

Histologische Klassifizierung und Verlauf der Lymphogranulomatose

Gerhard Wittstock

Pathologisches Institut des Bezirkskrankenhauses Schwerin
(Prosektor Dr. med. habil. G. Möbius)

Eingegangen am 30. Oktober 1973

Histologic Classification and Course of Hodgkin's Disease

Summary. On the basis of the new histologic classification of Hodgkin's disease by Lukes, Butler and Hicks (Symposium on Hodgkin's disease, Rye/New York, 1965) we made a retrospective on our own material. Out of 187 cases from 1957 to 1971 we could safely class 147 cases as the following histologic types: lymphocytic predominance 21%, nodular sclerosis 9%, mixed cellularity 45%, lymphocytic depletion 4%. The remaining 40 cases (21%) could be classed as mixed histologic types.

We took biopsies from 133 patients under observation for at least 5 years from 1957 to 1967; after 5 years 31 (23%) were still alive. The 5-year survival rates are 42% for lymphocytic predominance, 54% for nodular sclerosis, and 7% for mixed cellularity. These survival rates allow only tentative conclusions as the number of cases studied is so low.

Zusammenfassung. Anhand der neuen histologischen Klassifizierung der Lymphogranulomatose von Lukes, Butler und Hicks [Lymphogranulomatose-Symposium 1965 in Rye (New York)] wurde das eigene Untersuchungsgut retrospektiv überprüft. Von 187 Fällen aus den Jahren 1957 bis 1971 konnten 147 Fälle (79%) mit hinreichender Sicherheit einem der histologischen Typen zugeordnet werden: lymphocytenreich 21%, nodulär-sklerosierend 9%, gemischtzellig 45%, lymphocytenarm 4%. Bei den übrigen 40 Fällen (21%) waren verschiedene histologische Typen zu etwa gleichen Teilen nachweisbar.

Von den mindestens 5 Jahre verfolgten Kranken aus dem Biopsiegut der Jahre 1957 bis 1967 (133 Fälle) lebten nach 5 Jahren noch 31 (23%). Für die einzelnen histologischen Typen können aus den Überlebensraten bei den kleinen Fallzahlen nur mit Zurückhaltung Schlüsse gezogen werden. Die 5-Jahres-Überlebensraten betragen für die lymphocytenreiche Form 42%, für die nodulär-sklerosierende Form 54% und für die gemischtzellige Form 7%.

Voraussetzung für die moderne Therapie der Lymphogranulomatose ist eine exakte klinische und histologische Diagnose. Die klinische und röntgenologische Diagnostik muß die Ausdehnung der Lymphogranulomatose — das Krankheitsstadium — erfassen (Peters, 1950; Peters u. Middlemiss, 1958; Peters, Alison u. Bush, 1966; Musshoff u. Boutis, 1969). Auch bestimmte Besonderheiten der Struktur befallener Lymphknoten im Lymphogramm (Fuchs u. Härtel, 1968) sollen gewisse prognostische Rückschlüsse zulassen. Die histologische Untersuchung muß neben der exakten morphologischen Diagnose auch den histologischen Typ der Lymphogranulomatose bestimmen. Durch die Beurteilung von Splenektomie-Präparaten und Leber- und Knochenmarksbiopsien können wesentliche Zusatzinformationen zur Ausbreitung der Lymphogranulomatose oft schon zum Zeitpunkt der Manifestation der Krankheit (Ripault u. Dumont, 1971) gewonnen werden. Die seit langem bekannte unterschiedliche Krankheitsdauer hängt sowohl vom Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Diagnose bzw. des Therapie-

beginns, als auch vom histologischen Bild ab. Es war aufgefallen, daß lymphocytenreiche Formen der Lymphogranulomatose gegenüber anderen histologischen Typen einen deutlich günstigeren Krankheitsverlauf nahmen (Rosenthal, 1936). Jackson und Parker (1947) konnten auf Grund dieser Erfahrungen an einem Kollektiv von 329 Kranken drei Formen abgrenzen: das lymphocytenreiche Paragranulom mit relativ günstiger Prognose, das Granulom („klassische Lymphogranulomatose“) mit schnellerem Krankheitsverlauf und das Hodgkin-Sarkom mit sehr schlechter Prognose. Darüber hinaus konnten Lennert (1954) und Lennert und Hippchen (1954) an einem Kollektiv von 203 Lymphogranulomatose-Kranken bei Gegenüberstellung des histologischen Bildes zum Krankheitsverlauf feststellen, daß mit der Abnahme der Lymphocyten einerseits und Zunahme der Reticulumzellen bzw. Hodgkinzellen andererseits die durchschnittliche Lebenserwartung abnimmt. Der günstige Verlauf der lymphocytenreichen Variante wurde auch von zahlreichen anderen Autoren (Peters, 1950; Harrison, 1952; Jelliffe u. Thomson, 1955; Smetana u. Cohen, 1956; Wright, 1960; Dawson u. Harrison, 1961; Hanson, 1964) bestätigt.

Eine *neue histologische Klassifizierung* haben Lukes (1963) und Lukes, Butler und Hicks (1966) erarbeitet. An einem Untersuchungsgut von 377 Lymphogranulomatose-Kranken haben sie sechs histologische Typen mit unterschiedlicher Prognose abgegrenzt: 1. diffuse lympho-histiocytäre Form, 2. noduläre lympho-histiocytäre Form, 3. noduläre Sklerose, 4. Mischform, 5. diffuse Fibrose, 6. retikuläre Form.

1965 wurde auf dem Lymphogranulomatose-Symposium in Rye/New York (Lukes, Craver Hall, Rappaport u. Rubin) eine etwas vereinfachte Einteilung in vier Typen vereinbart: 1. die lymphocytenreiche Form (enthält die diffuse und noduläre lympho-histiocytäre Form), 2. die noduläre Sklerose, 3. die gemischtzellige Form und 4. die lymphocytenarme Form (enthält die diffuse Fibrose und die retikuläre Form).

Wir hatten uns zur Aufgabe gestellt, die Anwendbarkeit der neuen histologischen Klassifizierung in einer retrospektiven Untersuchung am Einsendegut des Pathologischen Institutes Schwerin der letzten 14 Jahre zu überprüfen.

Material und Methode

Die histologischen Präparate aller in den Jahren 1957 bis 1971 im Pathologischen Institut diagnostizierten Lymphogranulomatosen wurden herausgesucht und nach einheitlichen Gesichtspunkten durchgesehen. Nur die eindeutig diagnostizierbaren Fälle wurden verwertet. Initialbilder der Lymphogranulomatose (Lennert, 1958) ohne sicheren Nachweis eindeutiger Hodgkinzellen blieben damit unberücksichtigt. Nach Aussonderung unklarer Fälle und solcher, die aus äußeren Gründen zur Beurteilung nicht zur Verfügung standen, verblieben 187 Fälle. Vom größten Teil standen mehrere Schnitte, von einigen Fällen aber auch nur ein Schnitt zur Verfügung. Die angewandten Färbungen waren H. E., van Gieson und häufig die Faserfärbung nach Gomori, seit 1965 wurde auch die Giemsa-Färbung durchgeführt.

Die Lokalisation der zur histologischen Diagnostik eingesandten Lymphknoten bzw. Gewebe ergibt sich aus Tabelle 1. Von den 187 Patienten gelangten 164mal (88%) periphere Lymphknoten zur Untersuchung, davon allein 146mal cervicale und axilläre Lymphknoten. 30mal wurden inguinale Lymphknoten gewonnen. Nur von einzelnen Kranken waren Lymphknoten gleichzeitig aus mehreren Regionen entnommen worden. Von diesen ist in der Tabelle 1 immer nur eine Region aufgeführt. Die Zuordnung erfolgte jeweils zur Region mit größerer Häufigkeit.

Die *histologische Klassifizierung* erfolgte nach dem Einteilungsschema des Lymphogranulomatose-Symposiums von Rye/New York (1965). Die einzelnen histologischen Typen wurden wie folgt definiert:

Tabelle 1. Lokalisation der zur Biopsie-Diagnostik eingesandten Lymphknoten bzw. Gewebe

Lokalisation und Gewebsart	Zahl der Fälle
Lymphknoten am Hals	116
in den Achselhöhlen und an der Brustwand	18
in den Leistenbeugen	30
im Bauchraum sowie an der Beckenwand	10
Lymphknoten bzw. Gewebe aus dem Mediastinum	2
Gewebe aus einem Lendenwirbelkörper	1
Gewebe aus der Schilddrüse	1
Lymphknoten ohne Angaben zur Lokalisation	9
Insgesamt	187

1. *Lymphocytenreiche Form* (Abb. 1). Histologisch herrschen Lymphocyten vor, daneben (Abb. 2) finden sich typische Riesenzellen. Außerdem sind Epitheloidzellen (Lennert, 1972) in unterschiedlicher Zahl vorhanden. Ferner werden wenige Reticulumzellen gefunden. Granulocyten sind nur spärlich vorhanden oder fehlen. Umschriebene Fibrosen können nachweisbar sein. Nekrosen fehlen. Der Lymphknotenbefall kann sowohl diffus als auch nodulär (Abb. 3) sein.

2. *Nodulär-sklerosierende Form* (Abb. 4). Breitere Faserzüge geben dem Lymphknoten eine mitunter schon makroskopisch erkennbare kleinknotige Struktur. Das Bindegewebe umschließt Granulationsgewebe, das lymphocytenreich aber auch von gemischtzelliger Zusammensetzung sein kann. Es finden sich relativ charakteristische Riesenzellen (Abb. 5), die einen „perinukleären Hof“ erkennen lassen (lakunäre Zellen). Von Lukes (1963) wird die Bedeutung dieser Zellen für die Diagnose der nodulär-sklerosierenden Form besonders hervorgehoben.

3. *Gemischtzellige Form* (Abb. 6). Diese zeigt histologisch das bekannte Bild der klassischen Lymphogranulomatose mit cellulärer Vielfalt, Nekrosen und zahlreichen Reticulumzellen sowie Riesenzellen.

4. *Lymphocytenarme Form*. Diese Form weist zwei Varianten auf, einmal die diffuse Fibrose (Hyalinisierung nach Lennert und Mohri, 1971) mit starkem Schwund der Lymphocyten, zum anderen die retikuläre Form (Abb. 7) mit Vorherrschen atypischer Reticulumzellen und polymorpher Riesenzellen bei starker Verminderung der Lymphocyten.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde von dem über mindestens 5 Jahre verfolgten Krankengut der Jahre 1957 bis 1967 — insgesamt 140 Fälle — der Krankheitsverlauf ermittelt und dem histologischen Typ gegenübergestellt. Dazu konnten von einem großen Teil der Kranken die Krankenblätter aus der Strahlenklinik des Bezirkskrankenhauses Schwerin durchgesehen werden.¹ Von den übrigen Kranken wurden uns Angaben über den Krankheitsverlauf von den Betreuungsstellen für Geschwulstkranke¹ zur Verfügung gestellt. Von 133 Kranken konnte dem Verlauf der Lymphogranulomatose mindestens 5 Jahre nachgegangen werden. Von 7 Fällen waren keine ausreichenden Angaben zu erhalten.

Es wurden die 5-Jahres-Überlebensraten für die einzelnen histologischen Typen ermittelt und statistisch nach den Kollerschen Tafeln miteinander verglichen.

¹ Herrn OMR Dr. Gulbin, Chefarzt der Strahlenklinik des Bezirkskrankenhauses Schwerin und den Leitern und Mitarbeiterinnen der Betreuungsstellen für Geschwulstkranke des Bezirkes Schwerin sowie der Kreise Wismar und Grevesmühlen des Bezirkes Rostock möchte ich für ihr freundliches Entgegenkommen herzlich danken.

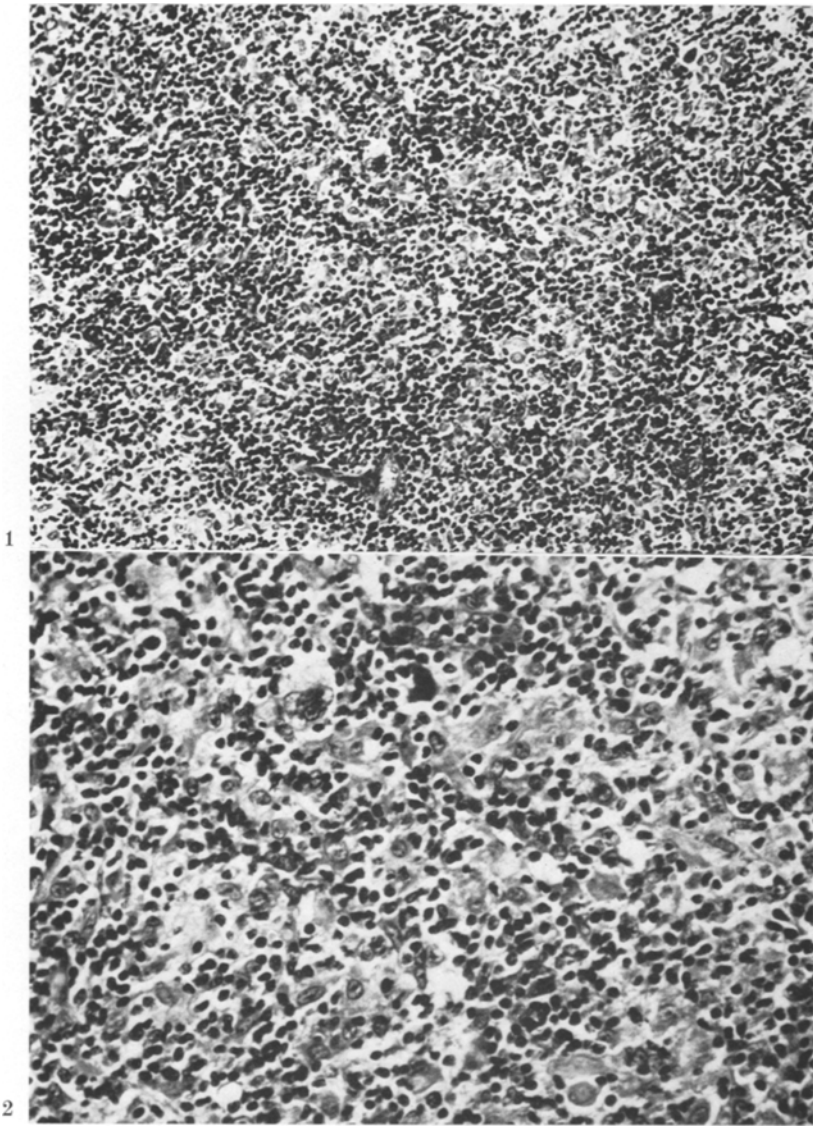


Abb. 1. Lymphocytenreiche Form (E.-Nr. 12152/72). Vorwiegend Lymphocyten und Epitheloidzellen, vereinzelt Riesenzellen. H. E. $40\times$

Abb. 2. Lymphocytenreiche Form (E.-Nr. 12152/72). Typische Riesenzelle (rechts oben) und zahlreiche Epitheloidzellen. H.E. $80\times$

Ergebnisse

Die absolute *Altersverteilung* von 182 Fällen (Abb. 8) zeigt einen ersten Gipfel im 3. und einen zweiten im 7. Lebensjahrzehnt. Insgesamt fällt ein relativ großer Anteil von Kranken in den höheren Lebensjahrzehnten auf. Das *Geschlechtsver-*

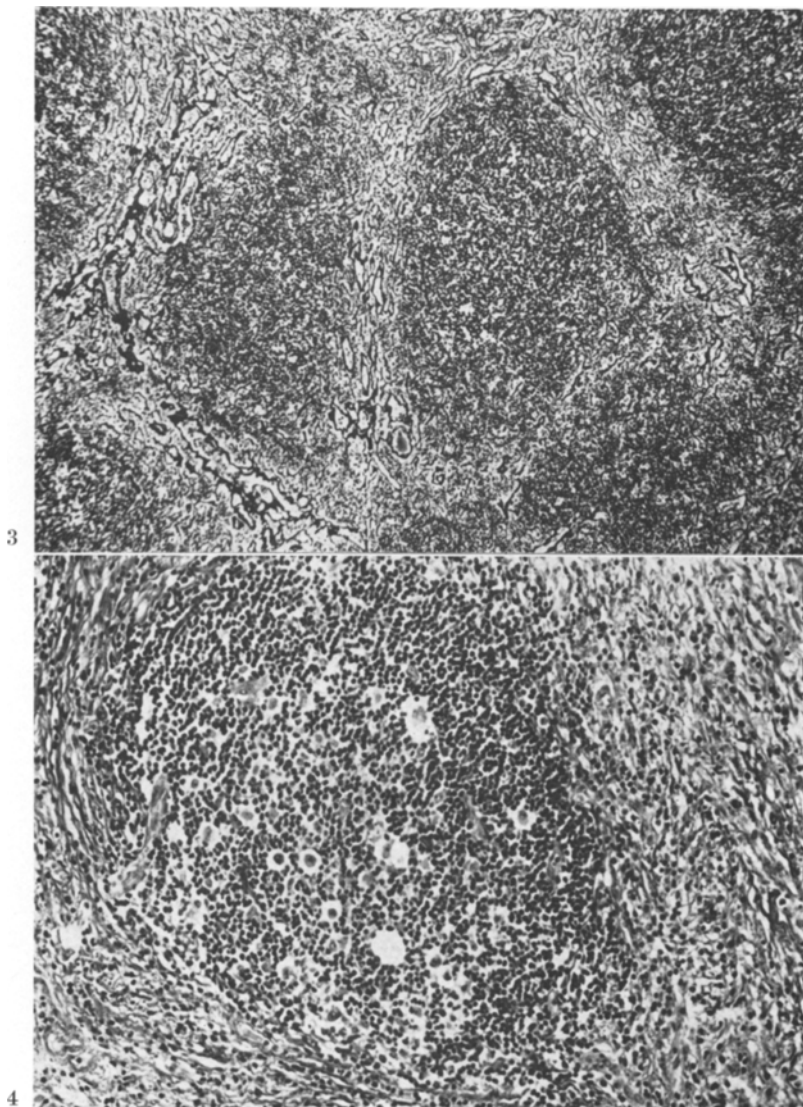


Abb. 3. Lymphocytenreiche Form (E.-Nr. 10879/67). Nodulärer Lymphknotenumbau. Versilberung nach Gomori. $18\times$

Abb. 4. Nodulär-sklerosierende Form (E.-Nr. 4489/72). Typisches Knötchen mit zahlreichen Riesenzellen („lakunäre“ Zellen). V. Gieson $40\times$

hältnis männliche Kranke/weibliche Kranke beträgt für das gesamte Untersuchungsgut 1,7:1. Im ersten Lebensjahrzehnt ist der Anteil der Knaben noch größer.

Bei einem Vergleich der Altersverteilung innerhalb der einzelnen histologischen Gruppen ergeben sich nur geringe Unterschiede. Sowohl bei der lymphocyten-

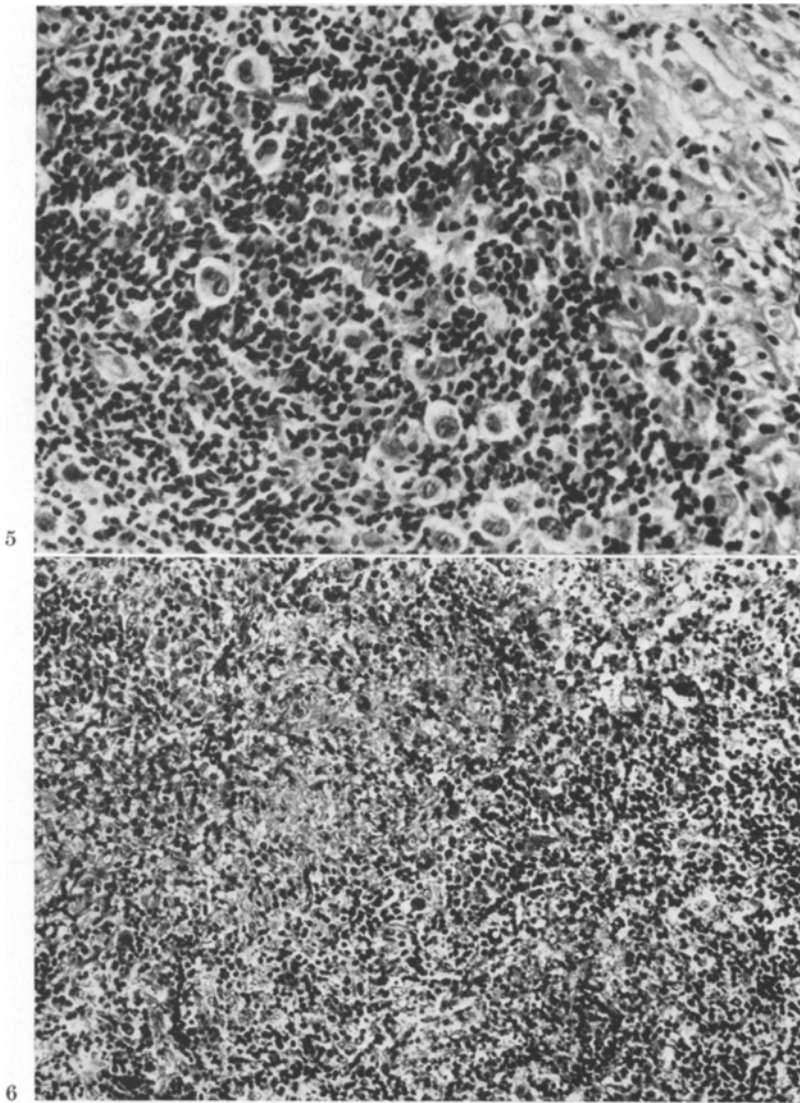


Abb. 5. Nodulär-sklerosierende Form (E.-Nr. 4489/72). Zahlreiche typische „lakunäre“ Zellen.
V. Gieson 80 \times

Abb. 6. Gemischtzellige Form (E.-Nr. 18728/72). In Bildmitte beginnende Nekrose. H.E. 40 \times

reichen Form als auch der gemischtzelligen Form entfallen etwa ein Drittel auf die ersten vier Lebensjahrzehnte. Bei der nodulär-sklerosierenden Form scheinen dagegen die jüngeren Altersgruppen (von 16 Fällen 12 in den ersten vier Lebensjahrzehnten) und bei der lymphocytenarmen Form die höheren Lebensjahrzehnte (alle Fälle im 5.—8. Lebensjahrzehnt) stärker vertreten zu sein.

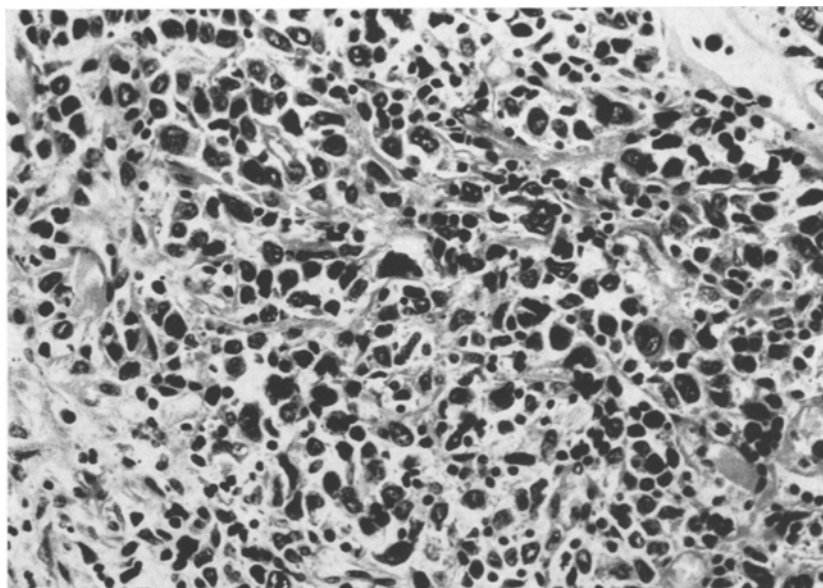


Abb. 7. Lymphocytenarme Form (retikuläre Variante) (E.-Nr. 5477/69). Vorwiegend Riesen-
zellen und atypische Reticulumzellen. Nur einzelne Lymphocyten. H.E. 80 \times

Die Ergebnisse der *histologischen Klassifizierung* der 187 Fälle aus den Jahren 1957 bis 1971 zeigt die Tabelle 2. 147 Fälle (79% des Untersuchungsgutes) konnten mit hinreichender Sicherheit einem der histologischen Typen zugeordnet werden. Dabei fällt ein relativ großer Anteil (21% des gesamten Untersuchungsgutes) für die lymphocytenreiche Form auf, während der Anteil der nodulär-sklerosierenden Form mit 9% des Untersuchungsgutes ziemlich niedrig liegt. Den größten Anteil bildet die gemischtzellige Form mit 45%. Die lymphocytenarme Form tritt mit 4% stark zurück. Schwierigkeiten ergaben sich bei den restlichen 40 Fällen (21% des gesamten Untersuchungsgutes), bei denen verschiedene histologische Typen zu etwa gleichen Anteilen nachweisbar waren. 5 Fälle zeigten Übergänge der lymphocytenreichen in die nodulär-sklerosierende Form. Bei insgesamt 35 Fällen fanden sich neben nodulär-sklerosierenden, lymphocytenreichen bzw. lymphocytenarmen Anteilen auch gemischtzellige Anteile.

Aus dem mindestens über 5 Jahre verfolgten Krankengut der Jahre 1957 bis 1967 standen uns 140 Fälle zur Verfügung. Von 133 Patienten konnte der *Krankheitsverlauf* ermittelt werden, von den restlichen 7 waren keine näheren Angaben zu erhalten. Nach 5 Jahren lebten von 133 Kranken noch 31 (etwa 23%), 102 waren verstorben.

Bei 30 Verstorbenen war eine Obduktion durchgeführt worden. Bei 28 dieser Verstorbenen konnte die Lymphogranulomatose als zum Tode führendes Leiden bestätigt werden. Bei 2 Fällen war bei der Obduktion 4 bzw. 5 Jahre nach der bioptischen Diagnose der Lymphogranulomatose ein Rest der Lymphogranulomatose nicht mehr nachweisbar. Der Tod war infolge Knochenmarksinsuffizienz bzw. metastasierenden Pankreascarcinoms eingetreten. Bei den übrigen Verstorbenen waren Obduktionen nicht durchgeführt worden. Aus den Krankheitsverläufen anhand der Krankenblätter bzw. den Berichten der Betreuungsstellen

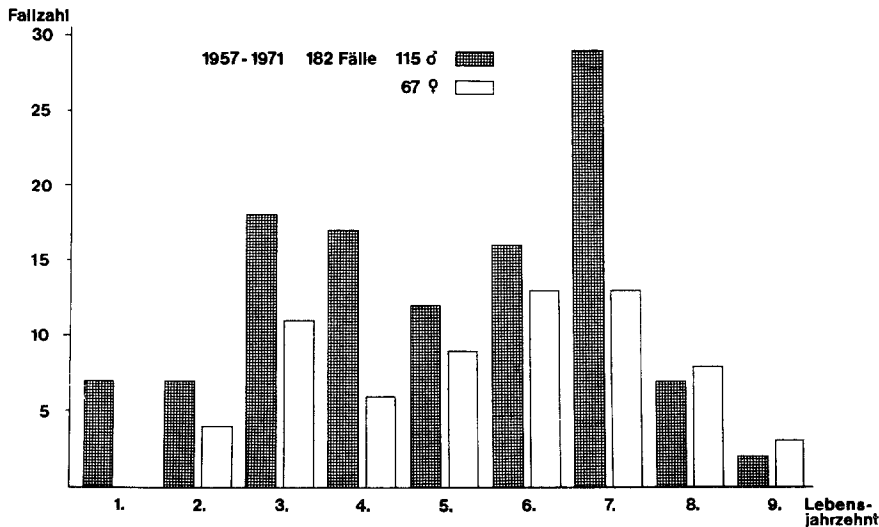


Abb. 8. Absolute Altersverteilung (Erkrankungsalter) von 182 Fällen der Jahre 1957 bis 1971

für Geschwulstkranke mußte aber die Lymphogranulomatose mit Sicherheit oder großer Wahrscheinlichkeit als zum Tode führendes Leiden angesehen werden.

Von den Patienten mit sicher klassifizierbarer Lymphogranulomatose lebten nach 5 Jahren von 26 Kranken der lymphocytenreichen Form noch 11 (42%), von 11 der nodulär-sklerosierenden Form noch 6 (54%) und von 59 der gemischtzelligen Form noch 4 Kranke (7%) (Abb. 9).

Für die prognostische Beurteilung wurden die drei Mischformen lymphocytenreich/nodulär-sklerosierend, nodulär-sklerosierend/gemischtzellig und lymphocytenreich/gemischtzellig zusammengefaßt. Von diesen insgesamt 26 Kranken lebten nach 5 Jahren noch 8 (31%).

Eine weitere Gruppe wurde aus der lymphocytenarmen Form und der Mischform gemischtzellig/lymphocytenarm gebildet. Von diesen 11 Kranken lebten nach 5 Jahren noch 2 (18%).

Bei einem statistischen Vergleich der Überlebensraten für die einzelnen histologischen Typen bzw. Gruppen nach den Kollerschen Tafeln zeigt sich, daß die 5-Jahres-Überlebensrate der lymphocytenreichen Form, der nodulär-sklerosierenden Form und der aus den Mischformen gebildeten Gruppe „statistisch auffällig“ ($\alpha = 5\%$) höher liegt als bei der gemischtzelligen Form, während sich die Unterschiede zwischen jeder der drei oben genannten Gruppen am vorliegenden Material statistisch nicht sichern lassen. Auch die Unterschiede zwischen der Gruppe lymphocytenarm/gemischtzellig-lymphocytenarm und den anderen Gruppen sind anhand der kleinen Zahlen statistisch nicht zu sichern. Wenn man die histologischen Formen lymphocytenreich und nodulär-sklerosierend zusammenfaßt (insgesamt 37 Fälle) und mit der gemischtzelligen Form (56 Fälle) in der 5-Jahres-Überlebensrate (46% für die erste Gruppe, 7% für die zweite Gruppe) vergleicht, ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede ($\alpha = 1\%$).

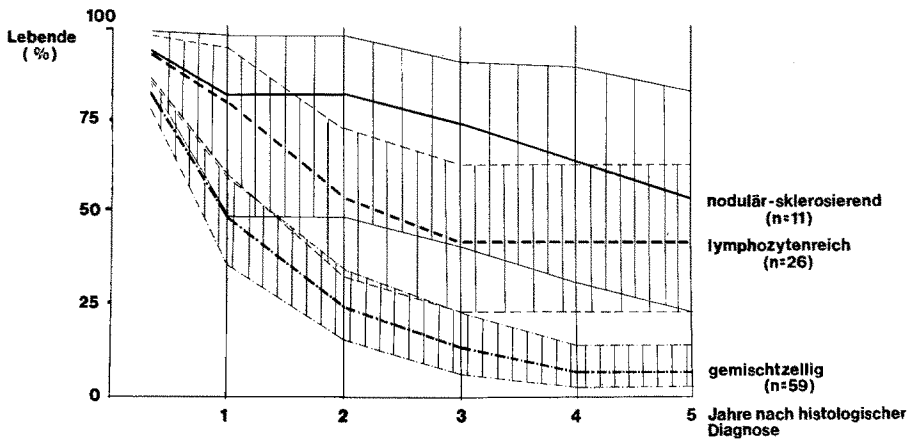


Abb. 9. Überlebensraten verschiedener Lymphogranulomatoseformen mit Konfidenzbereich (schraffierte Felder) bei $\alpha = 5\%$

Ergänzend zu den 5-Jahres-Überlebensraten muß festgestellt werden, daß von den bis zum Jahresende 1972 katamnestisch verfolgbareren Fällen von den 31 nach 5 Jahren noch Lebenden weitere 13 Kranke verstorben sind. Von diesen waren 7 obduziert worden. Bei 6 Verstorbenen konnte durch die Sektion eine tödliche Lymphogranulomatose nachgewiesen werden. Bei einem Verstorbenen fand sich ein metastasierendes Bronchialcarcinom; Reste der 13 Jahre zuvor an Halslymphknoten diagnostizierten Lymphogranulomatose waren nicht mehr nachweisbar. Von den übrigen nicht obduzierten Verstorbenen muß nach den Angaben aus den Krankenblättern bzw. Berichten der Betreuungsstellen für Geschwulstkranke eine tödliche Lymphogranulomatose angenommen werden.

An diesen Todesfällen waren beteiligt die lymphocytenreiche Form mit 4 Kranken (2 im 6., einer im 7. und einer im 8. Jahr nach Diagnosestellung), die nodulär-sklerosierende Form mit 3 Kranken (je einer im 6., 7. und 11. Jahr), die gemischtzellige Form mit einem Kranken (im 8. Jahr); ein weiterer Kranker mit dieser histologischen Form war 13 Jahre nach der Diagnose an einem Bronchialcarcinom verstorben. Die lymphocytenarme Form war mit einem Kranken vertreten (im 6. Jahr nach der Diagnose). Auf die übrigen histologischen Typen (Mischformen) entfielen 3 Kranke (ein Kranker im 6. Jahr — gemischtzellig-lymphocytenarm — und 2 Kranke im 8. Jahr — beide Fälle lymphocytenreich-gemischtzellig).

Besprechung

Angaben über die Klassifizierung von Lymphogranulomatosen, die Häufigkeit der einzelnen Typen und ihre Überlebensraten sind in starkem Maße von der Zusammensetzung des untersuchten Krankengutes, dem Alter der Kranken und der Ausbreitung der Lymphogranulomatose abhängig. Die absolute Altersverteilung unseres Krankengutes dient der Charakterisierung unseres Materials (Abb. 8). Sie sagt in dieser Form nichts über die Morbidität an Lymphogranulomatose in der

Tabelle 2. Klassifizierung der Lymphogranulomatose (Eigene Untersuchungen: 1957—1971: 187 Fälle)

Histologischer Typ	Zahl der Fälle	Häufigkeit (%)
Sicher klassifizierbar	147	79
lymphocytenreich	39	21
nodulär-sklerosierend	16	9
gemischtzellig	85	45
lymphocytenarm	7	4
Nicht sicher klassifizierbar	40	21
lymphocytenreich — nodulär-sklerosierend	5	2
nodulär-sklerosierend — gemischtzellig	17	9
lymphocytenreich — gemischtzellig	11	6
gemischtzellig — lymphocytenarm	7	4

Bevölkerung aus. Dazu liegt für die DDR eine Untersuchung von Wildner und Eckert (1965) vor. Es ist bemerkenswert, daß in unserem Material zwei Häufigkeitsgipfel — der eine im 3. Lebensjahrzehnt und der andere im 7. Lebensjahrzehnt — nachweisbar sind, ein Befund, der auch von Wildner und Eckert (1965) und anderen Autoren beschrieben wird (MacMahon, 1966; Miller, 1969). Ein wesentlicher Grund für den großen Anteil von Lymphogranulomatosekranken im höheren Lebensalter innerhalb unseres Krankengutes dürfte in dem entsprechend großen Anteil älterer Menschen in der Bevölkerung unseres Einzugsgebietes zu suchen sein.

Das Geschlechtsverhältnis an unserem Material männlich:weiblich von 1,7:1 liegt nur gering über den von 1,6:1 für die DDR (Wildner u. Eckert, 1965) und die BRD (Dörken, 1969) ermittelten Werten. In unserem Material überwiegt das männliche Geschlecht in den ersten beiden Lebensjahrzehnten mit 2,6:1 wesentlich stärker, was der allgemeinen Erfahrung entspricht und auch in anderen Statistiken zum Ausdruck kommt (Bostick, 1949; Miller, 1966; Finsterer, 1969).

Zur histologischen Untersuchung muß zunächst festgestellt werden, daß wir nur zweifelsfrei diagnostizierbare Fälle verwendet haben. Der Nachweis von Hodgkin-Zellen war dabei das entscheidende diagnostische Kriterium.

Bei der histologischen Differenzierung der Lymphogranulomatose stießen wir auf Schwierigkeiten. Während ein großer Teil der Fälle die Zuordnung zu einem der histologischen Typen zuließ, war das bei einem Fünftel unseres Untersuchungsgutes nicht möglich (Tabelle 2). Hier waren zwei histologische Typen zu etwa gleich großen Anteilen vertreten. Für diese Fälle wurden Mischformen gebildet. In einzelnen Lymphknoten konnte ein dritter Typ nachgewiesen werden; sein Anteil war jedoch in der Regel so klein, daß er nicht besonders ausgewertet wurde.

Diese Schwierigkeiten bei der Typisierung dürfen nicht überraschen, da es sich bei der Lymphogranulomatose um eine chronisch fortschreitende bzw. in

Tabelle 3. Klassifizierung der Lymphogranulomatose (Schrifttum)

Autoren	Fallzahl (Untersuchungs- zeitraum)	Häufigkeit der einzelnen histologischen Typen				
		lympho- cyten- reich (%)	nodulär- sklero- sierend (%)	ge- mischt- zellig (%)	lympho- cyten- arm (%)	nicht sicher klassi- fizierbar (%)
Lukes, Butler u. Hicks (1966)	377 (1942—1945)	16	40	26	18	
Hamann, Oehlert, Musschhoff, Nuss u. Schnellbacher (1970)	508 (1948—1967)	15,3	40,7	20,7	23,3	
Franssila, Kalima u. Voutilainen (1967)	97 (1951—1960)	9,5	47,0	32,3	11,2	
Selzer, Kahn u. Sealy (1972)	122 (1952—1967)	14	26	35	25	
Keller, Kaplan, Lukes u. Rappaport (1968)	176 (1956—1966)	5	52	37	6	
Finsterer u. Georgii (1969)	90 (1956—1960)	12	25	41	22	
Scherbanj u. Gubareva (1972)	205	25	28	38	9	
Lennert u. Mohri (1971)	72 (nur Kinder)	27,8	34,7	30,5	7,0	
Eigene Unter- suchungen	187 (1957—1971)	21	9	45	4	21

Schüben verlaufende Erkrankung handelt. Zum Zeitpunkt der histologischen Diagnostik werden die verschiedensten Krankheitsstadien erfaßt, die sich sowohl in der Ausdehnung der Lymphogranulomatose als auch im unterschiedlichen histologischen Bild im einzelnen Lymphknoten ausdrücken. So konnten Georgii und Vykoupil (1970, 1972) und Georgii (1971) auf Grund von Studien an Mehrfachbiopsien und am Autopsiegut von Lymphogranulomatose-Kranken nachweisen, daß bei Untersuchung mehrerer gleichzeitig entnommener benachbarter oder aus verschiedenen Regionen stammender Lymphknoten nur in etwa der Hälfte der Fälle in allen Lymphknoten identische histologische Typen vorlagen. Bei zeitlich nacheinander (bis zu einem Abstand von 6 Jahren) erfolgten Mehrfachbiopsien waren in etwa der Hälfte der Fälle gegenüber der Erstuntersuchung fortschreitende histologische Veränderungen nachweisbar: die gemischtzelligen und lymphocytenarmen Formen wurden mit zunehmender Krankheitsdauer häufiger, die lymphocytenreiche Form seltener gefunden. Am Autopsiegut zeigten sich ganz ähnliche Befunde.

Auch aus Untersuchungen von Keller, Kaplan, Lukes und Rappaport (1968) lassen sich die bei der histologischen Beurteilung auftretenden Schwierigkeiten erkennen. Neuerdings hat Lukes (1971) Probleme der histologischen Klassifizie-

rung auf Grund seiner umfangreichen Erfahrungen erläutert. Auch Lennert und Mohri (1971) und Lennert (1972) weisen auf die Problematik der histologischen Einordnung hin.

Sicherlich sind die im Schrifttum wiedergegebenen unterschiedlichen Prozentsätze für die einzelnen histologischen Typen (Tabelle 3) zumindest zum Teil auf eine unterschiedliche Handhabung der Klassifizierung zurückzuführen (van Unnik u. Vos, 1968). Besonders deutlich wird das bei der nodulär-sklerosierenden Form. Für diesen Typ schwanken die Anteile zwischen 25 und 52%. Sie liegen aber alle über dem Anteil von nur 9% in unserem Untersuchungsgut. Nur Cross (1968) gibt einen ähnlich niedrigen Anteil von 12% an (von 242 Lymphogranulomatosekranken 29 mit nodulär-sklerosierender Form).

Sturm und Rappaport (1, 2; 1971) haben sich eingehend mit der nodulär-sklerosierenden Form beschäftigt und folgern, daß es eine „celluläre (Früh-) Phase“ der nodulären Sklerose gibt. Das histologische Bild ist dann zwar nodulär, Kollagenfaserzüge fehlen aber noch oder sind spärlich. Entscheidend für die Diagnose ist das Vorhandensein vieler charakteristischer „lacunärer“ Zellen. Kritisch zu dieser Auffassung äußern sich Lukes (1971) und Lennert und Mohri (1971); sie meinen, daß damit der Begriff der nodulär-sklerosierenden Form zu weit gefaßt wird.

Die weite Fassung der nodulär-sklerosierenden Form wurde im Bericht des Ausschusses für die histopathologischen Kriterien als Beitrag zur Stadienklassifikation des Morbus Hodgkin auf dem Symposium in Ann Arbor, Michigan/USA, 1971 (Rappaport, Berard, Butler, Dorfman, Lukes u. Thomas) bestätigt. In dem Bericht wird weiterhin empfohlen, die nodulär-sklerosierende Form auch dann zu diagnostizieren, wenn nur ein Teil des Lymphknoten-Schnittes entsprechende Veränderungen zeigt, die übrigen Anteile des Lymphknotens aber frei von Knötchen oder Kollagenbändern sind. Das gilt auch dann, wenn die Ausdehnung der nodulären Sklerose nur gering ist. Der Klassifikation als nodulär-sklerosierende Form ist nach der Empfehlung des Berichtes der Vorzug vor anderen histologischen Typen zu geben, die im selben Schnitt angetroffen werden.

Bei diesem Vorgehen hätte sich die Zahl der nodulär-sklerosierenden Form in unserem Material um einige Fälle erhöht auf Kosten der Mischform lymphocytenreich/nodulär-sklerosierend und vermutlich auch auf Kosten der lymphocytenreichen Form unseres Materials.

Die lymphocytenarme Form ist in unserem Krankengut als sicher klassifizierbare Form mit 4% relativ gering vertreten. 6 unserer 7 Fälle waren der retikulären Variante der lymphocytenarmen Form und nur einer der sogenannten diffusen Fibrose zuzuordnen.

In der Mischform gemischtzellig/lymphocytenarm zeigte von den 7 Fällen die lymphocytenarme Komponente 3mal den retikulären Typ und 4mal die diffuse Fibrose.

Die gemischtzellige Form (45%) bildet in unserem Untersuchungsgut im Gegensatz zu anderen Untersuchungen (Tabelle 3) den Hauptanteil.

Die Unterschiede gegenüber den Ergebnissen der histologischen Klassifizierung der Lymphogranulomatose im Schrifttum lassen sich also einmal darauf zurückführen, daß wir im Interesse einer sauberen Gruppenbildung die nicht sicher klassifizierbaren Fälle in Mischformen einordneten und auch die nodulär-sklero-

Tabelle 4. 5-Jahres-Überlebensrate der Lymphogranulomatose (Schrifttum)

Autoren	Fallzahl (Unter- suchungs- zeitraum)	5-Jahres-Überlebensrate				
		für alle Typen zusammen (%)	für die einzelnen histologischen Typen			
			lympho- cyten- reich (%)	nodulär- sklero- sierend (%)	ge- misch- zellig (%)	lympho- cyten- arm (%)
Lukes, Butler u. Hicks (1966)	377 (1942—1945)	40	73	44	30	13
Hamann, Oehlert, Musshoff, Nuss u. Schnellbacher (1970)	193 (1948—1967)	49	60,1	56,1	36,6	37,5
Franssila, Kalima u. Voutilainen (1967)	97 (1951—1960)	28	55	47	3	0
Selzer, Kahn u. Sealy (1972)	102 (1952—1967)	39	57	66	30	4
Keller, Kaplan, Lukes u. Rappaport (1968)	176 (1956—1966)	57	89	71	37	38
Finsterer u. Georgii (1969)	90 (1956—1960)	27	91	54	5	0

sierende Form nur dann diagnostizierten, wenn diese im Schnittbild überwog. Zum anderen erklären sich diese Differenzen aus der Alterszusammensetzung und dem Ausbreitungsstadium der Lymphogranulomatose unseres Krankengutes. Während von diesem ein großer Teil auf die höheren Lebensjahrzehnte entfällt, in denen die lymphocytenreiche und nodulär-sklerosierende Form seltener sind als im Kindesalter (Lennert und Mohri, 1971), setzt sich das Krankengut von Lukes, Butler und Hicks (1966) fast ausnahmslos aus jungen Menschen zusammen; 97% der Kranken waren jünger als 40 Jahre. Auch scheint in unserem Untersuchungsgut die Lymphogranulomatose häufiger erst in einem fortgeschrittenen Stadium erfaßt und biptisch untersucht worden zu sein. Exakte Angaben zum Krankheitsstadium lassen sich leider für die meisten Fälle unseres Materials nicht machen.

Die Überlebensrate ist in unserem Untersuchungsgut im Vergleich zum Schrifttum (Tabelle 4) niedrig. Von unseren 133 Fällen lebten nach 5 Jahren nur noch 31 Kranke (23%). Lukes, Butler und Hicks (1966) errechneten dagegen für ihr Krankengut eine 5-Jahres-Überlebensrate von 40% und erst nach 10 Jahren war die Überlebensrate auf 22% abgesunken. Eine unserem Ergebnis ähnliche 5-Jahres-Überlebensrate von 28% bzw. 27% geben nur Franssila, Kalima und Voutilainen (1967) bzw. Finsterer und Georgii (1969) an. Die 5-Jahres-Überlebensraten der anderen Autoren (Peters, 1950: 51%; Hamann, Oehlert, Musshoff u. Mitarb., 1970: 49%; Hanson, 1964: 40%; Lumb, 1954: 35%; Smetana u. Cohen, 1956: 33%; Wright, 1960: 33%; Schulze u. Gulbin, 1972: 33%; Jelliffe u. Thom-

son, 1955: 30%) liegen meist zwischen diesen Werten, allerdings handelt es sich meist um klinische Untersuchungen, deren Ausgangsmaterial oft einer gewissen Selektion unterliegt.

Unsere Überlebensraten für die einzelnen histologischen Typen (Abb. 9) lassen die im Schrifttum wiedergegebenen Unterschiede ebenfalls erkennen, nur sind sie nicht so deutlich ausgeprägt, „statistisch auffällig“ lediglich zwischen lymphocytenreicher und nodulär-sklerosierender Form einerseits und gemischtzelliger Form andererseits. Die von anderen Autoren gefundenen Unterschiede sind wesentlich größer (Tabelle 4). Auch das kann mit der unterschiedlichen Handhabung der Klassifizierung und der ungünstigen Zusammensetzung unseres Krankengutes erklärt werden.

Wir haben uns bei unserer Untersuchung auf die Beziehung des histologischen Typs zur Prognose der Krankheit beschränkt. Die meisten unserer Fälle waren intensiv und oft mehrfach behandelt — vorwiegend bestrahlt — worden. Diese Therapie hat den Krankheitsverlauf sicher wesentlich beeinflusst. In Anbetracht des hinsichtlich der Therapie wie des Krankheitsstadiums uneinheitlichen Materials kann dazu jedoch nicht Stellung genommen werden.

Abschließend möchten wir feststellen, daß uns mit der neuen histologischen Einteilung der Lymphogranulomatose eine Verbesserung der prognostischen Hinweise für den Kliniker im Sinne einer Gruppenprognose möglich erscheint. Untersuchungen an einem größeren Krankengut lassen vielleicht weitergehende Schlußfolgerungen zu.

Literatur

- Bostick, W. L.: Hodgkin's disease. A clinical-pathological review of 150 cases. *Calif. Med.* **70**, 87 (1949)
- Cross, R. M.: A clinico-pathological study of nodular-sclerosing Hodgkin's disease. *J. clin. Path.* **21**, 303 (1968)
- Dawson, P. J., Harrison, C. V.: A clinicopathological study of benign Hodgkin's disease. *J. clin. Path.* **14**, 219 (1961)
- Dörken, H.: Die Geschlechtsrelation der Lymphogranulomatose. Ein Vergleich der standardisierten Mortalitätsziffern. *Münch. med. Wschr.* **111**, 919 (1969)
- Finsterer, Hertha: Über eine neue Einteilung der Hodgkin'schen Erkrankung (Lukes, Butler und Hicks) und deren Bedeutung für den Krankheitsverlauf. Inaug.-Diss. München 1969 (Berichterstatte: A. Georgii)
- Franssila, K. O., Kalima, T. V., Voutilainen, A.: Histologic classification of Hodgkin's disease. *Cancer (Philad.)* **20**, 1594 (1967)
- Fuchs, W. A., Härtel, M. P.: Die Prognose des Morbus Hodgkin auf Grund der Lymphknotenstruktur im Lymphogramm. *Fortschr. Röntgenstr.* **109**, 553 (1968)
- Georgii, A.: Der histologische Ablauf einer Hodgkin'schen Erkrankung und seine Beziehung zur Lukes Klassifikation. Vortrag auf dem Deutschen Krebskongreß, Hannover 1971
- Georgii, A., Vykoupil, K. F.: The histological classification of Hodgkin by Lukes at autopsies. Paper on XIII. Internat. Congr. Haematol., Munich, Aug. 1970. Abstr. Vol., p. 86
- Georgii, A., Vykoupil, K. F.: Divergent histological findings in consecutive biopsies in Hodgkin's disease. Paper on XIV. Internat. Congr. of Haematol., Sao Paulo 1972
- Hamann, W., Oehlert, W., Musshoff, K., Nuss, A., Schnellbacher, B.: Histologische Einteilung des Lymphoma malignum Hodgkin und seine Bedeutung für die Prognose. *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 112 (1970)

- Hanson, T. A. S.: Histological classifications and survival in Hodgkin's disease. — A study of 251 cases with special reference to nodular sclerosing Hodgkin's disease. *Cancer (Philad.)* **17**, 1595 (1964)
- Harrison, C. V.: Benign Hodgkin's disease (Hodgkin's paraganuloma). *J. Path. Bact.* **64**, 513 (1952)
- Jackson, H., Parker, F.: Zit. nach Jelliffe and Thomson.
- Jelliffe, A. A., Thomson, A. D.: The prognosis in Hodgkin's disease. *Brit. J. Cancer* **9**, 21 (1955)
- Keller, A. R., Kaplan, S., Lukes, R. J., Rappaport, H.: Correlation of histopathology with other prognostic indicators in Hodgkin's disease. *Cancer (Philad.)* **22**, 487 (1968)
- Koller, S.: Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. Darmstadt: Steinkopff 1969
- Lennert, K.: Über die Berechtigung der Unterscheidung von drei Lymphogranulomatoseformen von Jackson und Parker. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **37**, 174 (1954)
- Lennert, K.: Die Frühveränderungen der Lymphogranulomatose. *Frankfurt. Z. Path.* **69**, 103 (1958)
- Lennert, K.: Aufgeforderte Diskussionsbemerkung. *Z. Krebsforsch.* **78**, 137 (1972)
- Lennert, K., Hippchen, A.-M.: Zur Prognose der Lymphogranulomatose. *Frankfurt. Z. Path.* **65**, 378 (1954)
- Lennert, K., Mohri, N.: Zur Pathologie der Leukämien und malignen Lymphome im Kindesalter. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **55**, 216 (1971)
- Lukes, R. J.: Relationship of histologic features to clinical stages in Hodgkin's disease. *Amer. J. Roentgenol.* **90**, 944 (1963)
- Lukes, R. J.: Criteria for involvement of lymph node, bone marrow, spleen, and liver in Hodgkin's disease. *Cancer Res.* **31**, 1755 (1971)
- Lukes, R. J., Butler, J. J., Hicks, E. B.: Natural history of Hodgkin's disease as related to its pathologic picture. *Cancer (Philad.)* **19**, 317 (1966)
- Lukes, R. J., Craver, L. F., Hall, T. C., Rappaport, H., Rubin, P.: Report of the Nomenclature Committee (on Hodgkin's disease). *Cancer Res.* **26**, 1311 (1966)
- Lumb, G.: Tumours of lymphoid tissue. Edinburgh and London: Livingstone 1954
- MacMahan, B.: Zit. nach Lennert und Mohri
- Miller, F.: Zit. nach Lennert und Mohri
- Musshoff, K., Boutis, L.: Die Behandlungsergebnisse der malignen Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin) in Abhängigkeit von individuellen und krankheitsspezifischen Faktoren und der Therapie. *Klin. Wschr.* **47**, 93 (1969)
- Peters, V. M.: Study of survivals in Hodgkin's disease treated radiologically. *Amer. J. Roentgenol.* **63**, 299 (1950)
- Peters, V. M., Alison, R. E., Bush, R. S.: Natural history of Hodgkin's disease as related to staging. *Cancer (Philad.)* **19**, 308 (1966)
- Peters, V. M., Middlemiss, K. C. H.: A study of Hodgkin's disease treated by irradiation. *Amer. J. Roentgenol.* **79**, 114 (1958)
- Rappaport, H., Berard, C. W., Butler, J. J., Dorfman, R. F., Lukes, R. J., Thomas, L. B.: Report of the Committee on Histopathological criteria contributing to staging of Hodgkin's disease. *Cancer. Res.* **31**, 1864 (1971)
- Ripault, J., Dumont, J.: Apports récent de l'histopathologie dans la connaissance de la maladie de Hodgkin. *Bull. Cancer* **58**, 21 (1971)
- Rosenthal, S. R.: Significance of tissue lymphocytes in the prognosis of lymphogranulomatosis. *Arch. Path.* **21**, 628 (1936)
- Scherbanj, E. I., Gubareva, A. V.: The prognosis of lymphogranulomatosis depending on its morphological peculiarities [Russ.]. *Wopr. onkol.* **18**, 21 (1972)
- Schulze, R., Gulbin, O.: Bedeutung einiger Kriterien für die Prognose der Lymphogranulomatose. *Radiobiol., Radiother.* **13**, 23 (1972)
- Selzer, G., Kahn, L. B., Sealy, R.: Hodgkin's disease. A clinicopathologic study of 122 cases. *Cancer (Philad.)* **29**, 1090 (1972)
- Smetana, H. F., Cohen, B. M.: Mortality in relation to histologic type in Hodgkin's disease. *Blood* **11**, 211 (1956)

- Sturm, St. B., Rappaport, H.: (1) Interrelations of the histologic types of Hodgkin's disease. Arch. Path. **91**, 127 (1971)
- Sturm, St. B., Rappaport, H.: (2) The persistence of Hodgkin's disease in long-term survivors. Amer. J. Med. **51**, 222 (1971)
- Unnik, J. A. M. van, Vos, A. K.: Enkele nieuwe morfologische aspecten van de ziekte van Hodgkin. Ned. T. Geneesk. **112**, 1674 (1968)
- Wildner, G. P., Eckert, H.: Zur Morbiditätsstatistik der Lymphogranulomatose. Arch. Geschwulstforsch. **26**, 216 (1965)
- Wright, C. J. E.: The benign form of Hodgkin's disease (Hodgkin's paraganuloma). J. Path. Bact. **80**, 157 (1960)

Dr. med. Gerhard Wittstock
Pathologisches Institut
DDR-2700 Schwerin
Werderstraße 30
Deutsche Demokratische Republik