

Klinik virusbedingter Tumoren*

K. Sesterhenn

Universität Hamburg, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, Direktor (Kernklinik): Prof. Dr. med. C. Herberhold, Martinistraße 52, D-2000 Hamburg 20, Bundesrepublik Deutschland

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	190
2	Das Nasenrachenkarzinom	191
2.1	Historisches	191
2.2	Zur Ätiologie	191
2.2.1	Viren	191
2.2.1.1	Epstein-Barr-Virus	192
2.2.1.2	Coronaviren	196
2.2.2	Genetische Faktoren	196
2.2.3	Umweltfaktoren	197
2.2.3.1	Sozioökonomischer Status	197
2.2.3.2	Vorerkrankungen	197
2.2.3.3	Chemische Faktoren	197
2.2.3.3.1	Medikamente	197
2.2.3.3.2	Inhalantien	197
2.2.3.3.3	Nahrungsmittel	198
2.2.3.3.4	Tumorfördernde Substanzen (tumor promoting agents)	199
2.3	Epidemiologie	199
2.3.1	Anteil des NPC an allen HNO-Malignomen	199
2.3.2	Anteil des NPC an allen Malignomen	200
2.3.3	Altersstandardisierte Inzidenz	200
2.3.4	Geschlechtsverteilung	202
2.3.5	Altersverteilung	203
2.3.6	Epidemiologie des EBV	203
2.4	Pathologie	205
2.4.1	Lokalisation und Ausbreitung	205
2.4.2	Regionäre Lymphknotenmetastasen	206
2.4.3	Fernmetastasen	206
2.4.4	Histologie	207
2.4.4.1	Histogenese und Nomenklatur	207
2.4.4.2	WHO-Nomenklatur	208
2.4.4.3	EBV und histologischer Tumortyp	209
2.4.4.4	Modifikationen der WHO-Nomenklatur	209
2.4.4.5	Histologische Differentialdiagnose	211
2.5	Symptome	213
2.5.1	Lymphknotenmetastasen	214

* Sämtliche eigenen Untersuchungen wurden an Patienten der Universitäts Hals-Nasen-Ohrenklinik Köln (Direktor: Prof. Dr. Dr. F. Wustrow) durchgeführt.

2.5.2	Nasale Symptome	215
2.5.3	Otologische Symptome	215
2.5.4	Ophthalmo-neurologische Symptome	216
2.6	Diagnose	217
2.6.1	Verzögerung der Diagnose	217
2.6.2	Endoskopie	217
2.6.3	Biopsie	218
2.6.4	EBV-Serologie	218
2.6.5	Röntgendiagnostik	219
2.6.6	Andere Verfahren	219
2.7	Klinische Klassifikationssysteme	219
2.7.1	Geist und Portmann	219
2.7.2	UICC	219
2.7.3	American Joint Committee	220
2.7.4	Ho und Kyoto	220
2.8	Therapie und Behandlungsergebnisse	220
2.8.1	Strahlentherapie	220
2.8.2	Chirurgie	221
2.8.3	Chemotherapie	221
2.8.4	Viruspezifische Therapie	223
2.8.4.1	Interferon	223
2.8.4.2	Transfer Faktor	223
2.8.4.3	Acyclovir	223
2.8.4.4	Aktive und passive Immunisierung	223
2.9	Immunreaktivität der NPC-Patienten während des Krankheitsverlaufes	224
2.9.1	Spezifische Immunreaktivität	224
2.9.2	Unspezifische Immunreaktivität	225
3	Juvenile Papillomatose des Larynx	228
3.1	Historisches	228
3.2	Ätiologie	229
3.3	Alters- und Geschlechtsverteilung	230
3.4	Histologie	230
3.5	Symptome und Diagnose	233
3.6	Therapie	233
3.7	Verlauf und Prognose	235
	Literaturverzeichnis	236

1 Einleitung

Seit im Jahre 1955 zuletzt über die Viruskrankheiten im HNO-Bereich berichtet wurde, hat sich das Gebiet der Virologie bedeutend fortentwickelt. Vor allem mit molekularbiologischen Methoden, der DNS-Hybridisierung, Genklonierung, Genmapping und der Immunzytochemie können Viren spezifisch nachgewiesen werden. Seit langer Zeit sind bei Tieren virusbedingte Tumoren bekannt, die auch experimentell durch Virusinfektionen erzeugt werden können. Bei der Suche nach ähnlichen malignen Tumoren des Menschen stieß man Mitte der 60er Jahre auf das endemisch in Zentralafrika vorkommende Burkitt-Lymphom (BL). Es stellte sich heraus, daß in den Zellen dieses Tumors das Epstein-Barr-Virus vorkam. Beim Vergleich der Antikörpertiter gegen das Epstein-Barr-Virus (EBV) bei Patienten mit BL und anderen Tumoren fiel auf, daß auch Patienten mit Nasenrachenkarzinomen (NPC) ähnlich hohe Antikörpertiter gegen das gleiche Virus entwickelten.

Auch das Nasenrachenkarzinom zeichnet sich durch eine endemische Häufung in Südostasien und Zentralafrika aus. Diese Beobachtungen haben das BL und insbesondere das NPC als Tumor epithelialer Herkunft in den Mittelpunkt des Interesses verschiedenster onkologischer Forschungsbereiche gerückt.

In diesem Referat soll nicht nur ein Überblick über die interessante Entwicklung der NPC-Forschung vermittelt werden, sondern auch über bereits in der Praxis verwendbare Ergebnisse, insbesondere der diagnostisch wichtigen EBV-Serologie. Das BL wird nicht berücksichtigt, da es als generalisierter Tumor des lymphatischen Systems in die Hämatologie gehört. Im übrigen sind die in unseren Breiten gelegentlich vorkommenden malignen Lymphome vom Burkitt-Typ mit Sicherheit nicht mit einer EBV-Infektion assoziiert.

In diesem Referat sollen außerdem die juvenilen Papillome, benigne Tumoren des oberen Respirationstraktes, deren Virusgenese schon seit den 20er Jahren unseres Jahrhunderts diskutiert wird, abgehandelt werden.

2 Das Nasenrachenkarzinom

2.1 Historisches

Verschiedene Beobachtungen deuten darauf hin, daß maligne Tumoren des Nasopharynx schon in alter Zeit vorkamen. Destruktionen der Schädelbasis, wie man sie beim Nasenrachenkarzinom beobachtet, wurden an einer alten ägyptischen Mumie um 3000 vor Christus und an einer byzantinischen Mumie festgestellt [381, 431]. Ähnliche Befunde wurden auch an alten Schädeln aus Peru und England erhoben [432].

Wie aus zusammenfassenden Darstellungen des älteren Schrifttums hervorgeht, beschäftigt sich die medizinische Fachliteratur erst seit der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts mit malignen Tumoren des Nasenrachens [15, 33, 138, 196, 285].

Danach wurde 1837 erstmalig von dem Franzosen Fardel [114] über ein Malignom des Nasenrachens berichtet, bei dem es sich jedoch um einen primären Tumor der Nasenhaupthöhle mit sekundärer Ausbreitung auf den Nasenrachen gehandelt haben dürfte [138, 237]. 1845 sicherte Michaux [276] als erster histologisch ein Karzinom des Nasenrachens. Auch bei zwei weiteren Fällen aus dem Jahre 1859 [254, 260] können primäre Nasenrachentumoren nicht mit Sicherheit angenommen werden [285]. Schweich [354] beschrieb 1867 ein fuzozelluläres Sarkom des Nasenrachens mit otologischen und neurologischen Symptomen sowie Lymphknotenmetastasen. Nach den histologischen Kriterien und der klassischen Symptomatik ist es wahrscheinlich, daß es sich bei diesem Fall um das erste undifferenzierte Nasenrachenkarzinom handelte. Bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts folgt eine Reihe von Publikationen, in denen die Symptomatologie und der klinische Verlauf meist anhand von Einzelfällen dargestellt werden [138]. Die histologische Beschreibung ist oft ungenau oder wegen der damals üblichen uneinheitlichen Terminologie heute kaum noch einzuordnen. Gelegentlich findet man Angaben zur Therapie, die sich im wesentlichen auf palliative, chirurgische Maßnahmen beschränkte. Selten wird auch die Ätiologie spekulativ erörtert. Erste Arbeiten über maligne Nasenrachentumoren im deutschen Schrifttum stammen aus dem Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts [2, 57, 120, 169, 284, 303, 347, 351, 384, 392, 428]. Etwa seit den zwanziger Jahren unseres Jahrhunderts wurde das NPC zunehmend unter speziellen Aspekten wissenschaftlich bearbeitet. Die weitere Entwicklung soll in den jeweiligen Kapiteln dargestellt werden.

2.2 Zur Ätiologie

2.2.1 Viren

Die Besonderheiten der viralen Onkogenese werden eingehender im Referat Wilmes behandelt. Hier soll nur auf einige wichtige Daten und Beobachtungen über

die Eigenschaften des EBV eingegangen werden. Auch die Bedeutung der Coronaviren soll kurz besprochen werden.

2.2.1.1 Epstein-Barr-Virus

Nach allen heute vorliegenden Erkenntnissen kann man davon ausgehen, daß das EBV beim NPC eine onkogene Rolle spielt. Als Burkitt [45] 1958 das nach ihm benannte Lymphom entdeckt hatte und wenig später zeigen konnte, daß die Inzidenz dieses Malignoms in enger Beziehung zu klimatischen Einflüssen wie Temperatur und Niederschlägen steht [46], diskutierte man eine Virusgenese dieses Tumors.

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung kultivierter Zellen dieses Tumors fanden Epstein, Barr und Achong [101, 102, 103] 1964 erstmalig Viruspartikel, die nach ihrer morphologischen Struktur mit der Gruppe der Herpesviren verwandt sind. Inzwischen gelang es auch, die chemischen Eigenschaften des EBV, insbesondere seiner DNS, weitgehend aufzuklären. Es handelt sich bei der DNS des EBV um eine doppelsträngige DNS mit einem Molekulargewicht von 10^8 Daltons und 170×10^3 Basenpaaren [21, 320, 321]. Näheres über den Stand der chemischen Strukturanalyse findet man bei Kieff und Mitarbeitern [209].

Grundlage für die Erforschung der Eigenschaften des EBV bildeten Zellkulturen von Burkitt-Lymphomen (BL), die von Epstein und Mitarbeitern angelegt werden konnten [100, 104, 105]. Kulturen, in denen das Virus in einem gewissen Prozentsatz der Zellen elektronenmikroskopisch nachweisbar war [106], wurden als "producer lines" bezeichnet. Bei anderen Kulturen, in denen nach einer gewissen Zeit die Viruspartikel verschwanden oder elektronenmikroskopisch nicht mehr nachweisbar waren, obwohl ein gewisser Prozentsatz der Zellen EBV-Antigene besaß, handelt es sich um sogenannte "non-producer lines" [165]. Alle diese Kulturen von BL-Zellen zeichnen sich durch ein permanentes Wachstum aus, was bei Zellkulturen normaler Lymphozyten nicht der Fall ist. Aus den "producer lines" läßt sich das EBV isolieren, mit dem gesunde Lymphozyten infiziert werden können. Derartige Versuche zeigten, daß sich das EBV sowohl zytozid als auch transformierend verhalten kann [165]. EBV mit transformierender Eigenschaft kann normale Lymphozyten, die in vitro nur eine begrenzte Lebensspanne besitzen, zu anhaltendem Wachstum bringen [131, 160, 278]. In analogen Experimenten konnten bei verschiedenen Affenarten durch Infektion mit EBV in vivo maligne Lymphome erzeugt werden [112, 270, 372, 433].

Virale DNS kann mit Hilfe der Hybridisierungstechnik sehr spezifisch in der Zell-DNS nachgewiesen werden. Das Prinzip dieser Methode, die von zur Hausen und Mitarbeitern [453] erstmalig bei EBV infizierten Zellen angewendet wurde, beruht auf einer Anlagerung isopenmarkierter Virus-DNS an die isolierte Zell-DNS. Da sich bei einer derartigen Hybridisierung nur identische Nukleinsäuresequenzen miteinander verbinden, lagert sich radioaktiv-markierte Virus DNS nur an den Stellen der Zell-DNS an, in denen Virus-DNS eingebaut wurde. DNS des EBV konnte mit Hilfe dieser Methode in sämtlichen Fällen der BL-Zellkulturen nachgewiesen werden, und zwar sowohl in den produzierenden als auch den morphologisch virusfreien, nicht produzierenden Zelllinien [295, 454, 456]. Dieser

wichtige Nachweis von Virusgenomen gelang auch in Biopsien von NPC des undifferenzierten Typs [296, 455].

Wolf und Mitarbeiter [438] verwendeten erstmalig die In-situ-Hybridisierung, d. h. die Darstellung von Virus-DNS in intakten Epithelzellen des NPC. Damit konnte demonstriert werden, daß beim NPC nicht, wie allgemein angenommen, die Lymphozyten, sondern die Epithelzellen vom Virus transformiert werden.

Mit Hilfe der DNS-DNS-Reassoziationskinetik ließen sich quantitative Aussagen über die Menge der homologen Virusgenome in der Tumorzell-DNS machen. Bei diesem Verfahren wird gemessen, wieviel radioaktiv-markierte Virus-DNS während der Anlagerung an die Tumorzell-DNS in einem bestimmten Zeitraum aus dem Überstand verbraucht wird [297].

Zunächst wurde angenommen, daß es sich bei dem EBV um ein rein lymphotropes Virus handelte, das ausschließlich in den B-Lymphozyten des Menschen beherbergt wird [198]. Der Nachweis des EBV im Rachensekret [280] und neutralisierendem EBV-spezifischem IgA (Immunglobulin A) sowie dessen secretory piece im Rachensekret von NPC-Patienten legte den Verdacht nahe, daß das EBV auch in Epithelzellen vorkommt, die durch Produktion des secretory piece das IgA drüsengängig machen [78]. Mit Hilfe der In-situ-Hybridisierungstechnik konnten Virusgenome in Epithelzellen der Glandula parotis von gesunden Individuen nachgewiesen werden [439].

Bisher ist es weder gelungen, EBV-Genome in anderen Zellen des menschlichen Körpers aufzudecken, noch Epithelzellen durch Infektion mit EBV in vitro zu transformieren oder im Tierexperiment Nasenrachenkarzinome zu erzeugen. Letztlich ist noch nicht eindeutig geklärt, auf welche Weise das EBV in die Epithelzellen des Nasopharynx gelangt. Lenoir und De Thé [243] diskutieren hierzu drei mögliche Hypothesen:

a) Die Epithelzellen des Nasopharynx besitzen Rezeptoren für das EBV, so daß eine direkte Transformation stattfinden kann,

b) es wäre denkbar, daß die Epithelzellen erst nach prämaligen Veränderungen für das Virus permissiv werden. Dabei kann das Virus sowohl als passiver Saprophyt (Passenger-Theorie) oder als aktiver karzinogener Faktor fungieren,

c) das Virus wird durch eine Fusion infizierter B-Lymphozyten mit den Epithelzellen übertragen. Auch bei diesem Übertragungsmodus kann die Passenger-Theorie oder die des aktiven Tumorpromotors zutreffen. Zahlreiche Befunde sprechen für die Übertragung des Virus durch eine Zellfusion. Elektronenmikroskopisch fand man eine enge Nachbarschaft von Lymphozyten und Epithelzellen in normalem und neoplastischem Rachengewebe, teilweise mit Interzellularbrücken [128]. Außerdem gelang es, in vitro Hybride von BL-Zellen und menschlichen Epithelzellen zu produzieren, die auf nackte Mäuse transplantiert, zu malignen Tumoren mit charakteristischen histologischen Eigenschaften anaplastischer Karzinome führten [137]. Schließlich wurde beobachtet, daß die Infektion von permissiven Lymphozyten, die mit Antilymphozytenglobulin eng aneinander fixiert wurden, zur Entstehung mehrkerniger Zellen führt [19, 20].

Diese wichtigen Fragen werden ausführlicher im Referat Wilmes behandelt.

Anfänglich konnten Antikörper gegen das EB-Virus nur durch die üblichen Techniken der Virusneutralisation und der Komplementfixation nachgewiesen werden [167]. Erst Zellkulturen, die von Patienten mit BL und infektiöser

Mononukleose (IM) gewonnen wurden und einen gewissen Prozentsatz an virushaltigen Zellen besaßen, ermöglichten die Aufdeckung mehrerer virusspezifischer Antigene. Dabei spielte die Anwendung der Methode der indirekten Immunfluoreszenz eine große Rolle. Von diesen Zellkulturen werden Aceton- oder Methanol-fixierte Ausstriche angefertigt, die dann mit dem zu testenden Serum inkubiert werden. Befinden sich in dem Testserum Antikörper gegen ein EBV-spezifisches Antigen, so heften sich diese an die Zellen der Kultur, die das entsprechende Antigen auf ihrer Membran oder in ihrem Zytoplasma enthalten. Mit einem Fluoreszein-markierten Antikörper gegen menschliche Immunglobuline, lassen sich dann diese Antigen-Antikörperbindungen auf den Zellen sichtbar machen (siehe Abb. 1) [168].

Im einzelnen wurden folgende EBV-spezifische Antigene gefunden:

Das Virus-Capsid-Antigen (VCA): G. Henle und W. Henle [154] gelang 1966 erstmalig der fluoreszenzimmunologische Nachweis eines EBV-spezifischen Antikörpers. Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß dieser Antikörper Viruspartikel agglutiniert, die aus Zellen von "producer-lines" extrahiert und konzentriert wurden [159, 268]. Man fand dieses VCA nur in EBV-produzierenden Zellen [107, 453]. Weitere Analysen belegten, daß die Antikörper gegen das VCA sowohl als IgG als auch als IgA vorkommen [158, 161, 427].

Das Membranantigen (MA): Bei der Suche nach tumorspezifischen Membranantigenen fand man mit Hilfe der indirekten Immunfluoreszenz auf der Oberfläche einiger Zellen von BL-Kulturen Antigene, die mit dem Serum von BL-Patienten und gesunden Personen reagierten [213, 214]. Die Antigene kamen nur in den Membranen vereinzelter Zellen von "producer-lines" vor, nicht jedoch in Knochenmarkszellen oder Lymphozyten aus Lymphknoten. Das MA läßt sich nur an vitalen, virusproduzierenden Zellen in Form einer frühen und späten Komponente demonstrieren [109, 374]. Anteile des MA scheinen zum Teil identisch mit neutralisierenden Antikörpern zu sein [76, 308].

Das early Antigen (EA): Die Entdeckung dieses EBV-spezifischen Antigens verdankt man einer experimentellen Beobachtung. Wurden "non-producer-lines" von BL mit EBV superinfiziert, so führte dies entweder zu einem Absterben dieser Zellen oder zu einer Verlangsamung des Wachstums. Nur wenige oder keine der überlebenden Zellen zeigten eine positive Fluoreszenz nach Inkubation mit sicher VCA-positiven Antiseren von gesunden Spendern. Dagegen erzeugten nur Seren von Patienten mit IM,

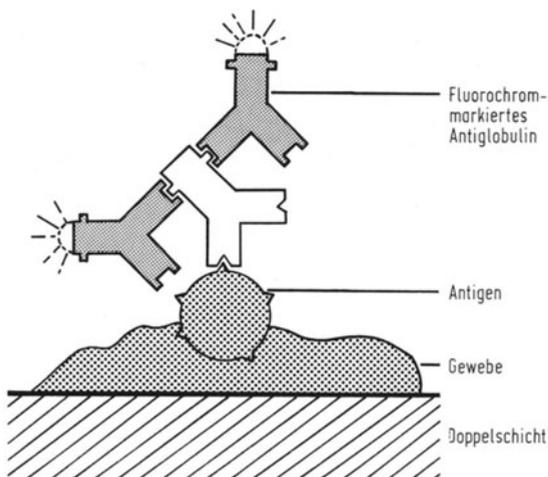


Abb. 1. Schematische Darstellung der indirekten Immunfluoreszenztechnik zum Nachweis von Antigenen nach Herbert und Wilkinson [168]

BL, oder NPC eine deutliche Fluoreszenz. Damit war klar, daß es sich um ein neues EBV-spezifisches Antigen handeln mußte, was offenbar durch die Infektion mit EBV induziert wird. Man nannte es EA [162]. Bei weiteren Untersuchungen fiel auf, daß auch das EA in mehreren Formen, nämlich der sogenannten D- oder R-Komponente vorkommt, wobei die D-Komponente eine diffuse, die R-Komponente eine begrenzte (restricted) Fluoreszenz besitzt [157].

Epstein-Barr-Nuklear-Antigen (EBNA): In Extrakten von produzierenden und nicht produzierenden Lymphoblastenlinien wies man mit Hilfe der Komplementfixationsreaktion ein weiteres EBV-spezifisches Antigen nach, welche mit dem VCA sicher nicht identisch ist [331]. Dieses Antigen war nur bei solchen Zellen vorhanden, die Virusgenome in die eigene Zell-DNS integriert hatten. Dagegen fehlte es vollständig bei Zelllinien, die frei von EBV-Genomen sind [252, 332].

1966 entdeckten Old und Mitarbeiter [300], daß nicht nur Seren von Patienten mit BL, sondern auch NPC präzipitierende Antikörper gegen Extrakte kultivierter BL-Zellen besaßen. In den folgenden Jahren wurde dann von zahlreichen Untersuchern mit Hilfe der von Henle und Henle [154] beschriebenen indirekten Fluoreszenztechnik belegt, daß in Seren von NPC-Patienten aus allen Erdteilen das IgG-anti-VCA gegenüber Patienten mit anderen Karzinomen und gesunden Kontrollpersonen signifikant erhöht sind [75, 140, 156, 161, 164, 257, 262, 277, 338, 342, 412].

Noch deutlicher waren die IgA-Titer gegen das VCA erhöht [158, 178].

Es zeigte sich weiter, daß das NPC mit erhöhten Titern gegen die D-Komponente des EA verknüpft ist [162, 164].

Man fand außerdem, daß die Titer gegen das VCA in einem proportionalen Verhältnis zum Tumorstadium stehen, wobei es mit zunehmendem Krankheitsstadium durch die Vermehrung der Gesamttumormasse zu einem Anwachsen der Titer kommt [161, 164, 166, 188]. Schließlich konnte gesichert werden, daß die Antikörpertiter Jahre nach erfolgreicher Behandlung wieder abfielen und die D-Komponente des EA verschwand [164, 309]. Ähnlich wie das VCA und EA waren auch die Antikörpertiter gegen das EBNA bei NPC-Patienten signifikant gegenüber gesunden Kontrollpersonen und solchen mit anderen Tumoren erhöht [77, 187, 215, 412, 438].

Es ist im Rahmen dieses Referates kaum möglich, eine umfassende Darstellung der Gesamtliteratur, die sich mit dem EBV beschäftigt, wiederzugeben. Deshalb muß auf Übersichten verwiesen werden [165, 167, 217, 218, 281].

Zusammenfassend muß festgehalten werden, daß bis heute noch kein direkter Beweis für die onkogene Rolle des EBV erbracht werden konnte, jedoch zahlreiche Indizien, wie sie von Henle [165] formuliert wurden, mehr für als gegen diese Annahme sprechen. Die von Henle angeführten indirekten Beweise für die Onkogenizität des EBV werden abschließend zitiert:

1. In der DNS der Tumorzellen des NPC lassen sich regelmäßig Virusgenome nachweisen.

2. Mit den EBV können in vitro normale Zellen (Lymphozyten) transformiert werden, so daß diese ein permanentes Wachstum in der Zellkultur erhalten.

3. Das EBV kann im Tierexperiment maligne Tumoren induzieren.

4. Nahezu alle Patienten mit gering- und undifferenzierten Karzinomen des Nasenrachens besitzen gegenüber gesunden Kontrollpersonen und gegenüber verschiedensten anderen Karzinomen im Pharynx signifikant erhöhte Antikörpertiter gegen spezifische Antigene des EBV.

2.2.1.2 Coronaviren

In Zellen des NPC wurden nicht nur EBV sondern auch Coronaviren beobachtet [11]. Auch gegen dieses Virus wurden bei 18 NPC-Patienten signifikant erhöhte Antikörpertiter gefunden [12]. Bisher ist aber die onkogene Bedeutung der Coronaviren keineswegs in dem Maße abgeklärt, wie es beim EBV der Fall ist. Darüber hinaus bleibt abzuwarten, ob das Coronavirus die gleiche weltweite Verbreitung im Nasopharynxkarzinom hat.

2.2.2 Genetische Faktoren

Die Beobachtung, daß das NPC in bestimmten Regionen der Welt eine sehr hohe Inzidenz besitzt, was vor allem für den südchinesischen Raum und Zentralafrika zutrifft (siehe auch Kapitel Epidemiologie), legte genetische Untersuchungen nahe. Das NPC kommt gegenüber anderen Malignomen familiär gehäuft vor [177, 383]. Es wurde u. a. in mehreren Generationen einer Familie beobachtet [177]. In Kenia erkrankten Individuen mit der Blutgruppe A signifikant seltener an NPC [61]. Diese Beobachtungen konnten in anderen Ländern nicht bestätigt werden [177]. Bei 1000 NPC Patienten fand man keine signifikante Häufung einer bestimmten Blutgruppe [152]. Seit Anfang der siebziger Jahre wurden Anstrengungen gemacht mit Hilfe der HLA-Typisierung (human leucocyte antigen), eine in der Transplantationsimmunologie unverzichtbare Methode, genetisch bedingte Dispositionen bei verschiedensten Tumoren aufzudecken. Bei den meisten Tumoren ließen sich bis auf die akute myeloische Leukämie keine signifikanten Häufungen bestimmter HLA-Antigene nachweisen [312, 398, 400, 401].

Bei NPC-Patienten chinesischer Abstammung wurde eine signifikante Häufung von HLA-A 2 und ein Defizit oder Fehlen von nachweisbaren Antigenen auf dem Locus B. beobachtet [376]. Mit einem spezifischen Antiserum konnte auf dem fehlenden B-Locus ein neues, für Chinesen spezifisches Antigen identifiziert werden, welches zunächst Singapur 2 (SIN 2) genannt wurde [377]. Das Erkrankungsrisiko für NPC ist bei Trägern des Haplotyps HLA-A 2, SIN 2 besonders hoch [377]. Ein erhöhtes Risiko ist auch mit dem Antigen BW 17 verbunden [378]. Neueste Untersuchungen bestätigen das erhöhte NPC-Risiko für Träger von HLA-B 17 und HLA-BW 46 (BW 46= offizielle Bezeichnung für SIN 2) an großen Patientenkollektiven [51]. Auch Kombinationen von AW 17, B 17 und A 2-BW 46 sind mit einem höheren Risiko vergesellschaftet als B 17 und BW 46 alleine, das Fehlen von HLA-DR entspricht ebenfalls einem signifikant erhöhten Risiko. Dagegen ist das Erkrankungsrisiko bei Individuen mit HLA-A 11 und HLA-DRW 4 signifikant geringer [52].

17 unserer eigenen Patienten aus der Kölner Klinik wurden auf HLA-Antigene, mit Ausnahme von BW 46, für das kein Antiserum zur Verfügung stand, im Vergleich zu einer normalen Kontrollpopulation untersucht [230]. Der einzig signifikante Unterschied zwischen beiden Gruppen war eine Häufung des HLA-B 5 Locus bei unseren eigenen NPC-Patienten.

Auch die Untersuchung genetisch kontrollierter Erythrozytenenzyme und Seroproteine deutet darauf hin, daß definierte Subpopulationen in der chinesischen Bevölkerung besonders gefährdet sind [211].

2.2.3 Umweltfaktoren

Südchinesen behalten auch nach der Auswanderung in Länder mit bekannt niedriger Inzidenz ein hohes Erkrankungsrisiko. Da dieses jedoch deutlich niedriger liegt als in den Heimatländern, muß ein umweltbedingter Triggermechanismus in den Ländern mit hoher Inzidenz für NPC angenommen werden. So hat man in zahlreichen Untersuchungen nach allen möglichen ursächlichen Faktoren gefahndet.

2.2.3.1 Sozioökonomischer Status

Aus verschiedenen Untersuchungen geht hervor, daß ein niedriger sozioökonomischer Status mit einem hohen Erkrankungsrisiko verbunden ist [366]. Der sozioökonomische Status wird von mehreren Variablen wie Erziehung, religiösen Bindungen und Gebräuchen, Beschäftigung, Einkommen, Wohnverhältnissen, Eßgewohnheiten und ähnlichem geprägt. Werden diese Einzelfaktoren getrennt analysiert, so läßt sich nur wenigen ein eindeutig erhöhtes Risiko zuordnen, wie etwa Landarbeitern, Fischern und Transportarbeitern [364]. Nach anderen Arbeiten lassen sich zwischen Beruf und Erkrankungsrisiko keine eindeutigen Beziehungen statistisch nachweisen [177, 370].

2.2.3.2 Vorerkrankungen

Übereinstimmend wird von mehreren Autoren über die Häufung von Nasen- und Ohrenerkrankungen in der Anamnese von NPC-Patienten berichtet [135, 153, 251, 370]. Das Risiko, an NPC zu erkranken, ist um den Faktor 40 erhöht, wenn während des Erwachsenenlebens Nasenkrankheiten vorlagen [370]. Eine Zunahme des Risikos wurde bereits dann beobachtet, wenn früher lediglich nasale Symptome vorhanden waren [153, 251]. Schließlich ist auch eine für Nasenkrankheiten positive Familienanamnese mit einem 8-fachen Risiko verbunden [153].

2.2.3.3 Chemische Faktoren

2.2.3.3.1 Medikamente

Ausführlich wurde der Einfluß traditioneller chinesischer Medizinen auf das Erkrankungsrisiko untersucht [251, 370]. Es handelt sich um Kräuterpräparate, Nasenöle und Duftmischungen, die teilweise direkt, teilweise durch Inhalation oder Einblasen in die Nase appliziert werden. Die Anwendung dieser Medikamente ist mit einem erhöhten Risiko verbunden, wobei allerdings berücksichtigt werden muß, daß bei häufigen Nasenkrankheiten zwangsläufig mehr derartiger Medikamente appliziert wurden.

2.2.3.3.2 Inhalantien

Bereits 1924 wurde der Verdacht geäußert, daß das NPC wahrscheinlich durch die Inhalation von Dämpfen hervorgerufen würde, die man in den schlecht belüfteten Behausungen der Eingeborenen Südchinas vorfand [87]. Es handelte sich um Abgasgemische, die durch Verbrennung von Gräsern, minderwertigen Holzarten,

Weihrauch, Keroson oder Erdnußöl entstanden [87]. In Kenia wurden die Lebensbedingungen verschiedener Stämme untersucht, bei denen ebenfalls eine Häufung des NPC beobachtet wird [60]. Man fand ähnliche Wohnverhältnisse wie in China. Bei Stämmen, die im Freien wohnten, war keine wesentliche Häufung des NPC erkennbar. Der Nachweis von beträchtlichen Anthrakosen in den Lungen verstorbener NPC-Patienten aus diesen Gebieten und der hohe Gehalt an Benzpyrenen, Anthrazenen und Fluoranthenen, die in dem Rauchniederschlag aus den Eingeborenenhütten chemisch identifiziert wurden, wertete man als wichtiges Indiz für die Richtigkeit dieser Hypothese [60]. Im übrigen wurde auf das Proetz'sche Nasenmodell verwiesen, mit dem demonstriert werden kann, daß die Ablagerung von kleinsten eingeatmeten Partikeln im Nasenrachen extrem hoch ist [322, 323].

Die gleichen Lebensumstände fand man jedoch bei über 1 Million Ureinwohnern des Hochlandes von Neu Guinea, ohne daß hier eine ähnlich hohe Inzidenz von NPC wie in Kenia vorhanden gewesen wäre [37]. Auch für Hongkong ließen sich diese Beobachtungen aus Kenia nicht bestätigen [177]. Gerade eine spezielle Population in Hongkong mit der höchsten Inzidenzrate für NPC, die sogenannten Bootsleute, sind praktisch überhaupt keinen Verbrennungsabgasen ausgesetzt, da sie ausschließlich im Freien kochen und keinen Kontakt zu Abgasen haben. Obwohl chinesischem Weihrauch nach experimentellen Untersuchungen eine terato- und karzinogene Wirkung zugeschrieben wird [122], konnte gezeigt werden, daß die NPC-Inzidenz weder bei Personen, die ständig Weihrauch einatmeten, noch bei buddhistischen Mönchen in Mittelchina über dem Durchschnitt der übrigen Bevölkerung liegt [177]. Auch die Inhalation von Opium [177], der Rauch glimmender Antimoskitorollen [364] spielen keine entscheidende Rolle. Tabak in verschiedenen Anwendungsformen (Zigaretten- und Pfeifenrauchen, Kautabak) erhöht das Risiko, an NPC zu erkranken nicht mehr als bei anderen Tumoren des oberen Respirationstraktes [364]. Das Risiko, an NPC zu erkranken, ist bei beruflicher Exposition in Dämpfen, Rauch, Einwirkung von Chemikalien zwei- bis dreifach erhöht [153].

2.2.3.3.3 Nahrungsmittel

Zahlreiche Substanzen, wie chinesische Gewürze, Fenchel, Senfpasten, Pfeffersöß, Sojasoße, chinesischer Tee usw. wurden auf ihre karzinogenen Eigenschaften überprüft, ohne daß mit diesen Stoffen ein deutlich erhöhtes Risiko verknüpft werden kann [135, 364]. Bei der systematischen Suche nach einer karzinogenen Substanz stieß man auf gesalzenen Fisch, der wohl aufgrund der in China üblichen Zubereitungsweise einen hohen Gehalt an N-Nitrosaminen besitzt [181]. Die noch lebenden Fische werden sofort in Salzlake getötet. Möglicherweise induzieren die Erstickung und die im Körper verbleibenden Blutenzyme und Verdauungssäfte die Entstehung von Nitrosaminen. Die karzinogene Wirkung von Nitrosaminen bei der Entstehung von Nasenkarzinomen bei der Ratte wurde in zahlreichen Untersuchungen belegt [92, 93]. Bei Albinoratten konnten die Adenokarzinome und undifferenzierte Karzinome der Nase und der Nebenhöhlen nach Verfütterung von gesalzenerem Fisch experimentell erzeugt werden [189]. In 4 von 6 Sorten des in Südchina gehandelten Pökelfisches fand man beträchtliche Mengen an N-Nitros-

diäthylaminen in Konzentrationen von 1 bis 35 µg/kg. Gesalzener Fisch gehört zu den ersten festen Nahrungsmitteln, mit denen Kleinkinder in Südchina gefüttert werden [135, 407]. Es gibt kaum einen Südchinesen, der nicht mindestens einmal im Leben gesalzene Fisch aß, von den meisten Südchinesen wird er häufiger verzehrt [181]. Gesalzener Fisch wird sogar nach chinesischen Exklaven, z. B. nach Amerika und Australien exportiert. Somit kann nicht von der Hand gewiesen werden, daß die Ernährung mit gesalzene Fisch bei Südchinesen eine wichtige Rolle als kokanzero gener Faktor spielt, zumal ein einziger Fisch eine Dosis an Nitrosaminen besitzt, die bereits karzinogen sein kann.

2.2.3.3.4 Tumorfördernde Substanzen (tumor promoting agents)

In jüngster Zeit wurde gestützt auf experimentelle Untersuchungen diskutiert, daß eine Induktion von EBV-Genomen in Lymphozyten und eine maligne Transformation unter Einwirkung bestimmter chemischer Substanzen beschleunigt stattfinden kann [194]. Hierzu gehören halogenierte Pyrimidine [132, 395], niedermolekulare Fettsäuren [207, 256] und tumorfördernde Ferboldiester [457]. Niedermolekulare Fettsäuren und die n-Butyrylsäure entstehen als fermentative Abbauprodukte aus Fusobakterien, Bakterioides und Clostridien [194]. Ferboldiester stammen von der Muttersubstanz Crotonöl ab [194]. Crotonöle fanden sich in einigen Euphorbienarten, die im südchinesischen Raum (Croton Tiglium, Euphorbia Lathyris) und in Ostafrika (Croton Megalocarpus und Jatropha Curcas) vorkommen. Alle diese Euphorbienarten werden in China wie auch in Ostafrika als Medikamente benutzt. In Zellkulturen mit einem bestimmten Gehalt an EBV-positiven Lymphozyten bewirkt das Crotonöl alleine oder besonders in Kombination mit n-Butyrat eine beträchtliche Zunahme der Induktion des EBV-Genoms in andere Lymphozyten. Dieser Effekt kann durch die Zugabe von Retinsäure inhibiert werden [194]. In jüngster Zeit wurde über die tumorfördernde Eigenschaft von Diterpen Estern und einem noch nicht näher identifizierten Serumfaktor berichtet [460]. Inzwischen wurden in mehr als 30 ostasiatischen Pflanzenarten und aus dem Fusobacterium nucleatum weitere "tumor promoting agents" nachgewiesen [195].

2.3 Epidemiologie

Die geographische Verteilung des Nasenrachenkarzinoms ist nach dem heutigen Stand weitgehend geklärt. Die Häufigkeit des Tumors in einzelnen Ländern wird an verschiedenen Bezugswerten dargestellt, die nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden dürfen.

2.3.1 Anteil des NPC an allen HNO-Malignomen

Im älteren Schrifttum findet man vor allem eine Korrelation des NPC zu allen in den betreffenden Instituten oder Kliniken beobachteten Tumoren des oberen Respirationstraktes bzw. des HNO-Bereiches. In Tabelle 1 sind einige dieser Arbeiten zusammengestellt. Daraus läßt sich entnehmen, daß der Anteil an NPC in China mit 50% ungewöhnlich hoch ist. Auch in Afrika wird ein ähnlich häufiges Vorkommen des NPC im Verhältnis zu allen anderen Tumoren des HNO-Bereiches beschrieben. Bemerkenswert sind Angaben aus Griechenland, wonach dort rund

Tabelle 1. Anteil der Nasenrachenkarzinome an allen Malignen des HNO-Bereiches

Land	Autor	%
China (Kwantung)	Jung et al. [201]	50
Kenia	Clifford [58, 59]	31
Griechenland	Papavasilou [307]	20.8
Kalifornien (Chinesen)	Vaeth [416]	13.3
Holland	d' Hoed [84]	6.1
Hawai	Pang [305]	3.5–5.8
Deutschland (Jena)	Albrecht [4]	5.2
Deutschland	Ormerod [304]	4.4
Deutschland (Leipzig)	Oeken [299]	3.4
Deutschland (BRD)	AG klin. Onkologie [9]	3.1
USA	Hara [148]	2

21% aller HNO-Tumoren NPC sind [307], obwohl es dort, wie weiter unten gezeigt wird, insgesamt nicht häufiger vorkommt als in anderen europäischen Ländern.

In Deutschland werden Verteilungen zwischen 5,2 und 3,1% angegeben [4, 9, 299, 304], wobei die Daten der Arbeitsgemeinschaft für klinische Onkologie, die auf einer Gesamtzahl von 20 251 HNO-Tumoren beruhen, am ehesten die Verteilung in Deutschland wiederspiegeln.

2.3.2 Anteil des NPC an allen Malignomen

Ähnliche Informationen liefern auch die Daten, die die Häufigkeit des NPC im Vergleich zu allen anderen im gleichen Zeitraum beobachteten Malignomen beschreiben. In Tabelle 2 sind derartige Erhebungen zusammengefaßt. Sie belegen die Häufung dieses Tumors im südostasiatischen Raum bzw. in Populationen mit einem hohen Bevölkerungsanteil an Südchinesen. Auch in anderen Regionen der Welt ist das NPC relativ häufig vertreten, wie etwa im Sudan, auf den Philippinen und in Israel. In den USA, Europa, Neuseeland sowie einigen anderen Ländern der gleichen Kontinente sinkt die prozentuale Häufigkeit des NPC unter 1%.

2.3.3 Altersstandardisierte Inzidenz

Zweifellos geben letztere Daten eine gewisse Auskunft über die Häufigkeit des NPC in verschiedenen Ländern, sind jedoch wegen der unterschiedlichen Kapazität der Prosekturen und medizinischen Zentren in den einzelnen Ländern mit Sicherheit ungenauer als Angaben zur Inzidenz des NPC. Mit dem Begriff der Inzidenz wird die Anzahl der Neuerkrankungen in einem definierten Zeitraum beschrieben, wobei die altersspezifische Inzidenz auch Informationen über die Neuerkrankung in bestimmten Altersgruppen aufdeckt. Nicht ohne weiteres kann jedoch die altersspezifische Inzidenz verschiedener Länder miteinander verglichen werden, weil die statistische Alterszusammensetzung von Land zu Land höchst unterschiedlich ausfällt. Aufgrund dieser Überlegung hat man den Begriff der altersstandardisierten Inzidenz geschaffen, die nach den Vorschlägen der UICC an einem europäischen, afrikanischen oder Weltstandard errechnet werden kann [91, 429]. Diese direkte Altersstandardisierung bietet den Vorteil, daß man Krebserkrankungs-

Tabelle 2. Anteil der Nasenrachenkarzinome an allen Malignomen

Land	Autor	%
Volksrepublik China	Yeh S. D. J. [444]	
Canton		25.2
Nanning		18.4
Changsa		8.2
Tientsin		7.9
Peking		4.0
Taiwan	Yeh Shu [443]	23.2
Indonesien	Djojopranoto et al. [86]	
Chinesen		18.2
Indonesier		10.3
Hong Kong	Digby et al. [85]	18.0
Sudan	Malik et al. [262]	9.1
Manila	Pantangco et al. [306]	6.3
Thailand	Garnjana et al. [127]	3.5
Israel	Har Kedar et al. [149]	2.1
USA (Illinois)	Simmons et al. [375]	0.7
Indien	Wahi [422]	0.5
Dänemark	Godtfredsen [138]	0.5–1.2
USA, Europa, Indien	Clifford [61]	0.2–0.3
Schweden	Ringertz [335]	0.3
USA (Connecticut)	Griswold et al. [143]	0.2
USA (New York, State)	Ferber et al. [116]	0.2
Norwegen	Cancer Reg. Norway [49]	0.2
Neuseeland	Dept. of Health N. Z. [73]	0.1

bzw. Sterbeziffern anhand einer künstlich aufgestellten Standardpopulation auch in solchen Ländern miteinander vergleichen kann, bei denen der Altersaufbau nur ungenau bekannt ist [315].

Nach Angaben der Literatur wird in Abbildung 2 die altersstandardisierte Inzidenz des NPC orientiert am Altersstandard der Weltpopulation auf 100 000 Personen pro Jahr dargestellt. Hieraus läßt sich ebenfalls entnehmen, daß das NPC eindeutig bei Völkern mongoloider Herkunft am häufigsten vertreten ist, was insbesondere für Südchinesen gilt. Unter den Südchinesen sind Kantonesen gegenüber Teochew und Hokkien, Bewohnern der Provinzen Chiu Chau bzw. Fukien bei weitem dem höchsten Risiko ausgesetzt, an einem NPC zu erkranken [173, 175, 271, 366]. NPC sind im Norden Chinas wesentlich seltener als im Süden [177]. Bei Malayen, die seit Jahrhunderten enge Verbindung zu den Südchinesen hatten, und die sich auch in einem gewissen Grade mit diesen vermischten, liegt das Erkrankungsrisiko niedriger als bei den reinrassig gebliebenen Chinesen in diesem Lande, aber deutlich höher als bei den Indern oder Weißen, die in Malaysia leben [368]. Obwohl die Japaner einen noch älteren Kontakt zum chinesischen Kulturkreis hatten, liegt in diesem Land die Inzidenz nicht höher als in Europa. Allerdings hatte Japan eher eine Verbindung zu nordchinesischen Stämmen, die seltener an NPC erkranken als Südchinesen [177]. Auffallend ist auch das hohe Erkrankungsrisiko für Eskimos [233], Einwohner von Hawaii [330], Malta [429] und Israel [429]. Auch in einigen Ländern Afrikas, in denen bisher keine altersstandardisierte

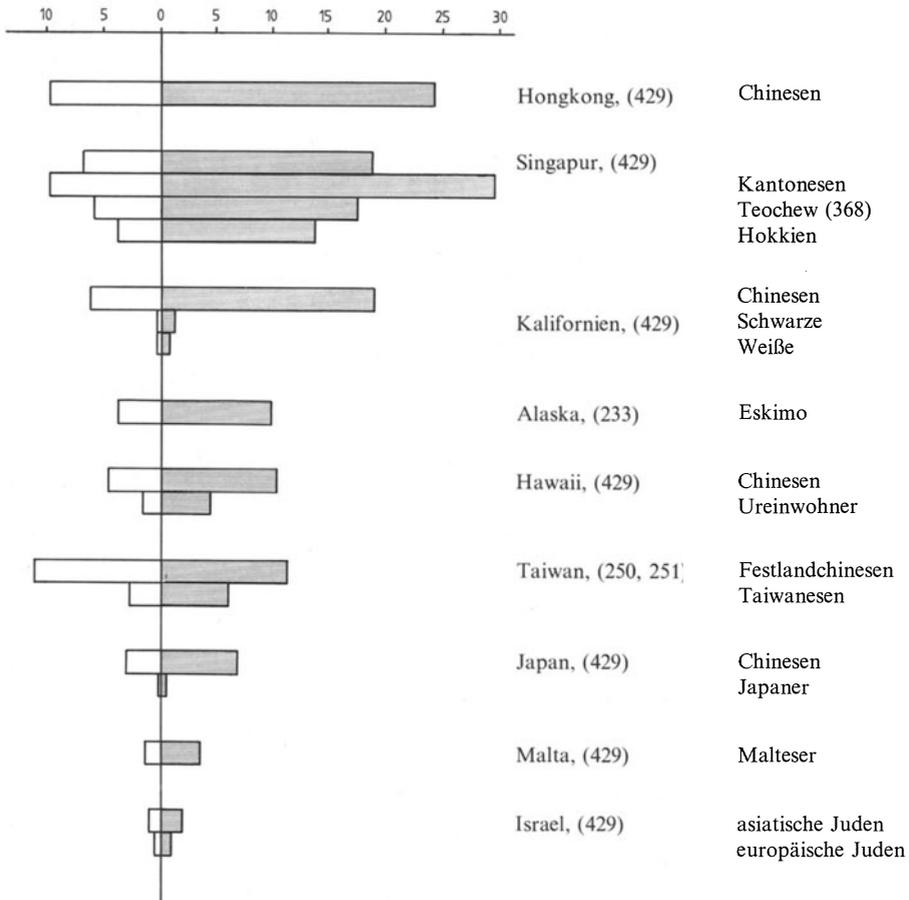


Abb. 2. Altersspezifische Inzidenz/100 000 Personen und Jahr (links = Frauen, rechts = Männer)

Inzidenz für das NPC errechnet werden konnte, muß nach der Literatur ebenfalls ein hohes Erkrankungsrisiko vorliegen. Hierzu zählt Tunesien [98, 447], der Sudan [262], Uganda [70, 346] und Kenia [60]. Die altersspezifische Inzidenz für das NPC liegt in 61 anderen Ländern auf allen fünf Erdteilen deutlich unter 1,0/100 000 Personen und Jahr.

2.3.4 Geschlechtsverteilung:

In den meisten Ländern wird ein Überwiegen des männlichen Geschlechts von etwa 2 : 1 bis 3 : 1 angegeben [171, 429]. Bemerkenswert ist die Uniformität der Geschlechtsverteilung in den meisten Ländern ohne wesentliche Schwankung in Regionen mit hoher und niedriger Inzidenz. Das weibliche Geschlecht überwiegt nur in einigen wenigen Ländern, nämlich Rhodesien, bei den Maoris in Neuseeland, in El Paso (Texas) und Rumänien [429]. Über die Geschlechtsverteilung in Deutschland, insbesondere der Bundesrepublik, ist wenig bekannt. Das Ge-

schlechtsverhältnis beträgt in der DDR 3 : 1, im Saarland 2 : 1 und in Hamburg 1 : 1 [429]. An der Kölner Hals-Nasen-Ohrenklinik beobachteten wir unter 54 NPC-Patienten der letzten Jahre eine Geschlechtsverteilung von 3,5 : 1 [24].

2.3.5 Altersverteilung

Hierzu findet man in der Literatur unterschiedliche Muster, die sich in drei Hauptgruppen unterteilen lassen.

In Gegenden mit hoher Inzidenz für Nasenrachenkarzinome beginnt die Erkrankungshäufigkeit mit dem 20. Lebensjahr anzusteigen, erreicht zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr einen Gipfel, um im höheren Alter wieder abzuklingen. Dieses Muster wurde in Hongkong [173, 177], in Singapur [286] und in Thailand [127] beobachtet. Diese Altersverteilung ist offenbar typisch für Südchinesen. Sie bleibt auch dann erhalten, wenn Angehörige dieser ethnischen Gruppe in Ländern leben, in denen das NPC normalerweise selten vorkommt, wie etwa in Hawaii, Australien oder Kalifornien [44, 330, 355, 451].

Eine Sonderstellung nimmt die Altersverteilung in einigen afrikanischen Ländern wie Tunesien, Uganda und Kenia ein. Dort wurde eine ungewöhnliche Häufung des NPC im Kindesalter beobachtet. In Uganda erkrankten etwa 39% aller Patienten mit NPC vor dem 20. Lebensjahr [346], im Sudan waren es rund 20% [262], in Kenia 13% [59], in Tunesien 17% der Fälle [98].

Da das NPC gehäuft während der Pubertät auftritt, vermutet man, daß endokrine Faktoren eine gewisse pathogene Rolle spielen. Die hohe Inzidenz des NPC bei Kindern und Jugendlichen wird als Argument für die Virusgenese dieser Tumoren gewertet [262], zumal in Uganda die primäre EBV-Infektion bei Kindern in den beiden ersten Lebensjahren stattfindet und nach dem zweiten Jahr praktisch abgeschlossen ist [80]. Über Einzelfälle von undifferenzierten Nasenrachenkarzinomen bei Kindern wurde auch in Deutschland [170, 350, 409], den USA [16, 145] und in der englischsprachigen Literatur über insgesamt 166 Fälle [389] berichtet. Selten ist die familiäre Häufung bei Kindern [383]. Kinder der schwarzen Bevölkerung der USA erkranken wesentlich häufiger an NPC als Kinder der weißen Bevölkerung [141]. Das Erkrankungsrisiko bei diesen Kindern soll bei niedrigem sozioökonomischem Status und bei der Landbevölkerung besonders in den Südstaaten steigen [141].

In Ländern mit niedrigem Erkrankungsrisiko findet man wiederum eine ganz andere Altersverteilung. Erst nach dem 40. Lebensjahr beginnt die Erkrankungshäufigkeit zu steigen, um zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr ein Maximum zu erreichen. Die Abbildung 3a zeigt die altersspezifische Inzidenzrate für Hongkong, Singapur und Schweden [177]. Daraus läßt sich entnehmen, daß das NPC in Hongkong und Singapur in früherem Lebensalter auftritt als in Europa. In Abbildung 3b ist die altersspezifische Inzidenzrate für NPC in Tunesien dargestellt [98].

2.3.6 Epidemiologie des EBV

Bereits 1967 stellte sich heraus, daß hohe Anteile der jugendlichen Bevölkerung der USA bereits niedrige Titer gegen das VCA des EBV besaßen [155]. Wenig später wurden niedrige Antikörpertiter gegen das VCA des EBV in Seren gesunder

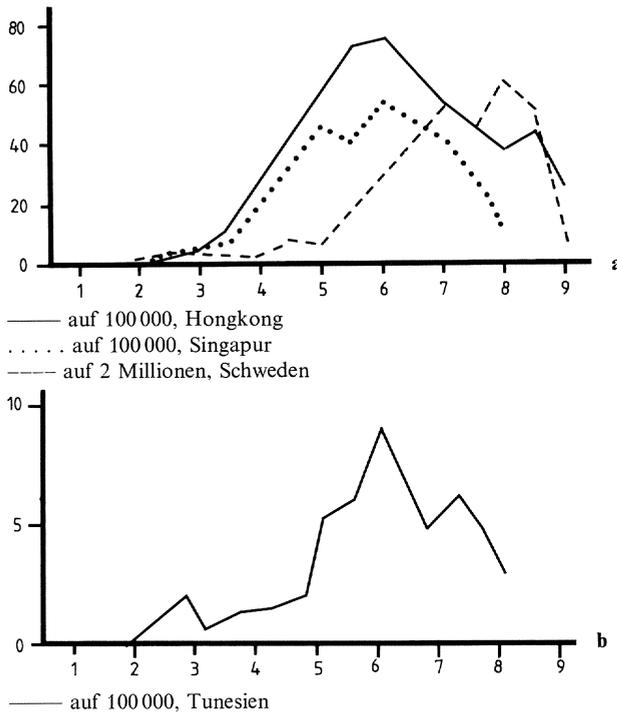


Abb. 3a und b. Altersverteilung in verschiedenen Ländern **a** Hongkong, Singapur, Schweden nach Ho [177] **b** Tunesien, nach Ellouz et al. [98] (1–9 = Lebensjahrzehnte)

jugendlicher Personen überall in der Welt, u. a. in Amerika, Afrika, Asien, Australien und Europa [72] festgestellt. Sogar bei Eingeborenen des Mato Grosso [32] und des Polarkreises [405] waren bei gesunden Personen Antikörper gegen EBV nachweisbar.

Eine Zufallsbeobachtung deckte auf, daß eine seronegative Person, die an infektiöser Mononukleose erkrankte, im Verlauf der Infektion hohe Antikörpertiter gegen das VCA entwickelte [156]. Weitere Untersuchungen bestätigten nicht nur, daß das EBV der Erreger der IM ist, sondern auch, daß in der gemäßigten Zone vor allem in den oberen sozio-ökonomischen Bevölkerungsschichten die Primärinfektion mit EBV im Adoleszentenalter über die IM stattfindet [110, 163, 293]. Dagegen tritt die Primärinfektion in tropischen Ländern mit primitiven hygienischen Bedingungen in sehr frühem Lebensalter ein [204]. Diese Beobachtungen konnten in internationalen, großen epidemiologischen Studien, bei denen mehr als 8000 Seren untersucht wurden, erhärtet werden [79, 80]. Man fand, daß die Infektionsrate in Zentralafrika bei Kleinkindern extrem hoch ist und im dritten Lebensjahr nahezu 100% der Kinder infiziert sind. Eine ähnlich frühe Serokonversion findet auch bei den Eskimos in Grönland statt. Offenbar spielt in diesen Ländern die IM als Übertragungsmodus keine Rolle, dagegen vermutet man eine Übertragung durch Speichel [134, 280] oder durch infizierte Lymphozyten in der Muttermilch [80].

Auffallend ist, daß in den gleichen Regionen bis auf Grönland auch das BL

gehäuft vorkommt, was an eine mögliche pathogene Bedeutung der frühen EBV-Infektion für die Entstehung des BL denken läßt. Die Erstinfektion mit EBV findet auch in Asien noch im Kindesalter statt, wobei aber hier eine nahezu 100%ige Durchseuchung erst zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr erreicht wird [80]. In Europa und Nordamerika tritt eine 100%ige Durchseuchung erst im dritten Lebensjahrzehnt ein.

Spezifische Antikörper gegen das EBV sind in Seren von NPC-Patienten ähnlich wie bei Patienten mit BL signifikant gegenüber Patienten mit anderen Malignomen und gesunden Kontrollpersonen erhöht. Nur wenige Autoren haben die Frage untersucht, ob sich die EBV-Serologie von NPC-Patienten verschiedener ethnischer Gruppen unterscheidet. Dies ist nach mehreren Untersuchungen der Fall [1, 246]. Die höchsten Durchschnittstitere werden bei NPC-Patienten gefunden, die aus Regionen mit hoher NPC-Inzidenz wie Hongkong und Tunesien stammen. Dagegen lagen die mittleren Titer bei weißen Amerikanern, Franzosen und Deutschen, bei letzteren handelt es sich ausschließlich um Patienten der Kölner Klinik, deutlich niedriger, aber immer noch signifikant höher als bei Kontrollpatienten.

2.4 Pathologie

2.4.1 Lokalisation und Ausbreitung

Rund 30% der Nasenrachenkarzinome entstehen in der Rosenmüllerschen Grube, wobei in mehr als 10% der Fälle das Karzinom von intakter, unauffälliger Schleimhaut bedeckt ist und somit der Tumor nur durch Biopsien in diesem Bereich nachgewiesen werden kann [318]. Sehr ausführliche Untersuchungen über die Lokalisation der Primärtumoren des Nasenrachens zeigen, daß das NPC grundsätzlich überall im Nasenrachen entstehen kann, die Hinterwand und die Vorderwand jedoch gegenüber der Seitenwand und dem Dach eindeutig unterrepräsentiert sind. Die häufigste Primärlokalisation liegt nach diesen Untersuchungen im Winkel zwischen Dach, Hinter- und Seitenwand [443]. Dem entsprechen auch Befunde anderer Untersucher [313, 339, 452].

Weitaus die meisten Fälle von NPC zeigen nach autoptischen Befunden, die an unbehandelten verstorbenen NPC-Patienten erhoben wurden, unterschiedliche Grade der Ulzeration an der Tumoroberfläche [399]. Nur selten wurden exophytische oder makroskopisch überhaupt keine Veränderungen vorgefunden [399].

Die Tumorausdehnung wird vornehmlich von den anatomischen Verhältnissen im Nasopharynx bestimmt. Auf eine genaue Beschreibung der Anatomie des Nasenrachens soll hier nicht eingegangen werden. Es erscheint jedoch sinnvoll, hier nur die wichtigsten topographisch-anatomischen Beziehungen des Nasopharynx zu seiner Nachbarschaft aufzuzeigen, da sich hieraus wichtige klinische Sachverhalte ergeben.

Das Vordringen des Tumors nach ventral in die Nasenhaupthöhlen und die hinteren Zellen des Siebbeinlabyrinthes, nach kaudal in den Oropharynx und nach dorsal in den prävertebralen Raum hat bei weitem nicht die gleiche ungünstige prognostische Bedeutung wie die Infiltration in kranialer und lateraler Richtung. Bei kranialer Ausdehnung trifft der Tumor nicht auf eine glatte, gut begrenzte Struktur, wie sie etwa durch die Wirbelsäule mit den daraufliegenden Faszien

gegeben ist, sondern auf Strukturen, die eine fatale Ausdehnung des Tumors nahezu begünstigen. Der Tumor infiltriert sehr leicht das mit Faserknorpel ausgefüllte Foramen lacerum und erreicht über den Sulcus caroticus den Sinus cavernosus. Damit ist eine Tumordinfiltration in die durch und in der Wandung verlaufenden Hirnnerven (N.III, IV, VI) und den Nervus trigeminus vorgegeben. Eine ähnlich ungünstige Prognose resultiert aus dem Tumorwachstum in seitliche Richtung. Das Karzinom dringt hierbei in das Spatium retromandibulare, welches lateral durch die Musculi pterigoidei und den Unterkiefer begrenzt ist und die A. carotis interna, die V. jugularis interna, den Ramus mandibularis des N. V. sowie den IX., X., XI. und XII. Hirnnerven enthält. Auch ein Eindringen des Tumors über die Tuba Eustachii in das Mittelohr wurde mehrfach beschrieben [66, 264].

2.4.2 Regionäre Lymphknotenmetastasen

Das nicht verhornende und undifferenzierte Karzinom des Nasenrachens verhält sich im Hinblick auf die Metastasierung ähnlich wie alle anderen Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches. Sie metastasieren zunächst in die drainierenden Lymphbahnen des Nasenrachens. Nach Rouvière [336] münden die Lymphbahnen des Nasenrachendachs und der Hinterwand in ein oder zwei in der Regel vorhandene laterale Lymphknoten, die unmittelbar neben den Foramina der großen Gefäße an der Schädelbasis und dem N. hypoglossus liegen. Manchmal ist auch ein medialer, retropharyngealer Lymphknoten angelegt. Es handelt sich um die gleichen Lymphknoten, die die Lymphbahnen des Mittelohres, der Tube, der Nasenhaupthöhle und des weichen Gaumens aufnehmen. Alle diese Lymphknoten stehen mit der oberen Gruppe der tiefen Halslymphknoten, insbesondere den subdiaphragmatischen Lymphknoten in Verbindung. Ein Teil der Lymphe mündet auch in die laterale Gruppe der tiefen Halslymphknoten ein, die unmittelbar neben dem Musculus sternocleidomastoideus und dem Processus mastoideus liegen. Damit ist der weitere Weg der lymphogenen Aussaat entlang der juxtajugulären und retroaccessoriellen und schließlich der supraclaviculären sowie mediastinalen Lymphbahnen festgelegt [118, 336].

2.4.3 Fernmetastasen

Bei 124 obduzierten Patienten, die an einem NPC verstarben, wurden in rund 70% der Fälle regionäre Lymphknotenmetastasen, in 87% viscerale Absiedlungen und Knochenmetastasen vorgefunden [399]. Die Häufigkeit der Fernmetastasierung wurde von anderen Autoren unterschiedlich angegeben. Godtfredsen [138] beobachtete unter 118 Lymphoepitheliomen und Transitionalzellkarzinomen etwa 19% Fernmetastasen, Wang [425] bei 115 malignen Nasenrachmentumoren (96 Karzinome) 59% und van Anel [417] bei 89 Karzinomen 49% Fernmetastasen. Diese stark differierenden Angaben kommen wahrscheinlich dadurch zustande, daß die Patienten in unterschiedlichen Stadien der Krankheit untersucht wurden. Diese Annahme wird auch durch Beobachtungen unterstützt, nach denen im Initialstadium lediglich 6% der Fälle Fernmetastasen und im fortgeschrittenen Stadium in 37% Fernmetastasen gefunden wurden [47]. Die Fernmetastasen des NPC finden sich am häufigsten in thorakalen und abdominalen Lymphknoten (41–42%), in Knochen (59%), in der Lunge (45%) und der Leber (53%) [399].

Eine ähnliche Verteilung ergibt sich aus einer anderen Untersuchung [47]: Knochenmetastasen= 36–44%, Lunge= 15–37%, extrazervikale Lymphknoten= 26–35% und andere Organe= 14%. Die Fernmetastasierung wird weniger von der Masse des Primärtumors, sondern eher von dem Ausmaß der regionären Lymphknotenmetastasen beeinflusst, wobei das NPC etwa gleich häufig zu Fernmetastasen neigt wie Karzinome des Oropharynx [22]. Während Patienten mit UC ungleich häufiger an Fernmetastasen sterben, erliegen Patienten mit verhornenden Plattenepithelkarzinomen häufiger einer lokalen Invasion des Primärtumors in die Schädelbasis oder an den Folgen der regionären Lymphknotenmetastasen [53].

2.4.4 Histologie

Bestimmte Formen der nasopharyngealen Karzinome und die dort sehr viel seltener vorkommenden Adeno- bzw. adenoidzystischen Karzinome sind infolge ihrer charakteristischen morphologischen Merkmale bis heute unstrittig und mit der gleichen Nomenklatur beschrieben worden.

Anders verhält es sich mit einer Gruppe von Tumoren, bei der es sich nach den heutigen Erkenntnissen einerseits um gering- bzw. undifferenzierte Karzinome, andererseits um maligne Lymphome handelt. Die Morphologie der undifferenzierten Karzinome ist sehr vielfältig. So ist es nicht verwunderlich, daß eine Reihe von unterschiedlichen Theorien über die Herkunft dieser Tumoren und zahlreiche Nomenklaturen entwickelt wurden. Auch die morphologische Ähnlichkeit der undifferenzierten Karzinome mit einigen malignen Lymphomen hat zu einer erheblichen Begriffsverwirrung geführt. Gerade das undifferenzierte Karzinom ist nach den heutigen Erkenntnissen eng mit der EBV-Infektion verbunden. Deshalb soll auf die heute immer noch sehr vielfältige Nomenklatur dieses Tumortyps näher eingegangen werden, insbesondere weil sich in Deutschland bisher immer noch nicht die international anerkannte WHO-Nomenklatur durchgesetzt hat.

2.4.4.1 Histogenese und Nomenklatur

Krompecher [226] leitete diese Tumoren von der Basalzellschicht der Nasenrachennukosa ab und nannte sie Basaliome.

Schmincke [349] und Regaud [333] bezeichneten 1921 unabhängig voneinander diesen Tumor, in Anlehnung an morphologische Untersuchungen von Jolly [197] und Mollier [282] über lymphoepitheliales Gewebe, als Lymphoepitheliome. Schmincke schloß aus der Zell- und Kernmorphologie, der Anordnung und der Art des Wachstums der Tumorzellen auf die epitheliale Genese dieser Tumoren, räumte ihnen jedoch infolge ihrer morphologischen Ähnlichkeit mit dem lymphoepithelialen Gewebe eine Sonderstellung ein. Regaud betont ebenfalls einen epithelialen Anteil dieses Tumors, schließt jedoch eine Beteiligung der Lymphozyten an der malignen Transformation nicht aus. Die Sonderstellung der sogenannten Lymphoepitheliome wurde von zahlreichen Autoren übernommen, die diese Tumoren zum großen Teil als Karzinome einschätzten [111, 117, 119, 200, 264]. Besonders in Deutschland wurde bis in die jüngste Zeit die Eigenständigkeit des lymphoepithelialen Karzinoms verteidigt [88, 89, 90]. Auch Lennert [242] hält die Morphologie des lymphoepithelialen Karzinoms für sehr charakteristisch, wenn nicht spezifisch, räumt jedoch ein, daß es sich um eine Variante des Plattenepithelkarzinoms handeln müsse. Im Jahre 1927 wurde der Begriff des Transitionalzellkarzinoms eingeführt [329]. Nach dieser Beschreibung handelt es sich um einen Tumor mit kleinen uniformen Zellen und hyperchromatischen Kernen, der in soliden Strängen wächst. Man nahm an, daß diese Tumoren entweder von sogenannten Transitionalepithelien des oberen Respirationstraktes abstammen oder von einem Plattenepithel, das während seiner Differenzierung seinen reifen Charakter verloren hat. Diese Nomenklatur fand nicht nur im anglo-amerikanischen Schrifttum eine weite Verbreitung [121, 345, 434]. Die Schwierigkeit,

lymphoepitheliale Karzinome von Transitionalzellkarzinomen zu unterscheiden, erwies sich daran, daß gleiche Schnitte dieser Tumoren von mehreren anerkannten Pathologen unterschiedlich klassifiziert wurden [339].

Eine weitere Gruppe von Tumoren des oberen Respirationstraktes, die auch im Nasenrachen vorkommen, wurden nach ihrer Struktur als Spindelzellkarzinome bezeichnet [263]. Später tauchte der Begriff des Clearcell-Karzinoms auf, ein morphologisches Bild, welches durch den Glykogenreichtum der Zellen zustande kommt [443]. Bereits 1928 waren New und Kirch [291] der Meinung, daß es sich bei den Lymphoepitheliomen und Transitionalzell-Karzinomen um Varianten des Plattenepithelkarzinoms handelte. Diese Ansicht wurde später auch von anderen Pathologen geteilt [65, 99, 150, 151, 238, 248, 375, 436, 452]. In der älteren Literatur wurden diese undifferenzierten Tumoren, die nach den heutigen Erkenntnissen mit Sicherheit epithelialer Herkunft sind, fälschlicherweise als Endotheliome [255, 410], zervikale Lymphosarkome [403], lymphozytoplastische Sarkome [38], Lympho- oder Retikulumzellkarzinome [36, 96, 298] eingeordnet. In Skandinavien [3, 138] und England [239] wurden die Lymphoepitheliome als mesenchymale Geschwülste angesprochen. Nach seinem Aufbau wurde das lymphoepitheliale Karzinom in zwei Hauptformen unterteilt, nämlich den Typ Schmincke, der durch die lockere Anordnung einzelner Tumorzellen im lymphatischen Gewebe als synzytialer Zellverband imponiert und den Regaudtyp, bei dem die Tumorzellen in unregelmäßigen Faszikeln zwischen den Lymphozyten angeordnet sind [13, 50]. Lange Zeit blieb die Rolle der Lymphozyten im undifferenzierten Karzinom des Nasenrachens umstritten. Während Schmincke [349] und andere [90, 242] der Ansicht sind, daß es sich um einen eigenständigen lymphoepithelialen Tumor handele, vertreten andere Autoren [56, 380, 446] die Meinung, daß die Lymphozyten neben den Epithelzellen ebenfalls maligne entartet sind und es sich somit um Mischgeschwülste epithelialer sowie lymphogener Herkunft handele. Schließlich wurde auch die These vertreten, daß die Lymphozyten als sekundäre, d. h. reaktive Rundzellinfiltration zu deuten sei [74, 200, 406]. Dieses Problem scheint jedoch nach den neuesten Forschungsergebnissen gelöst zu sein. Man kann davon ausgehen, daß es sich bei den Lymphozyten in diesen undifferenzierten Karzinomen vorwiegend um T-Lymphozyten handelt [199, 440]. Es konnte sogar nachgewiesen werden, daß Lymphozyten, die aus den Karzinomen isoliert wurden, zum Teil eine spezifische zytotoxische Aktivität gegen verschiedene EBV-positive Zellkulturlinien aufweisen, nicht jedoch gegen EBV-negative Zelllinien oder an Lymphozyten, die aus dem Nasenrachengewebe gesunder Personen isoliert wurden [212]. Nach eigenen Untersuchungen birgt ein Teil der im Tumor befindlichen Lymphozyten intrazelluläre Immunglobuline, was ihre B-Zellnatur unter Beweis stellt [225].

Neuere lichtmikroskopische Untersuchungen an großen Biopsiesammlungen nasopharyngealer Karzinome haben gezeigt, daß die hier beschriebenen, verschiedenen histologischen Typen mit hoher Wahrscheinlichkeit alle Abkömmlinge des im Nasenrachen beobachteten respiratorischen Epithels sind. In diesem Material wurde mehrfach die im Nasenrachen seltene Beobachtung eines Carcinoma in situ gemacht, was die Herkunft der undifferenzierten Karzinome von diesen Epithelien belegt [363, 365, 443]. Aufgrund licht- und elektronenmikroskopischer Untersuchungen wurde angegeben, daß der malignen Transformation eine Metaplasie des normalen Epithels vorangehen muß [318]. Der endgültige Beweis, daß die undifferenzierten Karzinome vom Epithel des Nasenrachens abstammen, wurde durch elektronenmikroskopische Befunde erbracht [81, 274, 397]. Man konnte in den Tumorzellen des undifferenzierten Karzinoms typische Bauelemente von Epithelzellen, nämlich Desmosomen, Keratinfibrillen und Tonofilamente nachweisen.

Diesen Sachverhalt konnten wir durch den immunzytochemischen Nachweis von Keratinantigenen in den Tumorzellen untermauern [362].

2.4.4.2 WHO-Nomenklatur

Erst in jüngster Zeit wurde im Rahmen der WHO-Empfehlungen die histologische Typisierung der Tumoren des oberen Respirationstraktes von Shanmugaratnam unter Mitarbeit führender Pathologen verschiedener Länder eine neue Nomenklatur der Karzinome des Nasopharynx vorgeschlagen [367, 369]. Die WHO-Nomenklatur unterteilt das nasopharyngeale Karzinom in drei Hauptgruppen:

1. das verhornende Plattenepithelkarzinom (keratinizing squamous cell carcinoma = SCC): Dieses Karzinom unterscheidet sich morphologisch nicht von anderen verhornenden Plattenepithelkarzinomen des oberen Respirationstraktes. Die in

Verbänden angeordneten Tumorzellen besitzen infolge ihrer guten Differenzierung eine große Ähnlichkeit mit Zellen des normalen Plattenepithels. Man erkennt in der Regel Interzellularbrücken sowie Bezirke mit guter, mäßiger und geringer Verhornung. Insgesamt bietet die histologische Diagnose dieses Tumortyps keinerlei Schwierigkeiten (Abb. 4a).

2. das nicht verhornende Plattenepithelkarzinom (non keratinizing carcinoma= NKC): Diese Karzinome besitzen uniforme und große Zellen, die rundoval oder spindelförmig sein können. Die Zellgrenzen sind im allgemeinen gut erkennbar. Häufig lassen sich Interzellularbrücken nachweisen. Im allgemeinen sind die Tumorzellen gut anfärbbar, weisen aber manchmal infolge von Glykogenspeicherungen im Zytoplasma eine blasige Struktur auf. Verhornende Zellen oder glanduläre Strukturen sind nie vorhanden. Bemerkenswert ist die plexiforme, faszikuläre bzw. trabekuläre Struktur der Tumorzellverbände, wobei die Zellen geschichtet oder pflasterartig angeordnet sind. Die Grenzen der epithelialen Zellverbände zum lymphatischen Stroma sind in der Regel deutlich angelegt, wobei sich häufig eine basalmembranähnliche Struktur beobachten läßt. Bei diesem Tumortyp kann eine mehr oder weniger stark ausgeprägt lymphozytäre Infiltration vorhanden sein (Abb. 4b).

3. das undifferenzierte Karzinom (undifferentiated carcinoma= UC): Bei diesen Karzinomen werden große vesikuläre Zellkerne mit einem oder mehreren prominenten Nukleoli beobachtet. Zellgrenzen zwischen den Tumorzellen sind lichtmikroskopisch schwer oder kaum erkennbar, so daß der Eindruck eines synzytialen oder sarkomatösen Zellverbandes entsteht. Die Tumorzellen sind in mehr oder minder gut organisierten Massen oder in Verbänden locker verbundener Zellen in dem lymphatischen Stroma angeordnet (Abb. 4c).

Das NKC entspricht dem früheren Transitionalzell-Karzinom und dem Regaud-Typ des Lymphoepithelioms, das UC dem Schmincke-Typ des lymphoepithelialen Karzinoms. In der WHO-Nomenklatur wird das UC außerdem nach unterschiedlichen morphologischen Merkmalen als Karzinom mit clearcell, synzytialer und Spindelzellstruktur subklassifiziert. Es sei darauf hingewiesen, daß die Grenzen zwischen diesen drei Tumortypen, insbesondere zwischen dem NKC und dem UC keineswegs scharf zu ziehen sind, da bei ein und demselben Tumor nicht selten mehrere der hier beschriebenen morphologischen Strukturen zu beobachten sind [253, 368, 394].

2.4.4.3 EBV und histologischer Tumortyp

Seit Anfang der siebziger Jahre ist bekannt, daß Patienten mit UC des Nasenrachens höhere Antikörpertiter gegen das EBV aufweisen als Patienten mit anderen histologischen Typen [48, 77, 257, 368, 394]. EBV-Genome waren nur in NKC oder UC vorhanden [8, 216], was sich vor allem mit der in-situ-Hybridisierung [438] bestätigen ließ.

2.4.4.4 Modifikationen der WHO-Nomenklatur

Aufgrund dieser Beobachtungen wurde mehrfach vorgeschlagen, die WHO-Nomenklatur zu modifizieren. Die Kölner Arbeitsgruppe unterteilte das NKC und das UC nach dem Grad ihrer lymphozytären Infiltration in zwei Gruppen, mit und

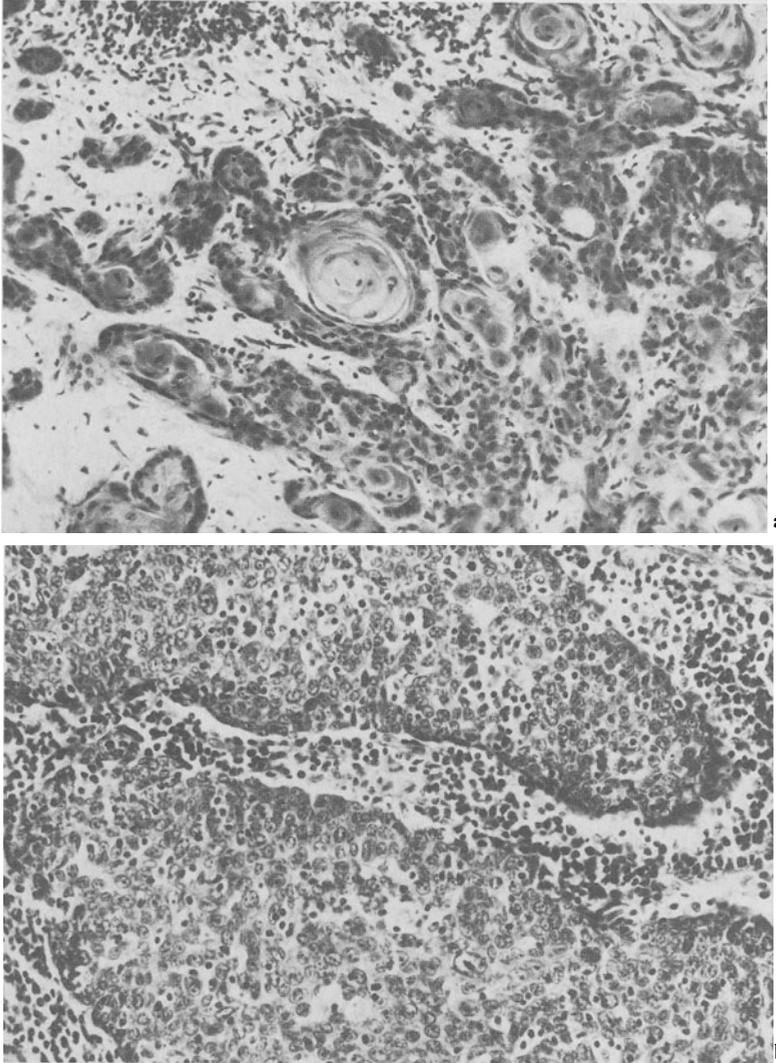
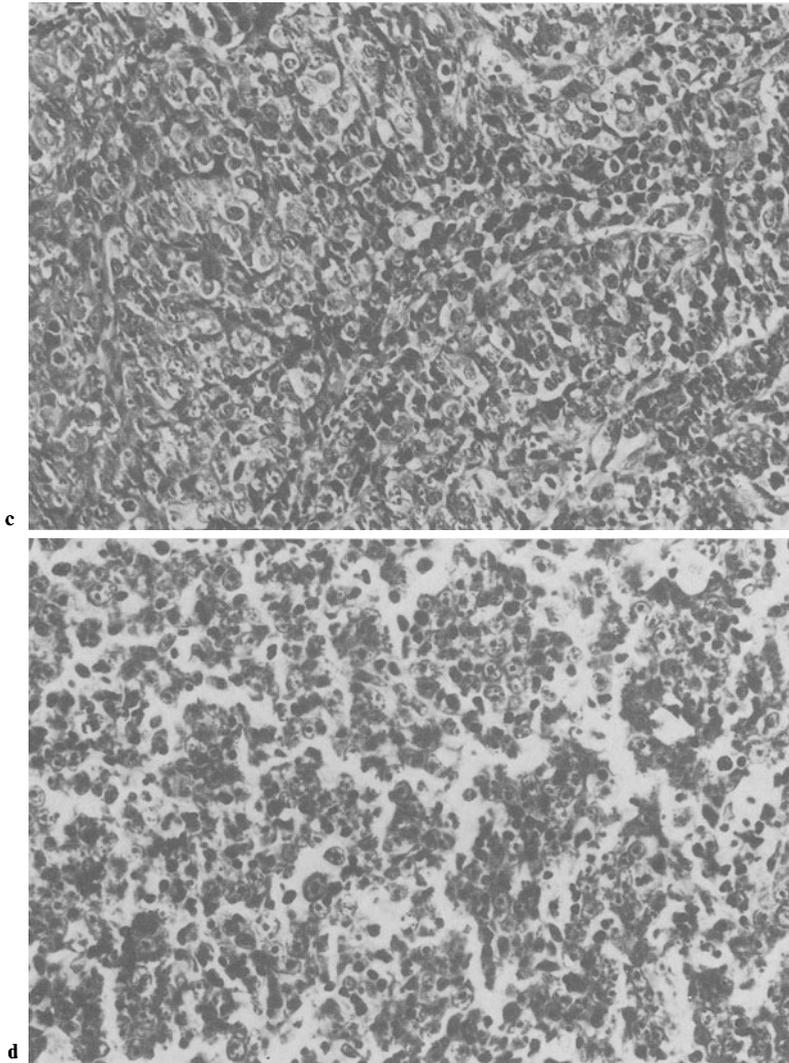


Abb. 4a–d. Histologie typischer Nasenrachenmalignome **a** Verhornendes Plattenepithelkarzinom (Dr. Caselitz, Institut für Pathologie der Universität Hamburg, Dir.: Prof. Dr. G. Seifert) **b** Nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom (AFIP Nr. 82–10 814) **c** Undifferenziertes Karzinom (lymphoepithelial, Schmincke-Tumor) mit lymphozytärer Infiltration (AFIP Nr. 82–10 838) **d** Malignes Lymphom vom immunoblastischen Typ (immunozytologisch gesichert) (AFIP Nr. 82–10 810). [Sämtliche Mikrofotogramme wurden bis auf Abb. 4a von Frau Dr. I. Sesterhenn (Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC) nach Biopsien von Patienten der Kölner Klinik angefertigt.]

ohne lymphozytäre Infiltration [228, 229]. In der Tat zeigten serologische Befunde [206, 229], daß das Ausmaß der lymphozytären Infiltration mit einer signifikanten Erhöhung der Antikörpertiter gegen EBV-spezifische Antigene einhergeht (siehe Abb. 5). Nach den gleichen Überlegungen wurde auch in Frankreich eine



vereinfachte Modifikation der WHO-Nomenklatur vorgestellt [275], wobei lediglich das SCC vom UC des nasopharyngealen Typs unterschieden wird. Die französische Arbeitsgruppe konnte ebenfalls belegen, daß pathologische Antikörpertiter gegen das EBV nur bei UC vorhanden sind. Beide Nomenklaturen kommen klinischen Bedürfnissen weitgehend entgegen, da sie vor allem die mögliche Virusätiologie berücksichtigen. Es empfiehlt sich, keine dieser drei Nomenklaturen ausschließlich zu benutzen, sondern sie vorläufig gleichzeitig anzuwenden.

2.4.4.5 Histologische Differentialdiagnose

Mit der histologischen Untersuchung kann in der überwiegenden Anzahl der Fälle die Diagnose gesichert werden, da die morphologischen Kriterien der verschiede-

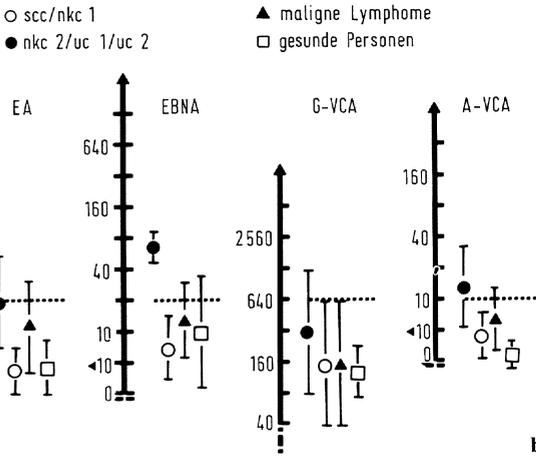
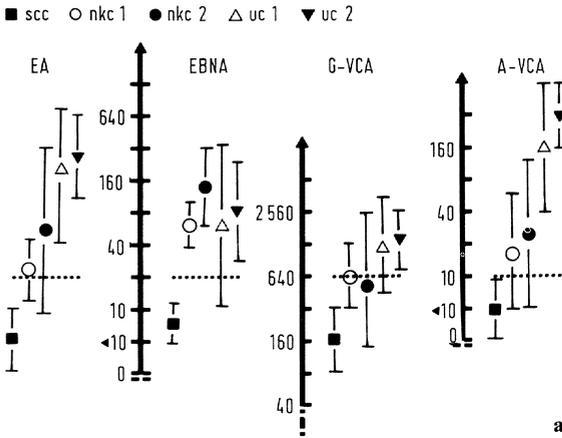


Abb. 5a und b. Verhalten der Antikörpertiter gegen verschiedene Antigene des Epstein-Barr-Virus (EA=early antigen, EBNA=Epstein-Barr-nuclear antigen, G-VCA=anti virus capsid antigen, A-VCA=IgA anti virus capsid antigen) **a** bei 71 Nasenrachenkarzinomen (SCC=verhornendes Plattenepithelkarzinom, NKC=nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom, UC=undifferenziertes Karzinom, 1=ohne, 2=mit lymphozytärer Infiltration) **b** Kontrolltumoren gleicher Histologie und maligne Lymphome außerhalb des Nasenrachens

nen Typen des Nasopharynxkarzinoms charakteristisch sind. Unter gewissen Umständen können jedoch die UC kaum von den malignen Lymphomen (ML), insbesondere von Immunblastomen unterschieden werden (s. Abb. 4c). Dies kann besonders bei Lymphknotenmetastasen des UC schwierig sein [242]. Aber auch Artefakte, die durch die Biopsie oder die histologische Bearbeitung des Gewebes entstehen, können die Differentialdiagnose erheblich erschweren. Besonders in Gegenden mit niedrigem Erkrankungsrisiko für NPC, zu denen auch die Bundesrepublik Deutschland zählt, muß man mit einem relativ hohen Anteil an malignen Lymphomen des Nasenrachens, den früheren Retothelsarkomen, oder Lympho-

sarkomen rechnen. Nach unseren eigenen Untersuchungen liegt der Anteil primärer maligner Lymphome des Nasenrachens bei etwa 19% [361]. Dagegen stellt sich in Gegenden mit hoher Inzidenz für das NPC diese Frage kaum, da hier weit mehr als 90% aller Malignome des Nasenrachens zu den Karzinomen zählen [248, 363, 365, 443].

Zur Differentialdiagnose zwischen UC und ML stehen eine Reihe bewährter Verfahren zur Verfügung. Wie bereits erwähnt, behält das UC charakteristische Merkmale von Plattenepithelien, nämlich Keratinfilamente und Desmosomen, die sich elektronenmikroskopisch nachweisen lassen [397]. Wie wir in eigenen Untersuchungen [362] zeigen konnten, erlaubt der immunzytochemische Nachweis von Keratinproteinen in Paraffin-eingebetteten Schnitten mit der Peroxydase -Anti-Peroxydase-Methode eine zuverlässige Differentialdiagnose (siehe Abb. 6).

Handelt es sich um ein malignes Lymphom, so läßt sich mit immunologischen Verfahren in aller Regel eine monokonale Proliferation einer bestimmten Lymphozytenklasse darstellen [40, 227, 357]. Hierzu bedient man sich des E-Rosetten-Tests [14] zum Nachweis einer T-Zellproliferation und der Immunfluoreszenz [314] zur Darstellung einer B-Zellproliferation.

2.5 Symptome

Bereits sehr früh wurden die Symptome der Malignome des Nasenrachens systematisch analysiert [196, 237]. Godtfredsen [138] teilte die Symptome in vier Hauptgruppen ein: vergrößerte Halslymphknoten, ophthalmo-neurologische, nasale und otologische Symptome. Diese Einteilung wird bis heute in der Literatur bevorzugt verwendet. Die meisten Autoren berichten über die Symptomatik aller Nasenrachentumoren, ohne daß verschiedene Tumortypen getrennt behandelt werden. Eine Literaturzusammenstellung findet sich in Tabelle 3 mit rund 87% Karzinomen von insgesamt 1381 mitgeteilten Fällen. Die Tabelle verdeutlicht, daß regionäre Lymphknotenmetastasen offenbar als häufigstes Symptom mit einer Streubreite zwischen 30 und 82% vorkommen. Dann folgen mit 38% nasale, mit 35% otologische und mit 31% ophthalmo-neurologische Symptome. Eine gleiche Reihenfolge der Symptomatik wurde auch in einer anderen Literaturzusammenstellung [341], die insgesamt 1171 Fälle umfaßt, vorgefunden [33, 138, 148, 283, 313, 340, 343, 425]. Nach dieser Statistik kamen Lymphknotenmetastasen in 47%, nasale Symptome in 34%, otologische Symptome in 33% und ophthalmoneurologische Symptome in 26,5% der Fälle vor. Die Erstsymptome variieren in Reihenfolge und Häufigkeit [4, 126, 288]. Auffallend ist allerdings die Übereinstimmung, die Wang [426] und Villari [419] an unterschiedlichen Krankenkollektiven fanden. Danach kommen Lymphknotenmetastasen in 44 bzw. 47%, Ohrsymptome in 27%, nasale Symptome in 23% bzw. in 22% und neurologische Symptome in 15–13% als erstes Symptom vor. Sawaki und Mitarbeiter [341], die 641 Karzinome und 125 maligne Lymphome des Nasenrachens untersuchten, fanden, daß Karzinome signifikant häufiger Hirnnervenausfälle und ophthalmologische Störungen als maligne Lymphome verursachten, letztere jedoch signifikant häufiger nasale und pharyngeale Symptome auslösen. Diese Befunde lassen sich auch ohne weiteres aus der Natur der beiden Tumoren erklären: Karzinome zeichnen sich durch ein

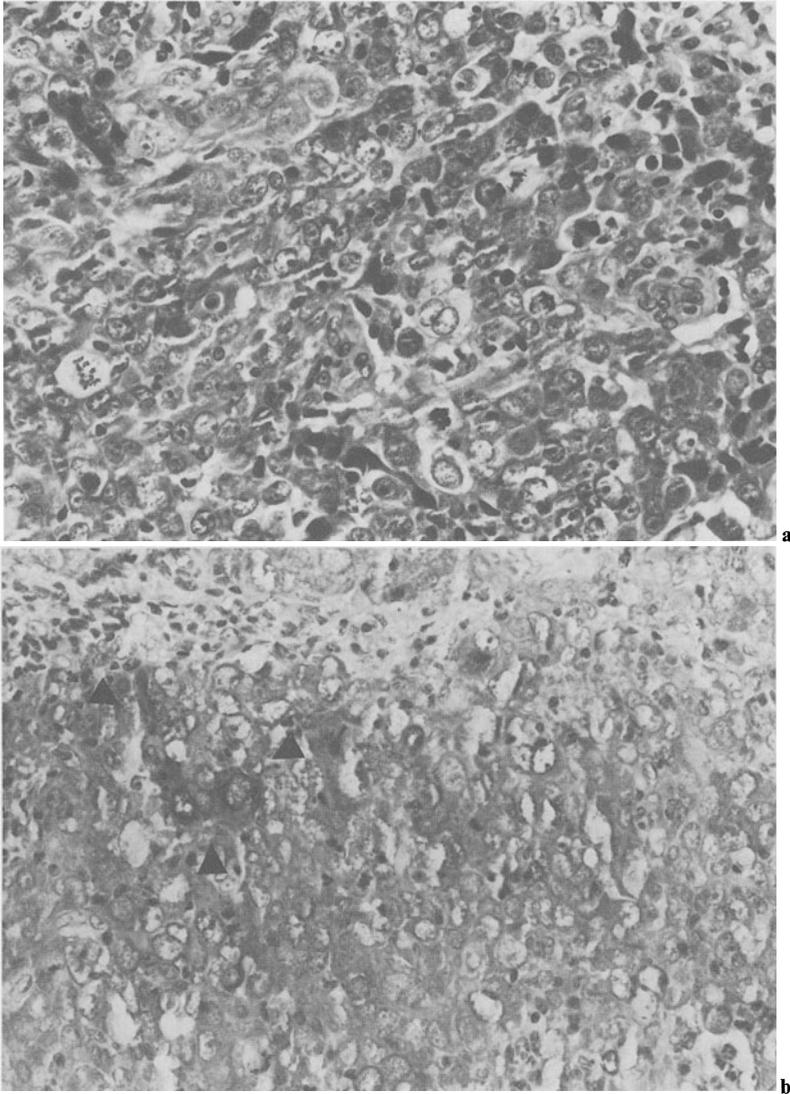


Abb. 6a und b. Undifferenziertes (lymphoepitheliales) Karzinom vom Typ Schmincke **a** HE-Schnitt **b** Nachweis von Keratinantigenen mit der Immunperoxidase-Technik. Homogene Anfärbung des Keratins, stellenweise starke Reaktion (s. *Pfeil*)

invasives Wachstum aus, während die malignen Lymphome als Systemkrankheit eher zu einer expansiven Tendenz innerhalb des lymphatischen Systems neigen.

2.5.1 Lymphknotenmetastasen

Sie werden zunächst kaum bemerkt, da initiale Lymphknotenmetastasen immer in den tiefen Lymphknoten entstehen und von den darüberliegenden Strukturen

Tabelle 3. Häufigkeit der klassischen Symptome maligner Nasenrachentumoren nach der Literatur (LK = Lymphknotenmetastasen)

Autor	Nasenrachen-Tumoren		LK	Symptome		
	alle	Karzinome		Nase	Ohr	Neurol.
Needles [288]	35	30	17	11	17	16
Furstenberg [126]	40	–	24	4	15	–
Martin et al. [264]	87	73	67	28	8	–
Nielsen [294]	77	75	67	26	21	25
Albrecht [4]	67	67	39	40	35	39
Pang [305]	34	26	22	14	9	17
Wang [426]	115	96	57	36	47	21
Chen [53]	225	181	157	–	–	–
Chiang et al. [54]	350	330	287	155	79	89
Villari et al. [419]	112	89	94	28	33	62
Papavasiliou [307]	149	123	99	68	105	34
Van AnDEL [417]	90	–	32	30	35	17
SUMME	1381	1090	962	440	404	320
PROZENT	100	79	59.6	31.8	29.2	23.1

verdeckt werden. Nicht selten sind kontralaterale Lymphknotenmetastasen vorhanden, was sich entweder durch die Ausdehnung und Lage des Primärtumors oder aus dem Befall der medialen, retropharyngealen Lymphknoten ergibt. Die Häufigkeit kontralateraler Lymphknoten wird von verschiedenen Autoren zwischen 9 und 39,5% angegeben [54, 305, 419]. Nicht selten führen fortgeschrittene Metastasen zu einer Infiltration bzw. Kompression benachbarter Strukturen, das heißt der großen Halsgefäße, der dort befindlichen Hirnnerven (N. IX, X, XI, XII) sowie zu einer Alteration des Halssympathicus, was sich in einem Hornerischen Syndrom äußern kann. In unserem eigenen Krankenkollektiv der Kölner Klinik fanden sich unter 54 Patienten mit NPC 39 Patienten mit regionären Lymphknotenmetastasen, wovon bei 19 Patienten bilaterale bzw. kontralaterale Metastasen beobachtet wurden.

2.5.2 Nasale Symptome

Am häufigsten wird eine Behinderung bzw. Aufhebung der Nasenatmung beobachtet, seltener Nasenbluten und Rhinorrhoe.

2.5.3 Otologische Symptome

Sie kommen in der Regel als einseitige Tubenventilationsstörungen mit Paukenergüssen und einer sekretorischen Otitis media durch Verlegung der Tubenostien zustande, wobei die Patienten neben einer Hörminderung auch über ein Druckgefühl in dem betroffenen Ohr klagen. Als zweithäufigstes Symptom wird immer wieder über Tinnitus geklagt, der nach einigen Autoren in bis zu 30% der Fälle als eines der frühesten Symptome geschildert wird [54, 305]. Extrem selten kann auch

eine Ertaubung und ein Ausfall des Nervus vestibularis durch tumorbedingte Alteration des VIII. Hirnnerven eintreten [264].

2.5.4 Ophthalmoneurologische Symptome

Dieser Gruppe von Symptomen muß eine besondere Beachtung geschenkt werden, da sie für die Beurteilung der Prognose des NPC von besonderer Bedeutung sind. Auf die anatomischen Voraussetzungen für diese Symptome wurde bereits hingewiesen. Seit den umfangreichen Untersuchungen von Godtfredsen [138] findet man in zahlreichen Mitteilungen hierzu detaillierte Angaben. Übereinstimmend werden am häufigsten Paresen des Nervus trigeminus und des Nervus abduzens beschrieben (siehe Abb. 7). Diesen folgen der Nervus oculomotorius und trochlearis. Von den unteren Hirnnerven werden nach der Häufigkeit der Nervus hypoglossus, der Nervus vagus, der Nervus glossopharyngicus und der Nervus accessorius befallen. Ausgesprochen selten sind Beteiligungen des Riechnerven und des Nervus stato-acusticus. Einen Überblick über die Hirnnervensymptomatik bietet die Abbildung 8.

Zur neurologischen Symptomatik zählen auch Kopfschmerzen, die häufig in die Ohrregion projiziert werden. Auf die Entstehung des Hornerischen Symptomenkomplexes wurde bereits eingegangen.



Abb. 7. Ophthalmoneurologische Symptomatik bei Infiltration der Schädelbasis durch ein undifferenziertes Nasenrachenkarzinom. Regionäre Lymphknotenmetastasen beiderseits. Zustand vor Behandlung.

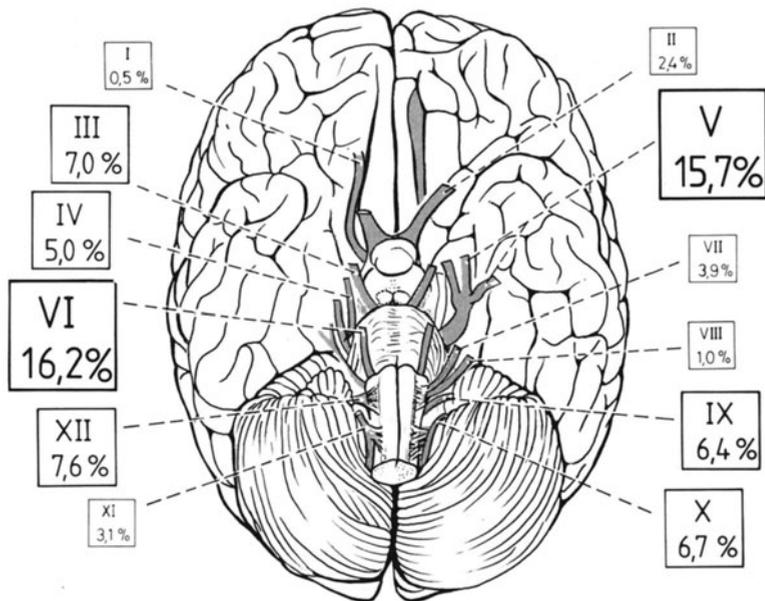


Abb. 8. Graphische Darstellung der Häufigkeit von Hirnnervenparesen nach 1907 Fällen aus der Literatur [33, 42, 54, 126, 239, 271, 288, 294, 343, 411]

2.6 Diagnose

2.6.1 Verzögerung der Diagnose

Da das NPC in Deutschland zu den seltensten Malignomen gehört, wird die Diagnose ähnlich wie in anderen Ländern mit niedriger Inzidenz erheblich verzögert gestellt. Hierzu werden in der Literatur Zeiträume mitgeteilt, die zwischen 6 Monaten und mehreren Jahren liegen [33, 126, 138, 151, 219, 305, 402, 426]. Die Ursache für die Verzögerung der Diagnose ist nicht nur in der versteckten Lage des Nasenrachens zu suchen, sondern vor allem in der Unkenntnis der klassischen vier Symptomgruppen. Bei einseitigen Schalleitungsstörungen Behinderungen der Nasenatmung, Blutungen oder bei Augenmuskellähmungen sollte immer der Nasenrachen inspiziert werden.

2.6.2 Endoskopie

Oft ist die postrhinoskopische Untersuchung mit dem Spiegel unzureichend, auch wenn das Gaumensegel mit entsprechenden Hilfen nach vorne gezogen wird. In solchen Fällen ist es empfehlenswert, sich einen Überblick mit den modernen Glasfibreroptiken zu verschaffen. Die Endoskopie kann sowohl mit dem Lupenlaryngoskop bzw. Epipharyngoskop nach von Stuckradt transoral oder transnasal mit feineren Optiken durchgeführt werden, wie sie für die Endoskopie der Nasennebenhöhlen zur Verfügung stehen. Gerade das transnasale Verfahren ist nach einer Schleimhutanästhesie rasch durchführbar und erlaubt eine zuverlässige Beurteilung des Nasenrachens [386]. Bei dieser Gelegenheit sei auch darauf

hingewiesen, daß heute flexible Nasenendoskope zur Verfügung stehen, die besonders leicht zu handhaben sind und im Routinebetrieb wertvolle Dienste leisten.

2.6.3 Biopsie

Werden tumorverdächtige Veränderungen im Nasenrachen festgestellt, so muß ihre Dignität histologisch abgeklärt werden. Biopsien lassen sich ohne Schwierigkeiten in Lokalanästhesie mit geeigneten Zangen sowohl transoral als auch transnasal gewinnen. Es ist in jedem Falle darauf zu achten, daß das Tumorgewebe sorgfältig entommen wird, damit keine Quetschartefakte entstehen, die die Beurteilung für den Pathologen erheblich erschweren können. Es empfiehlt sich deshalb, nicht zu kleine Biopsiezangen zu wählen. An der Kölner Klinik gingen wir in den letzten Jahren dazu über, bei nasopharyngealen Tumoren die Biopsien grundsätzlich mit dem Beckmannschen Ringmesser wie bei einer Adenotomie zu gewinnen. Dieses Verfahren hat nicht nur den Vorteil, daß biopsiebedingte Artefakte vollständig entfallen, sondern daß auch genügend Gewebe für zusätzliche Untersuchungen, wie Immunzytologie, Elektronenmikroskopie, virologische Untersuchungen und Zellkulturen zur Verfügung steht. Darüber hinaus erleichtert dieses Vorgehen nach unseren Erfahrungen die Aufdeckung makroskopisch noch nicht erkennbarer Tumoren, insbesondere bei Lymphknotenmetastasen ohne erkennbare Primärtumoren im tributären Bereich.

Vergrößerte Lymphknoten müssen bei derber Konsistenz oder Fixation immer sofort abgeklärt werden, kleinere, noch bewegliche Lymphknoten sollten spätestens nach einer Beobachtungsdauer von 3–4 Wochen histologisch untersucht werden, wenn sich klinisch keine Rückbildung dieser Befunde einstellt. Beim NPC ist besonders vor der vielfach geübten Lymphknotenpunktion zu warnen, da die Methode die Gefahr falscher Diagnosen in sich birgt. Dies ist besonders dann der Fall, wenn sich in dem Punktat Zellelemente finden, die für spezifische Entzündungen typisch sind. Lennert [242] konnte zeigen, daß Riesenzellen und epitheloidzellige Reaktionen bei Lymphknotenmetastasen des UC nicht ungewöhnlich sind. Auf die Probleme der histologischen Differentialdiagnose wurde bereits eingegangen.

2.6.4 EBV-Serologie

In zunehmendem Maße wird zur Differentialdiagnose auch die EBV-Serologie eingesetzt. Wie bereits erwähnt, nimmt hier der Nachweis von IGA-anti VCA und der D-Komponente des EA eine besondere Stellung ein. Sie wird auch als Suchmethode verwandt [82, 178, 179, 182, 449].

Dies gilt zwar auch für den Nachweis von Virusgenomen in den Tumorzellen, aber die Verfahren der Hybridisierung, der in-situ-Hybridisierung und der Reassoziationskinetik sind mit erheblichem Aufwand verknüpft.

In China werden Exfoliativpräparate, die von Saugbiopsien angefertigt werden, mit Hilfe der ACIE (Anti-Complement-Immuno-Enzymatische) Methode im Rahmen großer Vorsorgeuntersuchungen auf den Gehalt an EBNA untersucht [449]. Von der gleichen Arbeitsgruppe wird bei diesen Screening-Untersuchungen auch der sehr zuverlässige Parameter des IgA-anti-EA-Titers mit Hilfe der Immunautoradiographie angewendet [450].

2.6.5 Röntgendiagnostik

Für die Diagnose, Klassifikation und Therapie sind röntgenologische Verfahren von erheblicher Bedeutung. Mit besonderen Übersichtsaufnahmen [172], hierzu zählen seitliche, submentovertikale, occipito-submentale, occipito-frontale und occipito-mentale Aufnahmen mit geöffnetem Mund, können nicht nur die Verhältnisse im Nasopharynx, sondern häufig bereits Destruktionen der Schädelbasis objektiviert werden. Die konventionellen Tomogramme vermitteln nach eigenen Untersuchungen kaum die Aussage über die Infiltration des Primärtumors in die Schädelbasis oder in die Flügelgaumengrube, wie dies mit Computertomogrammen möglich ist. Die konventionelle Tomographie ist insbesondere den CT-Geräten der jüngsten Generation unterlegen [26]. Mit der Computertomographie können schließlich auch sehr weitgehende Aussagen über das Ausmaß der regionären Lymphknotenmetastasierung gemacht werden.

2.6.6 Andere Verfahren

Zum Ausschluß von Fernmetastasen werden heute auch bei Nasenrachenkarzinomen in zunehmendem Maße die Szintigraphie und die Sonographie eingesetzt, letztere besonders zum Nachweis von thorakalen und abdominalen Lymphknoten- sowie Weichteilmetastasen.

Bereits jetzt läßt sich absehen, daß das neuartige Verfahren der Kernspintomographie (nuclear magnetic resonance) weitere Vorteile in der Diagnose bietet [68, 146, 236].

2.7 Klinische Klassifikationssysteme

2.7.1 Geist und Portmann

Das älteste Klassifikationsschema des NPC stammt von Geist und Portmann [129], in dem lediglich drei Stadien unterschieden werden: 1. Tumor auf den Nasenrachen beschränkt, 2. Primärtumor und regionäre Lymphknotenmetastasen, 3. Tumor mit Infiltration in die Nachbarschaft des Nasenrachens, neurologische Symptome und Fernmetastasen. Nach der neueren Literatur ist dieses Verfahren kaum noch üblich.

2.7.2 UICC

1962 wurde von der UICC die bekannte TNM-Klassifikation eingeführt und in den Jahren 1974 und 1978 überarbeitet [413, 414]. Mit dem Symbol T werden die Ausdehnung des Primärtumors, mit N der Seitenbefall und Fixationsgrad der Lymphknotenmetastasen und mit M die Fernmetastasen beschrieben. In der Bundesrepublik Deutschland wurde die TNM-Klassifikation von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Onkologie der Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie weitgehend übernommen [9]. Sie wurde allerdings in einem entscheidenden Punkt modifiziert, indem die Infiltration des Tumors in den Tubenwulst bereits als T₄-Stadium bezeichnet wurde [352]. Dieses T₄-Merkmal ist allerdings in den neuesten Richtlinien nicht mehr erwähnt worden [353]. In der Bundesrepublik Deutschland wird überwiegend dieses System benutzt.

2.7.3 American Joint Committee

Eine weitere Klassifikation wurde 1976 von dem American Joint Committee [6] ausgearbeitet und vornehmlich in den USA angewendet. Sie unterscheidet sich von der UICC-Klassifikation lediglich in der Definition der N-Kategorien, als hier die Tumormasse durch Messungen in cm beschrieben wird.

2.7.4 Ho und Kyoto

Im Jahre 1970 stellte Ho eine weitere Klassifikation vor, die 1978 verbessert wurde [174, 180]. Diese Klassifikation berücksichtigt in besonders hohem Maße das Wachstumsverhalten des NPC, wie es durch die anatomischen Nachbarbeziehungen des Nasopharynx und den Aufbau der drainierenden Lymphbahnen gegeben ist. Die T- und N-Gruppen dieser Klassifikation sind folgendermaßen definiert:

T_1 = Tumor begrenzt auf den Nasopharynx,

T_2 = Tumor mit Beteiligung der Nasenhöhlen, des Oropharynx, der umgebenden Muskeln oder Nerven unterhalb der Schädelbasis,

T_3 = Tumor jenseits der T_2 -Grenzen,

N_1 = Lymphknoten in der obersten Halsetage (oberhalb des cranialen Schildknorpelrandes),

N_2 = Lymphknoten im mittleren Halsabschnitt ohne Supraclaviculargrube

N_3 = supraclaviculäre Lymphknoten.

Die Klassifikation von Ho wurde 1978 in Kyoto [43] anlässlich des damaligen Symposiums über das NPC insoweit modifiziert, als nur noch zwei N-Kategorien angegeben wurden, wobei ebenfalls eine horizontale Grenze in Höhe des Schildknorpels gezogen wurde. Alle Lymphknotenmetastasen oberhalb dieser Linie werden als N_1 , alle darunter liegenden Lymphknotenmetastasen als N_2 definiert.

Die verschiedenen Klassifikationen wurden von uns anhand eines definierten Patientenkollektivs ($N=36$) der Kölner Hals-Nasen-Ohrenklinik unter Anwendung der konventionellen und Computertomographie verglichen. Dabei zeigte sich, daß eine exakte Klassifikation ausschließlich mit klinischer Untersuchung, wie es von der UICC gefordert wird, kaum möglich ist. Nach unserer Analyse spiegelt die Klassifikation von Ho die ausgewogenste Verteilung wider [24]. Für die Klassifikation von Ho spricht auch, daß sie sehr gut mit der Höhe der Antikörpertiter gegen das EBV in allen Stadien korreliert [166]. Die klinische Klassifikation sollte in jedem Falle mit Hilfe der Röntgenschnittuntersuchung, möglichst aber der Computertomographie durchgeführt werden. Nach unseren Erfahrungen empfiehlt es sich, neben der in Deutschland üblichen UICC-Klassifikation, insbesondere bei wissenschaftlichen Untersuchungen auch die Klassifikation nach Ho und Kyoto anzuwenden.

2.8 Therapie und Behandlungsergebnisse

2.8.1 Strahlentherapie

Die Behandlung des NPC ist seit langer Zeit eine Domäne der Radiologie. Bereits von Reverchon [333] wurde in den zwanziger Jahren auf die hohe Strahlensensibilität von NKC und UC hingewiesen. In zahlreichen Publikationen wurde über

verschiedenste Verfahren der Strahlentherapie, wie Röntgenstrahlen, Radium und Kobalt 60 sowie über ihre Ergebnisse berichtet. Nach der Literatur kann man davon ausgehen, daß die 5-Jahres-Überlebensrate nach konventioneller Strahlentherapie einschließlich der lokalen Anwendung von Radium zwischen 7% und 25% lag [138, 292, 294, 345]. Dagegen waren die 5-Jahres-Behandlungsergebnisse mit Kobalt 60 deutlich besser. Sie liegen nach zahlreichen Arbeiten der siebziger Jahre zwischen 25 und 40%, im Mittel bei 35% aller Stadien des NPC [23, 29, 35, 42, 54, 136, 235, 240, 266, 307, 426]. Der Erfolg der Therapie hängt auch heute noch wesentlich von der Ausdehnung und dem Grad der Metastasierung ab. Aus Hongkong und Taiwan stammen die größten Serien von jeweils mehr als 1600 NPC-Patienten, in denen über die Ergebnisse der Telekobalttherapie berichtet wird [184, 373]. Danach wurden für alle Stadien 5-Jahres-Heilungen zwischen 53 und 32% erzielt, für das Stadium 1 zwischen 87 und 44%, für das Stadium 4 26 und 0%. Diese unterschiedlichen Ergebnisse resultieren wahrscheinlich aus der Anwendung differenter klinischer Klassifikationssysteme.

Wie bereits erwähnt, kann die Tumorausdehnung einschließlich der Lymphknotenmetastasen heute wohl am genauesten mit Hilfe der Computertomographie festgelegt werden. Man hat sich diese Befunde für die Planung der Strahlentherapie zu Nutze gemacht. Mit Hilfe computergestützter Berechnungen kann die optimale Strahlendosis und Applikationsweise für jedes Nasopharynxkarzinom und seine Lymphknotenmetastasen individuell festgelegt werden [24, 124]. Es ist zu erwarten, daß mit dieser Methode auch verbesserte Behandlungsergebnisse erzielt werden können.

2.8.2 Chirurgie

Die chirurgische Behandlung des NPC hat ihre Bedeutung, wenn man von der Behandlung der regionären Lymphknotenmetastasen absieht, fast völlig verloren. Grundsätzlich ist der Nasenrachen permaxillär, transpalatinal, transpterygoidal und über die Jochbeinregion zugänglich [359]. Einer radikalen Chirurgie des NPC werden jedoch durch die speziellen anatomischen Verhältnisse, die bereits geschildert wurden, erhebliche Grenzen gesetzt. Die transmaxilläre und transpalatinale Chirurgie der Nasenrachenkarzinome wurde in Deutschland bis in die fünfziger Jahre hinein vor allem von der Zange-Schule geübt [4]. Heute werden die Nasenrachenkarzinome weltweit überhaupt nicht mehr chirurgisch angegangen.

Anders verhält es sich mit den regionären Lymphknotenmetastasen. Der Einsatz der radikalen oder konservativen Neck-dissection kann unter bestimmten Umständen durchaus sinnvoll sein. Nicht selten können diese Eingriffe zur Reduktion der Tumormasse erwünscht sein. Dies gilt insbesondere für die weniger strahlensensiblen, gut differenzierten verhornenden Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome. Ihren Platz behält die radikale Neck-dissection sicher auch bei Residualbefunden oder Lymphknotenmetastasen, die nach Ausschöpfung der strahlentherapeutischen Möglichkeiten rezidivieren.

2.8.3 Chemotherapie

In zunehmendem Maße wird heute auch beim NPC die Chemotherapie eingesetzt. Hierzu wäre grundsätzlich anzumerken, daß jede zytostatische Therapie gleichzei-

tig auch eine Immunsuppression verursacht. Vom tumorimmunologischen Standpunkt ist diese Behandlung deshalb in gewisser Weise widersinnig. Die unerwünschte Nebenwirkung der Immunsuppression läßt sich klinisch bereits sehr leicht mit der quantitativen Bestimmung der peripheren Granulo- und Lymphozyten erfassen. Allgemein bekannt ist auch, daß eine zytostatische Chemotherapie nie während einer floriden Entzündung durchgeführt werden sollte. Schließlich existieren Untersuchungen, mit denen belegt werden konnte, daß immunsuppressiv behandelte Patienten, etwa Empfänger von Nierentransplantaten, signifikant häufiger an Malignomen erkranken als gesunde Personen [130, 344]. Den Effekt der zytostatischen Therapie auf die peripheren T-Lymphozyten und deren Funktion konnten wir mit eigenen Untersuchungen belegen [358]. Eine Zytostase sollte deshalb in jedem Fall in der Hand des onkologisch versierten Therapeuten bleiben, der in der Lage ist, den immunsuppressiven Effekt mit geeigneten Methoden zu erfassen. Von erheblicher Bedeutung ist eine genaue Kenntnis des zytostatischen Effektes der einzelnen Substanzen oder ihres kombinierten Einsatzes bei den verschiedenen differenzierten Plattenepithelkarzinomen, wie sie im oberen Respirationstrakt, hier insbesondere im Nasenrachen vorkommen. Im allgemeinen kann man davon ausgehen, daß es sich bei diesen Karzinomen um sehr langsam proliferierende Tumoren mit Generationszyklen von 150 bis 200 Stunden Dauer handelt [356]. Sie sind deshalb für eine zytostatische Synchronisationsbehandlung weniger geeignet als rasch proliferierende Tumoren. Heute wird vielfach eine kombinierte zytostatische Therapie in wiederholten Zyklen von mehreren Tagen Dauer vorgenommen. In Malaysia wurde jüngst bei 61 Patienten mit unbehandelten Nasenrachenkarzinomen die Wirksamkeit einer primären zytostatischen Kombinationsbehandlung mit Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat und Adriamycin in drei Zyklen mit Intervallen von 3 Wochen überprüft. Der Therapieeffekt wurde anhand computer-tomographischer Befunde objektiviert. In dieser Serie wurde eine komplette Remission nur in 18% der Fälle erreicht, eine partielle Rückbildung in 72% und keine Wirkung in 10% der Fälle [83]. Diese wertvolle Studie demonstriert eindrucksvoll, daß mit der Zytostase zwar eine Wirkung, nicht jedoch die bisher optimalen Ergebnisse der modernen Strahlentherapie erzielt werden können.

Bis vor wenigen Jahren wurde die zytostatische Therapie fast ausschließlich bei Tumorrezidiven als palliative Therapie eingesetzt, wenn chirurgische und radiologische Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft waren. Hier haben sich kombinierte Therapiechemata, wie BCMF (Bleomycin, Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil), PAB (Cisplatin, Adriamycin, Bleomycin) und Bleomycin, Methotrexat, CCNU, Velban bewährt [190]. In jüngster Zeit wurde vor allem von amerikanischen Arbeitsgruppen überprüft, inwieweit eine adjuvante Kombinationschemotherapie, die unmittelbar an eine initiale radiologische oder radiologisch-chirurgische Behandlung angeschlossen wird, zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse führt. Sie wurde zunächst nur bei fortgeschrittenen Tumorstadien (AJC-Stadium 3 und 4) eingesetzt, um die in diesen Stadien sehr häufigen, klinisch noch nicht manifesten Fernmetastasen zu sterilisieren [191]. Zusammenfassend darf man nach diesen Feldstudien durchaus mit einer merklichen Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei fortgeschrittenen Stadien des NPC rechnen.

2.8.4 Virusspezifische Therapie

Auch diese Behandlungsverfahren befinden sich noch im Stadium der Entwicklung. Sie implizieren, daß das EBV ein maßgebender ätiologischer Faktor des NPC ist und haben zum Ziel, einerseits die Virusinfektion, andererseits die Virusreplikation zu verhindern.

2.8.4.1 Interferon

Es handelt sich um ein Protein, welches nach einer Virusinfektion von verschiedenen Zellen produziert wird und die Replikation der Viren aufhebt [435]. Es kann aus Granulozyten, Lymphoblasten und Fibroblasten gewonnen werden. In Deutschland wurde ein Fibroblasten-Interferon bei 5 Kindern mit undifferenzierten Karzinomen des Nasopharynx nach vorausgegangener Strahlen- und Chemotherapie, bei einem Kind als initiale Therapie eingesetzt [409]. Nur in einem Fall konnte eine komplette Remission erzielt werden, die nun schon mehr als 2,5 Jahre anhält. Bei zwei dieser Kinder ließ sich über längere Zeiträume eine partielle Remission, bei weiteren zwei Patienten mit generalisierter Tumorausbreitung keine Wirkung erreichen.

2.8.4.2 Transfer Faktor

Diese Substanz wird als niedermolekularer Extrakt, dessen chemische Struktur noch nicht weiter aufgeklärt ist, aus sensibilisierten Lymphozyten gewonnen. Der Transfer Faktor kann, wie der T-Lymphozyt, allergische Abwehrreaktionen vom verzögerten Typ induzieren und soll Informationen vermitteln, die zur Antigenerkennung erforderlich sind. An Rhesusaffen wurde demonstriert, daß ein Transfer Faktor, der von Patienten mit NPC und IM gewonnen wurde, die zellgebundene Immunität gegen Membranantigene des EBV übertragen kann [317]. Bisher wurde unseres Wissens noch nicht über therapeutische Erfahrungen mit dem Transfer Faktor bei NPC berichtet.

2.8.4.3 Acyclovir

Diese Substanz verhindert selektiv die DNS-Synthese von Herpesviren. Ihre Wirksamkeit konnte in klinischen und experimentellen Untersuchungen bei Herpes simplex, Varicella zoster und Zytomegalie-Virusinfektionen nachgewiesen werden [41]. Acyclovir hat nach Beobachtungen an EBV-infizierten Lymphoblasten [63, 69] und an Patienten mit chronischer Verlaufsform der Mononukleose auch einen Effekt auf die Replikation des EBV. Seit kurzem wird es auch bei NPC-Patienten eingesetzt, wobei aber verwertbare Resultate noch nicht vorliegen [390].

2.8.4.4 Aktive und passive Immunisierung

Unter der Annahme, daß das EBV eine maßgebliche ätiologische Rolle beim NPC spielt, wäre auch die Verhinderung bzw. Beseitigung der EBV-Infektion mit Hilfe dieser Verfahren logisch. Die Entwicklung eines brauchbaren Antigens für die aktive Immunisierung ist bereits weit fortgeschritten. Inzwischen gelang die Darstellung mehrerer Glykoproteine mit Molekulargewichten von 350 und 220

Daltons, die den Membranantigenen des EBV entsprechen [108, 310]. Bekanntlich induzieren die Membranantigene des EBV als einzige virusneutralisierende Antikörper, so daß sich diese Proteine ausgezeichnet für eine Vakzinationsbehandlung eignen würden. Eine derartige Impfung müßte allerdings im frühen Kindesalter durchgeführt werden, um einen wirksamen Schutz gegen die EBV-Infektion zu erreichen, da gerade in Risikopopulationen eine hohe EBV-Durchseuchung bereits in den ersten Lebensjahren eintritt. Bevor eine derartige Vakzinationsbehandlung jedoch eingesetzt werden kann, muß in Tierexperimenten ihre Wirksamkeit belegt werden und die Gefahr eines immunologischen Enhancements ausgeschlossen werden. Darüber hinaus muß geprüft werden, ob auch allogene fertige Antikörper gegen die Membranantigene in Form einer passiven Immunisierung beim NPC wirksam eingesetzt werden können [311].

2.9 Immunreaktivität der NPC-Patienten während des Krankheitsverlaufes

2.9.1 Spezifische Immunreaktivität

Zur spezifischen Immunantwort der Patienten mit NPC gehören selbstverständlich die Antikörper gegen die verschiedenen Antigene des EBV. In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Höhe der Antikörpertiter gegen das VCA, die D-Komponente des EA und gegen EBNA mit der Tumormasse korrelieren. Während die Titer in den frühen Stadien (1 und 2) kaum gegenüber Kontrollpatienten erhöht sind, steigen sie mit Zunahme der Tumormasse stufenweise bis zum 10fachen des Normaltiters an [78, 161, 164, 167, 257]. In Finalstadien fallen die Titer wieder deutlich ab [184], was wohl als Zusammenbruch des immunkompetenten Systems zu deuten ist. Auch nach erfolgreicher Therapie sinken die Titer deutlich ab.

Einige Autoren glauben, daß ein erneuter Titeranstieg bei rezidivfreien Patienten als Ausdruck eines klinisch noch nicht faßbaren Tumorrezidivs zu werten sei [166, 182, 309].

Dem sogenannten ADCC-Test (antibody dependent cellular cytotoxicity) wird eine prognostische Bedeutung zugemessen. Bei dieser Untersuchung wird der zytotoxische Effekt von Patientenserum auf P3HR-1-Zellen (virussuperinfizierte Raji-Zellen), die etwa 30–50% MA-positive Zellen enthalten, geprüft [309]. Prätherapeutisch erhobene hohe ADCC-Titer sollen einer günstigeren Prognose entsprechen, als dies bei niedrigen ADCC-Titern der Fall ist.

Eine Aussage über die Aktivität eines seropositiven Nasenrachenkarzinoms soll auch mit dem Nachweis des LSI-Faktors (lymphocyte-stimulation inhibitor) möglich sein. EBV-sensibilisierte Lymphozyten aus dem peripheren Blut von Personen mit relativ hohen Titern gegen das EBV-VCA (größer als 160) lassen sich mit inaktivierten Partikeln des EBV in der Zellkultur zu einer gesteigerten Proliferation stimulieren. Dies läßt sich autoradiographisch mit dem Einbau von H_3 -Thymidin objektivieren [133]. Der LSI-Faktor hebt diese Reaktion völlig auf und wird nur bei Patienten mit floriden Nasenrachenkarzinomen gefunden, nicht jedoch bei NPC-Patienten, die sich in Remission befinden oder bei gesunden seropositiven Kontrollpersonen (diese Untersuchung wurde übrigens mit Serum von 25 NPC- und 10 Kontrollpatienten der Kölner Klinik durchgeführt [396].

In der Kölner Klinik wurden bei insgesamt 54 NPC-Patienten in regelmäßigen Abständen die spezifische und unspezifische Immunantwort überprüft. Im einzelnen untersuchten wir die Antikörper gegen das VCA (IgG- und IgA-Anti-VCA), gegen EA, EBNA und den ADCC-Titer. Bei diesen Patienten wurden auch unspezifische immunologische Parameter wie das Immunphänomen vom verzögerten Typ, die peripheren T- und B-Zellen einschließlich ihrer Subtypen analysiert, worauf später noch näher eingegangen wird.

Bei insgesamt 26 dieser Patienten war eine Beobachtung über einen Zeitraum von 4 Jahren möglich. Bei 14 dieser Patienten wurde ein undifferenziertes Karzinom mit lymphozytärer Infiltration, bei 12 Patienten verhornende und nicht verhornende lymphozytenarme Plattenepithelkarzinome diagnostiziert.

Die Analyse der EBV-spezifischen Immunantwort zeigte, daß sich die Antikörpertiter nur bei der Gruppe der undifferenzierten Karzinome mit dem klinischen Verlauf korrelieren ließ, nicht jedoch bei den verhornenden und lymphozytenarmen, gering differenzierten Plattenepithelkarzinomen (s. Abb. 9). Bei keinem unserer Patienten konnten wir mit Hilfe der EBV-Serologie prämonitorische Titeranstiege vor klinisch noch nicht manifesten Rezidiven beobachten [27]. Auch die prognostische Aussagekraft des ADCC-Titers ließ sich an unseren Patienten nicht bestätigen. Der ADCC-Titer war außerdem bei einer Reihe von verhornenden Plattenepithelkarzinomen des Oropharynx vor und nach der Therapie positiv [25].

2.9.2 Unspezifische Immunreaktivität

Zur Beurteilung der Prognose wurden auch eine Reihe unspezifischer immunologischer Parameter untersucht. Einen guten Überblick über die Funktion der zellvermittelten Immunität (Funktion der T-Lymphozyten) bietet das Phänomen der Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ. Es wird mittels verschiedener bakterieller und viraler Antigene oder mit Haptenen ausgelöst [385]. In mehreren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß etwa 55% aller NPC-Patienten positive Hautreaktionen vom verzögerten Typ gegen Extrakte aus EBV-infizierten Lymphoblasten, insbesondere HKLY 28 aufwiesen und nur geringfügig gegen Antigene anderer Herkunft [183, 245, 247]. Eine reduzierte zellvermittelte Immunität wurde in Südostasien gehäuft bei NPC-Patienten beobachtet, bei denen die HLA-Antigene A₂ SIN 2 nachgewiesen wurden [51]. Die zellvermittelte Immunität läßt sich mit Levamisol, einem Antihelminthicum, signifikant verbessern [139].

Nach eigenen Befunden kann die Testung des Immunphänomens vom verzögerten Typ mit unspezifischen Antigenen wie Streptokinase-Streptodornase, BCG (Bacterium Calmette-Guerin) und DNCB (Dinitrochlorobenzol) durchaus Hinweise auf die Prognose erlauben, wenn die Patienten vor Testbeginn mit einer toxischen Dosis dieser Substanzen sensibilisiert wurden. Der Test läßt sich unter dieser Voraussetzung beliebig während des gesamten Verlaufes wiederholen. Wir beobachteten, daß bei nahezu allen Patienten vor Therapiebeginn eine deutlich reduzierte Reaktion vorlag, die sich nach der Therapie normalisierte. Bei guter Prognose blieb die normale Reaktivität erhalten, während sie sich bei Patienten mit Rezidiven wieder verschlechterte oder von Anfang an kaum auslösen ließ [360].

Wie bei anderen Tumoren hat man auch beim NPC die Subpopulationen der Lymphozyten während des Verlaufes kontrolliert. Man fand, daß Patienten mit

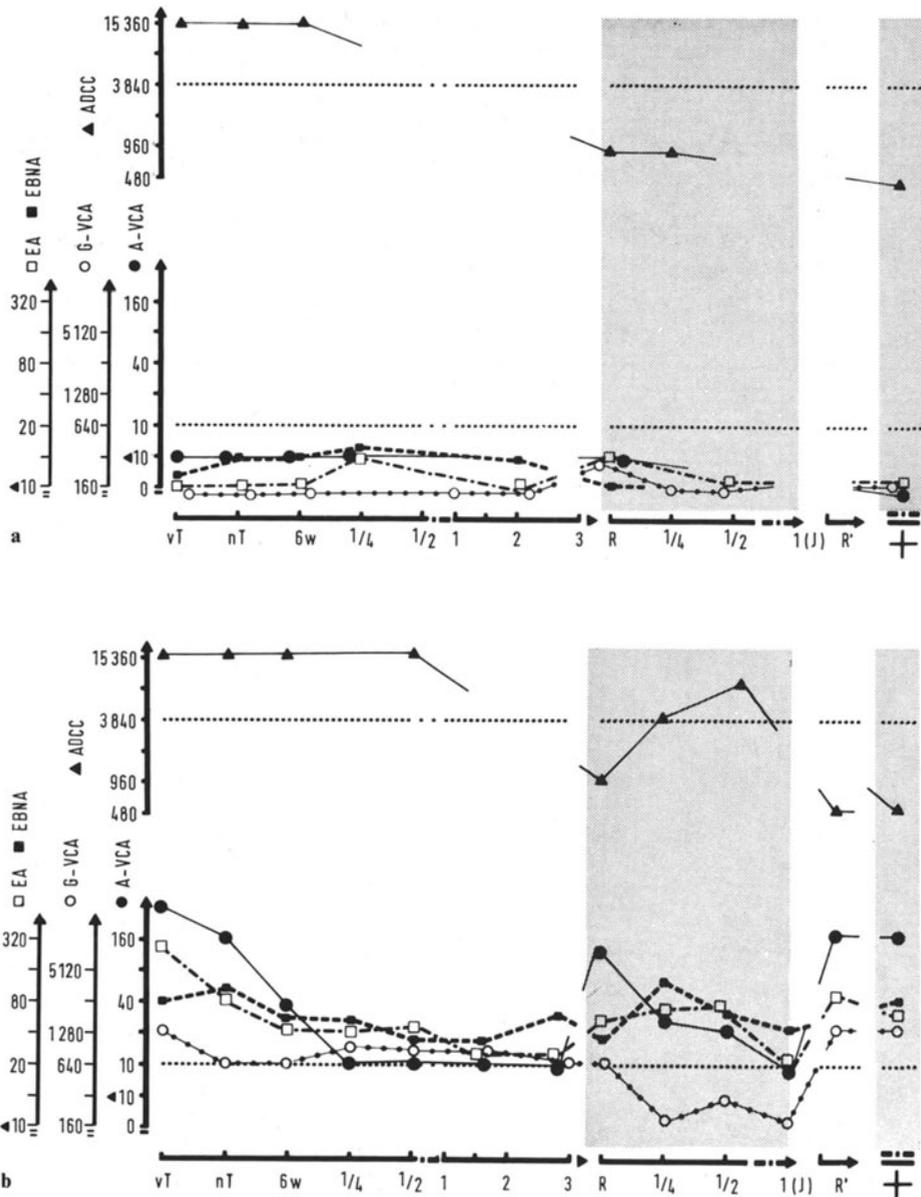
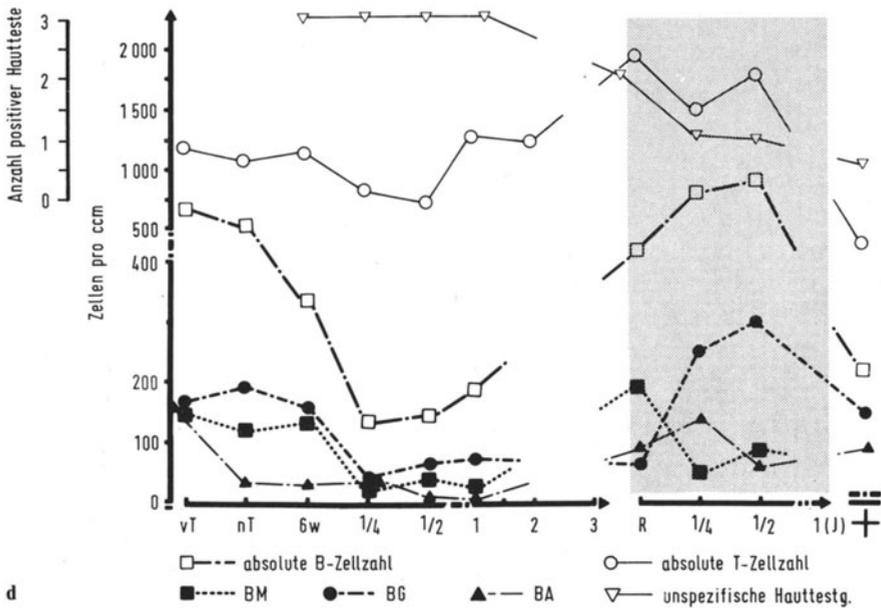
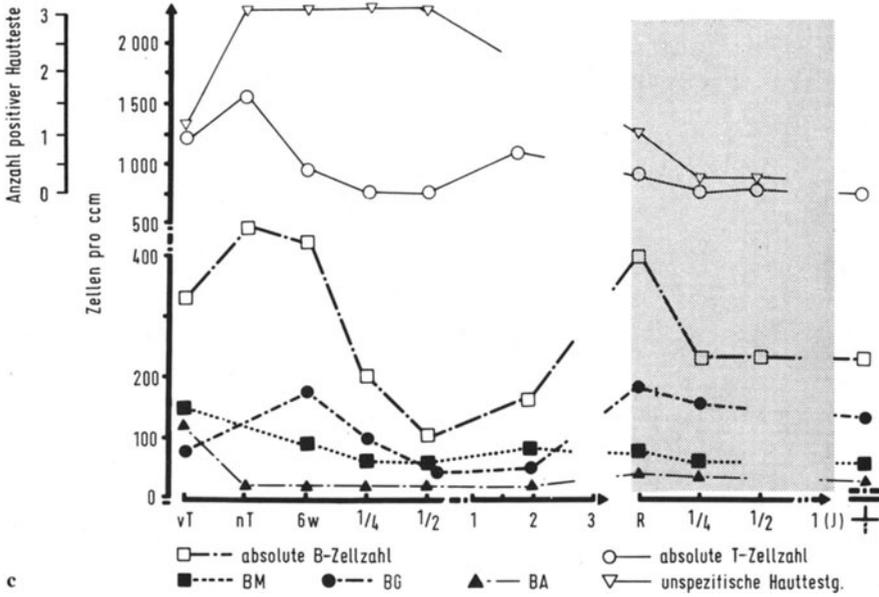


Abb. 9a-d. Graphische Darstellung spezifischer und unspezifischer Parameter der Immunreaktivität **a** spezifische Reaktionen bei verhornenden und gering differenzierten lymphozytenarmen Karzinomen (SCC/NKC 1) **b** spezifische Reaktionen bei undifferenzierten Karzinomen (UC 2) **c** unspezifische Reaktionen bei verhornenden und gering differenzierten lymphozytenarmen Karzinomen (SCC/NKC 1; gleiche Gruppe wie a) **d** unspezifische Reaktionen bei undifferenzierten Karzinomen (gleiche Patienten wie b) (ADCC = antibody dependent cellular cytotoxicity, EA = early antigen, EBNA = Epstein-Barr-nuclear antigen, GVCA = IgG virus capsid antigen, AVCA = IgA virus capsid antigen, BM, BG, BA = B-Zellen vom IgM-, IgG- und IgA-Typ, vT, nt = vor und nach Therapie, R = Rezidiv, R' = Zweitrezidiv, + = Finalstadium, Zeitangaben = 6 Wochen bzw. Jahre)



einem normalen Verhältnis von T- und B-Lymphozyten (etwa 2,3 : 1) einen günstigeren Verlauf zeigten als Patienten, bei denen es zu einer Verschiebung dieses Verhältnisses zugunsten der B-Lymphozyten kam [342]. Des weiteren wurden Anhaltspunkte dafür gefunden, daß der Anteil an Suppressor-T-Zellen, die die Funktion der wichtigen sogenannten Killer- und Helfer-T-Zellen neutralisieren,

bei NPC-Patienten vor der Therapie deutlich erhöht ist und sich nach Beseitigung des Tumors wieder zurückbildet [441].

Nach unseren eigenen Beobachtungen an den bereits oben erwähnten 12 Patienten mit verhornenden und lymphozytenarmen, gering differenzierten Plattenepithelkarzinomen und den 12 undifferenzierten Karzinomen kommt es in diesen beiden Gruppen nach Strahlentherapie zu einer beträchtlichen Reduktion der peripheren T- und B-Lymphozyten, die sich aber 6 Monate danach wieder zu erholen beginnen. Kommt es zu Rezidiven, so steigen die T- und B-Zellwerte deutlich an. Bei Rezidiven undifferenzierter Karzinome fällt auf, daß zunächst die IgM-Fraktion der B-Lymphozyten, später die IgG- und IgA-Fraktion ansteigen.

Die zellvermittelte Immunität verhielt sich analog zu den bereits mitgeteilten Ergebnissen etwa umgekehrt, da sie sich nach erfolgreicher Remission normalisiert und sich bei Rezidiven verschlechtert (s. Abb. 9) [27].

3 Juvenile Papillomatose des Larynx

3.1 Historisches

Bereits im 17. Jahrhundert wurden von Marcellus Donalus Papillome als Warzen des Kehlkopfes beschrieben [430]. Mackenzie [259] soll 1871 erstmalig den Begriff Papillom geprägt haben [387]. In Deutschland war im 19. Jahrhundert die Virchowsche Nomenklatur üblich, der die Papillome als entzündliche Reaktion zu den Pachydermien rechnete [420]. Die heute geläufige Einteilung der Papillome in die multipel vorkommende juvenile und die solitäre adulte Form stammt von Baumgarten [18]. Nach dem Schritttum um die Jahrhundertwende [34, 55, 202, 203, 348, 388, 404] wurde bereits damals die Ätiologie der Papillomatose mit Infektionen in Verbindung gebracht. Insbesondere diskutierte man einen Zusammenhang mit den damals noch sehr häufigen tuberkulösen undluetischen Entzündungen des Kehlkopfes und Infektionen des Kindesalters, wie etwa Masern oder Scharlach. Auch eine familiäre bzw. konstitutionelle Disposition wurde in Erwägung gezogen. Mehrfach wurde auf die Koinzidenz der Papillome mit den Condylomata acuminata des Genitalbereichs [388] und mit den Hautwarzen [404] hingewiesen. Nach Jurasz [203] wurden damals unter allen benignen Kehlkopftumoren 39–60% Papillome beobachtet.

Zu den ältesten Behandlungsverfahren gehörte die sogenannte Schwamm-Methode, wobei die Papillome mit einem in den Kehlkopf eingeführten Schwamm mechanisch abgetragen wurden [34]. Sehr früh setzte sich jedoch die direkte und indirekte chirurgische Abtragung der Papillome durch. Bereits damals wurde ein schonendes und sorgfältiges Manipulieren empfohlen, da die Gefahr einer Inokulation der Papillome in traumatisierte Schleimhautbezirke wohlbekannt war. Aus dem gleichen Grunde wurde auch vor dem zu frühen Einsatz der Tracheotomie gewarnt [34]. Neben der chirurgischen Abtragung wurde eine lokale Anwendung von Arsen-, Jod- und Magnesium-Lösungen sowie verschiedenen Säuren eingesetzt. Sehr früh wurde auch die lokale Behandlung mit Radium propagiert, welches meist in unkontrollierten Dosen mit speziell präparierten Kanülen in den Larynx appliziert wurde.

Die Larynxpapillomatose des Kindesalters war zu dieser Zeit gefürchtet, da es bei gleichzeitigem Auftreten von Pseudocroup, Masern oder Diphtherie oft zu einer kritischen Stenosierung der oberen Luftwege mit tödlichem Ausgang kam.

3.2 Ätiologie

Bereits seit dem Ende des 19. Jahrhunderts gelang es in zahlreichen Versuchen Hautwarzen und spitze Kondylome unter Menschen zu transplantieren, indem gefilterte und ungefilterte Extrakte aus diesen Gebilden verwendet wurden [234, 249, 418, 421].

1923 führte Ullmann [415] aufsehenerregende Transplantationsexperimente mit menschlichen juvenilen Papillomen durch. Er konnte mit einem bakterienfreien Homogenat dieser Papillome in seiner eigenen Haut und in der Vaginal- sowie Mundschleimhaut von Hunden Papillome induzieren. Aus diesen Experimenten schloß Ullmann, daß es sich bei den juvenilen Papillomen um eine virusbedingte Hautreaktion handeln müsse. Ähnliche Versuche konnten später auch von anderen Autoren reproduziert werden [67, 193, 334].

Bereits 1949 wurden in Extrakten von kindlichen Papillomen virusähnliche Partikel elektronenmikroskopisch beobachtet [391]. Melnick [272] faßte eine Reihe aus der Tierpathologie bekannter onkogener DNS-Viren zu der Gruppe der Papova-Viren zusammen. Dabei handelt es sich um ein Acronym, welches von den Papillomviren der Kaninchen, den Polyoma-Viren der Maus und dem sogenannten Vacuolating-Virus der Affen abgeleitet wurde. Mit der Zeit wurden dieser Gruppe zahlreiche weitere morphologisch ähnliche Viren zugeordnet, die bei verschiedenen Tieren gefunden wurden [337]. Zahlreiche Indizien deuteten darauf hin, daß auch menschliche Warzen, Kondylome und Papillome von der Gruppe der Papova-Viren induziert werden [287, 302, 337]. Papova-ähnliche Viren wurden erstmalig von Boyle und Mitarbeitern in menschlichen Larynxpapillomen später auch von anderen Autoren [10, 39, 113, 192] nachgewiesen. Nach Dulbecco [95] handelt es sich bei diesen menschlichen Papillomviren (HPV= human papilloma virus) um Angehörige der Papova-Gruppe, die eine doppelsträngige zyklische DNS mit einem Molekulargewicht von ca. 5×10^6 Daltons, eine Ikosaeder-Struktur und eine Größe von etwa 55 nm besitzen.

1974 faßte Nasemann (287) zusammen, daß durch Viren der Papova-Gruppe folgende Hauttumoren verursacht werden: plane Warzen, vulgäre Warzen, Schleimhautpapillome, Plantarwarzen, spitze Kondylome und die Verrucosis generalisata. Nach zur Hausen [458] wurden bis 1979 6 Typen des HPV isoliert und identifiziert. Die HPV-Typen 1, 2 und 4 wurden in den vulgären Warzen, der HPV-Typ 3 in den juvenilen bzw. planen Warzen, HPV 3 und 5 bei der Verrucosis generalisata und HPV 6 in den spitzen Kondylomen gefunden. Mit speziellen virologischen Methoden, wie der Caesiumchlorid-Gradientenzentrifugation der Gelelektrophorese mit freier Virus-DNA und molekularer Hybridisierung konnte gezeigt werden, daß die Viren der Larynxpapillome nicht mit den bisher bekannten HPV-Typen, insbesondere nicht mit dem Typ 5 identisch sind [328]. In der allerjüngsten Vergangenheit gelang es, mit Hilfe der PAP-Technik (Peroxydase-anti-Peroxydase) in Papillomen des Larynx ein Antigen nachzuweisen, das vielen Typen der HPV-Gruppe gemeinsam ist [64, 231, 232]. Quick und Mitarbeiter [328]

konnten mit Hilfe der DNA-Hybridisierung zeigen, daß der HPV-Typ 2 sich in einem hohen Anteil von Larynxpapillomen und Condylomata acuminata gleichzeitig nachweisen läßt. Es darf erwartet werden, daß mit Hilfe der Genklonierung weitere HPV-Typen in Larynxpapillomen identifiziert werden können [459].

Bereits 1961 wies Berendes [21a] darauf hin, daß sich bei der Betrachtung des klinischen Bildes der Papillomatose der Nase und der Nasennebenhöhlen ein Vergleich mit der juvenilen Larynxpapillomatose aufdrängt und eine Virusgenese auch hier trotz des fehlenden Nachweises nicht ausgeschlossen sei. Das klinisch ähnliche Verhalten der nasalen Papillome und der Condylomata acuminata, beide können maligne entarten und bei letzteren wurde die Genese durch Papillomviren gesichert, bestärkt diese Annahme. Schließlich spricht der bis heute noch fehlende elektronenmikroskopische Nachweis oder die noch ausstehende Darstellung von Genomen oder HP-Viren mittels der Genhybridisierung nicht gegen diese Annahme, wenn man bedenkt, mit welchen technischen Schwierigkeiten beide Methoden verknüpft sind.

3.3 Alters- und Geschlechtsverteilung

Wie bereits erwähnt, werden die Papillome des Larynx auch heute noch in juvenile und adulte Formen unterteilt [18]. Die juvenilen, multiple vorkommenden Papillome entstehen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle im Kleinkindesalter vor dem 5. Lebensjahr und nehmen bis zum 20. Lebensjahr in ihrer Häufigkeit ab [30, 185, 222, 261]. Papillome des juvenilen Typs sind jedoch nicht obligatorisch an diese Altersgruppe gebunden. Sie können, wenn auch seltener, im Erwachsenenalter erstmalig in Erscheinung treten [5, 185, 222, 290, 437]. Die Papillome vom adulten Typ treten immer vereinzelt auf und entstehen in der Regel nach dem 20. Lebensjahr und kommen gehäuft vom 5. bis 7. Lebensjahrzehnt vor [222]. Die Geschlechtsverteilung verhält sich bei den juvenilen Papillomen anders als bei den adulten Papillomen. Während bei den kindlichen, multipel vorkommenden Papillomen nahezu übereinstimmend ein Verhältnis von 1 : 1 berichtet wird [30, 62, 185, 222, 261], steigt bei den adulten Papillomen der Anteil des männlichen Geschlechtes auf ein Mehrfaches an [5, 31, 222]. In der Abbildung 10 ist die Alters- und Geschlechtsverteilung anhand eines Kollektivs von 116 Patienten mit juvenilen und adulten Papillomen dargestellt, die von 1960 bis 1980 an der Kölner Universitäts-Hals-Nasen-Ohrenklinik behandelt wurden. Daraus lassen sich ähnliche Ergebnisse, wie sie in der Literatur mitgeteilt wurden, entnehmen. Bei allen Papillomen, die vor dem 30. Lebensjahr auftraten, war das Geschlechtsverhältnis etwa 1 : 1, um sich nach dem 30. Lebensjahr auf das männliche Geschlecht im Verhältnis von ca. 5,3 : 1 zu verlagern.

3.4 Histologie

Die beiden Formen der Papillome des Larynx unterscheiden sich auf den ersten Blick nur unwesentlich voneinander. Es handelt sich bei beiden um fibroepitheliale Gebilde, die aus einem bindegewebigen, gut vaskularisierten Gerüst und einem geschichteten, in der Regel reifen und wohlgeordneten Plattenepithel bedeckt ist.

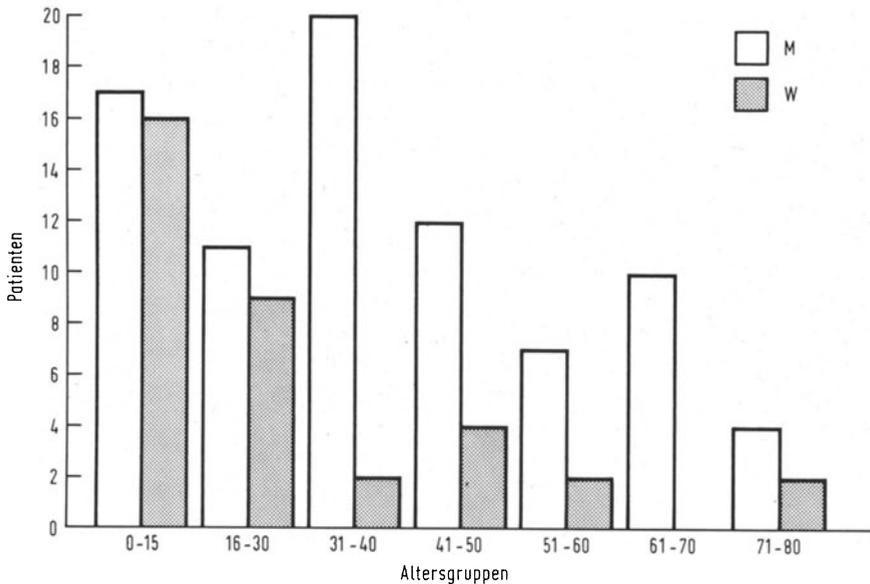


Abb. 10. Alters- und Geschlechtsverteilung bei 116 juvenilen und adulten Papillomen des Larynx der Kölner Klinik. Beobachtungszeitraum von 1960–1980) (0–80 = Lebensjahre)

Dabei entwickeln die Papillome immer sekundäre und tertiäre Verästelungen, so daß baumähnliche Strukturen entstehen (s. Abb. 11). Im Stratum basale finden sich häufig Mitosen, die aber dort selten atypisch sind. Fast immer ist in dem bindegewebigen Gerüst und in den Interzellularräumen des Epithels der Papillome eine granulozytäre und rundzellige Infiltration vorhanden. Bei genauerer Untersuchung lassen sich jedoch deutliche Unterschiede zwischen den kindlichen und Erwachsenenpapillomen feststellen [222]. Die juvenilen Papillome sind vorwiegend aus Zellen der basalen Schicht aufgebaut, nur an der Oberfläche finden sich in unterschiedlicher Stärke spindelförmige Zellen und eine allenfalls gering ausgeprägte Keratose. Die Vakuolisierung des Zytoplasmas erinnert an koilozytische Zellen der Zervix und kann als Hinweis auf eine mögliche Virusinfektion dienen.

Die adulten Papillome zeichnen sich dagegen durch eine stärkere Gliederung des Epithels aus, indem bei ihnen alle Zelltypen des Plattenepithels bis hin zu einer deutlichen Verhornung nachgewiesen werden können [222]. Atypien und Dysplasien wurden von der Mehrzahl der Untersucher bei den juvenilen Papillomen nicht beobachtet [17, 115, 185, 222, 224, 261]. Ungewöhnlich ist eine Mitteilung von Neumann und Mitarbeitern [290], nach der mehr als 50% der von ihm beobachteten juvenilen Papillome Dysplasien verschiedener Grade aufwiesen. Nach anderen Untersuchern soll die Häufigkeit der Dysplasien bei der kindlichen Papillomatose mit der Anzahl der Rezidive steigen [62]. Kleinsasser und Oliveira [222] fanden bei 37 juvenilen Papillomen, die vor dem 20. Lebensjahr auftreten, und bei 26 juvenilen Papillomen, die erst im Erwachsenenalter manifest wurden, keinerlei Dysplasien. Dagegen wiesen sie unter 58 adulten Papillomen 40 Fälle mit Dysplasien unterschiedlicher Schweregrade nach. Bei 9 Patienten fanden sie vereinzelte und bei

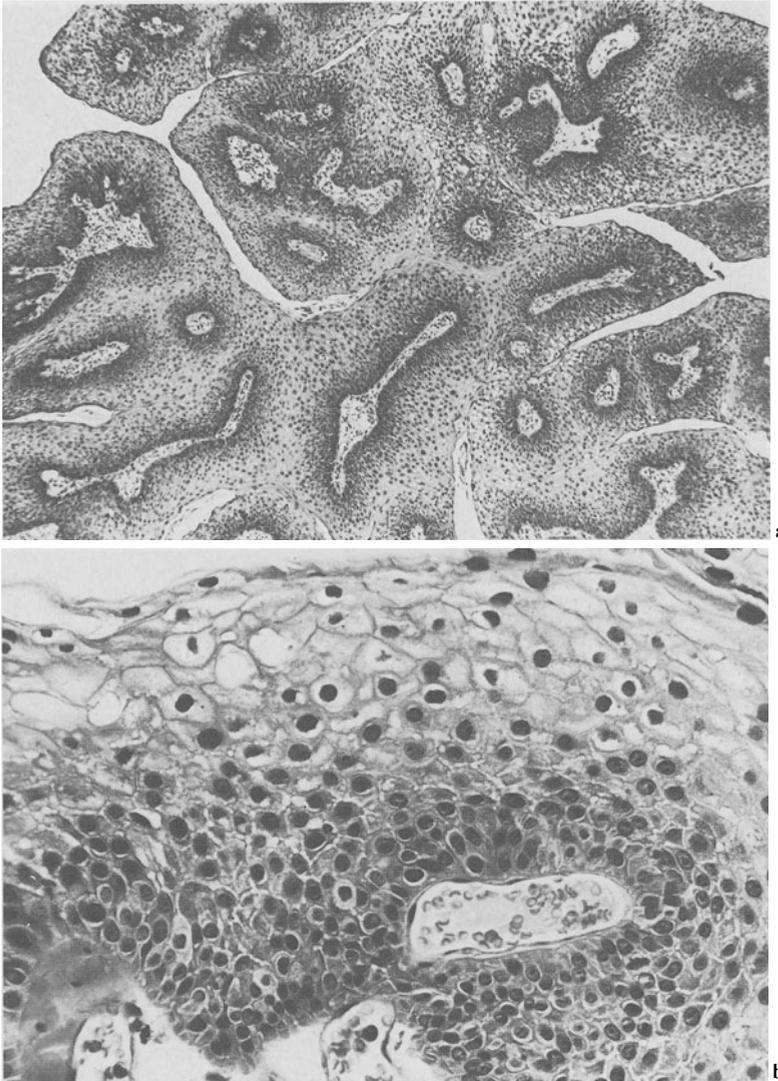


Abb. 11a und b. Histologisches Bild des juvenilen Kehlkopfapilloms **a** Übersichtsaufnahme (AFIP Nr. 82-10821) **b** Epithel des Papilloms mit regulärer Schichtung. In den oberen Zellagen auffallende Vakuolisierung des Zytoplasmas

31 Patienten eine hochgradige Dysplasie vor. Viele Autoren vertreten die Ansicht, daß es sich bei den solitär vorkommenden adulten Papillomen um nicht virusbedingte echte Epithelhyperplasien handelt [17, 222, 224, 241, 267].

3.5 Symptome und Diagnose

Fast immer ist die Heiserkeit das Leitsymptom der Larynxpapillomatose, die sich zwangsläufig aus ihrer bevorzugten Lokalisation auf den Stimmlippen und den Taschenfalten ergibt [115, 185, 222, 224]. Darüber hinaus wird bei Kleinkindern nicht selten eine Dyspnoe, zum Teil auch mit Stridor beobachtet. Sehr selten wird ein Larynxpapillom auch ohne entsprechende Symptomatik als Zufallsbefund entdeckt.

Die Diagnose der Larynxpapillomatose läßt sich in der überwiegenden Anzahl der Fälle bereits mit der indirekten Laryngoskopie stellen, auch wenn sie sich mit dem bloßen Auge oft nicht sicher von anderen Veränderungen im Larynx abgrenzen lassen. Hierbei kann die Lupenlaryngoskopie bereits zu einer weitgehenden Klärung beitragen. Vollends sicher kann die Diagnose jedoch während der mikrolaryngoskopischen Untersuchung gestellt werden.

3.6 Therapie

Die Vielfalt der Behandlungsmethoden, die bis heute in ständigem Wechsel eingesetzt wurden, zeigt deutlich, daß angesichts der hohen Rezidivneigung immer noch keine zuverlässige Methode der Wahl gefunden werden konnte. Die eingangs geschilderten Behandlungsverfahren sind heute bis auf die chirurgische Abtragung wieder verlassen worden. Dies gilt auch für eine Reihe anderer Methoden, die nur kurz besprochen werden sollen. Die vielfach angewendete Strahlentherapie von Papillomen wurde nicht nur wegen der mangelnden Effizienz, sondern auch wegen der Gefahr einer Potenzierung der Rezidivquote und eines relativ hohen Entartungsrisikos verlassen [97, 220]. Auch polypragmatische Behandlungsversuche mit verschiedenen Antibiotika, wie Aureomycin und Tetracyclin [185, 261], mit Podophyllin, einem Mitosehemmer [71], Methionin [273] haben sich nicht durchgesetzt. Schließlich vermag auch eine zytostatische Therapie in Form einer systemischen Anwendung von Bleomycin [270, 326] und eine lokale Applikation von 5-Fluorouracil in Kombination mit Laserchirurgie [382] nicht zu überzeugen.

In Anbetracht der heute gesicherten Virusätiologie bei juvenilen Papillomen wurde bereits sehr frühzeitig versucht, eine spezifische, antivirale Therapie durchzuführen. So wurden zum Beispiel juvenile Papillome nach endolaryngealer chirurgischer Abtragung mit einer autogenen Vakzine behandelt [144, 186, 316, 371, 387]. Mit dieser Therapie konnten in vielen Fällen vollständige Remissionen, bei einem Teil der Patienten eine Rückbildung und nur bei einem geringen Teil kein Effekt erzielt werden. Unseres Erachtens verspricht diese Therapie am ehesten Erfolg. Sie kann möglicherweise noch entscheidend verbessert werden, wenn die einzelnen Virustypen des juvenilen Papilloms in ihrer Struktur vollständig abgeklärt worden sind. Damit bestünde die Möglichkeit, eine noch spezifischer wirkende Vakzine herzustellen.

Basierend auf der Beobachtung, daß die Mehrzahl juveniler Papillome nur geringfügige lymphozytäre Infiltrate im veränderten Epithel aufweisen, wurde die Wirkung des Transferfaktors auf die Papillome untersucht [327]. Die Natur des Transferfaktors wurde bereits bei der Therapie der Nasopharynxkarzinome besprochen. Es handelt sich um ein Protein, das in der Lage ist, die zelluläre

Immunreaktion zu potenzieren. Transferfaktor wurde bei 2 Papillomkindern mit herabgesetzter Immunität vom verzögerten Typ eingesetzt [327]. Nach seiner Anwendung fand sich in den Papillomen dieser Kinder eine Zunahme der Rundzellinfiltrate, eine Normalisierung des Immunphänomens vom verzögerten Typ und ein deutlich verlangsamtes Wachstum der Papillome. Von einer anderen Gruppe wurde beobachtet, daß eine unterstützende Immuntherapie mit Transferfaktor und Anwendung von Lymphokinen bei gleichzeitiger laserchirurgischer Abtragung gegenüber der ausschließlichen Laserchirurgie schlechtere Behandlungsergebnisse brachte [258].

In der Hoffnung, die Interferenz auszunutzen, wurde Mumpsantigen bei einem Kind mit Papillomatose eingesetzt, welches im Alter von 16 Monaten bereits gegen Mumps geimpft wurde. Diese Behandlung soll in Kombination mit chirurgischer Abtragung eine sehr günstige Entwicklung der zuvor rasch proliferierenden Papillome eingeleitet haben [142].

Auch Interferon wurde in sogenannten Phase-I-Studien, mit denen die Wirksamkeit dieser Substanz untersucht werden sollte, bei ausgewählten Fällen mit extensiver und häufig rezidivierender Papillomatose verwendet. Diese Untersuchungen zeigten, daß sowohl eine aktive Stimulierung körpereigenen Interferons mit Polyinosin-Polycytidin-Präparaten [244] als auch eine passive Übertragung eines Lymphozyten-Interferons [147] trotz beträchtlicher Nebenwirkung eine deutliche, in vielen Fällen komplette Rückbildung der Papillome allerdings nur für die Dauer der Interferon-Behandlung erzielt werden konnte.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, daß bisher noch keine zuverlässige virusspezifische Immuntherapie gefunden wurde. Es darf allerdings erwartet werden, daß eine kausale Therapie, wenn überhaupt, am ehesten mit immunologischen Verfahren entwickelt werden kann.

Bis heute haben die verschiedenen Methoden der chirurgischen Abtragung, auch wenn die Eingriffe regelmäßig wiederholt werden müssen, noch die besten Aussichten auf Erfolg. Gegenüber den früher üblichen Methoden der indirekten und direkten Abtragung besitzt die von Kleinsasser [221] entwickelte endolaryngeale mikrochirurgische Technik wesentliche Vorteile, da unter dem Operationsmikroskop sehr viel sorgfältiger und genauer Papillome abgetragen werden können. Die mikrolaryngoskopische Abtragung hat zu einer erheblichen Reduzierung der früher häufig erforderlichen Tracheotomie beigetragen. Schließlich ist sie auch bei der elektro-, kryo- und laserchirurgischen Abtragung unentbehrlich.

Unter den einzelnen chirurgischen Verfahren haben weder die Elektrochirurgie [30, 185, 261], die Kryochirurgie [210, 261], die Anwendung von Ultraschall [319] noch die breitflächige Entfernung mit plastischer Deckung [289] gegenüber der einfachen Abtragung mit der Zange [62, 185, 222] entscheidende Vorteile gebracht, da sich offenbar keine dieser Methoden weltweit durchgesetzt hat.

Inzwischen hat sich auch eine sachlichere Beurteilung der anfangs hoch gepriesenen Laserchirurgie durchgesetzt. Genauere Analysen haben gezeigt, daß die Laserchirurgie bei Papillomatosen erhebliche Vorteile bietet, da die Papillome mit diesem Verfahren sehr exakt abgetragen werden können, und infolge der völligen Blutleere auch kaum die Gefahr einer Inokulation in benachbarte Schleimhautareale, etwa in die Trachea oder Bronchien, gegeben ist. Allerdings ist die Rezidivneigung ähnlich hoch wie bei anderen Behandlungsverfahren [205, 393].

Simpson und Strong [379] halten aufgrund ihrer Beobachtung an 200 Papillompatienten die Laserchirurgie für eine sehr geeignete Behandlungsmethode, da diese trotz der auch hierbei unvermeidlichen Rezidivquote die bisher längsten Remissionen erzielt und die physiologischen Luftwege bei nahezu allen Patienten ohne Tracheotomie freihält.

3.7 Verlauf und Prognose

Aus allen bisher zitierten Publikationen läßt sich die außerordentlich hohe Rezidivneigung der kindlichen Papillomatose entnehmen. Dies mag die Abbildung verdeutlichen, aus der die Häufigkeit der Rezidive bei 116 Papillompatienten, die in der Kölner Klinik von 1960 bis 1980 beobachtet wurden, hervorgeht (Abb. 12).

Bekannt ist auch die spontane Remissionsrate bei den juvenilen Papillomen. Sie wird in der Literatur zwischen 60 [261] und 80% [30, 222] angegeben. Wie sich aus zahlreichen Publikationen entnehmen läßt, führt die Behandlung der Papillomatose zu einer Reihe von Komplikationen. Am häufigsten wird über Stimmlippensynechien und Segelbildungen im Larynx berichtet, die vor allem nach Strahlentherapie häufig mit einer narbigen Stenose einhergehen, bei einer endolaryngealen Abtragung jedoch sehr viel seltener beobachtet werden [30, 185, 222, 261]. Die Gefahr einer Inokulation der Papillome in die Trachea und die Bronchien steigt mit der Anzahl der Eingriffe und ist insbesondere bei der Tracheotomie gegeben [185].

Bei den solitären Erwachsenenpapillomen wurde in Übereinstimmung mit den häufig auftretenden Epitheldysplasien ein hoher Prozentsatz an malignen Entartungen angegeben [94, 123, 125, 222, 325, 437, 445]. Nach dem 50. Lebensjahr soll

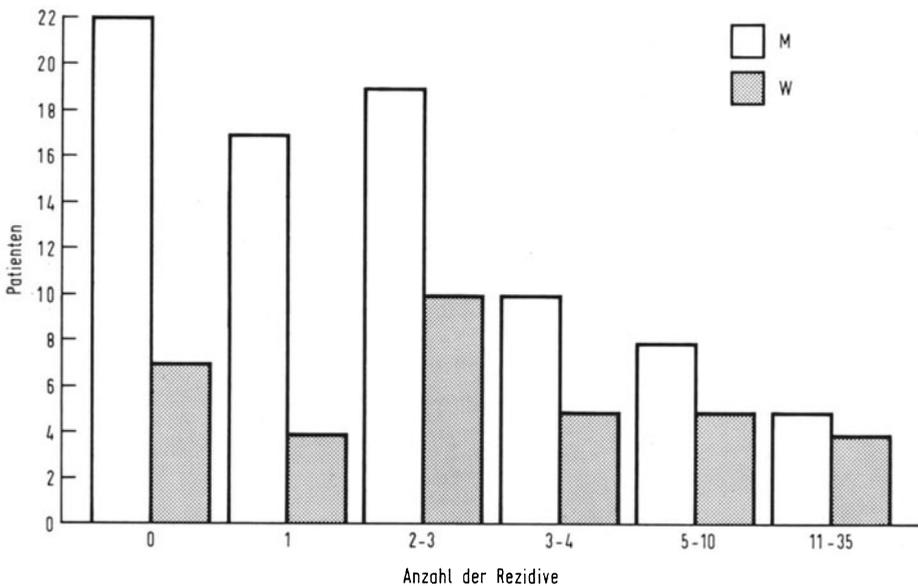


Abb. 12. Rezidivhäufigkeit von 116 Papillompatienten der Kölner Klinik im Zeitraum von 1960–1980

etwa die Hälfte der adulten Papillome in ein Karzinom übergehen [220]. Unter den 116 Papillompatienten, die von 1960 bis 1980 in der Kölner Klinik behandelt wurden, kam es in 4 Fällen zu einer malignen Entartung. In allen diesen Fällen handelte es sich um adulte Papillome.

Die maligne Transformationsquote bei juvenilen Papillomen liegt eindeutig niedriger. Bis Ende der fünfziger Jahre nahm man an, daß eine maligne Entartung von juvenilen Papillomen nur unter der Bedingung einer vorangegangenen Strahlentherapie entsteht. In der jüngsten Zeit häufen sich jedoch auch Berichte über die Kanzerisierung bei nichtbestrahlten juvenilen Papillomen [28, 208, 223, 301, 408, 424, 448]. In der Regel trat die maligne Entartung erst im Erwachsenenalter nach dem 26. Lebensjahr und nach einer langjährigen Krankheitsdauer zwischen 11 und 51 Jahren ein. Von den 8 mitgeteilten Fällen waren nur zwei Patienten weiblichen Geschlechtes.

Literaturverzeichnis

1. Ablashi DV, Easton JM, Levine PA, Krueger GRF, Conelly R (1978) Immunological comparison of nasopharyngeal carcinoma and Burkitt's lymphoma from relatively high and low-risk populations. VI Perugia Quadrennial Internal Conf on Cancer, Perugia Univ Press, Perugia, p 195–210
2. Abraham (1913) zit. n. Grabower, Demonstration eines Nasenrachencarcinoms während der Sitzung der Berliner Laryngologischen Gesellschaft vom 14. 3. 1913. *Int Cbl Laryng Rhinol* 312
3. Ahlström CG (1943) Zur Kenntnis der extra-lymphoglandulären Reticulumzellensarkome. *Beitr path Anat allg Path* 108: 169–221
4. Albrecht R (1964) Geschwülste des Nasenrachens. In: Berendes J, Link R, Zöllner F, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde I. Georg Thieme, Stuttgart, S 538–580
5. Altmann F, Bask M, Stout AP (1955) Papillomas of the larynx with intraepithelial anaplastic changes. *Arch otolaryng* 62: 478–485
6. American joint committee for cancer staging and end results reporting (1976) Staging of cancer at head and neck sites. In: Task force on head and neck sites (eds) Preliminary handbook on classification and staging 61–72
7. Anderson EN (jr), Anderson ML, Ho HC (1978) Environmental backgrounds of young chinese nasopharyngeal carcinoma patients. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control. IARC sci publ 20: 231–239
8. Anderson-Anvret M, Forsby N, Klein G, Henle W (1977) Studies on the occurrence of Epstein-Barr virus-DNA in nasopharyngeal carcinomas, in comparison with tumors of other head and neck regions. *Int J Cancer* 20: 486–494
9. Arbeitsgemeinschaft klinische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Jahresbericht 1980
10. Arnold W (1976) Ätiologische Aspekte zur Frage der Entstehung der Larynxpapillome. *Laryng Rhinol* 55: 102–111
11. Arnold W, Huth F (1979) Viren, virusähnliche und auf Viren einwirkende Strukturen beim Karzinom des Nasopharynx. *Arch otorhinolaryngol* 222: 295–317
12. Arnold W, Wang JB, Huth F, Klein M, Schmidt WAK (1981) Corona viruses and nasopharyngeal carcinoma In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) Nasopharyngeal carcinoma. Cancer Campaign 5: 41–48
13. Ash JE, Beck MR, Wilkes JD (1964) Tumors of the upper respiratory tract and ear. Atlas of tumor pathology. fasc 12: 13 Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC
14. Bach JF, Muller JY, Dardenne M (1970) In vivo specific antigen recognition by rosetteforming cells. *Nature (Lond.)* 227: 1251
15. Baranger A (1926) Contribution à l'étude des tumeurs malignes du naso-pharynx. Diss Paris

16. Batory K (1954) Lymphoepithelioma. *J Pediatr* 45: 599–602
17. Batsakis JG (1979) Tumors of the head and neck. Clinical and pathological considerations. 2nd edn. Williams and Wilkins, Baltimore, London
18. Baumgarten E (1907) Die multiplen Papillome des Kehlkopfes. *Z klin Med* 62: 272–283
19. Bayliss GJ, Wolf H (1979) Immobilization of viable lymphoblastoid cells on solid supports. In: John D, Lapin B, Blakeslee J (eds) *Advances in comparative leukemia research*. Elsevier, New York, p 381–382
20. Bayliss GJ, Wolf H (1980) Epstein-Barr virus induced cell fusion. *Nature* 287: 164–165
21. Becker Y, Weinberg A (1972) Molecular events in the biosynthesis of Epstein-Barr virus in Burkitt lymphoblasts. In: Biggs PM, De-Thé G, Payne LN (eds) *Oncogenesis and herpesviruses*. IARC sci Publ Lyon 2: 326–335
- 21a. Berendes J (1961) Das maligne Papillom der Nasennebenhöhlen. *HNO* 9: 265–269
22. Berger DS, Fletcher GH (1971) Distant metastases following local control of squamous-cell carcinoma of the nasopharynx, tonsillar fossa, and base of the tongue. *Radiology* 100: 141–143
23. Bertelsen K, Andersen AP, Elbrønd O, Lund C (1975) Malignant tumors of the nasopharynx. *Acta Radiol (Stockh)* 14: 177–186
24. Bertram G, Sesterhenn K, Wustrow F (1981) Clinical staging of nasopharyngeal carcinoma at Cologne university. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) *Nasopharyngeal carcinoma*. Cancer Campaign 5: 59–72
25. Bertram G, Pearson GR, Faggioni A, Armstrong GR, Krueger GRF, Ablashi DV (1981) Das nasopharyngeale Karzinom (NPC). Prognostische Aussagekraft des antikörper-abhängigen zellulären Zytotoxizitätstestes (ADCC). *Arch otorhinolaryngol* 231: 768–773
26. Bertram G, Sesterhenn K, Mödder W (1982) Das nasopharyngeale Karzinom (NPC). Vergleich klinischer Klassifikationssysteme. *HNO* 30: 235–242
27. Bertram G, Pearson GR, Fraggioni A, Levine PH, Ablashi DV, Sesterhenn K, Krueger GRF (1982) Long term survey of EBV-serology and non-EBV related tests in correlation to the clinical course. IV th international symposium on nasopharyngeal carcinoma. September 1982, Kuala Lumpur, Malaysia
28. Bewtra C, Krishnan R, Lee SS (1982) Malignant changes in nonirradiated juvenile laryngotracheal papillomatosis. *Arch otolaryngol* 108: 114–116
29. Bey P, Gueddari B, Malissard L, Pernot M (1981) Les carcinomes du naso-pharynx. A propos de 42 cas traités entre 1968 et 1977. *Ann oto laryng (Paris)* 98: 43–46
30. Björk H, Weber C (1956) Papilloma of the larynx. *Acta otolaryng* 46: 499–516
31. Björk H, Teir H (1957) Benign and malignant papilloma of the larynx in adults. A comparative clinical and histological study. *Acta otolaryng* 47: 95–104
32. Black FL, Woodall JP, Evans AS, Lehaber H, Henle G (1970) Prevalence of antibody against viruses in the Tiriyo, an isolated Amazon tribe. *Amer J Epidem* 91: 430–438
33. Bloom SM (1961) Cancer of the Nasopharynx: with special reference to the significance of histopathology. *Laryngoscope* 71: 1207–1260
34. Blumenfeld F (1913) Pachydermia verrucosa, Papillom, Kehlkopfwarze. In: Katz L, Preysing H, Blumenfeld F *Handbuch der speziellen Chirurgie des Ohres und der oberen Luftwege*, Band IV: 395–405
35. Böhndorf W, Kamski W (1973) Tumoren des Nasopharynx: Ergebnisse nach Telekobalttherapie. *Strahlentherapie* 146: 377–383
36. Bonne C (1934) Reticuloendothelioma lymphoglandulae colli lateralis. *Geneesk T Ned Ind* 74: 692–693
37. Booth K, Cooke R, Scott G, Atkinson L (1968) Carcinoma of the nasopharynx and oesophagus in Australian New Guinea 1958–1965. In: Clifford P, Linsell CA, Timms GL, (eds) *Cancer in Africa*, Nairobi, East African Publishing House 319–322
38. Borst M (1906) Einteilung der Sarkome. *Zieglers Beitr path Anat* 39: 507–538
39. Boyle WF, Riggs JL, Oshiro LS, Lenette EH (1973) Electron microscopic identification of Papova virus in laryngeal papilloma. *Laryngoscope* 83: 1102–1108
40. Braylan RC, Jaffe ES, Berard CW (1975) Malignant lymphomas: current classification and new observations. In: Sommers SC (ed) *Pathology Annal*, Appleton-Century-Crofts, New York, p 213–270
41. Brīgden D, Fiddian P, Rosling AE, Ravenscroft T (1981) Acyclovir – A review of the preclinical and early clinical data of a new antiherpes drug. *Antivir Res* 1: 203–212

42. Brugère J, Cachin Y, Pierquin B, Le Fur R, Estelin R (1970) Bilan du traitement des épithéliomas du cavum. A propos de 90 cas observés à l'institut Gustave Roussy de 1960 à 1966. *Ann oto laryng (Paris)* 87: 563–572
43. Brugère J, Cachin Y, Chau JCW, Ellouz R, Goh EH, Ho JHC, Hsu, Molinari R, Poon, Prasad U, Sawaki S (1978) Recommendations, clinical staging. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci publ 20: 594–595
44. Buell P (1974) The effect of migration on the risk of nasopharyngeal cancer among Chinese. *Cancer Res* 34: 1189–1191
45. Burkitt D (1958) A sarcoma involving the jaws in African Children. *Brit J Surg* 46: 218–223
46. Burkitt D (1962) A children's cancer dependent on climatic factors. *Nature (Lond.)* 194: 232–234
47. Cachin Y, Sancho-Garnier H, Schwaab G, Marandas P (1978) Clinical aspects and natural history of nasopharyngeal carcinoma in Western Europe. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci publ 20: 131–145
48. Cammoun M, Ellouz R, Behi J, Ben Attia R (1978) Histological types of nasopharyngeal carcinoma in an intermediate risk area. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci Publ 20: 13–26
49. Cancer Registry of Norway (1961) *Cancer Registration in Norway 1953–1958*. Landesforeningen mot Kreft, Oslo
50. Capell DF (1938) The pathology of nasopharyngeal tumours. *J Laryng* 53: 558–580
51. Chan SH, Goh EA, Khor TH, Chew TS (1978) General immunological status of nasopharyngeal carcinoma patients in Singapore. In: De Thé G, Ito Y, Davies W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control* IARC sci publ 20: 495–501
52. Chan SH, Day NE, Khor TH, Kunaratnam N, Chia KB (1981) HLA markers in the development and prognosis of NPC in Chinese. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds). *Nasopharyngeal carcinoma*. *Cancer campaign* 5: 205–211
53. Chen KY, Fletcher GH (1971) Malignant tumors of the nasopharynx. *Radiology* 99: 165–171
54. Chiang TCH, Griem ML (1973) Nasopharyngeal cancer. *Surg clin N Amer* 53: 121–133
55. Chiari O (1902) *Die Krankheiten der oberen Luftwege*. Franz Deuticke, Leipzig Wien
56. Ch'in KY, Szutu C (1940) Lymphoepithelioma, a pathological study of 97 cases. *Clin med J Suppl* III: 94–119
57. Citelli S (1911) Über 10 Fälle von primären malignen Tumoren des Nasenrachens. *Z Laryng Rhinol* 4: 331–346
58. Clifford P, Beecher JL (1964) Nasopharyngeal cancer in Kenya. *Clinical and environmental aspects*. *Brit J Cancer* 18: 25–43
59. Clifford P (1965) Carcinoma of the nasopharynx in Kenya. *E Afr Med J* 42: 373–396
60. Clifford P (1967) Malignant disease of the nasopharynx and paranasal sinuses in Kenya. In: Muir CS, Shanmugaratnam K (eds) *Cancer of the nasopharynx*. UICC Monograph series 1: 82–94
61. Clifford P (1970) A review on the epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 5: 287–309
62. Cohen SR, Geller KA, Seltzer S, Thompson JW (1980) Papilloma of the larynx and tracheobronchial tree in children. A retrospective study. *Ann Otol* 89: 497–503
63. Colby BM, Shaw JE, Elion GB, Pagano JS (1980) Effect of Acyclovir [9-(2-Hydroxy-ethoxymethyl) guanine] on Epstein-Barr virus DNA replication. *J virol* 34: 560–568
64. Costa J, Howley PM, Bowling MC, Howard R, Bauer WC (1981) Presence of human papilloma viral antigens in juvenile multiple laryngeal papilloma. *Am J clin pathol* 75: 194–197
65. Creely JJ, Lyons GD, Trail ML (1973) Cancer of the nasopharynx: a review of 114 cases. *South med J* 66: 405–409
66. Cundy RL, Sando I, Hemeway WG (1973) Middle ear extension of nasopharyngeal carcinoma via eustachian tube. A temporal bone report. *Arch Otolaryng* 98: 131–133
67. Dahmann H (1930) *Die Larynxpapillomatose*. Curt Kabitzsch, Leipzig
68. Damadian R (1971) Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 171: 1151–1153
69. Datta AK, Colby BM, Shaw JE, Pagano JS (1980) Acyclovir inhibition of Epstein-Barr virus replication. *Proc nat acad* 77: 5163–5166
70. Davies JNP (1961) The pattern of African cancer in Uganda. *E Afr med J* 38: 483–491
71. Decher H (1961) Erfahrungen mit der Podophyllintherapie bei Kehlkopfpapillomen. *Z Laryng Rhinol* 40: 708–720

72. Deinhardt F, Tischendorf P, Shramek G, Maynard JE, Noble GR (1969) Distribution of antibodies to EBV in various American population groups. *Bact Proc* 69: 178–179
73. Department of Health, New Zealand (1955) Report of the medical statistician on cancer morbidity and mortality in New Zealand. Department of Health, Wellington
74. Derigs P (1923) Lymphoepitheliales Carcinom des Rachens mit Metastasen. *Virchows Arch path Anat* 244: 1–7
75. De Schryver K, Klein G, Hewetson J, Rocchi G, Henle W, Henle G, Pope (1974) Comparison of EBV neutralization test based on abortive infection or transformation of lymphoid cells and their relation to membrane reactive antibodies (anti-MA). *Int J Cancer* 13: 353–362
76. De Schryver A, Friberg S, Klein G, Henle W, Henle G, De Thé G, Clifford P, Ho HC (1969) Epstein-Barr virus associated antibody patterns in carcinoma of the postnasal space. *Clin exp Immunol* 5: 443–459
77. Desgranges C, Wolf H, De Thé G, Shanmugaratnam K, Cammoun M, Ellouz R, Klein G, Lennert K, Munoz N, Zur Hausen H (1975) Nasopharyngeal carcinoma. Presence of Epstein-Barr genomes in separated epithelial cells of tumors in patients from Singapore, Tunisia and Kenya. *Int J Cancer* 16: 7–15
78. Desgranges C, De Thé G (1978) Presence of Epstein-Barr virus specific IgA in saliva of nasopharyngeal carcinoma patients: their activity, origin and possible clinical value. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci Publ 20: 459–469
79. De Thé G, Day NE, Geser A, Lavoué MF, Ho JHC, Simons MJ, Sohler R, Tukei P, Vonka V, Zavadova H (1975) Sero-epidemiology of the Epstein-Barr virus: preliminary analysis of an international study – a review. In: De Thé G, Epstein MA, Zur Hausen H (eds) *On oncogenesis and herpes-viruses II*, IARC sci publ 11: 3–16
80. De Thé G, Day N, Geser A, Ho JHC, Simons MJ, Sohler R, Tukei P, Vonka V (1976) Epidemiology of the Epstein-Barr virus infection and associated tumors in man. A tool for etiology and control. In: Clemmesen J, Yohn DS (eds) *Comparative leukemia research*. *Bibl Haemat* 43: 216–220
81. De Thé G, Vuillaume M, Giovanella BC, Klein G (1976) Epithelial characteristics of tumor cells in nasopharyngeal carcinoma, passaged in nude mice: Ultrastructure. *J Nat Cancer Inst* 57: 1101–1105
82. De Thé G, Zeng Y (1982) Can the role of EBV in NPC be uncovered epidemiologically? IV The international Symposium on nasopharyngeal carcinoma, September 1982, Kuala Lumpur, Malaysia
83. Dharmalingham SK, Singh P, Tan MK, Singaram SP, Prasad U (1982) Cyclophosphamide (C), Vincristine (O), Methotrexate (M) and Adriamycin (A) in untreated nasopharyngeal carcinoma: a report from the Malaysian trial on chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. IVth international symposium on nasopharyngeal carcinoma, September 1982, Kuala Lumpur, Malaysia
84. D'Hoed D (1936) Die Rolle der Strahlenbehandlung bei den bösartigen Geschwülsten im Gebiet der HNO-Heilkunde. *Hals-, Nas-, Ohrenheilk* 40: 156–171
85. Digby KH, Fook WL, Che YT (1941) Nasopharyngeal carcinoma. *Brit J Surg* 28: 517–537
86. Djojopranoto M, Soesilowati (1967) Nasopharyngeal cancer in East Java (Indonesia) In: Muir CS, Shanmugaratnam K (eds) *Cancer of the Nasopharynx*. UICC Monograph series 1: 43–46
87. Dobson WH, (1924) Cervical lymphosarcoma *Clin med J* 38: 786–787
88. Döhnert G (1971) Lymphoepithelioma Schmincke-Regaud *Virchows Arch Path anat* 352: 279–284
89. Doerr W (1956) Über lymphoepitheliale Geschwülste Schmincke-Regaud. *Ärztl Wschr* 8/9: 169–182
90. Doerr W (1959) Lymphoepitheliale Geschwülste. *Med Klin* 54: 2144–2147
91. Doll R, Muir C, Waterhouse J (1970) *Cancer incidence in five continents*. Springer, New York
92. Druckrey H, Steinhoff D, Preussmann R, Ivankovic S (1964) Erzeugung von Krebs durch eine einmalige Dosis von Methylnitroso-Harnstoff und verschiedenen Dialkyl Nitrosaminen an Ratten. *Z Krebsforschung* 66: 1–10
93. Druckrey, H, Ivankovic S, Mennel HD, Preussmann R (1964) Selektive Erzeugung von Carcinomen der Nasenhöhle bei Ratten durch N, N-Nitrosopiperazin, Nitrosopiperidin, Nitrosomorpholin, Methylalcy, Dimethyl und Methylninyl-Nitrosamin. *Z Krebsforsch* 66: 138–150
94. Dworacek H (1956) Über das klinische Verhalten der malignen entarteten Larynxpapillome. *Mschr Ohrenheilk* 90: 298–304
95. Dulbecco R (1980) *Oncogenic viruses* In: Davis BD, Dulbecco R, Eisen HN, Ginsberg HS (eds) *Microbiology*, 3. edn, p 1231–1261

96. Edling L (1938) Contribution to the pathology and clinical picture of reticulum cell sarcoma. *Radiology* 30: 19–34
97. Eggemann G (1973) Spätergebnisse der Strahlentherapie von Praekanzerosen des Larynx. *Mschr Ohrenheilk* 107: 165–169
98. Ellouz R, Cammoun M, Ben Attia R, Bahi J (1978) Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents in Tunisia: Clinical aspects and paraneoplastic syndroms. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*, IARC sci publ 20: 115–129
99. Englmann K (1932) Strahlentherapie in der Oto-Rhino-Laryngologie. *Z Hals Nas Ohren Heilk* 31: 87–128
100. Epstein MA, Barr YM (1964) Cultivation in vitro of human lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* 1: 252–253
101. Epstein MA, Achong BG, Barr YM (1964) Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*: 702–703
102. Epstein MA, Barr YM, Achong BG (1964) Avian tumor virus behavior as a guide in the investigation of a human neoplasm. *Nat Cancer Inst Monogr* 17: 637–650
103. Epstein MA, Barr YM, Achong BG (1964) A second virus-carrying tissue culture strain EB 2 of lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Pathol Biol Semaine Hop* 12: 1233–1234
104. Epstein MA, Barr YM (1965) Characteristics and mode of growth of a tissue culture strain (EB 1) of human lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *J Nat Cancer Inst* 34: 231–240
105. Epstein MA, Barr YM, Achong BG (1965) The behavior and morphology of a second tissue culture strain (EB 2) of lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Brit J Cancer* 19: 108–115
106. Epstein MA, Henle G, Achong BG, Barr YM (1965) Morphological and biological studies on a virus in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *J exp Med* 121: 761–770
107. Epstein MA, Achong BG (1968) Specific immunofluorescence test for the herpes-type EB virus of Burkitt lymphoblasts, authenticated by electron microscopy. *J nat Cancer Inst* 4: 593–607
108. Epstein MA, North JR, Morgan AJ, Thompson JL (1982) Possibilities for anti-viral vaccine intervention in nasopharyngeal carcinoma (NPC) IV th international symposium on nasopharyngeal carcinoma. September 1982, Kuala Lumpur, Malaysia
109. Ernberg I, Klein G, Kourilsky FM, Silvestre D (1974) Differentiation between early and late membrane antigen on human lymphoblastoid cell lines infected with Epstein-Barr virus. I. Immunofluorescence. *J natn Cancer Inst* 53: 61–65
110. Evans AS, Niederman JC, McCollum RW (1968) Seroepidemiology studies of infectious mononucleosis with EB virus. *N Engl J Med* 279: 1121–1127
111. Ewing J (1929) Lymphoepithelioma. *Amer J Pathol* 5: 99–107
112. Falk L, Wolff L, Deinhardt F, Pacica J, Dombos L, Klein G, Henle W, Henle G, (1974) Epstein-Barr virus: transformation of nonhuman primate lymphocytes in vitro. *Int J Cancer* 13: 363–376
113. Falser N, Spoendlin A (1978) Zur Immunbiologie des Larynxpapilloms. *Laryng Rhinol* 57: 646–650
114. Fardel D (1837) Cancer de pharynx – Ossification dans la substance musculaire du coer. *Bull soc anat Paris* 12: 73–80
115. Fearon B, Mac Rae D (1976) Laryngeal papillomatosis. *J Otolaryng* 5: 493–496
116. Ferber B, Handy VH, Gerhardt PR, Solomon M (1962) Cancer in New York state, exclusive of New York city, 1941–1960. A review of incidence, mortality, probability and survivorship. Bureau of Cancer Control, New York State Department of Health
117. Ferreri G (1926) Diagnosis and treatment of lymphoepithelial tumours of the nasopharyngeal space. *Acta Otolaryng (Stockh.)* 9: 441–453
118. Fisch U (1966) Lymphographische Untersuchungen über das cervicale Lymphsystem. Karger, Basel, New York
119. Fitzhugh WM (1938) Lymphoepithelioma. *Arch Otolaryng* 28: 376–387
120. Flatau (1897) zit. n. Rosenberg A Gesellschaftsberichte. Berliner laryngologische Gesellschaft Sitzung März 1897. *Int Cbl Laryng Rhinol* 363
121. Frank J, Lev M, Bland M (1941) Transitionalcell carcinoma of the upper respiratory tract. *Ann Otol* 50: 393–420
122. Freeman AE (1970) Current knowledge of the epidemiology of nasopharyngeal carcinoma – a review. In: Biggs PM, De Thé G, Payne LN (eds) *Oncogenesis and herpesviruses* IARC sci publ 2: 357–366

123. Friedberg SA, Stagman R, Hass GM (1971) Papillary lesions of the larynx in adults. A pathologic study. *Ann Otol* 80: 683–692
124. Frommhold H, Leipner N, Herberhold C (1979) Zur Strahlentherapie des Nasopharynxkarzinoms – Behandlungsergebnisse und Optimierungskriterien. *Strahlentherapie* 155: 441–450
125. Full-Scharrer G (1961) Kehlkopfpapillome und Larynxcarcinome. *HNO Wegweiser* 9: 365–371
126. Furstenberg AC (1938) Malignant neoplasms of the nasopharynx. *Surg Gyn Obst* '66: 400–404
127. Garnjana-Goonchorn S, Chantarakul N (1967) Nasopharyngeal cancer at Siriray Hospital, Dhonburi, Thailand. In: Muir SC, Shanmugaratnam K (eds) *Cancer of the Nasopharynx*. UICC Monograph ser I, p 33–37
128. Gazzolo L, De Thé G, Vuillaume M, Ho JHC (1972) Nasopharyngeal carcinoma. II. Ultrastructure of normal mucosa, tumor biopsies and subsequent epithelial growth in vitro. *J nat Cancer Inst* 48: 73–86
129. Geist RM, Portmann UV (1952) Primary malignant tumors of the nasopharynx *Ann J Roentgenol* 68: 262–271
130. Gerber NL, Steinberg AD (1976) Clinical use of immunosuppressive drugs: part II *Drugs* 11: 90–112
131. Gerber P, Whang-Peng J, Monroe JH (1969) Transformation and chromosome changes induced by Epstein-Barr-virus in normal human leukocyte cultures. *Proc nat Acad Sci* 63: 740–747
132. Gerber P (1972) Activation of Epstein-Barr virus by 5-bromo-deoxyuridine on “virus-free” human cells. *Proc Nat Acad Sci* 69: 83–85
133. Gerber P, Lucas SA (1972) In vitro stimulation of human lymphocytes by Epstein-Barr virus. *Cell immunol* 5: 318–324
134. Gerber P, Nonoyama M, Lucas S, Perlin E, Goldstein L (1972) Oral excretions of EBV by healthy subjects and patients with infectious mononucleosis. *Lancet* 988–989
135. Geser A, Charnay N, Day NE, De Thé G, Ho HC (1978) Environmental factors in the etiology of nasopharyngeal carcinoma: report on a case-control study in Hong Kong. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma. Etiology and control*. IARC Sci publ 20: 213–229
136. Glanzmann CH, Aberle HG, Horst W (1976) Ergebnisse der Strahlentherapie von Nasopharynxcarcinomen. *Strahlentherapie* 152: 310–313
137. Glaser, R, Ablashi, DV, Nonoyama M, Henle W, Easton J (1977) Enhanced oncogenic behavior of human and mouse cells after cellular hybridisation with Burkitt tumor cells. *Proc nat Acad Sci (Wash)* 74: 2574–2578
138. Godtfredsen E (1944) Ophthalmologic and neurologic Symptoms at malignant nasopharyngeal tumours. *Acta psychiatr neurol Suppl* XXX IV 1944
139. Goh EH, Chan SH, Simons MJ (1978) Effect of levamisole on cell-mediated immune responses in patients with nasopharyngeal carcinoma. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci publ 20: 503–510
140. Goldman JM, Goodman ML, Miller D (1971) Antibody to Epstein-Barr-virus in American patients with carcinoma of the nasopharynx. *Jama* 216: 1618–1622
141. Greene MH, Fraumeni JF, Hoover R (1977) Nasopharyngeal cancer among young people in the United States: racial variations by cell type. *J Nat Inst* 58: 1267–1270
142. Greensher A (1980) Treatment of laryngeal papillomas with mumps skin test antigen. *Lancet*: 920–922
143. Griswold MH, Wilder CS, Cutler SJ, Pollack ES (1955) *Cancer in Connecticut, 1935–1951*. Connecticut State Department of Health, Hartford, Connecticut
144. Gross CW, Hubbard R (1974) Management of juvenile laryngeal papilloma: further observations. *Laryngoscope* 84: 1090–1097
145. Grotts BF (1949) Transitional cell carcinoma of the nasopharynx in a child. *Laryngoscope* 59: 1355–1360
146. Gudden F (1981) Kernspintomographie, ein neues bildgebendes Verfahren. *Röntgenpraxis* 34: 200–205
147. Haglund S, Lundquist PG, Cantell K, Strander H (1981) Interferon therapy in juvenile laryngeal papillomatosis. *Arch Otolaryngol* 107: 327–332
148. Hara HJ (1969) Cancer of the nasopharynx. Review of the literature. Report of 72 cases. *Laryngoscope* 79: 1315–1329
149. Har-Kedar I, Chaitchik S, Herberg A (1974) Nasopharyngeal carcinoma at the Tel-Hashomer Government hospital, Israel. A 20 year survey (1951–1970). *Clin Radiol* 25: 403–407

150. Harvey WF, Dawson EK, Innes JRM (1937) Debatable tumours in human and animal pathology: I. Lymphoepithelioma. *Edinburgh M J* 44: 549–556
151. Hauser J, Brownell DH (1938) Malignant neoplasms of the nasopharynx. *JAMA* 111: 2467–2473
152. Hawkins BR, Simons MJ, Goh EH, Chia KB, Shanmugaratnam K (1974) Immunogenetic aspects of nasopharyngeal carcinoma. II; Analysis of ABO, Rhesus and MNS's red cell systems. *Int J Cancer* 13: 116–121
153. Henderson BE, Louie E, Jing JS, Buell P, Gardner MB (1976) Risk Factors Associated with Nasopharyngeal Carcinoma. *New Engl Jour med* 295: 1101–1106
154. Henle G, Henle W (1966) Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's lymphoma. *J Bact* 91: 1248–1256
155. Henle G, Henle W (1967) Immunofluorescence, interference and complement fixation techniques in the detection of the herpestype virus in Burkitt tumor cell lines. *Cancer Res* 27: 2442–2446
156. Henle G, Henle W, Diehl V (1968) Relation of Burkitt tumor associated herpestype virus to infectious mononucleosis. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 59: 94–101
157. Henle G, Henle W, Klein G (1971) Demonstration of two distinct components in the early antigen complex of Epstein-Barr virusinfected cells. *Int J Cancer* 8: 272–278
158. Henle G, Henle W (1976) Epstein-Barr virus-specific JgA serum antibodies as an outstanding feature of nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer* 17: 1–7
159. Henle W, Hummeler K, Henle G (1966) Antibody coating and agglutination of virus particles separated from the EB 3 line of Burkitt lymphoma cells. *J Bact* 92: 269–271
160. Henle W, Diehl V, Kohn G, Zur Hausen H, Henle G (1967) Herpestype virus and chromosome marker in normal leukocytes after growth with irradiated Burkitt cells. *Science* 157: 1064–1072
161. Henle W, Henle G, Ho HC, Burtin P, Cachin Y, Clifford P, De Schryver A, De Thé G, Diehl V, Klein G (1970) Antibodies to EB virus in nasopharyngeal carcinoma, other head and neck neoplasms and control groups. *J Nat Cancer Inst* 44: 225–231
162. Henle W, Henle G, Zajac BA, Pearson G, Waubke R, Scriba M (1970) Differential reactivity of human Serums with early antigens by Epstein-Barr virus. *Science* 169: 188–190
163. Henle W, Henle G (1972) Epstein-Barr virus: the cause of infectious mononucleosis. In: Biggs PN, De Thé G, Payne LN (eds) *Oncogenis and herpesviruses IARC sci Publ* 2: 269–274
164. Henle W, Ho HC, Henle G, Kwan HC (1973) Antibodies to Epstein-Barr virus-related antigens in nasopharyngeal carcinoma. Comparison of active cases and long term survivors. *J nat Cancer Inst* 51: 361–369
165. Henle W (1977) Faktorenanalyse der Tumorentstehung beim Menschen am Beispiel des Epstein-Barr-Virus. *Klin Wschr* 55: 847–855
166. Henle W, Ho JHC, Henle G, Chau JCW, Kwan HC (1977) Nasopharyngeal carcinoma: Significance of changes in Epstein-Barr virus-related antibody patterns following therapy. *Int J Cancer* 20: 663–672
167. Henle W, Henle G (1978) The immunological approach to study of possibly virus-induced human malignancies using the Epstein-Barr virus as example. *Prog exp Tumor Res* 21: 19–48
168. Herbert WJ, Wilkinson PC (1980) *Wörterbuch der Immunologie*, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York
169. Heymann P (1891) II. Gesellschaftsberichte. *Berliner laryngologische Gesellschaft. Sitzung 2. Mai. Zbl Laryng* 7: 333–334
170. Hinkel GK, Jäger J (1966) Über Lymphoepitheliome im Kindesalter. *Arch Kinderhk* 174: 331–342
171. Hirayama T (1978) Description and analytical epidemiology of nasopharyngeal cancer. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control. IARC sci Publ* 20: 167–189
172. Ho HC (1967) Nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong. In: Muir CS, Shanmugaratnam K (eds) *Cancer of the nasopharynx. UICC Monograph series* 1: 58–63
173. Ho HC (1967) Radiological diagnosis of nasopharyngeal carcinoma with special reference to its spread through the base of skull. In: Muir CS, Shanmugaratnam K (eds) *Cancer of the nasopharynx. UICC Monograph series* 1: 238–246
174. Ho JHC (1970) The natural history and treatment of nasopharyngeal carcinoma. In: Clark RL, Cumley RW, McCay JE, Copeland M (eds) *Proc X. internat Cancer Congr. Yearbook med publ, Chicago*, 4: 1–14
175. Ho CH (1971) Incidence of nasopharyngeal cancer in Hong Kong. *UICC Bull Cancer* 9: 5
176. Ho HC (1972) Nasopharyngeal carcinoma (NPC) *Adv Cancer Res* 15: 57–92

177. Ho HC (1972) Current knowledge of the epidemiology of nasopharyngeal carcinoma – a review. In: Biggs PM, De Thé G, Payne LN (eds) *Oncogenesis and herpesviruses*, IARC sci publ 2: 357–366
178. Ho HC, Ng MH, Kwan HC, Chau JCW (1976) Epstein-Barr-Virus specific IgA and IgG serum antibodies in nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 34: 655–660
179. Ho HC, NG MH, Kwan HC (1977) IgA antibodies to Epstein-Barr viral capsid antigens in saliva of nasopharyngeal carcinoma patients. *Br J Cancer* 35: 888–890
180. Ho HC (1978) Stage classification of nasopharyngeal carcinoma: a review. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci publ 20: 99–113
181. Ho HC (1978) Salted fish and Nasopharyngeal carcinoma in Southern China. *Lancet* 8090: 626
182. Ho HC, Kwan HC, NG MH, De Thé G (1978) Serum IgA antibodies to Epstein-Barr virus capsid antigen preceding symptoms of nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*: 436
183. Ho JHC, Chau JCW, Tse KC, Ng MH, Levine PH (1978) In vivo cell-mediated immunity in Chinese patients with nasopharyngeal carcinoma. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci publ 20: 545–552
184. Ho JHC, Lau WH, Fong M, Chan CL, Au GKH (1981) Treatment of nasopharyngeal carcinoma. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) *Nasopharyngeal carcinoma*. *Cancer Campaign* 5: 279–285
185. Holinger PH, Johnston KC, Anison GC (1950) Papilloma of the larynx: a review of 109 cases with a preliminary report of aureomycin therapy. *Ann Otol Rhinol Laryng* 59: 547–564
186. Holinger PH, Shipkowitz NL, Holper JC, Worland MC (1968) Studies of etiology of laryngeal papilloma and laryngeal papilloma vaccine. *Acta Otolaryngol* 65: 63–69
187. Huang DP, Ho JHC, Henle W, Henle G (1974) Demonstration of EBV-associated nuclear antigens in NPC cells from fresh biopsies. *Int J Cancer* 14: 580–588
188. Huang D, Ho CH, Henle W, Henle G, Saw D, Lui M (1978) Presence of EBNA in nasopharyngeal carcinoma and control patient tissues related to EBV serology. *Int J Cancer* 22: 266–274
189. Huang DP, Ho JHC, Saw D, Teoh TB (1978) Carcinoma of the nasal and paranasal regions in rats fed Cantonese salted marine fish. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci publ 20: 315–328
190. Huang TA, Cole TB, Fishburn RI, Baughn SG, Lucas VS (1981) Chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma. In: Grundman E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) *Nasopharyngeal carcinoma*. *Cancer Campaign* 5: 263–268
191. Huang AT, Cole TB, Herskovic A, Jelovsek S (1982) It is time to systematically change treatment of nasopharyngeal carcinoma. IVth international symposium on nasopharyngeal carcinoma. September 1982, Kuala Lumpur, Malaysia
192. Ince JS, Lui PS, Strong MS, Vaughan CW, Clement MP (1977) The morphology of human papillomas of the upper respiratory tract. *Cancer* 39: 1634–1646
193. Ishikawa K (1936) Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Entstehungsursachen der Papillome. *Fukuoka Acta Med* 29: 87–88
194. Ito Y, Kishishita M, Morigaki T, Yanase S, Hirayama T (1981) Induction and intervention of Epstein-Barr virus expression in human lymphoblastoid cell lines: a simulation model for study of cause and prevention of nasopharyngeal carcinoma and Burkitts lymphoma. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) *Nasopharyngeal carcinoma*. *Cancer Campaign* 5: 255–262
195. Ito Y, Yanase S, Kishishita M, Hirayama T, Hirota M, Oohigashi H, Koshimizu K (1982) The roles of Epstein-Barr virus, bacteria of normal flora and promoter plant diterpene esters in causation of the nasopharyngeal carcinoma. IVth international symposium on nasopharyngeal carcinoma. September 1982 Kuala Lumpur, Malaysia
196. Jackson CH (1901) Primary carcinoma of the nasopharynx. A table of cases. *JAMA* 37: 371–377
197. Jolly J (1914) La bourse de Fabricius et les organes lympho-épithéliaux. *Arch Anat micr Morph exp* 16: 363–547
198. Jondal, M, Klein G (1973) Surface markers of human B and T lymphocytes. II. Presence of Epstein-Barr virus receptors on B lymphocytes. *J exp Med* 138: 1365–1378
199. Jondal M, Klein G (1975) Classification of lymphocytes in nasopharyngeal carcinoma (NPC) biopsies. *Biomedicine* 23: 163–165
200. Jovin J (1926) Les lympho-épithéliomes du pharynx. Étude histologique, clinique et radiothérapique. *Ann des Mal de l'oreille et du larynx* 45: 729–758
201. Jung PF, Chun YF (1963) Nasopharyngeal carcinoma in China. *Postgrad Med* 33: 77–82
202. Jurasz A (1891) Die Krankheiten der oberen Luftwege. Carl Winters, Heidelberg

203. Jurasz A (1898) Die gutartigen Neubildungen des Kehlkopfes. In: Heymann P, Handbuch der Laryngologie und Rhinologie I, S 800–884
204. Kafuko GW, Henderson BE, Kirya G, Manube G, Smith PG, Tukei P, Williams EH (1972) Epstein-Barr virus antibody levels in children from the West Nile district of Uganda; results of a field study. *Lancet* 706–709
205. Karduck A, Richter HG (1974) Lasermikrochirurgische Begandlung gutartiger Stimmlippenveränderungen und ihre funktionellen Ergebnisse. *Laryng Rhinol Otol* 58: 764–769
206. Karpinski A, Krueger GRF, Wustrow J, Haas W, Ablashi DV, Pearson GR (1981) Epstein-Barr virus antibody titers in various histological types of carcinoma in the nasopharynx. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV Nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Campaign* 5: 95–99
207. Kawanishi M, Ito Y (1980) Effect of short-chain fatty acids on Epstein-Barr virus early and viral capsid antigen induction in P3HR-1 cells. *Cancer LCH II*, 129–132
208. Keim RJ (1980) Malignant change of laryngeal papillomas: a case report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 88: 773–777
209. Kieff E, Dambaugh T, Heller M, King W, van Santen V, Cheung A (1981) Structure and function of the Epstein-Barr virus genome: a brief overview. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) Nasopharyngeal carcinoma, *Cancer campaign* 5: 87–94
210. Kirchner FR, Smith SA, Toledo PS (1971) Micro cryocauterization of papillomas of the larynx. *Tr Am Acad Oph Otol* 75: 513–518
211. Kirk RL, Blake NM, Serjeantson S, Simons MJ, Chan SH (1978) Genetic components in susceptibility to nasopharyngeal carcinoma. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control. *IARC sci publ* 20: 283–297
212. Klein E, Becker S, Svedmyr E, Jondal M, Vanky F (1976) Tumor infiltrating lymphocytes. *Ann New York Acad sci* 276: 207–216
213. Klein G, Clifford P, Klein E, Stjernswaerd J (1966) Search for tumor-specific immune reactions in Burkitt lymphoma patients by the membrane immunofluorescence reaction. *Proc nat Acad Sci (USA)* 55: 1628–1635
214. Klein G, Clifford P, Klein E, Smith RT, Minowada J, Kourilsky FM, Burchenal JH (1967) Membrane immunofluorescence reaction of Burkitt lymphoma cells from biopsy specimens and tissue cultures. *J nat Cancer Inst* 39: 1027–1044
215. Klein G, Giovannella BC, Lindahl T, Fialkow PJ, Singh S, Stehlin J (1974) Direct evidence for the presence of Epstein-Barr virus DNA and nuclear antigen in malignant epithelial cells from patients with anaplastic carcinoma of the nasopharynx. *Proc Nat Acad Sci* 71: 4737–4741
216. Klein G (1975) The Epstein-Barr virus and neoplasm. *New Engl J med* 293: 1353–1357
217. Klein G (1977) Epstein-Barr virus, infectious mononucleosis, Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma. *Israel J Med Sci* 13: 716–724
218. Klein G (1978) EBV-persistence in human lymphoid and carcinoma cells, In: Stevens JG, Torado GJ, Fox CF (eds) Persistent viruses. Academic Press New York, San Francisco, London
219. Kleinfeld L (1936) Malignancies of the nasopharynx. *Laryngoscope* 46: 415–418
220. Kleinsasser O (1958) Über die gut- und bösartigen Formen der Kehlkopf papillome und deren histologisches und klinisches Bild. *Arch Ohr Nas und Kehlk Heilk* 174: 44–69
221. Kleinsasser O (1968) Mikrolaryngoskopie und endolaryngeale Mikrochirurgie. Technik und typische Befunde. F. Schattauer, Stuttgart
222. Kleinsasser O, Oliveira e Cruz G (1973) "Juvenile" and "adulte" Kehlkopfpapillome. *HNO* 21: 97–106
223. Kleinsasser O, Glanz H (1979) Spontane Kanzerisierung nicht bestrahlter juveniler Papillome. *Laryng Rhinol* 58: 482–489
224. Köhn K (1969) Kehlkopf und Luftröhre. In: Doerr W, Seifert G, Uehlinger E (Hrsg) Spezielle pathologische Anatomie Bd 4 Springer, Berlin Heidelberg New York, S 237–320
225. Konorza G, Sesterhenn K, Krueger GRF, Ablashi DV (1979) Distribution of T- and B-cells and of immunoglobulin producing cells in tumor tissue of patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 93: 195–204
226. Krompecher E (1903) Der Basalzellkrebs. Fischer, Jena
227. Krueger GRF, Samii H, Sesterhenn K, Uhlmann CH, Ablashi DV, Fischer R, Wustrow F (1977) Non-Hodgkin lymphomas: cell populations and functional behavior In: Thierfelder S, Rodt H, Thiel E (eds) Immunological diagnosis of leukemias and lymphomas. *Haematol Blood Transf* 20: 55–60

228. Krueger GRF, Wustrow J (1981) Current histological classification of nasopharyngeal carcinoma (NPC) at Cologne University. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) Nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Campaign* 5: 11–15
229. Krueger GRF, Kottaridis SD, Wolf H, Ablashi DV, Sesterhenn K, Bertram G (1981) Histological types of nasopharyngeal carcinoma as compared to EBV serology. *Anticancer Research* 1: 187–194
230. Krueger J, Ieromnimon V, Dahr W (1981) Frequencies of HLA antigens in patients with NPC In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) Nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Campaign* 5: 201–203
231. Lack EE, Vawter GF, Smith HG, Healy GB, Lancaster WD, Jenson AB (1980) Immunohistochemical localization of human papillomavirus in squamous papillomas of the larynx. *Lancet*: 592
232. Lack EE, Jenson AB, Smith HG, Healy GB, Pass F, Vawter F (1980) Immunoperoxidase localization of human papillomavirus in laryngeal papillomas. *Inter virology* 14: 148–154
233. Lanier AP, Bender TR, Blot WJ, Fraumeni JF, Hurlburt WB (1976) Cancer incidence in Alaska natives. *Int J Cancer* 18: 409–412
234. Lanz O (1899) Experimentelle Beiträge zur Geschwulstlehre. *D Med Wschr* 25: 313–316
235. Larsson LG, Clifford P, Einhorn J, Johansson B, Onyango J, Norin T, De Schryver A, Walstam R (1976) Radiation therapy of nasopharyngeal carcinoma in east Africa. *Acta Radiol Therapy Phys Biol* 15: 305–314
236. Lauterbur PC (1973) Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 242: 190
237. Laval F (1904) Des tumeurs malignes du nasopharynx. (Thèses) Marques, Toulouse
238. Lawley MA (1955) A pathological study of 170 cases of nasopharyngeal cancer. *Med J Malaya* 10: 126–156
239. Lederman M (1961) Cancer of the nasopharynx: its natural history and treatment. Springfield, Ill, Charles C Thomas Co.
240. Lederman M (1975) Malignant tumors of the nasopharynx. In: Chambers RG, Janssen de Limpens AMP, Jaques DA, Routledge RT (eds) *Cancer of the head and neck*. Excerpta medica, Amsterdam 131–139
241. Leicher H (1963) Bösartige Geschwülste des Kehlkopfes und Hypopharynx. In: Berendes J, Link R, Zöllner F, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Band II Teil 2, Georg Thieme, Stuttgart 959–1051
242. Lennert K, Kaiserling E, Mazzanti T (1978) Diagnosis and differential diagnosis of lymphoepithelial carcinoma in lymph nodes: histological, cytological and electronmicroscopic findings. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control* IARC Sci Publ 20: 51–64
243. Lenoir G, De Thé G (1978) Epstein-Barr virus-epithelial cell interaction and its implication in the etiology of nasopharyngeal carcinoma. In: De Thé G, Ito Y, Davis W, (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci publ 20: 377–384
244. Leventhal BG, Kashima H, Levine AS, Levy AB (1981) Treatment of recurrent laryngeal papillomatosis with an artificial interferon inducer (poly ICLC). *J Pediatr* 99: 614–616
245. Levine PH, De Thé GB, Brugère J, Schwaab G, Mourali N, Herberman RB, Ambrosioni JC, Revol P (1976) Immunity to antigens associated with a cell line derived from nasopharyngeal cancer (NPC) in non-Chinese NPC patients. *Int J Cancer* 17: 155–160
246. Levine PH, Wallen WC, Ablashi DV, Granlund DJ, Conelly R (1977) Comparative studies on immunity to EBV-associated antigens in NPC patients in North America, Tunisia, France and Hong Kong. *Int J Cancer* 20: 332–338
247. Levine PH, Lamelin JP, Stevens DA (1978) Cell-mediated immunity, Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci publ 20: 483–495
248. Liang PC, Ch'en CC, Chu CC, Hu YF, Chu HM, Tsung YS (1962) The histopathologic classification, biologic characteristics and histogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Clin med J* 81: 629–658
249. Licht C (1894) Om Vorters smitsomhed. *Ugeskrift Laeger* 1: 368–369
250. Lin TM, Chen KP, Lin CC, Hsu MM, Tu SM, Chiang TC, Jung PF, Hirayama T (1973) Retrospective study on nasopharyngeal carcinoma. *J nat Cancer Inst* 51: 1403–1408
251. Lin TM, Chen KP, Lin CC, Hsu MM, Tu SM, Chiang TC, Jung PF, Hirayama T (1973) Retrospective studies on carcinoma of the nasopharynx. *Cancer Res* 33: 2603–2608

252. Lindahl T, Klein G, Reedman BM, Johansson B, Singh S (1974) Relationship between Epstein-Barr virus (EBV) DNA and the EBV-determined nuclear antigen (EBNA) in Burkitt lymphoma biopsies and other lymphoproliferate malignancies. *Int J Cancer* 13: 764–772
253. Loke YW (1965) Lymphoepitheliomas of the cervical lymph-nodes. *Brit J Cancer* 19: 482–485
254. Lotzbeck C (1859) Primäres Carcinoma der Schilddrüse, Carcinom des Unterkiefers und der Schädelbasis: Tod unter Blutungen. *Dtsch Klin (Berlin)* 12: 122–123
255. Lüdín M (1947) Primitive maligne Geschwülste der Nasen- und Rachenengegend. *Pract oto rhino laryng* 9: 148–174
256. Luka J, Kalin B, Klein G (1979) Induction of the Epstein-Barr virus cycle in latently infected cells by n-butyrate. *Virology* 94: 228–231
257. Lynn TC, Tu SM, Hirayama T, Kawamura A (1973) Nasopharyngeal carcinoma and Epstein-Barr virus. *Jap J exp Med* 43: 121–133
258. Lyon GD, Schlosser JV, Lousteau R, Mouney DF, Benes EN (1978) Laser surgery and immunotherapy in the management of laryngeal papilloma. *Laryngoscope* 88: 1586–1588
259. Mackenzie M (1871) Essays on growth in the larynx with reports and an analysis of one hundred consecutive cases treated by the autor. Lindsay and Blakiston, Philadelphia
260. Maisonneuve J (1859) Tumeur carcinomateuse de la base du crâne; ligature extemporanée combinée avec la cauterisation en flèches. – Guérison. *Gaz Hôp (Paris)* 32: 313
261. Majoros M, Parkhill EM, Devine KD (1964) Papillomas of the larynx in children. A clinicopathologic study. *Am J surg* 108: 470–475
262. Malik MOA, Banatvala J, Hutt MSR, Abu-Sin AY, Hidaytallah A, El-Hadi AE (1979) Epstein-Barr virus antibodies in Sudanese patients with nasopharyngeal carcinoma: a preliminary report. *J Nat Cancer Inst* 62: 221–224
263. Martin HE, Steward FW (1935) Spindle cell epidermoid carcinoma. *Am J Cancer* 24: 273–298
264. Martin HE, Blady JV (1940) Cancer of the nasopharynx. *Arch Otolaryngol* 32: 692–727
265. Martin HE, Chakravorty RC (1959) Cancer of the nasopharynx. In: Jackson CJ, Jackson CL (eds) *Diseases of the nose, throat and ear*. WB Saunders & Co, Philadelphia, London
266. Matar JH, Mc Carten AB (1973) Carcinoma of the tonsil and nasopharynx. *Am J Roentgenol* 117: 517–525
267. Matzker J (1963) Gutartige Tumoren des Kehlkopfes. In: Berendes J, Link R, Zöllner F, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Band II Teil 2, Georg Thieme, Stuttgart, S 931–958
268. Mayyasi SA, Schidlovsky G, Bulfone LM, Buschek FT (1967) The coating reaction of the herpes-type virus isolated from malignant tissues with an antibody present in sera. *Cancer Res* 27: 2020–2024
269. Mc Phee JG, La Croix WR (1946) Statistical analysis of 1214 cases of carcinoma. *Canad M A J* 54: 573–584
270. Mehta P, Herold N (1980) Regression of juvenile laryngobronchial papillomatosis with systemic bleomycin therapy. *J Pediatr* 97: 479–480
271. Mekie DEC, Lawley M (1954) Nasopharyngeal carcinoma. I. clinical analysis of 120 cases. *Arch Surg* 69: 841–848
272. Melnick JL (1962) Papova virus group. *Science* 135: 1128–1130
273. Messerklinger W (1956) Ein Beitrag zur Behandlung der Larynxpapillome. *Z Laryng Rhinol* 35: 728–732
274. Michaels L, Hyams VJ (1979) Undifferentiated carcinoma of the nasopharynx a light and electron microscopical study. *Clin Otolaryng* 2: 105–114
275. Micheau C, De Thé G, Orofianna B, Schwaab G, Brugère J, Tursz T, Sancho-Garnier H, Cachin Y (1981) Practical value of classifying NPC in two major microscopical types. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) *Nasopharyngeal carcinoma*. *Cancer Campaign* 5: 51–57
276. Michaux L (1845) Carcinom de base du crâne. *Memoires. zit. nach Godtfredsen*
277. Miller D, Goldman JM, Goodman ML (1971) Etiologic study of nasopharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol* 94: 104–108
278. Miller G, Lisco H, Kohn HI, Stitt D (1971) Establishment of cell lines from normal adult human blood leukocytes by exposure to Epstein-Barr virus and neutralization by human sera with Epstein-Barr virus antibody (35810) *Proc Soc Exp Biol Med* 137: 1459–1465
279. Miller G, Shope T, Lisco H, Stitt D, Lipman M (1972) Epstein-Barr virus. Transformation, cytopathic changes, and viral antigens in squirrel monkey and marmoset leukocytes. *Proc Nat Acad Sci USA* 69: 383–387

280. Miller G, Niedermann JC, Andrew L (1973) Prolonged oropharyngeal excretion of EB virus following infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 288: 229–232
281. Miller G (1974) The oncogenicity of Epstein-Barr virus. *J Infect Dis* 130: 187–205
282. Mollier J (1913) Die lymphoepithelialen Organe. 5. Ber d. Ges. f. Morphol und Physiol München, 29, 14
283. Moloney T (1957) Malignant tumors of the nasopharynx. *Laryngoscope* 67: 1297–1305
284. Mühlfahrt M (1893) Über maligne Geschwülste des Nasenrachenraumes. Diss Bonn
285. Muir CS (1967) Nasopharyngeal cancer – a historical vignette. In: Muir CS, Shanmugaratnam K, (eds) *Cancer of the nasopharynx*. UICC Monograph Series 1: 13–17
286. Muir CS, Shanmugaratnam K (1967) The incidence of nasopharyngeal cancer in Singapore. In: Muir CS, Shanmugaratnam K (eds), *cancer of the nasopharynx*, UICC Monograph series 1, 47–53
287. Nasemann TH (1974) *Viruskrankheiten der Haut, der Schleimhäute und des Genitales*. Georg Thieme, Stuttgart
288. Needles W (1937) Malignant tumor of the nasopharynx. *J Nerv Ment Dis* 86: 373–398
289. Neumann OG (1976) Behandlung der Larynxpapillomatose bei Erwachsenen. *Laryng Rhinol* 55: 626–630
290. Neumann OG, Klopp L, Franz B (1980) Klinische und histologische Klassifizierung der Larynxpapillome und Papillomatosen. *Laryng Rhinol* 59: 57–65
291. New GB, Kirch W (1928) Tumors of the nose and throat. *Arch Otolaryng* 8: 600–607
292. New GB, Stevenson W (1943) End results of treatment of malignant lesions of nasopharynx. *Arch otolaryng* 38: 205–209
293. Niederman JC, Mc Collum RW, Henle W, Henle G (1968) Infectious mononucleosis: Clinical manifestation in relation to EB virus antibodies. *JAMA* 203: 205–209
294. Nielsen J (1945) Roentgen treatment of malignant tumors of the nasopharynx. *Acta radiol* 26: 133–154
295. Nonoyama M, Pagano JS (1971) Detection to Epstein-Barr viral genome in nonproductive cells. *Nature New Biol* 233: 103–106
296. Nonoyama M, Huang CH, Pagano JS, Klein G, Singh S (1973) DNA of Epstein-Barr virus detected in tissue of Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma. *Proc nat acad sci (USA)* 70: 3265–3268
297. Nonoyama M, Pagano JS (1973) Homology between Epstein-Barr virus DNA and viral DNA from Burkitt's lymphoma and nasopharyngeal carcinoma determined by DNA-DNA reassociation kinetics. *Nature* 242: 44–47
298. Oberling C (1928) Les réticulosarcomes et les réticulo-endothéliosarcomes de la moelle osseuse (Sarcomes de Ewing). *Bull Assoc franç pour l'étude du cancer* 17: 259–296
299. Oeken FW, Wedig K (1959) Kritische Überlebenszeit und Metastasierung der malignen Nasenrachengeschwülste. *Arch Ohr, Nas Kehlk Heilk* 175: 256–261
300. Old JL, Boyse EA, Oettgen HF, De Harven E, Geering G, Williamson B, Clifford P (1966) Precipitating antibody in human serum to an antigen present in cultured Burkitt's lymphoma cells. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 56: 1699–1704
301. Olofsson J, Bjelkenkrantz K, Grontoft O (1980) Malignant degeneration of a juvenile laryngeal papilloma – a follow-up study. *J Otolaryngol* 9: 329–333
302. Ono J, Saito H, Igarashi M, Ito M (1957) The etiology of papilloma of the larynx. *Ann Otol* 66: 1119–1142
303. Oppikofer E (1913) Primäre maligne Geschwülste des Nasenrachenraumes. *Arch Laryng* 27: 526–564
304. Ormerod FC (1959) Bösartige Tumoren des Nasenrachens. *Arch Ohr-, Nas-Kehlk Heilk* 175: 221–228
305. Pang LQ (1959) Carcinoma of the nasopharynx. An analysis of thirty-four cases and a preliminary report on palatal fenestration in its management. *Ann Otol Rhinol* 68: 356–371
306. Pantango EE, Basa GF, Canlas M (1967) A survey of nasopharyngeal cancers among Filipinos: A review of 203 cases. In: Muir CS, Shanmugaratnam K (eds) *Cancer of the nasopharynx*. UICC Monograph series 1: 38–42
307. Papavasiliou CG (1974) Cancer of the Nasopharynx. *Clin Radiol* 25: 409–414
308. Pearson G, Dewey F, Klein G, Henle G, Henle W (1970) Relation between neutralization of Epstein-Barr virus and antibodies to cell-membrane antigens induced by the virus. *J nat Cancer Inst* 45: 989–995

309. Pearson GR, Coates HL, Neel HB III, Levine P, Ablashi D, Easton J (1978) Clinical evaluation of EBV serology in American patients with nasopharyngeal carcinoma: etiology and control. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) IARC sci publ 20: 439–448
310. Pearson G, Chase R, Qualtiere LF (1982) Purification and biological characterization of a major Epstein-Barr virus-induced membrane glycoprotein. IV th international symposium on nasopharyngeal carcinoma. September 1982, Kuala Lumpur, Malaysia
311. Pearson G, Mulroney S, Taylor W, Neel HB III, Weiland LH (1982) A new approach for adjunct therapy of NPC using antibodies to EBV-induced membrane antigens. IV th international symposium on nasopharyngeal carcinoma. September 1982 Kuala Lumpur, Malaysia
312. Perdue ST, Terasaki PI, Mickey MR (1978) HLA frequencies in cancer: a third study. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control. IARC sci Publ 20: 263–269
313. Perez CA, Ackerman LV, Mill WB, Ogura JH, Powers WE (1969) Cancer of the nasopharynx: factors influencing prognosis. *Cancer* 24: 1–17
314. Pernis B, Forni L, Amante L (1971) Immunoglobulins as cell receptors. *Ann NY Acad sci* 190: 420–431
315. Pflanz M (1973) *Allgemeine Epidemiologie*. Georg Thieme, Stuttgart
316. Pinson L, Traissac L, Mattern P, Roche JC, Patris D (1976) Résultats concernant le traitement par immunothérapie des papillomatoses infantiles graves. *Rev Laryng* 97: 371–377
317. Pizza G, Viza D, Ablashi DV, Jerome L, Armstrong G, Levine PH (1981) The possible use of specific transfer factors in the treatment of patients with nasopharyngeal carcinoma. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds). *Nasopharyngeal carcinoma*. *Cancer Campaign* 5: 301–307
318. Prasad U (1981) Significance of metaplastic transformation in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. Clinical, histopathological and ultrastructural studies. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) *Nasopharyngeal carcinoma*. *Cancer Campaign* 5: 31–39
319. Preibisch-Effenberger R (1966) Endolaryngeale Ultraschallanwendung als neue Behandlungsmethode juveniler Kehlkopfpapillome. *Arch klin exp Ohr Nas und Kehlk Heilk* 186: 146–152
320. Pritchett RF, Hayward SD, Kieff ED (1975) DNA of Epstein-Barr virus. I. Comparative studies of the DNA of EBV from HR-1 and B 95–8 cells. Size, structure and relatedness. *J Virol* 15: 556–584
321. Pritchett R, Pedersen M, Kieff E (1976) Complexity of EBV homologous DNA in continuous lymphoblastoid cell lines. *Virology* 74: 227–231
322. Proetz AW (1941) *Applied physiology of the nose*. St Louis Annals Publ, St Louis
323. Proetz AW (1953) Respiratory air currents and their clinical aspects. *J Laryng* 67: 1–27
324. Prystowsky SD, Eifenbein GJ, Lambers SJ (1978) Nasopharyngeal carcinoma associated with long term arsenic ingestion. *Arch Dermatol* 114: 602–603
325. Putney FJ (1955) Borderline malignant lesions of the larynx. *Arch Otolaryngol* 61: 381–385
326. Quade R, Löbe LP (1979) Klinik und Therapie von Schleimhautpapillomen im HNO-Bereich. *Laryng Rhinol* 58: 490–494
327. Quick CA, Behrens HW, Brinton-Darnell M, Good RA (1975) Treatment of papillomatosis of the larynx with transfer factor. *Ann Otol* 84: 607–613
328. Quick CA, Watts SL, Krzyzek RA, Faras AJ (1980) Relationship between condylomata and laryngeal papillomata. Clinical and molecular virological evidence. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 89: 467–471
329. Quick D, Cutler M (1927) Transitional cell epidermoid carcinoma. *Surg Gyn Obst* 45: 320–321
330. Quisenberry WB, Reimann-Jasinski D (1967) Ethnic differences in nasopharyngeal cancer in Hawaii. In: Muir CS, Shanmugaratnam K (eds) *Cancer of the Nasopharynx*. UICC Monograph series 1: 77–81
331. Reedman BM, Klein G (1973) Cellular localization of an EBV-associated complement fixing antigen in producer and non-producer lymphoblastoid cell lines. *Int J Cancer* 11: 499–520
332. Reedman BM, Klein G, Pope JH, Walters MK, Hilger J, Singh S, Johansson B (1974) Epstein-Barr virus-associated complement-fixing and nuclear antigens in Burkitt lymphoma biopsies. *Int J Cancer* 13: 755–763
333. Regaud C (1921) In: Reverchon L, Coutard H, *Lympho-épithéliome de l'hypopharynx traité par rontgénéthérapie*. *Bull soc franc oto rhino lar* 34: 209–214
334. Resler DR, Snow JB (1967) Cell free transplantation of human laryngeal papilloma to dogs. *Laryngoscope* 77: 397–416

335. Ringertz N, Törnberg B, Sjöström A, Swenson D (1962) Cancer incidence in Sweden, 1959. Stockholm, National Board of Health. The Cancer Registry
336. Rouvière H (1932) Anatomie des lymphatiques de l'homme. Masson, Paris
337. Rowson KEK, Mahy BWJ (1967) Human papova (Wart) virus. *Bact Rev* 31: 110–131
338. Sako K, Minowada J, Marchetta FC (1975) Epstein-Barr virus antibodies in patients with carcinoma of the nasopharynx and carcinoma of other sites on the head and neck. *Am J Surg* 130: 437–439
339. Salinger S, Pearlman SJ (1936) Malignant tumors of the epipharynx. *Arch Otolaryng* 23: 149–172
340. Sawaki S, Hirayama T, Sugano H (1976) Studies on nasopharyngeal carcinoma in Japan. *Gann Monogr* 18: 63–74
341. Sawaki S, Sugano H, Hirayama T (1978) Analytical aspects of symptoms of nasopharyngeal malignancies. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci publ 20: 147–163
342. Sawaki S, Kawamura A, Tachibana T (1978) Use of immunological studies in evaluating the clinical course of nasopharyngeal carcinoma In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci publ 20: 575–585
343. Scanlon PW, Devine KD, Woolner LB (1958) Malignant lesions of the nasopharynx. *Ann Otol* 67: 1005–1021
344. Schein PS, Winokur SH (1975) Immunosuppressive and cytotoxic chemotherapy: long term complications. *Ann Internal Med* 82: 84–95
345. Schinz HR, Baumann-Schenker R (1936) Zur Histologie, Biologie und Therapie des transitional-cell-carcinoma. *Fortschr Röstr* 53: 560–580
346. Schmauz R, Templeton AC (1972) Nasopharyngeal carcinoma in Uganda. *Cancer* 29: 610–621
347. Schmid H (1881) Weitere Erfahrungen über die buccale Exstirpation basilärer Rachengeschwülste. *Prager Med Wschr* 6: 253–256, 261–264, 274–276
348. Schmidt M, Meyer E (1909) Die Krankheiten der oberen Luftwege. Julius Springer, Berlin
349. Schmincke A (1921) Über lymphoepitheliale Geschwülste. *Beitr path Anat allg Path* 68: 161–170
350. Scholz H, Peschel O, Meyer R (1968) Das Lymphoepitheliom – ein seltener Tumor im Kindesalter. *M Schr Kinderhk* 116: 149–152
351. Schreiber (1896) Über die Geschwülste des Nasenrachenraumes. Diss Königsberg
352. Schwab W (1975) Aktuelle Bemerkungen zur Anwendung des TNM-Systems im Kopf- und Hals Bereich. *Laryng Rhinol* 54: 44–64
353. Schwab W (1982) Praxis der Krebsbehandlung in der Oto-Rhino-Laryngologie. *HNO* 30: 18–24
354. Schweich M (1867) Tumeur fibro-plastique de la base du crâne. *Bull Soc Anat Paris*, 256–261
355. Scott GC, Atkinson L (1967) Demographic features of the Chinese population in Australia and the relative prevalence of nasopharyngeal cancer among Caucasians and Chinese. In: Muir CS, Shanmugaratnam K (eds) *UICC Monograph series 1*: 64–72
356. Sesterhenn K, Klein HO (1976) Untersuchungen zum Generationszyklus maligner Tumoren im HNO-Bereich und ihre Bedeutung für die zytostatische Therapie. *Laryng Rhinol* 55: 1–6
357. Sesterhenn K, Krueger GRF, Uhlmann CH, Ablashi DV, Samii H, Wustrow F, Fischer R (1976) Klassifikation maligner Lymphome des Halsbereiches: Kombinierte morphologische, immunzytologische, serologische und Zellkulturuntersuchungen. *Laryng Rhinol Otol* 55: 823–832
358. Sesterhenn K, Krueger GRF, Uhlmann C (1977) Zur zellulären Immunreaktivität von Tumorpapienten: T-Zellen im peripheren Blut. *Laryng Rhinol* 56: 807–814
359. Sesterhenn K, Wustrow F, Bertram G (1981) Surgical procedures in diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma – a historical review. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) *Nasopharyngeal carcinoma*. *Cancer Campaign* 5: 269–272
360. Sesterhenn K, Bertram G, Wustrow F (1981) Skin testing in NPC patients. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) *Nasopharyngeal carcinoma*. *Cancer Campaign* 5: 179–191
361. Sesterhenn K, Krueger GRF, Bertram G, Sesterhenn I (1982) Zum lymphoepithelialen Karzinom des Oropharynx. Häufigkeit und Differentialdiagnose. *HNO* 30: 243–249
362. Sesterhenn I, Sesterhenn K, Hyams V, Krueger GRF, Langloss JM, Bertram G (1982) Demonstration of keratin-antigens in undifferentiated carcinoma of the nasopharyngeal type and malignant lymphomas – a contribution to practical differential diagnosis. IV th international symposium on nasopharyngeal carcinoma. September 1982, Kuala Lumpur, Malaysia
363. Shanmugaratnam K, Muir CS (1967) Nasopharyngeal carcinoma, origin and structure. In: Muir CS, Shanmugaratnam K (eds) *Cancer of the nasopharynx*. *UICC Monograph series 1*: 153–162

364. Shanmugaratnam K, Higginson J (1967) Aetiology of nasopharyngeal cancer: report on a retrospective survey in Singapore. In: Muir CS, Shanmugaratnam K (eds) *Cancer of the nasopharynx*. UICC monogr ser 1: 130–134
365. Shanmugaratnam K (1972) The pathology of nasopharyngeal carcinoma. In: Biggs PM, De Thé G, Payne LN (eds) *Oncogenesis and Herpesvirus*. IARC sci publ 2: 239–248
366. Shanmugaratnam K (1973) Ethnic and dialect group variations in cancer incidence. *Singapore med J* 14: 69
367. Shanmugaratnam K, Sobin LH (1978) Histological typing of upper respiratory tract tumours. International histological classification of tumours. 19, WHO, Geneva 1978
368. Shanmugaratnam K (1978) Variations in nasopharyngeal cancer incidence among specific Chinese communities dialect groups in Singapore. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci publ 20: 191–196
369. Shanmugaratnam K (1978) Histological typing of NPC In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci publ 20: 3–11
370. Shanmugaratnam K, Tye CY, Goh EH, Chia KB (1978) Etiological factors in nasopharyngeal carcinoma: a hospital-based, retrospective, case-control, questionnaire study. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci publ 20: 199–212
371. Shipkowitz NL, Holper JC, Worland MC, Holinger PH (1967) Evaluation of autogenous laryngeal papilloma vaccine. *Laryngoscope* 77: 1047–1053
372. Shope T, Dechairo D, Miller G (1973) Malignant lymphoma in cotton-top marmosets after inoculation with Epstein-Barr virus. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 70: 2487–2491
373. Shu-Chen H (1980) Nasopharyngeal cancer: a review of 1605 patients treated radically with cobalt 60. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 401–407
374. Silvestre D, Ernberg I, Neauport-Sautes C, Kourilsky FM, Klein G (1974) Differentiation between early and late membrane antigen on human lymphoid cell lines infected with Epstein-Barr virus. II. Immuno-electron microscopy. *J nat Cancer Inst* 53: 67–74
375. Simmons MW, Ariel IM (1949) Carcinoma of the nasopharynx. Report of 150 cases. *Surg Gynec Obst* 88: 763–775
376. Simons MJ, Wee GB, Day NE, Chan SH, Shanmugaratnam K, De Thé G (1975) Probable identification of an AL-A second-locus antigen associated with a high risk of nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 142–143
377. Simons MJ, Wee GB, Goh EH, Chan SH, Shanmugaratnam K, Day NE, De Thé G (1976) Immunogenetic aspects of nasopharyngeal carcinoma. IV Increased risk on Chinese of nasopharyngeal carcinoma associated with a Chinese-related HLA-profile (A 2, Singapore 2). *J nat Cancer Inst* 57: 977–980
378. Simons MJ, Chan SH, Darmalingam S, Wee GB, Shanmugaratnam G, Prasad U, Goh EH, Betuel H, Ho JHC, Chau JWC, Day NE, De Thé G (1978) Nasopharyngeal carcinoma and histocompatibility antigens. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci publ 20: 271–282
379. Simpson GT, Strong MS (1982) Recurrent respiratory papillomatosis. In: Gates GA (ed) *current therapy in otolaryngology – head and neck surgery*. BC Decker, Trenton, New Jersey, CV Mosby Company Saint Louis, Toronto, London: 328–332
380. Skorpil F (1939) Über Lymphoepitheliome (Schmincke) der Speicheldrüsen. *Frankf Z Path* 53: 450–466
381. Smith GE, Dawson WR (1924) *Egyptian mummies*. George Allen and Unwin, Ltd., London
382. Smith HG, Healy GB, Vaughan CW, Strong MS (1980) Topical chemotherapy of recurrent respiratory papillomatosis. A preliminary report. *Ann Otol Rhinol Laryng* 89: 472–478
383. Snow JB (1975) Carcinoma of the nasopharynx in children. *Ann Otol* 84: 817–826
384. Spangenberg S (1912) Über die Endothelioma des Nasenrachenraumes. *Arch Ohrenheilk* 87: 67–87
385. Spittler LE (1976) Delayed hypersensitivity skin testing. In: Rose NR, Friedman H, Manual of clinical immunology. American society for microbiology Washington: 53–63
386. Steiner W (1981) Advances in the endoscopic diagnosis of nasopharyngeal carcinomas. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) *Nasopharyngeal carcinoma*. *Cancer Campaign* 5: 81–85
387. Stephens CB, Arnold GE, Butchko GM, Hardy CL (1979) Autogenous vaccine treatment of juvenile laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope* 89: 1689–1696

388. Stoerk C (1880) Klinik der Krankheiten des Kehlkopfes, der Nase und des Rachens. Ferdinand Enke, Stuttgart
389. Straka JA, Bluestone CD (1972) Nasopharyngeal malignancies in children. *Laryngoscope* 82: 807–816
390. Straus SE, Armstrong G, Seidlin M, Horneff J, Clark J, Longo D, Faggioni A, Pearson G, Ablashi DV (1982) Acyclovir treatment of human herpesvirus infections: implications for the treatment of Epstein-Barr virus (EBV) – related disorders. IV th international symposium on nasopharyngeal carcinoma. September 1982, Kuala Lumpur, Malaysia
391. Strauss MJ, Shaw EW, Bunting H, Melnick JL (1949) “Crystalline” virus-like particles from skin papillomas characterized by intranuclear bodies. *Proc Soc Exp Biol Med* 72: 46–50
392. Streit (1903) Bericht über die Klinik und Poliklinik des Professor Dr. Gerber – Königsberg im Jahre 1902. III Beobachtung aus dem Krankheitsgebiet des Nasenrachenraums, der Mundhöhle und des Kehlkopfes. *Z Ohrenheilk* 45: 345–371
393. Strong MS, Vaughan CW, Healy GB, Cooperbrand SR, Clemente M A CP (1976) Recurrent respiration papillomatosis; management with the CO₂ laser. *Ann Otol* 85: 508–516
394. Sugano H, Sakamoto G, Sawaki S, Hirayama T (1978) Histopathological types of nasopharyngeal carcinoma in a low-risk area: Japan. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control*. IARC sci publ 20: 27–39
395. Sugawara K, Mizuno F, Osato T (1972) Epstein-Barr virus-associated antigens in nonproducing clones of human lymphoblastoid cell lines. *Nature New Biol* 239: 242–243
396. Sundar SK, Ablashi DV, Kamaraju LS, Levine PH, Faggioni A, Armstrong GR, Pearson GR, Krueger GRF, Hewetson JF, Bertram G, Sesterhenn K, Menezes J (1982) Sera from patients with undifferentiated nasopharyngeal carcinoma contain a factor which abrogates specific Epstein-Barr virus antigen induced lymphocyte response. *Int J Cancer* 29: 407–412
397. Svoboda DJ, Kirchner FR, Shanmugaratnam K (1967) The fine structure of nasopharyngeal carcinoma. In: Muir CS, Shanmugaratnam K (eds) *Cancer of the nasopharynx*. UICC Monograph series 1: 163–171
398. Takasugi M, Terasaki PI, Henderson G, Mickey MR, Menk H, Thompson RW (1973) HLA antigens in solid tumors. *Cancer Res* 33: 648–650
399. Teoh TB (1967) Epidermoid carcinoma of the nasopharynx among Chinese: a study of 124 necropsies. In: Muir CS, Shanmugaratnam K (eds) *Cancer of the nasopharynx*. UICC Monograph series 1: 173–178
400. Terasaki PI, Mickey MR (1975) HL-A haplotypes of 32 diseases. *Transpl Rev* 22: 105–119
401. Terasaki PI, Perdue ST, Mickey MR (1977) HLA frequencies in cancer: a second study. In: Mulvihill JJ (ed) *Genetics of Human Cancer*. New York, Raven Press, p 321–327
402. Thompson CM, Grimes EL (1944) Carcinomas of the nasopharynx. *Amer J Med Sci* 207: 342–348
403. Thomson JO (1923) Cervical lymphosarcomas, with an analysis of 90 cases. *China med J* 37: 1001–1010
404. Thost A (1929) Die Geschwülste des Kehlkopfes. In: Denker A, Kahler O (Hrsg) *Handbuch der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde* V, Julius Springer, Berlin, S 364–407
405. Tischendorf P, Shramek GJ, Balagtas JC (1970) Development and persistence of immunity to Epstein-Barr virus in man. *J infect Dis* 122: 401–409
406. Tobeck A (1932) Die histologische Rückbildung der Lymphoepitheliome nach Röntgenbestrahlung. (Ein Beitrag zu der Frage, ob die Sonderstellung der Lymphoepitheliome berechtigt ist). *Z HNO* 30: 182–196
407. Topley M (1973) In: Field CE, Baber FM (eds) *Growing up in Hong Kong*, Hong Kong University Press
408. Toso G (1971) Epithelial papillomas – benign or malignant? Interesting findings in laryngeal papilloma. *Laryngoscope* 81: 1524–1531
409. Treuner J, Niethammer D, Dannecker G, Jobke A, Aldenhoff P, Kremens B, Nessler G, Bömer H (1981) Treatment of nasopharyngeal carcinoma in children with fibroblast interferon. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) *Nasopharyngeal carcinoma*. *Cancer Campaign* 5: 309–316
410. Trotter W (1911) On certain clinically obscure malignant tumours of the naso-pharyngeal wall. *Brit Med J* 2: 1057–1059
411. Tu SM (1965) Nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. In: *Eighth International Congress Series* 113: 184–185

412. Uhlmann CH, Krueger GRF, Sesterhenn K, Rose KG, Ablashi DV, Wustrow F (1978) Nasopharyngeal and adjacent neoplasms: a clinicopathologic and immunologic study. *Arch Oto Rhino Laryng* 218: 163–177
413. UICC (1974) TNM classification of malignant tumors. 2nd ed, Geneva
414. UICC (1979) TNM-Klassifikation der malignen Tumoren, 3. Aufl, Springer, Berlin-Heidelberg-New York
415. Ullmann EV (1923) On the aetiology of the laryngeal papilloma. *Acta Oto laryng* 5: 317–334
416. Vaeth JM (1960) Nasopharyngeal malignant tumors. *Radiology* 74: 364–372
417. van Andel JG (1977) Carcinoma of the nasopharynx treated in the RRTI. *Radiol Clin* 46: 50–69
418. Variot G (1894) Un cas d'inoculation expérimentale des verrues de l'enfant à l'homme. *J clin therap infant* 2: 529–534
419. Villari N, Biti GP, Olmi P, De Dominicis R (1974) Les cancers du nasopharynx. Expérience de l'institut de radiologie de l'université de Florence. *J Radiol Electrol* 55: 753–755
420. Virchow R (1887) Über Pachydermia laryngis, *Berl klin Wschr* 22
421. Waelsch L (1918) Übertragungsversuche mit spitzen Kondylomen. *Arch Dermatol Syphilis* 124: 625–646
422. Wahi PN (1967) Malignant tumors of the nasopharynx und accessory sinuses in India. In: Muir CS, Shanmugaratnam K (eds) *Cancer of the nasopharynx. UICC Monograph series 1*: 24–28
423. Wahren BK, Lantorp K, Stermer G, Epmark A (1970) EBV antibodies in family contacts of patients with infectious mononucleosis. *Proc Soc exp Biol (NY)* 133: 934–939
424. Walsh TE, Beamer PR (1950) Epidermoid carcinoma of the larynx occurring in two children with papilloma of the larynx. *Laryngoscope* 60: 1110–1124
425. Wang CC, Little JB, Schulz MD (1962) Cancer of the nasopharynx. Its clinical and radiotherapeutic considerations. *Cancer* 15: 921–926
426. Wang CC (1977) Treatment of carcinoma of the nasopharynx by irradiation. *Ear Nose Throat J* 56: 97–101
427. Wara WM, Wara DW, Phillips TL, Amman AJ (1975) Evoked IgA in carcinoma of the nasopharynx. *Cancer N. Y* 35: 1313–1315
428. Wassermann M (1886) Beiträge zur Statistik der Bindegewebstumoren des Kopfes. *Dt Z Chir* 25: 368–439
429. Waterhouse J, Muir C, Correa P, Powell J (1976) Cancer incidence in five continents. *IARC sci publ* 15
430. Webb WW (1956) Papillomata of the larynx. *Laryngoscope* 66: 871–918
431. Wells C (1963) Ancient egyptian pathology. *J Laryng* 77: 261–265
432. Wells C (1964) Two medieval cases of malignant disease. *Brit med J* 1: 1611–1612
433. Werner J, Wolf H, Apodaca J, Zur Hausen H (1975) Lymphoproliferative disease in a cotton-top marmoset after inoculation with infectious mononucleosis-derived Epstein-Barr virus. *Int J Cancer* 15: 1000–1008
434. Whiteleather JE (1945) Transitional epithelial cell carcinoma of the nasopharynx. *Amer J Roentgenol* 54: 357–369
435. Whitman JE, Lemp JF, Hung C, Ablashi DV, Crowley GM, (1981) Purified human interferons: prospects for therapy in nasopharyngeal carcinoma. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) *Nasopharyngeal carcinoma. Cancer Campaign* 5: 287–299
436. Willis RA (1948) *Pathology of tumors*. Butterworth, London
437. Winston P, Epstein SS (1958) Papilloma of the larynx: a clinicopathological study. *J Laryng* 72: 452–464
438. Wolf H, Zur Hausen H, Becker V (1973) EB viral genomes in epithelial nasopharyngeal carcinoma cells. *Nature New Biol* 244: 245–247
439. Wolf H, Bayliss GJ, Wilmes E (1981) Biological properties of Epstein-Barr virus. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) *Nasopharyngeal carcinoma. Cancer Campaign* 5: 101–109
440. Yata J, Desgranges C, De Thé G, Modrali N, Ellouz R, Tachibana T, Brugère J (1974) Nasopharyngeal carcinoma. VII B and T lymphocytes in the circulating blood and in tumour tissue. *Biomedicine* 21: 244–250
441. Yata J, Shimbo T, Sawaki S (1978) Changes in T-cell subsets and their clinical significance in cancer patients. In: De Thé G, Ito Y, Davis W (eds) *Nasopharyngeal carcinoma: etiology and control. IARC sci publ* 20: 511–521

442. Yeh S (1962) A histological classification of carcinomas of the nasopharynx with a critical review as to the existence of lymphoepithelioma. *Cancer* 15: 895–920
443. Yeh S (1967) The relative frequency of cancer of the nasopharynx and accessory sinuses in Chinese in Taiwan. In: Muir CS, Shanmugaratnam K (eds) *Cancer of the nasopharynx*. UICC monograph series 1: 54–57
444. Yeh SDJ (1973) Experimental and clinical oncology in people's Republic of China. *American J of Chinese Med* 1: 193–224
445. Yoder MG, Batsakis JG (1980) Squamous cell carcinoma in solitary laryngeal papilloma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 88: 745–748
446. Zalka v. E (1934) Lymphoepitheliom und Reticulumsarkom. *Z Krebsforsch* 41: 139–147
447. Zaouche A (1970) Les tumeurs malignes de la sphère otorhinolaryngologique en Tunisie. Thesis, Faculté de Médecine, Paris
448. Zehnder PR, Lyons GD (1975) Carcinoma and juvenile papillomatosis. *Ann Otol* 84: 614–618
449. Zeng YI, Shen Shujing, Pi Guohua, Ma Jiaolian, Zhang Quin, Zhao Minglun, Dong Hanji (1981) Application of anticomplement immunoenzymatic method for the detection of EBNA in carcinoma cells and normal epithelial cells from the nasopharynx. In: Grundmann E, Krueger GRF, Ablashi DV (eds) *Nasopharyngeal carcinoma*. *Cancer Campaign* 5: 237–245
450. Zeng Y, Gong CH, Jan MG, Zhang LG, Fun Z (1982) Detection of IgAIEA antibody for diagnosis of the NPC by immunautoradiography. IV. International symposium on nasopharyngeal carcinoma. September 1982, Kuala Lumpur, Malaysia
451. Zippin C, Tekawa IS, Bragg KU, Watson DA, Linden G (1962) Studies on heredity and environment in cancer of the nasopharynx. *J nat Cancer Inst* 29: 483–490
452. Zuppinger A (1931) Maligne Pharynx- und Larynx-tumoren. *Fortsch Röntgenstrahl Suppl* 40 Georg Thieme, Leipzig
453. Zur Hausen H, Hummeler K, Diehl V, Henle G (1967) Comparative study of cultured Burkitt tumor cells by immunofluorescence, autoradiography and electronmicroscopy. *J Virol* 1: 830–837
454. Zur Hausen H, Schulte-Holthausen H (1970) Presence of EB virus nucleic acid homology in a "virus free" line of Burkitt tumor cells. *Nature (Lond)* 227: 245–248
455. Zur Hausen H, Schulte-Holthausen H, Klein G, Henle W, Henle G, Clifford P, Santesson L (1970) EBV DNA in biopsies of Burkitt tumours and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. *Nature* 228: 1056–1058
456. Zur Hausen H, Diehl V, Wolf H, Schulte-Holthausen H, Schneider U (1972) Occurrences of Epstein-Barr virus genomes in human lymphoblastoid cell lines. *Nature (New Biol)* 237: 189–190
457. Zur Hausen H, O'Neill FJ, Freese UK (1978) Persisting oncogenic herpesviruses induced by the tumor promotor TPA. *Nature* 272: 373–375
458. Zur Hausen H (1979) Rolle von Herpes- und Papillomviren bei menschlichen Tumoren. *Münch med Wschr* 121: 811–812
459. Zur Hausen H (1981) Virusinfektionen der Haut. *Verh Dtsch Ges Path* 65: 324–327
460. Zur Hausen H, Bauer G (1982) Induction of Epstein-Barr virus by tumor promoters and initiators and by a physiological serum factor. IV th international symposium on nasopharyngeal carcinoma. September 1982, Kuala Lumpur, Malaysia