

Zur Sonderstellung des «lymphoepithelialen» Nasopharynxkarzinoms

Lymphoepithelial carcinoma of nasopharynx: a special tumor?

P. MEISTER, W. NATHRATH (a. G.), E. WILMES (a. G.) und H. WOLF (a. G.)

Pathologisches Institut, Max-v.-Pettenkofer-Institut, Hals-Nasen-Ohren Klinik
der LMU München

Mit 2 Abbildungen

Summary

SCHMINCKE (1921) originally characterized «nasopharyngeal lymphoepithelial tumors» by 1. intimate contact between neoplastic epithelial cells and lymphocytes and 2. by their relatively good prognosis, partially depending on radiosensitivity. Within the last 15 years an almost obligatory association of this type of nasopharyngeal cancer with Epstein-Barr-Virus (EBV) became evident – not only in endemic regions. We succeeded in demonstrating Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen (EBNA) and virus associated immunoglobulins immunohistochemically, on formalin fixed, paraffin embedded material, in 62 patients. A) Intimate contact between carcinoma cells and lymphocytes, as prerequisite for B) association of this cancer with lymphotropic EBV, underline the exclusiveness of lymphoepithelial carcinoma of the nasopharynx.

SCHMINCKE hat in seiner Originalbeschreibung (1921) zwei Merkmale der lymphoepithelialen Nasopharynxkarzinome besonders hervorgehoben: 1. Die innige Verbin-

dung zwischen Karzinomzellen und Lymphozyten und 2. die relativ günstige Prognose, z. T. im Zusammenhang mit der Strahlenempfindlichkeit. Er faßte diese Tumoren als Karzinome des entodermalen Epithels auf, die jedoch wegen der erwähnten Eigenschaften eine Sonderstellung einnehmen. In der WHO-Klassifizierung der Tumoren des oberen Respirationstraktes (SHANMUGARATNAM, 1978) wird diese Sonderstellung der lymphoepithelialen Karzinome weniger beachtet. Die Nasopharynxkarzinome sind hier in 3 Gruppen eingeteilt: 1. Verhornte Plattenepithelkarzinome, 2. nicht verhornte Karzinome und 3. undifferenzierte Karzinome. Es ist jedoch beachtenswert, daß bei Anwendung der WHO-Klassifizierung und zusätzlicher getrennter Auflistung der Lymphozytenbeteiligung am häufigsten und am stärksten ausgeprägt Lymphozyten bei 3., dem undifferenzierten Karzinom und am geringsten bei 1. dem verhornten Plattenepithelkarzinom zu finden waren (SHANMUGARATNAM et al., 1979). Die «Kölner»-Modifizierung der Klassifizierung (KRUEGER et al., 1981), bei der sowohl bei 2. dem nicht verhornten und 3. beim undifferenzierten Karzinom Formen ohne und mit Lymphozytenbeteiligung unterschieden werden, erleichtert die Zuordnung der klassischen Typen der lymphoepithelialen Karzinome zum WHO-Schema: Der Typ Regaud entspricht demnach II b, d. h. dem nicht verhornten Karzinom mit Lymphozyten und der Typ Schmincke III b, d. h. undifferenzierte Karzinome mit Lymphozytenbeteiligung. Da keine wesentlichen Unterschiede in der Prognose für die lymphoepithelialen Karzinome vom Typ Regaud und Schmincke bekannt sind und auch Übergangsformen existieren mit Anteilen, die den für den Typ Regaud typischen geschlossenen Epithelverband und den von Entzündungszellen durchsetzten charakteristischen «Schmincke-Tumor» mit nur kleinen Epithelzellnestern aufweisen, haben wir beide Typen zu einer Gruppe des lymphoepithelialen Karzinoms zusammengefaßt (YEH, 1962; BATSABIS, 1979).

Bei beiden «lymphoepithelialen» Karzinomtypen fanden sich neben Lymphozyten auch regelmäßig zahlreiche lymphoplasmazytoide und typische Plasmazellen sowie größere aktivierte lymphatische Zellen.

Außer dieser histologischen Besonderheit hat in den letzten 15 Jahren ein anderer Charakterzug der lymphoepithelialen Karzinome des Nasopharynx besondere Aufmerksamkeit auf sich gelenkt: nämlich die fast obligate Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), nicht nur in den endemischen Bereichen sondern auch bei Einzelfällen (HENDERSEN, 1974; DE-THÉ and GESEN, 1974; ABLASHI et al., 1981). Dabei ergaben sich in unserem Untersuchungsgut von 62 Patienten mit Abstand die höchsten Werte für Antikörper gegen das Epstein-Barr-nukleäre Antigen (EBNA), sowie IgA-Antikörper gegen das «frühe Antigen» und IgA, sowie IgG-Antikörper gegen das Viruscapsid-Antigen (VCA) bei der Gruppe der «lymphoepithelialen» Karzinome.

Die Titer der Antikörper bei nicht verhornten und undifferenzierten Karzinomen ohne Lymphozytenbeteiligung (nach der «Kölner»-Modifizierung der Klassifizierung Tumoren der Gruppe II a und III a) waren weitaus geringer. Eine Ausnahme machte dabei nur eine weniger deutliche Erhöhung der IgG-Antikörper gegen das «frühe Antigen» bei der lymphoepithelialen Karzinomgruppe (WILMES et al., 1979).

Das Hauptziel dieser Untersuchung war, das immunmorphologische Korrelat dieser Virus-assoziierten serologischen Befunde im erwähnten Patientenkollektiv darzustellen.

Es wurde 1. versucht EBNA durch menschliche Antikörper gegen EBNA und VCA durch die direkte und durch die Komplement-Methode mit und ohne Pronase-Vorbehandlung nachzuweisen.

2. wurden die Immunglobuline IgA, G, E, D und M immunhistochemisch durch entsprechende Kaninchen-Antikörper dargestellt. Zur Verfügung stand formolfixiertes paraffineingebettetes Material.

1. die besten Ergebnisse zeigt die direkte Methode, ohne Pronase-Behandlung, wodurch sich mit der Peroxydase unregelmäßig geformte positive, eng beieinanderliegende Zellen bzw. Zellkerne darstellen ließen. Stärkere Vergrößerung und die Kernfär-

bung erwies, daß es sich hier um eine positive Reaktion in den Kernen der Karzinomzellen beim lymphoepithelialen Karzinom handelt, wie es nach den Untersuchungsergebnissen von WOLF et al. (1973) zu erwarten war (Abb. 1 a + b).

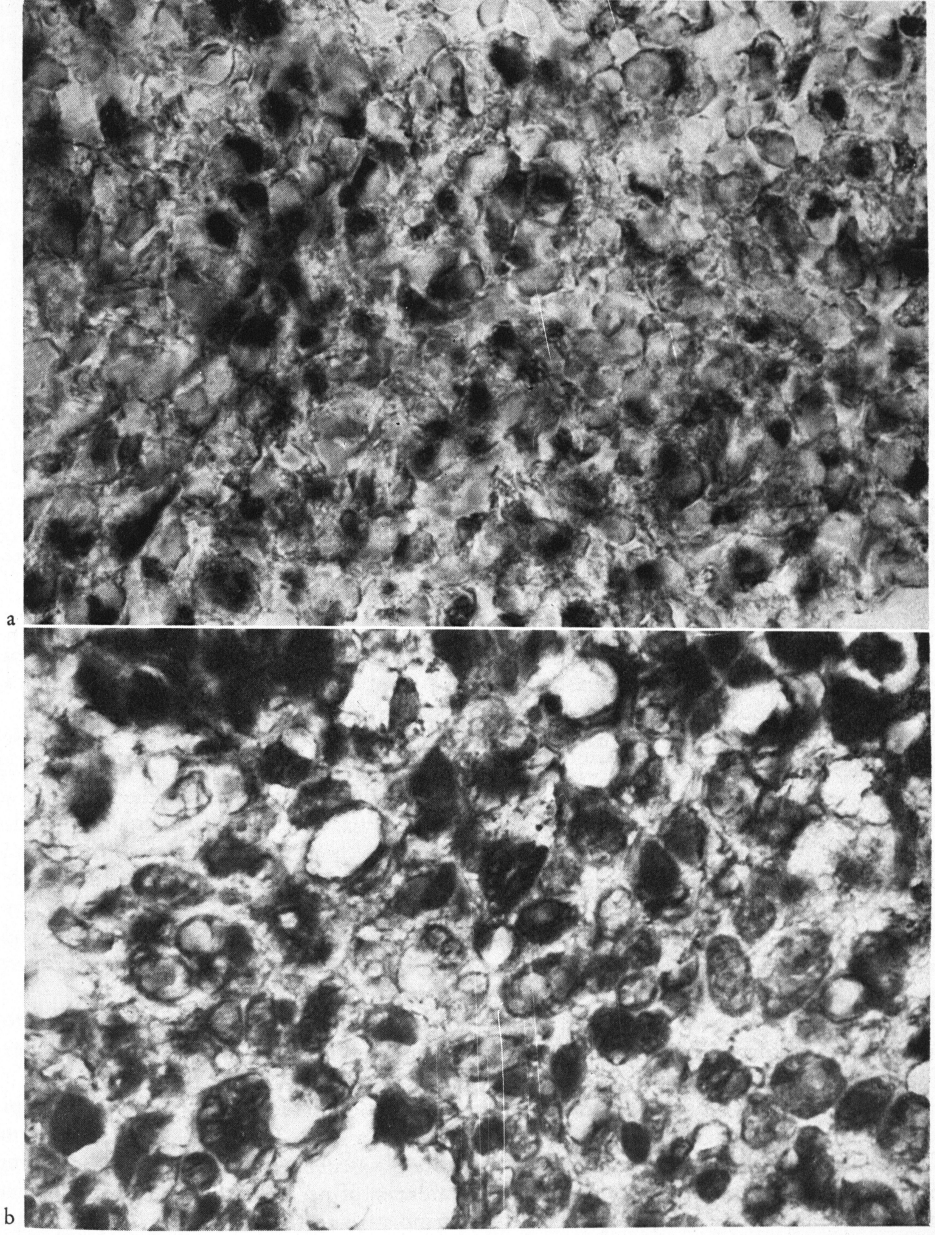


Abb. 1: a) Lymphoepitheliales Karzinom mit mehreren markierten, dunklen Zellen bzw. Zellkernen, die Atypie erkennen lassen. Human Anti-EBNA + Capsid, direkte Immunperoxydase ohne Gegenfärbung (Paraffin eingebettet), $\times 630$. - b) Der gleiche Tumor mit dunklen, z. T. erkennbar körnig markierten Kernen der Karzinomzellen. Daneben die für lymphoepitheliale Karzinome typischen blasigen hellen Zellkerne, ohne reaktive Anfärbung. Human Anti-EBNA + Capsid, direkte Immunperoxydasereaktion mit Hämalaun-Kernfärbung (Paraffin eingebettet), $\times 1000$.

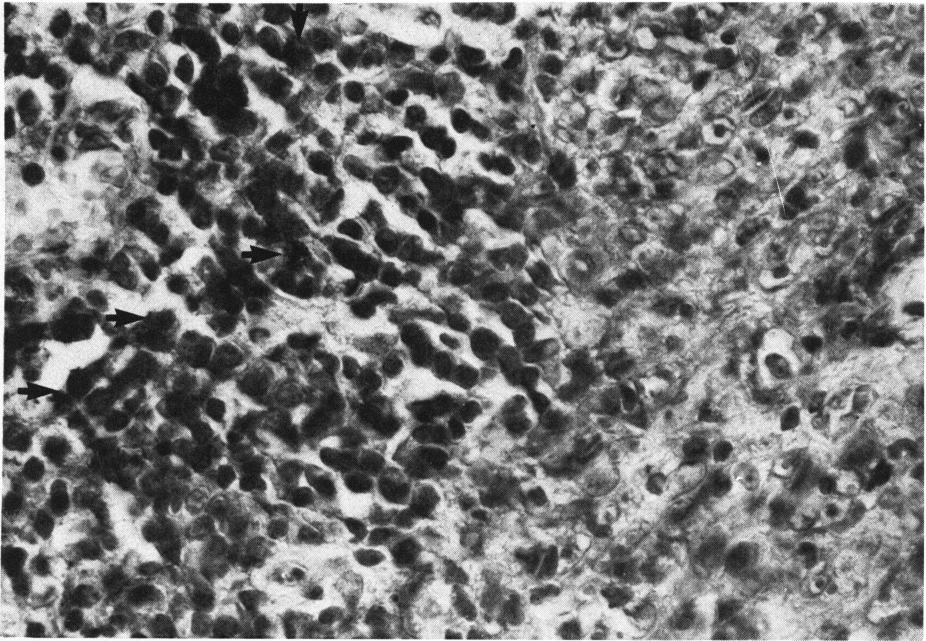


Abb. 2: Dichte lympho-plasmazytäre Infiltration mit einzelnen Zellen, die eine körnige positive Reaktion im Zytoplasma erkennen lassen (→, linke Bildhälfte): Karzinomanteil (rechts) von nicht markierten Lymphozyten durchsetzt. Kanin Antihuman IgA (schwere Ketten), indirekte Immunperoxydasereaktion (Paraffin eingebettet), $\times 630$.

Eine von uns durchgeführte Kontrolluntersuchung an den Zellkulturen (Raji-Zellen) zeigte, daß nicht alle, jedoch eine beträchtliche Zahl der Tumorzellen auch nach Formalin-Fixierung noch eine positive Reaktion erkennen ließen (ca. 60 %).

2. Die Reaktion mit den Antikörpern gegen die Immunglobuline ergab positive Befunde mit IgA und IgG (Abb. 2). Dabei fielen die Ergebnisse zwischen den einzelnen Fällen unterschiedlich aus. Außerdem lagen auch innerhalb der einzelnen Tumoren regionale Unterschiede vor. Die positive Reaktion war auch nicht abhängig von der Dichte der zellulären Reaktion. Es fanden sich auch immer zwischen den Karzinomzellen Lymphozyten und Plasmazellen, die keine positive Reaktion mit Anti-IgA erkennen ließen. Eher fanden sich mit IgG positiv markierte Zellen zwischen den Karzinomzellen, wobei auch, wie anderswo beschrieben, gelegentlich auf den Karzinomzellen und vielleicht im Zytoplasma eine schwach positive Reaktion mit Antikörpern gegen IgG zu erkennen war.

Eine Korrelation zwischen Grad der histochemischen Reaktion und Grad der serologischen Antikörper-Titer ließ sich auch in unserem Material an den hier durchgeführten Untersuchungen nicht nachweisen (KONORZA et al., 1979).

Abschließend soll daran erinnert werden, daß die Sonderstellung des lymphoepithelialen Karzinoms in letzter Zeit in erster Linie von DOERR (1956) sowie von DÖHNERT (1977) von Heidelberg aus vertreten wurden. Auch ohne auf das von SCHMINCKE (1921) zitierte Merkmal der Strahlenempfindlichkeit einzugehen, nehmen unseres Erachtens die lymphoepithelialen Karzinome eine Sonderstellung ein, 1. wegen der innigen Verbindung zwischen Karzinomzellen und Lymphozyten, die wiederum bei dem lymphotropen Virus die Voraussetzung ist für den Punkt 2, nämlich der Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus. – 1. und 2. spielen eine Rolle bei der Entstehung des Karzinoms. Am Anfang steht eine Virusinfektion der Lymphozyten des Waldeyer'schen Rachenrings, die in Deutschland meist im Alter zwischen 10 und 15 Jahren (ZUR HAUSEN, 1981), in Südchina schon in den ersten 3 Lebensjahren vor sich

geht. Das Virusmaterial wird auf eine noch nicht genau bekannte Art, z.B. durch Fusion an die benachbarten Epithelzellen weitergegeben. Unter Einwirkung von pflanzlichen, mikrobiologischen oder chemischen Induktoren und Promotoren, sowohl auf die Epithelzellen wie auch auf die infizierten Lymphozyten, kann ein lymphoepitheliales Karzinom entstehen. Durch die veränderten Epithelzellen werden wiederum die umgebenden Lymphozyten zur Bildung von Immunglobuline stimuliert. Für die Praxis am wichtigsten ist dabei die Erhöhung des Serum-Titers für das IgA, das sowohl bei der Früherkennung wie auch bei der Erfassung von Risiko-Patienten, bei der Stadieneinteilung und auch bei der Verlaufskontrolle von Bedeutung ist (WILMES et al., 1979). Für die Zukunft besteht die Hoffnung, daß sich aus einer besseren Kenntnis der Biologie der lymphoepithelialen Karzinome des Nasopharynx auch mögliche Ansatzpunkte für eine spezifische Therapie oder Prophylaxe ergeben werden, die besonders für die Patienten in den Endemiegebieten dringend erforderlich ist (MUIR and SHANMUGARATNAM, 1967; ABLASHI et al., 1981).

Literatur

ABLASHI, D., G. KRUEGER, and E. GRUNDMANN: Meeting Report. International Symposium on Nasopharyngeal Carcinoma – Basic Research as Applied to Diagnosis and Treatment. *Cancer Res.* 41, 2014–2016 (1981). – BATSAKIS, J.: Carcinomas of the Nasopharynx. In: *Tumors of the Head and Neck*. Williams and Wilkins Co., Baltimore (1979). – DE-THÉ, G. and A. GESER: Nasopharyngeal Carcinoma (NPC). Recent Studies and Outlook for a Viral Etiology. *Cancer Res.*, 1196–1206 (1974). – DÖHNERT, G.: Über lymphoepitheliale Geschwülste. Sitzungsberichte der Heidelberger Akademie der Wissenschaften. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1977. – DOERR, W.: Über lymphoepitheliale Geschwülste, Schmincke-Regaud. *Ärztl. Wschr.* 11, 169 (1956). – HENDERSON, B.: Nasopharyngeal Carcinoma: Present Status of a Knowledge. *Cancer Res.* 34, 1187–1188 (1974). – KONORZA, G., K. SESTERHENN, G. KRUEGER, and D. ABLASHI: Distribution of T- and B-Cells and of Immunoglobulin-Producing Cells in Tumor Tissue of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 93, 195–204 (1979). – KRUEGER, G., S. KOTTARIDIS, H. WOLF, and D. ABLASHI: Comparison of Various Histologic Types of Nasopharyngeal Carcinoma (NPC) with Epstein-Barr Virus Serological Data and its Implications. To be published. – MUIR, C. and K. SHANMUGARATNAM: Cancer of the Nasopharynx (UICC Monograph). Muuksgaard, Copenhagen, 1967. – SCHMINCKE, A.: Über lymphoepitheliale Geschwülste. *Beiträge zur path. Anat.* 68, 161–169 (1921). – SHANMUGARATNAM, K.: Histological Typing of Upper Respiratory Tract Tumors. WHO, Geneva, 1978. – SHANMUGARATNAM, K., S. CHAN, G. DE-THÉ, J. GOH, T. KHOR, and M. SIMONS, and C. TYE: Histopathology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer* 44, 1029–1044 (1979). – WILMES, E., H. WOLF, F. DEINHARDT und H. NAUMANN: Die Bedeutung von Epstein-Barr-Virus-Antikörpern für Diagnose und Verlauf des Nasopharynxkarzinoms. *Laryngol. Rhinol.* 58, 911–915 (1979). WOLF, H., H. ZUR HAUSEN, V. BECKER: EB-Viral Genomes in Epitheleal Nasopharyngeal Carcinoma Cells. *Nature (London) New Biol.* 244, 245–247 (1973). – YEH, S.: A Histological Classification of Carcinomas of the Nasopharynx with a Critical Review on the Existence of Lymphoepitheliomas. *Cancer* 15, 859–920 (1962). – ZUR HAUSEN, H.: Virus und hämatopoetisches System (Referat). *Verhandl. Dtsch. Ges. f. Path.*, 65, 146–151 (1981).