dementsprechend angesehen und behandelt (Dreyling et al. , 2006).

Die diffusen, großzelligen Lymphome machen über 30% aller NHL-Neuerkrankungen aus (Jemal et al. , 2006) und sind auch die häufigste Entität unter den aggressiven NHL. Die klinische Symptomatik zeigt meist eine schmerzlose Lymphadenopathie, die rasch progredient ist, sowie weiterhin klinische Zeichen einer mediastinalen Raumforderung (häufige Erstmanifestation) wie z.B. Dyspnoe oder eine obere Einflusstauung. Man beobachtet weiterhin einen hohen Anteil an extranodalen Manifestationen (Trümper et al. , 2007). Der therapeutische Ansatz ist jedoch kurativ, wenn auch die Rate an Totalremissionen nur langsam gesteigert werden konnte und vor allem mit steigendem Alter des Patienten abnimmt (Schmidt et al. , 2008). In Studien von 2002 wurden mittlerweile molekulargenetische Marker gefunden, die erlauben je nach Subtyp eine genauere Prognose für das fünf-Jahres-Überleben zu machen (Rosenwald et al. , 2002).

Die hochaggressiven Burkitt-Lymphome gehören zu den am schnellsten wachsenden Tumoren überhaupt. Im Erwachsenenalter machen sie jedoch nur 1% der NHL aus (Schmidt et al. , 2008). Am häufigsten sind Kinder und Jugendliche betroffen. In 80% der Fälle wird eine Translokation t(14; 18), in 15% eine Translokation t(8; 22) beobachtet. Eine Assoziation zu einer EBV-Erkrankung gilt bei der in Afrika endemischen Form in bis zu 95% der Fälle als gesichert. Die sogenannte sporadische Form, die in Europa auftritt, gilt in 20% als EBV-assoziiert (Burkitt, 1969). Bei der Form des Burkitt-ähnlichen Lymphoms (burkitt-like) liegen praktisch keine Assoziation zu EBV und keine typische Genkonstellation vor. Weiterhin ist das durchschnittliche Alter mit 30-50 Jahren wesentlich höher (Weissmann, 2006).

Wegen des hohen Risikos eines ZNS Befalls wird beim Burkitt-Lymphom eine prophylaktische Schädelbestrahlung empfohlen (Brittinger et al. , 1984). Der therapeutische Ansatz ist kurativ; bei Kindern liegen die Chancen auf ein rezidivfreies Überleben nach sechs Jahren bei 89%. In der niedrigsten Risikogruppe liegen die Zahlen bei 100%, in der höchsten bei 78% (Reiter et al. , 2004). Im Falle einer Progression oder eines Rezidivs sind die Chancen jedoch außerordentlich schlecht, was die Wichtigkeit einer äußerst intensiven initialen Therapie unterstreicht (Graubner et al. , 2008).

(siehe Tabelle 8 im Anhang zur Aufstellung der genetischen Faktoren bei NHL)

Die HIV-assoziierten NHL sind zu 95% Lymphome des oben beschriebenen aggressiven Subtyps (Hentrich et al. , 2008). Zusätzlich zu den Lymphomen, die auch bei nicht-HIV-Infizierten auftreten (wie z.B. das Burkitt-Lymphom), beobachtet man im Rahmen einer AIDS-Erkrankung weitere Subtypen wie z.B. das primäre Erguss-Lymphom (PEL) oder das plasmablastische Lymphom (Decluse et al. , 1997). Die Prognose der PEL ist insgesamt als sehr schlecht zu beurteilen und sinkt mit abnehmender CD4-Zahl weiter (Bower et al. , 2005). Bei gut eingestellter HIV-Erkrankung (in Bezug auf CD4-Zellzahl und Viruslast) nähert sich die Prognose der HIV-NHL-Erkrankten der der HIV-negativen Patienten mit aggressivem NHL an (Hentrich et al. , 2008).

4.4.5.4 Sonderfälle Plasmozytom und B-CLL

Das Plasmozytom (oder auch Multiple Myelom) sowie die chronisch lymphatische B-Zell Leukämie (CLL) werden ebenfalls zu den NHL gezählt, müssen jedoch gesondert betrachtet werden (Jaffe et al. , 2001):

Das Multiple Myelom gehört zu den aggressiven NHL, obwohl eine Lymphadenopathie nur selten vorliegt (Peest et al. , 2006). Es hat seinen Ausgangspunkt in einem Klon maligne transformierter Plasmazellen der B-Zellreihe (Herold, 2008). Diese Zellen bilden Immunglobuline (IgG, IgA, IgD) oder Leichtketten und infiltrieren diffus das Knochenmark. Weiterhin kommt es zu multiplen Osteolysen, die hauptsächlich den Schädelknochen, Wirbelkörper und das Becken befallen (Peest et al. , 2006). Die Therapie ist rein palliativ und auch davon abhängig, ob eine Deletion auf dem Chromosom 13 vorliegt, die eine deutlich schlechtere Prognose aufweist (Hochrisikogruppe) (Abele et al. , 2002). Der Verlauf ist über mehrere Jahre sehr günstig, es erfolgt allerdings häufig eine rasche; unvorhersehbare Dekompensation (Herold, 2008). Weiterhin sind die Komplikationen der Grunderkrankung, wie z.B. Frakturen, Nierenversagen oder das Hyperviskositätssyndrom, häufig therapierschwerend bzw. therapielimitierend (Peest et al. , 2006).

Die B-Zell-CLL wird von der WHO-Klassifikation als leukämisches lymphozytisches Lymphom charakterisiert (Jaffe et al. , 2001). Sie ist mit einem Anteil von 25-30% aller Leukämien und einer Inzidenz von etwa vier pro 100.000 Einwohner die häufigste Leukämieform im Erwachsenenalter (Dreyling et al. , 2006).

Morphologisch erkennt man eine Akkumulation von CD5+ B-Lymphozyten im Blut, Knochenmark und im lymphatischen Gewebe, wobei der Ursprung dieser Zellen noch ungeklärt ist. Der Einfluss von Umweltfaktoren, Chemikalien oder ionisierender Strahlung scheint unbedeutend zu sein (Bergmann et al. , 2008).

Die Therapie der CLL ist palliativ, wenn auch die Überlebenszeit ab Diagnosezeitpunkt zwischen zwei und mehr als zehn Jahren variiert. Durch die leukämische Form der Erkrankung haben sich klinisch mehrere von anderen Lymphom-Entitäten abweichende Prognose-Scores, Stadieneinteilungen und laborchemische Parameter wie z.B. die Thymidinkinase (Hallek et al. , 1999) oder die Lymphozyten-Verdopplungszeit bewährt, um das Risiko der Patienten einzuschätzen und, um eine Entscheidung über die Therapieform zu treffen (Abele et al. , 2002). Weiterhin ist der Nachweis von genetischen Aberrationen (z.B. Deletion 13q) von Bedeutung, da diese als Prädispositionslokus identifiziert wurden und die Prognose des Patienten verschlechtern (Bergmann et al. , 2008).

Zu erwähnen sind der Vollständigkeit halber zwei Sonderformen der CLL: Die sogenannte smouldering CLL ist ein Subtyp, der auf Grund günstiger Kriterien und sehr guter Prognose nicht behandelt werden muss; wohingegen die Richter-Transformation eine Komplikation der CLL darstellt, da sich aus dieser ein aggressives diffus-großzelliges Lymphom entwickelt.

Die Inzidenz der Richter-Transformation wird mit 3-10% aller CLL-Patienten angegeben, wobei die Prognose mit einer medianen Überlebenszeit von sechs bis neun Monaten signifikant schlechter ist als die der primären großzelligen Lymphome (Bergmann et al. , 2008).

4.4.6 Non-Hodgkin-Lymphome der T-/NK-Zellreihe

Etwa 10-20% aller NHL sind T-/NK-Zell-Neoplasien, die sich wie die B-Zell-NHL aus Zellen unterschiedlicher Reifungsstadien der T-/NK-Zellreihe entwickeln. Man unterscheidet auch hier zwischen unreifen Vorläuferneoplasien und reifen (postthymischen) Lymphomen. Nach der WHO-Klassifikation werden letztere in nodale, extranodale und leukämische Formen unterteilt. Weiterhin werden kutane Manifestationen unterschieden (Jaffe et al. , 2001).

Die Inzidenz ist weltweit unterschiedlich: In Europa sind T-Zell-Lymphome äußerst selten (zehn Prozent), im karibischen sowie japanischen Raum auf Grund der oben bereits erwähnten Assoziation zum HTL-Virus 1 am höchsten (Nerl et al. , 2008). Die T-Zell-Lymphome gehören zu den aggressiv verlaufenden Lymphom-Erkrankungen, weshalb die Prognose auch ungünstiger als bei den B-Zell-NHL ist (Gisselbrecht et al. , 1998). Die mittlere Überlebenszeit ohne Krankheitsprogress beträgt etwa 14 Monate, die mittlere Gesamtüberlebenszeit etwa drei Jahre (Dreyling et al. , 2006).

4.4.7 Klinik

Die Klinik ist bei den B-Zell-sowie bei den T-Zell-NHL äußerst heterogen und unspezifisch. Allgemeine Krankheitssymptome, Lymphadenopathien sowie leukämische Formen werden ebenso beobachtet wie organspezifische Symptome bei extranodalem Befall (Schmidt et al. , 2008) (Bergmann et al. , 2008) (Dreyling et al. , 2008) (Dreyling et al. , 2008) (Nerl et al. , 2008).

Die B-Symptomatik ist bei 90% der Patienten mit T-Zell-Lymphom stark ausgeprägt, klinische Symptome sowie unter anderem auch Autoimmunphänomene manifestieren sich häufiger und auch früher als bei anderen Patienten (Dreyling et al. , 2006).

4.4.8 Diagnostik

Ähnlich dem Hodgkin-Lymphom werden bei der Diagnostik Morphologie, Phänotyp, Genotyp und die Klinik mit einbezogen. Ebenfalls sind bei bestimmten Formen der

Nachweis von Hybridgenen, Rearrangement der Rezeptorgene oder Immunglobuline von Bedeutung (Fend et al. , 2008) (Nerl et al. , 2008). Eine besondere Rolle für die Prognose der Patienten spielt bei der Immunphänotypisierung der Non-Hodgkin-Lymphome die zelluläre Herkunft, d.h. die Existenz von B-bzw. T-/ NK-Zellmarkern (Gisselbrecht et al. , 1998). Diese sind für den jeweiligen Subtyp spezifische Immunglobuline, die mit immunhistochemischen Methoden dargestellt werden können (Fend et al. , 2008). Zur erweiterten klinischen Diagnostik gehören gegebenenfalls eine Liquorpunktion, eine Szintigraphie, Konsile anderer Fachrichtungen sowie endoskopische Eingriffe, um das Staging zu vervollständigen (Schmidt et al. , 2008) (Dreyling et al. , 2006) (Nerl et al. , 2008).

4.4.9 Stadien-Einteilung

Das Stadium wird wie bereits bei den Hodgkin-Lymphomen beschrieben nach der Ann Arbor-Klassifikation eingeteilt (Carbone et al. , 1971). Für viele Subtypen haben sich jedoch klinisch weitere Einteilungen durchgesetzt, die zusätzlich richtungsweisend für die Therapie und die Prognose des Patienten sind.

4.4.10 Therapie

Eine Therapie sollte immer an das jeweilige Krankheitsstadium und den individuellen Zustand des Patienten angepasst sein. Ein einheitliches Therapiekonzept für alle Entitäten existiert nicht, da die Gruppe der malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems zu heterogen und vielfältig ist (Herold, 2008) (Dreyling et al. , 2006). Grundsätzlich besteht bei allen Lymphom-Entitäten die Option einer Chemo-und/ oder einer Radiotherapie. Weiterhin hat der Einsatz von Antikörpern wie z.B. Rituximab (Anti-CD20) eine deutliche Steigerung der kompletten Remissionsrate einzelner Lymphom-Entitäten bewirkt (Bergmann et al. , 2008) (Dreyling et al. , 2006) (Dreyling et al. , 2008) (Dreyling et al. , 2008) (Nerl et al. , 2008) (Schmidt et al. , 2008). Ein chirurgischer Eingriff hat keinen therapeutischen Wert (außer in Notfallsituationen wie z. B. einer Perforation) und verzögert vor allem bei hochaggressiven Tumoren den Beginn einer Radio-/Chemotherapie (Schmidt et al. , 2008).

Prinzipiell ist zu sagen, dass in frühen Krankheitsstadien (Ann-Arbor I und II sowie günstigen Risikofaktor-Konstellationen) eine alleinige Radiotherapie ausreichen kann, in den meisten Fällen jedoch mit einer Chemotherapie kombiniert wird (Universitätsklinikum Köln, 2007). In Rezidiv-oder Hochrisiko-Fällen kann zusätzlich zu bewährten Polychemotherapie-Schemata eine Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) mit einer anschließenden allogenen oder autologen Stammzelltransplantation erfolgen (Bergmann et al. , 2008).

Das sogenannte R-CHOP-Schema, eine Kombination aus dem bereits seit 1976 angewendeten CHOP-Chemotherapieschema (bestehend aus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab hat in zahlreichen klinischen Studien zu einer signifikanten Steigerung des rezidivfreien-und des Gesamtüberlebens geführt. Dabei wurde der Einsatz von Rituximab gegen verschiedenste Zytostatika-Kombinationen und CHOP-Varianten getestet (Herold, 2008)(Dreyling et al. , 2006)(Dreyling et al. , 2006) (Universitätsklinikum Köln, 2007).

In klinischer Erprobung befindet sich aktuell die Radioimmuntherapie, bei der Antikörper mit Radionukliden versetzt werden, die das Tumorgewebe radioaktiv zerstören sollen (Kompetenznetz maligne Lymphome, 2008).

4.4.11 Nachsorge & Rezidiv-Therapie

Unabhängig von der Therapieform sollten die Verlaufskontrollen nach Abschluss der Therapie engmaschig und in regelmäßigen Abständen erfolgen. Empfohlen werden zur Remissionsüberwachung Untersuchungen in drei-bis sechsmonatigen Abständen, ab dem vierten Jahr in jährlichen Abständen, da die Mehrzahl der Rezidive (70-80%) innerhalb der ersten zwei Jahre auftritt (Universitätsklinikum Köln, 2007). Zusätzlich zu Anamnese und körperlicher Untersuchung sollten immer Differential-Blutbild sowie Leber-und Nierenparameter überprüft werden. Eine Kontrolle der initial pathologischen Befunde mit gegebenenfalls weiteren sich anschließenden Untersuchungen ist obligat (Dreyling et al. , 2006).

Im Falle eines Rezidivs sind je nach Lymphom-Entität die weiteren Therapieoptionen limitiert. Es muss daraufhin abhängig vom Zustand und Wunsch des Patienten sowie der aktuellen Situation eine neue Therapie zusammengestellt werden (Trümper et al. , 2007).

4.4.12 Kriterien einer kompletten Remission

Um eine komplette Remission zu erreichen müssen sich alle objektiven Krankheitsbefunde zurückgebildet haben; dies gilt im Besonderen für alle vorbestehenden Lymphadenopathien sowie eine Hepato-oder Splenomegalie. Das Blut und das Knochenmark müssen ein normalisiertes Bild zeigen; dies bedeutet, dass die Zahl der neutrophilen Granulozyten pro μl über 1500 liegt, Hämoglobin über zwölf g/dl und die Thrombozytenzahl über 100.000/ μl (Cheson et al. , 1999).

Mittels PCR lassen sich allerdings trotz einer Remission nach oben genannten Kriterien residuale Lymphomzellen nachweisen, sogenannte „Minimal Residual Diseases“ (Schultze et al. , 1996). Diese sind dann häufig Indikation für eine Weiterführung der Therapie mit Immuntoxinen (Kreitmann et al. , 2006).

Eine partielle Remission liegt vor, wenn die Lymphadenopathie und/oder Hepatosplenomegalie um mindestens 50 Prozent abgenommen haben. Zusätzlich muss mindestens einer der oben beschriebenen hämatologischen Parameter erreicht werden. Die Remissionskriterien müssen definitionsgemäß für die Dauer von mindestens zwei Monaten erfüllt sein (Cheson et al. , 1999).

4.4.13 Prognose

Auch wenn die Rate der Vollremissionen durch die Anpassung der Chemotherapie-Schemata und die Einführung von neuen Therapiemöglichkeiten wie z.B. Rituximab deutlich gesteigert werden konnte, sind die offiziellen Statistiken weiterhin ernüchternd: Nach den Zahlen des Krebsregisters des RKI der Jahre 2003 und 2004 liegt die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate über alle Stadien bei Non-Hodgkin-Lymphomen bei 62 % für Männer und bei 66 % für Frauen (RKI - Gesellschaft der epidemiologischen

Krebsregister, 2008). Für einzelne Lymphom-Entitäten wie z. B. das folliculäre Lymphom werden Zahlen von 60-80% angegeben (Dreyling et al. , 2008); die deutlich schlechteste Prognose haben Patienten mit Mantelzelllymphom: Hier liegen die Zahlen der Fünf-Jahres-Überlebensrate bei 30-40% (Dreyling et al. , 2008).

Es ist hervorzuheben, dass die Prognose und die Fünf-Jahres-Überlebensrate stark von weiteren Risikofaktoren wie z.B. dem Alter des Patienten, Stadium der Erkrankung und dem Vorliegen von B-Symptomen abhängt (Abele et al. , 2002) (Herold, 2008) (Dreyling et al. , 2006).

4.5 Maligne Lymphome der Haut

Nach der Definition der WHO werden kutane Lymphome als primär kutane lymphoproliferative Neoplasien ohne Nachweis einer extrakutanen Manifestation zum Zeitpunkt der Diagnose bezeichnet (Jaffe et al. , 2001). In 65% der Fälle liegt eine T-Zell-Neoplasie vor, 25% entfallen auf die B-Zell-Reihe sowie zehn Prozent auf andere seltenere Formen (Kaudewitz et al. , 2008). Ihre Inzidenz ist mit 0,1 bis 1 pro 100.000 Personen sehr gering (Herold, 2008).

4.5.1 *kutane T-Zell-Lymphome*

Die häufigste Form des kutanen T-Zell-Lymphoms ist mit 60% die sogenannte Mycosis fungoides. Durch den uncharakteristischen Beginn wird die Diagnose häufig erst nach mehreren Jahren gestellt. Sie manifestiert sich zunächst in Form von ekzematösen Hautveränderungen (Prämykotisches Stadium), die sich oft erst nach langer Zeit zu plattenartigen Infiltraten (Plaque Stadium) und später dann auch zu Tumoren entwickeln (Tumorstadium) (Burg et al. , 1983).

Die Prognose ist jedoch deutlich besser als die der nodalen Lymphome. Die Zehn-Jahres-Überlebensrate wird im Stadium I mit 100% angegeben (Zackheim et al. , 1999). Die stadiengerechte Lokalthherapie (Skin Directed Therapy „SDT“) hat sich gegenüber Chemotherapie und Ganzkörperbestrahlung durchgesetzt. Dabei werden die befallenen Hautpartien lokal mit Carmustin oder Methotrexat behandelt. Ebenfalls werden Retinoide, Immunmodulatoren sowie topische Calcineurin-Inhibitoren (z.B. Tacrolimus

und Sirolimus) eingesetzt (Berthelot et al. , 2008). In fortgeschrittenen Stadien (IV) wird eine Chemotherapie nach dem CHOP-Schema empfohlen (siehe oben) (Dreyling et al. , 2006). Neben vielen Sonderformen der Mycosis fungoides zählen weiterhin noch das Sézary-Syndrom, sogenannte CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen, die T-/ NK-Zell-Lymphome vom nasalen Typ sowie die Pagetoide Retikuloze zu den kutanen T-Zell-Lymphomen (Jaffe et al. , 2001). Die Prognose dieser Entitäten ist wesentlich ungünstiger; die mediane Überlebenszeit des Lymphoms vom nasalen Typ wird mit 5 Monaten angegeben (Kaudewitz et al. , 2008).

4.5.2 Kutane B-Zell-Lymphome

Die kutanen Lymphome der B-Zell-Reihe sind deutlich seltener. Ihre Inzidenz wird mit 0,7 pro 100.000 Einwohner angegeben und steigt mit fortgeschrittenem Alter (Kaudewitz et al. , 2008). Die häufigste Form ist das primär kutane B-Zell-Marginalzonenlymphom. Weiterhin werden die kutanen intravaskulären großzelligen Lymphome sowie hämatodermische Vorläuferneoplasien zu dieser Gruppe gerechnet (Stadler et al. , 2008). Die klinische Manifestation ist bei den zu dieser Gruppe zählenden Entitäten sehr ähnlich; die Subklassifikation erfolgt durch histologische Diagnostik (Kodama et al. , 2005). Therapeutisch wird auch hier eine SDT empfohlen; eine Chemotherapie erfolgt nur bei ausgedehntem Befall (Kaudewitz et al. , 2008). Die Prognose der kutanen B-Zell-Lymphome ist je nach Subtyp recht unterschiedlich; während die Fünf-Jahres-Überlebensrate des kutanen Keimzentrumslymphom mit 95% angegeben wird, liegt sie bei den großzelligen diffusen Lymphomen des sogenannten Bein-Typs bei 45% (Kodama et al. , 2005).

4.6 Lymphome im Kindesalter

Klinisch präsentieren sich die malignen Lymphome bei Kindern mit ähnlichen Symptomen wie bei Erwachsenen. Da die Therapiemöglichkeiten, die Pathologie und die Prognose jedoch erheblich abweichen, ist es sinnvoll, diese Entität eigenständig aufzuführen (Graubner et al. , 2008). Der Anteil der Lymphome an allen malignen Erkrankungen im Kindesalter beträgt etwa fünf Prozent.

Hodgkin-Lymphome treten am häufigsten im Schul- und Jugendalter mit einer Inzidenz von 0,7 pro 100.000 auf. Die besten Therapieergebnisse ließen sich mit einer Kombination aus Radio- und Chemotherapie erreichen. Die erheblichen Nebenwirkungen der Radiotherapie insbesondere auf die Fertilität (Brämwig et al., 1990) und Zweitmalignome (Bhatia et al., 2003) haben dazu geführt, dass Chemotherapie-Schemata umgestellt wurden und Radiotherapien nur noch bei Patienten mit schlechtem initialen Ansprechen auf eine Chemotherapie durchgeführt wurden. Weiterhin beträgt die Strahlendosis bei Kindern nur 19,8Gy (im Gegensatz zu 20 bis 40Gy bei Erwachsenen) (Schellong et al., 1999). Die Erfolgsraten liegen bei über 90%; die Prognose ist dementsprechend günstig (Kaatsch et al., 2005).

Die Gruppe der NHL ist mit einer Inzidenz von 0,9 pro 100.000 nur geringfügig häufiger (Kaatsch et al., 2005). Außergewöhnlich ist, dass im Kindesalter fast ausschließlich Lymphome von hoher Malignität auftreten: lymphoblastische, diffus großzellige B-Zell sowie Burkitt-Lymphome. Der Altersmedian liegt für alle Entitäten bei 9,25 Jahren, das Geschlechterverhältnis variiert nach den einzelnen Subtypen, wird jedoch für die Gesamtgruppe mit männlich zu weiblich 2,3 zu 1 angegeben (Kaatsch et al., 2005) (Graubner et al., 2008). Die klinische Symptomatik gleicht wiederum der der Erwachsenen; es ist jedoch hervorzuheben, dass die Anamnese ungewöhnlich kurz ist, da sich die Lymphadenopathien sehr schnell entwickeln und auf Grund des geringen Körperumfanges auch abdominell und mediastinal innerhalb kurzer Zeit zu tasten bzw. zu sehen sind. Differentialdiagnostisch ist der Ausschluss benigner Kinderkrankheiten obligat, jedoch häufig schwierig. Die Therapieoptionen unterscheiden sich für die einzelnen Entitäten; bei den lymphoblastischen Lymphomen liegt der zeitliche Umfang bei 18-24 Monaten, bei den Burkitt-Lymphomen wird beispielsweise eine äußerst intensive Initialtherapie von fünf Monaten durchgeführt (siehe auch Kapitel 2.4.4.1.3 aggressive Lymphome). Dementsprechend variieren auch die Überlebens- und Heilungsraten: Die Patienten mit lymphoblastischem Lymphom erreichen ein ereignisfreies Überleben in 70-80% der Fälle (Graubner et al., 2008); für die Burkitt-Lymphome sind wie bereits dargestellt bei günstigster Risiko-Konstellation Überlebensraten von bis zu 100% beschrieben, erreicht wird jedoch durchschnittlich 80-90% (Reiter et al., 2004). Die Prognose der großzellig, anaplastischen T-Zell-

Lymphome wird mit 76% angegeben, wobei diese auf Grund der entzündlichen Komponente und dem häufigen Befall des Knochenmarks nach einem eigenen Studienprotokoll behandelt werden (Seidemann et al. , 2001).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Prognose der Lymphome im Kindesalter günstiger ist als die der Erwachsenen. Die Konsequenzen und Nachwirkungen auf Entwicklung des Kindes und Manifestation weiterer Krankheiten im Laufe des Lebens werden dabei nicht mit einbezogen.

4.7 Differentialdiagnosen einer Lymphadenopathie

Eine Lymphadenopathie des Halses ist die häufigste Erst-Manifestation einer malignen Erkrankung des lymphoproliferativen Systems (Adeyemi et al. , 2008). Diese ist jedoch zunächst ein recht unspezifisches Symptom, das auf Grund einer Vielzahl von benignen wie malignen Erkrankungen auftreten kann (Ferrer, 1998). Zusätzliche Symptome sind häufig Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl, was die Differenzierung zwischen gut- und bösartig weiter erschwert. Die Prävalenz maligner Erkrankungen bei cervikalen Lymphadenopathien wird auf ein bis zwei Prozent geschätzt (Bazemore et al. , 2002) (Fjiten et al. , 1988). Insbesondere bei Kindern ist die Prävalenz benigner Infektionskrankheiten hoch (Yaris et al. , 2006). Bei Erwachsenen besteht zumeist eine unspezifische reaktive Lymphadenitis, die antibiotisch effektiv behandelt werden kann (Bazemore et al. , 2002). Typische weitere benigne Diagnosen sind eine Toxoplasmose (Rafaty, 1977), Sarkoidose (Kaye et al. , 1997) oder Sialadenitis (Al-Dajani et al. , 2007). Der häufigste maligne Befund ist das Plattenepithelkarzinom oder Metastasen von anderen Tumoren (Schwetschenau et al. , 2002).

Geographisch bestehen deutliche Unterschiede bezüglich der Ätiologie: In Entwicklungsländern, insbesondere in Afrika, ist die Tuberkulose der häufigste Grund für eine Lymphadenopathie (Abba et al. , 2003) (Tiwari et al. , 2007) (Getachew et al. , 1999). In Asien ist die sogenannte Kikuchi-Krankheit, eine benigne, histiozytäre, nekrotisierende Lymphadenitis ein häufiger Befund bei einer unklaren Lymphknotenvergrößerung des Halses (Hoefflingshaus et al. , 2006). Bei HIV-Patienten besteht in jedem Fall ein erweitertes Diagnosespektrum: Häufig führt eine cervikale Lymphadenopathie zur Erstdiagnose einer HIV-Infektion; andere Befunde sind z.B. Kaposi-Sarkome, Tuberkulose oder HIV-assoziierte Lymphome (Bem et al. , 1996).

Charakteristika, die in hohem Maße mit einer malignen Erkrankung assoziiert sind, sind eine harte Konsistenz der Lymphknoten, fehlende Verschieblichkeit, zunehmende Größe bzw. Größe über einem cm, sowie supraclaviculäre Lokalisation (Malik et al. , 1998) (Soldes et al. , 1999). Zudem steigt das Risiko einer malignen Erkrankung mit zunehmendem Alter (Adeyemi et al. , 2008). Diese Charakteristika sind bei der

Entscheidung zwischen weiterer Diagnostik oder probatorischer Antibiotika-Therapie zu berücksichtigen.

5 Material & Methodik

5.1 Das Patientengut

Das Patientengut rekrutierte sich aus der HNO-Klinik und Poliklinik der Universität Bonn. Es handelt sich um eine retrospektive Studie.

Das Ziel der Studie war es, eine möglichst vollständige Analyse aller Lymphom-Patienten der Universitätsklinik zu erhalten, die eine Manifestation im Kopf-Hals-Bereich hatten, dementsprechend in der HNO-Klinik diagnostiziert und behandelt wurden. Weiterhin sollten alle Patienten zusammengestellt werden, bei denen eine diagnostische Lymphknoten-Biopsie im Halsbereich durchgeführt wurde, um die tatsächliche Diagnose dem Verdacht gegenüberstellen zu können.

Somit mussten zunächst Möglichkeiten zur geeigneten Patientenrecherche gefunden werden. Da die Archivierung und Dokumentation nicht in allen Belangen detailliert genug bzw. überhaupt vorhanden war, setzt sich das Patientengut der Studie nun aus mehreren Datenbanken bzw. Programmen für elektronische Patientenakten zusammen.

5.1.1 *ORBIS Open Med*[®]

ORBIS Open Med[®] ist das Programm für elektronische Patientenakten der Universitätsklinik Bonn. Während des stationären Aufenthaltes des Patienten sind alle Informationen über den Krankheitsverlauf hinterlegt und auch nach der Entlassung werden Arzt-Briefe, OP-Berichte und Dokumentationen verschiedener Untersuchungen archiviert.

Diese digitale Patientenakte wurde in der HNO Klinik der Universität Bonn im Jahre 2000 eingeführt. In den 1990er Jahren war es bereits vereinzelt genutzt worden, so dass Daten bis zum Jahr 1992 zurück gefunden werden konnten.

5.1.1.1 Das Arbeiten mit ORBIS-die Suchfunktion

Zunächst wurde die Patientensuch-Funktion des Programmes genutzt um nach Diagnosen zu suchen (verschlüsselt über das ICD-10-System, der internationalen Klassifikation von Krankheiten). Die verwendeten Begriffe waren z.B. „C81.x“ (alle Formen des M. Hodgkin), „C82-C85“ (Formen des Non-Hodgkin-Lymphoms), sowie auch „R59.1“ (Lymphknotenerkrankungen, generalisiert), „L0.40“ (akute Lymphadenitis im Kopf-Hals-Bereich). Daraus rekrutierte sich eine erste Liste mit ungefähr 600 potenziellen Patienten.

5.1.1.2 Das Arbeiten mit ORBIS-die OP-Pläne

Mit ORBIS Open Med[®] werden außerdem die OP-Pläne der Universitätsklinik Bonn erstellt. Für die HNO-Klinik sind diese seit 2003 in elektronischer Form dokumentiert. Bei durchschnittlich 2.000 Operationen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich pro Jahr sind somit die Daten von 12.000 Operationen einsehbar. Die Informationen beschränken sich auf den Namen des Patienten, die Operateure und Assistenten sowie in Ausnahmefällen – weitere zusätzliche Hinweise über ansteckende Infektionskrankheiten oder mögliche Ausweitung der geplanten OP. Der eigentliche Eingriff wird rein deskriptiv benannt (z.B. „Panendoskopie“, „Lymphknoten-Exstirpation“) und schließt selten die zugrundeliegende Krankheit mit ein.

Bei der Durchsicht der Pläne wurden alle Patienten notiert, bei denen auf Grund der Art der Operation, z.B. einer Lymphknotenbiopsie, und einigen Zusatzinformationen aus der elektronischen Patientenakte der Verdacht auf ein Lymphom geäußert werden konnte. Weiterhin wurden operative Eingriffe mit aufgenommen, bei denen routinemäßig das Gewebe zur histologischen Untersuchung eingeschickt wird, auch wenn durch die klinische Symptomatik und Anamnese ein malignes Geschehen weitestgehend ausgeschlossen werden kann. Dies ist z.B. der Fall bei der Exstirpation lateraler Halszysten, der Entfernung von Lipomen oder der Eröffnung eitriger Tonsillitiden.

5.1.2 Die Tumordatenbank

Die Tumordatenbank ist ein zentrales Register, das zum Ziel hat, überregional bzw. über eine Klinik hinaus Daten über Krebspatienten zusammenzustellen. Gegründet wurden diese Register vor allem aus der Vorstellung heraus, aktuelle Chemotherapie-Schemata besser vergleichen zu können, bzw. deren Erfolgsquote an einem größeren Patientenkollektiv evaluieren zu können. Die HNO-Klinik hatte die Patienten, die seit dem Jahr 2000 dem Tumorregister gemeldet wurden, in einer eigenen Datenbank aufgeführt.

5.1.3 PathoPro[®]

PathoPro[®] ist das Archivierungs-Programm des pathologischen Instituts der Universitätsklinik Bonn. Dort werden alle Befunde eines Patienten im zeitlichen Verlauf dokumentiert sowie die einsendende Klinik vermerkt. Die Liste der nun ca. 1000 Patienten konnte die Autorin so bearbeiten und die tatsächliche histologische Diagnose der Verdachtsdiagnose gegenüberstellen.

Durch die Option, nach bestimmten Kriterien zu suchen, wie z.B. nach den Stichwörtern „Lymphom“, „Hodgkin“, „Non-Hodgkin“, „Plasmozytom“ etc. fanden sich weitere Fälle mit Lymphomen im Hals-Kopf-Bereich aus der HNO-Klinik. Ebenfalls besteht die Möglichkeit nach Gewebetypen in Form von Abkürzungen zu suchen: Hier steht z.B. „LYM/M“ für maligne Erkrankung eines Lymphknotens, „NNH/M“ für maligne Erkrankungen der Nasen-Nebenhöhlen usw. Diese Abkürzungen wurden von den Pathologen frei ausgewählt und unterliegen keinem geschlossenen System. Trotzdem sind sie größtenteils einheitlich.

Mit den beschriebenen Methoden stellte die Autorin das letztendliche Patientengut der Studie zusammen, welche 796 Patienten mit Lymphknoten-Biopsien im Kopf-Hals-Bereich für den ersten Teil der Studie enthält, sowie im zweiten Teil dieser Arbeit 242 Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose Lymphom weiter untersucht.

5.1.4 Sonstiges

Das Patientengut erweiterte sich immer wieder um Fälle, die durch die Ärzte der HNO-Klinik zugetragen wurden. Es reduzierte sich weiterhin dadurch, dass ungeeignete Fälle im Nachhinein noch ausgeschlossen wurden.

5.2 Einschlusskriterien

Da die Studie zum Ziel hat, vor allem eine Aufstellung über die Patienten der Hals-Nasen-Ohren-Klinik zu erhalten, wurden alle Fälle, deren Erstdiagnose in anderen Kliniken der Universitätsklinik oder auch in peripheren Krankenhäusern gestellt wurden, ausgeschlossen. Dies reduzierte die gefundenen Daten vor allem um die Patienten, die rein konsiliarisch in die HNO-Klinik übersandt wurden. Dies ist z. B. der Fall bei bereits bestehendem Knochenmarks-Lymphom oder Lymphomen im Magen-Darm-Trakt. Weiterhin betrifft dies ebenfalls Patienten, die aus der Kinderklinik überwiesen wurden (Alter null bis zehn Jahre).

Auch wurden Patienten mit kutanen Lymphomen z.B. dem Sézary-Syndrom ausgeschlossen; dies gilt wiederum nicht für die Fälle, in denen die Erstdiagnose in der HNO-Klinik gestellt wurde.

Schwierig ist zudem, dass es keine einheitliche Regelung gibt, wann Patienten von den Ärzten der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (MKG) behandelt werden und in welchem Fall die Betreuung durch die HNO erfolgt.

Aus den oben bereits beschriebenen Gründen wurden diese Patienten ebenfalls nicht in die Studie mit aufgenommen, obwohl sich auch dort viele Patienten mit Manifestationen im Hals-Kopf-Bereich fanden.

Weitere maligne Erkrankungen wie z.B. ein Zweittumor in anderem Gewebe oder an derselben Stelle sowie zusätzliche Infektionskrankheiten wie z.B. HIV waren kein Grund zum Ausschluss. Die Zweiterkrankung wurde jedoch nicht weiter beobachtet oder berücksichtigt. Weiterhin wurden die nebenbefundlichen Erkrankungen nicht in die statistische Erhebung aufgenommen.

5.3 Weitere Datenerhebung

5.3.1 Epidemiologie

Für jeden Fall wurden das Geschlecht und das Alter bei Aufnahme eingetragen. Der ethnische Hintergrund der Patienten hätte nur in wenigen Fällen sicher erschlossen werden können und wurde nicht bestimmt.

5.3.2 Histopathologie

Die Befunde durch die Pathologie wurden nach eingesendetem Gewebe (z.B. „Lymphknoten cervikal“) Seite der Manifestation („links“ oder „rechts“), Typ der Zellreihe („B“ oder „T-/NK“), Typ des Lymphoms („Hodgkin“, „Non-Hodgkin“ oder „T-Zell-Lymphom“), Malignitätsgrad („niedrig“, „intermediär“ oder „hoch maligne“) und nach gängigen Klassifikationen („R.E.A.L/WHO“ und „Kiel“) unterteilt. Da die Unterscheidung des Malignitätsgrades erst mit der Einführung der WHO-Klassifikation im Jahre 2001 weggefallen ist, die Pathologen dies zunächst jedoch uneinheitlich übernommen haben, hat die Autorin für alle Fälle den Malignitätsgrad mit aufgenommen, um eine Vergleichbarkeit der Daten mit älteren Studien zu schaffen. Weiterhin wurde eine Differenzierung in nodale und extranodale Manifestation vorgenommen. Diese Unterscheidung ist im Besonderen von Bedeutung, da es ein Ziel der Studie ist, auch außergewöhnliche Manifestationen im Hals-Kopf-Bereich aufzudecken sowie ihr Verhältnis zu den Lymphomen in zervikalen Lymphknoten darzustellen.

Anhand dieser Daten ist es möglich die statistische Verteilung der Gewebetypen sowie der Regionen im Kopf-Hals-Bereich vorzunehmen.

5.3.3 Klinik & Verlauf

Um den klinischen Verlauf der Patienten zu beurteilen bzw. eine Aussage über allgemeine Risikofaktoren machen zu können, wurde Nikotin-und Alkohol-Konsum abgefragt. Hier hat die Autorin jedoch keine graduelle Unterscheidung der Menge vorgenommen, sondern nur die Aussagen „ja“ oder „nein“ gewertet. Weiterhin wurden

Schmerzen am Manifestationsort und typische sogenannte B-Symptomatik, also Leistungsabfall, Nachtschweiß, Fieber oder Gewichtsverlust von mehr als zehn Prozent des Körpergewichts innerhalb von sechs Monaten erhoben. Auch hier wurden die Antworten nur in „ja“ und „nein“ unterteilt und keine Subklassifizierungen erstellt.

Von Bedeutung war weiterhin das Erstsymptom, so z.B. „Dysphagie“, und das Zeitintervall in Wochen bis zur ersten Vorstellung durch den Patienten

Da in vielen Fällen anamnestisch nur die ungefähre Zeitspanne angegeben wurde (z.B. „einige/wenige Wochen bzw. Monate“) hat man sich entschlossen, „wenige Wochen“ als 3-4 Wochen zu werten und dementsprechend statistisch aufzunehmen und „einige Wochen“ als 5-6 Wochen. Somit blieb die Möglichkeit bestehen, eine Aussage über den zeitlichen Verlauf machen zu können, da im Besonderen von Fällen aus den 1990er Jahren anderweitig keine Daten zur Verfügung standen. Dies gilt ebenso für die Anzahl der Monate.

Da nicht für jeden Patienten in der elektronischen Patientenakte Laborbefunde hinterlegt waren und diese auch nicht dem jeweiligen Stadium der Krankheit zugeordnet werden konnten, wurde darauf verzichtet Parameter wie z.B. die Leukozytenzahl oder Hämoglobinwerte sowie weitere Virus-Serologie-Befunde mit aufzunehmen.

Um den Krankheits-Verlauf besser beurteilen zu können, hat die Autorin zusätzlich ermittelt, wie viele der Patienten in der Zwischenzeit verstorben sind. Unterstützt wurde sie dabei von den Standesämtern im Einzugsgebiet der Universitätsklinik Bonn, die freundlicherweise epidemiologische Daten zur Verfügung gestellt haben. Die Autorin hat sich dabei auf 32 Standesämter im Umkreis von der Stadt Bonn beschränkt (Rhein-Sieg-Kreis, Kreis Euskirchen, Rhein-Erft-Kreis, Bonn und Köln). Ebenfalls konnten durch viele niedergelassene Ärzte Daten über die Klinik und den aktuellen Zustand des Patienten vervollständigt werden.

Um eine Übersicht über die Anzahl der Lymphom-Patienten an der Universitätsklinik Bonn im zeitlichen Verlauf zu erhalten, wurde für jedes Jahr seit 1992 das Patientenaufkommen mit einem malignen Lymphom bestimmt.

6 Ergebnisse

6.1 Statistische Auswertung der Daten

Die Daten wurden mittels EDV zunächst in einer elektronischen Datenbank (Excel 2007[®]) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv durch Mittelwert-, Maximum- und Minimumvergleiche, prozentuale Verteilungen sowie Vergleiche der epidemiologischen Daten nach Alter und Geschlecht.

Für die Darstellung der Ergebnisse hat die Autorin jeweils zwischen den Patientengruppen „Verdachtsdiagnose Lymphom bzw. Malignom“ und „Lymphom-Diagnose histologisch bestätigt“ unterschieden.

6.2 Patienten mit der Verdachtsdiagnose Lymphom bzw. malignes Geschehen

6.2.1 Geschlechterverteilung

Bei der Auswertung der Daten überwogen die 495 männlichen Patienten (62,19%) gegenüber 301 weiblichen Patienten (37,81%). Dies entspricht einer Geschlechterratio männlich zu weiblich von 1,64 zu 1.

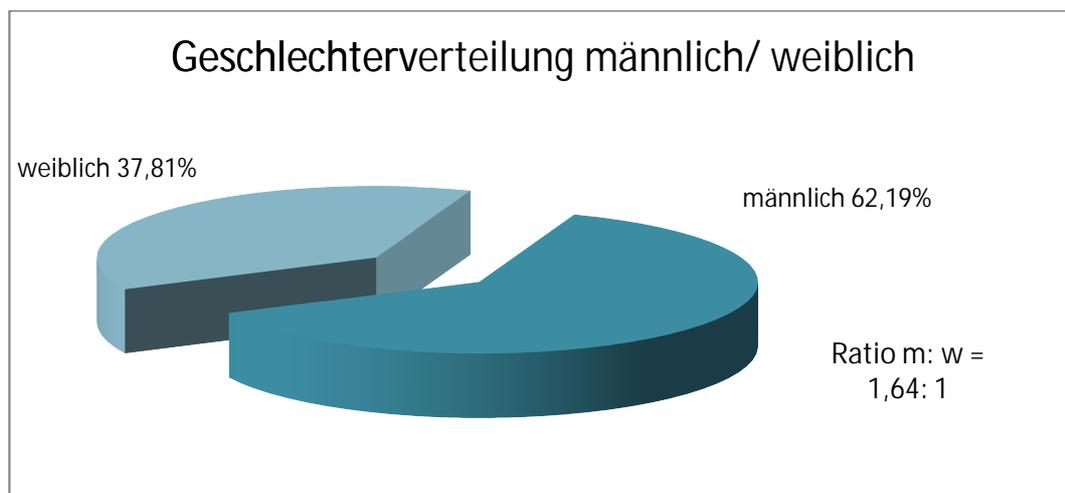


Abbildung 1 - Geschlechterverteilung männlich/ weiblich der Patientengruppe mit der Verdachtsdiagnose Lymphom

6.2.2 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Aufnahme lag bei 56,6 Jahren. Der älteste Patient war 97 Jahre, der jüngste null Jahre (einige Wochen bzw. Monate). Der Median ist 60.

Mit 196 Patienten bildeten die Gruppe der 61-70-jährigen die am stärksten vertretene Altersgruppe, gefolgt von den 51-60-jährigen (n=163). Weiterhin folgte an dritter Stelle die Gruppe der 71-80-jährigen mit 134 Patienten.

Die kleinsten Altersgruppen bildeten die Gruppen der 91-100-jährigen mit sieben Patienten sowie die Gruppe der null-bis zehn-jährigen mit zehn Patienten.

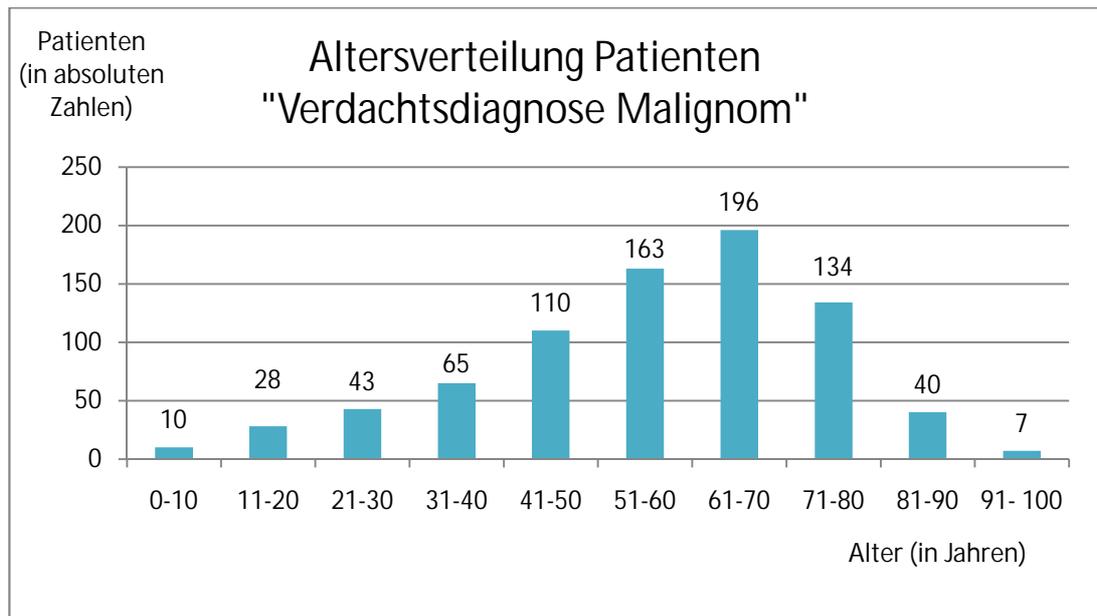


Abbildung 2 - Altersverteilung der Patientengruppe mit der Verdachtsdiagnose Lymphom. Die Unterteilung erfolgte in Zehn-Jahres-Schritte

6.2.2.1 Männlich

Bei den männlichen Patienten lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Aufnahme bei 58,0 Jahren. Der älteste Patient war 90 Jahre, der jüngste null Jahre (einige Wochen bzw. Monate). Der Median ist 60.

Die stärkste Altersgruppe ist mit 142 Patienten die Gruppe der 61-70-jährigen, gefolgt von den 51-60-jährigen (n=116) und an dritter Stelle der Gruppe der 71-80-jährigen (n=83).

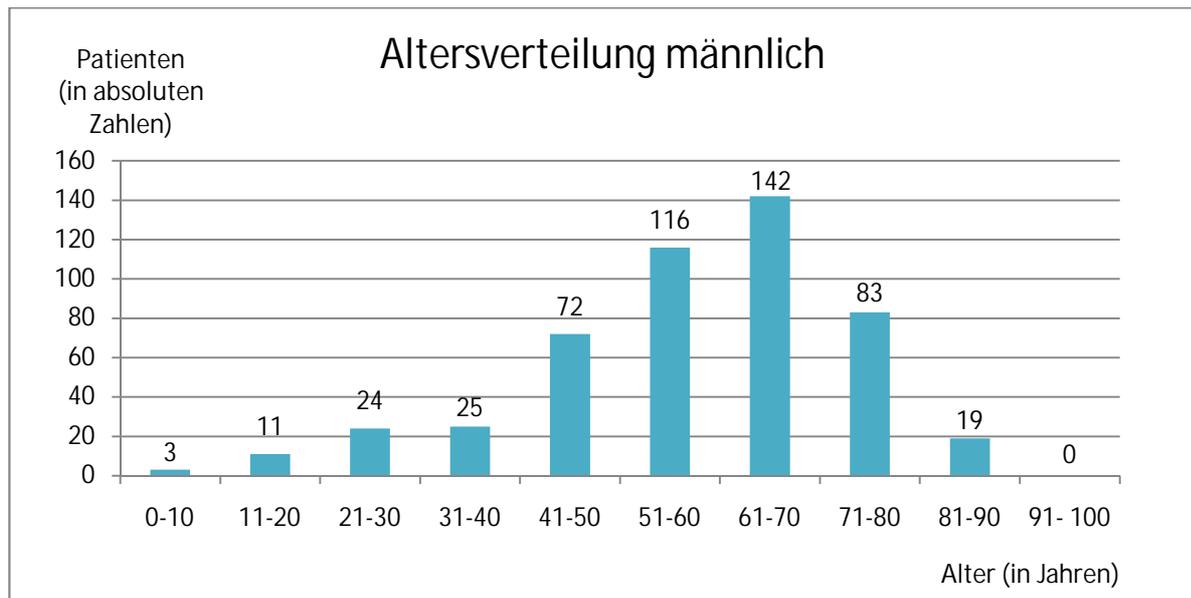


Abbildung 3 - Altersverteilung der männlichen Patienten mit der Verdachtsdiagnose Lymphom

6.2.2.2 Weiblich

Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten lag zum Zeitpunkt der Aufnahme bei 54,4 Jahren. Die älteste Patientin war 97 Jahre, die jüngste null Jahre (wenige Wochen bzw. Monate). Der Median ist 57.

Bei der Altersverteilung ist die Gruppe der 61-70-jährigen mit 54 Patientinnen die am stärksten vertretene Altersgruppe, gefolgt von den 71-80-jährigen (n=51) und an dritter Stelle den 51-60-jährigen (n=47).

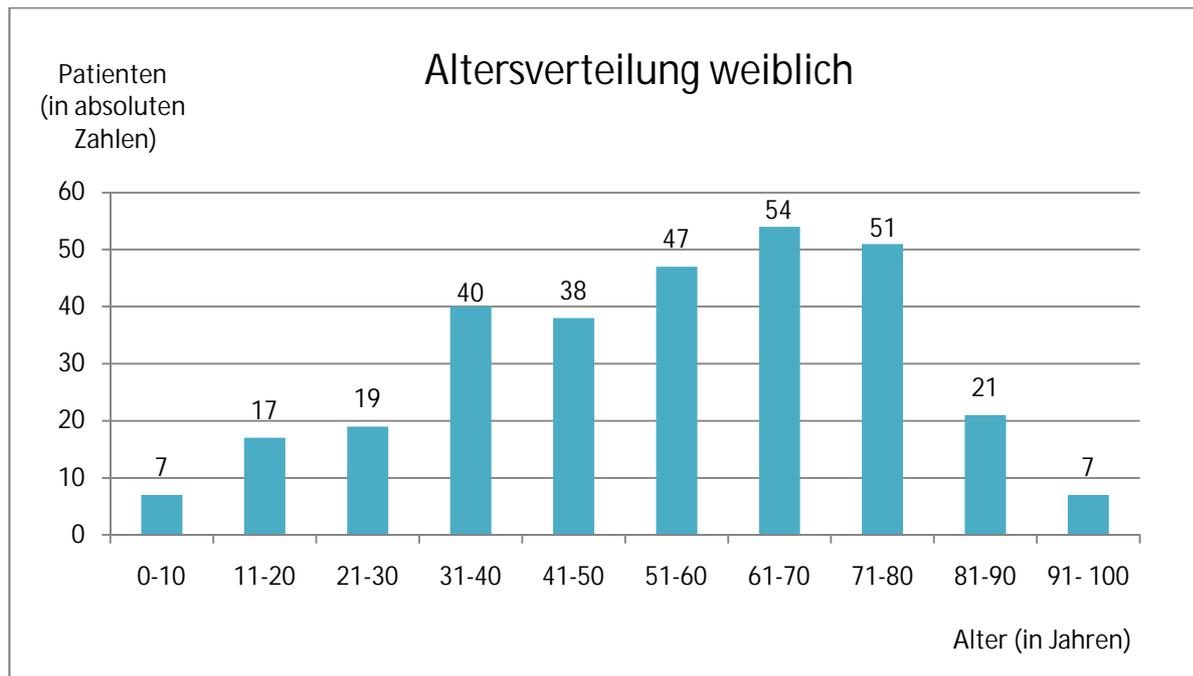


Abbildung 4 - Altersverteilung der weiblichen Patienten mit der Verdachtsdiagnose Lymphom

6.2.2.3 Vergleich

Die stärksten Altersgruppen liegen bei den männlichen Patienten im Bereich der fünften bis siebten Dekade. Die weiblichen Patienten haben einen Peak in der dritten sowie einen in der sechsten Dekade, zeigen also ein zweigipfliges Verteilungsmuster. In der Altersgruppe zwischen 80 und 100 Jahren sind sie stärker vertreten als das männliche Geschlecht.

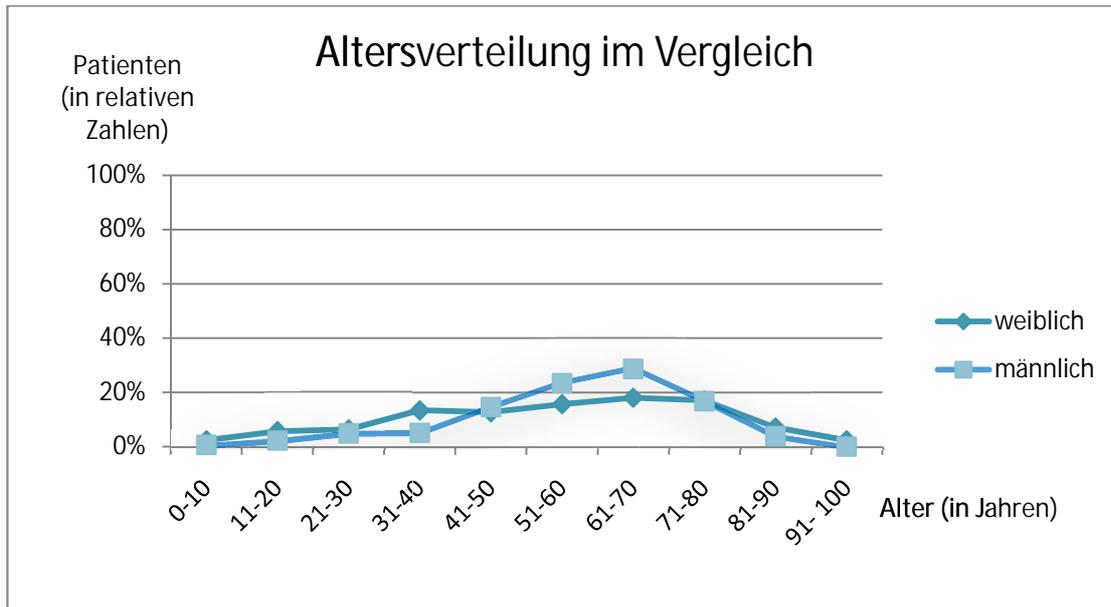


Abbildung 5 - Altersverteilung der männlichen und weiblichen Patienten mit der Verdachtsdiagnose Lymphom im Vergleich

6.2.3 Tatsächliche Diagnose

Nach der histologischen Diagnostik durch die Pathologie wurden die Verdachtsdiagnosen mit den tatsächlichen Befunden verglichen.

In 23,87% der Fälle war die entnommene Gewebeprobe unauffällig (n=190) und somit der Verdacht auf ein Lymphom bzw. malignes Geschehen unbegründet. In 588 Fällen ergab die histologische Untersuchung einen pathologischen Befund. Dies entspricht 73,87%.

Bei 2,39% der Patienten (n=19) konnten keine Daten bzw. Informationen über die histologische Untersuchung aufgefunden werden.

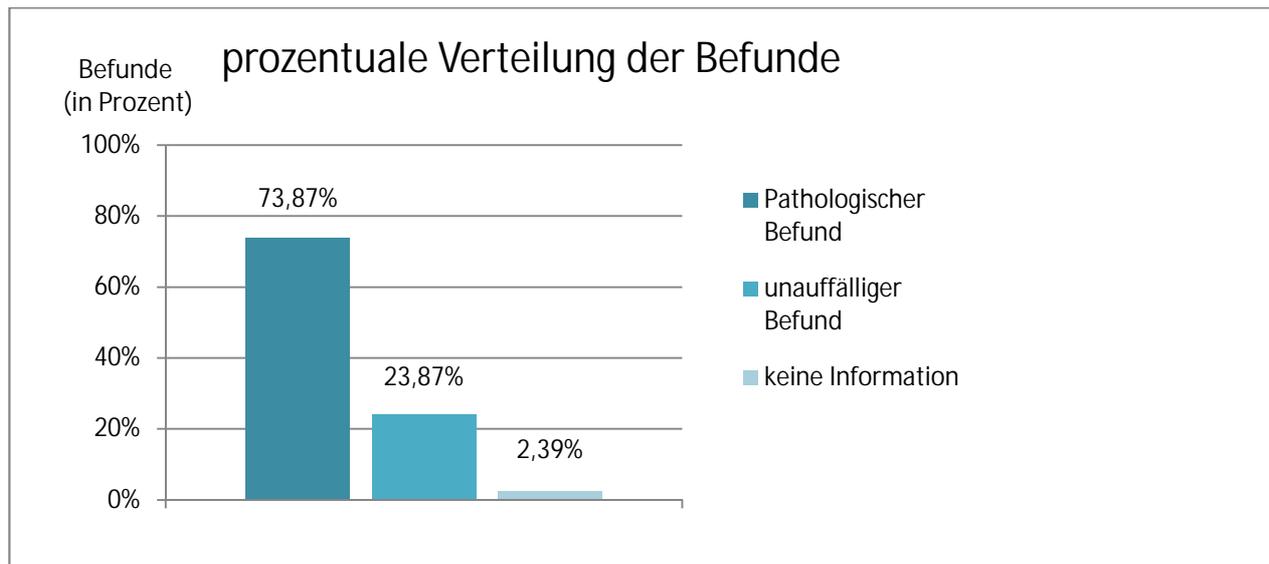


Abbildung 6 – Verteilung der Differentialdiagnosen nach histologischer Untersuchung der Biopsie-Präparate der Patientengruppe mit der Verdachtsdiagnose Lymphom

Die Patientengruppe, deren histologische Untersuchung einen pathologischen Befund ergab, wurde weiter untersucht und nach Diagnosen subklassifiziert:

In nur 1,87% der Fälle (n=11) war die Diagnose benigne, so z.B. eine Sarkoidose (n=3), eine Sialadenitis der Glandula Parotis bei Verdacht auf ein Sjögren-Syndrom oder eine Toxoplasmose (in jeweils 2 Fällen). Weiterer Befund war ein plexiformes Schwannom, das rein histologisch zu den gutartigen Tumoren zählt, jedoch entarten kann.

Bei 577 Patienten war der Befund maligne (98,13%). In 43,92% der Fälle bestätigte sich die klinische Verdachtsdiagnose Lymphom (n=253). 56,08% hatten einen malignen Befund anderer Ätiologie.

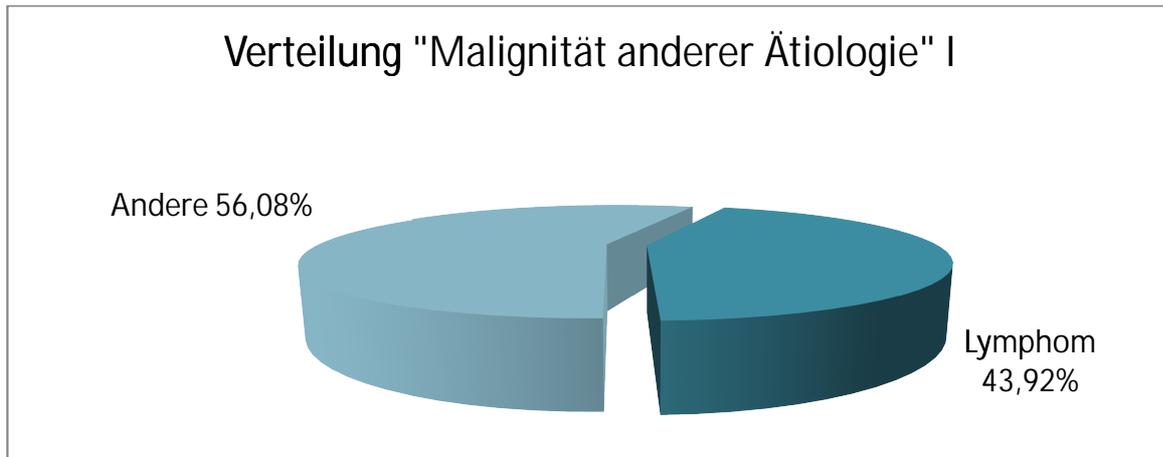


Abbildung 7 - Prozentuale Verteilung der malignen Befunde in die Gruppe "Lymphom" sowie die Gruppe "Andere"

In dieser Gruppe „Andere“ war mit 216 Fällen der Befund eines Plattenepithelkarzinoms (PEC) der mit Abstand am häufigsten gestellte. Dies entspricht 66,87%.

In 17,96% der Fälle (n=58) wurden Metastasen eines anderen Primärtumors gefunden, wobei auch hier Metastasen eines PEC am stärksten vertreten waren. Diese Diagnose wurde in 19 Fällen gestellt (32,76%). Es folgte das Mamma-Karzinom, dessen Filiae in 14 Fällen gefunden wurden (24,13%), sowie weiterhin Bronchial-, Urothel- und Schilddrüsenkarzinome (siehe Tabelle 1 im Anhang).

Bei 35 Patienten (10,84%) wurden andere Karzinom-Formen diagnostiziert. So handelte es sich in acht Fällen (22,23%) um Schilddrüsen-Karzinome, in sechs Fällen um undifferenzierte Karzinome, sowie um lymphoepitheliale und niedrig-differenzierte Karzinome (fünf bzw. vier Fälle).

(siehe Tabelle 2 im Anhang)

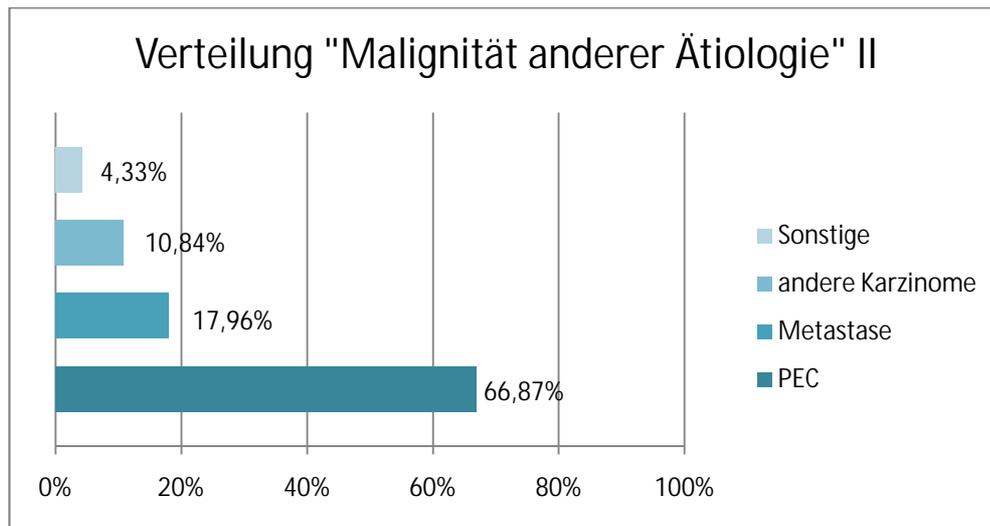


Abbildung 8 - Prozentuale Verteilung der Differentialdiagnosen in der Gruppe der Patienten mit malignem Befund, jedoch keinem Lymphom

6.2.3.1 Besonderheiten der Befunde im Geschlechtervergleich

Bei den Patienten, für die sich der Verdacht auf ein Lymphom bestätigte, liegen einige Unterschiede in der Geschlechterverteilung vor:

Die weiblichen Patienten sind mit einem Mittelwert von 54 Jahren deutlich jünger. In den Altersgruppen der 80-100-jährigen sind sie wie bereits beschrieben häufiger vertreten. So sind 9,5% der Patientinnen über 80 Jahre alt, im Vergleich zu 4,5% bei den männlichen Patienten. Die am häufigsten vertretene Altersgruppe ist bei beiden Geschlechtern deutlich die sechste und siebte Dekade (ca. 25%).

Außergewöhnlich ist zudem, dass die Diagnose „Pathologie anderer Ätiologie“ bei den Männern in keinem Fall gestellt wurde (im Gegensatz zu elf Fällen bei weiblichen Patienten). Somit gibt es bei den männlichen Patienten nur die beiden Befunde „unauffällig“ oder „maligne“. Für diese beiden Befund-Klassen sind die Verteilungen in Bezug auf die Geschlechter ungefähr ausgeglichen.

6.3 Patienten mit histologisch bestätigter Lymphom-Diagnose

6.3.1 Geschlechterverteilung

Bei der Auswertung der Daten der insgesamt 242 Patienten überwogen mit 153 Patienten (63,22%) die männlichen Patienten gegenüber den weiblichen Patienten mit 36,78% (n=89). Dies entspricht einer Geschlechterratio männlich zu weiblich von 1,72 zu 1.

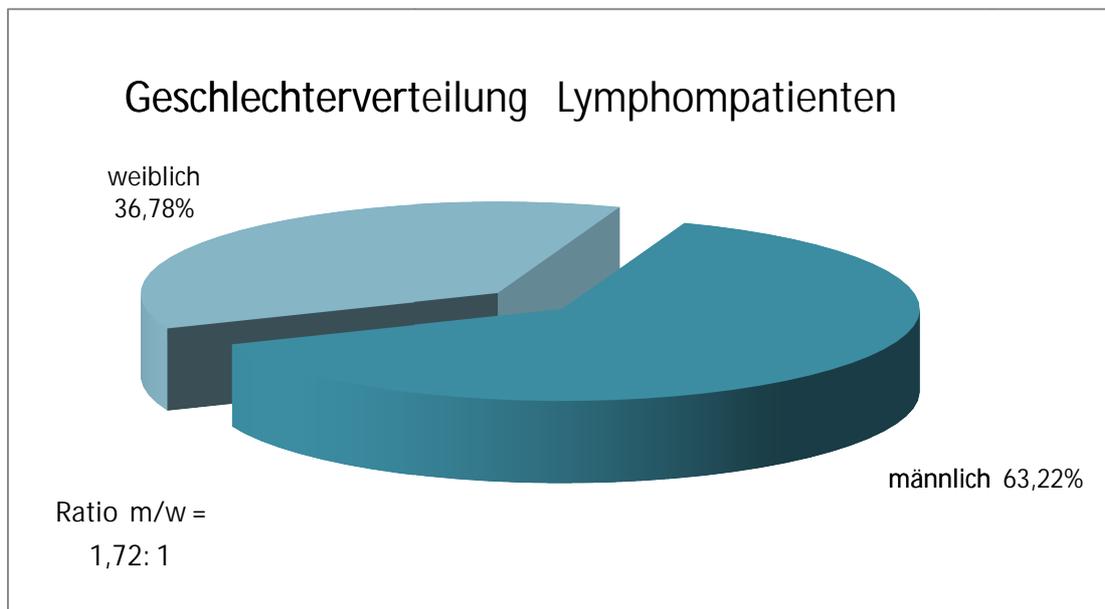


Abbildung 9 - Geschlechterverteilung männlich/ weiblich in der Gruppe der Patienten mit bestätigter Lymphomdiagnose nach histologischer Untersuchung

6.3.2 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Aufnahme lag bei 63,0 Jahren. Der älteste Patient war 97 Jahre und der jüngste Patient drei Jahre. Der Median ist 65.

Mit 59 Patienten (24,69%) ist die Gruppe der 61-70-jährigen die am stärksten vertretene Altersgruppe, gefolgt von den 71-80-jährigen mit 58 (24,27%) und an dritter Stelle den 51-60-jährigen mit 37 Patienten (15,48%).

Die kleinste Altersgruppe ist mit einem Patient (0,42%) die Gruppe der 0-10-jährigen sowie die Gruppe der 11-20-jährigen mit drei Patienten (1,26%).

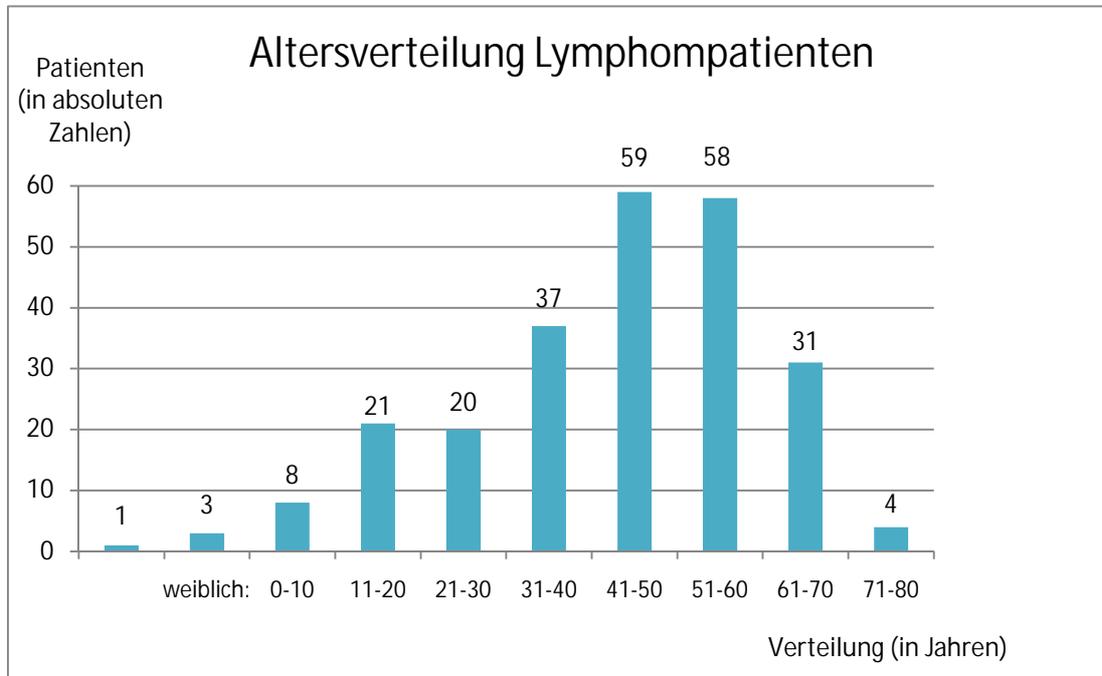


Abbildung 10 - Altersverteilung der Patienten mit bestätigter Lymphomdiagnose nach histologischer Untersuchung

6.4 Altersverteilung nach Geschlechtern getrennt

6.4.1.1 Männlich

Bei den männlichen Patienten lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Aufnahme bei 62 Jahren. Der älteste Patient war 90, der jüngste Patient war drei Jahre. Der Median ist 64.

Mit 42 Patienten (27,45%) ist die Gruppe der 61-70-jährigen die am stärksten vertretene Altersgruppe, gefolgt von den 71-80-jährigen mit 35 Patienten (22,88%) und an dritter Stelle den 51-60-jährigen mit 25 Patienten (16,34%).

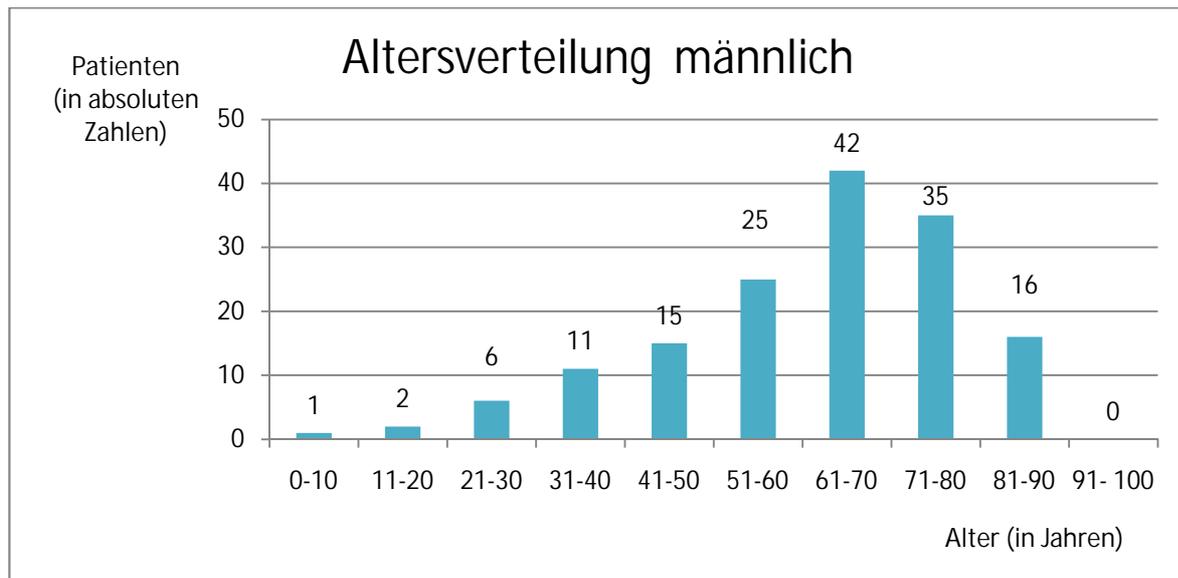


Abbildung 11 - Altersverteilung der männlichen Patienten in der Gruppe mit bestätigter Lymphomdiagnose nach histologischer Untersuchung

6.4.1.2 Weiblich

Zum Zeitpunkt der Aufnahme lag das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten bei 65 Jahren. Die älteste Patientin war 97 Jahre, die jüngste Patientin 15 Jahre. Der Median ist 67.

Mit 23 Patienten (25,84%) ist die Gruppe der 71-80 jährigen die am stärksten vertretene Gruppe, gefolgt von den 61-70-jährigen mit 17 Patienten (19,10%) und an dritter. Stelle den 81-90-jährigen mit 15 Patienten (16,85%).

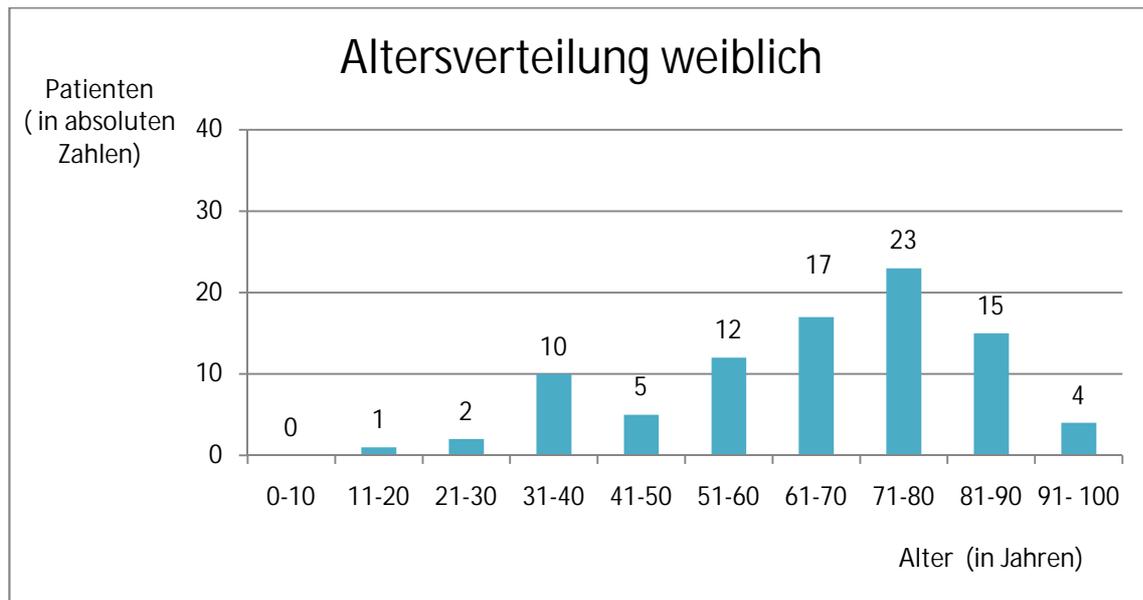


Abbildung 12 - Altersverteilung der weiblichen Patienten in der Gruppe mit bestätigter Lymphomdiagnose nach histologischer Untersuchung

6.4.1.3 Vergleich

Im direkten Vergleich ist die Verteilung in Bezug auf die Geschlechter recht ausgeglichen. Die weiblichen Patienten sind im Durchschnitt älter und auch in den höheren Altersklassen stärker vertreten. Weiterhin lässt sich auch hier die leichte Tendenz zu einem zweiten Manifestationsgipfel in der dritten Dekade erkennen.

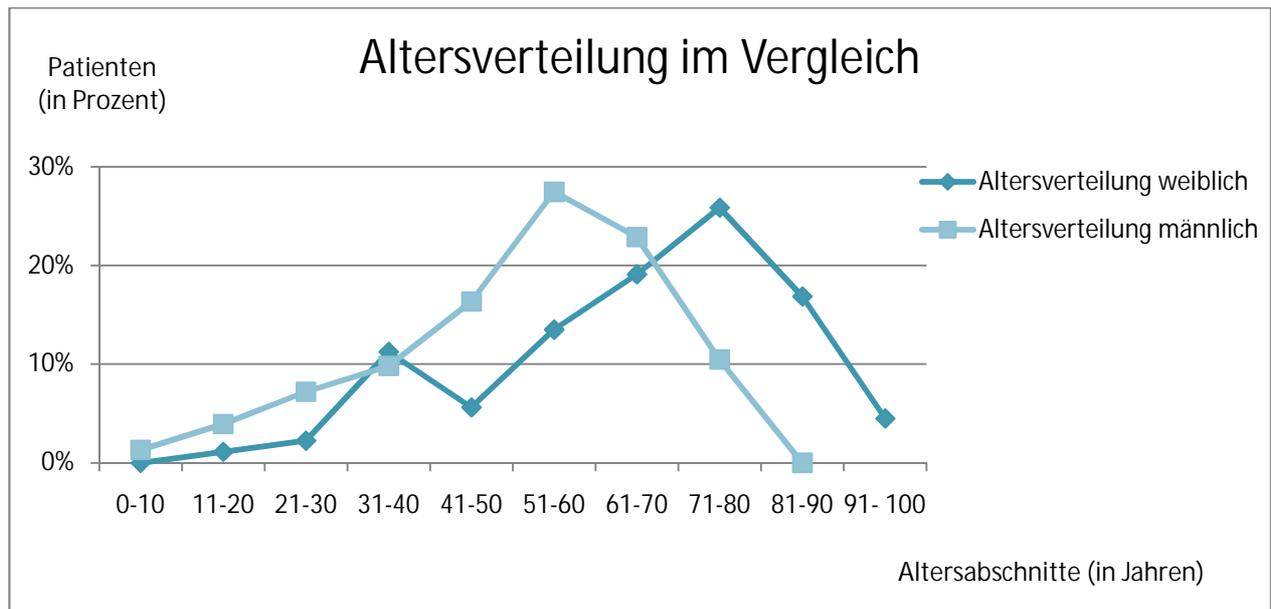


Abbildung 13 - Altersverteilung der weiblichen und männlichen Patienten in der Gruppe mit bestätigter Lymphdiagnose nach histologischer Untersuchung im Vergleich

6.4.2 Zellreihe & Lymphom-Typ

Für die Klassifizierung der Zellreihe wurden sowohl Hodgkin-als auch Non-Hodgkin-Lymphome nach Zelltyp B und T-/NK unterteilt. Es traten mit 234 Befunden (96,69%) signifikant mehr B-Zell-Lymphome auf. T-Zell-bzw.-NK-Zell-Lymphome wurden in acht Fällen diagnostiziert (3,31%).

Dies entspricht einem Verhältnis von B-Zell-zu T-Zell-Lymphomen von ca. 33 zu 1.

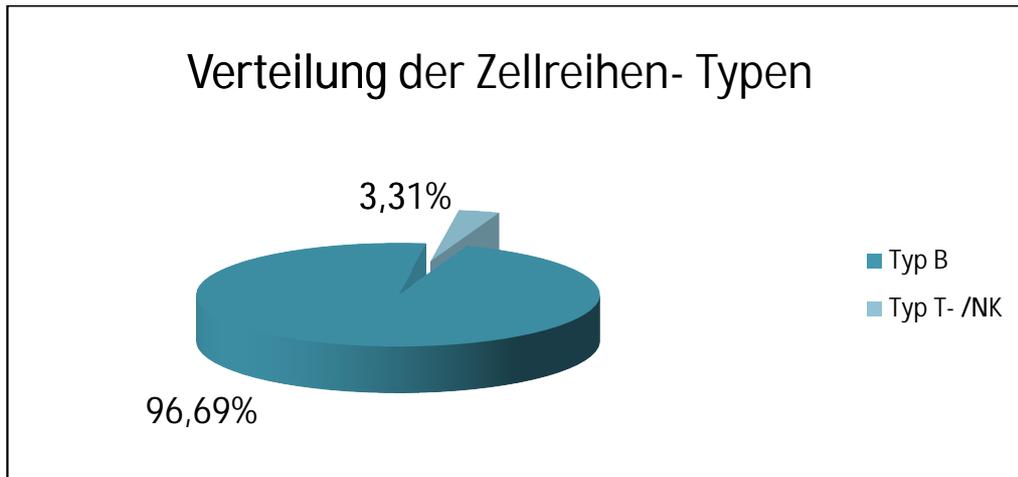


Abbildung 14 - Verteilung der Lymphome in die B- sowie T-Zellreihe in der Gruppe der Patienten mit bestätigter Lymphomdiagnose

Ebenso wurden die Befunde nach den Lymphom Typen Hodgkin-und Non-Hodgkin unterteilt. Die acht Fälle von T-Zell-bzw.-NK-Zell-Lymphomen wurden „Lymphom“ genannt und der Vollständigkeit halber in diese Berechnung mit einbezogen.

Der mit Abstand am häufigsten gestellte Befund war in 195 Fällen (80,58%) ein Non-Hodgkin-Lymphom. Das Hodgkin-Lymphom trat in 40 Fällen auf (16,53%).

Dies entspricht einem Verhältnis Non-Hodgkin-zu Hodgkin-Lymphom von ungefähr 5 zu1. (4,85 zu 1).

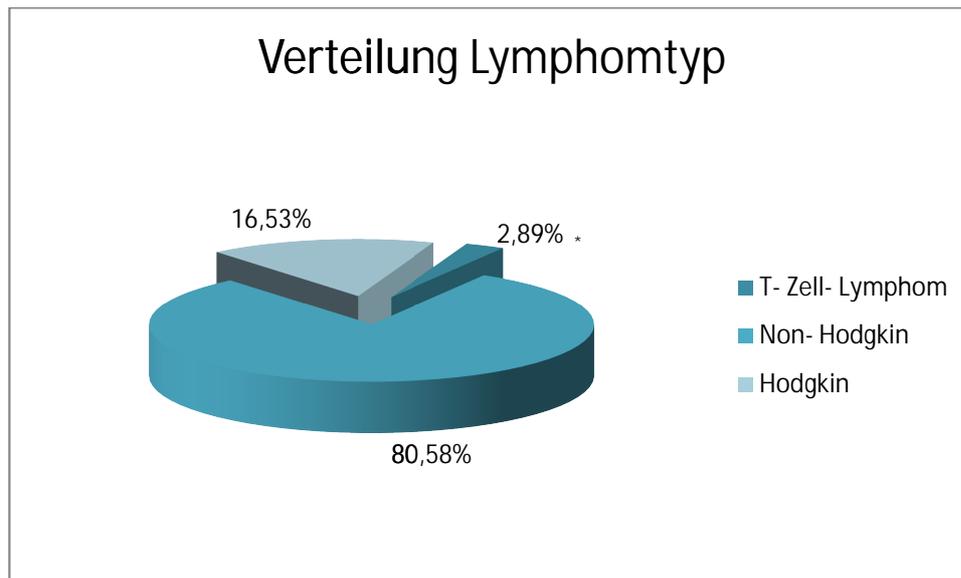


Abbildung 15 - Verteilung der Lymphome in die Gruppe Hodgkin, Non-Hodgkin sowie T-Zell-Lymphom in der Gruppe der Patienten mit bestätigter Lymphomdiagnose

* Die Differenz zwischen Lymphomen der T-Zellreihe (3,31%) und den hier genannten 2,89% ergibt sich dadurch, dass in einem Fall ein Hodgkin-Lymphom der T-Zellreihe diagnostiziert wurde, welches in den Subklassifizierungen als Hodgkin-Lymphom gewertet wird.

6.4.2.1 Geschlechter-und Altersverteilung der einzelnen Lymphomtypen

Bei den Hodgkin-Lymphomen dominiert mit 26 Fällen (65%) das männliche Geschlecht vor 14 Fällen (35%) für das weibliche Geschlecht. Dies entspricht einer Geschlechterratio männlich zu weiblich von 1,86 zu 1.

Auch bei den NHL liegt das männliche Geschlecht mit 124 Fällen (63,27%) signifikant häufiger vor. In 36,73% (72 Fälle) sind die Patienten weiblichen Geschlechts. Dies entspricht einem Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich von 1,72 zu 1.

Der Altersmedian für die Patienten mit Hodgkin-Lymphom liegt bei 47 Jahren, für die Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom bei 68 Jahren.

6.4.3 Malignitätsgrad

Der Malignitätsgrad wurde anhand der histologischen Befunde in „niedrig maligne“, „intermediär“ und „hoch maligne“ unterteilt. In 111 Fällen wurde ein hochmalignes

Lymphom diagnostiziert. Dies entspricht 46,25%. Mit 30,83% der Fälle folgte an zweiter Stelle die niedrigmaligne Form. Sie lag in 74 Fällen vor. Ein intermediärer Malignitätsgrad wurde in 50 Fällen gefunden. Dies entspricht 20,83%.

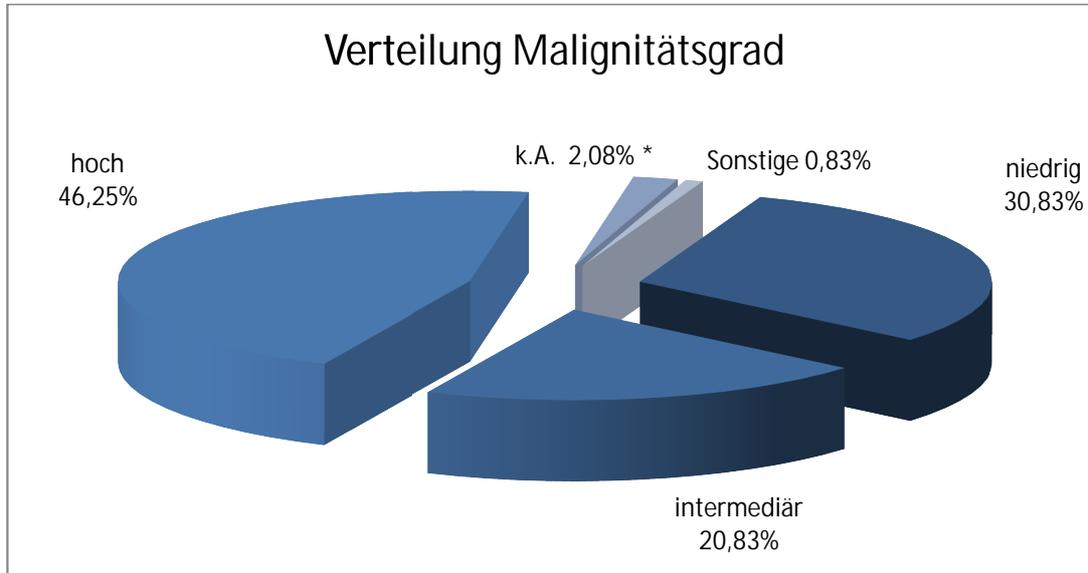


Abbildung 16 - Verteilung des Malignitätsgrades der Lymphome

* k.A. =keine Angabe

6.4.3.1 Malignitätsgrad der Lymphomtypen

Auffallend ist, dass der statistisch dominierende hohe Malignitätsgrad bei den Hodgkin-Lymphomen nur in 3 Fällen vorlag. Der niedrige und intermediäre Malignitätsgrad ist dort deutlich häufiger. Die T-/NK-Zell-Lymphome zeigen ein etwa ausgewogenes Verhältnis des Malignitätsgrades mit vier Fällen einer hohen und drei Fällen einer niedrigen Proliferationsrate. Bei den NHL dominiert der hohe Malignitätsgrad mit 106 Fällen deutlich, vor 29 Fällen eines intermediären und 60 Fällen eines niedrigen Malignitätsgrades.

In einem Fall beschreiben die Pathologen ein sogenanntes „Double-Hit-Phänomen“, bei dem durch eine Co-Expression von zwei normalerweise nicht zusammen auftretenden Oberflächen-Antigenen (CD5 und CD10) ein besonders aggressiver Verlauf sehr häufig

auftrete. In diesem Zusammenhang sei zu erwähnen, dass der Patient an AIDS erkrankt war und mittlerweile verstorben ist.

6.4.4 Klassifizierung nach Kiel, R.E.A.L & WHO

Da die Daten aus unterschiedlichen Jahren bzw. Jahrzehnten stammen, hat die Autorin für alle Befunde jeweils die Definition nach der „Kiel- und der R.E.A.L./WHO Klassifikation“ angegeben. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt nun nach der WHO-Klassifikation von 2008.

6.4.5 Ergebnisse Hodgkin-Lymphome

Wie bereits oben beschrieben lag in 40 Fällen ein Hodgkin-Lymphom vor. Davon entfielen 28 Fälle (70,00%) auf das klassische HL; in 11 Fällen (27,50%) lag der Lymphozyten-prädominante Subtyp vor.

Als häufigster Subtyp des klassischen HL wurde bei 16 Patienten ein Mischtyp diagnostiziert und in 12 Fällen eine noduläre Sklerose. Der lymphozytenarme und der lymphozytenreiche Typ wurden nicht gefunden. (siehe auch Tabelle 3 im Anhang)

6.4.6 Ergebnisse Non-Hodgkin-Lymphome

In 195 Fällen wurde ein Non-Hodgkin-Lymphom diagnostiziert. Mit Abstand am häufigsten wurde in 74 Fällen der Subtyp des großzelligen, diffusen B-Zell-Lymphoms gefunden. Dies entspricht 37,95%. Der Altersmedian für diesen Lymphomtyp liegt bei 68 Jahren.

An zweiter Stelle folgt mit 47 Fällen (24,10%) die Diagnose eines Keimzentrumslymphoms. In 23 Fällen (11,79%) lag ein Mantelzell-Lymphom vor.

Lymphomtyp Non-Hodgkin (WHO Klassifikation)		
Lymphomtyp	Fallzahl	rel. Anteil
großzellig, diffus	74	37,95%
Keimzentrum	47	24,10%
Mantelzell	23	11,79%
Immunozytom	11	5,64%
CLL (inkl. smouldering CLL & Richter-Syndrom)*	9	4,62%
Plasmozytom	8	4,10%
Marginalzonen-Lymphom	6	3,08%
MALT	5	2,56%
Burkitt	5	2,56%
burkitt-like	5	2,56%
lymphoblastisch (unreif)	2	1,03%
Summe	195	100,00%

Abbildung 17 - Verteilung der Non-Hodgkin-Lymphome in die molekulargenetischen Subgruppen

* Wie bereits im Kapitel über die chronisch lymphatische Leukämie erwähnt, existieren zwei Sonderformen: die smouldering CLL, eine weniger aggressive Leukämie, sowie das Richter-Syndrom, bei dem der Tumor bzw. die Leukämie in ein diffus, großzelliges B-Zell-Lymphom entartet.

6.4.7 Manifestation & Gewebetyp

Aus dem histologischen Befund sowie den Briefen und OP-Berichten wurde jeweils der Ort der Manifestation („nodal“ bzw. „extranodal“) sowie der Typ des Gewebes entnommen.

6.4.7.1 Verhältnis nodal/ extranodal

Das Verhältnis zwischen nodaler und extranodaler Manifestation überwiegt für die Manifestation in Lymphknoten, also für den nodalen Befall. So findet man in 159 Fällen einen nodalen und in 83 Fällen einen extranodalen Befall.

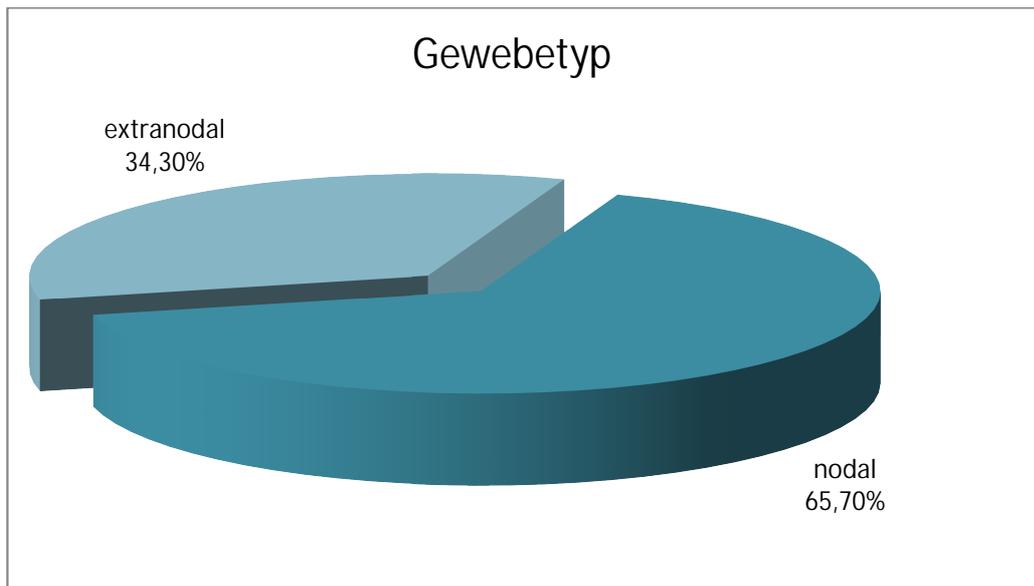


Abbildung 18 - Unterteilung der Lymphome nach Gewebetyp in nodal und extranodal

Für das Verhältnis bei den einzelnen Lymphomtypen ergeben sich jedoch deutliche Unterschiede: Im Falle des Hodgkin-Lymphoms liegt in 33 Fällen eine nodale Manifestation vor. Eine extranodale findet sich jedoch nur in 7 Fällen. Dies entspricht einem Verhältnis nodal zu extranodal von 4,7:1. Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen findet sich kein solch ausgeprägtes Verhältnis: Ein nodaler Befall wurde in 122 Fällen diagnostiziert; ein extranodaler in 73 Fällen. Dies entspricht einem Verhältnis von 1,67 zu 1. (siehe Tabelle 5 im Anhang für weitere Verhältnisse der einzelnen Lymphom-Subtypen)

6.4.7.2 Gewebetypen

Mit deutlichem Abstand sind mit 112 Fällen die Lymphknoten des Halses am häufigsten befallen. Hier dominieren stark die cervikalen Regionen vor submandibulärem und supraclaviculärem Befall. An zweiter Stelle folgt in 43 Fällen eine Manifestation an den Schleimhäuten des Nasen-Rachen-Raums. Am häufigsten findet sich hier ein Befall des Nasopharynx sowie Oropharynx und Zungengrund. Die Tonsillen sind in 37 Fällen betroffen, Speicheldrüsen in 29 Fällen, Weichteilgewebe und Knochen in 13 bzw. sieben Fällen. Außergewöhnlich waren vier Fälle mit Befall der Orbita als Erstmanifestation sowie ein Fall mit Manifestation am Oberlid (siehe Tabelle 6 im

Anhang). Ordnet man die jeweiligen Gewebetypen nun dem Organ bzw. Körperteil zu, ergeben sich ein Befall des Halses in 113 Fällen sowie eine Manifestation im Gesicht in 102 Fällen. Nase und Auge waren weniger häufig betroffen (22 bzw. fünf Fälle). Das Ohr war mit einem Befall des Gehörganges und einer infraaurikulären Manifestation nur in zwei Fällen betroffen.

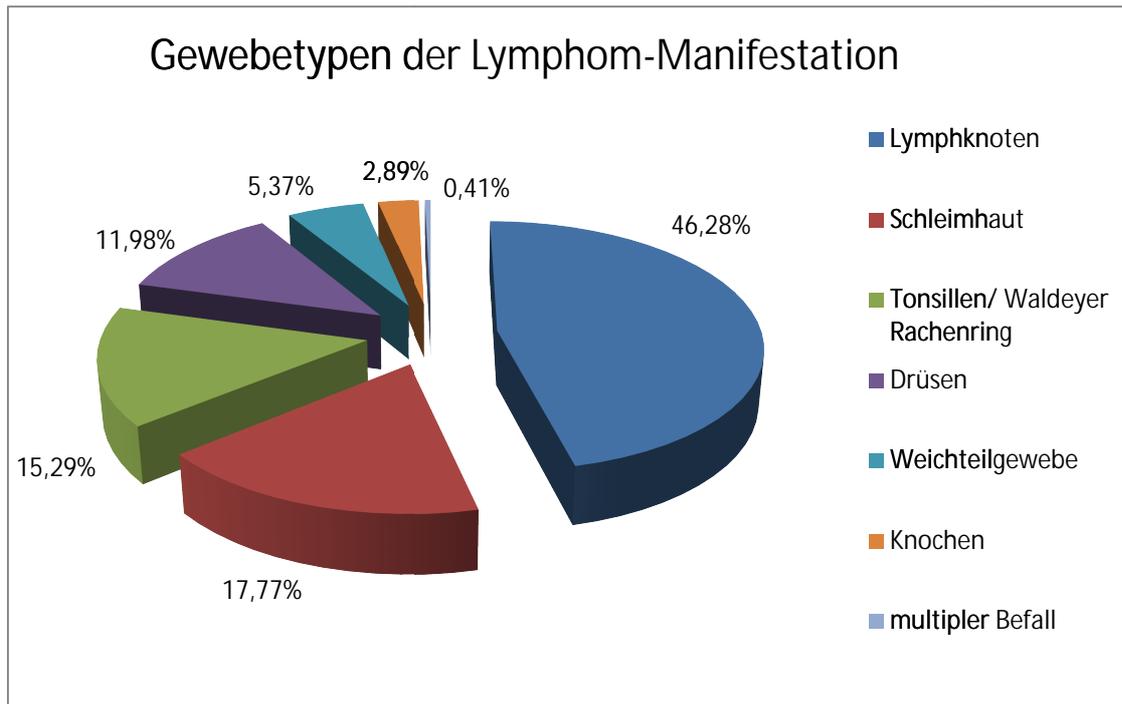


Abbildung 19 - Verteilung der Lymphome in Abhängigkeit vom befallenen Gewebetyp

6.4.8 Seite der Manifestation

Für die Bestimmung der Seite der Manifestation wurde zwischen „links“ und „rechts“ unterschieden um eine mögliche Dominanz einer Körperhälfte aufzeigen zu können. Weiterhin wurde auch ein beidseitiger Befall vermerkt.

Die linke Seite war in 45,87% betroffen. Dies entspricht 119 Fällen. Weiterhin fanden sich 100 Manifestationen auf der rechten Seite, was 40,82% entspricht. In 10,61% der Fälle lag ein Befall auf beiden Körperseiten vor (26 Patienten).

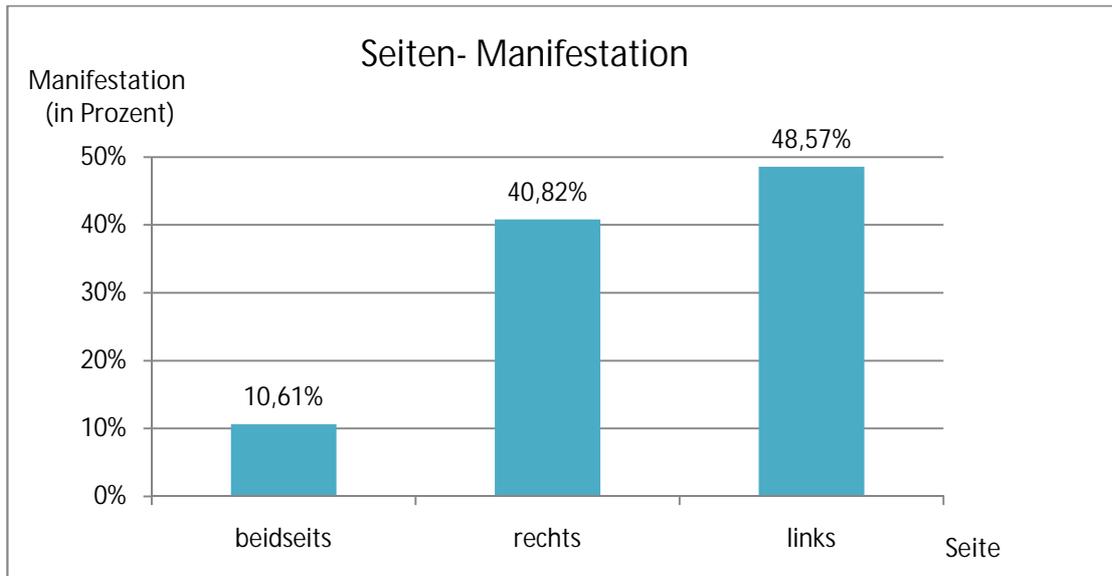


Abbildung 20 - Unterteilung der Lymphome abhängig von der Lokalisation in die Gruppen "rechts", "links" sowie beidseits

6.4.9 Klinik

6.4.9.1 Alkohol & Nikotin

Um eine mögliche Kausalität zwischen Risikofaktoren und malignem Geschehen belegen zu können, wurden die Parameter Alkohol-und Nikotin-Konsum bestimmt:

In 30,17% der Fälle konnte anamnestisch ein Nikotinabusus erhoben werden. Dies entspricht einer Fallzahl von 73. 40,08% verneinten einen Nikotinabusus; in 29,75% liegen keine Daten vor.

Nikotinabusus in der Anamnese?	Fallzahl	rel. Anteil
Ja	73	30,17%
Nein	97	40,08%
keine Daten	72	29,75%
Summe	242	100,00%

Abbildung 21 - Ergebnisse der anamnestischen Erhebung von Nikotinkonsum in der Vorgeschichte

Alkoholkonsum gaben 14,05% der Patienten an. In 56,20% der Fälle konnte anamnestisch kein Konsum erhoben werden. In 29,75% lagen keine Informationen vor.

Alkoholabusus in der Anamnese?	Fallzahl	rel. Anteil
Ja	34	14,05%
Nein	136	56,20%
keine Daten	72	29,75%
Summe	242	100,00%

Abbildung 22 - Ergebnisse der anamnestischen Erhebung von Alkoholkonsum in der Vorgeschichte

6.4.9.2 Schmerzen und „B-Symptomatik“

32,54% der Patienten gaben vor der Diagnosestellung Schmerzen an; 67,46% verneinten diese. Dies entspricht einem Verhältnis von 2,07:1.

Typische B-Symptomatik konnte in 29,17% der Fälle festgestellt werden. 70,83% der Patienten boten diese Beschwerden nicht. Dies entspricht einem Verhältnis von 2,43: 1. (siehe auch Tabelle 20 und 21 im Anhang)

6.4.9.3 Dauer bis zur erstmaligen Vorstellung & Erstsymptom

Für das Zeitintervall bis zur Erstvorstellung durch den Patienten konnten erhebliche Unterschiede festgestellt werden. Der Mittelwert der Dauer in Wochen liegt bei 9,75 Wochen. Der Median ist vier. Die kürzeste Zeit bis zur Erstvorstellung war eine Woche, die längste 156 Wochen, also ungefähr drei Jahre. Die Zeitdauer, der Patienten, die schmerzhaftes Erstsymptom angaben, liegt im Mittelwert bei 11,2 Wochen. Der Median ist fünf. Patienten, mit B-Symptomen stellten sich durchschnittlich nach 8,2 Wochen bei einem Arzt vor. Der Median ist ebenfalls fünf.

6.4.10 Überlebensstatistik

Um eine Aussage über den Krankheitsverlauf und die Dauer machen zu können, hat die Autorin mit Unterstützung der Standesämter im Einzugsgebiet der Universitätsklinik

Bonn, den niedergelassenen Ärzten sowie den Angehörigen eine Statistik über die Überlebensdauer der Patienten erstellt.

Von 1990 bis 2009 sind 84 Patienten verstorben. 136 Patienten sind noch am Leben; in 16 Fällen konnte der Krankheitsverlauf nicht weiter verfolgt werden. Bei 6 Patienten liegen genaue Informationen über den Gesundheitszustand bereits einige Jahre zurück.

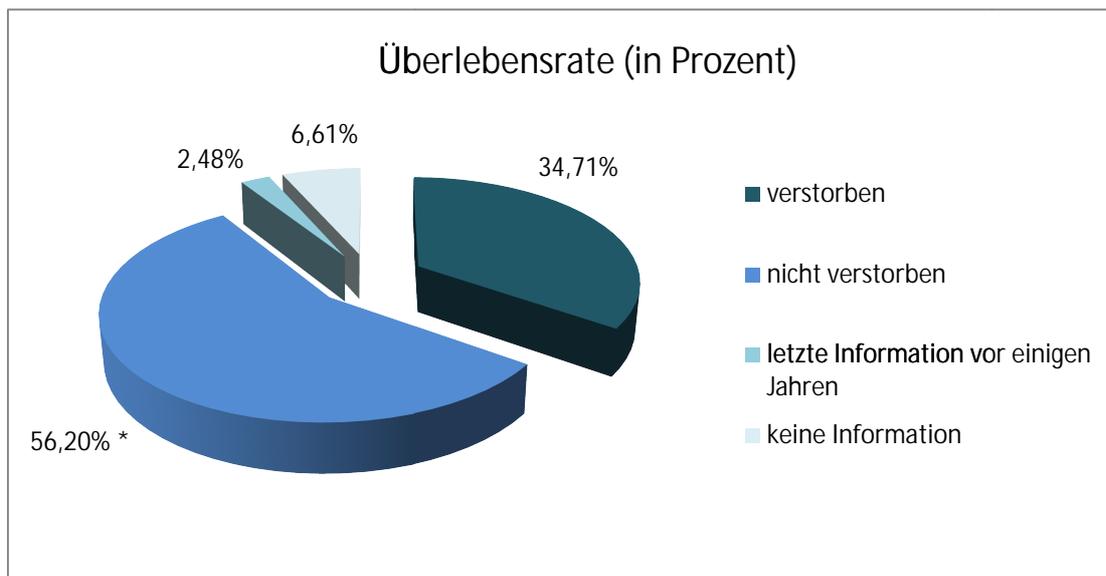


Abbildung 23 - Überlebensrate der Patienten in der Gruppe mit bestätigter Lymphomdiagnose

*In dieser Abbildung wird die Verteilung von allen Patienten beschrieben (n=242); dementsprechend variiert die Zahl der Patienten, die überlebt haben, von den im Folgenden dargestellten Überlebensraten, da bei einigen Patienten die letzte Information über den Zustand schon einige Jahre zurückliegt.

Da bei drei Patienten das genaue Todesdatum nicht eruiert werden konnten, wurde die Überlebensstatistik für eine Gesamtpatientenzahl von 217 berechnet. Diese Zahl erhält man, wenn von der Gesamtzahl der Patienten (n=242), die Anzahl der Patienten, bei denen keine Information (n=16), kein Todesdatum (n=3) oder die letzte Informationen vor einigen Jahren (n=6) vorliegt, subtrahiert.

Zwölf Patienten haben nach der Diagnosestellung nur noch wenige Monate überlebt. Dies entspricht 5,53% der Gesamtpatientenzahl. Von diesen Patienten hatten neun einen aggressiven Lymphomtyp. Dies entspricht 75%. Die Ein-Jahres-Überlebensrate liegt bei 83,87%.

66 Patienten sind innerhalb der ersten fünf Jahre verstorben. Dies entspricht 30,41% aller Patienten. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei 69,59%. Nach zehn Jahren waren 76 Patienten verstorben (35,02%); nach 15 Jahren 81 Patienten (37,33%). Die Zehn-Jahres-Überlebensrate liegt bei 64,98%, die 15-Jahres-Überlebensrate bei 62,76%. (siehe detaillierte Tabelle im Anhang)

49 der verstorbenen Patienten waren männlich. Dies entspricht 61,25% aller verstorbenen Personen. 36 der verstorbenen Patienten waren weiblich (44,44%). Insgesamt sind 32,03% der männlichen und 40,91% der weiblichen Patienten verstorben.

In Bezug auf die jeweiligen Lymphom-Typen ergeben sich deutliche Unterschiede: Die Gesamt-Überlebensrate für die Hodgkin-Lymphome liegt bei 75%, für die Non-Hodgkin-Lymphome bei 52,55%. Die Überlebensrate der T-Zell-Lymphome ist 50,00%. (siehe Tabelle 11 im Anhang)

Auch für die Unterformen der verschiedenen Lymphom-Typen liegen Unterschiede in Bezug auf das Überleben vor. Während bei den Hodgkin-Lymphomen die Zahlen in Bezug auf den Krankheitsverlauf in etwa vergleichbar sind, variieren die Ergebnisse für die Non-Hodgkin-Lymphome deutlich: So ist die Überlebensrate beim großzellig, diffusen B-Zell-Lymphom bei etwa 50%, beim Immunozytom bei ungefähr 27% und beim Mantelzell-Lymphom bei 66%. (siehe detaillierte Tabelle unten)

<u>Überlebensrate nach Subklassifizierung der Lymphomtypen</u>			
	verstorben	überlebt	letzte Information v. einigen Jahren
Hodgkin-Lymphome			
Mischtyp	3	10	0
Lymphozyten-prädominant	2	9	0
noduläre Sklerose	1	10	0
lymphozytenarm	0	0	0
lymphozytenreich	0	0	0
+Sonderfall T-Zell-Hodgkin	0	1	0
Non-Hodgkin-Lymphome			
großzellig, diffus	31	36	4
Keimzentrum	13	30	0
Mantelzell	8	13	0
Immunozytom	8	3	0
CLL (inkl. smouldering & Richter-Syndr.)	4	5	0
Plasmozytom	2	6	0
Marginalzonen-Lymphom	1	4	0
MALT	3	1	0
Burkitt	3	2	0
burkitt-like	2	2	0
lymphoblastisch (unreif)	0	0	1

Abbildung 24 - Überlebensrate der Patienten mit bestätigter Lymphomdiagnose abhängig vom Subtyp des Lymphoms

*Die Patienten, von denen in Bezug auf das Überleben keine Daten vorliegen, wurden auf Grund besserer Übersichtlichkeit in dieser Tabelle nicht aufgeführt. Somit fehlen 16 Fälle.

6.4.11 Inzidenz von Lymphom-Patienten in Bonn

Seit dem Jahr 1992 ist die Anzahl der Lymphom-Patienten, die an der Universitätsklinik Bonn vorstellig geworden sind, stetig gestiegen. Im Jahr 1992 waren es vier Patienten, im Sommer 2008, als diese Studie zusammengestellt und keine weiteren Patienten mehr aufgenommen wurden schon 25.

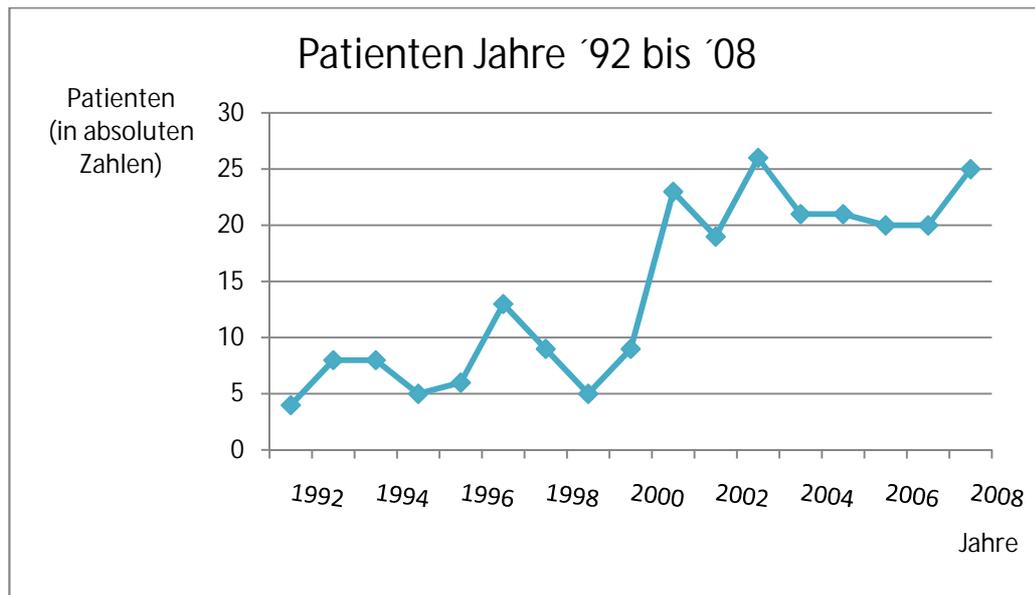


Abbildung 25 - Patientenaufkommen in der Jahren von 1992 bis 2008 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten Bonn

6.4.12 Zusammenfassung besonderer Krankheitsverläufe

Mehrere Patienten zeigten einen besonderen Krankheitsverlauf bzw. einen interessanten histologischen Befund.

In einem Fall wurde ein Hodgkin-Lymphom der T-Zell-Reihe diagnostiziert. Dies sei laut den Pathologen der Universitätsklinik eine extrem seltene Konstellation.

In weiteren Fällen entdeckte man besonders aggressive Formen mit einem sogenannten „Double-hit-Phänomen“ sowie eine außergewöhnliche Co-Expression von untypischen Oberflächenantigenen (CD5 und CD 10). Auch konnte in zwei Fällen eine deutliche Assoziation zu einer HIV-Infektionen gezeigt werden. Diese beiden Patienten sind inzwischen verstorben.

Das in Afrika vorherrschende Burkitt-Lymphom wurde in fünf Fällen diagnostiziert. Der Altersmedian liegt für diesen Lymphomtypen bei 53 Jahren. In nur einem Fall aus dem Jahre 2006 besteht der Nachweis der für dieses Lymphom typischen t(8; 22) Translokation. Die anderen vier Proben aus den Jahren 1995 bis 2005 wurden zur

damaligen Zeit noch nicht immunphänotypisch untersucht. Die ethnische Abstammung konnte nicht erhoben werden; die Namen weisen zumindest auf deutsche Herkunft hin.

Abschließend ist an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass ein Datenträger mit sämtlichen anonymisierten Patientendaten bei der Verfasserin dieser Arbeit auf Anfrage hin eingesehen werden kann. Im Anhang wird deshalb nur ein beispielhafter Auszug dieser Daten aufgeführt.

7 Diskussion

7.1 Allgemeine Probleme

Diese Arbeit wurde auf Grund der Fragestellung als rein retrospektive Studie angelegt, deren Ziel es war, alle Lymphom-Patienten von 1990-2008 zu erfassen. Daraus ergaben sich folgende Probleme:

Die Rekrutierung des zu untersuchenden Patientengutes gestaltete sich schwierig. Nicht alle Patienten wurden nach Entlassung mit der richtigen Diagnose des ICD-10-Systems verschlüsselt. In den meisten Fällen wurde die Aufnahme Diagnose „Lymphadenopathie“ bzw. „Lymphadenitis im Hals-Kopf-Bereich“ nach Entlassung der Patienten nicht aktualisiert. Weiterhin wurden histologische Befunde, die erst nach Entlassung des Patienten in schriftlicher Form vorlagen, der elektronischen Patientenakte nicht mehr hinzugefügt.

Die Anamnese sowie Dokumentation des Krankheitsverlaufes, ebenso wie die persönlichen Daten des Patienten waren in früheren Jahren deutlich schlechter als nach Einführung der elektronischen Patientenakte. Insbesondere Vorbefunde aus anderen Häusern sowie Anamnese standen nicht immer zur Verfügung. Auch war die Art der Dokumentation nicht bei allen Ärzten einheitlich. Mit Einführung von Richtlinien in die Anamnese ist zu erkennen, dass die Dokumentation einheitlicher und strukturierter erfolgte.

In der Universitätsklinik Bonn besteht weiterhin das Problem, dass auf Grund ständiger Umbau-und Renovierungsarbeiten viele Patientenakten ausgelagert wurden und zum Zeitpunkt der Recherche nicht eingesehen werden konnten. Somit fehlen im Besonderen bei Patienten aus den Jahren 1990-2003 die klinischen Informationen. Spezifische Laborparameter wie z.B. Blutbild, CRP, sowie EBV-und HIV-Serologien konnten aus diesen Gründen ebenfalls nicht erfasst werden, da sie weiterhin auch nicht routinemäßig erfasst werden.

Die Tumordatenbank ist prinzipiell eine sehr gute Möglichkeit, Krebspatienten mit der Diagnose Lymphom aufzufinden. Hier sei jedoch hinzuzufügen, dass über 50% der dort gefundenen Patienten mit der falschen ICD-10-Diagnose verschlüsselt waren und an Plattenepithel-Karzinomen oder anderen malignen Tumoren erkrankt waren.

Fazit: Mit einer prospektiven Studie wären diese Schwierigkeiten möglicherweise vermeidbar und die Daten der Patienten besser vergleichbar gewesen. Ebenfalls hätte man spezifischere, dem aktuellen Stand der Forschung besser angepasste Parameter erheben können. Da die onkologische Therapie durch die Kollegen der Inneren Medizin und Nuklearmediziner der Universitätsklinik, der Poliklinik sowie durch niedergelassene Ärzte erfolgt, und auch die Kontrolluntersuchungen nicht obligatorisch in der HNO-Klinik durchgeführt werden, war ein Follow-Up sowie Daten über erfolgte Chemo- und Radiotherapien in dieser Zeitspanne nicht durchführbar. Die Überlebensraten der Patienten dieser Studie hätten natürlich durch den Vergleich der einzelnen Therapieoptionen sowie individuellen Krankheitsverläufe eine höhere Aussagekraft bekommen. Jedoch hätte das Patientengut nicht den Umfang dieser Studie haben können und vor allem keine Aussage über einen derartig großen Zeitraum machen können.

7.1.1 Die Einschlusskriterien & die erhobenen Parameter

In dieser Studie wurden alle Patienten der HNO-Klinik erfasst, unabhängig von Geschlecht, Alter, Allgemeinzustand sowie Begleiterkrankungen. Dies muss bei der Beurteilung der Überlebensraten berücksichtigt werden. Patienten mit einer Erstdiagnose sowie Betreuung in anderen Fachgebieten wurden ausgeschlossen. Gemäß des Themas „Lymphome im Kopf-Hals-Bereich“ hätten ebenfalls Patienten der Augenklinik, Neurologie, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie sowie Dermatologie mit eingeschlossen werden können. Um eine genauere Aufstellung der Verteilung von malignen Lymphomen im gesamten Körper zu erhalten, könnten in einer weiteren Studie z.B. viszeralchirurgische sowie urologische und gynäkologische Fälle mit einbezogen werden. Die Zahlen dieser Arbeit ermöglichen jedoch einen guten Überblick über die Verteilung und Inzidenz in einem ausgewählten Fachgebiet. Die

Vergleichbarkeit ist somit ausgezeichnet, da diese Patienten alle nach denselben Standards sowie in einer Klinik diagnostiziert wurden.

Mit weiteren Studien bestünde wiederum die Möglichkeit, ein dementsprechend größeres und aussagekräftigeres Patientenkollektiv aus allen Kliniken zusammenzustellen, um so genauere Aussagen über die Gesamtzahl der Patienten der Universitätsklinik Bonn machen zu können.

7.2 Ergebnisse Teil I

73,87% der 796 Patienten, die bei einer suspekten Lymphadenopathie in der HNO-Klinik vorstellig und biopsiert wurden, hatten einen pathologischen Befund. Malignität bestand in 72,61%. Andere pathologische, jedoch nicht maligne Befunde fanden sich nur in 1,87% der Fälle und dies ausschließlich bei Frauen. Männer hatten dementsprechend entweder einen unauffälligen oder einen malignen Befund. Ein unauffälliger Befund fand sich unabhängig vom Geschlecht in 23,87%.

In den meisten Fällen handelte es sich hier um Patienten, die zur Exstirpation einer lateralen Halszyste oder eines Lipoms vorstellig geworden waren. Bei dieser Operation werden an der Universitätsklinik Bonn die entnommenen Gewebeproben/ Flüssigkeiten auch bei klinisch unbegründetem Verdacht routinemäßig zur pathologischen Untersuchung eingeschickt.

Weltweit finden sich zwischen 1980 und 2008 acht Studien, deren Inhalte mit dieser Arbeit zu vergleichen sind. Dabei stammt überraschenderweise keine vom europäischen Kontinent; vier Arbeiten wurden in Asien verfasst (Gupta et al. , 2006) (Mohan et al. , 2007) (Kim et al. , 2007), davon eine im Iran (Naeimi et al. , 2009). Drei Arbeiten stammen aus Afrika (Olu-Eddo et al. , 2006) (Anunobi et al. , 2008) (Thomas et al. , 1995) und eine aus Kalifornien in den Vereinigten Staaten von Amerika (Lee et al. , 1980).

Die Zielsetzung und Herangehensweise der einzelnen Arbeiten ist jedoch unterschiedlich: So wollten Kim et al. aus Korea sowie Gupta et al. aus Nordindien die

Effizienz der weniger invasiven Methodik der Feinnadelbiopsie beweisen (Gupta et al. , 2006) (Kim et al. , 2007). Die anderen Arbeiten, wie auch die vorliegende, hatten zum Ziel die Differentialdiagnosen der Lymphadenopathie aufzuzeigen. Die Arbeiten von Lee et al., Anunobi et al. sowie Olu-Eddo et al. schlossen ebenfalls Lymphknotenbiopsien aus anderen Regionen des Körpers mit ein. Dies ist an der Universitätsklinik Bonn auf Grund der unterschiedlichen Fach-Abteilungen nicht möglich gewesen. In allen Fällen dominierte jedoch die Biopsie aus cervikalen Lymphknoten (Olu-Eddo et al. , 2006) (Anunobi et al. , 2008) (Lee et al. , 1980).

Klinik	Fallzahl	Malignität (in%)	Anteil Lymphome	Pathologie anderer Ätiologie	Benignität (in%)	Zeitraumen (in Jahren)	Publikation
Indien (Mohan et al.)	1.724	25,9%	/	31,3% (TBC)	35,6%	12	2007
Afrika (Thomas et al.)	1.153	35,5%	/	27,7%	37,0%	5	1995
Nordindien (Gupta et al.)	200	46,0%	/	13,5%	10,0%	keine Angaben	2006
Nigeria (Anunobi et al.)	720	47,8%	14,2%	17,4%	34,0%	14	2008
Iran (Naeimi et al.)	>500	50,0% (232 Fälle)	26,0%	50,0% zusammen		10	2008
Nigeria (Olu-Eddo et al.)	427	52,8%	26,3%	26,7%	19,9%	20	2006
Korea (Kim et al.)	146	21,9%	11,0%	25,3%	52,7%	keine Angaben	2007
Los Angeles (Lee et al.)	421	34,9%	13,5%	14,0%	37,5%	4	1980

Abbildung 26 - Aufstellung der zum Vergleich herangezogenen Studien für die Gruppe der Patienten mit Lymphadenopathie

Alle Studien unterschieden in ihren Ergebnissen benigne Befunde, Pathologien anderer Ätiologie sowie maligne Erkrankungen. Die Fallzahlen der Gesamtstudie variieren von 146 bis 1742 (Kim et al. , 2007) bzw. (Mohan et al. , 2007). Im Vergleich mit diesen Arbeiten hat diese Studie mit 796 Patienten eine akzeptable Fallzahl und somit eine hohe Aussagekraft und Vergleichbarkeit. Die Vergleichbarkeit des ethnischen Hintergrundes bleibt jedoch schwierig und ist nur in Bezug auf die nordamerikanische Bevölkerung valide (Lee et al. , 1980).

Hinsichtlich Geschlecht und Alter sowie Einschlusskriterien weisen die Arbeiten keine signifikanten Unterschiede auf: Es handelt sich in allen Studien um Erwachsene mit ausgewogenem Geschlechterverhältnis. Vereinzelt sind Kinder unter 20 Jahren eingeschlossen, wie auch in dieser Studie. Der Zeitrahmen der Untersuchungen variiert

von vier Jahren bis 20 Jahren. Somit liegt diese Studie mit einem Intervall von 16 Jahren im oberen Durchschnitt und ermöglicht valide Aussagen über einen großen Zeitraum.

Nebenbefundliche Erkrankungen sowie Laborparameter wurden in keiner der Studien mit aufgenommen, wodurch die Vergleichbarkeit erhalten bleibt.

Mit fast 75% erreicht diese Arbeit den höchsten Prozentsatz an malignen Befunden. Die anderen Studien variieren zwischen 22% in Korea (Kim et al. , 2007), 35,5% in Afrika (Thomas et al. , 1995) und 50% im Iran (Naeimi et al. , 2009). Diese beachtliche Rate in Bezug auf die anderen Studien ist mit Sicherheit auch auf den hohen medizinischen Standard in industrialisierten Ländern zurückzuführen. Es unterstreicht weiterhin die Effizienz der engen Zusammenarbeit von zuweisenden niedergelassenen Fachärzten und den Universitätskliniken. Im Vergleich dazu ist jedoch die Rate an pathologischen, nicht malignen Befunden in den anderen Ländern signifikant höher als in Deutschland und reicht von 14% in Los Angeles (Lee et al. , 1980) zu 31,3% in Nigeria (Anunobi et al. , 2008). Den höchsten Anteil hat mit Werten von 20% bis 90% in Nigeria die Tuberkulose, die immer noch die häufigste Infektionskrankheit in Entwicklungsländern darstellt. In Bonn erreicht die Rate an pathologischen Befunden 1,87%; Tuberkulose wurde in zwei Fällen diagnostiziert, eine Toxoplasmose ebenfalls. Hier muss jedoch hinzugefügt werden, dass die Universitätsklinik ein bereits durch die Zuweiser vorselektiertes Patientengut hat. Eine Toxoplasmose z.B. wird in Deutschland vornehmlich durch die niedergelassenen Ärzte behandelt. Trotzdem bestätigen diese Daten nochmals den langfristig abnehmenden Trend gravierender Infektionskrankheiten in Deutschland (Institut, 2003). Die Kikuchi-Krankheit, Kimura-Krankheit und Rosai-Dorfman-Krankheit, drei in Deutschland so gut wie nicht auftretende Infektionskrankheiten, wurden auch in dieser Studie nicht diagnostiziert. In den Arbeiten aus Indien und Korea fanden sich vergleichbar viele Fälle (insgesamt etwa 70 Patienten).

Sehr auffällig war, dass die benignen Befunde ausschließlich bei Frauen gestellt wurden. Möglicherweise ist die Fallzahl von elf Patienten zu niedrig um eine valide Aussage über die Verteilung bei dem jeweiligen Geschlecht zu machen. Trotzdem wird

die Verschiebung von infektiologischen Problemen in den Entwicklungsländern zu überwiegend malignen Befunden in den industrialisierten Ländern deutlich.

57% der Gesamtzahl der Patienten aus Kalifornien ist farbig oder von mexikanischer Abstammung (Lee et al. , 1980), was die Vergleichbarkeit zum durchschnittlichen deutschen Patienten erschwert, jedoch auch die gegenüber Bonn leicht erhöhte Rate von 14% an pathologisch, gutartigen Befunden erklären könnte. Die Rate an benignen Diagnosen variiert von 10% in Indien (Gupta et al. , 2006), etwa 30% in den afrikanischen Ländern und 53% in Korea.

In dieser Studie liegt die Zahl von unauffälligen Diagnosen bei 23,87%. Ohne nähere Informationen über die zuweisenden Ärzte, Standards in den unterschiedlichen Ländern sowie histopathologischen Möglichkeiten sind diese Zahlen nur sehr schwer miteinander vergleichbar. Es zeigt, dass das Spektrum und die Rate an gutartigen Krankheiten in allen Ländern in einer ähnlichen Größenordnung liegen, vermag allerdings nicht die Unterschiede in den einzelnen Gesundheitssystemen darzulegen.

In Bezug auf die malignen Befunde haben nicht alle Wissenschaftler eine Unterteilung in Lymphome und andere Malignome vorgenommen. In den beiden von der Fallzahl größten Studien aus Indien und Afrika werden keine Zahlen über Lymphome vorgestellt (Mohan et al. , 2007) (Thomas et al. , 1995). Trotzdem hat sich die Autorin dieser Studie entschieden, die Arbeiten aus Indien und Afrika auf Grund der außergewöhnlich hohen Fallzahl zum Vergleich in Bezug auf die Verteilung der Differentialdiagnosen heranzuziehen. In der zweiten Arbeit aus Indien werden ebenfalls keine Daten über Lymphome dargelegt, jedoch eine Differenzierung der anderen malignen Befunde (Gupta et al. , 2006).

Der Anteil der Lymphome an allen malignen Befunden reicht von 11% in Korea bis 26% in Nigeria und im Iran. Mit 31% ist die Rate der Lymphome in Bonn signifikant höher. In Los Angeles liegt der Prozentsatz der Lymphome bei 14%, jedoch stammen diese Daten aus dem Jahre 1980. Geht man von einer guten Vergleichbarkeit des Lebensstandards und des Gesundheitssystems von den USA und Deutschland aus, ließe sich an diesen Zahlen der deutliche Zuwachs der Inzidenz der Lymphome von in den letzten 30 Jahren belegen. Die deutlich niedrigeren Zahlen in den

Entwicklungsländern können nicht hinreichend erklärt werden, da vor allem die Zahl der HIV-assoziierten Lymphome in Afrika signifikant erhöht sein müsste. Ein Argument besteht mit Sicherheit in der hohen Zahl der nicht-diagnostizierten Lymphome in den Entwicklungsländern auf Grund der fehlenden finanziellen und diagnostischen Möglichkeiten.

Wie bereits in vorangegangenen Kapiteln dieser Arbeit erwähnt, gibt es eine Vielzahl von Studien, die entgegengesetzt die gestiegene Inzidenz der Lymphome in den Industrieländern zu erklären versuchen. Die vorliegende Studie kann dazu keinen Beitrag leisten. Die Ergebnisse bestätigen jedoch den bereits in vielen Studien konstatierten geographischen Unterschied bezüglich der Inzidenz.

Metastasen und andere Malignome haben überraschenderweise in den Entwicklungsländern etwa den gleichen Anteil an den malignen Befunden wie die Lymphome; in Industrieländern dagegen ist der Anteil der Metastasen und anderen Malignome deutlich höher als die Rate der Lymphome. In Indien erreicht die Zahl der Metastasen 64%, in Korea nur 11%. Hier muss die Qualität der vorgestellten Daten in Frage gestellt werden, da nicht zu ersehen ist, ab wann eine Läsion als Metastase deklariert wird und welche histopathologischen Differenzierungsmöglichkeiten des Gewebes bestehen. Falls es ausschließlich das Ziel dieser Arbeiten war, zu beweisen, dass man metastatisches Gewebe mit einer Ultraschalluntersuchung diagnostizieren kann, können diese Daten nicht zum Vergleich der Inzidenz von Karzinomen und Metastasen in der westlichen Welt und in den Entwicklungsländern herangezogen werden.

In dieser Studie hat die Diagnose Plattenepithelkarzinom einen Anteil von etwa 66%, was signifikant höher ist als die Lymphom-Rate. Metastasen machen etwa 18% aus und andere Karzinome 11%.

Verlässliche Vergleichs-Daten finden sich dazu in den Arbeiten aus Los Angeles und dem Iran, die beide ebenfalls eine hohe Inzidenz an Plattenepithelkarzinomen feststellen. Auch nimmt der Anteil der Plattenepithelkarzinome mit steigendem Alter zu (Naeimi et al. , 2009), was desgleich in dieser Studie beobachtet wurde. Sowohl in

Indien als auch in Afrika wurden keine Plattenepithelkarzinome oder andere solide Tumoren diagnostiziert, was Zweifel erlaubt, ob die Gewebeproben bis zur letztendlichen Diagnosestellung untersucht wurden oder von Anfang an als Ausschlussdiagnose zur Metastase erklärt wurden. Es ist zumindest ausgeschlossen, dass in Entwicklungsländern keine solchen Tumoren auftreten.

In Bezug auf die Herkunft der Filiae geben die Studien übereinstimmend Lunge, Mammae, Cervix sowie den oberen Gastrointestinaltrakt an. Die Autorin dieser Studie stellte als häufigste Diagnose Metastasen von Plattenepithelkarzinomen fest, gefolgt von Mamma und Schilddrüse. Die Zahl der Fälle mit Metastasen, die nicht von Plattenepithelkarzinomen oder Mamma stammen, ist jedoch zu gering um die Verteilung differenziert darlegen zu können. Andere solide Tumoren stammen am häufigsten von der Schilddrüse, gefolgt von Adeno-Karzinomen und lymphoepithelialen Karzinomen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass auf Grund nicht vorhandener Studien aus Europa die Vergleichbarkeit dieser Arbeit mit anderen Arbeiten beeinträchtigt war. Zudem erschwert dies die Einordnung der eigenen Ergebnisse in die internationale Forschung. Durch die Daten anderer Studien vom afrikanischen und asiatischen Kontinent sowie einer etwas älteren Arbeit aus den Vereinigten Staaten gelang es jedoch sehr gut, den Vergleich zu Entwicklungsländern aufzustellen und die Unterschiede in der Verteilung der Differentialdiagnosen darzulegen. Weiterhin wird es durch die außergewöhnlich hohe Fallzahl und das große Zeit-Intervall dieser Arbeit möglich, valide Aussagen über ein durchschnittliches deutsches Patientengut zu treffen und dementsprechend Konsequenzen für das Arbeiten an deutschen Kliniken abzuleiten.

7.3 Ergebnisse Teil II

Die 253 Patienten, bei denen die Diagnose Lymphom histologisch gesichert wurde, sind in Bezug auf Alter, Geschlecht, Lymphomtyp, Malignitätsgrad, Lokalisation, klinische Parameter und Überleben weiter untersucht worden. Elf Patienten mussten im Nachhinein ausgeschlossen werden, da keine validen Daten über den Subtyp des

Lymphoms vorlagen. Somit besteht die Gruppe der zu analysierenden Fälle aus 242 Patienten.

In der internationalen Literatur finden sich acht Studien, die auf Grund ihres Designs und Aufbaus mit dieser Arbeit zu vergleichen sind. Davon sind zwei große Multicenter Studien, eine mit 2260 Patienten aus Japan, publiziert in 2008 (Aoki et al. , 2008) und die andere mit 9418 Hodgkin-Patienten aus den USA, veröffentlicht 1995 (Medeiros et al. , 1995). Die anderen Arbeiten stammen aus der Türkei (Barista et al. , 1994), Chieti, Italien (Artese et al. , 1995), Wisconsin, USA (Urquhart et al. , 2001), Göttingen, Deutschland (Brauneis et al. , 1989), Salamanca, Spanien (Caletrío et al. , 2005) und Liverpool, Großbritannien (Rowley et al. , 1995). Bezogen auf das Publikationsdatum ergeben sich erhebliche Unterschiede: vier Arbeiten wurden in den 1990er Jahren veröffentlicht sowie drei aus den Jahren 2001-2008. Die Studie aus Göttingen ist mit einer Publikation von 1989 am ältesten; die Autorin hat sich jedoch entschlossen, auch diese Arbeit mit einzubeziehen, da es die einzige aus Deutschland in den letzten 20 Jahren ist (Brauneis et al. , 1989). Viele Arbeiten in der Literatur beschränken sich auf einen Lymphomsubtypen, Einzelfallbeschreibungen oder Vergleiche von Therapie-Optionen. Speziell die deutschen Multicenterstudien der Lymphom-Studiengruppe aus Köln behandeln schwerpunktmäßig Chemotherapie-Schemata und deren Nebenwirkungen. Weiterhin gibt es viele Studien, die Lymphome unter radiologischen, nuklearmedizinischen, pädiatrischen oder pathologischen Gesichtspunkten untersuchen. Diese sind nur im Einzelfall für einen Vergleich mit der vorliegenden Arbeit geeignet. Auch die oben aufgeführten Arbeiten setzen unterschiedliche Schwerpunkte: So beschränken sich Barista et al. aus der Türkei sowie Caletrío et al. aus Spanien auf die Untersuchung von NHL-Patienten und die amerikanischen Wissenschaftler Medeiros et al. in ihrer Multicenterstudie auf Hodgkin-Patienten. Auch analysieren einige Arbeiten nicht nur Lymphome im Kopf-Hals-Bereich, sondern auch abdominale und mediastinale Lokalisationen (Aoki et al. , 2008)(Barista et al. , 1994). Die einzelnen Daten sind jedoch so gut differenzierbar, dass die Zahlen für Manifestationen im Kopf Hals-Bereich separat verglichen werden können.

Klinik	Fallzahl	Zeitraumen (in Jahren)	Publikation
Türkei (Barista et al.)	470	17	1994
Japan Multicenter (Aoki et al.)	2.260	5	2008
Italien (Artese et al.)	74 (Kopf & Hals)	21	1995
Wisconsin (Urquhart et al.)	311	12	2001
USA Multicenter (Medeiros et al.)	9.418	12	1994
Göttingen (Brauneis et al.)	107	22	1989
Salamanca (Calétrio et al.)	168	8	2005
Liverpool (Rowley et al.)	185	30	1995

Abbildung 27 - Aufstellung der zum Vergleich herangezogenen Studien für die Patienten mit bestätigter Lymphomdiagnose

In Bezug auf den ethnischen Hintergrund sind die Ergebnisse mit Ausnahme der Arbeit aus Japan und möglicherweise der Türkei gut miteinander vergleichbar. Vor allem ist in diesem Fall der Lebensstandard auf einem ähnlich hohen Niveau und dementsprechend besser einander gegenüberstellbar als im ersten Teil dieser Studie, in dem viele Arbeiten aus Entwicklungsländern mit großen hygienischen sowie sozialen Problemen stammten. Die Arbeit aus der Türkei wurde an der Hacettepe Universität in Ankara erstellt, was – verglichen mit dem östlichen Teil des Landes-einen westlichen Lebensstandard hat. Somit sind die Umwelteinflüsse, der sozioökonomische Status sowie die Qualität der medizinischen Versorgung auf vergleichbarem Stand.

Keine der Studien hat Vorerkrankungen, nebenbefundliche Diagnosen und Laborparameter mit eingeschlossen oder Assoziation zu einer vorangegangenen EBV- oder HTLV-1-Erkrankung überprüft. In der Arbeit aus der Türkei wurden zusätzlich verschiedene Chemotherapie-Schemata verglichen; in diesem Zusammenhang wurden Blutwerte, wie z.B. der Hämoglobin-Wert, kontrolliert (Barista et al., 1994). Die

Fallzahlen variieren zwischen 74 in Italien (Artese et al. , 1995), 311 in Wisconsin (Urquhart et al. , 2001) und den großen Multicenterstudien mit bis zu 9418 Patienten (Medeiros et al. , 1995). Dementsprechend liegt die vorliegende Arbeit mit 242 Patienten im unteren Durchschnitt, jedoch wurden alle Patienten dieser Studie in derselben Klinik diagnostiziert. Zudem umfasst sie die Gesamtzahl der Patienten, die die HNO-Abteilung der Universitätsklinik Bonn in den letzten 19 Jahren behandelt hat. Auch auf Grund dieses außergewöhnlichen Zeitintervalls vermag es diese Arbeit, valide Aussagen trotz einer im Vergleich niedrigen Fallzahl zu machen. Dem ist weiterhin gegenüberzustellen, dass die Arbeit von der Universität Liverpool in Großbritannien trotz eines Untersuchungs-Zeitraums von 30 Jahren nur eine Fallzahl von 185 Patienten aufweist (Rowley et al. , 1995). Die Zeitspanne der anderen Studien umfasst zwischen fünf und 25 Jahren. Die Multicenterstudie aus den USA untersuchte einen Zeitraum von drei Mal jeweils vier Jahren, um so im Verlauf eine Aussage über die gestiegene Inzidenz von Hodgkin-Lymphomen in Industrieländern machen zu können (Medeiros et al. , 1995). Diese Arbeit beschreibt ebenfalls ein gestiegenes Patientenaufkommen mit der Diagnose Lymphom seit 1992. Diese Zahlen sind jedoch sehr kritisch zu betrachten, da sie einer Vielzahl an beeinflussenden Faktoren unterliegen: Zunächst müssten genaue Daten zur Verfügung stehen, von welchem Zeitpunkt an Tonsillektomie-, Zystektomie und Lipom-Präparate auch ohne Malignitätsverdacht routinemäßig zur pathologischen Untersuchung eingesandt wurden. Durch die intensivere Diagnostik ist höchstwahrscheinlich auch die Inzidenz gestiegen. Weiterhin hat die Leitung der Abteilung für Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten im Jahre 2002 gewechselt, wodurch die Klinik auch neue Behandlungsschwerpunkte setzen konnte und erhalten hat. Ein sehr positives Argument wäre schließlich, dass die Sensibilität in der Bevölkerung und bei den zuweisenden Fachärzten zugenommen hat und nun eine größere Anzahl von Patienten mit suspekten Läsionen bzw. Symptomen frühzeitig in die Universitätsklinik überwiesen wird. Dennoch ist natürlich deutschlandweit die Inzidenz an Malignomen im Allgemeinen und auch an Lymphomen gestiegen, wie bereits in der Kapiteln über epidemiologische Daten erwähnt wurde. Die vorliegende Arbeit kann allerdings-auch auf Grund der kleinen Fallzahl-diese Entwicklung nicht valide bestätigen.

In Bezug auf die unterschiedlichen Lymphomtypen variiert der Anteil an Non-Hodgkin-Lymphomen nur gering zwischen 65% in Japan (Aoki et al. , 2008) und 75% in Wisconsin und Göttingen (Medeiros et al. , 1995) (Brauneis et al. , 1989). Die Raten der Hodgkin-Lymphome zeigen eine größere Bandbreite zwischen 7% in Japan und durchschnittlich etwa 27% in den anderen Ländern. Somit ist der Anteil der Non-Hodgkin-Lymphome dieser Studie mit 80,33% ungewöhnlich hoch; der Anteil der Hodgkin-Lymphome im Gegenzug mit 16,39% ungewöhnlich niedrig. Arbeiten aus Asien, wie die Multicenterstudie aus Japan, dürfen in diesen Vergleich nicht mit einbezogen werden: Auf dem asiatischen Kontinent sind – wie bereits in früheren Kapiteln erwähnt – die Raten an T-Zell-Lymphomen durch die Assoziation zum in Asien weit verbreiteten HTLV-Virus deutlich höher. Dies ist ebenfalls in der Studie aus Japan der Fall, wo die T-Zell-Lymphome einen Anteil von 25% an der Gesamtzahl der Patienten einnehmen (Aoki et al. , 2008). In einer anderen Arbeit aus Changsha, im Südosten Chinas, die aus diversen Gründen nicht als Vergleichsstudie geeignet war, erreicht der Anteil der T-Zell-Lymphome sogar 61% (Qiu et al. , 2006). In der vorliegenden Studie wurde bei acht Patienten ein T-Zell-Lymphom bestätigt. Dies entspricht 3,28% und ist vergleichbar mit den anderen europäischen Studien, in denen die T-Zell-Lymphome sogar nicht mehr prozentual genannt, sondern nur als „kleine Minderheit“ bezeichnet werden.

Die Ergebnisse aus Bonn zeigen einen erhöhten Anteil an B-Zell-Lymphomen. Der Unterschied zu den Studien aus England, den Vereinigten Staaten und der Arbeit aus Göttingen aus dem Jahre 1989 ist jedoch nicht so gravierend wie zu anderen Ländern, so z.B. Italien (Artese et al. , 1995). Das Phänomen eines Nord-Süd-Gefälles bzw. einer Differenz zu mediterranen Ländern, das für Erkrankungen wie die Multiple Sklerose oder das Multiple Myelom bekannt ist, findet in der Literatur keine Erwähnung. Gemäß Zahlen des Krebsregisters von 2004 ist die Neuerkrankungsrate in Italien sogar höher als in Deutschland (RKI - Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister, 2008). Dementsprechend müssen die Daten der einzelnen Arbeiten im zeitlichen Verlauf bewertet werden, da die Arbeit der Italiener 1995 publiziert wurde und einen dementsprechend noch weiter zurückliegenden Zeitrahmen untersucht hat (Artese et al. , 1995). So bestätigt auch die vorliegende Arbeit aus dem Jahre 2008 die

gestiegene Inzidenz der Non-Hodgkin-Lymphome in Deutschland und anderen Ländern der westlichen Welt im Vergleich zu tendenziell abnehmender Inzidenz der Hodgkin-Lymphome. Hier wären weitere Vergleichsmöglichkeiten zu anderen Studien aus den vergangenen Jahren wünschenswert.

In Bezug auf die Subklassifizierung der B-Zell-Lymphome sind auf Grund der unterschiedlichen Klassifikationen nur die Arbeiten aus Japan und Göttingen heranzuziehen: In allen drei Studien hat das großzellig, diffuse B-Zell-Lymphom den größten Anteil. Während sich die Zahlen aus Deutschland bis auf 0,5% gleichen (40,25% in Göttingen, 39,75% Bonn) ist die Prävalenz in Japan mit 33,05% zwar immer noch mit Abstand an erster Stelle, jedoch deutlich geringer als in Deutschland. An zweiter Stelle folgt wiederum in allen drei Arbeiten das follikuläre Lymphom. Auch in diesem Fall gleichen sich die Zahlen aus Deutschland bis auf wenige Prozent (26% Göttingen, 24,10% Bonn), der Anteil in Japan ist wie auch bei den großzelligen Lymphomen mit 18,27% deutlich geringer. Bei den anderen Subtypen ist die Differenz der prozentualen Anteile zwischen allen drei Studien deutlich größer. Dies ist neben den geographischen Unterschieden mit der großen Zeitspanne zu erklären, die zwischen den Untersuchungen aus Bonn, Japan und Göttingen liegt. Die immunhistochemischen Möglichkeiten sind immens gewachsen und die Subtypisierung wesentlich präziser und weniger fehleranfällig geworden. Hier sei hinzuzufügen, dass die Untersuchungen in Göttingen noch mit der Kiel-Klassifikation gemacht wurden. Die vorliegende Arbeit und die Studie aus Japan stammen zwar beide aus dem Jahr 2008; hier ist die Differenz der Inzidenz der einzelnen Subtypen jedoch-wie bereits oben detailliert dargelegt – auf geographische Differenzen sowie den hohen Anteil der T-Zell-Lymphome in Asien zurückzuführen.

Vergleicht man die Zahlen aus Bonn mit epidemiologischen Daten des Tumorregisters Tübingen (Abele et al. , 2002) aus dem Jahre 2002 und dem Tumorregister München aus dem Jahre 2007 (Tumorzentrum München, 2007), welches beide keine Arbeiten von Einzelpersonen, sondern überregionale epidemiologische Institute sind, stimmt in jedem Fall die Rangfolge der einzelnen Subtypen überein. Die einzelnen prozentualen Werte weichen jedoch stets deutlich ab. So ist der Anteil des großzelligen B-Zell-

Lymphoms im Münchner Tumorregister mit 24,7% angegeben, im Vergleich zu etwa 40% in der vorliegenden Studie. Somit ist die Fallzahl dieser Arbeit groß genug um valide Aussagen über das Verhältnis der einzelnen Subklassifizierungen zueinander zu treffen, sowie mit anderen kleineren Studien verglichen zu werden. Im Vergleich zu landesweiten Tumorregistern mit standardisierten Erfassungsbögen und Fallzahlen von mehreren tausend Patienten (München n=9572) haben die Ergebnisse dieser Arbeit einen wesentlich geringeren Einfluss und eine abgeschwächte Aussagekraft.

Bei den 40 Fällen des Hodgkin-Lymphoms hatte die klassische Form mit 28 Diagnosen den größten Anteil. Dies entspricht 70%. Diese entfielen mit 40% (n=16) auf den gemischtzelligen Typ und mit 30% auf den nodulär sklerosierenden Typ (n=12). Die Formen des lymphozytenreichen und lymphozytenarmen Typs traten nicht auf. Die Lymphozyten-prädominante Form wurde in 11 Fällen (27,5%) diagnostiziert. Als Sonderfall konstatierten die Pathologen der Universitätsklinik in einem Fall ein Hodgkin-Lymphom der T-Zellreihe. Vergleicht man diese Zahlen mit den anderen Studien, ergeben sich gravierende Unterschiede: Der große Anteil des gemischtzelligen Typs bestätigt sich in der Arbeit aus Göttingen (Brauneis et al. , 1989) mit 48% (im Vergleich zu 40% in Bonn), die noduläre Sklerose, die in der vorliegenden Studie mit 30% an zweiter Stelle rangiert, ist bei Brauneis et. al gar nicht vertreten. Die niedrige Inzidenz des lymphozytenreichen und –armen Typs ist mit jeweils 7,4% (zu null% in Bonn) in etwa vergleichbar.

Gänzlich andere Zahlen präsentiert die Multicenterstudie aus den USA (Medeiros et al. , 1995) mit dem nodulär-sklerosierenden Typ an erster Stelle (51%), gefolgt vom gemischtzelligen Typ mit 23,8%. Die anderen Formen sind jedoch in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus Bonn und Göttingen selten (6,7% und 5,7%). Das Tumorregister München bestätigt die Ergebnisse der Amerikaner mit dem nodulär-sklerosierenden Typ und ebenfalls 51% an erster Stelle, gefolgt vom gemischtzelligen Typ mit 25,7%. Die anderen Formen sind übereinstimmend selten (3% und 7,1%) (Tumorzentrum München, 2007). Diese Zahlen unterstreichen, dass eine Fallzahl von 40 Patienten in einem Zeitraum von 19 Jahren, wie sie in dieser Studie vorlagen, bei weitem zu gering ist, um mit großen epidemiologischen Studien komparabel zu sein. Dies gilt insbesondere, wenn sich die internationale Forschung so schnell

weiterentwickelt und die diagnostischen Möglichkeiten zunehmen. Von Vorteil wäre in diesem Fall eine prospektive Studie auszuarbeiten, um die Daten der Universitätsklinik in einer objektiven Untersuchung nochmals überprüfen zu können.

Vergleicht man das Geschlechterverhältnis der einzelnen Studien, findet sich überall eine deutliche Dominanz des männlichen Geschlechts von einer Ratio von 1,4 zu eins in Göttingen bis zu einem Verhältnis von 1,8 zu eins in der Türkei. In der vorliegenden Studie beträgt die Ratio 1,72 zu 1. Auffällig ist zudem, dass bei den Hodgkin-Patienten das Verhältnis deutlicher ausgeprägt ist, von 1,86 zu eins in Bonn bis zu 5,7 zu eins in Göttingen. Hierbei sei jedoch hinzuzufügen, dass die Fallzahl der Hodgkin-Lymphome in Göttingen 27 und in Bonn 40 beträgt. In den großen Studien finden sich hierzu leider keine detaillierteren Angaben.

Die Ratio der Non-Hodgkin-Lymphome ist auf Grund der Heterogenität der Subtypen recht variabel. Während die Arbeiten aus Japan, den USA und Göttingen ein ausgeglichenes Geschlechter Verhältnis beschreiben (1,0 bzw. 0,9 zu eins), liegen in Bonn und in der Türkei Zahlen von 1,8 zu eins vor. Auch in diesem Fall lassen sich diese Zahlen nicht mit großen epidemiologischen Studien vergleichen. Auch wenn die Fallzahl der Non-Hodgkin-Lymphome mit 200 Patienten aussagekräftig ist, bestätigen die Ergebnisse die allgemeinen epidemiologischen Kennzahlen nicht. Das Geschlechterverhältnis der Subtypen untereinander zeigt jedoch erstens die Dominanz des männlichen Geschlechts bei den Mantelzelllymphomen auf sowie zudem das ausgeglichene Verhältnis bei den großzellig, diffusen B-Zell-Lymphomen. In diesem Fall bestätigt diese Studie die Daten des Tumorregisters (Tumorzentrum München, 2007). Die Fallzahlen in Bezug auf die T-Zell-Lymphome sowie die Hodgkin-Lymphome sind zu gering um valide Aussagen über die Geschlechterverteilung zu treffen.

Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung weist in Bonn die größte Bandbreite auf (drei bis 97 Jahre). Dies ist nicht weiter überraschend, da in Bezug auf das Alter keine Ausschlusskriterien vorgenommen wurden. In den anderen Arbeiten differiert das Alter von 16-85 Jahren bzw. 14-91 Jahren in Spanien. Der Altersmedian der Gesamtzahl der Patienten liegt bei 68 in Bonn, 67 in Wisconsin, USA und 66 in Japan. Die Patienten in der Türkei liegen mit einem Altersmedian von 44 deutlich darunter. Es konnte in der Studie allerdings nicht ersehen werden, ob Barista et al. ein oberes Grenzalter

festgelegt hatten. Weiterhin ist zu erkennen, dass in allen Arbeiten der Altersmedian der Hodgkin-Patienten signifikant geringer ist (47 in Bonn, 28 in Wisconsin, sowie 56 in Japan). Da die Zahlen aus Japan im Vergleich sehr hoch sind, sollte in Betracht gezogen werden, dass Aoki et al. möglicherweise ein Mindestalter festgelegt haben. Der niedrigste Altersmedian liegt in Japan mit 29 Jahren bei den Patienten mit histiozytischen und dendritischen Neoplasien. Diese entstammen einer anderen Zelllinie und wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Somit ist in allen Studien der Trend zu erkennen, dass die Inzidenz von Hodgkin-Lymphomen bei jüngeren Patienten erhöht ist.

Die Altersunterschiede bei den einzelnen Lymphom-Subtypen sind auf Grund der kleinen Fallzahl der Gruppen nicht aussagekräftig. Mit einem Median von 53 sind die Patienten mit Burkitt-Lymphom tendenziell jünger, die Patienten mit großzellig, diffusem Lymphom tendenziell älter (Median=68).

Der Malignitätsgrad war in älteren Klassifikationen das Mittel, um die Aggressivität und damit die Letalität der einzelnen Lymphomtypen einschätzen zu können. Mit dem Übergang der R.E.A.L-Klassifikation zur gegenwärtig geltenden WHO-Klassifikation ist die Einteilung in verschiedene Malignitätsgrade weggefallen. Das Argument dafür war, dass sich das Verhalten aus dem jeweiligen Lymphomtyp ergibt. So zählen großzellig, diffuse Lymphome z.B. – wie bereits im Theorieteil dieser Arbeit dargelegt – mit den Burkitt-Lymphomen zu den aggressiven Formen. Um eine Vergleichbarkeit zu schaffen, hat die Autorin trotz Einführung der WHO-Klassifikation die Einteilung des Malignitätsgrades fortgeführt. Dem ist hinzuzufügen, dass auch die Pathologen der Universitätsklinik Bonn die Änderung in der Klassifikation nicht sofort einheitlich übernommen haben. Dementsprechend kann durch die Notierung der histopathologischen Befunde in zwei bzw. drei Klassifikationen die Verteilung des Malignitätsgrades der Lymphome und somit ihr Verhalten besser beurteilt werden. Dies war auf Grund der großen Zeitspanne dieser Arbeit von 19 Jahren und der zunehmenden Intensität immunphänotypischer Forschung und ihrer Auswirkung auf das klinische Arbeiten notwendig. Zudem ist die Vergleichbarkeit und Überführbarkeit – wie bereits im Kapitel „Klassifikationen“ beschrieben – von der R.E.A.L-Klassifikation in die

Unterteilung der WHO ohne Probleme möglich. Auch die Kiel-Klassifikation kann ohne Verlust von Ergebnissen in die anderen beiden Klassifikationen überführt werden. Dementsprechend ist diese Maßnahme der Autorin nicht als fehlende Berücksichtigung der Entwicklung der Klassifikationen zu bewerten.

Mit 46,25% wurde ein hoher Malignitätsgrad bzw. eine aggressive Form des Lymphoms am häufigsten festgestellt. Ein intermediärer Malignitätsgrad liegt in 20,83% der Fälle, ein niedriger in 30,83% der Fälle vor. Die anderen Arbeiten bestätigen diese Zahlen mit 39% an aggressiven Lymphomen in Salamanca (Caletrío et al. , 2005), 56% in Liverpool (Rowley et al. , 1995) und 51% in Göttingen (Brauneis et al. , 1989). Einzig die Arbeit aus der Türkei präsentiert 12,7% mit hohem Malignitätsgrad, jedoch 56% mit einem intermediären. Barista et al. diskutieren diese niedrigen Zahlen mit einem Verweis auf zwei Studien, die ähnliche Ergebnisse aufweisen. Hier handelt es sich um Multicenterstudien aus den USA mit 1153 und etwa 9000 Patienten (Percy et al. , 1984) (Simon et al. , 1988). Diese Arbeiten wurden in den Jahren 1984 und 1988 publiziert; der Untersuchungszeitraum liegt noch weiter zurück. Dementsprechend sollte man diese Zahlen als zu lange zurückliegend aus dieser Diskussion ausschließen. Die Zahlen der anderen Arbeiten, wie auch die vorliegende, bestätigen die allgemeine Entwicklung hin zu aggressiveren Lymphomentitäten in den Industrieländern. Dies zeigt sich auch in den Angaben des Tumorregisters München (Tumorzentrum München, 2007).

Die Unterteilung in nodale und extranodale Manifestation zeigt ein Verhältnis mit 66% nodal zu 44% extranodal. Leider war nur in wenigen Fällen zu eruieren, in welchem Prozentsatz die Patienten mit extranodaler Manifestation eine zusätzliche nodale Beteiligung aufwiesen. In Bezug auf die Lymphomsubtypen Hodgkin und Non-Hodgkin zeigt sich ein anderes Ergebnis: So liegt das Verhältnis extranodal zu nodal bei den Patienten mit Hodgkin-Lymphom bei 4,7 zu eins, bei den Non-Hodgkin-Lymphomen jedoch bei 1,7 zu eins. Die Ergebnisse reichen von 35% nodaler Manifestation in Liverpool, über etwa 60% in der Türkei zu 87% in Spanien. Hier sei hinzuzufügen, dass sich die Studien aus Spanien und der Türkei auf die Untersuchung von NHL-Patienten beschränkt haben. Weiterhin bestätigen Caletrío et al, dass sich ein Großteil der

Patienten mit Lymphadenopathien vorgestellt hat, was wiederum die Zahl der nodalen Manifestation von Anfang an erhöht (Caletrío et al. , 2005). Die Zahlen aus Liverpool können nicht weiter diskutiert werden, da detaillierte Informationen fehlen. So ist auch nicht zu eruieren ob Rowley et al. möglicherweise eine Manifestation an den Tonsillen oder in Lymphknoten der großen Speicheldrüsen als extranodal gewertet haben. Dies wäre zwar auf Grund einer bestehenden Definition für lymphatisches und extralymphatisches Gewebe – wie bereits in früheren Kapiteln dieser Arbeit dargelegt – ungewöhnlich, jedoch möglich. Die anderen Ergebnisse sind schlüssig und bestätigen so die klinische Erfahrung, dass in den letzten Jahren zunehmend extranodale und ungewöhnliche Manifestationen eines malignen Lymphoms aufgetreten sind. Es gibt jedoch trotz alledem bisher keine Forschungsansätze, die diese Verschiebung von Manifestation in den Lymphknoten zu Beteiligung von extralymphatischem Gewebe hinreichend erklären könnten.

Berechnet man aus diesen Ergebnissen die Beteiligung der einzelnen Gewebetypen, ergibt sich wiederum an erster Stelle ein Befall der Lymphknoten, vor Schleimhaut und Waldeyr'schem Rachenring. Extranodale Manifestationen werden von anderen Arbeiten in der Mundhöhle, den großen Drüsen, Nase und Nebenhöhle, Zunge, Lippe sowie in zwei Fällen am Augenlid beschrieben (Brauneis et al. , 1989)(Caletrío et al. , 2005). In der vorliegenden Studie fanden sich darüber hinaus einige seltene Manifestationen im Innen-sowie Außenohr, im Schädelknochen, der Orbita und im Kiefer. Dies sind weltweit keine Einzelfälle, jedoch äußerst selten und werden in der Literatur noch als besonders außergewöhnliche Manifestationen publiziert.

Diese Lokalisationen unterstreichen nochmals die Bandbreite der Lymphom-Manifestationen und dementsprechend die variablen Möglichkeiten der Präsentation und Symptomatik.

Eine weitere Studie vom asiatischen Kontinent stellte die häufigste Lokalisation nach den Lymphknoten in den Tonsillen fest (Wang et al. , 2002). Dies bestätigt die Ergebnisse der vorliegenden Studie, in der 36 Fälle von Beteiligung der Tonsillen gesehen wurden. Die Bedeutung der routinemäßigen histopathologischen Abklärung

von Tonsillektomie-Präparaten wird in der Literatur kritisch beurteilt: So bewerten sowohl eine Studie aus Belgien, als auch eine Studie aus Iowa die routinemäßige Abklärung als nicht notwendig (Dewil et al. , 2006) (Beaty et al. , 1998). Beide Arbeiten stimmen jedoch mit einer pädiatrischen Studie aus Kanada überein (Doley et al. , 2008), in der Doley et al. fordern, die Patienten engmaschig zu überwachen und bei sichtbaren Risikofaktoren, wie Schleimhautläsion oder asymmetrischer Tonsillenvergrößerung in jedem Fall eine maligne Erkrankung auszuschließen. Dies ist auch das Procedere an der Universitätsklinik Bonn, in der Präparate von Tonsillektomien bei bestehendem klinischem Verdacht zur Untersuchung in die Pathologie gesendet werden. Dies ermöglicht einen hohen medizinischen Standard und ein großes Maß an Sicherheit, keine malignen Erkrankungen in diesen Bereichen zu übersehen.

49% der Patienten haben eine Manifestation auf der linken Körperseite und 40% auf der rechten. Dies entspricht einem unilateralen Befall in 89% sowie einem bilateralen Befall von elf Prozent. Diese Zahlen sind wenig aussagekräftig, vor allem, da sich keine weiteren Studien fanden, die die Körperseite untersucht oder vermerkt haben. Dementsprechend scheint es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Seite zu geben und so auch keine klinischen oder pathologischen Konsequenzen.

7.4 Die Klinik

56% der Patienten stellten sich mit einer Lymphadenopathie an cervikalen Lymphknoten vor. Dies war somit das häufigste Erstsymptom. An zweiter Stelle folgte mit nur noch 6% eine Dysphagie, andere Symptome bestanden in 12%. In weiteren 22% der Fälle konnte auf Grund fehlender Daten keine Anamnese erhoben werden. Alle Arbeiten, die die Erstsymptomatik untersucht haben, stellten ebenfalls in der Mehrzahl ihrer Fälle eine Lymphadenopathie fest (Aoki et al. , 2008) (Medeiros et al. , 1995)(Artese et al. , 1995). In den Arbeiten, die auch andere Körperregionen mit erfasst haben, war die cervikale Manifestation einer Lymphadenopathie mit Abstand die häufigste (Urquhart et al. , 2001)(Caletrío et al. , 2005). Dies unterstreicht, dass trotz der Verschiebung von nodalen Lokalisationen zu extranodalen Regionen, eine Lymphknotenschwellung noch immer das häufigste Symptom ist oder begleitend auftritt.

In diesem Fall wäre es interessant, eine weitere Studie durchzuführen bzw. Daten von anderen deutschen Kliniken zu erhalten, in welchem Maße eine Lymphadenopathie isoliert oder begleitend zu anderen Symptomen wie z.B. einer Tonsillenhyperplasie auftritt. Weiterhin wäre es aufschlussreich zu wissen, ob eine Lymphadenopathie zusätzlichen Symptomen vorausgeht sowie in welchem Zeitraum diese auftreten. Schließlich heben diese Ergebnisse auch die große Bedeutung einer sorgfältigen haus- oder fachärztlichen körperlichen Untersuchung hervor. Die anderen möglichen klinischen Symptome werden in vielen Einzelfallpublikationen erwähnt, die in diesem Umfang nicht alle zitiert werden können. Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Vielfalt der Symptomatik der malignen Lymphome nicht unterschätzt werden darf und, dass bei bereits geringstem klinischen Verdacht und keinem Sistieren der Symptome eine bösartige Erkrankung ausgeschlossen werden sollte.

In diesem Zusammenhang stehen auch die Ergebnisse über Schmerzen in der Anamnese: In 67% der Fälle war das Erstsymptom der Patienten schmerzlos; dies gilt im Besonderen für die oben erwähnte Lymphadenopathie sowie auch für Raumforderungen im Nasen-Rachen-Raum oder Ulzerationen der Haut. Nur in 33% der Fälle war die Erstmanifestation schmerzhaft. Hier sei besonders die Dysphagie oder die Dyspnoe zu nennen. Die oben genannten Vergleichsarbeiten unterscheiden leider nicht zwischen schmerzhaftem oder schmerzlosem Erstsymptom. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen jedoch die Ausführungen des deutschen Kompetenznetzes maligne Lymphome (Universitätsklinikum Köln, 2007) und finden auch in weiterer Fachliteratur Erwähnung (Trümper et al. , 2007) (Young, 1995).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass basierend auf den Ergebnissen dieser Studie eine schmerzlose Lymphknotenschwellung im Besonderen, sowie auch eine schmerzlose Raumforderung im Nasen-Rachen-Raum als höchst verdächtig für ein Malignom anzusehen sind.

Typische B-Symptome sind z.B. unklares Fieber, Nachtschweiß, Leistungsabfall und ein ungewollter Verlust des Körpergewichts von mehr als zehn Prozent im letzten halben Jahr. Diese traten bei den Patienten dieser Studie in etwa 30% der Fälle auf. 70% der

untersuchten Patienten boten diese Symptome nicht. Von den Hodgkin-Patienten hatten 30% B-Symptome, von den NHL-Patienten nur 19%. Zudem ist der Anteil der Patienten, bei denen keine Anamnese erhoben werden konnte, mit 30% der Gesamtzahl sehr hoch.

In der Arbeit aus der Türkei beschreiben Barista et al. einen Anteil von 46,4% mit B-Symptomatik. Sie erläutern in der Diskussion ihrer Arbeit, dass diese Rate im Vergleich mit anderen Studien ungewöhnlich hoch sei (Barista et al. , 1994) und beziehen sich dabei jedoch auf zwei sehr weit zurückliegende Studien: Eine Arbeit aus New York, publiziert 1983, mit einem Untersuchungszeitraum von 1958 bis 1969, gibt einen Anteil von B-Symptomen von 20% an (Straus et al. , 1983). Dieses Ergebnis wird von der zweiten Arbeit aus Philadelphia, publiziert im Jahre 1990, mit ebenfalls 20% an B-Symptomen bestätigt (Sarna et al. , 1990). Auch wenn diese Zahlen in etwa mit dem Ergebnis dieser Arbeit vergleichbar sind und auch übereinstimmen, ist der Untersuchungszeitraum und das Publikationsdatum dieser beiden Arbeiten jedoch zu weit zurückliegend, um für diese Studie hinzugezogen werden zu können. Die bereits erwähnte Arbeit aus Wisconsin präsentiert einen Anteil von 41% B-Symptomatik bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen sowie 27% mit NHL. Das Tumorregister München gibt für alle Hodgkin-Patienten (n=2021) einen durchschnittlichen Anteil von B-Symptomen von 35% an. Der Anteil an den NHL (n=9572) liegt bei 33%, also geringfügig niedriger (Tumorzentrum München, 2007). Für die lymphozytenarme Form des HL liegt der Anteil mit 60% am höchsten. Dieser Subtyp kommt allerdings bei den Patienten dieser Studie nicht vor. Bei den NHL ist der Anteil der B-Symptome bei den Burkitt-Lymphomen am höchsten. Dies kann mit den Ergebnissen dieser Studie nicht bestätigt werden; die Fallzahl von fünf Patienten ist allerdings auch nicht aussagekräftig. Trotz wesentlich geringerer Fallzahl sind die Ergebnisse der B-Symptomatik dieser Studie gut vergleichbar und präsentabel.

Keine der zum Vergleich hinzugezogenen Studien untersuchte die Patienten in Bezug auf die durchschnittliche Zeit bis zur Erstuntersuchung durch einen Arzt. Dies ist auch nur anamnestisch möglich und manifestiert sich in keinem weiteren Parameter. Auch das Tumorregister hat keine Daten für das Zeitintervall bis zur Erstvorstellung veröffentlicht. Somit können die Ergebnisse dieser Studie nicht in Bezug zu anderen Arbeiten gesetzt werden, sondern nur individuell betrachtet werden.

Die durchschnittliche Zeit bis zur Erstvorstellung betrug 9,83 Wochen, der Median liegt bei vier Wochen. Überraschenderweise ist das Zeitintervall bei den Patienten mit schmerzhaften Erstsymptomen nicht kürzer: In dieser Gruppe liegt im Gegenteil der Median bei fünf und der Mittelwert bei 11,2 Wochen. Wiederum sei hinzuzufügen, dass die Anamnese nur bei 70% der Gesamtpatientenzahl erhoben werden konnte. Auch bei den Patienten mit B-Symptomatik lässt sich keine Abweichung der Dauer bis zur Erstvorstellung beobachten: Hier liegt der Median ebenfalls bei fünf Wochen. Zudem war bei einem Großteil der Patienten, die bereits verstorben sind, nur die schriftliche Erstanamnese durch einen der Ärzte der HNO-Klinik einzusehen. Überdurchschnittlich oft wurde dort nur der Wortlaut z.B. „seit einigen Wochen bestehende Lymphadenopathie“ bzw. „vor wenigen Monaten aufgetretene Dysphagie“ vermerkt. Um die Patienten trotzdem in die Untersuchung mit einzuschließen, hat die Autorin sich entschlossen – wie bereits im Methodik-Kapitel näher erläutert – die Aussage „wenige“ als drei bis vier, den Vermerk „einige“ als fünf bis sechs Wochen zu werten. Im Gespräch mit Patienten stellte sich diese Einschätzung als richtig heraus, da diese das Zeitintervall in diese Kategorien einteilten (also wenige als drei, einige als fünf). Mit Sicherheit muss eingeräumt werden, dass dies die korrekte Berechnung des Zeitintervalls verfälscht und nur eine Schätzung zulässt. Da es zu diesem Parameter jedoch keine anderen Arbeiten gab, die hinzugezogen werden konnten, ist es von großem Interesse einen Richtwert zu schaffen, mit dem man möglicherweise die Sensibilität von Patienten und zuweisenden Ärzten erhöhen kann. Weiterhin erhält man einen Vergleichswert der Jahre 1990-2008, falls man in einer weiteren Studie dieses Zeitintervall prospektiv untersuchen möchte. Ohne dies mit einem statistischen Parameter belegen zu können, ist im Anamnese-Gespräch mit vielen Patienten und Angehörigen der Eindruck entstanden, dass ab dem Zeitpunkt der Betreuung durch die Universitätsklinik die Diagnostik sehr schnell und präzise in die Wege geleitet wurde. Häufig bestand schon am nächsten Tag ein Operations-Termin zur Biopsie; das Ergebnis lag dann wiederum einige Tage später vor. Dies ist im Vergleich zu den Wochen des Zuwartens durch den Patienten selbst oder den überweisenden Facharzt ein signifikant niedrigeres Intervall. Speziell im Fall der hochaggressiven Lymphome (großzellig bzw. Burkitt) ist eine Differenz von Tagen bis zum Therapiebeginn bereits ausschlaggebend für den Erfolg derselben. Dies gilt insbesondere für die Therapie bei

Kindern. Aus diesem Grund sollte die Zusammenarbeit von niedergelassenen Fachärzten der verschiedensten Richtungen und der HNO-Universitätsklinik weiter intensiviert werden, um die Zeitdauer bis zur endgültigen Diagnosestellung zu verkürzen. Dies unterstreicht nochmals die Bedeutung des Parameters Zeit in der vorliegenden Studie.

Die allgemeinen Risikofaktoren Nikotin- und Alkoholkonsum wurden abgefragt, um eine mögliche Assoziation zur Inzidenz der malignen Lymphome aufzeigen zu können. Die Patienten der vorliegenden Arbeit gaben Nikotinkonsum in 30% der Fälle an. Verneint wurde er in 40% der Fälle, in weiteren 30% konnte keine Anamnese erhoben werden. Diese Daten sind wenig signifikant, so dass statistisch keine weitere Kausalität berechnet werden muss. Mit 30% liegt der Nikotinkonsum in dieser Gruppe nur geringfügig höher als in den veröffentlichten Daten der Deutschen Krebsgesellschaft über die Normalbevölkerung (Deutsche Krebsgesellschaft, 2008). Diese geben einen regelmäßigen Nikotinkonsum von 25% in der deutschen Gesamtbevölkerung an. Zudem ist die Frage, ob Nikotinkonsum für die Entwicklung eines malignen Lymphoms mit verantwortlich ist, in der Literatur sehr umstritten:

Hjalgrim et al. aus Kopenhagen präsentieren ein erhöhtes Risiko für Raucher, ein Hodgkin-Lymphom zu entwickeln, gegenüber Nichtrauchern (Hjalgrim et al., 2007). Eine weitere Multicenterstudie aus den USA mit etwa 9000 Patienten schließt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines folliculären Lymphoms nicht aus, bestätigt jedoch keine Assoziation von Nikotinkonsum zu anderen Non-Hodgkin-Subtypen (Morton et al., 2005). Beide Arbeiten begründen die inkonstanten Ergebnisse anderer Studien mit der niedrigen Fallzahl. Die größte Arbeit dieser Art vom deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg aus dem Jahr 2008 mit fast 480.000 Personen bestätigt das von Hjalgrim berechnete erhöhte Risiko für die Hodgkin-Lymphome und gibt die Wahrscheinlichkeit als zweifach erhöht an. Ein erhöhtes Risiko für die NHL wird auch in dieser Studie nicht gesehen (Nieters et al., 2008). Somit sollte abgewartet werden, ob eine Assoziation letzten Endes aufgezeigt werden kann; die Ergebnisse der vorliegenden Studie können dazu keinen Beitrag leisten.

Ähnlich verhält es sich mit dem Risikofaktor Alkohol: 14% der Patienten geben einen regelmäßigen erhöhten Alkoholkonsum an, 56% verneinen diesen. In 30% konnte wiederum keine Anamnese erhoben werden. Abgesehen davon, dass möglicherweise nicht alle Patienten einen überdurchschnittlichen Alkoholkonsum in einer anamnestischen Befragung zugeben würden, sind auch diese Zahlen, wie die Ergebnisse zum Nikotinkonsum, nicht signifikant. Die Assoziation von Alkoholkonsum zu der Entwicklung eines malignen Lymphoms wird auch hier kritisch bewertet. In der jüngsten Vergangenheit mehren sich die Arbeiten, die gegenteilig sogar eine protektive Wirkung von mäßigem Alkoholkonsum auf die Entwicklung von Lymphomen sehen. So bestätigen zwei Studien aus den Jahren 2007 aus Italien (Gorini et al. , 2007) und 2005 aus Connecticut (Morton et al. , 2005) eine inverse Assoziation von mäßigem Alkoholkonsum zur Entwicklung eines Hodgkin-bzw. Non-Hodgkin Lymphoms. Das Risiko sinkt hierbei jedoch nicht mit zusätzlichem Konsum, sondern ist nur für eine durchschnittliche Menge gemindert. Die neueste Arbeit zu diesem Thema ist am Erstellungsdatum dieser Arbeit erst einige Tage alt und wurde in den Printmedien noch nicht veröffentlicht. Ein erstes Abstract ist bereits zu lesen, in dem die Autoren Hagner et al. aus Maryland, USA das geminderte Risiko erstmals mit genetisch veränderten Signalwegen belegen können: So wird durch die Aufnahme von Ethanol der sogenannte mTOR-Metabolismus gehemmt, der seinerseits wiederum zur Hemmung eines in lymphozytischen Zelllinien vorhandenen Wachstumsfaktors führt (Hagner et al. , 2009). Auf diesem Gebiet dürfen in den nächsten Jahren mit Sicherheit noch einige interessante Arbeiten zu erwarten sein, die die detaillierten Folgen von Alkoholkonsum noch intensiver erforschen werden. Auch in diesem Fall kann diese Studie dazu leider keinen Beitrag leisten.

Das Überleben der Patienten dieser Studie liegt bei 56,2% für die Gesamtzahl und den kompletten Zeitrahmen von 19 Jahren. Die detaillierten Überlebensraten wurden-wie in vorangegangenen Kapiteln aufgeführt-mit einer Fallzahl von 217 Patienten bestimmt. Die Ein-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 84%. Neun der zwölf Patienten, die vor Vollendung des ersten Jahres seit Diagnosestellung verstorben sind, hatten einen hohen Malignitätsgrad bzw. einen aggressiven Lymphomtyp. Dies unterstreicht

nochmals, dass die Prognose stark von der Lymphomentität abhängig ist, und dies auch unabhängig von der Therapieform.

Die Zahlen für die zwei-, fünf- und zehn-Jahresüberlebensrate liegen bei 78% bzw. 70% und 65%. Nur bei 16 Patienten dieser Studie konnten keine Informationen über den weiteren Krankheitsverlauf gefunden werden. Für die enorme Spannweite des Untersuchungszeitraumes ist dies eine sehr geringe Zahl und entspricht 6,6% der Gesamtpatientenzahl. Weiterhin ist zu erwähnen, dass sechs dieser 16 Patienten zum gegenwärtigen Zeitpunkt weit über 90 Jahre alt wären. In diesem Fall liegt die Vermutung nahe, dass diese Patienten bereits verstorben sind, und aus diesem Grund keine Daten mehr gefunden werden können. Bei einigen Patienten liegt der Zeitraum, von dem man die letzten Informationen zur Verfügung hat, schon einige Jahre zurück. Um die Statistik nicht zu verfälschen, sind diese Patienten aus der Berechnung der detaillierten Überlebensraten ausgeschlossen worden. Dies gilt ebenfalls für die Patienten, für die das genaue Todesdatum nicht bekannt ist. Betrachtet man die Zahlen für die einzelnen Subtypen der Lymphome, fällt auf, dass eine große Differenz zwischen den Überlebensraten für die Hodgkin- und die Non-Hodgkin-Lymphome besteht: So liegt die Überlebensrate für die Patienten mit Hodgkin-Erkrankung bei 75% über die Gesamtzeit, für die Patienten mit Non-Hodgkin Lymphom bei 53% über die Gesamtzeit und alle Lymphomentitäten. Dies bestätigt eine deutlich ungünstigere Prognose für Patienten mit einem Non-Hodgkin Lymphom. Vergleicht man die einzelnen Entitäten miteinander, ergeben sich weitere Unterschiede: Während die Prognosen für die einzelnen Hodgkin-Subtypen in etwa gleich günstig sind, ergeben sich bei den NHL Überlebensraten von 75-80% bei den Plasmazytomen und den Marginalzonen-Lymphomen, jedoch nur 55-65% für die Keimzentrums- und Mantelzell-Lymphome sowie die CLL und 27% für das Immunozytom. Die am häufigsten vertretene Gruppe der großzellig, diffusen B-Zell-Lymphome hat eine Überlebensrate von 48%. Hier sei zu erwähnen, dass auf Grund der Fallzahlen die Prognosen für die selteneren Entitäten, wie die CLL, das Plasmazytom sowie das Marginalzonen-Lymphom, mit Sicherheit weniger aussagekräftig sind als die Prognosen der häufigeren Entitäten. Aus diesem Grund hat die Autorin auch darauf verzichtet, die Entität der T-Zell-Lymphome ausführlicher zu diskutieren, da auf Grund der Fallzahl von sechs Patienten keine

validen Aussagen getroffen werden können. Der Vollständigkeit halber sei hinzugefügt, dass jeweils drei Patienten mit T-Zell-Lymphom verstorben sind, und drei Patienten überlebt haben. Dementsprechend liegt die Überlebensrate bei 50%.

Betrachtet man die Überlebensraten in Abhängigkeit vom Geschlecht, ergeben sich Überlebensraten von 68% für die männlichen Patienten und 60% für die weiblichen. Der größte Anteil der Männer ist an einem großzellig, diffusen Lymphom verstorben, gefolgt von Immunozytomen und Mantelzelllymphomen. Bei den weiblichen verstorbenen Patienten ist ebenfalls der Anteil der großzellig, diffusen Lymphome am größten, gefolgt von Keimzentrumslymphomen. Dies bestätigt, dass die aggressiven hochmalignen B-Zell-Lymphome immer noch die ungünstigsten Prognosen haben. Weiterhin bestätigt sich jedoch auch, dass nicht nur die Inzidenz der verschiedenen Lymphomentitäten bei dem jeweiligen Geschlecht differiert, sondern damit auch die Prognose.

Uruhart et al. aus Wisconsin zeigten eine Überlebensrate von 88% für Patienten mit Hodgkin-Lymphomen, sowie eine Überlebensrate von 59% für Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen. Hier sei zu erwähnen, dass im Besonderen die Hodgkin-Patienten aus Wisconsin mit einem Altersmedian von 27 Jahren deutlich jünger waren. Dies könnte zumindest die wesentlich bessere Prognose für die Hodgkin-Patienten in der amerikanischen Studie erklären.

Beide Ergebnisse bestätigen jedoch sehr gut die epidemiologischen Daten des Tumorregisters München. Abgesehen von unterschiedlichen Prognosen für die Mantelzelllymphome, bei denen die Prognose der Patienten der vorliegenden Studie sogar besser ist (57% Überlebensrate in Bonn, 27% zehnjährige Überlebensrate des Tumorregisters), stimmen die Ergebnisse bis auf wenige Prozentpunkte überein. Hier muss allerdings erwähnt werden, dass für das Plasmozytom und das Burkitt-Lymphom keine Daten veröffentlicht waren (Tumorzentrum München, 2007). Für die Universitätsklinik Bonn und für diese Studie sind dies sehr zufriedenstellende und präsentable Ergebnisse.

Der große Mangel dieser Studie besteht darin, dass die einzelnen Therapiemöglichkeiten und Schemata nicht einander gegenübergestellt werden können.

Es konnte zwar gezeigt werden, dass die Prognosen mit anderen großen Zentren in Deutschland übereinstimmen; dies kann jedoch nicht an einzelnen Parametern in der Therapie festgemacht werden. Auf Grund der Tatsache, dass die Radio- und Chemotherapie nicht in der HNO-Abteilung erfolgt, sondern in der onkologischen Ambulanz der Inneren Medizin auf dem Venusberg, der hämato-onkologischen Ambulanz der Poliklinik Wilhelmstraße oder bei durch die Patienten frei gewählten Onkologen ist das Follow-Up deutlich erschwert. Bei dem Versuch, die Patienten in den zur Universitätsklinik gehörenden Abteilungen nach zu verfolgen, wurden kaum Daten bzw. Informationen gefunden. Dies ist zum einen durch den ständigen Wechsel im ORBIS Computerprogramm zu erklären, in dem die einzelnen Stationen im Verlauf der letzten Jahre neue Bezeichnungen und Codierungen erhalten haben. Die alte onkologische Ambulanz auf dem Venusberg, an die eine Vielzahl der Patienten dieser Studie überwiesen wurden, existiert in dieser Form nicht mehr, und dementsprechend die Akten aus der damaligen Zeit auch nicht. Weiterhin wurde in nur wenigen Arztbriefen, die bei Kontrolluntersuchungen in der HNO-Klinik verfasst wurden, die exakten Parameter der Chemo- oder Radiotherapie aufgeführt, so dass man sie dort hätte entnehmen können. Dementsprechend hat sich die Autorin nach langer Recherche entschieden, diesen Parameter zum Follow-Up der Patienten nicht mit in diese Studie aufnehmen zu können.

Auf Grund der engen Zusammenarbeit des neu gegründeten Tumorzentrums Bonn-Köln mit der Universität zu Köln und dementsprechend der deutschen Lymphom-Studiengruppe liegt zumindest die Vermutung nahe, dass viele Therapiestandards der onkologischen Abteilungen in Bonn aus den aktuellen Studien der Lymphom-Studiengruppe übernommen werden. Es wäre wünschenswert gewesen, die Arbeit dieser Abteilungen durch die Ergebnisse dieser Studie nochmals bestätigen zu können. So wäre es vielleicht von Interesse, in einer neuen prospektiven Studie zusätzlich zu den histopathologischen und klinischen Parametern die onkologischen Therapieoptionen als festen Bestandteil mit einzuschließen.

8 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in einer retrospektiven Studie die Differentialdiagnosen von 796 Patienten, die bei einer Lymphadenopathie des Halses in der HNO-Abteilung der Universitätsklinik Bonn biopsiert und befundet wurden, darzustellen und mit aktueller Literatur zu vergleichen. In einem zweiten Teil dieser Arbeit wurden 242 Patienten, bei denen im Zeitraum von 1990-2008 die Diagnose Lymphom gestellt wurde, weiter untersucht.

75% der Patienten, bei denen Lymphknoten zur histopathologischen Untersuchung entnommen wurden, erhielten einen malignen Befund. Von diesen entfielen 32% auf die Diagnose Lymphom (n=253). 43% waren maligne Erkrankungen anderer Ätiologie, bei denen das Plattenepithelkarzinom den größten Anteil hatte (65%). Die Geschlechterverteilung ergab eine Dominanz des männlichen Geschlechts von 1,65 zu eins.

Auffällig war, dass pathologische, jedoch gutartige Erkrankungen, wie eine Sarkoidose oder Toxoplasmose nur bei Frauen und weiterhin äußerst selten gefunden wurden (n=10). Der Anteil unauffälliger Befunde und somit einem unbegründeten klinischen Verdacht lag bei 24%. Ein Großteil dieser Patienten wurde zur Entfernung eines Lipoms oder einer lateralen Halszyste vorstellig. Das entnommene Gewebe wird auch in diesen Fällen zur histopathologischen Begutachtung eingesandt.

In der Literatur fanden sich keine ähnlichen Arbeiten aus Deutschland oder Europa aus den letzten Jahren. Die Vergleichsstudien stammen überwiegend aus Entwicklungsländern mit großen gesundheitsökonomischen und hygienischen Problemen. Das Spektrum der Differentialdiagnosen einer Lymphadenopathie ist dementsprechend größer und der Schwerpunkt zu infektiologischen Erkrankungen hinverschoben. Die Tuberkulose ist immer noch die häufigste Infektionskrankheit in unterentwickelten Ländern und hat in den zum Vergleich hinzugezogenen Arbeiten einen Anteil von 30 bis 90%. Auch andere HIV-assoziierte Erkrankungen wie z.B.

Kaposi-Sarkome traten häufig auf. Diese Diagnosen wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur bei zwei Patienten gestellt. Auch im Vergleich zu industrialisierten Ländern mit vergleichbaren medizinischen Standards war der Anteil an malignen Erkrankungen in dieser Arbeit mit 75% ungewöhnlich hoch. Dies unterstreicht zum einen die gestiegene Inzidenz an Malignomen; zum anderen wird auch die präzise Anamnese und Differentialdiagnostik sowie die gute Zusammenarbeit mit den zuweisenden niedergelassenen Ärzten deutlich.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden die Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose Lymphom untersucht: Der Anteil der Non-Hodgkin-Lymphome war mit 80% ungewöhnlich hoch, die Rate der Hodgkin-Lymphome mit 16% dementsprechend niedrig. Diese Verteilung bestätigt die gestiegene Inzidenz der Non-Hodgkin-Lymphome im Vergleich zu einer stagnierenden bzw. absinkenden Inzidenz der Hodgkin-Lymphome in den Industrieländern. Die häufigste Form der Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zellreihe ist mit 38% das diffus, großzellige B-Zell-Lymphom, welches zu den hoch aggressiven Lymphomen gehört. Auch in anderen Arbeiten wird bestätigt, dass die hochmalignen Formen mittlerweile den größten Anteil an den Non-Hodgkin-Lymphomen besitzen. In der vorliegenden Studie liegt dieser Anteil bei 46%. 66% der Erkrankungen manifestierten sich in einem Lymphknoten im Kopf-Hals-Bereich. Eine Adenopathie an cervikalen Lymphknoten war demzufolge das häufigste Erstsymptom. In nur 33% der Fälle fand sich eine extralymphatische Lokalisation. In Übereinstimmung mit der internationalen Literatur lässt sich allerdings eine Verschiebung zu ungewöhnlicheren Manifestationen wie z.B. am Augenlid, in der Orbita, im Innenohr, oder am Schädelknochen beobachten. Dies gilt vor allem für die Non-Hodgkin-Lymphome. Desweiteren wird das große Spektrum an Erstsymptomen erfasst, mit denen Patienten abgesehen von Lymphadenopathien vorstellig werden können.

Für die Faktoren Alkohol- und Nikotinabusus in der Anamnese sowie Dominanz einer Körperhälfte in Bezug auf die Erstmanifestation konnte in dieser Arbeit keine Kausalität aufgezeigt werden. Diese werden auch in der Literatur kritisch beurteilt, so dass weitere Studien abgewartet werden müssen. Deutlich wurde jedoch, dass mit 68% in der

Mehrzahl der Fälle die Erstsymptome schmerzlos waren. Dies gilt im Besonderen für eine Lymphadenopathie. Typische B-Symptome beschrieben 29% der Patienten.

Von der Gesamtzahl der Patienten haben 63% überlebt (n=136). Die Ein-Jahres-Überlebensrate liegt bei 84%. Hier ergeben sich deutliche Unterschiede für die Lymphom-Subtypen: Während die Überlebensrate bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom bei 75% liegt, haben nur 53% der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom überlebt. Für einige Non-Hodgkin-Entitäten ist die Rate sogar noch ungünstiger. Dies bestätigt, wie stark die Prognose der Patienten vom Lymphom-Typ und seinem Malignitätsgrad abhängig ist.

Abschließend kann herausgestellt werden, dass eine asymmetrische, schmerzlose, cervikale Lymphadenopathie bei einem Erwachsenen höchst verdächtig für eine maligne Erkrankung ist. Dies ist bei der Entscheidung zwischen „Zuwarten“ und weiterer Diagnostik zu berücksichtigen. Bei der Diagnose eines malignen Lymphoms hängt die Prognose entscheidend von der Entität des Lymphoms und der Therapie ab. Viele Arbeiten versuchen derzeit die Ätiologie der Lymphome besser zu erforschen, um individuellere Therapien zu ermöglichen. Die deutlich gestiegene Inzidenz in den Industrieländern, sowie die Verschiebung zu aggressiveren Lymphomtypen und zunehmend ungewöhnlichen extranodalen Manifestationen können jedoch weiterhin nicht hinreichend erklärt werden.

9 Anhang

9.1 Tabellen und Graphiken

Primärtumor	Häufigkeit
PEC	19
Mamma	14
Schilddrüse	4
Urothel	3
Bronchial	3
Prostata	3
Niere	2
Parotis	2
Undifferenziertes Ca.	2
Spindelzelliges Ca.	1
Hoden	1
Melanom	1
Colon	1
Muzinös ekkrines Ca.	1
Niedrig differenziertes Ca.	1
Summe	58

Anhang 1 Häufigkeit der verschiedenen Metastasen

Typ	Häufigkeit
Schilddrüse	8
Lymphoepithelial	5
Anaplastisch	1
Adeno-CA	4
Parotis	2
Spindelzellig	2
Undifferenziert	6
Kiefer	1
Pleomorph	1
Niedrig differenziert	4
Adenoid-zystisch	1
Summe	35

Anhang 2 Häufigkeiten der verschiedenen Karzinome

Typ	Anzahl	Anteil (%)
<i>Klassisches HL:</i>	28	70,00%
Mischtyp	16	40,00%
Lymphozytenarm	0	0,00%
Lymphozytenreich	0	0,00%
Noduläre Sklerose	12	30,00%
<i>Andere:</i>		
Noduläres Paragranulom	11	27,50%
Hodgkin T-Zell		
Reihe	1	2,50%
Summe	40	100,00%

Anhang 3 Verteilung Hodgkin Lymphome

Typ	Häufigkeit	Anteil (%)
Großzellig, diffus	74	37,95%
Keimzentrum	47	24,10%
Mantelzell	23	11,79%
Immunozytom	11	5,64%
CLL (inkl. smouldering & Richter-Syndrom)	9	4,62%
Plasmozytom	8	4,10%
Marginalzonen-Lymphom	6	3,08%
MALT	5	2,56%
Burkitt	5	2,56%
Burkitt-like	5	2,56%
Lymphoblastisch (unreif)	2	1,03%
Summe	195	100,00%

Anhang 4 Verteilung Non-Hodgkin-Lymphome

Lymphomtyp	nodal		extranodal		Ratio	
	absolut	%	absolut	%	extranodal	nodal
Mantelzell	17	72,00%	5	76,00%	0,3	: 1
Plasmozytom	4	12,50%	5	75,00%	1,3	: 1
großz., diffus	40	54,05%	34	72,97%	0,9	: 1
CLL	7	77,78%	2	54,55%	0,3	: 1
Marginal	3	50,00%	3	66,67%	1,0	: 1
burkitt	4	80,00%	1	60,00%	0,3	: 1
Immunozytom	9	81,82%	2	54,55%	0,2	: 1
unreif	1	50,00%	1	50,00%	1,0	: 1
Keimzentrum	33	70,21%	14	42,55%	0,4	: 1
burk.-like	4	80,00%	1	20,00%	0,3	: 1
MALT	0	0,00%	5	100,00%	-	

Anhang 5 Manifestation der einzelnen NHL Subtypen

Gewebetyp	Häufigkeit	Anteil (%)
Lymphknoten	112	46,28%
Schleimhaut	43	17,77%
Tonsillen/ Waldeyer Rachenring	37	15,29%
Drüsen	29	11,98%
Weichteilgewebe	13	5,37%
Knochen	7	2,89%
Multipler Befall	1	0,41%
Summe	242	100,00%

Anhang 6 Gewebetypen

Organ	Häufigkeit	Anteil (%)
Hals	113	46,69%
Gesicht/Kopf	102	42,15%
Nase	22	9,09%
Auge	5	2,07%
Summe	242	100,00%

Anhang 7 Organverteilung

Lymphomentität	Beteiligte Chromosomen	Charakterisierte Gene	Normale Proteinfunktion
Burkitt-Lymphom	t(8; 14)	myc; IgH	Transkriptionsfaktor
Follikuläres Lymphom	t(14;18)	bcl-2; IgH	Apoptoseblockade
Mantelzell-Lymphom	t(11; 14)	bcl-1=Cyclin-D1; IgH	Zellzyklusregulator
Diffus großzelliges Lymphom	verschiedene	bcl-6	Transkriptionsfaktor
Anaplastisch großzelliges Lymphom	t(2;5)	NPM-ALK	Tyrosinkinase
Extranodales Marginalzonenlymphom	t(11; 18)	MLT-1	Apoptoseblockade

Anhang 8 Beispiele von in der Lymphom-Entstehung wichtigen Genregionen und beteiligten Genen

Anamnese	Häufigkeit	Anteil (%)
vorliegend	169	69,83%
keine Informationen	73	30,17%
Summe	242	100,00%
Schmerzen in der Anamnese	Häufigkeit	Anteil (%)
ja	55	32,54%
nein	114	67,46%
Summe	169	100,00%

Anhang 9 Schmerzen in der Anamnese

Anamnese	Häufigkeit	Anteil (%)
vorliegend	168	69,42%
keine Informationen	74	30,58%
Summe	242	100,00%
B-Symptomatik in der Anamnese	Häufigkeit	Anteil (%)
ja	49	29,17%
nein	119	70,83%
Summe	168	100,00%

Anhang 10 B-Symptomatik in der Anamnese

Typ	verstorben	überlebt	keine Daten	letzte Information v. einigen Jahren
Hodgkin-Lymphome	6	30	4	0
% an HL	15,00%	75,00%	10,00%	0,00%
% an Gesamtzahl	2,76%	13,82%	1,84%	0,00%
Non-Hodgkin Lymphome	76	102	12	5
% an NHL	38,97%	52,31%	6,15%	2,56%
% an Gesamtzahl	35,02%	47,00%	5,53%	2,30%
T-Zell-Lymphome	2	4	0	1
% an TZL	33,33%	66,67%	0,00%	16,67%
% an Gesamtzahl	0,92%	1,84%	0,00%	0,46%

Anhang 11-Überlebensrate nach Lymphomtyp

9.2 Patientenaufstellung

Name	Vorname	Geburtsdatum	Geschlecht	Jahr der Aufnahme	Alter bei Aufnahme	Diagnose nach Histologie	Diagnose
A	A	20.07.1985	m	2002	17	Keine Histologie	keine Information
A	H	02.11.1961	m	2003	42	Leiomyosarkom NNH	Malignität anderer Ätiologie
A	F	17.04.1924	m	2007	83	Non- Hodgkin-Lymphom	Verdacht bestätigt
A	K	21.11.1951	m	1997	46	Non- Hodgkin-Lymphom	Verdacht bestätigt
A	C	19.06.1968	w	2005	37	plexiformes Schwannom	Pathologie anderer Ätiologie
B	H	01.05.1923	m	2002	79	lymphoepitheliales CA	Malignität anderer Ätiologie
B	H	28.01.1937	m	1996	59	Non- Hodgkin-Lymphom	Verdacht bestätigt
B	D	22.05.1939	m	2000	61	Non- Hodgkin-Lymphom	Verdacht bestätigt
B	N	09.04.1986	w	2005	19	Sialadenitis -> V. a. Sjögren Syndrom o.ä.	Pathologie anderer Ätiologie
B	R	30.11.1949	w	2008	59	TBC	Pathologie anderer Ätiologie
D	A	23.04.1958	w	1993	35	Hodgkin-Lymphom	Verdacht bestätigt
E	K	06.02.1938	m	2003	65	Keine Histologie	keine Information
F	E	10.05.1935	m	2000	65	Plasmozytom	Verdacht bestätigt
F	C	05.09.1971	w	2006	35	Sarkoidose	Pathologie anderer Ätiologie
G	D	05.12.1921	w	1992	71	Hodgkin-Lymphom	Verdacht bestätigt
G	H	25.12.1932	m	2002	70	lymphoepitheliales CA	Malignität anderer Ätiologie
G	S	25.01.1982	m	2003	21	SD- CA	Malignität anderer Ätiologie
G	G	14.10.1924	m	2001	77	spindelzell. - anaplastisches CA	Malignität anderer Ätiologie
H	D	04.06.1949	w	2007	58	Hodgkin-Lymphom	Verdacht bestätigt
H	G	31.12.1943	m	2008	65	Keine Histologie	keine Information
H	H	30.07.1955	m	2002	47	T- Zell Lymphom	Verdacht bestätigt
J	R	04.02.1930	w	2003	73	Adeno- CA der Gld. Submandibularis	Malignität anderer Ätiologie
J	R	19.05.1956	w	2007	51	Granularzell- Tumor	Malignität anderer Ätiologie
J	I	17.12.1929	w	2005	76	Metastase durch Urothel- CA	Malignität anderer Ätiologie
K	M	21.04.1945	m	2003	58	niedrig diff. CA	Malignität anderer Ätiologie
L	W	11.07.1931	m	2004	73	spindelzell. Tumor + SD-CA	Malignität anderer Ätiologie
M	J	18.03.1929	m	2000	71	Chondrosarkom	Malignität anderer Ätiologie
M	C	27.03.1966	m	2008	42	Ewing Sarkom	Malignität anderer Ätiologie
M	E	17.04.1947	w	2004	57	Metastase bei Melanom	Malignität anderer Ätiologie
M	W	20.06.1931	m	2007	76	pleomorph. CA	Malignität anderer Ätiologie
M	M	13.04.1940	w	2007	67	Rezidiv	Verdacht bestätigt
N	M	17.07.1964	w	2008	44	Lymphangiosis carcinomatosa bei Mamma- CA	Malignität anderer Ätiologie
S	A	05.04.1916	w	2007	91	Hodgkin-Lymphom	Verdacht bestätigt
S	C	27.03.1927	w	2000	73	Immunozytom	Verdacht bestätigt
S	O	05.09.1968	m	2005	37	Metastase bei Hoden Cis	Malignität anderer Ätiologie
S	A	21.09.1920	m	2001	81	niedrig diff. CA	Malignität anderer Ätiologie
S	H	21.06.1926	m	2006	80	pap. SD- CA	Malignität anderer Ätiologie
S	R	27.04.2001	m	2005	4	T- Zell ALL	Malignität anderer Ätiologie
S	S	14.02.1972	w	2004	32	Teratokarzinom	Malignität anderer Ätiologie
S	B	26.08.1968	w	2007	39	Toxoplasmose	Pathologie anderer Ätiologie
V	R	25.11.1940	m	2003	63	kutanes T-Zell Lymphom	Verdacht bestätigt
W	I	06.01.1963	w	2002	39	PEC	Malignität anderer Ätiologie
W	D	12.02.1944	w	2004	60	PEC	Malignität anderer Ätiologie

Beispielhafter Auszug der Patientendaten mit Lymphadenopathie des Halses

Beispielhafter Auszug der Patientendaten mit bestätigter Lymphomdiagnose (Teil 1)

Name	Vorname	Geburts- datum	Geschlecht	Jahr der Aufnahme	Alter bei Aufnahme	Zellreihe	Lymphom- Typ	Malignitätsgrad	Diagnose nach KIEL- Klassifikation	Diagnose nach REAL/WHO- Klassifikation
A	M	14.09.1986	w	2001	15	B	Hodgkin	intermediär	noduläre Sklerose	noduläre Sklerose
A	F	17.04.1924	m	2007	83	B	Non- Hodgkin	intermediär	zentroblastisch- zentrozytisch	Keimzentrumlymphom
B	M	16.06.1949	w	2006	57	B	Non- Hodgkin	niedrig	Marginalzonen- Lymphom	Marginalzonen- Lymphom
B	M	22.01.1972	m	1998	26	B	Hodgkin	niedrig	noduläre Sklerose	noduläre Sklerose
B	R	28.11.1938	m	2002	64	B	Non- Hodgkin	hoch	zentroblastisch	großzellig, diffus
C	E	01.01.1931	m	2008	77	B	Non- Hodgkin	niedrig	Marginalzonen- Lymphom	Marginalzonen- Lymphom
C	R	06.07.1916	w	2003	87	B	Hodgkin	intermediär	Mischtyp	Mischtyp
D	H	17.11.1938	m	1993	55	B	Hodgkin	hoch	Mischtyp	Mischtyp
D	I	10.08.1940	w	2007	67	B	Hodgkin	intermediär	Mischtyp	Mischtyp
D	H	11.08.1938	m	2007	69	B	Non- Hodgkin	besonders aggressiv	zentroblastisch + "Double- hit- Phänomen"	großzellig, diffus
E	S	20.09.1958	m	2001	43	B	Non- Hodgkin	hoch	zentroblastisch	großzellig, diffus
G	M	06.08.1933	w	2004	71	B	Hodgkin	niedrig	Mischtyp	Mischtyp
G	H	11.02.1947	m	2006	59	B	Non- Hodgkin	niedrig	zentroblastisch- zentrozytisch	Keimzentrumlymphom
H	H	30.07.1955	m	2002	47	T	Lymphom	hoch	angiozentrisches Lymphom	angiozentrisches Lymphom
H	K	30.01.1933	m	2004	71	B	Non- Hodgkin	niedrig	CLL	CLL
H	D	04.06.1949	w	2007	58	B	Hodgkin	intermediär	noduläres Paragranulom	Lymphozyten- prädominante Form
H	R	01.04.1920	w	2008	88	T	Lymphom	hoch	peripherer Typ	peripherer Typ
H	W	31.07.1935	m	2004	69	B	Non- Hodgkin	niedrig	zentrozytisch	Mantelzell- Lymphom
K	K	04.04.1933	w	2001	68	B	Non- Hodgkin	niedrig	monozytoides B- Zell- Lymphom	extranodales Marginalzonen- Lymphom (MALT)
K	H	25.11.1956	m	2007	51	B	Non- Hodgkin	hoch	zentroblastisch	großzellig, diffus
L	B	14.05.1951	w	2002	51	B	Non- Hodgkin	intermediär	lymphoblastisches Lymphom	lymphoblastisches Lymphom (Vorläufer CLL)
L	K	11.05.1925	m	2007	82	B	Non- Hodgkin	niedrig	lymphoplasmazytoides Immunozytom	lymphoplasmazytisches Lymphom
L	W	02.07.1942	m	2006	64	B	Non- Hodgkin	hoch	plasmazytisches Lymphom	Plasmazytom
M	K	03.08.1959	m	1997	38	B	Hodgkin	intermediär	Mischtyp	Mischtyp
N	P	08.10.1969	m	1998	29	B	Non- Hodgkin	hoch	burkitt- like	burkitt-like
N	P	24.08.1944	m	2008	62	B	Non- Hodgkin	niedrig	CLL	CLL
N	W	23.06.1928	m	2007	79	B	Hodgkin	intermediär	noduläres Paragranulom	Lymphozyten- prädominante Form
P	W	14.01.1916	m	1997	81	B	Non- Hodgkin	intermediär	zentrozytisch	Mantelzell- Lymphom
Q	P	24.10.1925	m	2007	82	B	Non- Hodgkin	hoch	smouldering CLL	smouldering CLL
R	B	08.04.1958	w	2005	47	T	Lymphom	hoch	anaplastisch	anaplastisch
S	W	08.06.1936	m	2002	66	B	Non- Hodgkin	hoch	burkitt	burkitt
S	J	19.09.1929	m	1993	64	B	Non- Hodgkin	niedrig	monozytoides B- Zell- Lymphom	extranodales Marginalzonen- Lymphom (MALT)
S	M	02.03.1922	w	1992	70	T	Lymphom	niedrig	Mycosis fungoides	Mycosis fungoides
S	B	17.03.1966	w	2004	38	T	Lymphom	hoch	nasal	nasal
S	A	05.04.1916	w	2007	91	T	Hodgkin	hoch	T-Zell Lymphom	T-Zell Lymphom
S	G	15.07.1932	m	2005	73	B	Non- Hodgkin	intermediär	zentroblastisch- zentrozytisch	Keimzentrumlymphom
T	M	08.09.1921	w	2003	82	B	Non- Hodgkin	intermediär	CLL+ Transformation = Richter- Syndrom	Richter- Syndrom
T	H	14.07.1941	m	2005	64	B	Non- Hodgkin	hoch	plasmazytisches Lymphom	Plasmazytom
W	W	12.08.1932	m	2001	69	B	Non- Hodgkin	intermediär	zentroblastisch- zentrozytisch	Keimzentrumlymphom

Beispielhafter Auszug der Patientendaten mit bestätigter Lymphomdiagnose (Teil 2)

Name	Vorname	Gewebe	Manifestation	Seite	Nikotin	Schmerzen	B- Symptomatik	Dauer bis zur Vorstellung (in Wochen)	Erst- Symptom
A	M	LK cerv.	nodal	links	nein	ja	ja	1	Lymphadenopathie
A	F	LK cerv.	nodal	rechts	nein	ja	nein	3	Lymphadenopathie
B	M	Zyste am Sinus Morgagni	extranodal	links	ja	ja	nein	32	Heiserkeit
B	M	LK supraclav.	nodal	links	ja	nein	nein	24	Lymphadenitis
B	R	Orbita	extranodal	rechts	ja	ja	ja	6	Visusstörung
C	E	Orbita	extranodal	links	nein	ja	nein	12	Sehminderung
C	R	Parotis	extranodal	links	keine Daten	keine Daten	ja	keine Daten	keine Daten
D	H	Zungengrund	extranodal	links	keine Daten	keine Daten	keine Daten	keine Daten	keine Daten
D	I	Gld. Submandibularis und LK	nodal	links	ja	nein	nein	6	Lymphadenopathie
D	H	Gld. Submandibularis und LK	nodal	rechts	ja	nein	HIV	4	Lymphadenopathie
E	S	Stanzbiopsie kranial	extranodal	rechts	keine Daten	keine Daten	keine Daten	keine Daten	Lymphadenopathie
G	M	LK cerv.	nodal	links	nein	nein	ja	1	Lymphadenopathie
G	H	Parotis	extranodal	rechts	ja	ja	nein	12	Lymphadenopathie
H	H	Oberlippe	extranodal	bds.	nein	ja	nein	24	Blasen Oberlippe
H	K	Parotis + LK	nodal	links	nein	nein	nein	1	Fazialisparese
H	D	Parotis	extranodal	rechts	nein	nein	nein	3	Lymphadenopathie
H	R	LK cerv.	nodal	links	nein	nein	nein	2	Lymphadenopathie
H	W	Parotis+ LK	nodal	rechts	nein	nein	nein	6	Lymphadenopathie
K	K	Parotis	extranodal	links	keine Daten	keine Daten	keine Daten	keine Daten	Lymphadenopathie
K	H	Gld. Submandibularis	extranodal	links	nein	nein	nein	8	Lymphadenopathie
L	B	subglottisch	extranodal	bds.	ja	nein	ja	5	keine Daten
L	K	LK submandibular	nodal	links	nein	nein	nein	52	Lymphadenopathie
L	W	Keilbeinhöhle	extranodal	rechts	ja	ja	nein	3	Abduzensparese
M	K	LK cerv.	nodal	links	ja	nein	ja	4	Lymphadenopathie
N	P	LK cerv.	nodal	links	nein	nein	nein	1	Lymphadenopathie
N	P	LK cerv.	nodal	rechts	ja	ja	nein	2	Lymphadenopathie
N	W	ND	extranodal	rechts	nein	nein	ja	6	Lymphadenopathie
P	W	Orbita	extranodal	links	keine Daten	keine Daten	keine Daten	keine Daten	keine Daten
Q	P	Tonsille	nodal	bds.	nein	ja	ja	24	Dysphagie
R	B	LK cerv. + Zungengrund	nodal	rechts	nein	nein	nein	3	Lymphadenopathie
S	W	Tonsille	nodal	rechts	ja	nein	ja	6	Lymphadenopathie
S	J	Gehörgang + WTG retroaurikulär	extranodal	links	nein	ja	ja	4	Raumforderung Ohr
S	M	LK cerv.	nodal	links	nein	nein	ja	4	Lymphadenopathie
S	B	Nasenseptum	extranodal	rechts	ja	ja	nein	12	Entzündung
S	A	LK cerv.	nodal	rechts	nein	nein	nein	3	Lymphadenopathie
S	G	Oberlid	extranodal	links	nein	ja	ja	6	Lymphadenopathie
T	M	Tonsille	nodal	bds.	nein	nein	nein	4	Lymphadenopathie
T	H	LK cerv.	nodal	links	ja	nein	nein	12	Lymphadenopathie
W	W	Parotis und LK	nodal	links	ja	nein	nein	14	Dysphagie

9.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Geschlechterverteilung männlich/ weiblich der Patientengruppe mit der Verdachtsdiagnose Lymphom.....	50
Abbildung 2 - Altersverteilung der Patientengruppe mit der Verdachtsdiagnose Lymphom. Die Unterteilung erfolgte in Zehn-Jahres-Schritte.....	51
Abbildung 3 - Altersverteilung der männlichen Patienten mit der Verdachtsdiagnose Lymphom.....	52
Abbildung 4 - Altersverteilung der weiblichen Patienten mit der Verdachtsdiagnose Lymphom.....	53
Abbildung 5 - Altersverteilung der männlichen und weiblichen Patienten mit der Verdachtsdiagnose Lymphom im Vergleich.....	54
Abbildung 6 – Verteilung der Differentialdiagnosen nach histologischer Untersuchung der Biopsie-Präparate der Patientengruppe mit der Verdachtsdiagnose Lymphom.....	55
Abbildung 7 - Prozentuale Verteilung der malignen Befunde in die Gruppe "Lymphom" sowie die Gruppe "Andere".....	56
Abbildung 8 - Prozentuale Verteilung der Differentialdiagnosen in der Gruppe der Patienten mit malignem Befund, jedoch keinem Lymphom.....	57
Abbildung 9 - Geschlechterverteilung männlich/ weiblich in der Gruppe der Patienten mit bestätigter Lymphomdiagnose nach histologischer Untersuchung.....	58
Abbildung 10 - Altersverteilung der Patienten mit bestätigter Lymphomdiagnose nach histologischer Untersuchung.....	59

Abbildung 11 - Altersverteilung der männlichen Patienten in der Gruppe mit bestätigter Lymphomdiagnose nach histologischer Untersuchung	60
Abbildung 12 - Altersverteilung der weiblichen Patienten in der Gruppe mit bestätigter Lymphomdiagnose nach histologischer Untersuchung	61
Abbildung 13 - Altersverteilung der weiblichen und männlichen Patienten in der Gruppe mit bestätigter Lymphdiagnose nach histologischer Untersuchung im Vergleich	62
Abbildung 14 - Verteilung der Lymphome in die B- sowie T-Zellreihe in der Gruppe der Patienten mit bestätigter Lymphomdiagnose	63
Abbildung 15 - Verteilung der Lymphome in die Gruppe Hodgkin, Non-Hodgkin sowie T-Zell-Lymphom in der Gruppe der Patienten mit bestätigter Lymphomdiagnose.....	64
Abbildung 16 - Verteilung des Malignitätssgrades der Lymphome	65
Abbildung 17 - Verteilung der Non-Hodgkin-Lymphome in die molekulargenetischen Subgruppen.....	67
Abbildung 18 - Unterteilung der Lymphome nach Gewebetyp in nodal und extranodal	68
Abbildung 19 - Verteilung der Lymphome in Abhängigkeit vom befallenen Gewebetyp.....	69
Abbildung 20 - Unterteilung der Lymphome abhängig von der Lokalisation in die Gruppen "rechts", "links" sowie beidseits	70
Abbildung 21 - Ergebnisse der anamnestischen Erhebung von Nikotinkonsum in der Vorgeschichte	70

Abbildung 22 - Ergebnisse der anamnestischen Erhebung von Alkoholkonsum in der Vorgeschichte	71
Abbildung 23 - Überlebensrate der Patienten in der Gruppe mit bestätigter Lymphomdiagnose.....	72
Abbildung 24 - Überlebensrate der Patienten mit bestätigter Lymphomdiagnose abhängig vom Subtyp des Lymphoms.....	74
Abbildung 25 - Patientenaufkommen in der Jahren von 1992 bis 2008 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten Bonn.....	75
Abbildung 26 - Aufstellung der zum Vergleich herangezogenen Studien für die Gruppe der Patienten mit Lymphadenopathie.....	80
Abbildung 27 - Aufstellung der zum Vergleich herangezogenen Studien für die Patienten mit bestätigter Lymphomdiagnose	86

Literaturverzeichnis

Deutsche Krebsgesellschaft 2008: Krebsgesellschaft.
www.krebsgesellschaft.de (Zugriffsdatum: 03. 02. 2009)

The Non-Hodgkin´s Lymphoma Classification Project. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 1997; 89: 3909-3918

Universitätsklinikum Köln 2007: Zentrale des Kompetenznetzes Maligne Lymphome. www.lymphome.de (Zugriffsdatum: 01. 10. 2008)

Abba A, Bamgboye A, Afzal M, Rahmatullah R. Lymphadenopathy in adults. A clinicopathological analysis. Saudi Medical Journal 2003; 23: 282-286

Abele U, Brugger W, Berndt S, Bethge W, Bitzer M, Dittmann H, Eckert R, Einsele H, Gäckle R, Käfer G, Kröber S, Metzler G, Ohmenhäuser A, Schraishuhn S, Schreck U, Sökler M, Waidelich P. Darstellung ausgewählter Lymphom-Entitäten. In: Tübingen Interdisziplinäres Tumorzentrum, Lymphome- Empfehlung zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Tübingen: Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen, 2002

Adeyemi B, Adekunle L, Kolude B, Akang E, Lawoyin J. Head and Neck Cancer- A Clinicopathological Study in a Tertiary Care Center. Journal of the National Medical Association 2008; 100: 690-697

Adorf D, Diem H, Totok G, Nerl C. Immunzytologische Untersuchungen bei malignen Lymphomen. In: München Tumorzentrum, Maligne Lymphome- Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt, 2008

Al-Dajani N, Wotton S. Cervical lymphadenitis, suppurative parotitis, thyroiditis, and infected cysts. Infectious disease clinics of North America 2007; 21: 523-541

Aleman B, Raemaekers J, Tirelli U, Bortolus R, van't Veer M, Lybeert M, Keuning J, Carde P, Girinsky T, van der Maazen R, Tomsic R, Vovk M, van Hoof A, Demeestere G, Lugtenburg P, Thomas J, Schroyens W, De Boeck K, Baars J, Kluin-Nelemans J, Carrie C, Aoudjhane M, Bron D, Eghbali H, Smit W, Meerwaldt J, Hagenbeek A, Pinna A, Henry-Amar M. Involved- field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 2396-2406

Anunobi C, Banjo A, Abdulkareem F, Daramola A, Abudu E. Review of the histopathologic patterns of superficial lymph node diseases, in Lagos (1991-2004). *Niger Postgraduate Medical Journal* 2008; 15: 243-246

Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, Hashikawa K, Suefuji N, Kikuchi M, Oshima K. Distribution of malignant lymphoma in Japan: Analysis of 2260 cases, 2001-2006. *Pathology International* 2008; 58: 174-182

Armstrong A, Alexander F, Cartwright R, Angus B, Krajewski A, Wright D, Brown I, Lee F, Kane E, Jarrett R. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease: further evidence for the three disease hypothesis. *Leukemia* 1998; 12: 1272-1276

Artese L, Di Alberti L, Lombardo M, Liberatore E, Piatelli A. Head and Neck Non-Hodgkin Lymphomas. *European Journal of Cancer with Oral Oncology* 1995; 31B: 299-300

Banks P. The Pathology of Hodgkin's disease. *Seminars in Oncology* 1990; 17: 683-695

Barista I, Tekuzmann G, Firat D, Baltali E, Kansu E, Kars A, Özisik Y, Ruacan S, Uzunalimoglu B, Karaagaoglu E. Non Hodgkin's Lymphomas in Turkey: 18 years experience at the Hacettepe University. *Japanese Journal of Cancer Research* 1994; 85: 1200-1207

Bazemore A, Smucker D. Lymphadenopathy and Malignancy. *American Family Physician* 2002; 1: 2103

Beaty M, Funk G, Karnell L, Graham S, McCulloch T, Hoffmann H, Robinson R. Risk factors for malignancy in adult tonsils. *Head and Neck* 1998; 20: 399-403

Bem C, Patil P, Bharucha H, Namaambo K, Luo N. Importance of human immunodeficiency virus-associated lymphadenopathy and tuberculous lymphadenitis in patients undergoing lymph node biopsy in Zambia. *British Journal of Surgery* 1996; 83: 75-78

Berard C, Hutchison R. The problem of classifying lymphomas: an orderly prescription for progress. *Annals of Oncology* 1997; 8: 3-9

Bergmann M, Kolb HJ. Allogene Stammzelltransplantation. In: München Tumorzentrum, Maligne Lymphome- Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt, 2008

Bergmann M, Nerl C, Röhnisch T, Schneller F, Emmerich B, Oduncu FS. Lymphozytische Lymphome. In: München Tumorzentrum, Maligne Lymphome- Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt, 2008

Berthelot C, Rivera A, Duvic M. Skin directed therapy for Mycosis fungoides: A review. *Journal of Drugs in Dermatology* 2008; 07

Besson C, Koubar A, Gabarre J, Rozenbaum W, Pialoux G, Chatelet F, Katlama C, Charlotte F, Dupont B, Brousse N, Huerre M, Mikol J, Camparo P, Mokhtari K, Tulliez M, Salmon-Ceron D, Boué F, Costagliola D, Raphael M. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98: 2339-2344

Bhatia S, Yasui Y, Robinson L L, Birch J, Bogue M, Diller L, DeLaat C, Fossati-Bellani F, Morgan E, Oberlin O, Reaman G, Ruymann F, Tersak J,

Meadows A. High Risk of Subsequent Neoplasms Continues With Extended Follow-Up of Childhood Hodgkin's Disease: Report From the Late Effects Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 4386-4394

Birkeland S, Storm H, Lamm L, Barlow L, Blohmé I, Forsberg B, Eklund B, Fjeldborg O, Friedberg M, Frödin L. Cancer risk after renal transplantation in the nordic countries, 1964-1986. *International Journal of cancer* 1995; 60: 183-189

Bower M, Gazzard B, Mandalia S, Newsom-Davis T, Thirlwell C, Dhillon T, Young A, Powles T, Gaya A, Nelson M, Strebbling J. A prognostic index for systemic AIDS-related Non-Hodgkin lymphoma treated in the era of highly active antiretroviral therapy. *Annals of Internal Medicine* 2005; 143: 265-273

Brämswig J, Heimes U, Heiermann E, Schlegel W, Nieschlag E, Schellong G. The effect of different cumulative doses of chemotherapy on testicular function. Results in 75 patients treated for Hodgkin's lymphoma during childhood or adolescence. *Cancer* 1990; 65: 1298-1302

Brauneis J, Schröder M, Laskawi R. Manifestation maligner Lymphome im Kopf-Hals-Bereich unter besonderer Berücksichtigung der Speicheldrüsen. *Laryngo-Rhino-Otologie* 1989; 68: 607-610

Brittinger G, Bartels H, Common H, Dühmke E, Fülle H, Gunzer U, Gyenes T, Heinz R, König E, Meusers P. Clinical and prognostic relevance of the Kiel classification of non-Hodgkin-lymphomas results of a prospective multicenter study by the kiel lymphoma study group. *Hematological Oncology* 1984; 2: 269-306

Burg G, Braun-Falco O. Cutaneous lymphomas, pseudolymphomas and related disorders. Berlin Heidelberg New York Tokio: Springer-Verlag, 1983

Burkitt D. Etiology of Burkitt's lymphoma- an alternative hypothesis to a vectored virus. *Journal of the National Cancer Institute* 1969; 42: 19-28

Caletrío A, Gómez González G, Muñoz Herrera A, Blanco Perez P, Seradilla Lopez J, Gil Melcon M, Ocio San Miguel E. Non Hodgkin's lymphoma in the ENT field. *ACTA Otorrinolaringologica Espanola (Madrid)* 2005; 56: 215-218

Carbone P, Kaplan H, Musshoff K, Smithers D, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Research* 1971; 31: 1860-1861

Chang K, Abujar R, Chen Y, Johnson R, Weiss L. High incidence of Epstein-Barr virus in the Reed Sternberg cells of Hodgkin's disease occurring in Peru. *Blood* 1993; 81: 496-501

Cheson B, Horning S, Coiffier B, Shipp M, Fisher R, Connors J, Lister T, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris N, Armitage J, Carter W, Hoppe R, Canellos G. Report of an International Workshop to standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *Journal of clinical Oncology* 1999; 17: 1244

Cleghorn F, Manns A, Falk R, Hartge P, Hanchard B, Jack N, Williams E, Jaffe E, White F, Bartholomew C, Blattner W. Effect of human T-lymphotropic virus type 1 infection on Non-Hodgkin's lymphoma incidence. *Journal of the National Cancer Institute* 1995; 87: 1009-1014

Correa P, O'Connor G. Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *International Journal of Cancer* 1971; 8: 192-201

Dal Maso L, Franceschi S, Polesel J, Braga C, Piselli P, Crocetti E, Falcini F, Guzzinati S, Zanetti R, Vercelli M, Rezza G. Risk of cancer on persons with AIDS in Italy, 1985-1998. *British Journal of Cancer* 2003; 89: 94-100

Decluse H, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M, Marafioti T, Schneider U, Huhn D, Schmidt-Westhausen A, Reichart P, Gross U, Stein H. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997; 89: 1413-1420

Dewil B, Jorissen M, Lemkens P. Routine pathological evaluation after tonsillectomy: is it necessary?. *B-ENT* 2006; 2: 103-108

Diehl V, Josting A, Schmitz S. Hodgkin Lymphom. In: Krebsgesellschaft Deutsche, Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien. Köln: DGHO, 2006

Dimopoulos M, Kyle R, Anagnostopoulos A, Treon S. Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Journal of clinical Oncology* 2005; 23: 1564-1577

Dolev Y, Daniel S. The presence of unilateral tonsillar enlargement in patients diagnosed with palatine tonsil lymphoma: experience at a tertiary care pediatric hospital. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2008; 72: 9-12

Dreyling M, Hiddemann W, Pfreundschuh M, al. et. Maligne Lymphome. In: e.V. Deutsche Krebsgesellschaft, Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien. Köln: 2006

Dreyling M, Nickenig C, Buske C, Schiel X, Siefert A, Unterhalt M, Hiddemann W. Follikuläre und andere indolente Lymphome. In: München Tumorzentrum, Maligne Lymphome- Empfehlung zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt, 2008

Dreyling M, Schmidberger H, Hiddemann W. Current therapeutic options in indolent lymphoma. *Onkologe* 2006; 12: 612-618

Dreyling M, Schmidt C, Lenz G, Unterhalt M, Hiddemann W. Mantelzell-Lymphome. In: München Tumorzentrum, Maligne Lymphome- Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt, 2008

Eck M, Schmausser B, Haas R, Greiner A, Czub S, Müller- Hermelink H. Malt-type lymphoma of the stomach is associated with helicobacter pylori strains expressing the Cag A protein. *Gastroenterology* 1997; 112: 1482-1486

Enersen 1994-2008: www.whonamedit.com (Zugriffsdatum: 20. September. 2008)

Fend F, Ihrler S, Kremer M. Pathologisch-anatomische Grundlagen maligner Lymphome. In: München Tumorzentrum, Maligne Lymphome- Empfehlung zu Therapie, Diagnostik und Nachsorge. München: Zuckschwerdt, 2008

Fend F, Ihrler S, Kremer M. Pathohistologische Grundlagen. In: Wollenberg B, Zimmermann F, Kopf-Hals-Malignome- Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt, 2003

Ferrer R. Lymphadenopathy: Differential diagnosis and evaluation. *American Family Physician* 1998; 2984

Filipovich A, Mathur A, Kamat D, Shapiro R. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Research* 1992; 52: 5465-5467

Fjiten G, Blijham G. Unexplained lymphadenopathy in family practice. An evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians' workup. *The Journal of Family Practice* 1988; 27: 373-376

Gall E, Mallory T. Malignant lymphoma: a clinico-pathologic survey of 618 cases. *American Journal of Pathology* 1942; 18: 381-429

Gasparini M, Lombardi F, Gianni C, Lattuada A, Rilke F, Fossati-Bellani F. Childhood non-Hodgkin's lymphoma: prognostic relevance of clinical stages and histologic subgroups. *American Journal of pediatric oncology* 1983; 5: 161-172

Getachew A, Demissie M, Gemechu T. Pattern of histopathologic diagnosis of lymph node biopsies in a teaching hospital in Addis Ababa, 1981-1990 G.C.. *Ethiopian Medical Journal* 1999; 37 : 121-127

Gisselbrecht C, Gaulard P, Lepage E, Coiffier B, Brière J, Haioun C, Cazals-Hatem D, Bosly A, Xerri L, Tilly H, Berger F, Bouhabdallah R, Diebold J.

Prognostic significance of T-cell-phenotype in aggressive Non-Hodgkin-lymphoma. *GELA. Blood* 1998; 92: 76-82

Goodlad J, Davidson M, Hollowood K, Ling C, MacKenzie C, Christie I, Batstone P, Ho-Yen D. Primary cutaneous B-cell lymphoma and *Borrelia burgdorferi* infections in patients from the highlands of scotland. *The American Journal of Surgical Pathology* 2000; 24: 1279-1285

Gorini G, Stagnaro E, Fontana V, Miligi L, Ramazzotti V, Amadori D, Rodella S, Tumino R, Crosignani P, Vindigni C, Fontana A, Vineis P, Seniori Costantini A. Alcohol consumption and risk of Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma: a multicentre case-control study. *Annals of Oncology* 2007; 18: 143-148

Graubner UB, Schmid I, Wawer A, Burdach S, Nathrath M. Maligne Lymphome im Kindesalter. In: München Tumorzentrum, Maligne Lymphome-Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt, 2008

Green P, Fleischauer A, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut A. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *American Journal of Medicine* 2003; 115: 191-195

Gruffermann S, Delzell E. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiologic Reviews* 1984; 6: 76-106

Gupta N, Rajwanshi A, Srinivasan R, Nijhawan R. Pathology of supraclavicular lymphadenopathy in Chandigarh, north India: an audit of 200 cases diagnosed by needle aspiration. *Cytopathology* 2006; 17: 94-96

Hagemeister F, Purugganan R, Podoloff D, Hess M, Rodriguez M, McLaughlin P, Swan F, Romaguera J, Cabanillas F. The gallium scan predicts relapse in patients with Hodgkin's disease treated with combined modality therapy. *Annals of Oncology* 1994; 5: 59-63

Hagner P, Mazan-Mamczarz K, Dai B, Cori S, Zhao X. F, Gartenhaus R. Alcohol consumption and decreased risk of non-Hodgkin's lymphoma: role of mTOR dysfunction. *Blood* 2009; 17: 5526-5535

Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, Knauf W, Dietzfelbinger H, Adorf D, Ostwald M, Busch R, Kuhn-Hallek I, Thiel E, Emmerich B. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk disease progression in early non-smoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 1732-1737

Hardell L, Eriksson M. A case control study of Non-Hodgkin Lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer* 1999; 85: 1353-1360

Hardell L, Eriksson M, Degermann A. Exposure to phenoxyacetic acids, chlorophenols, or organic solvents in relation to histopathology, stage and anatomical localisation of NHL. *Cancer Research* 1994; 54: 2386-2389

Harris N, Jaffe E S, Diebold J, Flandrin G, Müller-Hermelink K, Vardiman J, Lister T, Bloomfield C. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting- Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of clinical oncology* 1999; 17: 3835-3849

Harris N, Jaffe E, Stein H, Banks P, Chan J, Cleary M, Delsol G, De Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter K. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms:a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392

Hartmann F, Schmits R, Pfreundschuh M. Non-Hodgkin Lymphome. In: Steinbeck G, Paumgartner G, Therapie Innerer Krankheiten. Heidelberg: Springer, 2005

Hentrich M, Fend F, Walther J, Starck M, Nerl C. Maligne Lymphome im Rahmen der HIV-Erkrankung und Posttransplantationslymphome. In:

München Tumorzentrum, Maligne Lymphome- Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt, 2008

Herbst H, Steinbrecher E, Niedobitek G, Young L, Brooks L, Müller-Lantzsch N, Stein H. Distribution and phenotype of Epstein-Barr virus harbouring cells in Hodgkin's disease. *Blood* 1992; 80: 484-491

Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martin I, Rabaud C, Plaisance N, Tissot-Dupont H, Boue F, Lang J, Costagliola D. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus infected patients. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 3447-3453

Herold G. Innere Medizin- eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Eigenverlag, 2008

Hiddemann W. Classification of malignant lymphomas- current status and clinical implications. *Therapeutische Umschau* 1996; 11: 816-819

Hiddemann W, Dreyling M. Epidemiologie. In: Hiddemann W, Dreyling M, Stein H, Lymphome- neue Therapiestrategien und Erkenntnisse. Stuttgart: Thieme Verlag, 2004

Hjalgrim H, Ekström- Smedby H. Cigarette smoking and risk of Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2007; 8: 1561-1566

Hjalgrim H, Ekström-Smedby K, Rostgaard K, Amini R, Molin D, Hamilton-Dutoit S, Schöllkopf C, Chang E, Ralfkiaer E, Adami H, Glimelius B, Melbye M. Cigarette Smoking and Risk of Hodgkin Lymphoma: a population- based case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2007; 16: 1561-1566

Hoefflingshaus T, Maurer R, Simons E, Oelz O. Die Kikuchi-Fujimoto-Erkrankung- seltener Grund eines protrahierten Fieberzustandes. Schweizerisches Medizinisches Forum 2006; 6: 155-157

Hölscher G, Schmidt S, Dreyling M. Epidemiologie maligner Lymphome. In: Dreyling M, Maligne Lymphome. München: TZM, 2008

Horning S. Primary refractory Hodgkin's disease. Annals of Oncology 1998; 9: 97-101

Horning S, Chao N, Negrin R, Hoppe R, Long G, Hu W, Wong R, Brown B, Blume K. High dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: Analysis of the Stanford university results and prognostic indices. Blood 1997; 89: 801-813

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun M. Cancer statistics. Cancer Journal for Clinicians 2006; 56: 106-130

Kaldor J, Day N, Bell J, Clarke E, Langmark F, Karjalainen S, Band P, Pedersen D, Choi W, Blair V. Lung cancer following Hodgkin's disease: a case control study. International Journal of Cancer 1992; 52: 677-681

Kaudewitz P, Stolz W, Flaig MJ. Kutane Lymphome. In: München Tumorentum, Maligne Lymphome- Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt, 2008

Kauppi M, Pukkala E, Isomäki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with rheumatoid arthritis. Cancer Causes Control 1997; 8: 201-204

Kaye O, Ribbens C, Kahn M, Malaise M. Sarcoidosis: recognition and treatment guidelines. BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy 1997; 7: 441-447

Kim B, Kim E, Kim M, Yang W, Park C, Park S. Sonographically guided core needle biopsy of cervical lymphadenopathy in patients without known malignancy.. *The Journal of Ultrasound Medicine* 2007; 26: 585-591

Klimm Behringer Engert 2002: *Onkodin: Onkologie, Hämatologie- Daten und Informationen.*

http://www.onkodin.de/zms/content/e2/e28067/e28098/index_ger.html

(Zugriffsdatum: 28. 02. 2009)

Kodama K, Massone C, Chott A, Metzger D, Kerl H, Cerroni L. Primary cutaneous B-cell-lymphomas: clinicopathologic features, classification and prognostic factors in a large series of patients. *Blood* 2005; 106: 2491-2497

Kreitmann R, Pastan I. Immunotoxins in the treatment of hematologic malignancies. *Current drug targets* 2006; 7: 1301-1311

Krüger G, Grisar T, Lennert K. Histopathological correlation of the Kiel with the original Rappaport classification of malignant non-hodgkin lymphomas. *Blut* 1981; 9: 167-181

Küppers R, Zhao M, Hansmann M, Rajewski K. Tracing B-cell development in human germinal centres by molecular analysis of single cells picked from histological sections. *EMBO Journal* 1998; 12: 4955-4967

Lee Y, Terry R, Lukes R. Lymph node biopsy for diagnosis: A Statistical Study. *Journal of surgical oncology* 1980; 14: 53-60

Lennert K, Mohri N, Stein H, Kaiserling E. The histopathology of malignant lymphoma. *British Journal of Haematology* 1975; 31: 193-203

Lennert K, Stein H, Kaiserling E. Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. *British Journal of Cancer* 1975; Supplement 2: 29-43

Liu Y, Hernandez A, Shibata D, Cortopassi G. BCL2 translocation frequency rises with age in humans. *The Proceedings of the National Academy of Sciences* 1994; 91: 8910-8914

Lukes R, Collins R. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. *Cancer* 1974; 34: 1488-1503

Mack T, Cozen W, Shibata D, Weiss L, Nathwani B, Hernandez A, Taylor C, Hamilton A, Deapen D, Rappaport E. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. *New England Journal of Medicine* 1995; 332: 413-419

Malik G, Abolfotouh M, Jastania S, Morad N, Eltayeb E, Saydain G. A logistic regression model to predict nodal malignancy among cases with lymphadenopathy. *Annals of Saudi Medicine* 1998; 11: 518-521

Maurer R, Schmid U, Davies J, Mahy N, Stansfeld A, Lukes R. Lymph-node infarction and malignant lymphoma: a multicentre survey of European, English and American cases.. *Histopathology* 1986; 10: 571-588

Medeiros L, Greiner T. Hodgkin's Disease. *Cancer* 1995; Supplement 1: 357-369

Meister 1999: Morbus Hodgkin Info Service. <http://www.morbus-hodgkin.de/infoserv/hd0332.htm> (Zugriffsdatum: 28. 02. 2009)

Mellemkjaer L, Andersen V, Linet M, Gridley G, Hopver R, Olsen J. Non Hodgkin's Lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematoses. *Arthritis and rheumatism* 1997; 40: 761-768

Mellemkjaer L, Linet M S, Gridley G, Frisch M, Moller H, Olsen J. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *European Journal of cancer* 1996; 32a: 1753-1757

Mocroft A, Katlama C, Johnson A M, Pradier C, Antunes F. The changing spectrum of AIDS across Europe,1994-1998: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000; 356: 291-296

Mohan A, Reddy M, Phaneendra B, Chandra A. Aetiology of peripheral lymphadenopathy in adults: analysis of 1724 cases seen at a tertiary care teaching hospital in southern India. *The national medical journal of India* 2007; 20: 78-80

Morton L, Hartge P, Holford T. Cigarette Smoking and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma: A Pooled Analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2005; 14: 925-933

Morton L, Zheng T, Holford T, Holly E, Chiu B, Costantini A, Stagnaro E, Willett E, Dal Maso L, Serraino L. Alcohol consumption and risk of non-hodgkin lymphoma: a pooled analysis. *The Lancet Oncology* 2005; 6: 469-476

Naeimi M, Sharifi A, Erfanian Y. Differential diagnosis of cervical malignant lymphadenopathy among iranian patients. *Saudi Medical Journal* 2009; 30: 377-381

Nerl C, Abedinpour F, Dreyling M, Zewen S, Hentrich M. T-Zell-Lymphome. In: München Tumorzentrum, Maligne Lymphome-Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt, 2008

Nieters A, Rohrmann S, Becker N, Linseisen J, Ruediger T, Overvad K, Tjonneland A, Olsen A, Allen N, Travis R, Bingham S, Khaw K, Ardanaz E, Redondo M, Basterechea M, Martinez C, Tormo M, Rosso S, Tagliabue G, Masala G, Mattiello A. Smoking and Lymphoma Risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *American Journal of Epidemiology* 2008; 167: 1081-1089

Olu-Eddo A, Ohanaka C. Peripheral Lymphadenopathy in Nigerian adults. Journal Pakistan Medical Association 2006; 56: 405-408

Peest D, Liebisch P. Multiples Myelom. In: Krebsgesellschaft Deutsche, Maligne Lymphome- Kurzgefasste interdisziplinäre Leitlinien 2006. Köln: 2006

Percy C, O'Connor G, Gloeckler Ries L, Jaffe E. Non-Hodgkin Lymphomas- Application of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-0) to the Working Formulation. Cancer 1984; 54: 1435-1438

Pschyrembel W. Klinisches Wörterbuch- Pschyrembel. Berlin: Walter de Gruyter, 2007

Punia R, Dhingra N, Chopra R, Mohan H, Chauhan S. Lymph node infarction and its association with lymphoma: a short series and literature review. New Zealand Journal of Medical Association 2009; 13: 1289

Qiu Y, Tian Y, Ai W, Xiao J, Zhao S. Clinical analysis of 170 cases head and neck lymphoma. Journal of Central South University. Medical Sciences 2006; 31: 921-924

Rafaty M. Cervical adenopathy secondary to toxoplasmosis.. Archives of Otolaryngology 1977; 103: 547-549

Rank A, Buske C, Siefert A. Morbus Hodgkin (Lymphgranulomatose). In: Dreyling M, Maligne Lymphome. München: TZM, 2008

Rappaport H. Malignant lymphomas: nomenclature and classification. Tumors of the hematopoietic system 1966; 97-161

Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Ludwig W, Yakisan E, Zimmermann M, Mann G, Chott A, Ebell W, Klingebiel T, Graf N, Kremens B, Müller-Weihrich S, Plüss H, Zintl F, Henze G, Riehm H. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of

the Berlin-Frankfurt-Münster group trial NHL-BFM 90. *Blood* 2004; 10: 3294-3306

RKI- Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister. Krebs in Deutschland- Häufigkeiten und Trends. Berlin: RKI, 2008

RKI, Robert Koch Institut 2007: Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie: Dachdokumentation Krebs. Interaktive Datenbankabfragen. www.rki.de (Zugriffsdatum: 29. August. 2008)

Rosenwald A, Wright C, Chan W, Connors J, Campo E, Fisher R, Gascoyne R, Müller-Hermelink H, Smeland E, Giltnane J, Hurt E, Zhao H, Averett L, Yang L, Wilson W, Jaffe E, Simon R, Klausner R, Powell J, Duffey P, Longo D, Greiner T, Weisenburger D, Sanger W, Dave B, Lynch J, Vose J, Armitage J, Montserrat E, Lopez-Guillermo A, Grogan T, Miller T, LeBlanc M, Ott G, Kvaloy S, Delabie J, Holte H, Krajci P, Stokke T, Staudt L. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2002; 346: 1937-1974

Rowley H, McRae R, Cook J, Helliwell T, Husband D, Jones A. Lymphoma presenting to a head and neck clinic. *Clinical otolaryngology and allied sciences* 1995; 20: 139-144

Sarna G, Kagan A. Non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer Treatment* 1990; 3: 682-718

Schellong G, Potter R, Bramswig J. High cure rates and reduced long-term-toxicity in pediatric Hodgkin's lymphoma: The German- Austrian multicenter trial DALHD-90. *Journal of clinical Oncology* 1999; 17: 3736-3744

Schmid L, Reitmeier M, Selen HA. Rehabilitation nach Therapie von Kopf-Hals-Malignomen. In: Wollenberg B, Zimmermann F, Kopf-Hals-Malignome-Empfehlungen zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt, 2003

Schmidt C, Schneller F, Nickenig C, Siefert A, Fischer N, Hiller E, Keller U, v. Schilling C, Straka C, Dreyling M. Aggressive Lymphome. In: München Tumorzentrum, Maligne Lymphome- Empfehlung zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt, 2008

Schottenfeld D, Fraumeni J D. Cancer epidemiology and prevention. 2nd edition. New York, Oxford: Oxford University Press, 1996

Schultze J, Gribben J. Minimal residual disease in Non-Hodgkin´s lymphoma. Biomedicine& Pharmacotherapy 1996; 50: 451-458

Schwetschenau E, Kelley D. The Adult Neck Mass. American Family Physician 2002; 66: 831-838

Seftel M, Rubinger M. The role of hematopoietic stem cell transplantation in advanced Hodgkin Lymphoma. Transfusion and Apheresis Science 2007; 37: 49-56

Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, Yakisan E, Simmonitsch I, Janka-Schaub G, Dörffel W, Zimmermann M, Mann G, Gadner H, Parwaresch R, Riehm H, Reiter A. Short- pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. Blood 2001; 97: 3699-3706

Sieber M, Diehl V, Pfreundschuh M. Hodgkin-Lymphome. In: Steinbeck G, Paumgartner G, Therapie Innerer Krankheiten. Heidelberg: Springer, 2005

Sieber M, Staratschek-Jox A, Diehl V. Hodgkin- Lymphome. In: W. Hiddemann C. Bartram, H. Huber, Lehrbuch der Klinischen Onkologie. Springer- Verlag, 2007

Sigurgeirsson B, Agnarsson B, Lindelof B. Risk of lymphoma in patients with dermatitis herpetiformis. British medical journal 1994; 308: 13-15

Simon R, Durrleman S, Hoppe R, Bonadonna G, Bloomfield C, Rudders R, Cheson B, Berard C. The non-Hodgkin lymphoma pathologic classification project. Long-term follow-up of 1153 patients with non-Hodgkin lymphomas. *Annals of Internal Medicine* 1988; 109: 939-945

Soldes O, Younger J, Hirschl R. Predictors of malignancy in childhood peripheral lymphadenopathy. *Journal of Pediatric Surgery* 1999; Oct: 1447-1452

Som P. Lymph Nodes of the Neck. *Radiology* 1987; 165: 535-60

Stansfeld A, Diebald J, Kapanci Y, Rilke F, Kelényi G, Sundstrom C, Lennert K, van Unnik J, Miodusewska O. Updated Kiel classification of lymphomas. *Lancet* 1988; 1: 292-293

Stein H, Hummel M. Cellular origin and clonality of classic Hodgkin's lymphoma: immunphenotypic and molecular studies. *Seminars in Hematology* 1999; 36: 233-241

Straus D, Filippa D, Lieberman P, Koziner B, Thaler H, Clarkson B. The Non-Hodgkin's Lymphomas- A Retrospective Clinical and Pathologic Analysis of 499 cases diagnosed between 1958 and 1969. *Cancer* 1983; 51 : 101-109

Swerdlow A. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's Lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2003; 30: 3-12

Tesch H, Diehl V, Lathan B, Hasenclever D, Sieber M, Ruffer U, Engert A, Franklin J, Pfreundschuh M, Schalk K, Schwieder G, Wulf G, Dölken G, Worst P, Koch P, Schmitz N, Brunsch U, Tirier C, Müller U, Löffler M. Moderate dose escalation for advanced stage Hodgkin disease using the BEACOPP scheme and adjuvant radiotherapy: A study of the German Hodgkin's lymphoma study group. *Blood* 1998; 92: 4560-4567

Tesch H, Engert A, Lathan B, Löffler M, Hasenclever D, Pfreundschuh M, Dühmke E, Diehl V. Therapy of Hodgkin's disease. *Oncology* 1993; 16: 407-415

Thomas J, Ladipo J, Yawe T. Histopathology of lymphadenopathy in a tropical country.. *East African Medical Journal* 1995; 72 : 103-105

Tiwari M, Aryal G, Shrestha R, Rauniyar S, Shrestha H. Histopathologic diagnosis of lymph node biopsies. *Nepal Medical College Journal* 2007; 9: 259-261

Trümper L, Möller P, Neubauer A. Non- Hodgkin- Lymphome. In: Hiddemann W, Bartram C, Huber H, *Lehrbuch der Klinischen Onkologie*. Springer, 2007

Tumorzentrum München 2007: Tumorregister München (TRM). www.tumorregister-muenchen.de (Zugriffsdatum: 27. 02. 2009)

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

Wang S, Jiang Y, Wu W, Yang D, Fang Q, Lin X, Li C. Clinical analysis of primary head and neck non-Hodgkin's. *Journal of clinical otorhinolaryngology (ASIA)* 2002; 16 : 676-677

Weber A, Rahemtullah A, Ferry J. Hodgkin and Non- Hodgkin- Lymphoma's of the head and neck: clinical, pathologic and imaging evaluation. *Neuroimaging clinics of North America* 2003; 08: 371-392

Weiss L, Chen Y, Liu X, Shibata D. Epstein-Barr virus and Hodgkin's disease. A correlative in situ hybridization and polymerase chain reaction study. *American Journal of Pathology* 1992; 139: 1259-1265

Weissmann 2006: Hemepath Tutorials- University of Medicine and Dentistry of New Jersey. <http://pleiad.umdnj.edu/~dweiss/default.html> (Zugriffsdatum: 11. 10. 2008)

Weng W, Levy S. Hepatitis C virus and lymphomagenesis. *Leukemia and Lymphoma* 2003; 44: 1113-1120

Wu T, Mann R, Charache P, Hayward S, Staal S, Lambe B, Ambinder R. Detection of EBV gene expression in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *International Journal of Cancer* 1990; 46: 801-804

Xicoy B, Ribera J M, Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Mahillo B, Valencia M, Abella E, Lopez-Guillermo A, Sureda A, Morgades M, Navarro J, Esteban H. Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007; 92: 191-198

Yaris N, Cakir M, Sözen E, Cobanoglu U. Analysis of children with peripheral lymphadenopathy. *Clinical Pediatrics* 2006; 07: 544-549

Young L, Murray P. Epstein-Barr virus and oncogenesis: from later genes to tumors. *Oncogene* 2003; 22: 5108-5121

Zackheim H, Amin S, Kashani-Sabet M, Mc Millan A. Prognosis in cutaneous T-cell-lymphoma by skin stage: Long term survival in 489 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999; 40: 418-425

Zantinga A, Coppes M. Thomas Hodgkin (1798–1866): pathologist, social scientist and philanthropist. *Medical and Pediatric Oncology* 1996; 27: 122-127