

Hals - Nasen - Ohren - Klinik und Poliklinik
Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Arnold)

Extramedulläre Plasmozytome

- Tumorentität und Therapiekonzepte –

Jens C. Spieß

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der
Technischen Universität München zur Erlangung des
akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender : Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation :

1. apl. Prof. Dr. R. Kau
2. Univ.-Prof. Dr. Chr. Peschel

Die Dissertation wurde am 11.11.2002 bei der Technischen
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 09.04.2003 angenommen.

Hals - Nasen - Ohren - Klinik und Poliklinik
Technische Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Arnold)

Extramedulläre Plasmozytome
- Tumorentität und Therapiekonzepte –

Jens C. Spieß

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
- Fakultät für Medizin der Technischen Universität München -

Meinem Bruder
Jochen Spieß
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Material / Methode	3
2.1	Eigene Patienten	3
2.1.1	Anamnese und Untersuchung	4
2.1.2	Laborchemische Untersuchungen	4
2.1.3	Histologische Untersuchung	5
2.1.4	Staging	7
2.1.5	Knochenmarkbiopsie und Knochenmarkaspiration	8
2.1.6	Bildgebende Verfahren	8
2.1.7	Therapie	10
2.1.8	Patientennachsorge	10
2.2	Datenerfassung Literatur	11
2.2.1.	Lokalisation des Extramedullären Plasmozytoms	11
2.2.1.1	Im oberen Aerodigestivtrakt (OAD)	11
2.2.1.2	Außerhalb des oberen Aerodigestivtrakt (AOAD)	12
2.2.2	Spezifische Datenerfassung aus der recherchierten Literatur	13
2.2.3	Datenanalyse / Auswertung	14
3	Eigene Patienten	15
3.1	Patient 1	15
3.2	Patient 2	17
3.3	Patient 3	19
3.4	Patient 4	21
3.5	Patient 5	23
3.6	Patient 6	25
3.7	Patient 7	27
3.8	Patient 8	29

4	Ergebnisse	31
4.1	Eigene Patienten	31
4.1.1	Geschlechtsverteilung und Altersverteilung	33
4.1.2	Lokalisationen	33
4.1.3	Grading und Immunhistologie	33
4.1.4	Zusätzlicher Lymphknotenbefall	35
4.1.5	Therapie	35
4.1.6	Beobachtungszeitraum und Nachuntersuchungen	36
4.1.7	Verlauf	40
4.2	Ergebnisse der Literaturrecherche	41
4.2.1	Geschlechtsverteilung	42
4.2.2	Altersverteilung	43
4.2.3	Lokalisationen	44
4.2.3.1	Lokalisationen im OAD	44
4.2.3.2	Lokalisationen AOAD	49
4.2.4	Immunhistologie	53
4.2.4.1	Immunhistologische Kriterien der Extramedullären Plasmozytome im OAD	53
4.2.4.2	Immunhistologische Kriterien der Extramedullären Plasmozytome AOAD	54
4.2.5	Metastasierung / Lymphknotenbefall	55
4.2.5.1	Metastasierung im OAD	55
4.2.5.2	Metastasierung AOAD	55
4.2.6	Therapieformen	55
4.2.6.1	Therapieformen für Extramedulläre Plasmozytome im Bereich OAD	55
4.2.6.2	Therapieformen für Extramedulläre Plasmozytome AOAD	56
4.2.7	Klinischer Verlauf der Extramedullären Plasmozytome	58
4.2.7.1	Klinischer Verlauf der Extramedullären Plasmozytome im Bereich OAD	58
4.2.7.2	Klinischer Verlauf der Extramedullären Plasmozytome AOAD	59

4.2.8	Beobachtungszeitraum	60
4.2.8.1	Beobachtungszeitraum der Extramedullären Plasmozytome im Bereich des OAD	60
4.2.8.2	Beobachtungszeitraum der Extramedullären Plasmozytome AOAD	60
4.2.9	Überlebensanalyse – nach Therapie	61
4.2.9.1	Überlebensanalyse der Patienten mit Extramedullären Plasmozytom im Bereich des OAD	61
4.2.9.2	Überlebensanalyse der Patienten mit Extramedullären Plasmozytom AOAD	62
5	Diskussion	63
5.1	Wissenschaftlicher Status	63
5.1.1	Formenkreis plasmazellulärer Neoplasien	63
5.1.2	Symptomatik des Extramedullären Plasmozytoms	65
5.1.3	Diagnose eines Extramedullären Plasmozytoms	65
5.2	Charakteristik des Extramedullären Plasmozytoms	68
5.2.1	Charakteristik der EMP am eigenen Patientengut und Vergleich mit der Literaturrecherche	68
5.2.2	Histologie, Grading, Staging und Differenzierung des EMP	69
5.2.3	Morbidität des Extramedullären Plasmozytom	70
5.2.4	Verlauf des Extramedullären Plasmozytoms	71
5.2.5	Therapie von Extramedullären Plasmozytomen	72
6	Zusammenfassung	75
7	Literaturverzeichnis	78
8	Abbildung - Tabellen – Verzeichniss	104
9	Abkürzungen	105
10	Danksagung	106
11	Lebenslauf	107

1 Einleitung

Extramedulläre Plasmozytome sind seltene Erkrankungen die zur Kategorie der Non-Hodgkin Lymphome gerechnet werden. Sie treten in einer Häufigkeit von 4% aller plasmazellulären Erkrankungen (19) hauptsächlich (80-90%) im oberen Aerodigestivtrakt (OAD) auf. Hierbei liegt ihr Anteil bezogen auf alle malignen Erkrankungen im Hals-Nasen-Ohren Bereich in der Literatur zwischen 1% bis 3% (129,189) .

Extramedulläre Plasmozytome gehören zu den immunproliferativen monoklonalen Erkrankungen der B-Zellreihe. Ausgangspunkt ist wie bei allen Plasmozytomen ein Klon maligne transformierter Plasmazellen oder ihrer Vorläufer. Plasmazellerkrankungen haben ihren Ursprung in pathologischen Plasmablasten, welche sich während des Reifungsprozesses vom primären und sekundären B-Blasten zu Plasmablasten in maligne transformierte, knochenmarkständige Plasmablasten entdifferenzieren. Diese extravadiieren und kehren in das Knochenmark zurück, können sich jedoch in seltenen Fällen auch mit Hilfe von Adhäsionsmolekülen in Weichteilgeweben, bzw. in einer extrazellulären kollagenreichen Umgebung ansiedeln (201). Nur diese abnormen zirkulierenden B-Zellen (Prämyelomzellen) besitzen die notwendigen zytologischen Eigenschaften für Motilität, Migration und Kolonialisierung. Wie bei der Entstehung von Metastasen läuft auch beim extramedullären Plasmozytom eine Kaskade von Interaktionen ab, so wie das Durchbrechen der Endothelbarriere, Adhäsion an das Stroma und Reifung zu Plasmazellen. Nach Platzierung in kollagenreichen Gewebe aktivieren die malignen B-Zellen mittels der Bildung von Zytokinen die Monozyten, T-Lymphozyten und Stromazellen, die das Tumorwachstum und die Manifestationsform des Plasmozytoms mitbestimmen.

Dies ist der Ausgangspunkt für außerhalb des Knochenmarks gelegene monoklonale Plasmazellherde, die Extramedulläre Plasmozytome.

Extramedulläre Plasmozytome treten als primäre (echte) Schleimhautplasmozytome auf, mit einer zumeist unifokalen aber auch multifokalen Lokalisation. Die regionären Lymphknoten können auch befallen sein. Ferner treten sie auch im Rahmen eines multiplen Myeloms (MM) in extramedullären Regionen auf, die als eigenständige Gruppe in der Klassifizierung der Extramedulläre Plasmozytome geführt werden. Erstmals wurde im Jahr 1905 über das Auftreten eines Extramedullären Plasmozytoms in der Literatur berichtet (230). Seither wird immer wieder im Rahmen von Kasuistiken über das EMP berichtet.

In der Literatur sind bisher keine allgemeinen Richtlinien und Therapiekonzepte für das Extramedulläre Plasmozytom beschrieben.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung des eigenen Patientengutes (8 Patienten) im Hinblick auf neue und moderne Möglichkeiten der Tumorerkennung und deren Verlaufskontrolle für Lokalisationen im Hals-Nasen-Ohren Bereich, sowie eine vollständige statistische Aufarbeitung aller in der medizinischen Literatur beschriebenen Extramedullären Plasmozytome, mit einer detaillierten Analyse dieser Plasmazellerkrankung und der bislang angewandten Therapie.

2 Material / Methode

2.1 Eigene Patienten

In der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München wurden seit 1990 acht Patienten mit primären extramedullären Plasmozytom des oberen Aerodigestivtraktes diagnostiziert und werden seither in der HNO Klinik und in der hämatologischen Ambulanz betreut. Es erfolgen regelmäßige klinische Nachkontrollen, insbesondere zum Ausschluß einer Generalisierung.

Mit Erfassung der detaillierten Patientendaten, von der Aufnahme bis hin zur engmaschigen Nachkontrolle, entstanden ausführliche Patientenberichte, die über die Datenerhebung aus den Patientendarstellungen der ausgewerteten Literatur hinausgehen.

Die erhobenen Daten bei der Erstvorstellung der Patienten und die Untersuchungen zur Sicherung der Diagnose eines Extramedullären Plasmozytom (EMP) wurden bei allen Patienten nach folgenden Kriterien durchgeführt:

- a) Primäre histologische Sicherung der Diagnose der extramedullären Raumforderung, mit oder ohne Lymphknotenbeteiligung, nach Durchführung der klinischen Untersuchungen laut Tabelle 1.
- b) Die Knochenmarksbiopsie beim betreffenden Patienten ergibt weniger als 5% Plasmazellen.
- c) Beim betreffenden Patienten besteht ein normaler altersentsprechender Skelettbefund und im Urin sind keine Bence Jones Proteine nachweisbar.

Das wichtigste zytologische Merkmal für neoplastische Plasmazellen ist die "Kern-Zytoplasma-Asynchronie". Große, helle, zentralgelegene Kerne mit deutlich tiefblauen Nukleolen sind charakteristisch für das Plasmozytom. Das Zytoplasma ist üblicherweise reichlich und tiefblau mit einem deutlich perinukleären Hof (Golgi-Apparat).

Ein weiteres wertvolles Histologisches Merkmal ist die Kernkonfiguration. Plasmazellen mit gekerbten, gelappten und sogar cerebriformen Kernen sind hochverdächtig auf eine neoplastische Entartung.

Daten/Untersuchungen/ Behandlungen	Patienten -anzahl
HNO-Spiegelbefund	8
Labor Blut/Urin	8
Serumelektrophorese	8
PE/Histologie	8
Sonographie	8
Knochenmarkbiopsie/-aspiration	8
Röntgen	8
Skelettszintigraphie	8
CT	1
MRT	4
PET	2
OP	8
Bestrahlung	5

Tabelle 1 :
Überblick über die bei den 8 Patienten durchgeführten Untersuchungen.

2.1.1 Anamnese und Untersuchung

Bei allen Patienten erfolgte eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung. Die HNO ärztliche Untersuchung wurde in der üblichen Spiegeltechnik, unter Einsatz von Endoskopen, durchgeführt.

2.1.2 Laborchemische Untersuchungen

Die Untersuchungen beinhalten die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), ein komplettes Blutbild und Blutaussstrich, Elektrolyt und Enzymbestimmung, vor allem von Calcium, Serum- und Urineiweißelektrophorese, eine quantitative Ig-Bestimmung im Serum, eine Immunelektrophorese im Serum und im Urin, eine Immunfixations-Elektrophorese im Serum und im Urin sowie Beta-2-Mikroglobulin Bestimmung im Serum. Die laborchemischen Ergebnisse sind, bis auf die quantitative Ig-Bestimmung im Serum, bei Vorliegen eines Extramedullären Plasmozytoms im Normbereich. Die Anwesenheit von einem monoklonalem Band in der Elektrophorese ist kein Ausschlußkriterium für die Diagnose eines EMP. Die monoklonale Gammopathie ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei ca. 25% der Extramedullären Plasmozytome vorhanden und ist nach erfolgreicher Therapie des Tumors nicht mehr nachzuweisen (253).

2.1.3 Histologische Untersuchung

Die Probebiopsien aus den verdächtigen Arealen wurden histologisch aufgearbeitet und bewertet. Dabei wurden die Extramedullären Plasmozytome nach den Kriterien von Bartl et al (20), die für das MM angegeben wurden, wie folgt eingestuft.

Histologisches Grading der Extramedullären Plasmozytome :

Grad 1 : (low grade)

Zeigt einen Marchalkotyp in dem die Plasmazellen kaum unterscheidbar von normalen Plasmazellen sind, mit exzentrischen wagenradartigen Kernen, einem perinukleärem Hof und basophilem Zytoplasma. Manchmal können Mitosefiguren beobachtet werden.

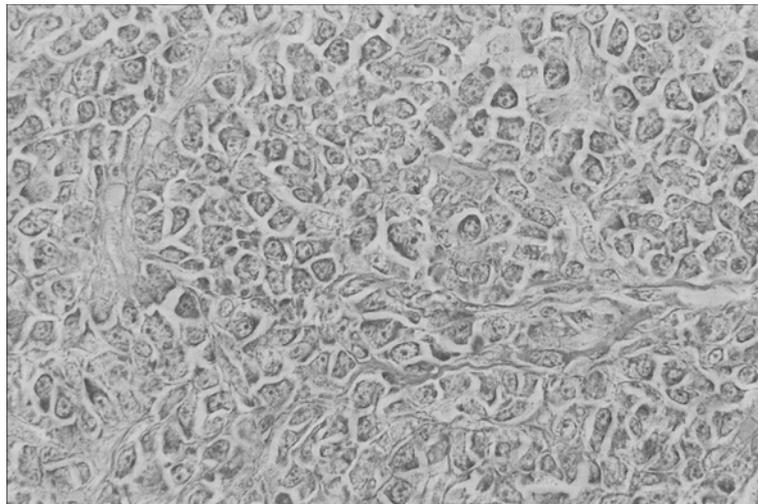


Abb. 1 : Low grade Extramedulläres Plasmozytom mit Marchalkotyp Plasmazellen
(Giemsafärbung 400 fache Vergrößerung)

Grad 2 : (intermediate grade)

Zeigt den asynchronen Typ, in welchem ein deutlicher Unterschied im Verhältnis von Kern und Zytoplasma besteht. Mindestens 50% aller Zellen haben vergrößerte Kerne mit prominenten Kernkörperchen. Das Verhältnis zwischen Zytoplasma und Kern ist gering, aber ein perinukleärer Hof ist meist vorhanden.

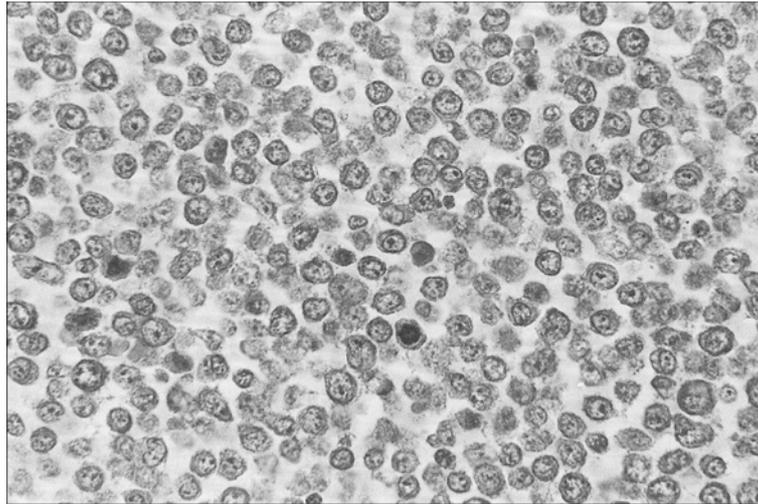


Abb. 2 : Intermediate grade Extramedulläres Plasmozytom mit polymorphen und asynchronen Zelltypen mit großen, exzentrischen Kernen mit prominenten Nukleolen und reichlich Zytoplasma.
(Giemsa-Färbung 400 fache Vergrößerung)

Grad 3 : (high grade)

Zeigt den plasmablastischen Typ mit großen Kernen und einem sehr prominenten, zentral lokalisierten Kernkörperchen. Das Zytoplasma ist bis auf einen schmalen Rand reduziert. Der perinukleäre Hof ist kaum erkennbar oder nicht vorhanden.

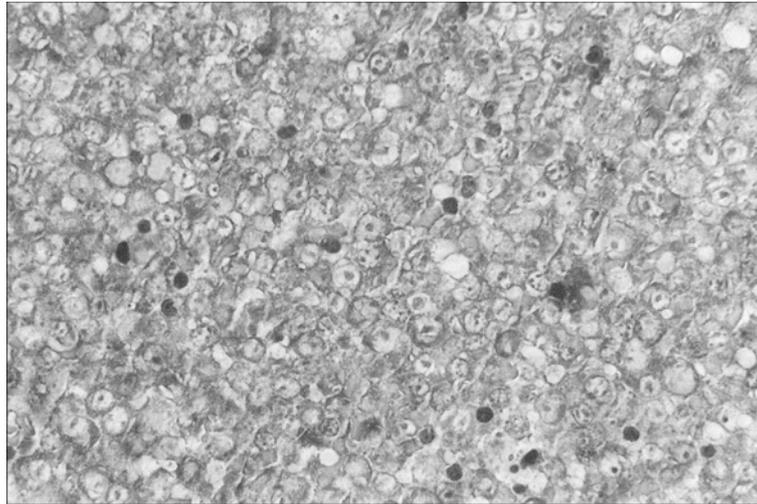


Abb. 3 : High grade Extramedulläres Plasmozytom enthält Plasmablasten mit großen Kernen mit prominenten Nukleolen und schmalen Rand von basophilem Zytoplasma.
(Gimsafärbung 400 fache Vergrößerung)

2.1.4 Staging

Nach der Auswertung der einzelnen Untersuchungen erfolgte eine Bewertung der Patienten in 3 Stufen nach Wiltshaw (278).

Staging der Extramedullären Plasmozytome :

Stage 1 : Das Extramedulläre Plasmozytom ist auf eine extramedulläre Lokalisation begrenzt.

Stage 2 : Lymphknoten sind befallen, die im Abflußgebiet der Primärlokalisierung des Extramedullären Plasmozytoms liegen.

Stage 3 : Mehrere Metastasen des Extramedullären Plasmozytom.

2.1.5 Knochenmarkbiopsie und Knochenmarkaspiration

Die Untersuchung des Knochenmarks erlaubt eine prozentuale Angabe von Plasmazellen im Ausstrich. Einige Autoren tolerieren weniger als 10% Plasmazellen im Ausstrich für die Diagnose eines Extramedullären Plasmozytom (50), andere postulieren weniger als 5% Plasmazellen im Knochenmarkausstrich (138). Bei der Untersuchung der eigenen Patienten zeigte sich bei Diagnosestellung bei allen ein unauffälliges Knochenmark.

2.1.6 Bildgebende Verfahren

Sonographie

Bei allen Patienten erfolgte eine Sonographie des Halses sowie des Abdomens im Rahmen des Stagings und zum Ausschluss einer generalisierten Erkrankung.

Skelettszintigraphie

Bei allen Patienten erfolgte eine Ganzkörper-Skelettszintigraphie zum Ausschluss einer generalisierten Erkrankung oder eines solitären Herdes.

Röntgen (Rö)

Bei allen Patienten erfolgte eine Röntgenuntersuchung des gesamten Skelettsystems.

Ein normaler Skelettbefund, im Sinne eines Ausschlusses einer Generalisierung, kann als gegeben vorausgesetzt werden, wenn in der Skelettszintigraphie und dem konventionellen Röntgen des gesamten Skelettsystems keine plasmozytomverdächtigen Herde in Form von Osteolysen zu finden sind.

Computertomographie (CT)

Bei einem Patienten wurde bei einem verdächtigem Befund in der konventionellen Röntgendiagnostik eine weiterführende Abklärung durch eine Computertomographie durchgeführt. Dies erfolgte in der Klinik für Radiologie der Technischen Universität München Klinikum Rechts der Isar mit dem CT Tomoscan AV von Philips.

Magnet Resonanz Tomographie (MRT)

Bei 4 Patienten wurde zur weiterführenden Diagnostik ein MRT durchgeführt.

Die Magnet Resonanz Tomographie erlaubt die Darstellung kleinster fokaler, sowie nodullärer Plasmazellinfiltrate in den Wirbelkörpern bei völlig normalem Röntgenbefund und ergänzt somit die Diagnostik. Zur Beurteilung der Größe und Ausbreitung des Extramedullären Plasmozytom kann durch eine Magnet Resonanz Tomographie die Bildgebung weiter ergänzt werden. Diese Untersuchungen erfolgten mit einem Siemens Magnetom – Expert (1,0 Tesla) in der Klinik für Radiologie der Technischen Universität München Klinikum Rechts der Isar.

Positronenemissionstomographie (PET)

Bei einem Patienten wurde zur Primärdiagnostik, bei einem weiten zur Verlaufskontrolle ein PET durchgeführt.

Die Positronenemissionstomographie erfasst die von dem inkorporierten Radionuklid ausgehende Strahlung mit Hilfe von Ringdetektoren bzw. einer rotierenden Gammakamera. Dies ermöglicht die Berechnung von Schnittbildern der untersuchten Organe.

Der erhöhte Glucosemetabolismus bei Krebszellen wird durch mit Postitronenstrahler markierten Biomolekühlen z.B. F-18-Flourdeoxyglukose (FDG) dargestellt (214)

Diese Untersuchungen erfolgten mit einem Siemens ECAT HRT in der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München Klinikum Rechts der Isar.

2.1.7 Therapie

Alle Patienten wurden operativ behandelt wobei bei 5 Patienten eine anschließende Strahlentherapie erfolgte.

Die chirurgische Entfernung der Extramedullären Plasmozytome erfolgte offen oder zum Teil endoskopisch mit dem Ziel den Tumor in sano mit einem ausreichenden Sicherheitsabstand zu resezieren.

Bei der Bestrahlung wurde eine Gesamtdosis zwischen 40 bis 60 Gy gewählt, die fraktioniert in einem Zeitraum von 4 – 6 Wochen durchgeführt wurde. Die betroffenen Patienten wurden alle in der Strahlentherapeutischen Klinik der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar behandelt.

2.1.8 Patientennachsorge

Die Patienten wurden in regelmäßigen Abständen, im Zeitraum von 11 bis 125 Monaten, in die hämatologische Ambulanz des Klinikums rechts der Isar München, zu einer kompletten körperlichen Untersuchung und der Bestimmung der Blut- und Urin- Parameter einbestellt.

In gleichen Zeitintervallen erfolgte die Vorstellung in der Tumorsprechstunde der Hals-Nasen-Ohren Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, bei der eine ausführliche Untersuchung durchgeführt wurde. Diese Nachsorgeuntersuchungen wurden zur Beurteilung des Zustandes des Patienten im Bedarfsfall durch weitere Untersuchungen ergänzt. Hierbei handelte es sich vor allem um Untersuchungen im bildgebendem Bereich, wie Röntgen, CT, MRT, PET, Sonographie oder weiterführende Laboruntersuchungen mit Ausrichtung auf das Krankheitsbild (z.B. Ig-Bestimmung im Serum und Urin, BSG).

2.2 Datenerfassung Literatur

Es erfolgte eine Auswertung aller in der medizinischen Literatur veröffentlichten Fälle von extramedullären Plasmozytomen bis Juli 1997. Die Literaturrecherche wurde mit Hilfe der Datenbanken MEDLINE, Index Medicus, DIMDI (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information, Köln, Deutschland) und Auswertung der Referenzlisten im Anhang der recherchierten Publikationen durchgeführt.

Aus den in der Literatur veröffentlichten Fällen von extramedullären Plasmozytomen wurden folgende Daten erhoben :

2.2.1 Lokalisation des Extramedullären Plasmozytoms

Primär wurde in 2 Körperregionen unterschieden.

Es wurde eine Einteilung nach Auftreten im oberen Aerodigestivtrakt (OAD) oder außerhalb des oberen Aerodigestivtraktes (AOAD) getroffen. Weiter erfolgte eine Einteilung in folgende Organe und Organsysteme.

2.2.1.1 Im oberen Aerodigestivtrakt (OAD) :

Lokalisation im OAD
Cavum nasi und Sinus paranasales
Cavum nasi
Sinus maxillaris
Sinus frontalis
Sinus Sphenoidalis
Sinus ethmoidalis
Maxilla Region
Nasopharynx
Oropharynx
Tonsilla palatina
Palatum molle
Cavitas oris (ohne präzise Lokalisation)
Pharynx
Lingua

Larynx
Subglottis Region
Epiglottis Region
Aryepiglottis Region
Glottis Region
Sinus Morgagni
Larynx (ohne präzise Lokalisation)
Hypopharynx
Glandulae des OAD
Glandula parotis
Glandula submandibularis
Glandula thyreoidea
Mandibula Region
Trachea
Oesophagus
Nodi lymphatici der Halsregion
Mittelohr
Mastoid

Tabelle 2: Lokalisationen von EMP des OAD

2.2.1.2 Außerhalb des oberen Aerodigestivtrakt (AOAD) :

Lokalisation AOAD
Gastrointestinaltrakt
Kolon
Rektum
Pankreas
Duodenum
Jejunum
Ileum
Gaster
Caecum
Hepar
Urogenitaltrakt
Ren
Vesica urinaria
Ureter
Vagina
Uterus
Ovar
Testes

Epidermis
Organe des Thorax
Lunge
Pleura
Bronchus
Retroperitoneum (ohne präzise Lokalisation)
Mamma
Conjunctiva
Muskulus biceps
Hypophyse

Tabelle 3: Lokalisationen von EMP AOAD

2.2.2 Spezifische Datenerfassung aus der recherchierten Literatur

a) Alter der Patienten zum Termin der Erstdiagnose in Jahren und das Geschlecht der Patienten.

b) Immunglobuline

Soweit Angaben in der recherchierten Literatur über die Art des im Extramedullären Plasmozytom produzierten Immunglobulinen oder dessen Ketten Fragmente gemacht wurden, wurden diese Daten erhoben und ausgewertet.

c) Lymphknotenbefall

Weiter wurde auch ein positiver Lymphknotenbefall der loko regionalen Lymphknoten im Tumorgebiet in der Auswertung berücksichtigt.

d) Therapieschema die nach Diagnosestellung angewendet wurden :

Alleinige chirurgische Intervention ohne anderweitige Behandlung.

Alleinige Strahlentherapie ohne anderweitige Behandlung.

Alleinige Chemotherapie.

Kombination von chirurgischer Intervention mit anschließender Strahlentherapie.

Kombination von chirurgischer Intervention mit anschließender Chemotherapie.

Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie.

Kombination von Chirurgischer Intervention mit Strahlentherapie und Chemotherapie.

e) Der Verlauf wurde in drei Kategorien eingeteilt:

- Restitutio ad integrum
- Lokal-Rezidiv des Extramedullären Plasmozytoms oder Auftreten des EMP an einer anderen Lokalisation
- Entwicklung eines Multiplen Myelom.

f) Überlebenszeitraum

Zur Erfassung des Überlebenszeitraums nach Erstdiagnose wurden die Überlebenszeit und der Beobachtungszeitraum in Monaten angegeben.

2.2.3 Datenanalyse / Auswertung

Die statistischen Auswertungen und Analysen wurden mit dem Datenverarbeitungsprogramm SPSS (SPSS Inc., 444 North Michigan Avenue Suite 3300, Chicago, Illinois 60611, USA) am Institut für Statistik und Epidemiologie an der Technischen Universität München (Direktor Prof. Dr. A. Neiß) durchgeführt. Bei der Auswertung der Überlebensanalyse wurde die Darstellung nach Kaplan-Meier gewählt und die unterschiedlichen Therapien nach dem log-rank Test verglichen.

3 Eigene Patienten

In der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München wurden im Zeitraum von Juni 1990 bis April 1999, 8 Patienten mit einem Extramedullärem Plasmazytom diagnostiziert.

3.1 Patient 1

Anamnese :

Im Juni 1990 stellte sich in der HNO Klinik Rechts der Isar, München, ein 55 jähriger männlicher Patient, wegen einer seit 9 Monaten bestehenden Schwellung im Bereich der linken Parotis, vor. Er befand sich in gutem Allgemeinzustand bei einer Körpergröße von 184 cm und einem Körpergewicht von 94 kg. Klinisch zeigte sich eine 1,5 x 1,5 cm große, glatt begrenzte Raumforderung (RF) im Gebiet der linken Parotis. Der Hals-Nasen-Ohren Spiegelbefund war unauffällig. Bei der Operation zeigte sich der Tumor als glattbegrenzt und walnussgroß, der sich gut enukleieren ließ.

Diagnostik :

Histologisch wurde die Diagnose eines Plasmazytoms von hohem Differenzierungsgrad gestellt.

Die im Rahmen des Stagings durchgeführten Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für eine generalisierte Erkrankung. Milz, Leber und Lymphknotenstatus waren palpatorisch und sonographisch unauffällig. Die Laborparameter lagen im Normbereich. Die Serumelektrophorese ergab keinen pathologischen Befund. Bence-Jones-Proteine im Urin ließen sich nicht nachweisen. Skelettszintigraphie und konventionelle Röntgendiagnostik des gesamten Skelett zeigten keine plasmazytomverdächtigen Herde. Die Beckenkammzytologie sprach ganz allgemein für die Reaktion des Knochenmarks auf einen infektiös-toxischen bzw. einen Tumorprozeß, ohne Anhalt für eine primäre Bluterkrankung.

Das gewonnene Knochenmark aus dem Beckenkamm wurde auch histologisch beurteilt und ergab eine altersentsprechende Hämatopoese ohne Anhalt für Malignität, insbesondere ohne Anhalt für eine Infiltration des Knochenmarks durch das bekannte plasmoblastische Plasmazytom.

Therapie :

Nach der Entfernung des Tumors erfolgte eine Strahlentherapie. Der primäre Tumorbereich der linken Parotis wurde in einer Feldgröße von 7 x 6 cm unter Verwendung von Photonen der Energie 6 Mega Volt bis zu einer Zielvolumendosis von 40 Gy bestrahlt. Die Einzeldosis betrug 2,0 Gy pro Tag bei 5 Fraktionen pro Woche. Nach der Strahlentherapie wurde eine Kernspintomographie der Kopf-Halsregion durchgeführt die Ödeme im Bereich der bestrahlten Glandula Parotis links, sowie beidseitig entzündlich veränderte Lymphknoten zeigte. Es erfolgte eine engmaschige Nachuntersuchung in der hämatologischen Ambulanz, sowie in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München. Hierbei wurden nach 4 Jahren, sowie weiteren 3 Jahren, computertomographische Untersuchungen des Halses vorgenommen. Im Verlauf von 124 Monaten zeigte der Patient keinen Anhalt für ein Rezidiv oder eine Generalisierung der Erkrankung.

Morphologie und Histologie des Tumors :

Es zeigte sich vorwiegend nodös strukturiertes Tumorgewebe, aufgebaut aus in Rasen gelagerten Plasmazellen mit breitem, tief basophilem Zytoplasma und exzentrisch gelegenem Kern. Die Kerne zeigten eine geringgradige Anisokaryose. Weiterhin ist das histologische Bild gekennzeichnet durch wenige Mitosen und vereinzelt zweikernige Zellformen. Zwischen den Tumorzellknoten fanden sich wenige schmale bis mäßig breite, teilweise hyalinisierte zellarme Septen.

Immunhistochemisch zeigten die Plasmazellen teilweise eine Expression der **schweren Kette gamma**, und der **schweren Kette alpha**, sowie eine Positivität der **leichten Kette kappa**.

3.2 Patient 2

Anamnese :

Anfang Oktober 1993 stellte sich in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München, ein 57 jähriger männlicher Patient, mit einer seit 5 Monaten bestehenden Sehstörung des linken Auges und einen zunehmenden Stirnkopfschmerz vor. Er befand sich in gutem Allgemeinzustand bei einer Körpergröße von 176 cm und einem Körpergewicht von 75 kg. Bei einer auswertig durchgeführten neurologischen Untersuchung konnte ein deutlicher Gesichtsfeldausfall festgestellt werden. Auf einer bereits ambulant durchgeführten Computertomographieaufnahme des Kopfes zeigte sich ein ausgedehnter nach basal hin in die rechte Kieferhöhle destruktiv wachsender bis weit suprasellär reichender nach links ausladender Tumor.

Diagnostik :

Die Hals-Nasen-Ohren Spiegeluntersuchung war neben einer Septumdeviation unauffällig. Eine präoperativ durchgeführte Kernspintomographie in sagittal,axial und coronaler Schichtorientierung zeigte sich eine ausgedehnte ca. 3x4x4,5 cm messende Raumforderung welche vollständig die Keilbeinhöhle ausfüllt.

Die im Rahmen des Stagings durchgeführten Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für eine generalisierte Erkrankung. Milz, Leber und Lymphknotenstatus waren palpatorisch und sonographisch unauffällig. Die Serumthymidinkinase als Proliferationsmarker für lymphatische Aktivität war grenzwertig erhöht, alle übrigen Laborparameter lagen im Normbereich. Die Serumelektrophorese ergab keinen pathologischen Befund. Bence-Jones-Proteine im Urin ließen sich nicht nachweisen. Im Knochenmarkausstrich fand sich eine reaktive Steigerung der Granulopoese ohne Atypien der Zellen des Lymphatischen Systems. Skelettszintigraphie und konventionelle Röntgendiagnostik des gesamten Skelett zeigten keine plasmozytomverdächtigen Herde.

Therapie :

Es wurde einer transseptale Keilbeinhöhlenbiopsie mit weiterer Exploration durchgeführt. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Der chirurgischen Behandlung folgte eine Strahlentherapie mit einer Gesamtdosis von 50 Gy fraktioniert innerhalb von 5 Wochen. Postoperativ erfolgte eine engmaschige Nachuntersuchung in der hämatologischen Ambulanz, sowie in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München. Im Verlauf von 83 Monaten zeigte der Patient keinen Anhalt für ein Rezidiv oder eine Generalisierung der Erkrankung.

Morphologie und Histologie des Tumors :

Es zeigten sich Mucosaanteile mit ungleichmäßiger Fibrose und mit Infiltration durch teils in Rasen, teils in anastomosierenden Bändern gelegenen lymphatischen Zellen. Diese zeigten bei mäßig breitem basophilem Zytoplasma oftmals exzentrisch gelegene, runde Kerne mit ungleichmäßig grobscholliger Chromatinverteilung. Vereinzelt waren auch größere zweikernige Zellformen zu finden. Wenige Mitosen. Das Zytoplasma zeigte vereinzelt perinukleär eine fleckförmige Aufhellung. Stellenweise ausgedehnte Nekrosen des Infiltrats mit nur schattenhaft erkennbaren Zellresten, weiterhin fokal Makrophagenreaktion.

Immunhistochemisch zeigten die plasmazellulär differenzierten Tumorzellen eine schwache Expression von **IgG** und der **leichten Kette lambda**, bei Negativität für IgA, IgM und der leichten Kette kappa.

3.3 Patient 3

Anamnese :

Im Oktober 1993 stellte sich in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München, ein 69-jähriger männlicher Patient wegen einer seit 2-3 Monaten bestehende Heiserkeit vor. Er befand sich in gutem Allgemeinzustand bei einer Körpergröße von 163 cm und einem Körpergewicht von 97 kg. Außerdem ergab die Anamnese einen Nikotinabusus von 20 Zigaretten /die, sowie einen täglichen Alkoholkonsum von 1,5 – 2 Liter Bier. Klinisch zeigte sich ein geringgradiger inspiratorischer Stridor, sowie subjektive Atemnot bei geringer Anstrengung. Der Hals-Nasen-Ohren (HNO) Spiegelbefund zeigte einen kugeligen Tumor der breitbasig auf dem hinteren Drittel der linken Stimmlippe aufsaß.

Diagnostik :

Die Probeexzision (PE), die durch eine Panendoskopie gewonnen wurde, ergab die Diagnose eines plasmoblastischen, wenig differenzierten, Plasmozytoms des Kehlkopfes mit Expression der leichten Kette kappa.

Die im Rahmen des Stagings durchgeführten Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für eine generalisierte Erkrankung. Die Serumthymidinkinase als Proliferationsmarker für Lymphatische Aktivität war grenzwertig erhöht. Alle übrigen Laborparameter lagen im Normbereich. Die Serumelektrophorese ergab keinen pathologischen Befund. Bence-Jones-Proteine im Urin ließen sich nicht nachweisen. In der Skelettszintigraphie zeigte sich eine mäßig fokale Mehranreicherung im Bereich des medialen linken Tibiakopfes. Bei der mäßig bis deutlich gesteigerten, flächigen Knochenstoffwechselsteigerung in diesem Bereich konnte eine Skelettbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung nicht ausgeschlossen werden. Die konventionelle Röntgendiagnostik des gesamten Skelett zeigte jedoch keine plasmozytomverdächtigen Herde. Auf der radiologischen Aufnahme des Schädels zeigte sich eine Verschattung der rechten Nasennebenhöhle im Sinne einer Sinusitis maxillaris. Die Beckenkammzytologie sprach ganz allgemein für die Reaktion des Knochenmarks auf einen infektiös-toxischen bzw. einen Tumorprozeß, ohne Anhalt für eine primäre Bluterkrankung oder Knochenmarkinfiltration. Die Beckenkammhistologie zeigte eine hochgradige Retikulumzellsiderose mit unauffälliger Blutbildung, ohne Hinweis auf ein malignes Infiltrat.

Therapie :

Der subglottisch gelegene Tumor wurde im Sinne einer modifizierten Chordektomie durch eine Laryngofissur operativ entfernt. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Postoperativ erfolgte eine logopädische Behandlung und eine engmaschige Nachuntersuchung in der hämatologischen Ambulanz sowie in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München. Im Verlauf von 85 Monaten zeigte sich beim Patient kein Anhalt für ein Rezidiv oder eine Generalisierung der Erkrankung.

Morphologie und Histologie des Tumors :

In der angefertigten Giemsa-Färbung stellten sich die Tumorzellen mit zumeist mittelgroßen rundlichen Zellkernen und grobscholligem Chromatin dar. Dazwischen waren zahlreiche blastenförmige Zellen mit großen leptochromen Zellkernen und meist zentralem, prominentem Nukleolus. Das Zytoplasma war relativ breit und stark basophil.

Immunhistochemisch zeigte sich eine deutliche zytoplasmatische Positivität für die **leichte Kette kappa**.

3.4 Patient 4

Anamnese :

Ende September 1994 stellte sich in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München, ein 77-jähriger männlicher Patient wegen Epistaxis der rechten Nase, bei Zustand nach Polypektomie, vor. Er befand sich in gutem Allgemeinzustand bei einer Körpergröße von 169 cm und einem Körpergewicht von 77 kg. Anamnestisch gab der Patient eine vor 14 Jahren durchgeführte Prostataoperation an und eine seit 3 Jahren bekannte Amaurosis des linken Auges, welche bis vor 3 Wochen medikamentös mit Aspirin therapiert wurde. Anamnestisch war beim Patient ein hoher Alkoholkonsum von ca. 20 Flaschen Bier/die bekannt. Bei der Inspektion der Nase fand sich eine etwa 0,2 cm große, erhabene Läsion am Locus Kiesselbachi rechts.

Diagnostik :

Die von dieser Localisation gewonnene Probeexzision ergab in der histologischen Untersuchung den Befund eines plasmoblastischen Plasmozytoms. Die im Rahmen des Stagings durchgeführten Untersuchungen zeigten keinen Anhalt für eine generalisierte Erkrankung. Milz, Leber und Lymphknotenstatus waren palpatorisch und sonographisch unauffällig. Die Serumthymidinkinase, als Proliferationsmarker für lymphatische Aktivität, war grenzwertig erhöht. Alle übrigen Laborparameter lagen im Normbereich. Die Serumelektrophorese ergab keinen pathologischen Befund. Bence-Jones-Proteine im Urin ließen sich nicht nachweisen. Die Beckenkammzytologie sprach ganz allgemein für die Reaktion des Knochenmarks auf einen infektiös-toxischen bzw. einen Tumorprozeß, ohne Anhalt für eine primäre Bluterkrankung. Das gewonnene Knochenmark ergab in der histologischen Aufarbeitung eine reaktive Veränderung, eine Siderose und eine Lymphozytenaggregation, ohne Anhalt für Malignität, insbesondere ohne Anhalt für eine Infiltration des Knochenmarks durch das bekannte plasmoblastische Plasmozytom.

Therapie :

Bei diesem Patienten erfolgte eine chirurgische, lokale Sanierung des Areal der vorderen Nasenhöhle. Der postoperative Verlauf war komplikationslos.

Eine weitere Behandlung in Form einer lokalen Bestrahlung lehnte der Patient ab. Postoperativ erfolgte eine engmaschige Nachuntersuchung in der hämatologischen Ambulanz, sowie in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München. Im Verlauf von 72 Monaten zeigte der Patient keinen Anhalt für ein Rezidiv oder eine Generalisierung der Erkrankung.

Morphologie und Histologie des Tumors :

Die Tumorzellen bildeten dichte Rasen und enthielten zahlreiche Einzelzellnekrosen, sowie Kerntrümmermakrophagen. Die Tumorzellen zeigten große, meist chromatinarme Kerne, teilweise mit scholliger Chromatinstruktur, teilweise mit solitären und mäßig prominenten oder multiplen kleineren Nukleolen. Die Kerne lagen oftmals exzentrisch in einem breiten, basophilen Zytoplasma gelegen, vereinzelt mit perinukleärer umschriebener Zytoplasmaaufhellung. Zahlreiche Apoptosen, mäßig zahlreiche Mitosen. Das Tumorgewebe enthielt wenige kleine reife Plasmazellen, sowie pleomorphkernige kleine Lymphozyten. Es zeigte sich keine zytoplasmatische Leichtkettenexpression.

3.5 Patient 5

Anamnese :

Im August 1995 stellte sich in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München, ein 70 jähriger männlicher Patient mit einer seit 2 Monaten schnell wachsenden Schwellung im Bereich der linken Halsseite vor. Er befand sich in gutem Allgemeinzustand bei einer Körpergröße von 182 cm und einem Körpergewicht von 83 kg. Die Anamnese ergab einen Nikotinkonsum von 40 Zigaretten/die, und einen Alkoholkonsum von 1,5 Liter Bier und 0,5 Liter Wein/die. Beim Patienten wurde vor 9 Jahren ein Malignes Melanom am linken Oberschenkel entfernt. Eine vor 2 Monaten auswärtig entnommene Biopsie der Raumforderung aus der linken Halsseite ergab die Diagnose einer amelanotischen Metastase eines malignen Melanoms.

Diagnostik :

Klinisch zeigte sich eine derbe Raumforderung von ca. 4 cm im Durchmesser im linken Kieferwinkel, die sonographisch als echoarm beurteilt wurde. Der Hals-Nasen-Ohren Spiegelbefund war bis auf eine gerötete Schleimhaut des Oropharynx und Hypopharynx unauffällig. Die im Rahmen des Stagings durchgeführten Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für eine generalisierte Erkrankung. Milz, Leber und Lymphknotenstatus waren palpatorisch und sonographisch unauffällig. Die Serumthymidinkinase, als Proliferationsmarker für lymphatische Aktivität, war grenzwertig erhöht. Alle übrigen Laborparameter lagen im Normbereich. Die Serumelektrophorese ergab keinen pathologischen Befund. Bence-Jones-Proteine im Urin ließen sich nicht nachweisen. Die Beckenkammbiopsie zeigte ein Knochenmark mit mittelgradiger Retikulumzellsiderose, geringgradiger Hyperplasie der Erythropoese mit Makroblastose, sowie geringgradiger Hyperplasie der Granulopoese, ohne Anhalt für eine primäre Bluterkrankung. Skelettszintigraphie und konventionelle Röntgendiagnostik des gesamten Skelett zeigten keine plasmozytomverdächtigen Herde. Eine Computertomographie des Thorax und des Abdomen erbrachte keinen Nachweis pathologischer Veränderungen. Durch eine Kernspintomographie des Schädels und des Halses konnte eine intracranielle Metastasierung ausgeschlossen werden.

Therapie :

Es wurde eine radikale Neck-dissection links und konservative Neck-dissektion rechts durchgeführt. Der chirurgischen Behandlung folgte eine Strahlentherapie der linken Hals- und Supraclavicularregion mit Kobalt-60-Strahlen. Fraktioniert wurden 5x2 Gy pro Woche, bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy appliziert. Der Patient starb nach 11 Monaten in Folge eines Herz-Kreislaufversagens. Bezüglich des diagnostizierten Extramedullären Plasmozytoms zeigte der Patient in dieser Zeit keinen Anhalt für ein Rezidiv oder eine Generalisierung dieser Erkrankung.

Morphologie und Histologie des Tumors :

Bei der histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate zeigte sich, daß es sich im linken Neck-dissections-Präperat um ein Lymphknotenkonglomerat mit Infiltrationen durch ein Plasmozytom handelt und nicht, wie zuvor angenommen, um Metastasen eines malignen Melanoms. Der Tumor zeigte in der Giemsa-Färbung hochgradige Schrumpfungartefakte, soweit noch beurteilbar bestanden mittelgroße Zellen mit meist runden, teilweise geringgradig entrundeten solitären Kernen. Diese zeigten ein ungleichmäßig scholliges Chromatin, teilweise mit solitären prominenten oder zwei bis drei mittelgroßen Nukleolen. Zwischen den Zellen einzelner Kerntrümmermakrophagen fanden sich ausgedehnte Nekrosen, im vitalen Tumorgewebe in der Versilberung zeigte sich angedeutet ein alveoläres Muster. Bei der Untersuchung mit Antikörper gegen Immunglobuline (IgA, IgG, IgM, kappa, lambda) zeigte ein Teil der Tumorzellen eine zytoplasmatische Positivität für **IgG** und die **leichte Kette lambda**.

3.6 Patient 6

Anamnese :

Mitte Juni 1996 stellte sich in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München, ein 45-jähriger männlicher Patient mit einer seit 4 Wochen zunehmenden Behinderung der Nasenatmung links, mit begleitender Schwellung und zeitweise auftretender Epistaxis vor. Er befand sich in gutem Allgemeinzustand bei einer Körpergröße von 176 cm und einem Körpergewicht von 85 kg. Die Anamnese ergab einen Alkoholkonsum von 3 Liter Bier/die und gelegentlichem Nikotinkonsum.

Diagnostik :

Bei der klinischen Untersuchung zeigte sich in der linken Nasenhaupthöhle ein gestielter Tumor mit unruhiger Oberfläche. Sein Ursprung befand sich medial der mittleren Muschel. Das natürliche Kiefernhöhlenostium war nicht einsehbar. Die von dieser Lokalisation gewonnene Probeexzision ergab in der histologischen Untersuchung den Befund eines plasmoblastischen Plasmozytoms mit Expression von IgA kappa.

Die im Rahmen des Stagings durchgeführten Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für eine generalisierte Erkrankung. Milz, Leber und Lymphknotenstatus waren palpatorisch und sonographisch unauffällig. Die Serumthymidinkinase war grenzwertig erhöht. Weiter lag das Gamma-GT mit 167 U/L, sowie Eisen mit 336 µg/dl weit über dem Normwert. In der Immunelektrophorese waren die β-Globuline im oberen Normbereich, bei normalem Gesamteiweiß. Immunglobulin A mit 619 mg/dl erhöht (Normwerte 70 – 400 mg/dl), bei normalem IgG und IgM. Bence-Jones-Proteine im Urin ließen sich nicht nachweisen. Skelettszintigraphie und konventionelle Röntgendiagnostik des gesamten Skelets zeigten keine plasmozytomverdächtigen Herde. In der Kernspintomographie des Kopfes und des Halses (bei transversaler und coronarer Schnittführung mit T1 und T2 gewichteten Sequenzen nach Kontrastmittelgabe) zeigten sich massive Schleimhautpolster im Bereich der gesamten Nasennebenhöhlen, im Sinne einer Pansinusitis, sowie der hochgradige Verdacht auf eine atypische Raumforderung im Bereich der linken Nasenmuschel. Die Beckenkammzytologie sprach ganz allgemein für die Reaktion des Knochenmarks auf einen infektiös-toxischen Prozeß, ohne Anhalt für eine primäre Bluterkrankung oder Knochenmarkinfiltration.

Das gewonnene Knochenmark aus dem Beckenkamm wurde histologisch beurteilt und ergab keinen Anhalt für eine Infiltration des bekannten Extramedullären Plasmozytom. Es zeigte sich eine intakte Hämatopoese und immunhistochemisch ein typisches, polyklonales Verteilungsmuster.

Therapie :

Bei dem Patienten erfolgte eine chirurgische Sanierung des Areals der linken, vorderen Nasenhaupthöhle durch eine laterale Rhinotomie. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Nach der Tumorresektion erfolgte eine Strahlentherapie. Der primäre Tumorbereich, sowie die Nasennebenhöhlen und Nasenwurzel wurde fraktioniert mit einer Gesamtdosis von 40 Gray bestrahlt. Postradiatio erfolgte eine engmaschige Nachuntersuchung in der hämatologischen Ambulanz, sowie in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München. Im Verlauf von 53 Monaten zeigte der Patient keinen Anhalt für ein Rezidiv oder eine Generalisierung der Erkrankung.

Morphologie und Histologie des Tumors :

Die Tumorzellen zeigten ein breites, basophiles Zytoplasma und meist runde Kerne mit ungleichmäßig prominenten, meist solitären Nukleolen, die Kerne waren zum Teil exzentrisch gelegen. Zahlreiche Mitosen und Einzelzellnekrosen. Das histologische Bild paßte zu einem extramedullärem anaplastischen Plasmozytom.

Mit Antikörpern gegen Immunglobuline (IgA, IgG, IgM, kappa, lambda) zeigten die Tumorzellen eine zytoplasmatische Leichtkettenexpression der **leichten Kette kappa** und der **schwere Kette alpha**.

3.7 Patient 7

Anamnese :

Im April 1997 stellte sich in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München, ein 40-jähriger männlicher Patient mit seit 5 Monaten bestehendem Globusgefühl vor allem im linken Halsbereich und rezidivierenden Halsschmerzen vor. Er befand sich in gutem Allgemeinzustand bei einer Körpergröße von 168 cm und einem Körpergewicht von 68 kg. Der Patient gab an 20 Zigaretten/die zu rauchen und gelegentlich Alkohol zu konsumieren. Im Bereich der Area submandibularis links zeigte sich eine Raumforderung von 2x 3x 1,5 cm, derb und leicht verschieblich.

Diagnostik :

Die indirekte Laryngoskopie zeigte einen Tumor im Bereich der aryepiglottischen Falte. Die Stimm lippenbeweglichkeit war beidseits unauffällig. Die Probexzision (PE), die durch eine Panendoskopie gewonnen wurde, ergab die Diagnose eines plasmazytischen Plasmazytoms. Die im Rahmen des Stagings durchgeführten Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für eine generalisierte Erkrankung. Milz, Leber und Lymphknotenstatus waren, bis auf die Raumforderung im Bereich der linken Halsseite, palpatorisch und sonographisch unauffällig. In der Kernspintomographie des Halses (bei transversaler und coronarer Schnittführung mit T1 und T2 gewichteten Sequenzen), vor und nach Kontrastmittelgabe, zeigte sich ein pathologisch vergrößerter Lymphknoten mit einem Querdurchmesser von 2,5 cm. Weiter zeigte sich ein Gewebeplus im Bereich der Plica aryepiglottica links nach cranial bis zum Zungengrund heranreichend. Die Hypopharynxwand war nicht überschritten. Skelettszintigraphie und konventionelle Röntgendiagnostik des gesamten Skelett zeigten keine plasmazytomverdächtigen Herde. Die Laborparameter lagen im Normbereich. Die Serumelektrophorese ergab keinen pathologischen Befund. Die immunoelektrophoretische Untersuchung des Urins ergab keinen Anhalt für das Vorliegen einer Bence-Jones Proteinurie. Die histologische Untersuchung des Knochenmark ergab keinen Anhalt für eine Infiltration des bekannten Plasmazytoms. Die Granulopoese zeigte qualitative Störungen und die Eosinophilen schienen besonders vermehrt. Das zytologische Bild sprach ganz allgemein für die Reaktion des Knochenmarks auf einen infektiös-toxischen Prozeß. Es erfolgte zusätzlich eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) des Halses mit dem Radiopharmazeutikum 370 MBq 18-F FDG, die Emissionsaufnahme betrug 2x 20 min., in 2 Positionen. Im Bereich

der Epiglottis, links lateral, zeigte sich eine intensive Traceraufnahme, ferner kein Anhalt für weitere fokale Traceranreicherungen, insbesondere kontralateral. Die Beurteilung dieses Befundes ergab eine Läsion mit gesteigertem Glukosestoffwechsel, links lateral, von ca. 3,5 cm in Höhe der Epiglottis. Es wurde die Diagnose eines primären EMP mit sekundärer Lymphknoteninfiltration gestellt.

Therapie :

Bei dem Patienten erfolgte eine laserchirurgische Tumorresektion und eine Lymphknotenextipation am linken Hals, in Form einer Neckdissektion. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Bei der anschließenden Bestrahlung wurde der primäre Tumorbereich, sowie die cervicalen und die supraclaviculären Lymphknoten fraktioniert mit 40 Gray bestrahlt. Postradiatio erfolgte eine engmaschige Nachuntersuchung in der hämatologischen Ambulanz, sowie in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München. Im Verlauf von 43 Monaten zeigte der Patient keinen Anhalt für ein Rezidiv oder eine Generalisierung der Erkrankung.

Morphologie und Histologie des Tumors :

Gewebe aus der aryepiglottischen Falte links :

Es zeigte sich Mukosa mit subepithelialer nodulärer Infiltration von Nestern und Rasen liegenden Plasmazellen mit ungleichmäßiger Anisokaryose, die Kerne meist exzentrisch in einem basophilen Zytoplasma mit perinukleärem, hellem Hof gelegen.

Tumor Halsgefäßscheide links :

Zeigte Lymphknoten mit nodulärer Infiltration durch in Rasen und Nestern angeordnete Plasmazellen. In der Versilberung nach Gomori stellte sich ein angedeutet "alveoläres" Lagerungsmuster der Plasmazellen dar.

Immunhistochemisch mit Antikörper gegen Immunglobulin (IgA, IgG, IgM, kappa und lambda) zeigen die Plasmazellen eine Positivität für **IgG** und die **leichte Kette kappa**.

3.8 Patient 8

Anamnese :

Im Mai 1999 stellte sich in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München, ein 60 jähriger männlicher Patient mit seit 6 Monaten bestehenden rezidivierenden, blutigen Rhinorrhöen vor. Er befand sich in gutem Allgemeinzustand bei einer Körpergröße von 173 cm und einem Körpergewicht von 87 kg, Die Anamnese ergab einen Nikotinabusus bis zum 40. Lebensjahr von 20 Zigarette/die und einen gemäßigten Alkoholkonsum.

Diagnostik :

In der Hals-Nasen-Ohren Untersuchung konnte ein 1 cm kugelig, gestielter Tumor am rechten Nasenboden, auf einer unregelmäßigen und höckrigen Schleimhaut gesehen werden. Die sonstige Nasenschleimhaut erschien unauffällig. Die Probeexzision (PE) ergab die Diagnose eines Plasmozytoms mit mäßigem Reifegrad der Nasenschleimhaut, rechts. Die im Rahmen des Stagings durchgeführten Untersuchungen ergaben keinen Anhalt für eine generalisierte Erkrankung. In den Blutuntersuchungen zeigte sich eine leichte Leukozytose mit 9,95 G/l (normal 4,0 – 9,0 G/l) und einer relativen Neutrophilie. In der Immunelektrophorese waren die β -Globuline im oberen Normbereich, bei normalem Gesamteiweiß. Das Immunglobulin A war mit 428 mg/dl leicht erhöht (Normalwerte 70 – 400 mg/dl) bei normalem IgG und IgM. Bence-Jones-Proteine im Urin ließen sich nicht nachweisen. Skelettszintigraphie und konventionelle Röntgendiagnostik des gesamten Skelett zeigten keine plasmozytomverdächtigen Herde.

Es erfolgte zusätzlich vor der Operation eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) des Halses, Thorax, Abdomen und Becken mit 10,4 mCi F-18 Fluordeoxyglukose (FDG). Es zeigte sich keine gesteigerte Stoffwechselaktivität des bekannten Plasmozytoms und keine weiteren stoffwechselaktive Läsionen im Untersuchungsgebiet. Eine durchgeführte Magnet Resonanz Tomographie (MRT) zeigte eine inhomogene Kontrastmittel Aufnahme der concha nasales inferiores, beidseitig. Im vorderen Aspekt der mittleren Concha nasalis rechts zeigte sich eine 1 cm große Signalminderung. Im übrigen ergab sich ein unauffälliger Befund des Schädels. Die Beckenkammzytologie sprach ganz allgemein für die Reaktion des Knochenmarks auf einen infektiös-toxischen Prozeß, ohne Anhalt für eine primäre Bluterkrankung oder Knochenmarkinfiltration.

Therapie :

Der Tumor wurde durch eine Exzision der veränderten Schleimhaut in sano entfernt. Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Es erfolgte eine engmaschige Nachuntersuchung in der hämatologischen Ambulanz, sowie in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München. Im Verlauf von 18 Monaten konnte bei dem Patient keinen Anhalt für ein Rezidiv oder eine Generalisierung der Erkrankung diagnostiziert werden.

Morphologie des Tumors :

Im makroskopisch beschriebenen auffälligen Areal zeigte sich ein homogenes Infiltrat, bestehend aus weitgehend mäßig ausgereiften Plasmazellen. Die Oberfläche war zum Teil arrodiert mit angrenzend metaplastischen Plattenepithel ohne Atypien. Ansonsten zeigte sich oberflächlich respiratorisches Epithel. Die Tumordinfiltration reichte nicht an die Abtragungsflächen heran. Im Stroma, vor allem im Bereich erhaltener Drüsenkomplexe, fand sich ein schütteres, lymphoplasmazelluläres Entzündungszellinfiltrat. Mit Antikörpern gegen Immunglobuline (IgA, IgG, IgM, kappa, lambda) zeigten die Tumorzellen eine zytoplasmatische Leichtkettenexpression der **leichten Kette kappa** und der **schweren Kette alpha**.

4 Ergebnisse

4.1 Eigene Patienten

In der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik des Klinikum rechts der Isar in München wurden im Zeitraum von Juni 1990 bis April 1999, 8 Patienten mit einem EMP diagnostiziert. Bei einem Patienten zeigte sich, bei der Vorstellung in der Klinik, eine Mitbeteiligung eines Lymphknoten durch das Extramedulläre Plasmozytom (Patient 7, Tabelle 4). Sowie zwei Patienten (Patient Nr. 6 und 8) zeigten zur Zeit der Diagnose eine IgA Bande in der Serumelektrophorese. Bei einem Patienten (Nr. 8) war durch alleinige chirurgische Therapie nach zwei Monaten eine Normalisierung des Immunglobulinspiegels im Serum zu erreichen. Drei Monate nach chirurgischer Intervention und postoperativer Nachbestrahlung war auch bei dem zweiten Patienten (Nr.6), mit einem EMP der Nasenhaupthöhle und der Kieferhöhle, keine relevante Erhöhung des Immunglobulins im Serum mehr nachweisbar.(siehe Seite 35)

5 Patienten wurden mit chirurgischer Entfernung des Extramedullären Plasmozytom und einer postoperativen Nachbestrahlung der betroffenen Region behandelt. 3 Patienten wurden mit einer alleinigen chirurgische Intervention behandelt, wobei 1 Patient (Nr.4) die empfohlene Nachbestrahlung ablehnte. Bei der Bestrahlung wurde eine Dosis zwischen 40 bis 60 Gy gewählt, die in einem Zeitraum von 4 – 6 Wochen fraktioniert durchgeführt wurde.(siehe Tabelle 4, Seite 32)

Patient	Alter/ Geschlecht	Lokalisation	Therapie	Beobachtungszeitraum
1	55/M	Parotis links	Chirurgisch, Bestrahlung mit 40 Gy in 4 Wochen	124 Monate
2	57/M	Sinus Sphenoidalis rechts	Chirurgisch, Bestrahlung mit 50 Gy in 5 Wochen	83 Monate
3	69/M	Larynx/Glottis links	Chirurgisch	85 Monate
4	77/M	Nasenhöhle rechts	Chirurgisch Bestrahlung abgelehnt	72 Monate
5	70/M	Halsseite links	Chirurgisch, Bestrahlung mit 60 Gy in 6 Wochen	11 Monate Patient starb an Herzversagen
6	45/M	Nasenhöhle / Kieferhöhle links	Chirurgisch, Bestrahlung mit 40 Gy in 4 Wochen	53 Monate
7	40/M	Aryepiglottis / reg.LK-Befall links	Chirurgisch, Bestrahlung mit 40 Gy in 4 Wochen	43 Monate
8	60/M	Nasenhöhle rechts	Chirurgisch	18 Monate

Tabelle 4 :

Lokalisation der 8 Patienten mit Extramedullären Plasmozytom. Angaben zur Therapie und der jeweiligen Beobachtungszeiträume.

4.1.1 Geschlechtsverteilung und Altersverteilung

Alle Patienten waren männlich, das Durchschnittsalter lag bei 52 Jahren. Das Alter der Patienten bei Erstdiagnose des Extramedullären Plasmozytom war zwischen 40 bis 77 Jahre.

4.1.2 Lokalisationen

Bei 3 Patienten befand sich das EMP in der Nasenhaupthöhle, wobei es bei einem zum Mitbefall der Kieferhöhle kam. Bei einem weiteren Patienten zeigte sich ein Befall des Sinus Sphenoidalis. Zwei Patienten hatten ein Extramedulläres Plasmozytom im Bereich des Larynx, wobei sich ein EMP in der aryepiglottischen Region und das andere in der Glottisebene zeigte. Ein Patient wies einen Befall der Lymphknoten der linken Halsseite durch ein EMP auf und bei einem Patienten war das EMP im Bereich der linken Glandula parotis lokalisiert. (siehe Tabelle 4, Seite 32)

4.1.3 Grading und Immunhistologie

Zwei Patienten zeigten bei Diagnosestellung eine IgA Bande in der Serumelektrophorese. Bei einem Patienten (Nr.8) war durch alleinige chirurgische Therapie des Extramedullären Plasmozytom der Nasenschleimhaut nach zwei Monaten eine Normalisierung des Immunglobulinspiegels im Serum zu erreichen. Drei Monate nach chirurgischer Therapie und einer postoperativen Nachbestrahlung war auch beim zweiten Patienten (Nr.6) keine relevante Erhöhung des Immunglobulins im Serum mehr nachweisbar.

Bei der immunhistologischen Aufarbeitung der Präparate, durch die Pathologie des Klinikums rechts der Isar München, ergab sich folgende Differenzierung :

Patient 1 : morphologisch zeigte sich eine low grade Klassifikation und eine immunhistologische Anfärbarkeit von IgG, IgA und der leichten Kette kappa, ohne nachweisbare Expression von Immunglobulin (Ig) im Serum.

Patient 2 : morphologisch zeigte sich eine high grade Klassifikation und eine immunhistologische Anfärbarkeit von IgG und der leichten Kette lambda, ohne nachweisbare Expression von Ig im Serum.

Patient 3 : morphologisch zeigte sich eine high grade Klassifikation und eine immunhistologische Anfärbarkeit der leichten Kette kappa, ohne nachweisbare Expression von Ig im Serum.

Patient 4 : morphologisch zeigte sich eine high grade Klassifikation und keine immunhistologische Anfärbarkeit, ohne nachweisbare Expression von Ig im Serum.

Patient 5 : morphologisch zeigte sich eine intermediate grade Klassifikation und eine immunhistologische Anfärbarkeit von IgG und der leichten Kette lambda, ohne nachweisbare Expression von Ig im Serum.

Patient 6 : morphologisch zeigte sich eine intermediate grade Klassifikation und eine immunhistologische Anfärbarkeit von IgA und der leichten Kette kappa, sowie eine nachweisbare Expression von IgA im Serum.

Patient 7 : morphologisch zeigte sich eine low grade Klassifikation und eine immunhistologische Anfärbarkeit von IgG und der leichten Kette kappa, ohne nachweisbare Expression von Ig im Serum.

Patient 8 : morphologisch zeigte sich eine low grade Klassifikation und immunhistologische Anfärbarkeit von IgA und der leichten Kette kappa, sowie eine nachweisbare Expression von IgA im Serum.

Bei allen 8 Patienten bestand eine Negativität für das B-Lymphozyten Antigenen CD20, welches zur Unterscheidung des Extramedullären Plasmozytom vom MALT-Lymphom geeignet ist. (siehe Tabelle 5)

Patient	Immunhistologie	Grading	Serum Ig
1	IgG, IgA, Leichte Kette kappa	Low	Keine Erhöhung
2	IgG, Leichte Kette lambda	High	Keine Erhöhung
3	Leichte Kette kappa	High	Keine Erhöhung
4	Kein Immunglobulin	High	Keine Erhöhung
5	IgG, Leichte Kette lambda	Intermediate	Keine Erhöhung
6	IgA, leichte Kette kappa	Intermediate	IgA Erhöhung
7	IgG, leichte Kette kappa	Low	Keine Erhöhung
8	IgA, leichte Kette kappa	Low	IgA Erhöhung

Tabelle 5 :

Immunhistologische Auswertung, Grading und Serum Immunglobulin Bestimmung, der 8 Patienten.

4.1.4 Zusätzlicher Lymphknotenbefall

Bei einem Patienten zeigte sich eine Mitbeteiligung eines Lymphknoten durch das Extramedulläre Plasmozytom (Patient 7, Tabelle 4) und somit Stage II nach Wiltshaw (278). Ein weiterer Patient (Nr.5) hatte einen alleinigen Befall der Lymphknoten der linken Halsseite ohne weiteren Organbefall.

4.1.5 Therapie

Bei 5 Patienten (Nr.1,2,5,6,7,siehe Tabelle 4) wurde eine chirurgische Entfernung des Extramedullären Plasmozytom und eine Nachbestrahlung der betroffenen Region durchgeführt. 3 Patienten wurden durch alleinige chirurgische Intervention behandelt, wobei 1 Patient die geplante Nachbestrahlung ablehnte. Bei der Bestrahlung wurde eine Dosis zwischen 40 bis 60 Gy gewählt, die in einem Zeitraum von 4 – 6 Wochen fraktioniert durchgeführt wurden. Die chirurgische Therapie verlief bei allen Patienten komplikationslos. Die postoperative Nachbestrahlung wurde von den Patienten gut toleriert.

4.1.6 Beobachtungszeitraum und Nachuntersuchungen

Patient 1 :

Der Patient wurde über einen Zeitraum von 124 Monaten nachbeobachtet. Hierbei erfolgten 4 Vorstellungen, 12, 24, 36 und 100 Monate nach Erstdiagnose des Extramedullären Plasmozytoms in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie am Klinikum rechts der Isar, München. Diese Vorstellungen beinhalteten eine ausführliche körperliche Untersuchung sowie eine Blutuntersuchung. Weiter erfolgten 21 ausführliche HNO ärztliche Untersuchungen, nach 8, 11, 14, 16, 19, 35, 40, 46, 52, 54, 58, 63, 70, 76, 81, 87, 93, 106, 112, 117 und 124 Monaten. An bildgebenden Verfahren wurden im Rahmen der Nachsorge, nach 35, 51, 54, 59, 77 und 100 Monaten, Sonographien der Halsregion durchgeführt und nach 5 Monaten ein MRT der Kopf-Halsregion, sowie 2 CT Untersuchungen der Kopfhalsregion, nach 63 und 93 Monaten durchgeführt. Bei diesen Untersuchungen im Rahmen der Tumornachsorge zeigte sich kein Anhalt für eine Generalisierung oder ein Rezidiv der Erkrankung. (siehe Tabelle 4, S. 32 u. Abb. 4 S. 39)

Patient 2 :

Der Patient wurde über einen Zeitraum von 83 Monaten nachbeobachtet. Hierbei erfolgten 3 Vorstellungen 21, 46 und 83 Monaten nach Erstdiagnose des Extramedullären Plasmozytoms in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie am Klinikum rechts der Isar, München. Diese Vorstellungen beinhalteten eine ausführliche körperliche Untersuchung, sowie eine Blutuntersuchung. Weiter erfolgten 12 ausführliche HNO ärztliche Untersuchungen 6, 13, 21, 28, 33, 39, 51, 57, 65, 72, 78 und 83 Monate nach Erstdiagnose. An bildgebenden Verfahren wurden im Rahmen der Nachsorge nach 30 Monaten eine Sonographie der Halsregion, sowie eine Computertomographie mit Darstellung der Kopf - Halsregion nach 34 Monaten durchgeführt. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich kein Anhalt für eine Generalisierung oder ein Rezidiv der Erkrankung. (siehe Tabelle 4, S. 32 u. Abb. 4 S. 39)

Patient 3 :

Der Patient wurde über einen Zeitraum von 85 Monaten nachbeobachtet. Hierbei erfolgten 6 Vorstellungen 4, 6, 27, 42, 61 und 80 Monate nach Erstdiagnose des Extramedullären Plasmozytoms in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie am Klinikum rechts der Isar, München. Diese Vorstellungen beinhalteten eine ausführliche körperliche Untersuchung,

sowie eine Blutuntersuchung. Weiter erfolgten 11 ausführliche HNO ärztliche Untersuchungen nach 4, 12, 18, 27, 34, 42, 49, 55, 71, 80 und 85 Monaten. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich kein Anhalt für eine Generalisierung oder ein Rezidiv der Erkrankung. (siehe Tabelle 4, S. 32 u. Abb. 4 S. 39)

Patient 4 :

Der Patient wurde über einen Zeitraum von 72 Monaten nachbeobachtet. Hierbei erfolgten 2 Vorstellungen 10 und 23 Monate nach Erstdiagnose des Extramedullären Plasmozytoms in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie am Klinikum rechts der Isar, München. Diese Vorstellungen beinhalteten eine ausführliche körperliche Untersuchung, sowie eine Blutuntersuchung. Weiter erfolgten 3 ausführliche HNO ärztliche Untersuchungen nach 10, 23 und 62 Monaten. An bildgebenden Verfahren wurden im Rahmen der Nachsorge nach 11 Monaten eine Röntgenuntersuchung des Schädels und der Wirbelsäule durchgeführt. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich kein Anhalt für eine Generalisierung oder ein Rezidiv der Erkrankung. Die zusätzliche Nachfrage bei dem zuletzt behandelndem Arzt, im 72. Monat nach Erstdiagnose, bestätigte den bisherigen tumorfreien Verlauf. (siehe Tabelle 4, S. 32 u. Abb. 4 S. 39)

Patient 5 :

Der Patient wurde über einen Zeitraum von 11 Monaten nachbeobachtet. Hierbei erfolgte eine Vorstellung 5 Monate nach Erstdiagnose des Extramedullären Plasmozytoms in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie und Hals-Nasen-Ohrenklinik am Klinikum rechts der Isar, München. Diese Vorstellung beinhaltete eine ausführliche körperliche Untersuchung, sowie eine Blutuntersuchung und eine komplette HNO-Spiegeluntersuchung. Bei all diesen Untersuchungen zeigte sich keinerlei Anhalt für eine Generalisierung oder ein Rezidiv der Erkrankung. Die Nachfrage beim zuletzt behandelndem Arzt, am Klinikum Kempten, ergab, daß der Patient 11 Monate nach Erstdiagnose durch Herzversagen, bei vorbestehendem Grundleiden ohne direkten oder indirekten Zusammenhang mit der EMP Erkrankung, verstarb. (siehe Tabelle 4, S. 32 u. Abb. 4 S. 39)

Patient 6 :

Der Patient wurde über einen Zeitraum von 53 Monaten nachbeobachtet. Hierbei erfolgten 6 Vorstellungen 5, 8, 14, 17, 30 und 48 Monate nach Erstdiagnose des Extramedullären Plasmozytoms in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie am Klinikum rechts der Isar,

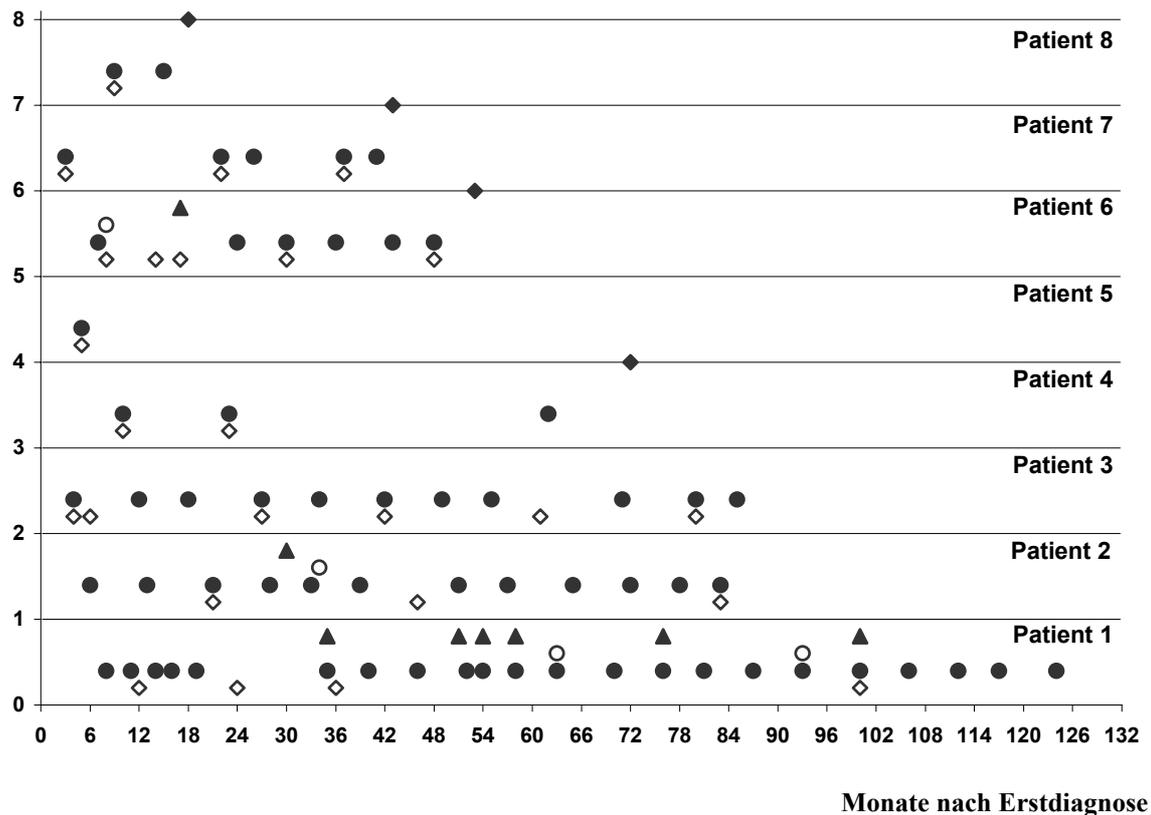
München. Diese Vorstellungen beinhalteten eine ausführliche körperliche Untersuchung, sowie eine Blutuntersuchung. Weiter erfolgten 6 ausführliche HNO ärztliche Untersuchungen, nach 7, 24, 30, 36, 43 und 48 Monaten. Im Rahmen der Nachsorge wurden nach 17 Monaten, eine Sonographie der Halsregion, sowie 1 CT mit Darstellung der Kopfhalsregion nach 8 Monaten durchgeführt. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich kein Anhalt für eine Generalisierung oder ein Rezidiv der Erkrankung. Die zusätzliche Nachfrage bei dem zuletzt behandelndem Arzt, im 53. Monat nach Erstdiagnose, bestätigte den bisherigen tumorfreien Verlauf. (siehe Tabelle 4, S. 32 u. Abb. 4 S. 39)

Patient 7 :

Der Patient wurde über einen Zeitraum von 43 Monaten nachbeobachtet. Hierbei erfolgten 3 Vorstellungen 3, 22, und 37 Monate nach Erstdiagnose des Extramedullären Plasmozytoms in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie am Klinikum rechts der Isar, München. Diese Vorstellungen beinhalteten eine ausführliche körperliche Untersuchung, sowie eine Blutuntersuchung. Weiter erfolgten 5 ausführliche HNO ärztliche Untersuchungen nach 3, 22, 26, 37 und 41 Monaten. Im Rahmen der Nachsorge wurde nach 27 Monaten eine PET Untersuchung von Hals, Thorax, Abdomen und Becken durchgeführt. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich kein Anhalt für eine Generalisierung oder ein Rezidiv der Erkrankung. Die zusätzliche Nachfrage bei dem zuletzt behandelndem Arzt, im 43. Monat nach Erstdiagnose, bestätigte den bisherigen tumorfreien Verlauf. (siehe Tabelle 4, S. 32 u. Abb. 4 S. 39)

Patient 8 :

Der Patient wurde über einen Zeitraum von 18 Monaten nachbeobachtet. Hierbei erfolgte eine Vorstellung 9 Monate nach Erstdiagnose des Extramedullären Plasmozytoms in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie am Klinikum rechts der Isar, München. Diese Vorstellung beinhaltete jeweils eine ausführliche körperliche Untersuchung, sowie eine Blutuntersuchung. Weiter erfolgten 2 ausführliche HNO ärztliche Untersuchungen nach 9 und 15 Monaten. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich kein Anhalt für eine Generalisierung oder ein Rezidiv der Erkrankung. Die zusätzliche Nachfrage bei dem zuletzt behandelndem Arzt, im 18. Monat nach Erstdiagnose, bestätigte den bisherigen tumorfreien Verlauf. (siehe Tabelle 4, S. 32 u. Abb. 4 S. 39)



- ◇ Laboruntersuchung in der Hämatologie und Onkologie
- HNO- Untersuchung
- ▲ Sonographie - Hals
- CT Darstellung der Kopf-Halsregion
- ◆ Nachfrage bei dem zuletzt behandelnden Arzt

Abb. 4 :
 Graphische Darstellung der durchgeführten Nachsorgeuntersuchungen an den eigenen 8 Patienten in Monaten nach Erstdiagnose eines Extramedulären Plasmozytoms

Über diese aus dem Diagramm ersichtlichen Untersuchungen wurden bei drei Patienten noch weiterführende bildgebende Verfahren angewandt, um präzise Aussagen über den aktuellen Zustand zu erhalten.

Hierbei handelte es sich um eine Röntgenuntersuchung des Schädels und der Wirbelsäule beim Patienten Nr. 4 nach 11 Monaten. Weiter wurde ein MRT der Kopfhalsregion nach 5 Monaten beim Patienten Nr. 1 und ein PET von Hals, Thorax, Abdomen und Becken nach 27 Monaten bei Patient Nr. 7 durchgeführt.

4.1.7 Verlauf

Keiner der Patienten zeigte während des Verlaufs einen Anhalt für eine Generalisierung der Erkrankung oder eines Rezidiv nach Therapie. Ferner konnten keine weiteren Extramedullären Plasmozytome im Verlauf der Nachsorge gefunden werden. Die Patienten erschienen zuletzt im 4. Quartal 2000 zur HNO ärztlichen Untersuchung im Klinikum rechts der Isar München. Ein Patient verstarb 51 Monate nach erstmaliger Diagnose eines EMP an Herzversagen, bei vorbestehendem Grundleiden, welches in keinem direkten oder indirekten Zusammenhang mit dem Extramedullären Plasmozytom stand.

4.2 Ergebnisse der Literaturrecherche

In der detaillierten Literaturrecherche der zwischen 1905 und 1997 erschienenen Publikationen wurden, in mehr als 400 Artikeln, 714 Extramedulläre Plasmozytome im oberen Aerodigestivtrakt (OAD) und 155 EMP außerhalb des oberen Aerodigestivtraktes (AOAD) gefunden. Dies entspricht einer prozentualen Verteilung von 82,2 % zu 17,8 %.

In den zwei Lokalisationsbereichen OAD und AOAD wurden die aufgeführten Extramedullären Plasmozytome in weiteren Unterteilungen nach Organsystemen aufgegliedert.

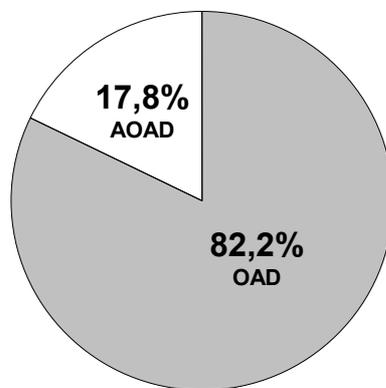


Abb. 5 :

Prozentuale Verteilung aller Extramedullären Plasmozytome im Bereich des OAD (oberer Aerodigestivtrakt) und des AOAD (außerhalb des oberen Aerodigestivtraktes)

4.2.1 Geschlechtsverteilung

Im oberen Aerodigestivtrakt (OAD) ist das männliche Geschlecht (504 Fälle, 74,1 %) etwa dreimal häufiger befallen als das weibliche Geschlecht (176 Fälle, 25,9 %). In der Region außerhalb des oberen Aerodigestivtrakt (AOAD) ist das Verhältnis von männlich zu weiblich 1,4 : 1. Dies entspricht einer Verteilung von 75 männlichen zu 52 weiblichen Fällen, mit einer Prozentverteilung von 59,1 % zu 40,9 %. Bei 714 erfaßten Fälle im OAD konnten 34 Fälle bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden, da keine Geschlechtsangaben in der Literatur angegeben wurden. Im AOAD waren dies 28 Fällen, bei einer Gesamtzahl von 155.

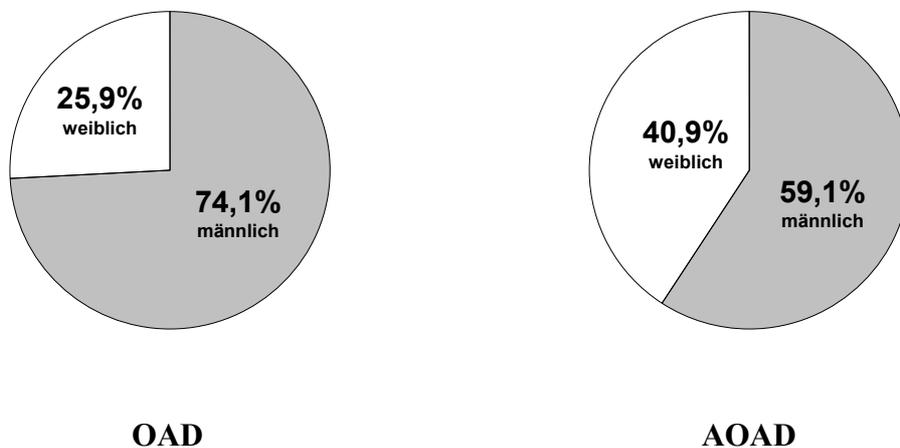


Abb. 6 :

Prozentuale Geschlechterverteilung im OAD (oberer Aerodigestivtrakt) und im Bereich des AOAD (außerhalb des oberen Aerodigestivtraktes) soweit in der Literatur angegeben.

4.2.2 Altersverteilung

Ein Extramedulläres Plasmozytom kann in jedem Lebensalter auftreten. In der Literatur gab es Angaben zwischen dem 1. und 93. Lebensjahr. Sowohl im OAD als auch AOAD ist ein EMP bei einem Patienten mit einem Lebensalter von einem Jahr aufgetreten (30,195). Die Patienten mit dem höchsten Lebensalter, bei der Erstdiagnose eines EMP lagen bei 93 Jahren für den OAD (153) und bei 90 Jahren AOAD (203). Die meisten Fälle eines EMP im OAD treten zwischen der 5. und 7. Lebensdekade auf. Bei den Fällen von Extramedullären Plasmozytomen im AOAD liegt das Erkrankungsalter zwischen der 4. und 7. Lebensdekade.

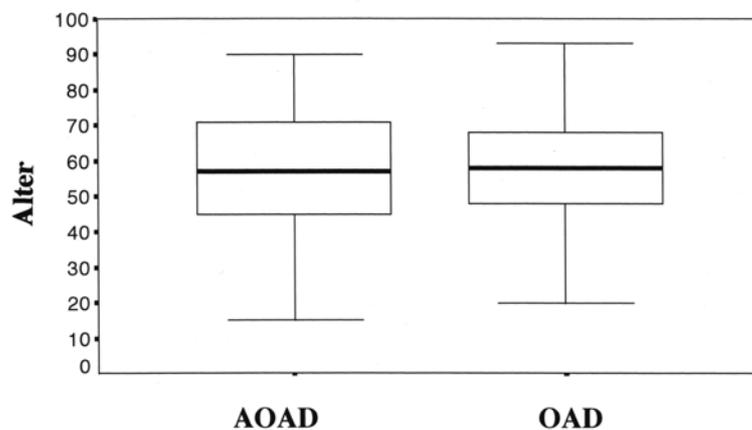


Abb. 7:

Altersverteilung der Extramedullären Plasmocytom Fälle, im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes (OAD) und außerhalb des oberen Aerodigestivtraktes (AOAD), aus der Literatur im Vergleich (nach Box-Whiskerdiagramm, -Boxplot).

4.2.3 Lokalisationen

4.2.3.1 Lokalisationen im OAD

In der Tabelle sind sämtliche bis 1997 in der Literatur beschriebenen Fälle eines EMP aufgeführt

Lokalisation im OAD	Prozent	Anzahl / Patienten
Cavum nasi und Sinus paranasales	43,8	313
Cavum nasi	21,5	154
Sinus maxillaris	15,2	108
Sinus frontalis	1,3	9
Sinus Sphenoidalis	2,0	14
Sinus ethmoidalis	1,7	12
Maxilla Region	2,2	16
Nasopharynx	18,3	131
Oropharynx	17,8	127
Tonsilla palatina	6,6	47
Palatum molle	3,9	28
Cavitas oris (ohne präzise Lokalisation)	3,1	22
Pharynx	2,5	18
Lingua	1,7	12
Larynx	11	79
Subglottis Region	1,4	10
Epiglottis Region	1,3	9
Aryepiglottis Region	1,1	8
Glottis Region	1,1	8
Sinus Morgagni	0,1	1
Larynx (ohne präzise Lokalisation)	6,0	43
Hypopharynx	0,6	4
Glandulae des OAD	4,1	29
Glandula parotis	2,0	14
Glandula submandibularis	0,7	5
Glandula thyroidea	1,4	10
Mandibula Region	0,6	4
Trachea	1,0	7
Oesophagus	0,1	1
Nodi lymphatici Halsregion	1,7	12
Mittelohr	0,9	6
Mastoid	0,1	1

Tabelle 6 :

Ergebnis der Literaturrecherche:
Lokalisationen von Extramedullären Plasmozytomen des OAD, in Anzahl der jeweiligen Fälle und prozentualer Verteilung.

Im folgenden sind die in der Literatur beschriebenen EMP des oberen Aerodigestivtrakt (OAD) mit detaillierter Literaturangabe aufgeführt :

Im Bereich des oberen Aerodigestivtrakt wurden in der Nasenhaupthöhle und in den Nasennebenhöhlen die meisten Extramedullären Plasmozytome beschrieben. Insgesamt waren dies 313 Fälle, dies entspricht einem prozentualen Anteil von 43,8 %.

Die Erhebung der Daten aller Extramedullären Plasmozytom in diesem Bereich schließt sowohl das Cavum Nasi, und die Nasennebenhöhlen ein.

Hier wurde der weitaus größte Anteil aller EMP im OAD gefunden.

Die erste Beschreibung fand sich bei Hückel 1927(111), die letzte in dieser Arbeit aufgenommene bei Susnerwala 1997(253).

Dieser Bereich wurde in der Literatur in 6 Unterlokalisationen unterschieden und bei folgenden Autoren gefunden :

1. Cavum nasi : n = 154 (21,5 %)
(11,26,32,37,40,43,50,55,68,72,74,77,78,80,91,106,126,128,131,132,141,144,157,162,
165,166,167,170,178,179,182,190,191,196,199,206,209,215,223,230,239,243,252,253,
256,260,262,267,269,272,282,285)

Im Bereich der Nasennebenhöhlen fanden sich die Extramedullären Plasmozytome wie folgt :

2. Im Sinus maxillaris : n = 108 (15,2 %)
(22,32,37,45,46,52,58,63,69,77,83,91,95,99,109,128,133,140,144,146,156,164,166,167,
177,178,197,205,215,223,239,244,253,258,259,260,261,270,271,272,285)
3. Im Sinus frontalis : n = 9 (1,3 %)
(37,44,80,141,144,228,260,270)
4. Im Sinus sphenoidalis: n = 14 (2,0 %)
(22,54,69,112,128,130,155,164,186,251)
5. Im Sinus ethmoidalis: n = 12 (1,7 %)
(50,88,97,163,206,253,256,258,272)

6. Weiter wurden in der Literatur von den Autoren Extramedulläre Plasmozytome im Bereich des Oberkieferknochens beschrieben, welche als eigenständige Region (Maxilla Region) benannt wurde.

Maxilla Region: n = 16 (2,2 %)
(26,50,69,77,187,220,243,262)

Im Nasopharynx fanden sich die Extramedulläre Plasmozytome im OAD am zweithäufigsten.

Nasopharynx : n = 131 (18,3%)
(7,11,22,24,25,28,37,39,45,46,50,60,69,76,91,93,105,109,111,128,132,144,145,150,
153,167,183,184,186,197,199,205,206,219,225,239,252,253,256,260,271,272,281,282,
285)

Im Oropharynx wurden n = 127 (17,8 %) Extramedullären Plasmozytome gefundenen.

Folgende Lokalisationen wurden einzeln genannt :

1. Tonsilla palatina : n = 47 (6,6 %) ist im Oropharynx am häufigsten vertreten.
(32,37,45,50,69,94,100,105,128,137,144,151,199,239,252,253,259,272,282)

2. Palatum molle : n = 28 (3,9 %)
(16,22,32,33,39,46,49,69,80,105,208,217,232,251,252,253,256,272)

3. Pharynx : n = 18 (2,5 %) beinhaltet die Fälle von Extramedullären Plasmozytomen des Mesopharynx, sowie die ohne weitere Spezifizierung.
(22,105,153,238,253,254,269,285)

4. Lingua : n = 12 (1,7 %)
(46,47,50,69,77,167,225,285)

5. Cavitas oris : n = 22 (3,1 %)
(24,32,36,104,128,164,166,199,236,239,252,260,285)

Im Bereich des Larynx konnten n = 79 (11,0 %) EMP gefunden werden, die folgenden Unterlokalisationen zugeordnet wurden.

1. Subglottis Region : n = 10 (1,4 %)

(16,85,103,123,158,228,272,274)

2. Epiglottis Region : n = 9 (1,3 %)

(37,38,39,197,260,286)

3. Aryepiglottis Region : n = 8 (1,1 %)

(14,79,109,167,178,211,287)

4. Glottis Region : n = 8 (1,1 %)

(26,164,229,260,262,272,282)

5. Sinus Morgagni : n = 1 (0,1 %)

(31)

6. Larynx : Bei 43 EMP (6,0 %) des Larynx fanden sich keine präziseren Angaben.

(3,15,27,32,37,69,75,77,85,87,88,91,143,153,161,166,171,175,176,178,193,199,205,
206,210,243,253,268,272)

Im Hypopharynx konnten n = 4, (0,6 %) der Fälle gefunden werden.

(46,128,162,256)

Im Bereich der Speicheldrüsen des OAD wurden insgesamt n = 29 (4,1 %) Extramedulläre Plasmozytome beschrieben, die sich folgendermaßen verteilen.

1. In der Glandula parotis fanden sich mit n = 14 (2,0 %) die Hälfte aller Extramedullären Plasmozytome der Speicheldrüsenregion.

(65,66,67,96,127,134,142,180,187,212,226,242,253,264)

2. Glandula submandibularis : n = 5 (0,7 %)

(77,89,186,192,216)

3. Glandula thyreoidea : n = 10 (1,4 %)

(6,50,57,86,92,101,128,172,221,285)

4. Weiter wurden in der Literatur von den Autoren 4 Extramedulläre Plasmozytome im Bereich des Unterkieferknochens (Mandibula Region) n = 4 (0,6 %) beschrieben, welche sich keiner genaueren Lokalisation zuordnen ließen (77,91,154).

In der Trachea konnten in der Literatur 7 EMP (1,0 %) gefunden werden.

(21,22,48,64,122,139,198)

Der Oesophagus war mit einem Fall (0,1%) vertreten.

(5)

Auf die Lymphknoten der Halsregion verteilten sich 12 Fälle (1,7 %).

(37,73,77,81,153,213,271)

Im Bereich des Mittelohr fanden sich in der Auswertung 6 Fälle, (0,9 %).

(30,125,182,188,231,253)

Im Mastoid wurde 1 Fall (0,1%) beschrieben.

(82)

4.2.3.2 Lokalisationen AOAD

In der Tabelle sind sämtliche bis 1997 in der Literatur beschriebenen Fälle eines EMP aufgeführt

Lokalisation AOAD	Prozent	Anzahl / Patienten
Gastrointestinaltrakt	40,1	62
Colon	6,5	10
Rektum	3,2	5
Pancreas	3,9	6
Duodenum	1,9	3
Jejunum	1,3	2
Ileum	5,2	8
Gaster	11	17
Caecum	5,8	9
Hepar	1,3	2
Urogenitaltrakt	25,1	39
Vagina	1,3	2
Uterus	2,6	4
Ovar	0,6	1
Ren	9,0	14
Vesica urinaria	9,0	14
Ureter	1,3	2
Testes	1,3	2
Epidermis (ohne weitere Differenzierung)	16,8	26
Organe des Thorax	9,7	15
Lunge	6,5	10
Pleura	1,3	2
Bronchus	1,9	3
Retroperitoneum (ohne präzise Lokalisation)	1,3	2
Mamma	3,9	6
Conjunctiva	1,9	3
Muskulus biceps	0,6	1
Hypophyse	0,6	1

Tabelle 7 :

Lokalisationen von Extramedullären Plasmozytomen AOAD, in Anzahl der jeweiligen Fälle und prozentualer Verteilung.

Im folgenden sind die in der Literatur beschriebenen EMP außerhalb des oberen Aerodigestivtraktes (AOAD) mit detaillierter Literaturangabe aufgeführt :

Ausserhalb des oberen Aerodigestivtraktes wurden 155 EMP gefunden. 62 Fälle, (40,1 %) fanden sich im Gastrointestinaltrakt. Mit insgesamt 39 Fällen (25,1 %) lag der Urogenitaltrakt in der Häufigkeitsverteilung an zweiter Stelle. Extramedulläre Plasmozytome der Epidermis waren mit 26 Fällen (16,8 %) und Organe des Thorax mit 15 Fällen (9,7 %) vertreten. Die restlichen 13 Fälle (8,3 %) waren über 5 weitere Lokalisationen verteilt.

Im Bereich des Gastrointestinaltraktes wurden insgesamt 9 Unterlokalisationen in der Literatur unterschieden.

1. Das Colon mit $n = 10$ (6,5 %) ist die zweithäufigst Region im Gastrointestinaltrakt.

(9,23,84,169,181,194,240,279)

2. Im Rektum fanden sich : $n = 5$ (3,2 %)

(203,237)

3. Der Pancreas war mit $n = 6$ (3,9 %) in der Literatur vertreten.

(53)

4. Duodenum : $n = 3$ (1,9 %)

(195,227)

5. Jejunum : $n = 2$ (1,3 %)

(97,116)

6. Ileum : $n = 8$ (5,2 %)

(71,218)

7. Der Gaster war mit $n = 17$ (11 %) der Fälle am meisten betroffen.

(202,207,234,266)

8. Caecum : $n = 9$ (5,8 %)

(233,247)

9. Hepar : $n = 2$, (1,3 %)

(59)

Ein Viertel der Fälle $n = 39$ (25,1 %) lag im Bereich des Urogenitaltraktes der in folgende 7 Lokalisationen aufgeteilt wurde.

1. Vagina : $n = 2$ (1,3 %)
(61)

2. Uterus: $n = 4$ (2,6 %)
(17,119,273)

3. Ovar: $n = 1$, (0,6 %)
(269)

4. Ren : $n = 14$ (9 %)
(114,118,124,173,224,241,245)

5. Vesica urinaria: $n = 14$ (9 %)
(42,95,107,160,284)

6. Ureter: $n = 2$ (1,3 %)
(280)

7. Testes: $n = 2$ (1,3 %)
(115)

26 (16,8 %) EMP sind in der Literatur im Bereich der Epidermis beschrieben. Hierbei wurde keine weitere Differenzierung bezüglich des betroffenen Areals vorgenommen (3,12,120,174,248,252,255).

In der Region des Thorax wurden 15 Fällen (9,7 %) beschrieben.
Dabei ließen sich drei Bereiche in dieser Lokalisation unterscheiden.

1. Lunge: n = 10 (6,5%)
(10,18,121,276)

2. Pleura: n = 2 (1,3 %)
(185)

3. Bronchus: n = 3 (1,9 %)
(34)

Ferner wurden im Bereich des Retroperitoneum 2 EMP (1,3 %) beschrieben.
(2,218)

Ferner wurden auch Extramedulläre Plasmozytome gesondert beschrieben in der

Mamma: n = 6 (3,9 %)
(29,136,168,204,252)

Conjunctiva: n = 3 (1,9 %)
(235,257)

Muskulus biceps: n = 1 (0,6 %)
(8)

Hypophyse: n = 1 (0,6 %)
(265)

4.2.4 Immunhistologie

4.2.4.1 Immunhistologische Kriterien der Extramedullären Plasmozytome im OAD (oberer Aerodigestivtrakt)

In den 714 Fällen von Extramedullären Plasmozytomen im OAD, die in der Literatur beschrieben wurden, gab es zu 89 Patienten Angaben über die immunhistologische Aufarbeitung. Dabei konnten 11 unterschiedliche Immunglobulin Typen, die von den malignen Zellen des EMP produziert werden, ermittelt werden. Diese sind in der Tabelle 8 und in der Abbildung 8 dargestellt.

	Immunglobulin Typ	Prozent	Anzahl / Patienten
1	IgG - kappa	27,0	24
2	IgG - lambda	15,7	14
3	IgA - kappa	12,4	11
4	IgA - lambda	9,0	8
5	IgM - lambda	1,1	1
6	IgD - lambda	3,3	1
7	kappa light	11,2	10
8	lambda light	11,2	10
9	IgG	2,2	2
10	IgA	4,5	4
11	IgD	2,2	3
	Gesamt :	100	89

Tabelle 8 :

Aus der Literatur erfasste Immunglobulintypen der Extramedullären Plasmozytome im OAD. In Prozent und Anzahl der Fälle.

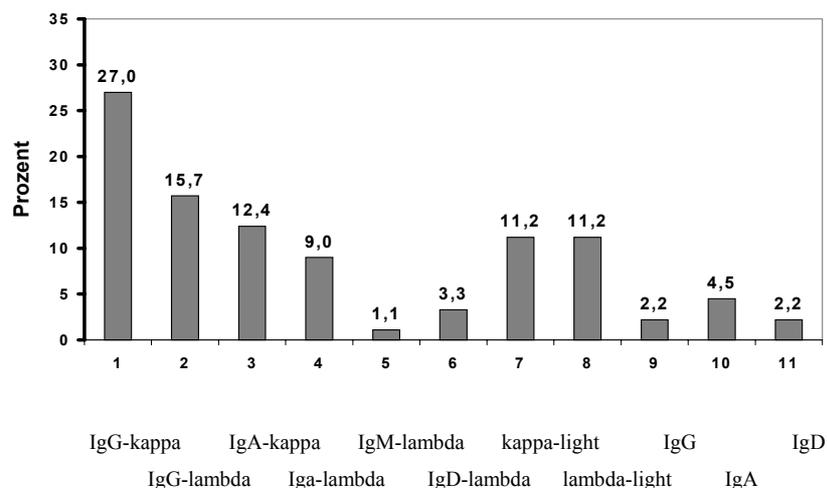


Abb. 8 :

Säulendiagramm (zur Tabelle Nr.8) über die Häufigkeit der 11 Immunglobulintypen von Extramedullären Plasmozytomen des OAD. In Prozent der in der Literatur erfassten Fälle.

4.2.4.2 Immunhistologische Kriterien der Extramedullären Plasmozytome

AOAD (außerhalb des oberen Aerodigestivtrakt)

Bei den 155 Extramedullären Plasmozytomen außerhalb des oberen Aerodigestivtrakt, die in der Literatur gefunden wurden, gab es bei 35 Patienten Angaben über die immunhistologische Aufarbeitung. Dabei konnten 9 unterschiedliche Immunglobulin Typen, die von den malignen Zellen des EMP produziert werden, ermittelt werden. Diese sind in der Tabelle 9 und Abbildung 9 dargestellt.

	Immunglobulin Typ	Prozent	Anzahl / Patienten
1	IgG - kappa	28,6	10
2	IgG - lambda	20,0	7
3	IgA - kappa	8,6	3
4	IgA - lambda	2,9	1
5	IgM - lambda	5,7	2
6	kappa light	11,4	4
7	lambda light	5,7	2
8	IgG	5,7	2
9	IgA	11,4	4
	Gesamt :	100	35

Tabelle 9 :

Aus der Literatur erfasste Immunglobulintypen der Extramedullären Plasmozytome im Bereich AOAD. In Prozent und Anzahl der Fälle.

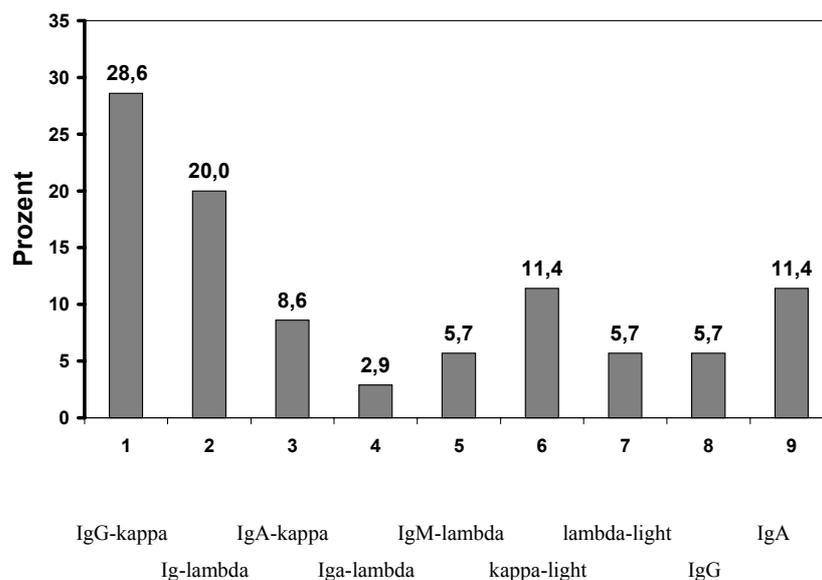


Abb. 9 :

Säulendiagramm (zur Tabelle Nr. 9) über die Häufigkeit der 9 Immunglobulintypen von Extramedullären Plasmozytomen im Bereich AOAD. In Prozent der in der Literatur erfassten Fälle.

4.2.5 Metastasierung / Lymphknotenbefall

4.2.5.1 Metastasierung im OAD

In den 714 Fällen von Extramedullären Plasmozytomen im OAD gab es bei 55 Patienten Angaben über eine Beteiligung der lokoregionären Lymphknoten, dies entspricht 7,7 % der Fälle, somit sind diese Fälle nach den Kriterien von Wiltshaw (278) der die EMP in 3 Klassen bezüglich der Ausdehnung und Lymphknotenbeteiligung unterteilt hat, als Stage II zu bezeichnen.

4.2.5.2 Metastasierung AOAD

In den 155 Fällen von Extramedullären Plasmozytomen im Bereich AOAD gab es zu 4 Patienten Angaben über eine Beteiligung der angrenzenden Lymphknoten, dies entspricht 2,6 % der Fälle und sind somit als Stage II nach Wiltshaw (278) zu bezeichnen.

4.2.6 Therapieformen

4.2.6.1 Therapieformen für Extramedulläre Plasmozytome im Bereich OAD

Bei 654 EMP sind in der Literatur Angaben zur Behandlung beschrieben. Bei 60 Fallbeschreibungen waren keine Angaben bezüglich der Behandlung vorhanden. Die drei häufigsten Therapien waren in 290 Fällen (44,3%) eine Bestrahlung und in 176 Fällen (26,9%) eine Kombination aus chirurgischer Sanierung des EMP mit anschließender Bestrahlung, sowie in 143 Fällen (21,9%) eine alleinige chirurgische Therapie. Außerdem wurden in der Literatur eine Kombination aus Chirurgie und Strahlentherapie in 29 Fälle (4,4%), eine Kombination aus Chirurgie, Bestrahlung und Chemotherapie in 12 Fällen (1,8%), eine alleinige Chemotherapie in 3 Fällen (0,5%), sowie 1 Fall (0,2%) durch Kombination von Chirurgie und Chemotherapie beschrieben. Diese sind in der Tabelle 10 und Abbildung 10 (siehe S. 56) aufgelistet.

	Therapie	Prozent	Anzahl/Patienten
1	Bestrahlung	44,3	290
2	Chirurgie / Bestrahlung	26,9	176
3	Chirurgie	21,9	143
4	Chemo / Bestrahlung	4,4	29
5	Chirurgie / Bestrahlung /Chemo	1,8	12
6	Chemo	0,5	3
7	Chirurgie / Chemo	0,2	1
	Gesamt	100	654

Tab. 10 :

Aus der Literatur erfasste Therapien der Extramedullären Plasmozytome im Bereich OAD. (Prozent und Fallzahlen in absteigender Reihenfolge)

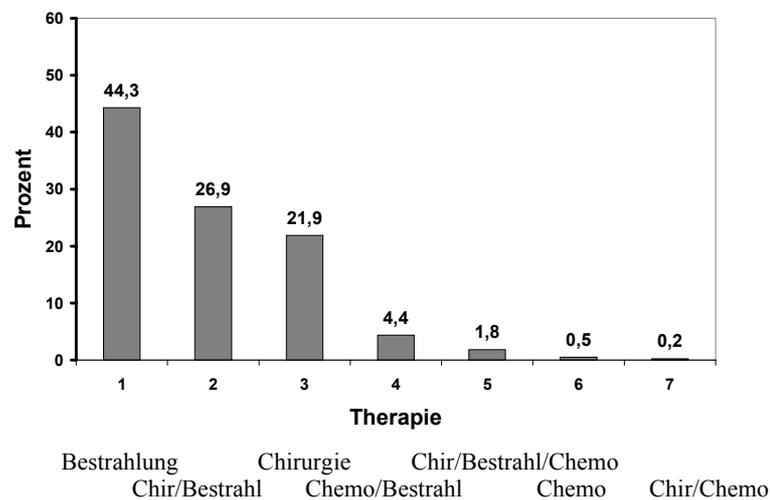


Abb. 10 :

Säulendiagramm (zur Tabelle Nr.10) über die Häufigkeit der 7 angewandten Therapien bei Extramedullären Plasmozytomen des Bereich OAD. In Prozent der in der Literatur erfassten Fälle.

4.2.6.2 Therapieformen für Extramedulläre Plasmozytome AOAD

Bei 126 EMP sind in der Literatur Angaben zur Behandlung beschrieben. Bei 29 Fallbeschreibungen waren keine Angaben bezüglich der Behandlung vorhanden. Die drei häufigsten Therapien waren in 70 Fällen (55,6%) eine alleinige chirurgische Therapie, in 25 Fällen (19,8%) eine Kombination aus chirurgischer Sanierung des EMP mit anschließender Bestrahlung, sowie in 14 Fällen (11,1%) eine Bestrahlung. Außerdem wurden in der Literatur eine Kombination aus Chirurgie und Strahlentherapie in 5 Fällen (4,0%), eine alleinige Chemotherapie in 4 Fällen (3,2%), Bestrahlung und Chemotherapie in 4 Fällen (3,2%), eine

Kombination Chirurgie, Bestrahlung und Chemotherapie in 2 Fällen (1,6%) beschrieben. In einem Fall (0,8%) ist eine Spontanheilung aufgetreten und ein Patient erhielt keine Therapie. Diese sind in der Tabelle 11 und Abbildung 11 aufgelistet.

	Therapie	Prozent	Anzahl/Patienten
1	Chirurgie	55,6	70
2	Chirurgie / Bestrahlung	19,8	25
3	Bestrahlung	11,1	14
4	Chirurgie / Chemo	4,0	5
5	Chemo	3,2	4
6	Chemo / Bestrahlung	3,2	4
7	Chirurgie / Bestrahlung / Chemo	1,6	2
8	Spontanheilung	0,8	1
9	Keine Therapie	0,8	1
	Gesamt	100	126

Tabelle 11:

Aus der Literatur erfasste Therapien der Extramedullären Plasmozytome im Bereich AOAD. (Prozent und Fallzahlen in absteigender Reihenfolge)

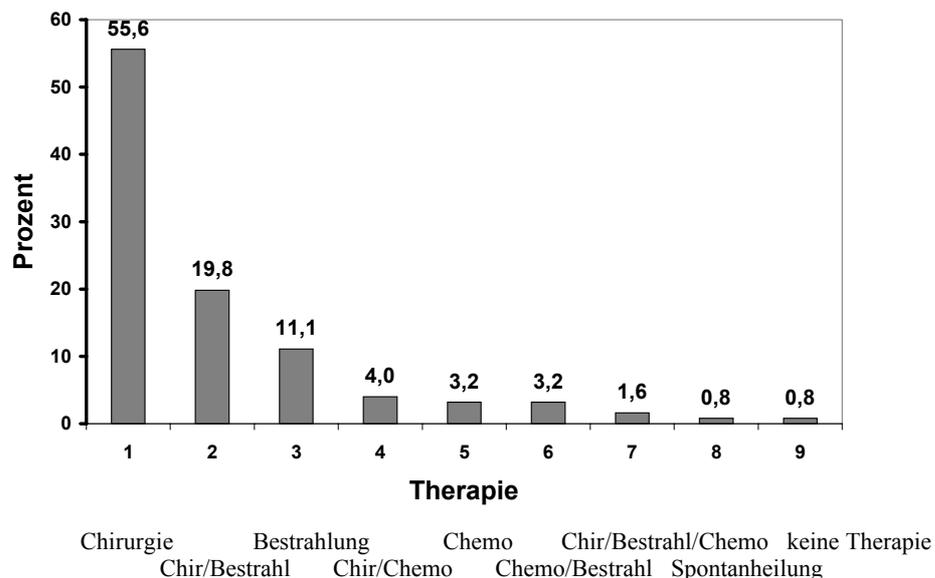


Abb. 11 :

Säulendiagramm (zur Tabelle Nr. 11) über die Häufigkeit der 9 angewandten Therapien bei Extramedullären Plasmozytomen des Bereichs AOAD. In Prozent der in der Literatur erfassten Fälle.

4.2.7 Klinischer Verlauf der Extramedullären Plasmozytome

4.2.7.1 Klinischer Verlauf der Extramedullären Plasmozytome im Bereich OAD

In 540 Fallbeschreibungen konnten in der Literatur Angaben zum Verlauf der Extramedullären Plasmozytome (OAD) gefunden werden. Bei 174 weiteren Fallbeschreibungen waren keine Angaben bezüglich des Verlaufes vorhanden. Es konnte zwischen 4 Verlaufsformen differenziert werden. Hierbei handelte es sich um 330 Fälle (61,1 %) in denen es keinen Anhalt für ein Rezidiv des EMP oder ein Multiples Myelom gab, 119 Fälle (22,0 %) bei denen ein Rezidiv während des Beobachtungszeitraumes diagnostiziert werden konnte, 87 Fälle (16,1 %) die ein Multiples Myelom aufwiesen, sowie 6 Fälle (0,8 %) die in diesem Zeitraum eine solitäre Skelettläsion zeigten. In Tabelle 12 und Abbildung 12 sind die Ergebnisse der Literaturrecherche aufgelistet und graphisch dargestellt.

Therapie	Übergang in ein MM in Prozent
Chirurgie	6,3
Chirurgie mit Bestrahlung	13,5
Bestrahlung	17,5

Tabb. 12 :

Extramedulläre Plasmozytome des OAD : Übergang in ein MM in Abhängigkeit von der Therapie. Angaben in Prozent.

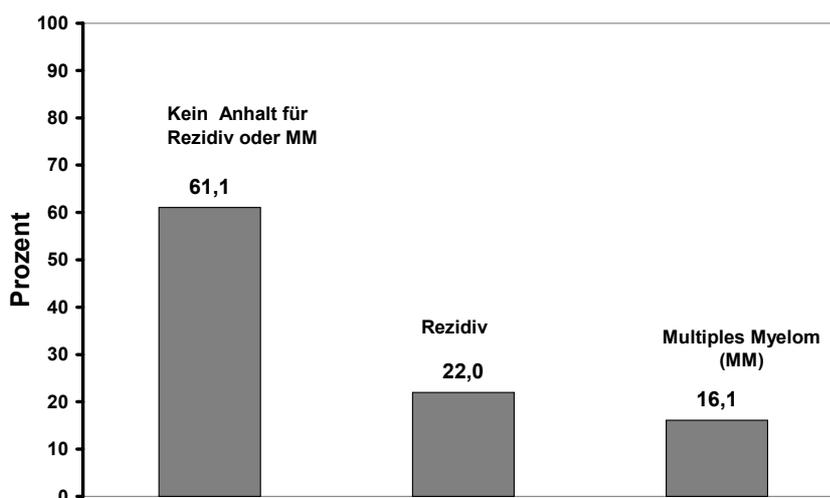


Abb. 12 :

Säulendiagramm über den Verlauf, der in der Literatur erfassten Fälle von Extramedullären Plasmozytomen im OAD während des Beobachtungszeitraumes, Angaben in Prozent. Bei 0,8 % (n=6) wurde während des Verlaufes eine solitäre Skelettläsion beobachtet.

4.2.7.2 Klinischer Verlauf der Extramedullären Plasmozytome AOAD

Bei 85 Fällen konnten in der Literatur Angaben zum Verlauf der Extramedullären Plasmozytome (AOAD) gefunden werden. Bei 70 weiteren Fallbeschreibungen waren keine Angaben bezüglich des Verlaufes vorhanden. Es konnte zwischen 3 Verlaufsformen differenziert werden. Hierbei handelte es sich um 55 Fälle (64,7 %) bei denen es keinen Anhalt für ein Rezidiv des EMP oder ein Multiples Myelom gab, 18 Fälle (21,2 %) bei denen ein Rezidiv während des Beobachtungszeitraumes diagnostiziert werden konnte, sowie 12 Fälle (14,1 %) die ein Multiples Myelom aufwiesen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 13 dargestellt.

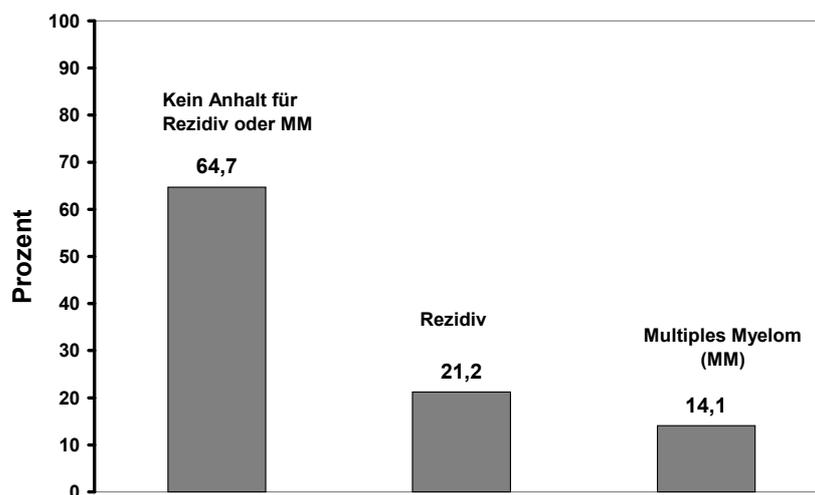


Abb. 13 :

Säulendiagramm über den Verlauf, der in der Literatur erfassten Fälle von Extramedullären Plasmozytomen im Bereich AOAD während des Beobachtungszeitraumes, Angaben in Prozent.

4.2.8 Beobachtungszeitraum

4.2.8.1 Beobachtungszeitraum der Extramedullären Plasmozytome im Bereich des OAD

Als Beobachtungszeitraum für Extramedulläre Plasmozytome im OAD konnte in der Literaturrecherche ein Zeitraum von mindestens zwei Monaten (56) bis maximal 420 Monaten (116) entnommen werden. Im Durchschnitt betrug die Beobachtungszeit der Patienten 53 Monate.

4.2.8.2 Beobachtungszeitraum der Extramedullären Plasmozytome AOAD

Als Beobachtungszeitraum für Extramedulläre Plasmozytome im AOAD konnte in der Literaturrecherche ein Zeitraum von mindestens einem Monat (9) bis maximal 168 Monaten (167) entnommen werden. Im Durchschnitt betrug die Beobachtungszeit der Patienten 13 Monate.

4.2.9 Überlebensanalyse – nach Therapie

4.2.9.1 Überlebensanalyse der Patienten mit Extramedullären Plasmozytom im Bereich OAD

Die unterschiedlichen Therapien der Extramedullären Plasmozytome im OAD wurden mit Hilfe des Logranktest verglichen.

Bei einer Kombination von chirurgischer Therapie und anschließender Bestrahlung ergab sich eine statistisch hohe Signifikanz von $p = 0,0027$ im Logranktest, im Vergleich zu einer alleinigen chirurgischen Therapie oder einer alleinigen Bestrahlung der Extramedullären Plasmozytome. Die durchschnittliche Überlebenszeit für Patienten mit der Kombinationstherapie aus Chirurgie und Bestrahlung beträgt 300 Monate, bei den Einzeltherapien Chirurgie 156 Monate und Bestrahlung 144 Monate.

Die weiter angewandten Therapien zur Behandlung eines EMP im OAD, wie Chemotherapie, Kombination aus Chirurgie und Chemotherapie, Chemotherapie und Bestrahlung, sowie eine Kombination aus allen drei dieser Therapien, ergaben keine statistische Signifikanz in der Überlebensanalyse.

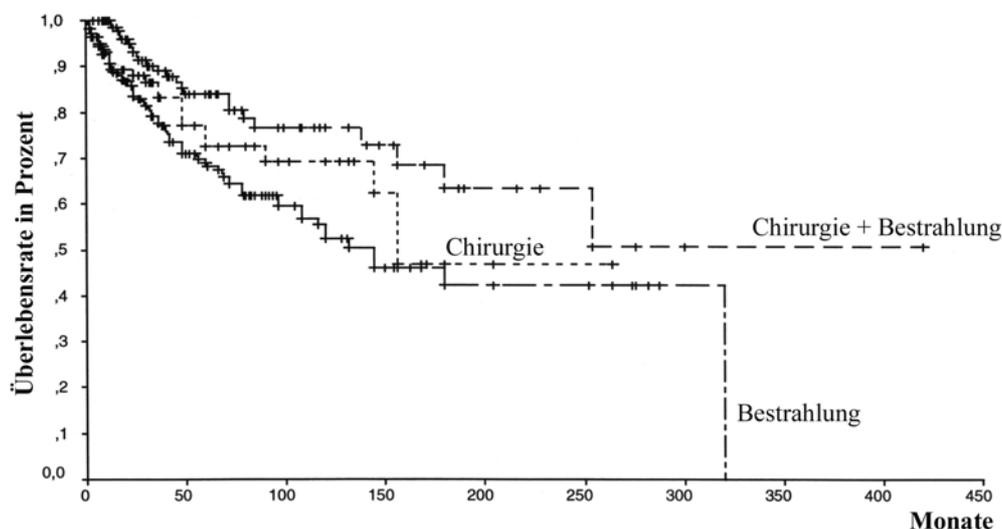


Abb. 14:

Überlebenszeitkurve (Kaplan-Meier) der Patienten mit Extramedullären Plasmozytom im Bereich OAD bezüglich der drei häufigsten Therapieformen, entsprechend der Literaturrecherche.

4.2.9.2 Überlebensanalyse der Patienten mit Extramedullären Plasmozytom AOAD

Die unterschiedlichen Therapien der Extramedullären Plasmozytome im AOAD wurden mit Hilfe des Logranktest verglichen.

Im Vergleich der drei häufigsten Therapien, chirurgischen Therapie und anschließender Bestrahlung, eine alleinige chirurgische Therapie, sowie eine alleinige Bestrahlung von Extramedullären Plasmozytomen außerhalb des oberen Aerodigestivtrakts (AOAD) ergibt sich keine statistische Signifikanz bei der Auswertung der Überlebensanalyse im Logranktest ($p = 0,62$)

Die weiteren angewandten Therapien zur Behandlung eines EMP im AOAD waren eine Chemotherapie, eine Kombination aus Chirurgie und Chemotherapie, eine Chemotherapie und Bestrahlung und eine Kombination aus allen drei dieser Therapien, die ebenfalls keine statistische Signifikanz in der Überlebensanalyse ergaben.

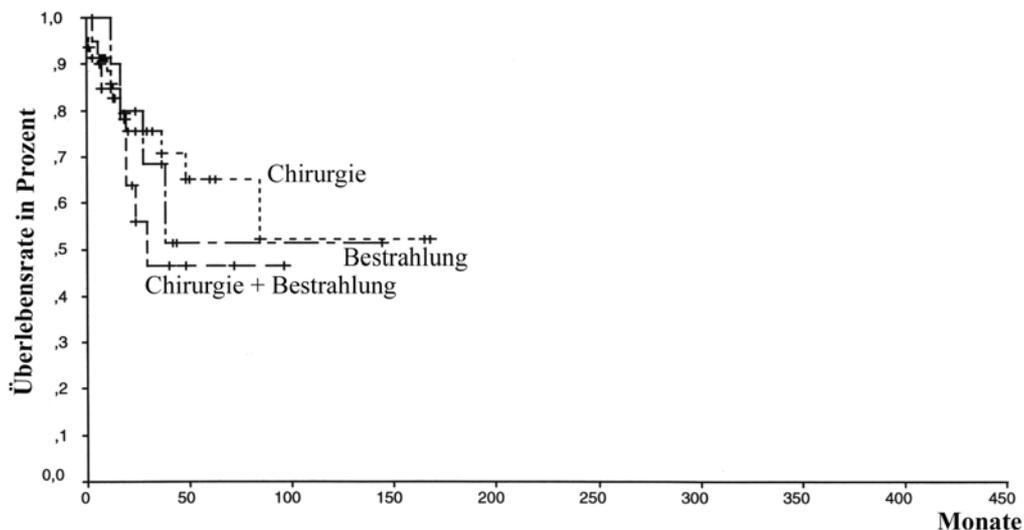


Abb. 15 :

Überlebenszeitkurve (Kaplan-Meier) der Patienten mit Extramedullären Plasmozytom AOAD bezüglich der drei häufigsten Therapieformen, entsprechend der Literaturrecherche.

5 Diskussion

5.1 Wissenschaftlicher Status

5.1.1 Formenkreis plasmazellulärer Neoplasien

Die Mehrzahl der Plasmazellerkrankungen tritt im Skelett bzw. im Knochenmark auf, jedoch sind bei den Plasmazellneoplasien zahlreiche andere Organe bzw. Organsysteme an den pathologischen Manifestationen beteiligt, sei es dadurch, daß die neoplastischen Zellpopulationen extramedullär lokalisiert sind oder weil sich die klinisch relevanten Folgen, wie z.B. Nasenobstruktion, Epistaxis oder Wangenschwellung außerhalb des Skeletts manifestieren.

Innerhalb der Plasmazelltumore gibt es eine Fülle klinischer Bilder und Übergänge.

Hierbei werden folgende Unterscheidungen getroffen:

- 1) Das **extramedulläre Plasmozytom**: Dieses wird unterschieden in das primäre (echte) Schleimhautplasmozytom, welches zumeist unifokal aber auch multifokal, mit oder ohne Lymphknotenbefall, auftritt. Im Rahmen eines multiplen Myeloms (MM) kennt man ferner extramedulläre Manifestationen, die als eigenständige Gruppe in der Klassifizierung der Extramedullären Plasmozytome geführt werden (62,98,200,275).
- 2) Das **solitäre Plasmozytom** des Knochens (SPB) als isolierter, ossärer, tumoröser Plasmazellherd ohne Anhalt für ein Multiples Myelom (MM).
- 3) Die **multifokale Form** des Multiplen Myeloms manifestiert sich in Form isolierter Osteolysen an verschiedenen Stellen des Skeletts. Dieses zeigt diagnostisch häufig eine negative Beckenkammbiopsie und handelt sich zumeist um eine Frühmanifestation eines systemischen Multiplen Myeloms.

- 4) Das **multiple Myelom (MM)** ist die häufigste Form der Plasmazellneoplasien, die sich systematisch im Knochenmark ausbreitet (149).
Zur Diagnose eines MM sind folgende Minimalkriterien nach Kyle (147) erforderlich:
- Mehr als 10% atypische Plasmazellen und/oder histologisch eine Myelom-typische Plasmazellverteilung im Knochenmark.
 - Klinische Zeichen wie z.B. Knochenschmerzen, Anämie, B-Symptome, Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz.
 - Zumindest eine von drei der folgenden Veränderungen:
Protein im Serum (in der Regel >3 g/dl) und/oder monoklonales Protein im Urin und/oder Osteolysen. Ungefähr 1% der MM sezernieren kein Paraprotein (148).
- 5) Das **plasmablastische Sarkom** verläuft wie ein metastasierendes Sarkom und ist im späten Stadium von einem unreifzelligem MM nicht mehr zu unterscheiden.

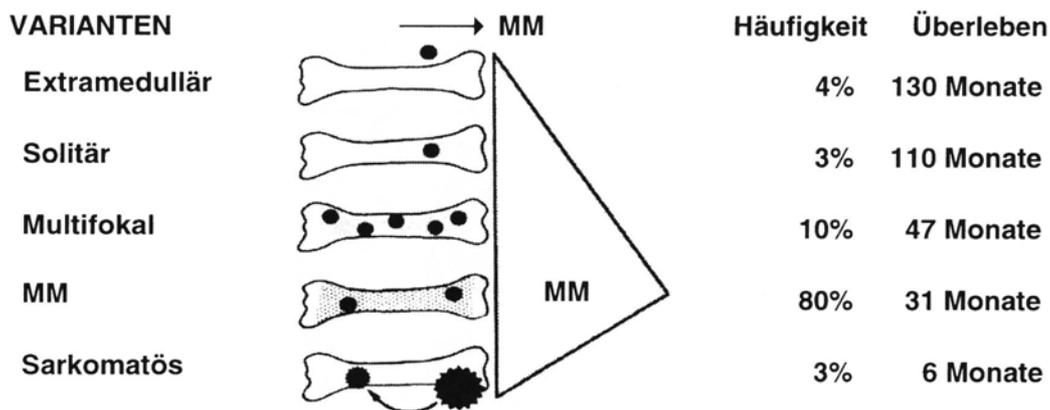


Abb. 16 :

Formenkreis plasmazellulärer Neoplasien. Mediane Überlebenszeiten ab Zeitpunkt der initialen Diagnose nach Bartl 1995 (19).

5.1.2 Symptomatik des Extramedullären Plasmozytoms

Die Symptome eines Extramedullären Plasmozytoms sind abhängig von der Lokalisation und weisen zumeist lokalspezifische Symptome auf, da sie in erster Linie von der Ausdehnung des Tumors abhängen und kaum spezifische Charakteristika aufweisen (135,271). Bei Tumoren in der Nasenhöhle stehen Nasenobstruktion und Druckgefühl im Vordergrund, oft zusätzlich rezidivierende Epistaxis oder wässrige, auch fötide und blutige Sekretabsonderungen. Auch Tumore in der Kieferhöhle verursachen Druckgefühl, bei weiterer Ausdehnung kommen Wangenschwellung oder Hautulzerationen hinzu (159). Bei Beteiligung der Orbita entwickeln sich Doppelbilder, Protrusio bulbi, Visusverschlechterung, Ptosis, und Augenmuskellähmungen (257). Bei einer Lokalisation der Extramedullären Plasmozytome im Nasopharynx rufen sie ein Fremdkörpergefühl, Brechreiz und bei Verlegung der Tuba auditiva eine Hörminderung hervor. Tumore im Larynx verursachen Heiserkeit, Dyspnoe oder Dysphagie. Weiter kann es zu einer Schwellung der Halsweichteile kommen (271). Schmerzen werden meist nicht angegeben.

5.1.3 Diagnose eines Extramedullären Plasmozytoms

Die geringe Spezifität der Symptome eines Extramedullären Plasmozytoms, im Vergleich zu der Vielzahl der im Kopf-Hals-Bereich auftretenden Tumorformen, erfordert eine differentialdiagnostische Klärung durch eine histologische Aufarbeitung einer gewonnenen Biopsie (249). Durch das häufige Auftreten des Wachstums der Extramedullären Plasmozytome, in der Submucosa des oberen Respirationstrakt und der Nasennebenhöhlen ist es für die notwendige Biopsien relativ gut erreichbar. Bei einem EMP in einer anderen Lokalisation erscheinen bildgebende Verfahren z.B. Sonographie (13) oder eventuell eine Angiographie (222) bei zu erwartenden Gefäßreichtum zur Vorbereitung einer Biopsie angebracht.

Die differentialdiagnostische Beurteilung eines EMP ist, aufgrund des ähnlichen histologischen Erscheinungsbildes zu anderen Tumoren, oftmals sehr schwierig (i.e. Ästaesioneuroblastom, undifferenziertes Karzinom, Lymphom etc.). Das EMP ist in erster Linie gegen die im HNO-Bereich häufigen pseudotumorösen Plasmazellgranulome, welche reaktiv-entzündlicher Natur sind, abzugrenzen. Diese Granulome zeigen, verstreut in das Weichgewebe eingelagerte, Entzündungszellen. Die plasmazellulären Infiltrate bestehen aus typischen reifen Zellen, die häufig Russel'sche Körper enthalten. Für das Plasmazellgranulom ist das bunte Zellbild, in dem neben Plasmazellen auch Lymphozyten, polymorphkernige Leukozyten, Monozyten, Histeozyten, Makrophagen und Fibroblasten vorkommen, typisch. In Extramedullären Plasmazytomen sind Entzündungszellen nur bei Ulzeration der Schleimhaut vorhanden (41). Außerdem wurden in der Histologie von Extramedullären Plasmazytomen das Vorkommen von Epstein-Barr Viren beschrieben (4). Deshalb ist zur histologischen Sicherung des Verdachtes auf ein EMP eine tiefe Biopsie bzw. eine offene Biopsie (249) notwendig. Dies gilt insbesondere auch für das extramarginalzonen Lymphom welches häufig in den bevorzugten Lokalisationen des EMP auftritt (152,246). Hierbei handelt es sich um einen Typ von low grade Lymphom der Submukosa (mucosa associated lymphoid tissue -MALT- Lymphom).

Zur weiteren Abgrenzung bedarf es einer immunhistochemischen Untersuchung, die die Expression von Kappa- und Lambda- Leichtketten, bzw. der monoklonalen Immunglobuline (IgA, IgD, IgG, IgM) der Plasmazelltumore, zeigt (1,110,225). Kongorot Färbungen sind bei Amyloidablagerungen positiv, welche als Nebenprodukt von freien Leichtketten in Weichteilgeweben entstehen (51). Eine weitere Differentialdiagnose, die zu einer falschen Diagnose führen könnte, stellt das low grade B-Zell Non Hodgkin Lymphom dar, welches auch manchmal eine plasmazytologische Differenzierung zeigt, wie es zum Beispiel im lymphoplasmatischen Lymphom gefunden wird. Ähnliche Beobachtungen können auch bei follikulärem Lymphom und beim monozellulärem B-Zell Lymphom gemacht werden.

Außer den morphologischen Kriterien hilft die Immunexpression des Zytoplasma, welches Immunglobuline erzeugt und zur Unterscheidung des EMP vom MALT-Lymphom dienen kann. Beim EMP treten auch keine B-Lymphozyten Antigene, wie z.B. das Antigen CD20 auf (51,152,246).

Ist ein Extramedulläres Plasmozytom histologisch gesichert, muss zunächst eine Generalisation der Erkrankung ausgeschlossen werden.

Hierzu sind die nachfolgenden Untersuchungen notwendig :

Laborchemische Untersuchungen

Diese beinhalten die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), ein komplettes Blutbild und Blutausstrich, Elektrolyte, besonders auch Calcium und Enzymbestimmung, Serum- und Urineiwelektrophorese, eine quantitative Ig-Bestimmung im Serum, eine Immunelektrophorese in Serum und Urin, eine Immunfixationselektrophorese im Serum und im Urin und eine Beta-2-Mikroglobulin Bestimmung im Serum. Die laborchemischen Ergebnisse sind, bis auf die quantitative Ig-Bestimmung im Serum, bei Vorliegen eines echten EMP im Normbereich. Diese monoklonale Gammopathie ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei ca. 25% der Extramedullären Plasmozytome vorhanden und ist nach erfolgreicher Therapie des Tumors nicht mehr nachzuweisen (253).

Röntgenuntersuchungen

Eine systematische Röntgenuntersuchung des Stammskeletts (Schädel, HWS, BWS, Becken etc.) ist für die weitere Diagnose unbedingt erforderlich. Das Vorliegen von Osteolysen im Skeletts schließt das Vorliegen eines echten Extramedullären Plasmozytoms aus und deutet eher auf ein Multiples Myelom (MM) oder auf ein solitäres Plasmozytom des Knochen hin.

Knochenmarkbiopsie und - aspiration

Von ganz entscheidender Bedeutung ist eine Untersuchung des Knochenmark durch Biopsie und Aspiration, die eine prozentuale Angabe von Plasmazellen im Ausstrich erlauben. Einige Autoren tolerieren weniger als 10% Plasmazellen im Ausstrich für die Diagnose eines EMP (50), andere postulieren weniger als 5% Plasmazellen im Knochenmarksausstrich (138). Die geringere Prozentzahl von Plasmazellen im Knochenmark erscheint bei der Diagnose eines EMP sinnvoller, da bei einer Vielzahl von Patienten mit einem MM zu Beginn der Erkrankung weniger als 10% Plasmazellen im Knochenmarksausstrich zu finden waren (19).

Bei den eigenen 8 Patienten zeigte sich ein unauffälliges Knochenmark bezüglich der Plasmazellen

5.2 Charakteristik des Extramedullären Plasmozytoms

5.2.1 Charakteristik der EMP am eigenen Patientengut und Vergleich mit der Literaturrecherche

Die Patienten der eigene Studiengruppe (n=8) waren alle männlichen Geschlechts was mit der Literaturrecherche im OAD übereinstimmt, da hier ebenfalls hauptsächlich Männer betroffen sind 74,1% (n=504) Männer und 25,9% (n=176) Frauen. Das Durchschnittsalter der eigenen Patienten lag bei 52 Jahren und liegt somit im unterem Bereich der Altersverteilung der in der Literatur beschriebenen Fälle, die zwischen der 5. und 7. Lebensdekade angesiedelt ist.

Bei der Hälfte der eigenen Patienten (n=4) lag das EMP im Bereich der Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen, ähnlich häufig 43,8 % (n=313) wie bei den in der Literatur erfassten Fälle. Bei 2 Patienten (25%) fand sich das EMP im Bereich des Larynx, im Vergleich zu 11% (n=79) in der Literaturlauswertung. Je ein Patient (12,5%) hatte ein EMP in der Glandula Parotis und in den Lymphknoten der Halsseite. In der Literaturlauswertung fielen 2 % (n=14) auf die Lokalisation Glandula Parotis und 1,7 % (n=12) auf die Lymphknoten des Halses.

In der Immunhistologischen Untersuchung wurde bei 7 Patienten (87,5%) eine Positivität für eine Expression von Immunglobulin Schwer-Ketten oder Leicht-Ketten gefunden. Bei 4 Patienten fand sich eine Expression von IgG, 2 Patienten mit Kombination von einer leichten-Kette lambda, sowie 2 Patienten mit der leichten-Kette kappa, wovon einer zusätzlich eine Expression von IgA aufwies. Bei 2 Patienten zeigte die Immunhistologie eine Positivität für IgA und die leichte -Kette kappa, diese zeigten als einzige eine Erhöhung des Immunglobulin im Serum. Ein Patient zeigte eine alleinige Expression von der leichten-Kette kappa. Auch in der ausgewerteten Literatur fand sich ein ähnliches Verteilungsmuster bezüglich der Expression von Immunglobulinen der Extramedullären Plasmozytome im OAD, wobei 44,9 % positiv für IgG waren.

Die histologischen Präparate der 8 Patienten wurden in Anlehnung an die Kriterien von Bartl et al 1987 (20), die für das MM geschaffen wurden, eingestuft. Bei 3 Patienten (37,5%) wurde ein Low Grade diagnostiziert, bei 3 Patienten (37,5%) ein High Grade und bei 2 Patienten (25%) ein Intermediate Grade. In der Literatur fanden sich keine Angaben hinsichtlich eines Grading nach diesen Kriterien.

Bei 5 eigenen Patienten (62,5%) erfolgte zur Therapie des EMP eine Kombination aus chirurgischem Eingriff und anschließender Bestrahlung, wie sie auch bei 25,9% in der Literatur angewandt wurde. Bei 3 Patienten (37,5%) wurde ein alleiniger chirurgischer Eingriff zu Behandlung durchgeführt, wie bei 21,9% entsprechend der Literatur, wobei ein Patient aus der eigenen Studiengruppe eine geplante postoperative Bestrahlung ablehnte.

Im Verlauf der Nachsorge und des Beobachtungszeitraumes der 8 eigenen Patienten starb ein Patient nach 11 Monaten nach Erstdiagnose durch Herzversagen, welches in keinem Zusammenhang mit dem Extramedullären Plasmozytom stand. Die verbliebenen 7 Patienten wurden in einem Zeitraum von 18 bis 124 Monate (im Durchschnitt 68 Monate), im Rahmen der Nachsorge, beobachtet. Der Beobachtungszeitraum in der Literatur betrug zwischen 2 Monate (57) bis 420 Monate (117). Im Durchschnitt betrug die Beobachtungszeit der eigenen 8 Patienten 53 Monate.

5.2.2 Histologie, Grading, Staging und Differenzierung des EMP

Obwohl es in der Literatur Annahmen gibt, die die Kategorisierung von Extramedullären Plasmozytomen, als Form von extranodalen Maginalzonen Lymphomen (low grade Lymphom vom MALT Typ), unterstützen (70,113), zeigen unsere Resultate die Klassifikation als ein Extramedulläres Plasmozytom. Die histologischen und immunhistochemischen Aufarbeitungen der eigenen Patientenpräparate sowie die Möglichkeit des histologischen Grading nach Bartl (20) unterstützen diese Klassifikation als EMP.

Die Kriterien die für das histologische Grading des MM von Bartl et al, 1987(20) gelten auch für das EMP und wurden wie folgt eingeführt :

Grad 1 : **Low Grade** zeigt einen Machalkotyp in dem die Plasmazellen kaum unterscheidbar von normalen Plasmazellen sind, mit exzentrischen wagenradartigen Kernen, einem perinuklealem Hof und basophilem Zytoplasma. Manchmal können Mitosefiguren beobachtet werden.

- Grad 2 : **Intermediate Grade** zeigt den asynchronen Typ in welchem ein deutlicher Unterschied im Verhältnis von Kern und Zytoplasma besteht. Mindestens 50% aller Zellen haben vergrößerte Kerne mit prominenten Kernkörperchen. Das Verhältnis zwischen Zytoplasma und Kern ist gering, aber ein perinuklearer Hof ist meist vorhanden.
- Grad 3 : **High Grade** zeigt den plasmablastischen Typ mit großen Kernen und einem sehr prominentem, zentral lokalisierten Kernkörperchen. Das Zytoplasma ist bis auf einen schmalen Rand reduziert. Der perinukleare Hof ist kaum erkennbar oder nicht vorhanden.

Neben der histologischen Klasifizierung wurde zur klinischen Einteilung der EMP von Wiltshaw (278) folgende Staging-Kriterien eingeführt.

- Stage I Das Extramedulläre Plasmozytom ist auf eine extramedulläre Lokalisation begrenzt.
- Stage II Lymphknoten sind befallen, die im Abflussgebiet der Primärlokalisierung des Extramedullären Plasmozytom liegen.
- Stage III Mehrere Metastasen des Extramedullären Plasmozytoms sind im Körper auffindbar.

In der Literaturrecherche zeigten 55 Fälle (7,6%) der EMP im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes (OAD) und 4 Fälle (2,6%) außerhalb des oberen Aerodigestivtraktes (AOAD) eine Beteiligung der anliegenden Lymphknoten.

Im eigenen Patientengut fand sich in einem Fall eine Beteiligung der anliegenden Lymphknoten bei Primärbefall der Aryepiglottis Region (Pat.8).

5.2.3 Morbidität des Extramedullären Plasmozytoms

Plasmozytome sind eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 3 Patienten pro 100 000 Einwohner in Europa pro Jahr (271).

Hierbei beträgt nach dem Bermingham Regional Cancer Register (186) das Verhältnis von Extramedullären Plasmozytomen zum Multiplem Myelom 1:40.

Extramedulläre Plasmozytome treten mit einer Inzidenz zwischen 1% (189) und 3% (129) aller Tumore im oberen Aerodigestivtrakt auf und entsprechen ca. 4% aller von nichtepithelialer Tumore der Kopf-Hals-Region (271).

Das Auftreten der Extramedullären Plasmozytome in der Schleimhaut des OAD wird in der Literatur mit 75% bis 80% angegeben (271). Männer sind 3 bis 4 mal häufiger betroffen und der Zeitpunkt der meisten Diagnosen eines EMP im OAD liegt zwischen der 7. und 8. Lebensdekade (253).

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen zum Teil diese Aussagen, sie können jedoch eine genauere Angabe geben. So beträgt das Verhältnis, der EMP Lokalisationen in dieser Studie 82,2% im Bereich des OAD, zu 17,8% AOAD und liegt somit leicht über der angenommenen Obergrenze (271). Bei der Auswertung zur Geschlechtsverteilung zeigt sich ein etwa dreimal häufigerer Befall des männlichen Geschlechts durch ein EMP im Bereich des OAD (74,1%), und liegt somit im unteren Bereich. Ähnlich verhält es sich im Falle der Altersverteilung in dieser Arbeit, in der die meisten Fälle eines EMP im OAD zwischen der 5. und 7. Lebensdekade auftreten. Hierbei scheint das mittlere Erkrankungsalter für ein EMP in einem früheren Zeitrahmen zu liegen als dies der gängigen Literatur zu entnehmen ist (253).

Bei solitären Plasmozytomen des Knochens findet sich in der Literatur eine Geschlechtsverteilung von männlich zu weiblich 3:1, das Erkrankungsalter liegt jedoch im Vergleich zum EMP zwischen der 4 und 6 Lebensdekade (277).

5.2.4 Verlauf des Extramedullären Plasmozytoms

Von allen Plasmazellerkrankungen hat das Extramedulläre Plasmozytom die beste Prognose in Bezug auf seinen Verlauf. Die Literaturangaben bezüglich eines Übergangs von einem EMP zu einem MM schwanken von 36% bei Holland et al.(108) bis 17% bei Corwin et al. (50) und bis zu 8% bei Knowling et al. (138).

Die erhobenen Daten in dieser Arbeit zeigen einen Übergang eines EMP in ein MM in 16,1% der Fälle (OAD) und 14,1% der Fälle (AOAD). Somit liegen die ermittelten Daten im mittleren Bereich.

Das Risiko eines Übergangs eines Solitären Plasmozytom (SPB) des Kochen in ein MM liegt um einiges höher als das des EMP. In der Literatur beschreibt Dimopoulos et al. (56), daß bei zweidrittel aller Patienten mit einem SPB sich eine systemische Generalisierung in Form eines MM entwickelt. Andere Autoren beschreiben einen Übergang zu einem MM in 53% bei Holland et al. (108), in 48% bei Knowling et al. (138) und in 50% der Fälle bei Corwin et al. (50). Diese aggressivere Natur des Solitären Plasmozytom wird durch Guida et al.(93) und Urbanski et al. (263) beschrieben. Kapadia et al. (128) und Holland et al. (108) fanden bei ihren eigenen Patienten, während des Beobachtungszeitraums, vor allem einen Übergang von EMP zu einem MM in den ersten zwei Jahren nach Diagnose und bezeichnen diesen Zeitraum als high-risk Periode.

Die meisten Autoren in der Literatur empfehlen eine lebenslange Nachbeobachtung der Patienten mit einem Extramedullären Plasmozytom (250), da in der Literatur auch Fälle von Übergängen eines EMP in ein MM noch nach 15 Jahren beschrieben sind (90,144,186,278).

Auch nach den Daten in dieser Arbeit empfiehlt sich eine lebenslange Nachbeobachtung der Patienten, da bei 22,0% der Fälle im OAD ein Rezidiv während des Beobachtungszeitraumes diagnostiziert werden konnte und 16,1% ein Multiples Myelom aufwiesen, sowie 6 Fälle (0,8%) die in diesem Zeitraum eine solitäre Skelettläsion zeigten. AOAD kam es bei 21,2% zu einem Rezidiv während des Beobachtungszeitraumes und 14,1% entwickelten ein Multiples Myelom.

5.2.5 Therapie von Extramedullären Plasmozytomen

Die auf Grund ihres lymphozytären Ursprungs bestehende Strahlenempfindlichkeit der Extramedullären Plasmozytome wird vielfach hervorgehoben (39,102,144,164,197). Doch sind auch strahlenresistente Tumore beobachtet worden (63,182,199,278). Allgemein anerkannte Richtlinien zu Behandlung eines EMP bestehen nicht.

Die eigene Literaturswertung zeigt, daß mit 44,3% der größte Anteil der Patienten, mit EMP im OAD, bestrahlt wurde.

Die empfohlene Bestrahlungsdosis variiert in der Literatur zwischen 40-50 Gy die fraktioniert über 4-5 Wochen appliziert wurde (144,283) bis hin zu 60 bis 80 Gy, die über einen Zeitraum von 6-8 Wochen gegeben wurde(197). 21,9% der Fälle wurden durch eine alleinige chirurgische Therapie behandelt, (26,9%) erhielt nach der operativen Therapie eine postoperative Nachbestrahlung.

Bei den eigenen Patienten wurden ausschließlich Bestrahlungen nach einer chirurgischen Therapie durchgeführt. Hierbei lag die angewandte Dosis zwischen 40 – 60 Gy und wurde über einen Zeitraum von 4 bis 6 Wochen in 5 Fraktionen pro Woche verabreicht.

Betrachtet man den unterschiedlichen Verlauf der Therapien ergeben sich Hinweise auf ein höheres Risiko zum Übergang eines Extramedullären Plasmozytom im OAD in ein MM nach Bestrahlung (17,5%), im Vergleich zu einer Kombinationstherapie (13,5%) und einer alleinigen chirurgischen Therapie (6,3%). Die sehr geringe Zahl von Patienten die nach alleiniger chirurgischer Therapie ein MM entwickeln liegt vermutlich daran, daß sich das EMPin einer ausgesprochen günstigen Lokalisation für einen radikalen chirurgischen Eingriff befand. Aufgrund der engen anatomischen Verhältnisse im OAD zu wichtigen Strukturen ist eine radikal Operation aus funktionellen und kosmetischen Gründen oft nicht möglich.

In dieser Arbeit wird durch den Vergleich der einzelnen Therapien eine statistisch hohe Signifikanz von $p = 0,0027$ im Logranktest bezüglich einer Kombination von chirurgischer Therapie und anschließender Bestrahlung im Vergleich zu einer alleinigen chirurgischen Therapie oder einer alleinigen Bestrahlung der Extramedullären Plasmozytome im OAD ermittelt.

Bei den Lokalisationen der Extramedullären Plasmozytome AOAD konnte eine andere Verteilungsform der angewandten Therapien beobachtet werden.

Über die Hälfte (55,6%) der Extramedullären Plasmozytome im Bereich AOAD wurden durch einen alleinigen chirurgischen Eingriff therapiert und somit erscheint sie als Therapie der Wahl. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass in dieser Region häufig eine radikalere chirurgischen Intervention durchgeführt werden kann und somit eine Entfernung des Tumors in sano möglich ist.

Weiter wurde in 19,8% der Fälle eine Kombination aus chirurgischer Sanierung des EMP mit anschließender Bestrahlung, sowie in 11,1% eine alleinige Bestrahlung durchgeführt. In der Literatur finden sich nur wenige Fälle in denen zur Therapie eines EMP eine Chemotherapie angewandt wurde (128,278).

Trotz der scheinbar besseren Möglichkeiten den Tumor durch einen chirurgischen Eingriff in sano zu rezidieren, zeigt sich in der Überlebenszeit oder rezidivfreien Zeit kein statistisch signifikanter Vorteil dieser Therapie, im Vergleich zu den anderen Therapien, welche zur Behandlung der Extramedullären Plasmozytome außerhalb des oberen Aerodigestivtraktes (AOAD) eingesetzt wurden.

6 Zusammenfassung

Extramedulläre Plasmozytome im oberen Aerodigestivtrakt (OAD), die mit einer Häufigkeit von 4% aller plasmazellulären Erkrankungen auftreten, zählen zu der Kategorie der Non-Hodgkin Lymphome. Bislang existieren zur Therapie dieser Erkrankung in der Literatur keine generellen Hinweise.

Die detaillierte Literaturrecherche von über 400 Publikationen, zwischen den Jahren 1905 und 1997, ergab 896 Fälle eines Extramedullären Plasmozytoms. Hiervon verteilten sich auf den oberen Aerodigestivtrakt (OAD) 714 (82,2%) und außerhalb des oberen Aerodigestivtrakt (AOAD) 155 (17,8%).

Folgende Therapien wurden bei der Behandlung eines Extramedulläres Plasmozytoms im oberen Aerodigestivtrakt (OAD) angewandt:

Alleinige Bestrahlung in 44,3% der Fälle, eine Kombinationstherapie (Chirurgie und Bestrahlung) bei 26,9% und eine ausschließliche chirurgische Therapie bei 21,9%.

Die mittlere Überlebenszeit oder rezidivfreie Zeit für Patienten, die eine Kombinationstherapie (Chirurgie und Bestrahlung) erhielten, war länger als 300 Monate. Dieses Ergebnis war hochsignifikant ($p=0,0027$, Logranktest) im Vergleich zu den Patienten welche eine alleinige chirurgische Behandlung (Überlebenszeit 156 Monate), oder eine alleinige Bestrahlungstherapie (Überlebenszeit 144 Monate) erhielten.

Bei der Therapie der Extramedullären Plasmozytome im Bereich außerhalb des oberen Aerodigestivtraktes (AOAD) wurde in 55,6% der Fälle eine alleinige chirurgische Behandlung, in 19,8% eine Kombinationstherapie und in 11,1% eine alleinige Bestrahlung durchgeführt. In der Überlebenszeitanalyse ergaben sich keine signifikant statistische Unterschiede ($p=0,62$) zwischen den Therapieformen.

Im Verlauf der Extramedullären Plasmozytome im oberen Aerodigestivtrakt nach Therapie, ohne Unterscheidung der Therapieform, zeigte sich das in 61,1% aller Fälle es zu keinerlei Rezidiv oder Multiples Myelom (MM) kam. Jedoch konnte bei 22,0% ein Rezidiv und bei 16,1% ein MM während des Beobachtungszeitraums diagnostiziert werden.

Außerhalb des oberen Aerodigestivtraktes (AOAD) ergab sich in 64,7% kein Anhalt für ein Rezidiv des EMP oder ein MM, in 21,2% ein Rezidiv und in 14,1% ein Multiples Myelom.

Von 1990 bis 1999 wurden in der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar in München, 8 Patienten mit einem Extramedullären Plasmozytom im oberen Aerodigestivtrakt diagnostiziert werden.

5 Patienten wurden mit einer Kombinationstherapie aus chirurgischer Intervention des EMP mit postoperativer Nachbestrahlung behandelt. 3 Patienten wurden mit einer chirurgischen Operation therapiert.

Keiner der Patienten zeigte während des Beobachtungszeitraums, zwischen 11 bis 124 Monate, einen Anhalt für eine Generalisierung der Erkrankung oder ein Rezidiv. Die geringe Spezifität der Symptome eines Extramedullären Plasmozytom, im Vergleich zu der Vielzahl der im Kopf-Hals-Bereich auftretenden Tumorformen, erfordert eine histologische Klärung. Zur histologischen Sicherung des Verdachtes auf ein Extramedulläres Plasmozytom ist entweder eine tiefe oder offene Biopsie notwendig um die Differentialdiagnose, insbesondere für das extramarginalzonen Lymphom welches häufig in den bevorzugten Lokalisationen des EMP auftritt (152,246), auszuschließen.

Ist ein EMP histologisch gesichert, muss zunächst eine Generalisation der Erkrankung ausgeschlossen werden. Hierzu sind die nachfolgenden Untersuchungen angezeigt :

Laborchemische Untersuchungen

Röntgenuntersuchungen

Knochenmarkbiopsie und – aspiration

Laborchemische Untersuchungen

Diese beinhalten die Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG), ein komplettes Blutbild und Blutausschlag, Elektrolyte besonders Kalzium und Enzymbestimmung, Serum- und Urinelektrophorese, eine quantitative Ig-Bestimmung im Serum, eine Immunelektrophorese in Serum und Urin, eine Immunfixations-Elektrophorese im Serum und im Urin und eine Beta-2-Mikroglobulin Bestimmung im Serum.

Röntgenuntersuchungen

Eine systematische Röntgenuntersuchung des gesamten Skeletts ist für die weitere Diagnose unbedingt erforderlich.

Knochenmarkbiopsie und – aspiration

Von ganz entscheidender Bedeutung ist eine Untersuchung des Knochenmark durch Biopsie und Aspiration, die eine prozentuale Angabe von Plasmazellen im Ausstrich erlauben. Wir postulieren weniger als 5% Plasmazellen im Knochenmarksausstrich. Die geringere Prozentzahl von Plasmazellen im Knochenmark erscheint bei der Diagnose eines Extramedullären Plasmozytom sinnvoller, da bei einer Vielzahl von Patienten mit einem MM zu Beginn der Erkrankung weniger als 10% Plasmazellen im Knochenmarksausstrich zu finden waren (19).

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit erscheint eine chirurgische Therapie zur Behandlung eines Extramedullären Plasmozytom, welches auf Grund seiner Lokalisation gut und ausreichend resektabel ist, die primäre Therapieoption zu sein. Kann eine vollständige Resektion des EMP nicht gewährleistet werden, oder sind Lymphknoten befallen, ist eine chirurgische Intervention mit anschließender Bestrahlung erforderlich.

Eine suffiziente Therapie des Extramedullären Plasmozytom bietet eine gute Chance auf eine lebenslange Heilung. Unabhängig von dieser prognostisch günstigen Situation ist auf Grund der beobachteten Rezidive oder möglichen Übergänge zu einem Multiplen Myelom (MM), selbst noch nach 15 Jahren (144,186,278), sind lebenslange engmaschige Nachkontrollen zu empfehlen. Diese regelmäßigen Nachkontrollen sind bei den Patienten in der eigenen Studiengruppe durchgeführt worden. Weiter erweisen sich neue bildgebende Verfahren, wie speziell das PET, als Möglichkeit zur frühen Erkennung von möglichen Rezidiven. Im Vergleich zum CT zeigt sich die FDG - PET in multiplen Studien sowohl in der Sensitivität, Spezifität als auch in der Treffsicherheit überlegen (35).

7 Literaturverzeichnis

1. Abemayor,E.,Canalis,R.F.,Greenberg,P.,Wortham,D.G.,Rowland,J.P.,Sun,N.C.J.
Plasma cell tumors of the head and neck.
J.Otolaryngol.17 (1988) 376-381
2. Aburano,T.,Yokoyama,K.,Michigishi,T.,Tonami,N.,Hisada,K.
Tc-99m DTPA uptake in extramedullary plasmacytoma of the retroperitoneum.
Clinical.Nuclear.Medicine.13 (1988) 903-906
3. Agarwal,M.K.,Gupta,O.P.,Samant,H.C.,Khanna,S.
Extramedullary Plasmacytoma of the larynx.
Asian.Med.J.2 (1979) 22-25
4. Aguilera,N.S.,Kapadia,S.B.,Nalesnik,M.A.,Swerdlow,S.H.
Extramedullary plasmacytoma of the head and neck:use of paraffin sections to assess
clonality with in situ hybridization,growth fraction,and the presence of Epstein-Barr
Virus.
Pathol.8 (1995) 505-508
5. Ahmed,N.,Ramos,S.,Sika,J.,LeVeen,H.H.,Piccone,V.A.
Primary extramedullary esophageal plasmacytoma.
Cancer.38 (1976) 943-947
6. Aihara,H.Tsutsumi,Y.,Ishikawa,H.
Extramedullary plasmacytoma of the thyroid .
Acta-Pathol.Jpn.42 (1992) 672-83
7. Akiyama,H.,Krigel,R.L.
Metastatic extramedullary plasmacytoma.
Am.J.Hematology.27 (1988) 115-117
8. Akosa,A.B.,Ali,M.H.
Extramedullary plasmacytoma of skeletal muscle.
Cancer.64 (1989) 1504-1507
9. Allison,J.G.,Getaz,E.P.,Staples,W.G.
Primary isolated extramedullary plasmacytoma of the colon.
S.Afr.med.J.51 (1977) 893-894
10. Amin,R.
Extramedullary plasmacytoma of the lung.
Cancer.56 (1985) 152-156

11. Anderson,D.,Faber,P.,Marcovitz,S.,Hardy,J.,Lorenzetti,D.
Pituitary Tumors and the Ophthalmologist.
Ophthalmology (Philadelphia)90 (1983) 1265-1270
12. Arunabh,S.,Gupta,S.D.,Bal,S.,Sarda,A.K.,Vijayraghavan,M.,Shukla,N.K.Kapur,M.M.
Spontaneous regression of extramedullary plasmacytoma: a case report.
Japanese.J.Surgery.18 (1988) 455-459
13. Bachmayer,K.
Sonographie zweier ungewöhnlicher extramedullärer Plasmozytome.
Digit.Bilddiagn.6 (1986) 31-34
14. Barat,M.,Sciubba,J.J.
Pathologic Quiz Case 2.
Arch.Otolaryngol.110 (1984) 820-823
15. Barbu,R.R.,Kahn,A.,Port,J.L.,Abramson,A.,Gartenhaus,W.S.
Case Report: extramedullary plasmacytoma of the larynx.
Comput.Med.Imaging.Graph.16 (1992) 359-361
16. Bargon,G.,Weber,H.W.
Das extramedulläre Plasmozytom der oberen Luftwege
Z.Laryng.Rhinol.Otol.35 (1956) 444-451
17. Barkai,L.,Keresztury,S.
Extramedulläres Plasmozytom der portio uteri.
Zentralblatt.Gynäkologie.47 (1967) 1728-1732
18. Baroni,C.D.,Mineo,T.C.,Ricci,C.,Guarino,S.,Mandelli,F.
Solitary secretory plasmacytoma of the lung in a 14-year-old boy.
Cancer.40 (1977) 2329-2332
19. Bartl,R.,Deicher,H.
Das Multiple Myelom, Onkologie Forum International,
pmi Verlagsgruppe GmbH, Frankfurt am Main, Nr. 1/95
20. Bartl,R.,Frisch,B.,Fateh-Moghadam,A.,Kettner,G.,Jaeger,K.,Sommerfeld,W.
Histologic classification and staging of multiple myeloma.A retrospective and
prospective study of 674 cases.
Am.J.Clin.Pathol.87 (1987) 342-355
21. Barton,F.,Farmer,D.A.
Plasmacytoma of the Thyroid gland.
Ann.Surg.132 (1950) 304-309
22. Batsakis,J.G.,Fries,G.T.,Goldman,R.T.,Karlsberg,R.C.
Upper respiratory tract plasmacytoma.
Arch.Otolaryng.79 (1964) 613-618
23. Baumgartner,B.R.,Hartmann,T.M.
Extramedullary plasmacytoma of the colon.

- Am.J.Gastroenterology.80 (1985) 1017-1019
24. Bergmann,F.
Solitary plasmacytoma of the oral cavity and upper respiratory tract.
Odontol.Revy.20 (1969) 405-411
 25. Bhimani,S.,Griffin,W.,Virapongse,C.,Altmeyer,V.,Kier,E.L.
CT findings in a nasopharyngeal extramedullary plasmacytoma.
J.Comput.Assist.Tomogr.7 (1983) 1081-1083
 26. Bhupinder,S.,Lahiri,A.K.,Kakar,P.K.
Extramedullary plasmacytoma.
J.Laryngology.Otology.93 (1979) 1239-1244
 27. Bjelkenkrantz,K.,Lundgren,J.,Olofsson,J.
Extramedullary plasmacytoma of the larynx.
J.Otolaryngol.10 (1981) 28-34
 28. Blacklock,J.W.S.,Macartney,C.
Plasmacytoma of the naso-pharynx.
J.Path.Bact.35 (1932) 69-75
 29. Bloomberg,T.J.,Glees,J.P.,Williams,J.E.
Bilateral breast lumps: an unusual feature of extramedullary plasmacytoma.
Br.J.Radiology.53 (1980) 498-501
 30. Bogusz,W.,Koehler,B.
Das solitäre Plasmocytom des Mittelohres beim Säugling.
HNO.21 (1973) 367-368
 31. Boit,H.
Ein Fall von Plasmocytom des Sinus Morgagni.
Frankf.Z.Pathol. (1907) 172-175
 32. Booth,J.B.,Cheesman,A.D.,Vincenti,N.H.
Extramedullary plasmacytomata of the upper respiratory tract
Ann. Otol.82 (1973) 709-715
 33. Boozer,T.W.,Wheeler,W.E.,Madan,E.
Extramedullary plasmacytoma of the soft palate.
W.V.Med.J.87 (1991) 403-4
 34. Brackett,L.E.,Myers,J.R.,Sherman,C.B.
Laser treatment of endobronchial extramedullary plasmacytoma.
Chest.106 (1994) 1276-1277
 35. Buchmann,I.,Cremerius,U.
FDG-PET zur Diagnostik, Restaging und Therapiekontrolle maligner Lymphome
Der Nuklearmediziner 23 (2000) 201-208

36. Burford, W.N., Ackerman, L.V.
Plasma-cell myeloma with involvement of the gum of the mandible.
Am.J.Orthodont.31 (1945) 541-543
37. Bush, S.E., Goffinet, D.R., Bagshaw, M.A.
Etramedullary Plasmacytoma of the head and neck.
Radiology.140(3) (1981) 801-805
38. Cannon, S.C., Niparko, J.K., Arbor, A.
Pathologic Quiz Case 1.
Arch.Otolaryngol.Head.Neck.Surg.114 (1988) 92-95
39. Carson, C.P., Ackermann, L.V., Maltby, J.D.
Plasma cell myeloma.
Am.J.Clin.Path.25 (1955) 849-876
40. Castro, E.B., Lewis, J.S., Strong, E.W.
Plasmacytoma of Paranasal Sinuses and Nasal Cavity.
Arch.Otolaryngol.97 (1973) 326-329
41. Cataldo, E., Meyer, I.
Solitary and multiple plasma-cell tumors of the jaws and oral cavity.
Oral.Surg.22 (1966) 628-639
42. Chaitin, B.A., Manning, J.T., Ordonez, N.G.
Hematologic neoplasms with initial manifestations in lower urinary tract.
Urology.23 (1984) 35-42
43. Chan, K.P., Tam, C.S.
Plasmocytoma (Report of a case)
Cancer.23 (1969) 694-698
44. Chase, W.D.
Solitary Myeloma mistaken for frontal sinusitis.
Arch.Otolaryngol.48 (1948) 244-248
45. Chiu, W.L., Shih, L.Y., Dunn, P., Chen, L.H.
Extramedullary plasmacytoma of the head and neck.
Chang.Keng.I.Husueh.17 (1994) 378-383
46. Christ, F., Boldt, I., Straehler-Pohl, H.J.
Radiologische Diagnostik und Therapie des viscerokraniellen extramedullären
Plasmozytoms.
Strahlentherapie.158 (1982) 551-557
47. Clopton, J.W.
Extramedullary plasmacytoma.
Laryngoskope.62 (1952) 211-214
48. Cohen, S.R., Landing, B.H., Isaacs, H., King, K.K., Hanson, V.
Solitary plasmacytoma of the larynx and upper trachea associated with systemic lupus

- erythematosus.
Ann.Oto.Rhino.Laryng.52 (1978) 11-14
49. Connor,C.E.
Solitary extramedullary plasmocytoma: case report.
Ann.O.R.L.55 (1946) 342-346
 50. Corwin,J.,Lindberg,R.D.
Solitary Plasmacytoma of bone vs. extramedullary plasmacytoma and their relationship to multiple myeloma.
Cancer.43 (1979) 1007-1013
 51. Cotran,R.,Kumar,V.,Robbins,S.
Robbins pathologic basis of disease.
Saunders W.B.Co.
Philadelphia 1989, 4th ed. 739-743
 52. Cumbo,V.,Gallina,G.,Messina,P.
Extramedullary plasmacytoma of the maxillary sinus.
J.Oral.Maxillofac.Surg.46 (1988) 406-409
 53. Davidson,B.S.,Lee,J.E.,Dodd,L.G.,Dimopoulos,M.A.,Evans,D.B.
Extramedullary plasmacytoma of the pancreas.
Am.J.Clin.Oncol.16 (1993) 363-368
 54. De Foer,B.,Hermans,R.,Morlion,J.,Baert,A.L.
Solitary plasmacytoma of the greater sphenoid wing with secondary submandibular soft tissue metastasis.
J.Belge de Radiol.76 (1993) 169-170
 55. De Gast,G.C.,Weits,J.,Ockhuizen,Th.,Annyas,A.A.,Hoedemaeker,Ph.J.
Detection of plasmacytoma of the nasal cavity by immunoelectrophoresis of nasal washing fluid.
J. Laryng.90 (1976) 185-187
 56. Dimopoulos,M.A.,Goldstein,J.,Fuller,L.,Delasalle,K.,Alexanian,R.
Curability of solitary bone plasmacytoma.
J.Clin.Oncol.10 (1992) 587-590
 57. Dines,D.E.,Lillie,J.C.,Henderson,L.L.,Stickney,J.M.
Solitary plasmacytoma of the trachea.
Am.Rev.Respir.Dis.92 (1965) 949-951
 58. Dodson,T.A.
Solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck.
Trans.Am.Acad.Ophtalmol.Otolaryngol.80 (1975) 472-473
 59. Dohy, H., Abe,T.; Takata, N. Fujimura, K., Taketomi, Y., Kuramoto, A.Harada, T., Hattori, T., Enzan, H. Successful hepatectomy for solitary plasmacytoma.
E. Engl.J.Med. 300 (1979) 1218-1219

60. Dolin,S.,Dewar,J.P.
Extramedullary Plasmacytoma
Am.J.Pathol.32 (1956) 83-103
61. Doss,L.L.
Simultaneous extramedullary plasmacytomas of the vagina and vulva.
Cancer.41 (1978) 2468-2474
62. Downs,J.R.,Merrill,R.G.,Monto,R.W.
Extramedullary plasmacytoma in multiple myeloma: report of case.
J.Oral.Surg.26 (1968) 206-208
63. Duchon,J.,Miriszlai,E.
Das extramedulläre Plasmozytom der oberen Luftwege und der Mundhöhle.
Z. Laryng. Rhinol. Otol.40 (1961) 509-514
64. Dulmet,E.,Verley,J.M.,Levasseur,Ph.,Jaubert,F.,Choudat,L.
Plasmocytome solitaire de la trachée.
Ann.Pathol.10 (1990) 275-277
65. Ebbers,J.
Ein Plasmozytom der Ohrspeicheldrüse.
Laryngol.Rhinol.Otol.Stuttg.65 (1986) 127-129
66. Edney,J.A.,Thompson,J.S.,Conley,M.C.,Moore,G.E.
Plasmacytoma of the parotid gland.
J.Surgical.Oncology.28 (1985) 165-167
67. El-Nagar.A.K.,Ordonez,N.G.,Batsakis,J.G.
Parotid gland plasmacytoma with crystalline deposits.
Oral.Surg.Oral.Med.Oral.Pathol.71 (1991) 206-208
68. Emslie-Smith,D.Johnstone,J.M.Whyte,I.C.
Nasopharyngeal plasmacytoma with extensive skin metastases.
J.clin.Path.8 (1955) 104-109
69. Ewing,M.R.,Foote,F.W.
Plasma-cell Tumors of the mouth and upper air passages.
Cancer.5 (1952) 449-513
70. Fend,F.,Gabl,C.,Hittmair,Greil,R.,Feichtinger,H.
Gastic MALT lymphoma with crystalline immunoglobulin inclusions and secondary immunoblastic lymphoma in a cervical lymph node.
Pathol.Res.Pract.191(1995)1053-1058
71. Fendel,E.H.,Fazio,V.W.
Extramedullary plasmacytoma of the small intestine.
Dis.Col&Rect.24 (1981) 633-635

72. Ferlito,A.,Carbone,A.,Volpe,R.,Recher,G.
Late occurrence of IgD myeloma in plasmacytoma of nasal cavity,cervical lymph node and larynx.
J.Laryngol.Otology.96 (1982) 759-766
73. Fishkin,B.G.,Spiegelberg,H.L.
Cervical lymph node metastasis as the first manifestation of localized extramedullary plasmacytoma.
Cancer.38 (1976) 1641-1644
74. Fuerste,F.,Zuckerman,S.S.
Extramedullary plasma cell tumor.
Arch.Otolaryng.51 (1950) 608-615
75. Fujitani,T.,Ogasawara,H.,Hattori,H.,Isobe,T.
Extramedullary plasmacytoma of the oropharynx producing κ -type Bence-Jones protein.
Auris.Nasus.Larynx.5 (1978) 71-75
76. Fukuya,T.,Yoshimitsu,K.,Kitagawa,S.,Murakami,J.,Masuda,K.,Nakamura,K.
Plasmacytoma of the pancreatic head.
Gastrointest.Radiol.14 (1989) 226-228
77. Gaffney,C.C.,Dawes,D.K.,Jackson,D.
Plasmacytoma of the head and neck.
Clin.Radiol.38 (1987) 385-388
78. Gallego de la fuente,M.C.,Medina Banegas,A.,De La Cierva,F.,Osete Albaladejo,J.M.,
Plasmocitoma solitario rinosinusal.
An.O.R.L.Iber.Amer.17 (1990) 591-598
79. Gambino,D.R.
Pathologic quiz case 2.Extramedullary plasmacytoma.
Arch.Otolaryngol.Head.Neck.Surg.114 (1988) 92-93
80. Gaspar,H.
Lokale Manifestationen von Plasmacytomen im Hals-Nasen-Ohrenbereich.
Hno.11 (1963) 191-194
81. Gaston,E.A.,Dollinger,M.R.,Strong,E.W.,Hajdu,St.I.
Primary plasmacytoma of Lymph Nodes.
Lymphology.2 (1969) 7-15
82. George,J.C.,Caldemeyer,K.S.,Kreipke,D.L.,Chalian,A.A.,Moran,C.C.
Solitary plasmacytoma of the mastoid bone presenting as coalescent mastoiditis.
Arch.Otolaryngol.Head.Neck.Surg.120 (1994) 1393-1394
83. Gimenez.V.F.,Cortes,V.V.,Lopez-Rodriguez,A.,Perez-Climent,F.,Lozano-Blanco,I.,Carbonell-Sanchis,R.,Oliver-Guasp,C.
Plasmocitoma solitario nasal.

- An.O.R.L.Iber.Amer.22 (1995) 419-426
84. Gleason,T.H.,Hammar,S.P.
Plasmacytoma of the colon.
Cancer.50 (1982) 130-133
 85. Gorenstein,A.,Neel III,H.B.,Devine,K.D.,Weiland,L.H.
Solitary extramedullary plasmacytoma of the larynx.
Arch. Otolaryngol.103 (1977) 159-161
 86. Gorini,E.,Serio,G.
Plasmocitoma extramidollare: studio clinico, istopatologico e immunoistochimico di un caso a sede tonsillare.
Acta.otorhinolaryng.Ital.8 (1988) 183-186
 87. Gormley,P.K.,Primrose,W.J.,Bharucha,H.
Subglottic plasmacytoma of the larynx: an acute presentation.
J.Laryng.Otology.99 (1985) 925-929
 88. Gosepath,J.,Buchwald,W.,Reisner,K.
Extramedulläre Plasmocytome im HNO-Bereich.
HNO.11 (1969) 338-342
 89. Gould,L.,Ostrove,R.
Extramedullary myeloma of the lacrimal gland.
Am.J.Ophth.60 (1965) 1125-26
 90. Griffith,C.,Brown,G.
Extramedullary plasmacytoma.
Can.J.Otolaryngol.3 (1974) 81-85
 91. Gromer,R.C.,Duvall III,A.J.
Plasmacytoma of the head and neck.
J. Laryng.87 (1973) 861-872
 92. Gruber,B.,Goldmann,M.,Recant,W.
Plasmacytoma of the thyroid
Otolaryngol.Head.Neck.Surg.9 (1987) 567-571
 93. Guida,M., Casamassima, A. Abbate,I.Paradiso,A., Zito, A. Marzulla,F.,Lorusso, V.Timurian, A., Cramarossa,A.,De Lena,M.
Solitary plasmacytoma of bone and extradullary plasmacytoma.
Tumori.80 (1994) 370-370
 94. Hanna,E.Y.N.,Lavertu,P.,Tucker,H.M.,Tubbs,R.P.
Bilateral extramedullary plasmacytomas of the palatine tonsils.
Otolaryngology-Head.Neck.Surgery.103 (1990) 1024-1027
 95. Hansen,D.,Arndt,H.J.
Das extramedulläre Plasmocytom.

HNO.13 (1965) 306-308

96. Haratake,J.,Horie,A.,Yoshida,A.
Malignant lymphoma of the parotid gland with monoclonal cytoplasmic immunoglobulin.
Acta.Pathol.Jpn.34 (1984) 1459-67
97. Harper,T.B.,Powers,J.M.,Russel,H.E.,Dunn III,W.B.,Gardner JR,W.A.
Primary small bowel plasmacytoma with intracellular fibrils.
Am.J.Gastroenterology.(1971) 200-206
98. Harrison,L.B.,Schnall,S.,Cardinale,F.S.,Farber,L.R.
Multiple myeloma presenting as a pituitary tumor.
Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.13 (1987) 653-654
99. Hasegawa,M.,Ishikawa,N.,Teramura,K.,Hata,Y.,Watanabe,K.,Watanabe,I.
Surgical approach to tumors arising from the posterior two thirds of the nasal septum.
ORL.J.Otorhinolaryngol.Relat.Spec.49 (1987) 157-162
100. Hashimoto,N.,Kurihara,K.,Sakai,H.
Extramedullary plasmacytoma with crystal inclusions arising from the palatal tonsil.
J.Oral.Pathol.12 (1983) 309-318
101. Hazard,J.B.,Schildecker,W.W.
Plasmacytoma of the thyroid.
Am.J.Path.25 (1949) 819
102. Heattly,C.A.
Primary plasmacell tumors of the upper air passages with particular reference to involvement of the Maxillary sinus.
Ann.Otolaryng.Rhinol.62 (1953) 861-872
103. Hellquist,H.,Olofsson,J.,Sökjer,H.,Ödkvist,L.M.
Amyloidosis of the larynx.
Acta.Otolaryngol.Stockh.88 (1979) 443-50
104. Hellwig.A.,
Extramedullary plasma cell tumors as observed in various locations.
Arch.Pathology.36 (1943) 95-111
105. Helmus,C.,Rapids,G.
Extramedullary plasmacytoma of the head and neck.
Laryngoscope.74 (1964) 553-559
106. Hermans,A.
Les plasmocytomes extramedullaires.A propos d'un cas de plasmocytome extramedullaire des fosses nasales traite au dipropionate de diethylstilboestrol.
Acta.Otorhinolaryngol-Belg.21 (1967) 107-121

107. Ho,D.S.,Patterson,A.L.,Orozco,R.E.,Murphy,W.M.
Extramedullary plasmacytoma of the bladder.
J.Urology.150 (1993) 473-474
108. Holland,J.,Trenker,D.A.,Wassermann,T.H.,Finberger,B.
Plasmacytoma-treatment results and conversion to myeloma.
Cancer.69 (1992) 1513-1517
109. Howarth,A.
Plasmocytoma of the upper respiratory tract with five case reports.
J.Laryngol.Otology.69 (1955) 697-708
110. Huang,Y.L.
Immunohistochemical detection and ultrastructural features.
Kao.Hsiung.I.Hsueh.Ko.Tsa.Chih.6 (1990) 565-71
111. Hückel,R.
Ueber ein Plasmocytom des Nasenrachenraums.
Virchows.Arch.Path.Anat.264 (1927) 172-180
112. Humphrey,D.M.,Aufdemorte,T.B.,Gates,G.A.
An IgD Extramedullary Plasmacytoma involving the sphenoid sinus at onset:An
immunohistochemical study.
Laryngoscope.93 (1983) 1476-1479
113. Hussong,J.W.,Perkins,S.L.Schnitzer,B.,Hargreaves,H.,Frizzera,G.
Extramedullary Plasmazytoma: a form of maginal zone cell lymphoma?
Am.J.Cli.Pathol.111(1999)111-116
114. Igel,T.C.,Engen,D.E.,Banks,P.M.,Keeney,G.L.
Renal plasmacytoma.
Urology.37 (1991) 385-389
115. Iizumi, T., Shinohara,S., Amemiya, H., Tomomasa, H.,
Yazaki,T.,Umeda,T.,Tanaka,F., Imamura, T.
Plasmacytoma of the testis.
Urol.Int.55 (1995) 218-221
116. Ingegno,A.P.
Plasmacytoma of the gastrointestinal tract.
Gastroenterology26 (1954) 89-102
117. Jaeger,E.
Das extramedulläre Plasmozytom
Ztschr. Krebsforsch. 52 (1942) 349-383
118. Jaspán,T.,Gregson,R.
Extra-medullary plasmacytoma of the kidney.
Br.J.Radiology.57 (1984) 95-97

119. Johansen,B.,Ahlbom,G.,Ostergard,B.
Extramedullary solitary plasmacytoma at the uterine cervix as a cause of postcoital bleeding.
Acta.Obstet.Gynecol.Scand.68 (1989) 279-280
120. Johnson,W.H.,Taylor,B.G.
Solitary extramedullary plasmacytoma of the skin.
Cancer.26 (1970) 65-68
121. Joseph,G.,Pandit,M.,Korfhag,L.
Primary pulmonary Plasmacytoma.
Cancer.71 (1993) 721-724
122. Kairalla,R.A.,Carvalho,C.R.,R.,Parada,A.A.,Alves,V.A.,Saldiva,P.H.N.
Solitary plasmacytoma of the trachea treated by loop resection and laser therapy.
Thorax.43 (1988) 1011-1012
123. Kakar,P.K.,Gupta,K.R.,Saharia,P.S.
Solitary plasmacytoma larynx.
J.Laryngol.Otol.84 (1970) 955-958
124. Kandel,L.B.,Harrison,L.H.,Woodruff,R.D.,Williams,C.D.,Ahl JR,E.T.
Renal plasmacytoma.
J.Urology.132 (1984) 1167-1169
125. Kandiloros,D.C.; Nikolopoulos,T.P., Freekidis, E.A.,Kaloterakis,A.N.,Papadimitriou, C.B.,Adamopoulos,G.K.
Primary extramedullary plasmacytoma in the middle ear: differential diagnosis and management
J.Laryngol.Otol.108 (1994) 868-870
126. Kanimtürk,E.
Solitary plasmacytoma of the nasal passage-A case report.
Rhinology.16 (1978) 99-101
127. Kanoh,T.,Hattori,N.,Uchino,H.,Fujita,A.,Ohmura,M.,Makimoto,K.
Extramedullary Plasmacytoma of the parotid gland.
Tohoku.J.Exp.Med.146 (1985) 469-478
128. Kapadia,S.B.,Desai,U.,Cheng,V.S.
Extramedullary Plasmacytoma of the Head and Neck.
Medicine(Baltimore):61 (1982) 317-329
129. Kastenbauer,E.
Otorhinolaryngology in Klinik und Praxis.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York
(1992) Band 3, 342-343

130. Katoh,T.,Yamasaki,T.,Kataoka,S.,Sano,K.,Kawauchi,H.
Intracranial invasion of an extramedullary plasmacytoma in the paranasal sinus.
Am.J.Rhinology.10 (1996) 371-376
131. Kautzky,M.,Susani,M.,Steurer,M.,Youssefzadeh,S.
Plasmozytom der Nase und der Nasennebenhöhlen mit intrakranieller und orbitaler Ausdehnung.
Laryngorhinootologie.72 (1993) 352-355
132. Kayrouz,T.,Jose,B.,Chu,A.M.,Scott,R.M.
Solitary Plasmacytoma.
J.Surg.Oncol.24 (1983) 46-48
133. Kelly,S.P.,Lloyd,I.C.,Anderson,H.,Joyce,P.W.Pace-Balzan,A.
Solitary extramedullary plasmacytoma of the maxillary antrum and orbit presenting as acute bacterial orbital cellulitis.
Brit.J.Ophthalmology.75 (1991) 438-439
134. Kerr,P.D.,Dort,J.C.
Primary extramedullary plasmacytoma of the salivary glands.
J.Laryngol.Otol.105 (1991) 687-692
135. Kindler, U.
Über das extraossale Plasmozytom.
Dt. med. Wschr.90 (1965) 1043-1049
136. Kirshenbaum,G.,Rhone,D.P.
Solitary extramedullary plasmacytoma of the breast with serum monoclonal protein.
A.J.C.P.83 (1985) 230-232
137. Kittinger,G.
Extramedulläres Plasmazytom der Tonsille und des Epipharynx.
Monatsschr.Ohrenheilkd.Laryngorhinol.101 (1967) 228-232
138. Knowling,M.A.,Harwood,A.R.,Bergsagel,D.E.
Comarison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone.
J.Clin.Oncology.4 (1983) 255-262
139. Kober,S.J.
Solitary plasmacytoma of the carina.
Thorax.34 (1979) 567-568
140. Kondo,H.,Kainuma,O.Itami,J.Minoyama,A.,Nakada,H.
Extramedullary plasmacytoma. of maxillary sinus with later involvement of the gall bladder and subcutaneous tissues.
Clin.Oncol.R.Coll.Radiol.7 (1995) 330-331

141. Kondo,M.,Haschimoto,S.,Inuyama,Y.,Okamoto,R.,Yamada,F.
Extramedullary plasmacytoma of the sinonasal cavities:CT evaluation.
J.Comput.Assist.Tomogr.10 (1986) 841-844
142. Koop, S.H., Carley, R.B.
Extramedullary plasmacytoma of the salivary glands.
Laryngoscope.76 (1976) 1971-1978
143. Kost,K.M.
Plasmacytomas of the larynx.
J.Otolaryngol.19 (1990) 141-146
144. Kotner,L.M.,Wang,C.C.
Plasmacytoma of upper air and food passages.
Cancer.30 (1972) 414-418
145. Kronschnabel,E.F.
Lymphoreticular neoplasia in the nose.
Laryngoskope.91 (1981) 1595-1599
146. Kurzel,R.B.,Mausolf,F.
Orbital Involvement of an extramedullary plasmacytoma.
Ophthalmologica.176 (1978) 241-244
147. Kyle,R.A.
Diagnostic criteria of multiple myeloma.
Hematol.Oncol.Clin.North.Am.6 (1992) 347-358
148. Kyle,R.A.
Multiple myeloma and other plasma cell disorder.In:Hematology.Basic principles and
practice.Hrsg:Hoffman,R.,Benz,E.J.,Shattil,S.J.,Furie,B.,Cohen,H.J.,Silberstein,L.E.
Churchill Livingstone,New York Edinburg London, (1995)1354-1374
149. Kyle,R.A.
The monoclonal gammopathies.
Clin.Chem.40 (1994) 2154-2161
150. Laborda Margolles,J.M.,Luna,V.,Lopez Rico-,J.J.
Plasmocitoma extramedular de nasofaringe.
Acta.Otorrinolaring.Esp.42 (1991) 279-280
151. Lehmann,K.,Hesse,P.
Extramedulläres Plasmozytom mit außergewöhnlicher Organlokalisation.
Deutsches Gesundheitswesen 4(1971) 469-470
152. Lin,B.T.Y.,Weiss,L.M.
Primery plasmacytoma of lymph nodes.
Hum.Pathol.28 (1997) 1083-1090

153. Löbe,L.P.,Katenkamp,D.
Plasmozytomerkrankungen im Kopf-Hals-Bereich.
Laryng.Rhinol.Otol.61 (1982) 388-391
154. Loh,H.S.
A retrospective evaluation of 23 reported cases of solitary plasmacytoma of the mandible,with an additional case report.
Br.J.Oral.Maxillofac.Surg.22 (1984) 216-224
155. Loas,M.,Terreni, M.R., Tresoldi,M.,Marcatti,M.,Campi,A., Triulzi,F.,Scotti,G., Giovanelli,M.
Solitary Plasmacytoma of the Sphenoid Sinus Involving the Pituitary Fossa: A Case Report and Review of the Literature.
Surg.Neurol. 37 (1992) 388-393
156. LozanoGarcia,J.,Lopez Andreu,F., Martinez Sempere,J.,Osete Albadelejo,J.M.,Sanchez, Martinez,N.,Medina Banegas,A.
Plasmocitoma extramedular e hipercalcemia.
Med.Clin.Barc.98 (1992) 181-183
157. Maguda,T.A.,Maiden,S.D.
Plasmocytoma of the nasal cavity.
Arch.Otolaryngol.51 (1950) 258-262
158. Maniglia,A.J.,Xue,J.W.
Plasmacytoma of the larynx.
Laryngoscope.93 (1983) 741-744
159. Martinson,F.D.,Pulvertaft,R.J.V.
Clinical and live-cell study of extramedullary plasmacytoma of the upper respiratory tract.
Brit. J. Surg.54 (1967) 8-14
160. Matsumiya,K.,Ueyama,Y.,Kanayama,Y.,Iwasaki,M.,Yamaguchi,S.,Osafune,M.
Extramedullary plasmacytoma (EMP) of urinary bladder.
Urology.40 (1992) 67-69
161. Mattick,W.L.
Plasmocytoma:an unusual case with progressive involvement of Waldyer's Ring and the Larynx,bronchus and pleura.
Arch.Otolaryngology.51 (1950) 263-271
162. Mattick,W.L.,Thibaudeau,A.A.,
Extramedullary plasma-cell tumors of the upper air passages, with report of a case.
Am.J.Cancer.23 (1935) 513-521
163. Mayer-Obiditsch,I.,Meixner,M.,Pietschmann,H.,Rauhs,R.
Langzeitbeobachtung eines extramedullären Plasmocytoms.

- Wiener.Zeitschrift.Inn.Med.54 (1973) 120-125
164. Mc Call,J.W.,Bailey,C.H.
Extramedullary plasmacytoma of the upper air passages.
Ann. Otorhinolaryng.69 (1960) 906-917
 165. Mc Quiston,R.J.,Jones,D.E.
Extramedullary plasmacytoma of the Nasal Cavity and lateral wall of the nose.
Arch.Otolaryng.69 (1959) 457-458
 166. Medini, E., Rao, Y., Levitt, S.H.
Solitary extramedullary plasmacytoma of the upper respiratory and digestive tracts.
Cancer.45 (1980) 2893-2896
 167. Meis,J.M.,Butler,J.J.,Osborne,B.M.,Ordonez,N.G.
Solitary Plasmacytomas of Bone and Extramedullary Plasmacytomas.
Cancer.59 (1987) 1475-1485
 168. Merino,M.J.
Plasmacytoma of the breast.
Arch.Pathol.Lab.Med.108 (1984) 676-678
 169. Merritt,J.W.
Plasmacytoma of the Gastro-Intestinal Tract
Ann.Surg.124 (1955)881-894
 170. Miwa,T.,Kimura,Y.,Nonomura,A.,Kamide,M.,Furukawa,M.
Unusual case of plasma cell tumor with monoclonal gammopathy of the sino-nasal cavity and clavicular bone.
ORL.J.Otorhinolaryngol.Relat.Spec.55 (1993) 45-48
 171. Mochimatsu,I.,Tsukuda,M.,Sawaki,S.,Nakatani,Y.
Extramedullary plasmacytoma of the larynx.
J.Laryngol.Otol.107 (1993) 1049-1051
 172. More,J.R.S.,Dawson,D.W.,Ralston,A.J.,Craig,I.
Plasmacytoma of the thyroid.
J.clin.Path.21 (1968) 661-667
 173. Morris,S.A.,Darracott Vaughan,E.Jr.,Makoui,C.
Renal plasmacytoma.
Urology.9 (1977) 303-306
 174. Müller,R.P.A.,Krauß,S.,Rahlf,G.
Primär kutanes Plasmazytom.
Hautarzt.41 (1990) 232-235
 175. Muller,S.P.,Fisher,G.H.
Pathologic Quiz Case 1:extramedullary plasmacytoma of the larynx.

- Arch.Otolaryngol.102 (1976) 442-444
176. Murr,G.J.,Homadovski,J.,Stojic,M.,Fedel,V.
Extramedulläres Kehlkopfplasmozytom.
Monatsschr.Ohrenheilk.103 (1969) 169-173
 177. Mustoe,T.A.,Fried,M.P.,Goodman,M.L.,Kelly,J.H.,Strome,M.
Osteosclerotic plasmacytoma of maxillary bone (orbital floor).
J.Laryngol.Otol.98 (1984) 929-938
 178. Nabar,B.V.
Plasmacytoma of the upper respiratory tract.
J. Laryng.82 (1968) 657-664
 179. Navarrete,M.L.,Quesada,P.,Pellicer,M.,Ruiz,C.
Extramedullary nasal plasmacytoma.
J.Laryngol.Otol.105 (1991) 41-43
 180. Newman,R.K.,Rosenberg,J.J.,Veder,J.S.,Roosth,T.
Extramedullary plasmacytoma of the masseteric space.
Otolaryngology.Head.Neck.Surgery.102 (1985) 106
 181. Nielsen,S.M.,Schenken,J.R.,Cawley,L.P.
Primary colonic plasmacytoma.
Cancer.30 (1972) 261-267
 182. Noorani, M.A.
Plasmacytoma of middle ear and upper respiratory tract.
J. Laryng.89 (1975) 105-113
 183. Nowak,R.
Das extraossäre (extramedulläre) Plasmozytom im Epipharynx.
Arch.Klin.Exp.Ohren.Nasen.Kehlkophheilkunde.195 (1969) 41-46
 184. Ossoff,R.H.,Wolff,A.P.
Pathologic quiz case. 1
Arch.Otolaryngology.106 (1980) 188-191
 185. Pacheco,A.,Perpina,A.,Escribano,L.,Sanz,I.,Bellas,C.
Pleural effusion as first sign of extramedullary plasmacytoma.
Chest.102 (1992) 296-297
 186. Pahor,A.L.
Extramedullary plasmacytoma of the head and neck,
parotid and submandibular salivary glands.
J. Laryng.91 (1977) 241-258
 187. Pahor,A.L.
Plasmacytoma of the larynx.

- J. Laryng.92 (1978) 223-232
188. Panosian,M.M.S.,Roberts,J.K.
Plasmacytoma of the middle ear and mastoid.
Am.J.Otology.15 (1994) 264-267
 189. Paparella and Shumrick
Otolaryngology, Basic Sciences and Related Disciplines
(1973) Volume 1, 478-488
 190. Parkes,M.,Burtoff,S.
Plasma cell tumor simulating bilateral maxillary sinusitis.
Arch.Otolaryng.50 (1949) 666-668
 191. Parrott,L.H.
A malignant nasal polyp a clinically surprising plasmacytoma.
J.S.C.Med.Assoc.90 (1994) 56-57
 192. Pascoe,H.R.,Dorfman,R.F.
Extramedullary plasmacytoma of the submaxillary gland.
Am.J.Clin:Pathol.51 (1969) 501-507
 193. Peiro-Cabrera,G.,Escriba,E.O.,Sanchez,M.A.,Poch,F.J.S.,Spikernagel,A.D.
Plastocitoma solitario extramedular de laringe.
Acta-Otorrinolarigol-Esp.44 (1993) 243-245
 194. Peison,B.,Benisch,B.,Williams,M.C.,Newman,R.
Primary extramedullary plasmacytoma of the omentum associated with reccurent t
adenocarcinoma of the colon.
Human.Path.11 (1980) 399-401
 195. Pentimone,F.,Camici,M.,Cini,G.,Levorato,D.
Duodenal plasmacytoma.
Acta.haemat.61 (1979) 155-160
 196. Perez,A.F.,Sanchez,A.F.
Plasmocitomas extramedulares solitarios de fosa nasal.
Acta.Otorrinolaring.Esp.40 (1989) 391-393
 197. Petrovich,Z.,Fishkin,B.,Hittle,R.E.,Acquarelli,M.,Barton.R.
Extramedullary plasmacytoma of the upper respiratory passages.
Int.J.Radiation.Oncology.Biol.Phys.2 (1977) 723-730
 198. Plamenac,P.,Abramovic,M.,Nikulin,A.,Teofanovic,B.,Hegewald,G.
Solitäres Plasmozytom der Trachea.
Z.Erkr.Atmungsorgane.159 (1982) 226-230
 199. Poole,A.G.,Marchetta,F. C.
Extramedullary Plasmacytoma of the head and neck.
Cancer.22 (1968) 14-21

200. Poon,M.-C.,Prchal,J.T.,Murad,T.M.,Galbraith,J.G.
Multiple Myeloma masquerading as chromophobe adenoma.
Cancer.43 (1979) 1513-1516
201. Potter,M.
Perspectives on the origins of multiple myeloma and plasmacytomas in mice.
Hematol.Oncol.Clin.North.Am.6 (1992) 211-223
202. Preud'Homme,J.L.,Galian,A.,Danon,F.,Marti,R.,Rambaud,J.C.
Extramedullary plasmacytoma with gastric and lymph node involment.
Cancer.46 (1980) 1753-1758
203. Price,A.,Quilty,P.M.,Ludgate,S.M.
Extramedullary plasmacytoma of the rectum.
Clinical.Radiology.38 (1987) 283-285
204. Proctor,N.S.F.,Rippey,J.J.,Shulman,G.,Cohen,C.
Extramedullary plasmacytoma of the breast.
J.Path.116 (1975) 97-100
205. Rainer,E.H.
Extramedullary plasmocytoma of upper respiratory tract.
J.Laryngol.Otol.84 (1970) 909-919
206. Rawson,A.J.,Eyler,P.W.,Horn,R.C.
Plasmacell tumors of the upper respiratory tract.
Am.J.Path.26 (1950) 445-461
207. Remigio,P.A.,Klaum,A.
Extramedullary plasmacytoma of stomach.
Cancer.27 (1971) 562-568
208. Rifa,J.,Manzano,H.
Plasmocitoma extramedular de velo del paladar.
Med.Clin.Barc.96 (1991) 478
209. Rivares-Esteban,J.J.,Fernandez-Liesa,R.,Perez-Obon,J.,De-Miguel-Garcia,F.,Fraile
Rodrigo,J.J.,Giraldo Castellano,M.P.,cay Diarte,A.,De Miguel Hernandez,D.,
Plasmocitoma extramedular solitario de cavum.
Acta.Otorrinolaring.Esp.42 (1991) 281-284
210. Rodriguez de Velasquez,A.,Weber,A.L.,Montgomery,W.
Extramedullary laryngeal plasmacytoma.
Ann.Otol.Rhinol.Laryngol.105 (1996) 483-486
211. Rolins,H.,Levin,M.,Goldberg,S.,Mody,K.,Forte,F.J.
Solitary extramedullary plasmacytoma of the epiglottis:a case report and review of the
litrature.

- Otolaryngol.Head.Neck.Surg.112 (1995) 754-757
212. Rothfield,R.E.,Johnson,J.T.,Stavrides,A.
Extramedullary plasmacytoma of the parotid.
Head.Neck.12 (1990) 352-354
 213. Rowlands,B.,Shaw,N.
Extamedullary Plasmocytoma.
Brit.Med.J.1 (1954) 1302
 214. Ruhlmann,J.,Oehr,P.,Biersack,H.J.
PET in der Onkologie Grundlagen und klinische Anwendungen
Springerverlag (1998)
 215. Ruhwinkel,B.,Fateh-Moghadam,A.,Reichert,R.
Immunologische Untersuchungen bei extramedullären Plasmozytomen im oberen
Respirationstrakt.
Laryngol-Rhinol-Otol-Stuttg.53 (1974) 679-686
 216. Rumpf,G.
Extramedulläres Plasmozytom der Speicheldrüsen.
Deutsche.Gesundheitswesen.26 (1971) 1463-1466
 217. Rydmark,K.E.
Fall av extramedullärt plasmocytom i uvulan.
(Case of extramedullary plasmocytoma in the uvula.)
Opusc.Med.5 (1961) 151
 218. Rygaard-Olsen,C.,Boedker,A.,Emus,H.C.,Olsen,H.A.R.
Extramedullary plasmacytoma of the small intestine.
Cancer.50 (1982) 573-576
 219. Sadek,S.A.A.,Dogra,T.S.,Khan,M.K.,Baraka,M.E.,Sidhom,N.N.
Plasmacytoma of the nasopharynx.
J.Laryngol.Otol.99 (1985) 1289-1302
 220. Saito,K.,Mogi,K.,Matsuda,N.
A case of IgG λ -type solitary plasmacytoma in the maxilla associated with
amyloidosis.
J.Oral.Maxillofac.Surg.45 (1987) 715-718
 221. Salazar,J.F.,Nelson,J.F.,Winer-Muram,H.T.
Extramedullary plasmacytoma of the thyroid.
J.Can.Assoc.Radiol.J.38 (1987) 136-138
 222. Sayre,R.W.,Castellino,R.A.
Extramedullary plasmacytoma: angiographic findings.
Radiology.99 (1971) 329-330

223. Schabel,S.I.,Rogers,C.I.,Rittenberg,G.M.,Bubanj,R.
Extramedullary Plasmacytoma.
Radiology.128 (1978) 625-628
224. Schemankewitz,E.,Hammami,A.,Stahl,R.,Henderson,J.M.,Check,I.J.
Multiple extramedullary plasmacytomas following orthotopic liver trasplantation in a patient on cyclosporine therapy.
Transplation.49 (1990) 1019-22
225. Schmitt-Gräff,A.,Arnold,W.
Seltene Lokalisation extramedullärer Plasmocytome.
Arch.Otorhinolaryngol.225 (1979) 257-264
226. Scholl,P.,Jafek,B.W.
Extramedullary Plasmacytoma of the parotid gland.
Ear.Nose.Throat.J.65 (1986) 564-657
227. Schoretsanitis,G.,Livingstone,J.I.,El-Japour,J.N.,Watkins,N.,Wastell,C.
Duodenal plasmacytoma: a rare extramedullary localization simulating carcinoma of the head of the pancreas.
Postgrad.Med.J.70 (1994) 378-379
228. Schrader,M.,Gärtner,H.V.
Subglottisches Plasmozytom: Diagnose und Prognose.
HNO.33 (1985) 130-133
229. Schratzenstaller,B.,Funk,A.,Kau,R.J.
Extramedulläres Plasmozytom des Kehlkopfs.
Otorhinolaryngol.Nova.5 (1995) 206-210
230. Schridde,H.
Weitere Untersuchungen über die Körnelungen der Plasmazellen.
Centralblatt.f.Allg.Pathol.16 (1905) 433-436
231. Schultz-Coulon,H.J.,Vogelsang,H.
Solitäres Plasmocytom der Mittelohrräume und der Schädelbasis.
HNO.22 (1974) 267-271
232. Schwartz,L.
Plasmacytoma of upper respiratory tract and oral cavity.
Arch.Otolaryngol. (1954) 573-588
233. Schweers,C.A.,Shaw,M.T.,Nordquist,R.E.,Rose,D.D.,Kell,T.
Solitary cecal plasmacytoma.
Cancer.37 (1976) 2220-2223
234. Scott,F.E.T.,Dupont,P.A.,Webb,J.
Plasmacytoma of the stomach.

Cancer.41 (1978) 675-681

235. Seddon,J.M.,Crowin,J.M.,Weiter,J.J.,Brisbane,J.U.,Sutula,F.C.
Solitary extramedullary plasmacytoma of the palpebral conjunctiva.
Br.J.Ophthalmology.66 (1982) 450-454
236. Segas,J.,Skoulakis,H.,Katrinakis,G.,Tzardis,M.
Solitary Extramedullary Plasmacytoma of the oropharynx: a rare location.
Ear.Nose.Throat.J.72 (1993) 743-745
237. Sharma,K.D.,Shrivastav,J.D.
Extramedullary plasmacytoma of gastrointestinal tract.
Arch.of. pathology.71 (1961) 229-233
238. Shido,F.,Kataura,A.,Mori,M.,
IgA-kappa type extramedullary plasmacytoma of the pharynx.
Nippon.Jibiinkoka.Gakkai.Kaiho.84 (1981) 836-49
239. Shih,L.Y.,Dunn,P.,Leung,W.M.,Chen,W.J.,Wang,P.N.
Localised Plasmacytomas in Taiwan: comparison between extramedullary
plasmacytoma and solitary plasmacytoma of bone.
Br.J.Cancer.71 (1995) 128-133
240. Sidani,M.S.,Campos,M.M.,Joseph,J.I.
Primary Plasmacytomas of the colon.
Dis.Col&Rect.26 (1983) 182-187
241. Simers,P.T.,Coel,M.N.
Solitary renal plasmacytoma with palisading tumor vascularity.
Diagnostic.Radiology.123 (1977) 597-598
242. Simi,U.,Marchetti,G.,Bruno,R.,Di Nasso,F.,Cardini,M.
Plasmocytoma of the parotid gland.
Acta.Oto-Rhino-Laryn.Belgica.42 (1988) 93-96
243. Singh,B.,Lahiri,A.K.,Kakar,P.K.
Extramedullary plasmacytoma.
J.Laryngol.Otol.93 (1979) 1239-1244
244. Sinzinger,G.
Das extraossäre Plasmocytom der Nase und der Nasen-Nebenhöhlen.
HNO.8 (1968) 233-237
245. Solomito,V.L.,Grise,J.
Angiographic findings in renal (extramedullary) plasmacytoma.
Diagnostic Radiology.102 (1971) 559-560
246. Spencer,J.Diss,T.C.,Isaacson,P.G.
Primary B-cell gastric lymphoma. A genotypic analysis.
Am. J. Pathol.135 (1989) 557-564

247. Spreling,R.I.,Fromowitz,F.B.,Castellano,T.J.
Anaplastic solitary extramedullary plasmacytoma of the cecum.
Dis.Col.&Rect.30 (1987) 894-898
248. Stankler,L.Davidson,J.F.
Multiple extra-medullary plasmacytomas of the skin.
Br.J.Dermatology.90 (1974) 217-221
249. Steiner,W.,Pesch,H.J.
Endoskopisch-histomorphologische Differentialdiagnose seltener gutartiger
Proliferationen des Endolarynx.
Laryng.Rhinol.55 (1976) 111-118
250. Stiff,R.H.,Ferraro,E.F.
The extramedullary plasmacytoma, benign or malignant ?
J.Oral.Medicine.27 (1972) 22-25
251. Stone,H.B.,Boyce Cole,T.
Extramedullary plasmacytomas of the head and neck.
Southern.Medical.J.64 (1971) 1386-1388
252. Stout,A.P.,Kenney,F.R.
Primary plasma-cell tumors of the upper air passages and oral cavity.
Cancer.2 (1949) 261-278
253. Susnerwala,S.S.,Shanks,J.H.,Banerjee,S.S.,Scarffe,J.H.,Farrington,W.T.,Slevin,N.J.
Extramedullary plasmacytoma of the head and neck region.
British.J.of.Cancer.75 (1997) 921-927
254. Switzer,P.K.,Moseley,V.,Cannon,W.M.
Extramedullary plasmacytoma involving pharynx,skin and lymph nodes.
Arch.Int.Med.86 (1950) 402-411
255. Tamamori,T.,Nakayama,F.,Sugimoto,H.,Fenxiang,J.,Iwatsuki,K.,Takigawa,M.
Extramedullary plasmacytoma: cytological and genotypic studies.
Br.J.Dermatology.129 (1993) 468-472
256. Tesarik,J.
Zur Problematik Extramedullärer Plasmocytome im HNO Bereich.
Acta.Univ.Palacki.Olmuc.Fac.Med.104 (1983) 321-326
257. Tetsumoto,K.,Iwaki,H.,Inoue,M.
IgG-kappa extramedullary plasmacytoma of the conjunctiva and orbit.
Br.J.Ophthalmology.77 (1993) 255-257
258. Thomas,G.
Solitary plasmacytoma of the upper air passages.
J.Laryngol.Otol.79 (1965) 498-510
259. Tisner-Nieto,J.V.Fraile-Rodrigo,J.,Ortiz-Garcia,A.,Giraldo-Castellano,M.P.,Giralt-
Raichs,M.

- Plasmacytomas primarios de vias aerodigestivas altas.
Acta-Otorrinolarigol-Esp.46 (1995) 235-238
260. Todd,I.D.H.
Treatment of solitary plasmocytoma.
Clin.Radiol.16 (1965) 395-399
261. Toriumi,D.M.,Wolff,A.P.
Pathologic quiz case1: extramedullary plasmacytoma of the right maxillary.sinus.
Arch.Otolaryngol.Head.Neck.Surgery.114 (1988) 338-340
262. Touma,Y.B.
Extramedullary plasmocytoma of the head and neck.
J.Laryngol.Otol.85 (1971) 125-130
263. Urbanski,S.J.,Bilbao,J.M.,Horvath,E.,Kovacs,K.,So,W.,Ward,J.V.
Intrasellar solitary plasmacytoma terminating in multiple myeloma: A report of a case including electron microscopical Study.
Surg.Neurol.14 (1980) 233-236
264. Vainio-Mattila,J.
Plasmacytoma of the parotid gland.
Arch.Otolaryng.82 (1965) 635-637
265. Vallat,M.,Vallat,J.-M.,Loubet,A.,Leboutet,M.-J.,Robin,A.
Plasmocytome a localisation hypophysaire rapport d'un cas.
Bull.Soc.Ophthamol.81 (1981) 355-356
266. Velders,G.A.,Fibbe,W.,Kluin,P.M.,Bieger,R.
Autologous bone marrow transplantation for intra-abdominal extramedullary plasmacytoma.
Ann.Hematol.69 (1994) 261-264
267. Vendrell-Marques,J.B.,Artazkos del Toro,J.J.,Pons Rocher,F.,Mompo Romero,L.,Ferrer Jimenez,R.
Plasmocitoma extramedular de fosa nasal.
An.O.R.L.Iber.Amer.19 (1992) 131-138
268. Videgain,S.G.,Gastaminza,A.
Mieloma extramedular (Plasmocitoma) de la laringe.
Acta.O.R.L.Iber-Amer.18 (1967) 570-584
269. Voegt,H.
Extramedullare plasmocytome.
Virchows.Arch.f.path.Anat.302 (1938) 497-508
270. Waldron,J.,Mittchell,D.B.
Unusual presentations of extramedullary plasmacytoma in head and neck.
J.Laryngol.Otol.102 (1988) 102-104

271. Wax,M.K.,Yun,K.J.,Omar,R.A.
Extramedullary plasmacytomas of the head and neck.
Otolaryngol.Head.Neck.Surg.109 (1993) 877-885
272. Webb,H.E., Harrison,E.G.,Masson,J.K.,ReMine,W.H.
Solitary Extramedullary myeloma (plasmacytoma) of the upper part of the respiratory tract and oropharynx.
Cancer.15 (1962) 1142-1155
273. Weißbach,L.,Schopen,R.D.
Solitäres plasmozytom der Portio.
Geburtsch.Frauenheilk.28 (1968) 960-963
274. Weissmann,J.L.,Myers,J.N.,Kapadia.S.B.
Extramedullary plasmacytoma of the larynx.
Am.J.Otolaryngol.14 (1993) 128-131
275. Werner,J.A.,Lippert,B.M.,Schmidt,D.,Rudert,H.
Subglottische Metastase eines multiplen Myeloms.
HNO.39 (1991) 405-409
276. Wile,A.,Olinger,G.,Peter,J.B.,Dornfeld,L.
Solitary interparenchymal pulmonary plasmacytoma associated with production of an M-Protein.
Cancer.37 (1976) 2338-2342
277. Wilson,P.,Chumas,P.,van-der-Walt,J.D.
Solitary plasmacytoma of the frontal bone.
Clin.Radiol.42 (1990) 289-290
278. Wiltshaw,E.
The natural history of extramedullary plasmacytoma and its relation to solitary myeloma of bone and myelomatosis.
Medicine (Baltimore).55 (1976) 217-238
279. Wing,E.J.,Perchick,J.,Hubbard,J.
Solitary obstructing plasmacytoma of the colon.
JAMA,233 (1975) 298-1299
280. Witjes,J.A.,DeVries,J.D.M.,Schaafsma,H.E.,Bogman,M.J.J.T.,Barentsz,J.O.,Corten,R.L.F.M.
Extramedullary plasmacytoma of the urethra.
J.Urology.145 (1991) 826-828
281. Wolff,A.P.,Ossoff,R.H.,Clemis,J.D.
Four unusual neoplasms of the nasopharynx.
Otolaryngol.Head.Neck.Surg.88 (1980) 753-759

282. Wollersheim,H.C.H.,Holdrinet,R.S.G.,Haanen,C.
Clinical course and survival in 16 patients with localized plasmacytoma.
Scand.J.Haematol.32 (1984) 423-428
283. Woodruff,R.K.,Malpas,J.S.,White,F.E.
Solitary Plasmacytoma -II: Solitary plasmacytoma of bone.
Cancer.43 (1979) 2344-2347
284. Yang,C.,Motteram,R.,Sandeman,T.F.
Extramedullary plasmacytoma of the bladder.
Cancer.50 (1982) 146-149
285. Ye,Y.L.,Zhou.M.H.
Extramedullary plasmacytoma in the head and neck.
Chin.Med..J.Engl.98 (1985) 684-688
286. Zbären,P.,Burkhardt,A.
Solitäres Plasmozytom des Larynx.
Schweiz.Rundsch.Med.Prax.79 (1990) 951-953
287. Zbären,P.,Zimmermann,A.
Solitary plasmocytoma of the larynx.
ORL.J.Otorhinolaryngol.Relat.Spec.57 (1995) 50-53

8 Abbildung - Tabellen - Verzeichniss

		Seite
Abb. 1	Histologie low grade EMP	5
Abb. 2	Histologie intermediate grade EMP	6
Abb. 3	Histologie high grade EMP	7
Abb. 4	Nachsorgekalender der eigenen Patienten	39
Abb. 5	Prozentuale Verteilung der EMP im OAD zu AOAD	41
Abb. 6	Prozentuale Geschlechtsverteilung der EMP im OAD / AOAD	42
Abb. 7	Altersverteilung der EMP im OAD / AOAD	43
Abb. 8	Säulendiagramm zu den Immunglobulintypen der EMP im OAD	53
Abb. 9	Säulendiagramm zu den Immunglobulintypen der EMP AOAD	54
Abb.10	Säulendiagramm zu den Therapien der EMP im OAD	56
Abb.11	Säulendiagramm zu den Therapien der EMP AOAD	57
Abb.12	Säulendiagramm über den Verlauf der EMP im OAD	58
Abb.13	Säulendiagramm über den Verlauf der EMP AOAD	59
Abb.14	Überlebenszeitkurve (Kaplan-Meier) der Patienten mit EMP im OAD	61
Abb.15	Überlebenszeitkurve (Kaplan-Meier) der Patienten mit EMP AOAD	62
Abb.16	Formenkreis plasmazellulärer Neoplasien	64
Tabelle 1	Untersuchungen /Behandlungen der eigenen Patieten	1
Tabelle 2	Lokalisationen von EMP im OAD	12
Tabelle 3	Lokalisationen von EMP AOAD	13
Tabelle 4	Auswertung der eigenen Patienten	32
Tabelle 5	Immunhistologie der eigenen Patienten	35
Tabelle 6	Lokalisation der EMP im OAD nach Prozent und Anzahl	44
Tabelle 7	Lokalisation der EMP AOAD nach Prozent und Anzahl	49
Tabelle 8	Immunglobulintypen der EMP im OAD	53
Tabelle 9	Immunglobulintypen der EMP AOAD	54
Tabelle 10	Therapie der EMP im OAD	56
Tabelle 11	Therapie der EMP AOAD	57
Tabelle 12	Übergang von EMP in ein MM im OAD nach Therapie	58

9 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AOAD	Außerhalb des oberen Aerodigestivtraktes
BWS	Brustwirbelsäule
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CT	Computer-Tomographie
EMP	Extramedulläres Plasmozytom
etc.	et cetera
FDG	Fluordeoxyglukose
Gy	Gray
HWS	Halswirbelsäule
i.e.	id est
Ig	Immunglobulin
LK	Lymphknoten
min.	Minute
MM	multiples Myelom
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
OAD	oberer Aerodigestivtrakt
PE	Probeexzision
PET	Positron-Emissions-Tomographie
reg.	regional
RF	Raumforderung
Rö	Röntgen
SPB	Solitäres Plasmozytom
z.B.	zum Beispiel
BSG	Blutkörperchengeschwindigkeit

10 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Arnold, Direktor der Hals-Nasen-Ohren-Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, danke ich sehr für die gewährte Unterstützung in seiner Klinik.

Prof Dr. med. Reinhardt J. Kau Direktor der Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Klinikum Krefeld, danke ich für seine Hilfestellung und Beratung während seiner Tätigkeit an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München.

Herrn Dr. med. Hermann Dietzfelbinger, Privatklinik Dr. Robert Schindelbeck, Hersching, danke ich für die wissenschaftlichen Unterstützung und den hilfreichen Beistand im Umfeld der eigenen Patienten während seiner Tätigkeit als OA der I. Medizinische Klinik am Institut für Hämatologie und Onkologie der Technischen Universität München.

Mein besonderer Dank gilt meinem akademischen Betreuer und Bbr. Herrn Dr. med. Christoph Alexiou der mich mit Geduld und fachlichem Rat unterstützt und in fruchtbaren Diskussionen, während unserer guten Zusammenarbeit, gefördert hat.

Mein Dank gilt auch meinem Bbr. Herrn Dr. med. Bruno Schratzenstaller für seine guten Anregungen und seinem fachlichen Beistand.

Weiter möchte ich mich auch bei Herrn Dr. med. Marcus Kremer vom pathologischen Institut der Technischen Universität München (Direktor Prof. Dr. Heinz Höfler), sowie Herrn Michael Hennig vom Institut für Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München (Direktor Prof. Dr. Albrecht Neiß), für die vielfältige Unterstützung bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt meinen Eltern für ihre allseitige Unterstützung.

11 Lebenslauf

Jens Claus Spieß

Geburtsdatum 16. Januar 1971, Schweinfurt

Eltern Klaus Spieß, Industriekaufmann
Gerda Spieß, geb. Hausner

Schulbildung

1977 Grundschule Bielefeld - Dornberg

1981 Gymnasium - Marienschule der Ursulinen - Bielefeld

1991 Abitur

Zivildienst

1992 Leopoldina-Krankenhaus Schweinfurt

Hochschulausbildung

1993 Beginn des Studiums der Medizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München

1996 Ärztliche Vorprüfung

1997 I. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2000 II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2000 Hochschulwechsel zum Praktischem Jahr an die
Julius - Maximilians - Universität Würzburg

6/2001 III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

ab 6/2001 AIP Leopoldina - Krankenhaus Schweinfurt

Schweinfurt, Dezember 2002