

Aus der Klinik für
Innere Medizin
Schwerpunkt Hämato-, Onkologie

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Neubauer

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg



in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Ultraschallgesteuerte Stanzbiopsien peripherer und
abdomineller Lymphknoten

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps – Universität Marburg
vorgelegt von

Katharina Urich
aus: Buchholz i.d.N.

Marburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps – Universität Marburg am: 07.08.2008

Vorgelegt am: März 2008

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. M. Rothmund

Referent: Prof. Dr. med. C. Görg

Koreferent: Prof. Dr. med. P. Barth

Für Itti

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
	1.1 Möglichkeiten der Probengewinnung	2
	1.1.1 Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB)	2
	1.1.2 Schneidbiopsien	3
	1.1.3 Chirurgische Lymphknoten-Extirpation	9
	1.2 Empfohlene Vorgehensweise zur Materialgewinnung	11
	1.2.1 Diagnostisches Lymphknotenstaging bei Patienten mit Karzinomen	11
	1.2.2 Diagnostisches Lymphknotenstaging bei Patienten mit malignem Lymphom	14
	1.3 Ziel dieser Arbeit	21
2.	Material und Methoden	22
	2.1 Patientenkollektiv	22
	2.1.1 Einschlusskriterien	22
	2.1.2 Ausschlusskriterien	22
	2.1.2 Patientenmerkmale	22
	2.2 Methodik	24
	2.2.1 Durchführung der Stanzbiopsie	24
	2.2.2 Datenmaterial	31
	2.3 Statistik	39
	2.3.1 Verwendete Tests und Berechnungen	39
3.	Ergebnisse	45
	3.1 Patienten und Biopsien	45
	3.2 Gründe für die Durchführung einer Biopsie	45
	3.3 Lokalisation der punktierten Lymphknoten	46
	3.4 Größe der punktierten Lymphknoten	48
	3.5 Anzahl der Wiederholungsbiopsien und Exzisionen	48
	3.6 Länge des gewonnenen stanzbiopsischen Materials	48
	3.7 Architektur und erfasstes lymphatisches Gewebe	49
	3.8 Histologische Untersuchungsmethoden	49

3.9	Materialgewinnung	50
3.10	Endgültige klinische Diagnosen	50
	3.10.1 Art und Häufigkeit der Diagnosen	50
	3.10.2 Lymphom-Subtypen	53
3.11	Sicherheit der histopathologischen Diagnosen	54
	3.11.1 Referenzbegutachtung Lymphknotenregister Kiel	54
	3.11.2 Art, Häufigkeit und Ursache unsicherer histopathologischer Diagnosen	55
	3.11.3 Ursachen der Wiederholungsbiopsien und Exzisionen	56
	3.11.4 Falsche Diagnosen	57
3.12	Komplikationen	59
3.13	Statistische Werte	60
	3.13.1 Für die Gesamtheit der Diagnosen	60
	3.13.2 Biopsien im Rahmen einer Primärdiagnose	61
	3.13.3 Biopsien bei bekanntem Malignom	61
	3.13.4 Statistische Werte für die Lymphknoten kleiner gleich 1,5 cm im Längsdurchmesser	62
	3.13.5 Werte für die Lymphknoten größer als 1,5 cm im größten Durchmesser	63
	3.13.6 Berichtigte Werte für die NHL	64
	3.13.7 Statistische Zusammenhänge	65
4.	Diskussion	68
4.1	Ergebnisse der Stanzbiopsie bezüglich aller Diagnosen	69
4.2	Ergebnisse der Stanzbiopsie bei Metastasen solider Tumoren	70
4.3	Ergebnisse der Stanzbiopsie bezüglich maligner Lymphome	71
4.4	Auswirkungen von Nadeldicke, Größe des Lymphknotens, Lokalisation des Lymphknotens	75
4.5	Schwierigkeiten bei einzelnen Subtypen?	77
4.6	Komplikationen	80
4.7	Vergleich mit der chirurgischen Methode	82
4.8	Zusammenfassung	83

5.	Literaturverzeichnis	84
6.	Abbildungsverzeichnis	105
7.	Tabellenverzeichnis	106
8.	Diagrammeverzeichnis	108
9.	Abkürzungsverzeichnis	109
11.	Lebenslauf	110
12.	Akademische Lehrer	112
13.	Danksagungen	113
14.	Ehrenwörtliche Erklärung	114

1. Einleitung

Die körperliche Untersuchung bei ungeklärten Lymphadenopathien ist mit einer Sensitivität von maximal 73% und 15-25% falsch-gutartiger Ergebnisse unzureichend (8, 78). Durch B-Bild-Sonographie und Doppler-Ultraschall kann die Sensitivität erhöht werden. Es finden sich Werte zwischen 60% und 96,8% für die Entdeckung maligner zervikaler und axillärer Lymphknoten per Ultraschall (5, 8, 9, 78, 180, 188, 202). Ahuja et al. berichten von einer Spezifität von nur 32% (8).

Die Diagnosesicherung erfolgt gewöhnlich durch eine chirurgische Lymphknotenentnahme oder perkutane Stanzbiopsie.

Der diagnostische Goldstandard bei Patienten mit malignen Lymphomen ist immer noch die chirurgische Lymphknotenentnahme (84, 85, 105, 169, 170, 171). Bei Patienten mit Karzinomen kann eine metastatische Lymphknoteninfiltration durch perkutane Nadelbiopsie gesichert werden (30, 36, 68, 84, 86, 95, 97, 110, 179).

Ziel der vorliegenden Studie ist es die diagnostische Treffsicherheit einer perkutanen Lymphknoten-Stanzbiopsie nach der Endschnittechnologie mit dem BioPince™ Vollzylinderbiopsieinstrument besonders bei Patienten mit malignen Lymphmen zu ermitteln.

1.1 Möglichkeiten der Probengewinnung

1.1.1 Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB)

Die bei der Aspirationsbiopsie eingesetzten Feinnadeln (Abb. 1) haben Außendurchmesser von bis zu einem Millimeter. Entsprechend der Tiefe der zu punktierenden Läsion kann man kurze Nadel von 2,5-10 cm Länge und lange Nadeln von 8-10 cm Länge wählen. Die präzise Eindringtiefe kann direkt an der Nadel mit Hilfe eines Stoppers eingestellt werden. Die Nadel wird bis zum Lymphknoten vorgeschoben und dieser dann fächerförmig mehrere Male punktiert. Dieser Punktionsvorgang wird unter ständigem Sog durchgeführt. So werden Zellen aus einem möglichst großen Teil des Lymphknotens angesaugt. Das so gewonnene Material kann dann auf einem Objektträger ausgestrichen und einer zytologischen Untersuchung zugeführt werden. Eine histologische Aufarbeitung ist an dem Aspirat nicht möglich, da es sich um einzelne, losgelöste Zellen und fragmentierte Zellgruppen handelt (51, 128).

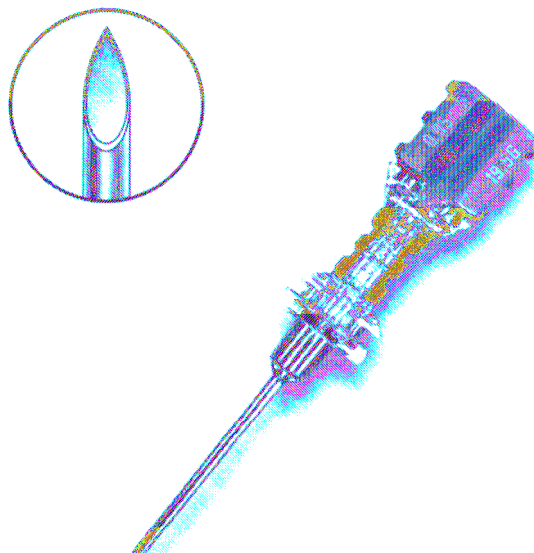


Abb. 1: Chiba Aspirationsnadel (128)

Die Feinnadelaspirationsbiopsie ist eine insgesamt komplikationsarme Methode. Eine DEGUM-Umfrage zu Lymphknoten- und Organpunktionen ergab eine Gesamtkomplikationsrate von 0,59 % bei 66 379 Punktionen, davon nur 0,04 schwere Komplikationen im Sinne von Verletzung anliegender Organe mit

massiver Blutung, schwere Infektionen oder Implantationsmetastasen (192). Komplikationen die zum Tode geführt haben, wurden nur bei Organpunktionen beobachtet (s. Tab. 1).

Die Verletzung anliegender Strukturen kann durch sorgfältige Voruntersuchung und einen angemessenen Punktionsweg verhindert werden (50, 119).

Stichkanalmetastasen kommen sehr selten vor und werden vor allem bei Patienten beobachtet, deren Immunabwehr geschwächt war (53, 56, 59, 67, 158, 192). In den Studien von Livraghi et al., Smith et al. und Weiss et al. werden nur 2 Metastasen von 11 700 Punktionen, 3 von 63 108 und 2 von 66 397 Punktionen nachgewiesen (67).

Unter leichten Komplikationen werden nicht therapiebedürftige Nachblutungen, Hämatome und Schmerzen verstanden.

Studie	Komplikationsrate	Art der Komplikationen
<i>Takashima et al.</i> : 90 Fälle, 1997 (173)	1,4%	A. Carotis punktiert (1x)
<i>Cafferty et al.</i> : 238 Fälle, 1990 (32)	1,8%	allergische Reaktionen, Pneumoperitoneum, arterielle Hypotonie, punktiertes Gefäß (jeweils 1x)

Tab. 1: Komplikationen der FNAB

1.1.2 Schneidbiopsien

Bei der Schneid- oder Stanzbiopsie stehen verschiedene Instrumente zur Auswahl. Zum Einen gibt es manuelle, halbautomatische und automatische Biopsieinstrumente. Dabei wird zwischen zwei verschiedenen Methoden unterschieden: der "true-cut"- oder "side-notch"-Technik und der neueren Endschnitttechnologie.

Die Grobnadeln, die sowohl bei der "true-cut"- als auch bei der Endschnitttechnologie verwendet werden, haben einen Außendurchmesser von über einem Millimeter. Die Kanülen die in der side-notch-Technik eingesetzt werden, bestehen aus einem innenliegenden, führenden Trokar, in dessen Mitte

sich eine längliche Ausbuchtung befindet. Ist der Trokar in die Läsion eingedrungen, kommt in dieser Ausbuchtung Gewebe zu liegen. Die außenliegende Schneidkanüle wird nun bis zur Spitze des Trokars vorgeschoben, wobei das in der Ausbuchtung gesammelte Gewebe ausgestanzt und fixiert wird (Abb. 2) (127, 153).

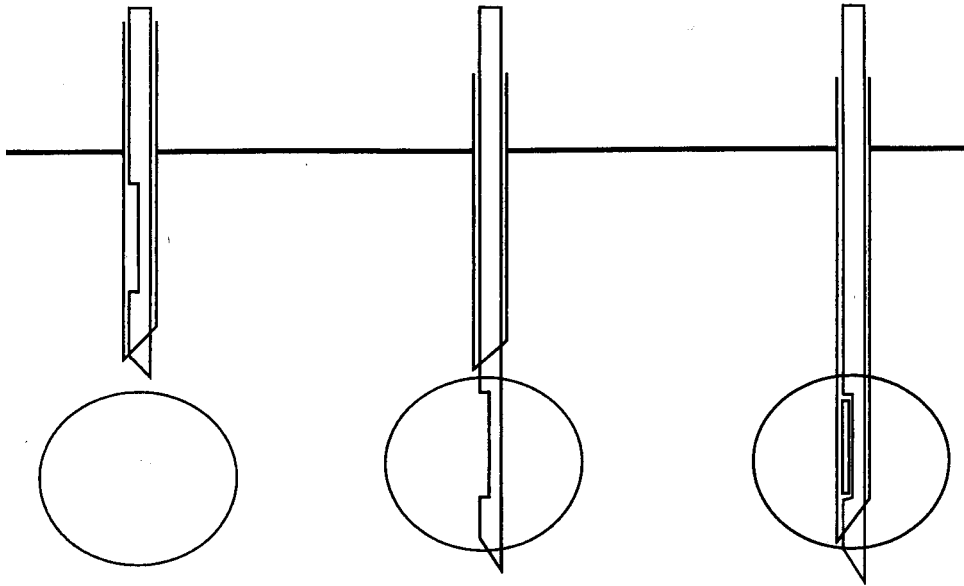


Abb. 2: Technik der Side-notch-Biopsienadel (153)

Ein Biopsiesystem, das mit der neueren Endschnittechnologie arbeitet, ist das BioPince™ Vollzylinder-Biopsieinstrument der InterV — MD Technologies Inc., USA. Dabei kann mit einer Nadeldicke von 1,02 mm (entspricht 18 Gauge) oder 1,29 mm (entspricht 16 Gauge) punktiert werden.

Die Nadel besteht aus drei Teilen: dem innenliegenden Trokar, der Schneidkanüle, und der außenliegenden Pinzettenkanüle (Abb.3).

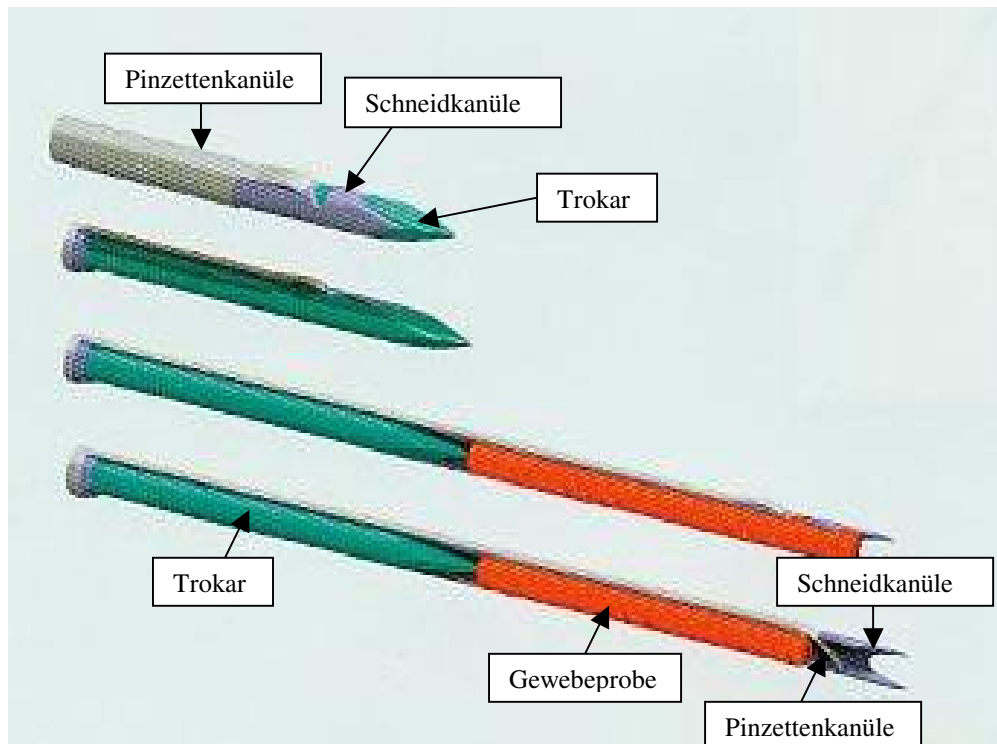


Abb. 3: Nadelaufbau und Prinzip der Probengewinnung mit dem BioPince™ Biopsieinstrument (83)

Unter Ultraschallsicht wird die Nadel mit dem führenden Trokar bis zum Kortex des zu punktierenden Lymphknoten vorgeschoben.

Wird nun die eigentliche Biopsiegewinnung ausgelöst, schiebt sich die Schneidkanüle über den Trokar vor, bis die vorher am Gerät eingestellte Länge erreicht ist.

So wird ein Gewebezylinder ausgestanzt, dessen Größe dem Innendurchmesser und der Länge der Schneidkanüle entspricht. Die Endschnittechnologie zeichnet sich dadurch aus, dass mithilfe einer auf der Schneidkanüle aufliegenden Pinzettenkanüle die Probe vollständig vom restlichen Gewebe abgetrennt und sicher in der Kanüle fixiert wird (Abb. 3, 4). Diese Technologie wird als sogenanntes “cut and trap”- (“schneiden und einfangen”) Kanülensystem bezeichnet (83).



Abb. 4: Prinzip der Probengewinnung mit dem, Endschnittechnologie verwendenden, BioPince™ Biopsieinstrument.

Der Trokar kommt vor der zu punktierenden Läsion zu liegen (oberstes Bild), die Schnittkanüle wird vorbewegt (mittleres Bild) und schließlich wird das Gewebe durch die Pinzettenkanüle abgetrennt und in der Kanüle gehalten (unteres Bild) (83).

Andere Instrumente, die dieses System benutzen, arbeiten anstelle der Pinzettenkanüle mit Unterdruck (81, 127). Das mit Hilfe dieser Methode gewonnene Material kann histologisch untersucht werden, da die grundsätzliche Architektur des Gewebes und die Zellbeziehungen noch erhalten sein sollen.

Die Komplikationsrate bei Stanzbiopsien (Grobnadeln) ist laut DEGUM-Umfrage mit 0,99% bei 19 633 Biopsien höher als bei der FNAB (192). de Kerviler et al. betonen in ihrer Studie jedoch, dass die Komplikationsrate mit einer dickeren Grobnadel (16 zu 18 G) nicht weiter ansteigt (37). Die häufigsten in Studien angegebenen Komplikationen sind leichte Komplikationen in Form von nicht therapiebedürftigen Hämatomen und Schmerzen: Sklair-Levy et al. 0,9% Hämatome, Silverman et al. 1,9% Hämatome und Scream et al. 1,2% Hämatome und Schmerzen (147, 150, 153). Demharter et al. geben das Auftreten von Pneumothoraces (2 Patienten von 158 – 1,3%) und transienten Sensibilitätsstörungen in der oberen Extremität an (1,3%) (39) (s. Tab. 2).

CNB – side-notch-Technik	Studie	Komplikationsrate	Art der Komplikationen
	<i>Demharter et al.</i> : 149 Fälle, 2001 (39)	8%	Hämatome (9x), Pneumothorax (1x), Schmerz (1x), transiente Sensibilitätsstörungen obere Extremität (2x)
	<i>Silverman et al.</i> : 106 Fälle, 1994 (150)	1,9%	Hämatome
	<i>Demharter et al.</i> : 124 Fälle, 2007 (40)	2,4%	Hämatome (2x), Schmerzen (1x)
CNB – Endschnittechnik (die in der vorliegenden Studie verwendete Technik)			
	<i>Sklair-Levy et al.</i> : 114 Fälle, 2005 (153)	0,9%	Hämatom (1x)
	<i>Screaton et al.</i> : 260 Fälle, 2002 (147)	1,2%	Hämatome (3x)

Tab. 2: Komplikationen der Schneidbiopsie mit side-notch- und Endschnittechnik

Jede Form dieser perkutanen Biopsien kann freihändig, unter Ultraschallsicht oder unter CT-Kontrolle durchgeführt werden. Freihändige Punktionsen sind jedoch nur bei relativ oberflächlichen und großen Läsionen sicher möglich (167).

Die Biopsie unter Ultraschallsicht hat mehrere Vorteile. Zum einen ist das Gerät transportabel und praktisch überall einsetzbar. Zum anderen ist die Prozedur nur von kurzer Dauer und der Patient wird keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Zudem kann der gesamte Punktionsvorgang beobachtet werden

und Punktionsweg und – richtung sind relativ frei wählbar (26, 51, 102). Die CT-gesteuerte Punktion dauert länger und ist mit einer Strahlenbelastung verbunden. Sie kann indiziert sein, wenn ein Lymphknoten nicht oder nur unter Risiken unter Ultraschallsicht punktabel ist (z.B. bei abdominellen Lymphknoten, die zum Teil von Darmgas überlagert werden oder bei Lymphknoten, die zu nah an großen Gefäßen liegen). Im Bereich der Organpunktion sind zum Beispiel der Knochen und zentrale Lungenareale Bereiche der CT-gesteuerten Biopsie. (26, 51, 102)

1.1.3 Chirurgische Lymphknoten-Extirpation

Zur Exzision eines peripheren, oberflächlich gelegenen Lymphknotens wird ein kleiner Hautschnitt gesetzt, das Gewebe präpariert bis der Tumor sichtbar ist und dieser dann teilweise oder vollständig chirurgisch entfernt (72).

Finden sich keine peripheren malignitäts-verdächtigen Lymphadenopathien, so wird Gewebe mittels Thorakoskopie, Mediastinoskopie, Laparotomie oder zunehmend auch mittels Laparoskopie gewonnen (16, 44, 64, 89, 116, 140, 168). Der Lymphknoten wird möglichst stumpf präpariert, die Gefäße werden unterbunden und der Lymphknoten vollständig geborgen (72). Ist dies nicht möglich, so werden multiple Inzisionsbiopsien vorgenommen, wobei darauf geachtet werden soll ein möglichst großes Gewebestück zu entnehmen und die Probe nicht zu zerstückeln, sondern Kapsel, Kortex, Parakortex und Medulla zu erhalten (16, 44, 49).

Für diese diagnostischen Laparoskopien finden sich in der Literatur Morbiditätsraten zwischen 1% und 8% (16, 64, 116, 133, 148, 149). Hierzu gehören postoperative Komplikationen wie Nachblutungen, Wundheilungsstörungen, intraabdominelle Abszesse, Nabelhernien, Lungenembolien, Pleuraergüsse, Urinverhalt, retroperitoneale Hämatome und ein Zahnabbruch bei Intubation (s. Tab. 3) (16, 64, 116, 133, 148, 149).

Zwischen 1,9% und 22% der Laparoskopien müssen in offene Laparotomien verwandelt werden, aufgrund von Komplikationen oder inadäquatem Probengewinn (16, 64, 116, 133, 149, 168).

Bezüglich der höheren Komplikationsrate der Laparotomie wird Jockovich et al. zitiert mit 9,8% Subilei des Dünndarms, 7,8% Atelektasen und auf eine Mortalitätsrate von 0,1-0,7% hingewiesen (87, 89).

Studie	Komplikationsrate	Art der Komplikationen
<i>Rassweiler et al.:</i> 17 Fälle, 2000 (133)	5,36%:	Lungenembolie, retroperitoneales Hämatom mit Ureterstenose
<i>Gossot et al.:</i> 86 Fälle, 1998 (64)	2%	intraabdomineller Abszeß, Pleuraerguß
<i>Silecchia et al.:</i> 66 Fälle, 2003 (149)	2,9%	Blutung, Abszeß
<i>Mann et al.:</i> 101 Fälle, 1998 (116)	8%	Lungenembolie, Wundheilungsstörung, Narbenhernie, Urinverhalt, Zahnabbruch

Tab. 3: Komplikationen der chirurgischen Lymphknotenexzision

1.2 Empfohlene Vorgehensweise zur Materialgewinnung

1.2.1 Diagnostisches Lymphknotenstaging bei Patienten mit Karzinomen

Bei bekanntem Mammakarzinom kann ein suspekter axillärer Lymphknoten biopsiert werden (84, 86, 97, 179). Hierfür stehen sowohl die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) als auch die Stanzbiopsie zur Auswahl. Bonnema et al. und Krishnamurthy et al. geben dabei für die FNAB Sensitivitäten von 80% und 86,4% sowie 100% Spezifität an, mit einer 12 bzw. 14%igen Rate falsch-negativer Ergebnisse (97). Da sich mittels FNAB hohe Raten an insuffizienten Proben – zwischen 0 und 54% -- ergeben, favorisieren Topal et al. die Stanzbiopsie (179). Topal et al. weisen für die Stanzbiopsie eine Sensitivität und Spezifität von 90% und 100% nach, mit einer 10%igen Rate falsch positiver und 7% falsch negativer Ergebnisse (s. Tab. 4) (179).

Jaffer et al. können in ihrer Studie über FNAB an axillären Lymphknoten eine Sensitivität und Spezifität von 100% bei Metastasen bekannter Tumoren, wie Karzinome, Sarkome, Melanome und Mesotheliome nachweisen (86). Bei Abdsaleh et al. werden mittels Schneidbiopsie 15 von 16 Metastasen solider Tumoren in axillären Lymphknoten richtig erkannt (s. Tab. 4) (1).

Gupta et al. geben für die FNAB supraklavikulärer Lymphknoten bei Verdacht auf Metastasen eine Sensitivität von 92,7% und eine Spezifität von 98,5% an (68) (s. Tab. 4).

Böcking et al. stellen bei den nicht-hämatologischen Malignomen fest, dass 96% der Metastasen durch Stanzbiopsie richtig erkannt werden (30) und Zajdela et al. geben eine 96%ige Sensitivität bei der Diagnostik einer Lymphknotenmetastase eines Karzinoms an (s. Tab. 4) (95).

Lioe et al. ermitteln für die FNAB eine diagnostische Treffsicherheit von 95% bezüglich Karzinom- und Melanommetastasen in zervikale, axilläre und inguinale Lymphknoten (110).

Beim Staging eines Ösophaguskarzinoms bzw. allgemein eines oralen Plattenepithelkazinoms oder Adenokarzinoms wird in den Leitlinien der DGHO und der CME die Feinnadelpunktion eines suspekten Lymphknotens vorgegeben (36, 84).

Tarantino et al. finden für zervikale Lymphadenopathien eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 92% bei der Detektion von Metastasen solider Tumoren durch die FNAB (s. Tab. 4). Sie empfehlen die chirurgische Exzision nur noch bei negativem Biopsie-Resultat aber weiter bestehendem klinischen Verdacht (174).

Tumor- Lymphknotenlokalisation	Studie	Sensitivität	Spezifität	Rate falsch negativer Ergebnisse
Mammakarzinom (axilläre Lymphknoten)	<i>Bonnema et al.:</i> FNAB, 2002 (97)	80%	100%	12%
	<i>Krishnamurty et al.:</i> FNAB, 2002 (97)	86,4%	100%	14%
	<i>Topal et al.:</i> CNB, 2005 (179)	90%	100%	7%
axilläre Lymphknoten (andere Primärtumoren)	<i>Jaffer et al.:</i> FNAB, 2002 (86)	100%	100%	
	<i>Abdsaleh et al.:</i> CNB, 2004 (1)	93,8%	100%	
zervikale Lymphknoten	<i>Böcking et al.:</i> CNB, 1995 (30)	96%	100%	
	<i>Zajdela et al.:</i> FNAB, 1984 (95)	96%	100%	
	<i>Tarantino et al.:</i> FNAB, 1998 (174)	98%	92%	
supraklavikuläre Lymphknoten	<i>Gupta et al.:</i> FNAB, 2003 (68)	92,7%	98,5%	

Tab. 4: Überblick über Studien zur perkutanen Biopsie peripherer Lymphknoten bei Karzinomen, Sarkomen, Melanomen

Zur Probengewinnung vergrößerter mediastinaler Lymphknoten stehen Mediastinoskopie und FNAB mittels endoskopischem und endobronchialem Ultraschallgerät zur Verfügung (41, 107) (s. Tab. 5).

Lennon et al. weisen darauf hin, dass die Mediastinoskopie nur auf das mittlere Mediastinum beschränkt ist, die Komplikationsrate dabei bis zu 3% beträgt und bis zu 10% der Mediastinoskopien in Thorakotomien enden. Sie finden für die FNAB eine Komplikationsrate von maximal 0,5% bei Sensitivitäten von bis zu 100% (s. Tab. 5). Sie betonen, dass es noch keine direkte vergleichende Studie zu diesem Thema gibt (107).

	Mediastinoskopie	EUS-FNA (endoscopic ultrasound with FNA)	EBUS-TBNA (endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration)
Komplikationen	0-3% 10% Konversion in Thorakotomie	< 0,5%	0%
Sensitivität	-	92%	85-100%
Spezifität	-	100%	100%
Anästhesieform	Allgemeinanästhesie	Lokalanästhesie	Lokal- oder Allgemeinanästhesie
erreichbare Lymphknoten	- paratracheal links und rechts - obere, anteriore subkarinale - subaortal - aorto-pulmonales Fenster	- posteriores und inferiores Mediastinum	- mittleres Mediastinum - hilär - paratracheal

Tab. 5: Gegenüberstellung Mediastinoskopie und EUS-FNA und EBUS-TBNA, wobei sich letztere ergänzen können (107)

Nach Aussage der DGHO sind zytologische Untersuchungen zur Diagnose eines Cancer of unknown primary (CUP) nicht ausreichend (84). Es werden histologische und immunhistologische Untersuchungen benötigt, die an Material durchgeführt werden können das mittels Stanzbiopsie oder Lymphknotenexzision gewonnen wurde (84).

Die perkutane Biopsie zur Abklärung einer Lymphadenopathie bei soliden Tumoren ist als erster Schritt bei zervikalen, supraklavikulären und axillären Lymphknoten anerkannt (51, 71, 84, 85, 147).

1.2.2 Diagnostisches Lymphknotenstaging bei Patienten mit malignem Lymphom

Zur Diagnose maligner Lymphome gehört neben Anamnese, klinischer Untersuchung, Labor- und bildgebender Diagnostik, die histologische und immunhistologische und wenn möglich die zytogenetische und molekularbiologische Diagnostik (84, 85, 105, 169, 170, 171). Der Goldstandard zur Gewebegewinnung ist die chirurgische Lymphknotenexzision (84, 85, 105, 169, 170, 171).

Die deutsche Hodgkin-Studiengesellschaft verlangt bei V.a. ein malignes Lymphom immer die Lymphknotenextirpation (85).

Die deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) erlaubt auch eine perkutane Biopsie, betont jedoch, dass die Extirpation eines vollständigen Lymphknotens besser ist (84).

Die Leitlinien des Klinikums Marburg erlauben eine perkutane Biopsie zur Diagnostik maligner Lymphome nur in Ausnahmefällen, wenn der Patient Kontraindikationen für eine OP hat (105).

Studienprotokolle zur Therapie maligner Lymphome schreiben im Rahmen der Diagnostik eine Lymphknotenexzision vor (169, 170, 171).

Die Feinnadelaspirationsbiopsie wird als Methode zur Probengewinnung explizit ausgeschlossen, sofern sie überhaupt Erwähnung findet. Die DGHO erlaubt die FNAB nur bei leukämisch verlaufenden Non-Hogkin-Lymphomen (84).

Die FNAB ist für eine sichere Diagnose maligner Lymphome und speziell des Morbus Hodgkin aufgrund eines zu geringen Anteils Tumorzellen nicht ausreichend (15, 35, 84, 85, 105, 169, 170, 171).

In der Literatur finden sich bezüglich der FNAB diagnostische Treffsicherheiten zwischen 64% und 94% und Sensitivitäten zwischen 12% und über 90% (51, 71, 132, 173, 197, 210) (s. Tab. 6).

Studie	Sensitivität Lymphom	inadäquates Material
<i>Hehn et al.</i> : 115 Fälle, 2004 (71)	12%	
<i>Zornoza et al.</i> : 53 Fälle, 1981 (210)	76%	
<i>Takashima et al.</i> : 90 Fälle, 1997 (173)	88%	7,7%
<i>Verbanck et al.</i> : 144 Fälle, 1997 (188)	> 90%	
<i>Dmitrovsky et al.</i> : 19 Fälle, 1986 (43)		10,5%
<i>Cafferty et al.</i> : 238 Fälle, 1990 (32)		33%

Tab. 6: Sensitivitäten der FNAB bei der Diagnose malignes Lymphom und Rate an inadäquatem Material

Die Rate inadäquaten Materials liegt zwischen 7,7% und 33% (30, 32, 43, 173) (s. Tab. 6).

Die Möglichkeit der Subtypbestimmung der Non-Hodgkin-Lymphome anhand des zytologischen Materials einer FNAB wird als sehr schwierig dargestellt (32, 43, 61, 71, 88, 123, 174, 210). Die seit 2001 gültige WHO-Klassifikation der NHL (s. Tab. 7) unterteilt sehr genau und basiert auf Informationen die nur durch histologische Untersuchungen gewonnen werden können (39, 123, 174, 196, 210).

Ausschlaggebend für den Subtyp des Lymphoms ist auch das Wachstumsverhalten wie diffus oder follikulär (40, 60, 109, 130, 147, 153, 208). Zur Beurteilung dessen ist es wichtig, dass die Architektur des Lymphknotens, d.h. der Aufbau mit Kapsel, Parakortex, Kortex und Follikeln im zu untersuchenden Gewebe erhalten ist (40, 60, 109, 130, 147, 153, 208).

B-cell neoplasms	
Precursor B-cell neoplasm	Precursor B-lymphoblastic leukemia/lymphoma (precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia)
Mature (peripheral) B-cell neoplasms	B-cell chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
	B-cell prolymphocytic leukemia
	Lymphoplasmacytic lymphoma
	Splenic marginal zone B-cell lymphoma (with or without villous lymphocytes)
	Hairy cell leukemia
	Plasma cell myeloma/plasmacytoma
	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (with or without monocytoid B cells)
	Nodal marginal zone B-cell lymphoma (with or without monocytoid B cells)
	Follicular lymphoma
	Mantle cell lymphoma
	Diffuse large B-cell lymphoma
	Burkitt lymphoma/Burkitt cell leukemia
T-cell and NK-cell neoplasms	
Precursor T-cell neoplasm	Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia (precursor T-cell acute lymphoblastic leukemia)
Mature (peripheral) T/NK-cell neoplasms	T-cell prolymphocytic leukemia
	T-cell granular lymphocytic leukemia
	Aggressive NK-cell leukemia
	Adult T-cell lymphoma/leukemia (HTLV1_)
	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
	Enteropathy-type T-cell lymphoma
	Hepatosplenic gamma delta T-cell lymphoma
	Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
	Mycosis fungoides/Sezary syndrome
	Anaplastic large cell lymphoma, T/null cell, primary cutaneous type
	Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise characterized
	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
	Anaplastic large cell lymphoma, T/null cell, primary systemic type

Tab. 7: World Health Organization Classification of Lymphoid Neoplasms (15)

Die perkutane Schneid- oder Stanzbiopsie ist in den Leitlinien maligner Lymphomen bei Kontraindikationen zur OP erlaubt (105). Mit dieser Methode wird im Gegensatz zur FNAB Gewebe zur histologischen und immunhistologischen Untersuchung gewonnen.

In der Literatur finden sich Werte zwischen 72% und 100% für die Sensitivitäten bezüglich der Diagnose von malignen Lymphomen mittels Schneidbiopsie (s. Tab. 8) (18, 37, 39, 130, 147, 150, 154, 208). Zwischen 36% und 94% der Lymphome konnten subtypisiert werden (23, 37, 39, 60, 109, 147, 150) und 57%-100% der Subtypen bei M. Hodgkin konnten ermittelt werden (23, 28, 51, 109, 130, 197) (s. Tab. 8).

Screaton et al. unterscheiden in ihrer Studie zwischen exakter histologischer Klassifizierung und einer Einteilung, die für die Therapieentscheidung ausreichend ist. Doch in 4% bis 28% der Fälle ist keine Therapieentscheidung möglich (18, 40, 109).

Gossot et al. und Hiller et al. behaupten, dass es für Diagnose und Subklassifizierung des M. Hodgkin unerlässlich ist einen Lymphknoten im Ganzen beurteilen zu können, da die wenigen malignen Zellen im gesamten Lymphknoten verstreut liegen (64, 76).

Die bei der FNAB erwähnte Rate inadäquaten Materials liegt auch für die Stanzbiopsie zwischen 4% und 23,7% (31, 37, 109, 147, 153, 208) (s. Tab. 8).

Studie	Sens. Lym- phom	ER Lym- phom	ER NHL	ER HD	Subtyp NHL	Subtyp HD	inadä- quates Material
<i>Wotherspoon et al.:</i> 20 G true-cut-System, 24 Fälle, CT geführt, 1989 (197)	100%	100%			78,5%	75%	12,5%
<i>Pappa et al.:</i> 14-22G, true-cut System, 106 Fälle, 1996 (130)		83%		72%			14%
<i>Zinzani et al.:</i> 21G, true-cut System, 55 Fälle, 1998 (208)	84%				86,4%	91%	4%
<i>Demharter et al.:</i> 14-18G, true-cut System, 149 Fälle, 200 (39)	89%	93%			95%		
<i>Screaton et al.:</i> 16-18G, true-cut System, 260 Fälle, 2007 (147)	99,3%	99,5%			60%	28%	8%
<i>Li et al.:</i> 18-20G, halbautomatisches true-cut System, 80 Fälle, 2005 (109)	76%		80,8%	68,6%			23,75%
<i>Balestreri et al.:</i> 14-20G, true-cut System, 145 Fälle, CT gesteuert, 2005 (18)		82%	89%, mit Wdh. 96%	75%			
<i>Agid et al.:</i> 18-20G, true-cut System, 267 Fälle, CT geführt, 2003 (4)		82,5%	81%	83,8%			

Studie	Sens. Lym- phom	ER Lym- phom	ER NHL	ER HD	Subtyp NHL	Subtyp HD	inadä- quates Material
<i>Demharter et al.:</i> 14-18G, true-cut System in Koaxialtechnik, 124 Fälle, 2007 (40)			94%	100 %	94%	100%	2,4%
<i>Silverman et al.:</i> 14-22G, true-cut System, 106 Fälle, CT und US geführt, 1994 (150)					36%		

Tab. 8: Vergleich von Studien zur Lymphomdiagnostik mittels Stanzbiopsie. Sens.: Sensitivität, ER: Erfolgsrate, HD: M. Hodgkin, NHL: Non-Hodgkin-Lymphom

Das Kriterium von Silverman et al., dass die Stanzbiopsie nur zur Rezidivdiagnostik zuverlässig anzuwenden ist, nicht jedoch als Primärdiagnostikum, wird von deKerviler, Demharter, Screatton, Sklair-Levy, Erwin und Zinzani et al. mittels ihrer Ergebnisse widerlegt (23, 37, 39, 51, 116, 130, 147, 150, 153, 208). Diese finden keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Sensitivitäten dieser beiden Gruppen bezüglich der Diagnose eines malignen Lymphoms (s. Tab. 9).

Studie	Sensitivität Lymphom bei Primärdiagnose	Sensitivität Lymphom bei bekanntem Malignom
<i>Silverman et al.</i> : 106 Fälle, 1994 (150)	56%	91%
<i>deKerviler et al.</i> : 194 Fälle, 2000 (37)	85%	89%
<i>Erwin et al.</i> : 63 Fälle, 1986 (51)	94%	95%
<i>Screaton et al.</i> : 260 Fälle, 2002 (147)	96,8%	98,9%
<i>Zinzani et al.</i> : 55 Fälle, 1998 (208)	93%	100%

Tab. 9: Vergleich der Sensitivitäten der Lymphomdiagnose mittels Stanzbiopsie bei Primärdiagnosen und bekanntem Malignom.

Sklair-Levy et al. empfehlen die Schneidbiopsie bei malignen Lymphomen uneingeschränkt als ersten diagnostischen Schritt (4,153). Balestreri, Li und Wotherspoon et al. empfehlen diese Methode nur bei Fehlen von oberflächlichen Lymphadenopathien um aufwendige und risikoreichere chirurgische Eingriffe wie eine Laparotomie zu vermeiden (18, 37, 60, 91, 109, 197). deKerviler, Demharter, Sklair-Levy und Screaton et al. unterstützen zwar die Stanzbiopsie, fügen jedoch ein, dass bei negativem oder unsicherem Biopsieergebnis und weiter bestehendem klinischen Verdacht auf ein Malignom eine Wiederholungsbiopsie oder chirurgische Exzision durchgeführt werden muß (18, 37, 39, 40, 109, 147, 153).

Insgesamt lässt sich sagen, dass sich die Stanzbiopsie nach bisheriger Studienlage nicht als Goldstandard bei der Lymphomdiagnostik durchsetzen konnte.

1.3 Ziel dieser Arbeit

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse der perkutanen ultraschallgesteuerten Lymphknotenbiopsien, mit dem 18 und 16 Gauge dicken BioPince™ Vollzylinderbiopsieinstrument der InterV – MD Technologies Inc., Gainesville/USA, untersucht.

Ziel der Arbeit ist es bei 171 Fällen mit ungeklärten Lymphadenopathien den diagnostischen Wert der Stanzbiopsie hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und diagnostischer Treffsicherheit bei Malignomen zu bestimmen und die Komplikationsrate zu ermitteln.

Des Weiteren soll der Einfluss von Lymphknotengröße und -lokalisierung auf die diagnostische Treffsicherheit untersucht werden.

Basierend auf diesen Daten soll eine Empfehlung bezüglich des Einsatzes der Vollzylinder-Stanzbiopsie bei Patienten mit ungeklärten Lymphomen gegeben werden.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Einschlusskriterien

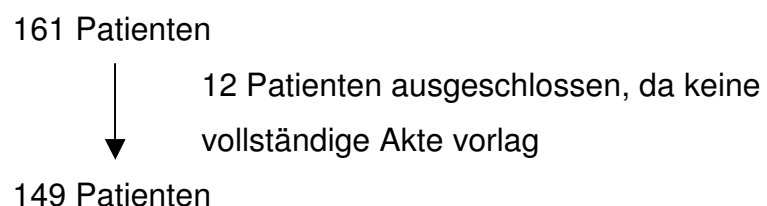
In diese retrospektive Studie wurden alle Patienten konsekutiv eingeschlossen, an denen zwischen September 2002 und Dezember 2005 im interdisziplinären Ultraschallzentrum der Universitätsklinik Marburg Lymphknotenbiopsien mit dem 18 und 16 Gauge dicken BioPince Vollzylinderbiopsieinstrument der InterV – MD Technologies Inc., Gainesville/USA durchgeführt wurden.

Weiteres Einschlusskriterium war das Vorhandensein einer Krankenakte, die mindestens folgendes enthalten musste:

- den Befund der Ultraschall-Untersuchung
- die Biopsie-Dokumentation
- die histopathologische Beurteilung der Stanzbiopsie
- einen abschließenden Arztbrief mit endgültiger Diagnose

2.1.2 Ausschlusskriterien

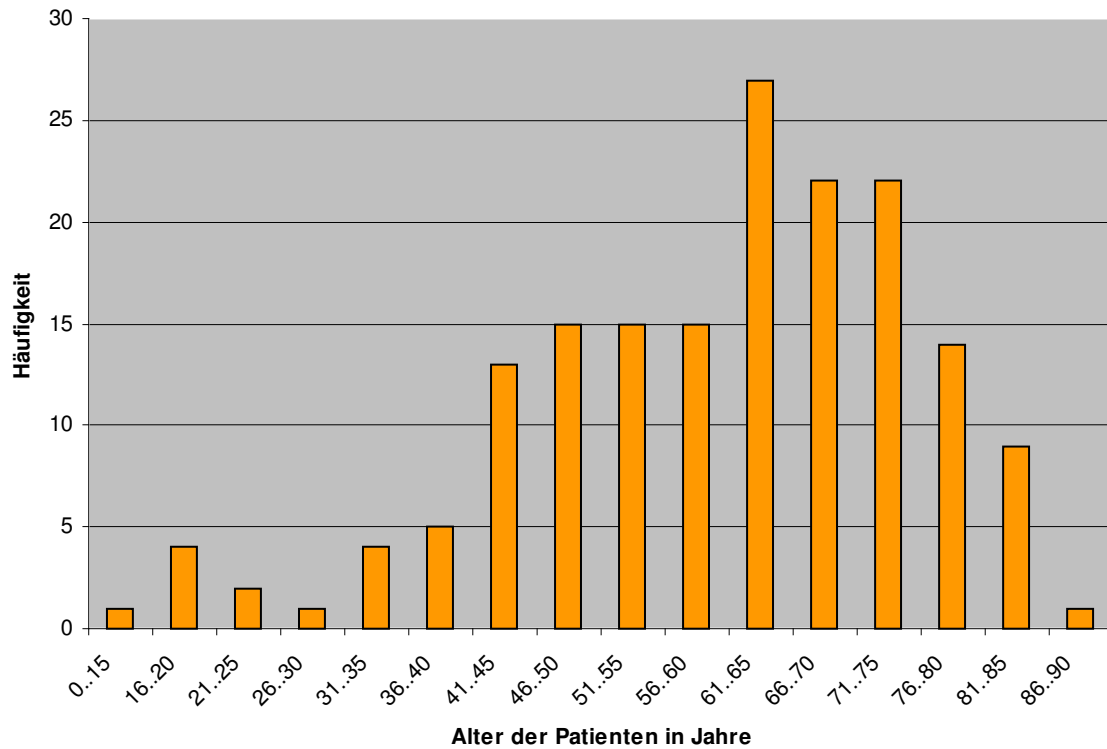
Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, deren Krankenakte nicht alles oben genannte enthielt.



2.1.3 Patientenmerkmale

In dieser Studie wurden 171 Biopsien an 149 Patienten ausgewertet. N=96 (64,4%) waren Männer und 53 (35,6%) waren Frauen.

Das Patientenalter lag zwischen 14 und 84 Jahren, wobei das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Punktion 59 Jahre betrug (s. Diagr. 1).



Diagr. 1 Altersverteilung der biopsierten Patienten, Standardabweichung: 16,29; Mittel: 59; n = 171

2.2 Methodik

2.2.1 Durchführung der Stanzbiopsie

Alle Biopsien wurden von Prof. Dr. Christian Görg, Leiter des interdisziplinären Ultraschallzentrums der Universitätsklinik Marburg und von Dr. Konrad Görg durchgeführt.

Hierfür wurde das BioPince™ Vollzylinder Biopsieinstrument der Firma InterV — MD Technologies Inc., Gainesville/USA verwendet. Diese Biopsiepistole ist mit Nadeln verschiedener Dicken lieferbar, wurde von uns, mit zwei Ausnahmen, jedoch ausschließlich mit 18-Gauge Nadeln verwendet. Dies entspricht einer Dicke von 1,02 mm. Bei zwei Patienten wurde eine 16- Gauge Nadel eingesetzt (1,29 mm).

Die Dauer des gesamten Eingriffs betrug etwa 10-15 Minuten.

Der zu punktierende Lymphknoten wurde mit Hilfe des Ultraschalls dargestellt. Hierfür wurde ein Sequoia 512 US-Gerät von Siemens Acuson, CINCINATY;USA benutzt.

Ein sicherer Punktionsweg wurde gesucht und die Eindringtiefe ausgemessen (Abb. 5).

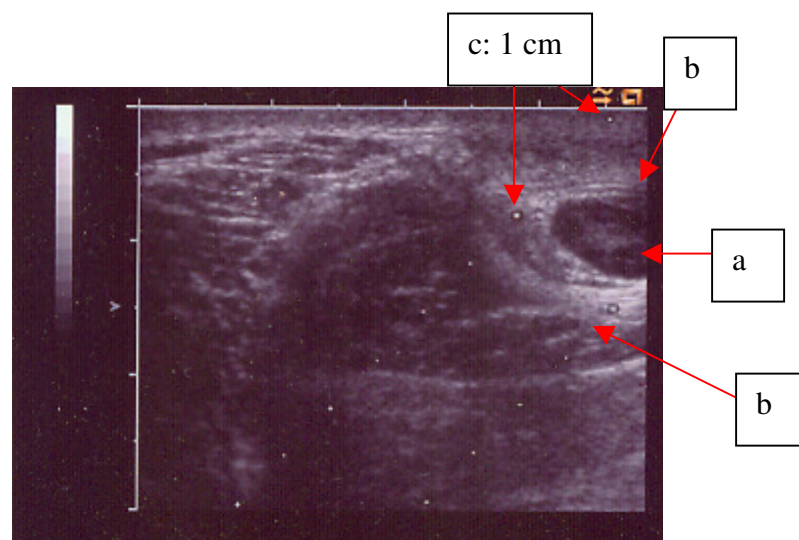


Abb. 5: sonographisches Einstellen des Lymphknotens (a) , des möglichen Punktionsweges (b) und Ausmessen der Tiefe (c)

Die Punktionsstelle wurde markiert, desinfiziert und gegebenenfalls rasiert (Abb. 6).



Abb. 6: Vorbereitung der markierten Punktionsstelle: rasieren und desinfizieren

Anschließend wurde eine Lokalanästhesie mit 10 ml 1%igen Ultracains gesetzt (Abb. 7).



Abb. 7: Setzen der Lokalanästhesie

Die folgenden Schritte wurden alle unter sterilen Bedingungen durchgeführt.

Es wurde ein Führungsaufsatz zur Stabilisierung der Punktionsnadel seitlich an einem linearen 8 Mhz Schallkopf von Siemens Acuson, CINCINATY; USA angebracht (Abb. 8, 9).



Abb. 8: linearer 8 Mhz Schallkopf von acuson mit Führungsaufsatz

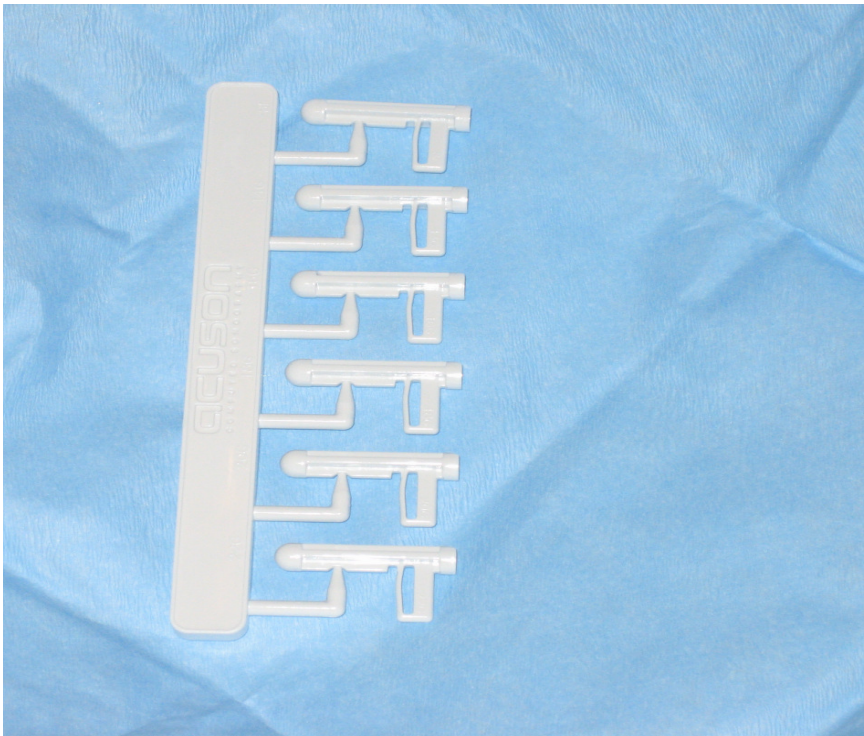


Abb. 9: Führungsstäbe unterschiedlicher Dicke (oberes Bild)

Der gewählte Führungsstab ist in der dafür vorgesehen Halterung platziert (unteres Bild)

Die Biopsiepistole wurde zunächst gesichert, die Schussvorrichtung gespannt (Abb. 10).

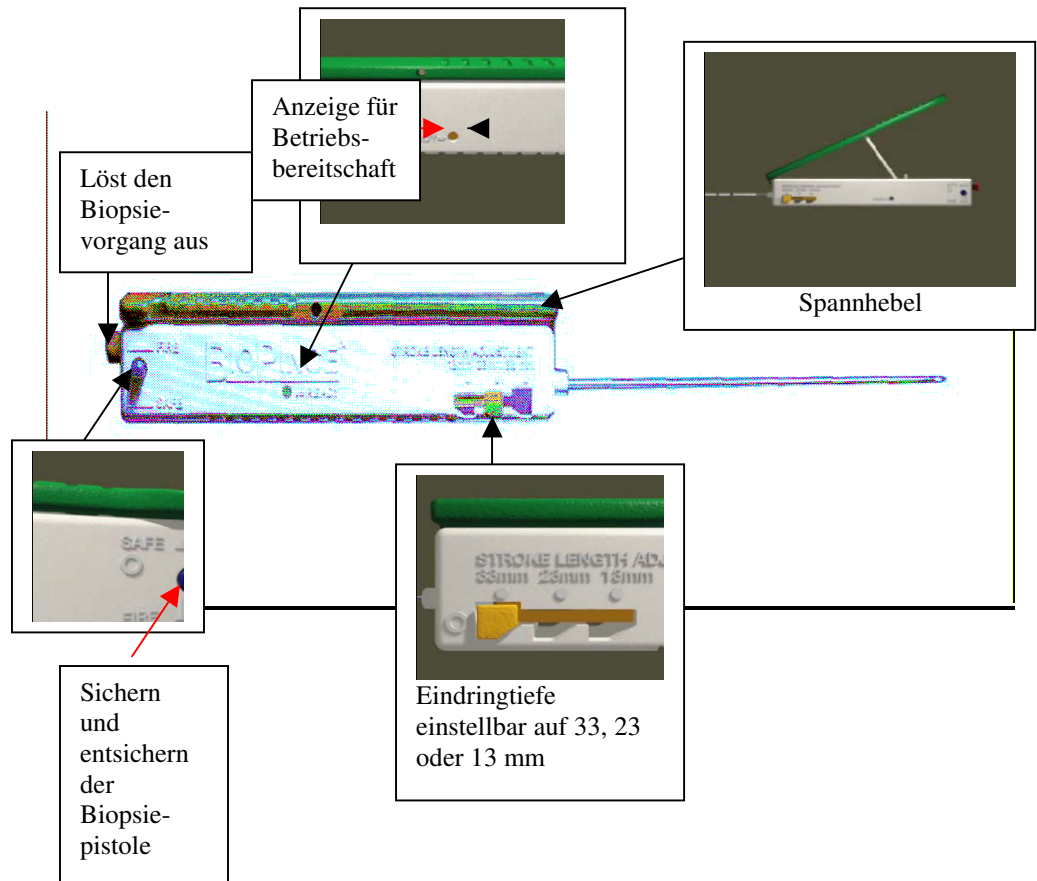


Abb. 10: BioPince™ Vollzylinder Biopsieinstrument. Erklärung der einzelnen Funktionen (oberes Bild), Vorbereitung zur Biopsie (unteres Bild)

Die maximale Eindringtiefe der Nadel wurde eingestellt. Hierbei konnte gewählt werden zwischen einer Länge von 33 mm, 23 mm oder 13 mm (Abb. 10).

Der Lymphknoten wurde erneut dargestellt, die Nadel unter Sicht vorgeschoben, bis sie vor dem Lymphknotenkortex zu liegen kam (Abb. 11), die Biopsiepistole entsichert und der Abzug betätigt (Abb. 12).



Abb. 11: Unter Ultraschallsicht und mit Hilfe des Führungsstabes am Schallkopf, wird die Nadel positioniert.

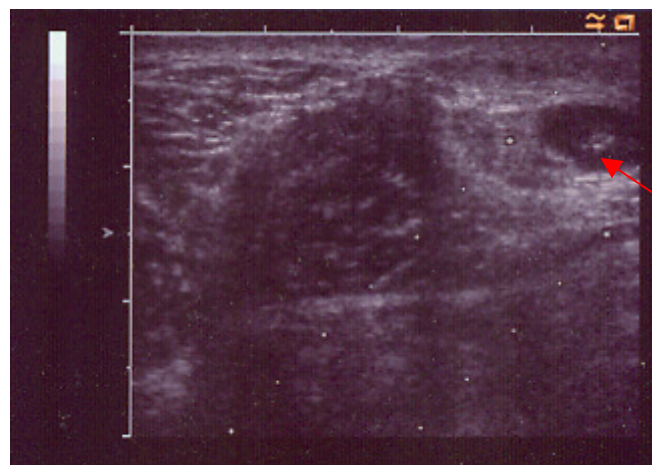


Abb. 12: Auf dem Ultraschallbild kann man die Position des Trokars überprüfen und den Vorstoß der Nadel sehen.

Nachdem die Nadel zurückgezogen und das Punktionsareal auf Einblutungen untersucht wurde, wurde die Punktionsstelle gesäubert und für circa 2 Stunden ein 1 kg schwerer Sandsack zur Blutstillung auf der Wunde positioniert.

Der Stanzzylinder wurde durch erneutes Spannen des Trokars aus der Nadel herausgedrückt und in einem mit Formaldehyd gefüllten Behälter zur histologischen Aufarbeitung weiter transportiert (Abb. 13).

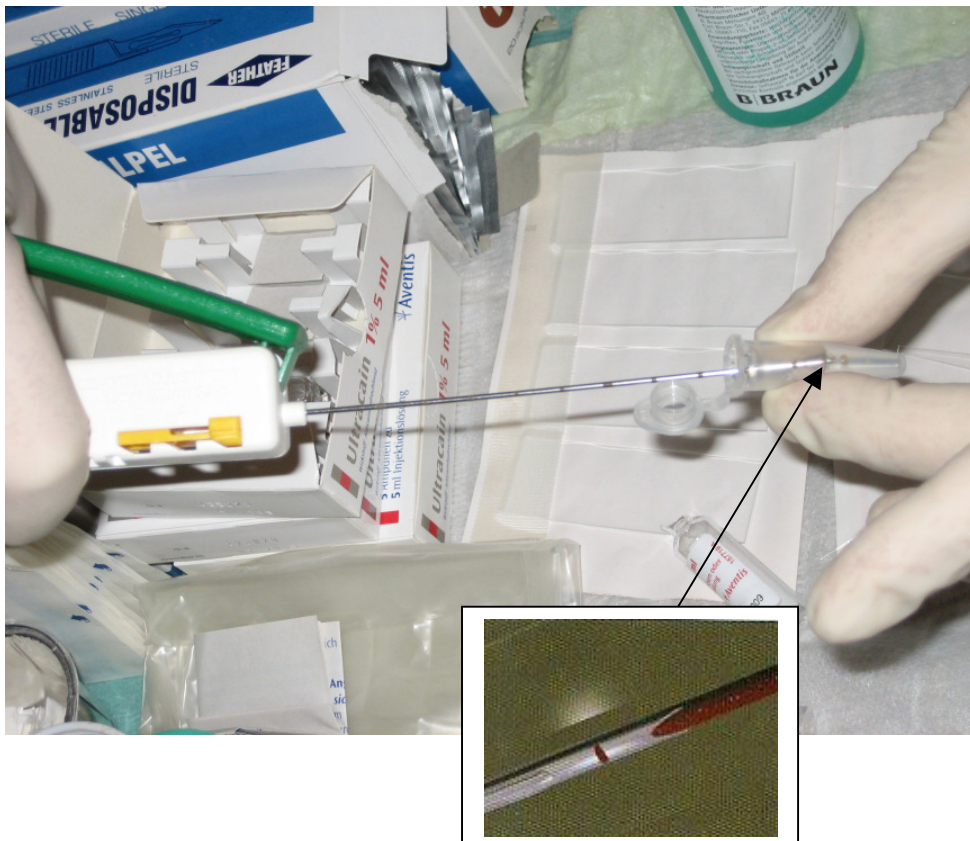


Abb. 13: Mit erneuter Hilfe des Spannhebels, wird das gewonnene Material aus der Kanüle herausgedrückt und in Formaldehyd transportiert.

2.2.2 Datenmaterial

Die Daten wurden retrospektiv ausgewertet nach:

1) Fällen

Es wurde die Gesamtzahl der Biopsieentnahmen bestimmt und die Anzahl der Patienten bei denen eine, zwei, drei oder mehr Biopsieentnahmen durchgeführt wurden.

2) Gründe für die Durchführung einer Biopsie

Dabei wurde differenziert zwischen:

- a. Biopsien bei Primärdiagnose
- b. Biopsien bei Rezidivdiagnose

3) Lokalisation der punktierten Lymphknoten

Es wurde unterschieden zwischen peripheren und abdominellen Lymphknoten. Bei peripheren Lymphknoten wurde differenziert zwischen:

- axillär
- mediastinal
- inguinal und
- zervikal

Die zervikalen Lymphknoten wurden wie folgt unterteilt (s. Abb. 14):

I. submental

II. Lymphknoten entlang der oberen Jugularis interna

III. Lymphknoten im Bereich der mittleren Jugularis interna Region

IV. Lymphknoten der unteren Jugularis interna Kette und supraklavikulär

V. nuchale Lymphknoten

VI. anterior zervikale Lymphknoten

VII. obere mediastinale Lymphknoten und infraklavikulär (202)

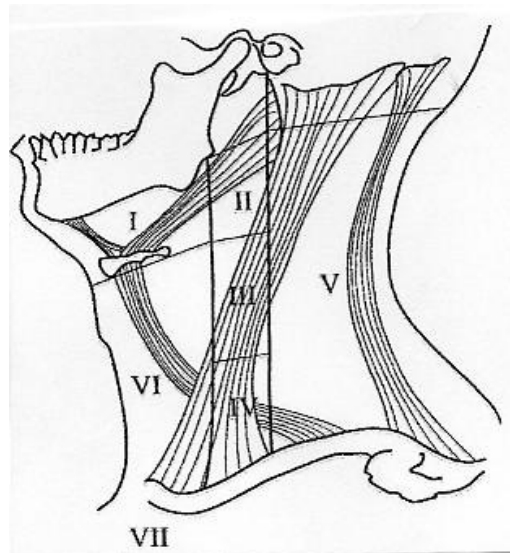


Abb. 14: Einteilung zervikaler Lymphknoten nach AJCC (American Joint Committee on Cancer)

I: submental und submandibuläre Lymphknoten; II: Lymphknoten entlang der oberen Jugularis interna; III: Lymphknoten im Bereich der mittleren Jugularis interna Region; IV: Lymphknoten der unteren Jugularis interna Kette und supraclavikulär; V: nuchale Lymphknoten; VI: anterior zervikale Lymphknoten; VII: obere mediastinale Lymphknoten und infraclavikulär (202)

Die abdominellen Lymphknoten wurden eingeteilt in:

- paraaortal
- portal
- mesenterieell
- zöliakal
- retroperitoneal
- ohne nähere Bezeichnung (s. Abb. 15)

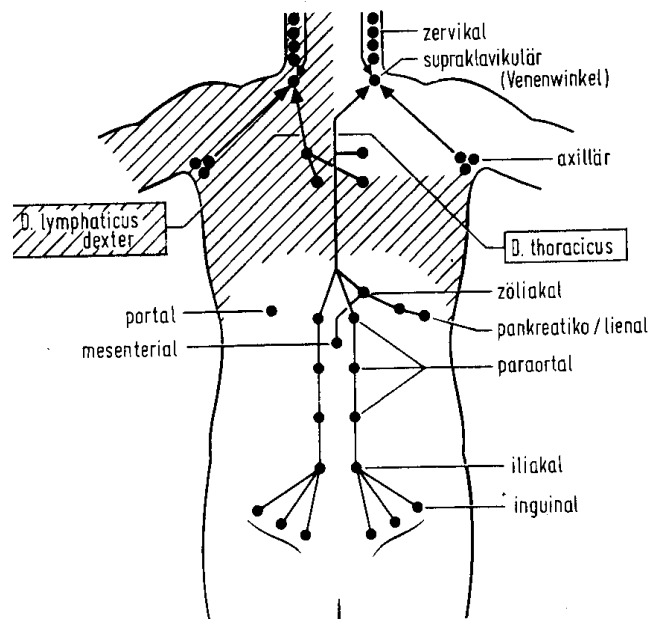


Abb.15: Schematische Darstellung der abdominellen Lymphknoten und Lymphabflusswege (106)

4) Lymphknotengröße

Es wurde die Größe der Lymphknoten in Zentimetern erfasst. Diese wurde definiert als der größte Durchmesser des Lymphknotens.

5) Anzahl der Biopsieprozeduren

Die Anzahl der Wiederholungsbiopsien und der chirurgisch entnommenen Lymphknoten wurden dargestellt.

6) Länge des Materials

Es wurde die Länge des gewonnenen stanzbiopsischen Materials in Zentimetern ermittelt.

7) Lymphknotenarchitektur

Es wurde überprüft ob die Architektur des Lymphknotens im stanzbiopsischen Material:

- a. erhalten oder

- b. nicht erhalten war
- und ob in der Probe lymphatisches Gewebe:
- a. vorhanden war oder
 - b. fehlte.

8) Histologische Diagnostik

Es wurde ausgewertet welche histologischen Untersuchungsmethoden angewendet wurden. Dabei wurde unterschieden zwischen:

- a. histologischer Basisdiagnostik bestehend aus HE-, PAS- und Giemsa-Färbung
- b. immunhistochemischen Verfahren

9) Materialgewinnung

Es wurde unterschieden zwischen

- a. adäquatem Material und
- b. inadäquatem Material.

Als adäquates Material wurden solche Proben definiert, anhand derer eine histopathologische Diagnose gestellt werden konnte.

Als inadäquates Material wurden solche Proben definiert, anhand derer die Pathologie keine Diagnose stellen konnte, da die Proben zu klein warne oder zu viel nekrotisches oder fibrotisches Material enthielten.

10) Endgültige klinische Diagnosen

a) Es wurden Art und Häufigkeit der endgültigen Diagnosen dargestellt und wie häufig es sich um Primär- oder Rezidivdiagnosen handelte.

b) Es wurden die diagnostizierten Lymphom-Subtypen ermittelt.

11) Sicherheit der Diagnosen

a) Referenzbegutachtung Lymphknotenregister Kiel

Bei diagnostischer Unsicherheit der Pathologie Marburg wurden Proben an das Lymphknotenregister Kiel geschickt. Es wurde untersucht ob und wie sich die Diagnosen dieser Referenzpathologie von denen der Pathologie Marburg unterschieden.

b) Art, Häufigkeit und Ursache unsicherer histopathologischer Diagnosen

Entscheidend für die Begutachtung der Sicherheit einer Diagnose war die Beurteilung der Pathologie. Es wurde ermittelt wie häufig die Pathologie Marburg eine Diagnose als unsicher angab, bei welchen Diagnosen dies der Fall war und wie groß das jeweilig zugehörige stanzbiologische Material im Durchschnitt war.

Es wurden die von der Pathologie angegebenen Gründe für eine unsichere Diagnose untersucht. Dabei wurde differenziert zwischen:

- nicht ausreichend gewonnenes stanzbiologisches Material
- andere Ursachen

c) Ursachen der Wiederholungsbiopsien und Exzisionen

Es wurde ermittelt aus welchen Gründen die Pathologie Marburg eine erneute Probengewinnung empfahl und ob die Diagnosen dadurch geändert wurden.

d) Falsche Diagnosen

Es wurden alle falsch negativen und falsch positiven Diagnosen dargestellt.

12) Komplikationen

Es wurde überprüft welche Komplikationen auftraten.

Dabei wurde differenziert zwischen:

- a. keine Komplikationen
- b. leichte Komplikationen: nicht therapiebedürftige Hämatome, Schmerzen, Infektion
- c. schwere Komplikationen: therapiebedürftige Infektion oder Nachblutung, Verletzung eines Nachbarorgans,

13) Statistische Werte

Um die Stanzbiopsie mit dem BioPince™ Vollzylinder Biopsieinstrument evaluieren zu können, wurden Spezifität, Sensitivität, diagnostische Treffsicherheit und die jeweiligen Konfidenzintervalle berechnet.

Dies geschah zum Einen für die Gruppe aller Diagnosen. Zum Anderen wurden die Werte nach Diagnosen getrennt berechnet für:

- a) Non-Hodgkin-Lymphome, Morbus Hodgkin und Metastasen.

Schließlich wurden die statistischen Werte für folgende Gruppen errechnet:

- b) Biopsien zur Primärdiagnose
- c) Biopsien bei Rezidivdiagnose
- d) Biopsien an Lymphknoten kleiner gleich 1,5 cm im größten Durchmesser und
- e) Biopsien an Lymphknoten größer als 1,5 cm im Längsdurchmesser

- f) Berichtigte Werte für die NHL

Bei den unter a-e genannten Berechnungen, wurden alle NHL bei denen kein Subtyp angegeben werden konnte zu den richtig positiven Fällen gezählt. Dies geschah zum besseren Vergleich mit anderen Studien, bei denen ebenfalls so gerechnet wurde.

Unter der Annahme, dass die NHL ohne Angabe des Subtyps zu den falsch negativen Diagnosen zu zählen sind, wurden Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit erneut berechnet.

g) Statistische Zusammenhänge

Um zu überprüfen ob der Erfolg der Stanzbiopsie von Größe oder Lokalisation der punktierten Lymphknoten abhängt, wurde untersucht wurde ob die Größe, bzw. die Lokalisation der biopsierten Lymphknoten signifikanten Einfluss hatte auf:

- die Wahrscheinlichkeit einer Wiederholungsbiopsie oder Exzision
- die diagnostische Treffsicherheit, bzw. die Wahrscheinlichkeit einer falschen Diagnose
- die Wahrscheinlichkeit einer sicheren, bzw. unsicheren Diagnose

Des Weiteren wurde geprüft ob die Größe der biopsierten Lymphknoten einen Einfluss hatte auf:

- die Länge des gewonnenen Materials
- die Wahrscheinlichkeit einer Fehlbiopsie ohne erfasstes lymphatisches Gewebe

Außerdem wurde untersucht ob die Länge des gewonnenen Materials einen signifikanten Einfluss hatte auf die Wahrscheinlichkeit einer sicheren Diagnose.

Es wurde geprüft, ob in einer der Gruppen der Biopsien an Lymphknoten kleiner gleich und größer als 1,5 cm und der Lymphknoten kleiner gleich und größer als 1 cm statistisch signifikant häufiger falsch negative oder falsch positive Ergebnisse vorkamen. Dies geschah um zu überprüfen, ob die Stanzbiopsie bei Lymphknoten einer bestimmten Größe eine höhere Fehlerquote aufweist und nicht mehr sicher anzuwenden ist.

Schließlich wurde untersucht ob die Pathologie bei bestimmten histologischen Diagnosen (NHL, M. Hodgkin, Metastase) signifikant häufiger eine Unsicherheit angab.

2.3 Statistik

2.3.1 Verwendete Tests und Berechnungen

Spezifität

Mit der Spezifität wird die Wahrscheinlichkeit bezeichnet, dass der zu untersuchende Test negativ ausfällt, wenn die betreffende Person gesund ist.

Sie errechnet sich nach folgender Formel:

$$\text{Spezifität: } \frac{\text{Anzahl der Gesunden mit negativem Testergebnis}}{\text{Anzahl der Gesunden insgesamt}} = \frac{\text{RN}}{\text{RN} + \text{FP}} \quad ^1 \quad (145)$$

Sensitivität

Mit der Sensitivität wird die Wahrscheinlichkeit bezeichnet, dass der Test positiv ausfällt, wenn die getestete Person, tatsächlich erkrankt ist.

So lässt sich auch die Formel ableiten:

$$\text{Sensitivität: } \frac{\text{Anzahl der Erkrankten mit positivem Testergebnis}}{\text{Anzahl der Erkrankten insgesamt}} = \frac{\text{RP}}{\text{RP} + \text{FN}} \quad ^2 \quad (145)$$

Positiv und negativ prädiktiver Wert

Diese Werte bezeichnen umgekehrt die Wahrscheinlichkeit, dass bei positivem beziehungsweise negativem Testergebnis die untersuchten Personen tatsächlich gesund, bzw. erkrankt sind. Dies lässt sich folgendermaßen errechnen:

$$\text{Positiv prädiktiver Wert: } \frac{\text{alle Erkrankten mit positivem Testergebnis}}{\text{alle mit positivem Testergebnis}} = \frac{\text{RP}}{\text{alle Pos.}}$$

¹ RN: richtig negativ; FP: falsch positiv

² RP: richtig positiv; FN: falsch negativ

Negativ prädiktiver Wert: $\frac{\text{alle Gesunden mit negativem Testergebnis}}{\text{alle mit negativem Testergebnis}} = \frac{RN}{\text{alle Neg.}}$
(145)

Konfidenzintervall

Mit dem Konfidenzintervall wird ein Wertebereich bezeichnet, in dem der größtmögliche Kompromiss zwischen Sicherheit und Präzision einer Aussage liegt. Hier wurde der Bereich gewählt, in dem die Werte mit 95%iger Sicherheit liegen.

Für Sensitivität und Spezifität zum Beispiel ließe sich das KI auf folgende Weise berechnen:

$$\begin{aligned} \text{Konfidenzintervall: } & \text{Sensitivität} \pm 1,96 * \sqrt{\frac{\text{Sensitivität} * (1 - \text{Sensitivität})}{n}} \\ & \text{Spezifität} \pm 1,96 * \sqrt{\frac{\text{Spezifität} * (1 - \text{Spezifität})}{n}} \end{aligned} \quad (129)$$

Diagnostische Treffsicherheit

Die diagnostische Treffsicherheit ist die Summe der richtig positiven und richtig negativen Ergebnissen in Prozent ausgedrückt.

Korrelationskoeffizient

Der Korrelationskoeffizient wird berechnet im Hinblick auf die Hypothesenüberprüfung. Hierbei handelt es sich um Hypothesen wie:

Die Variable X hat positiven oder negativen Einfluss auf die Ausprägung der Variablen Y.

Dieser Koeffizient stellt also den linearen Zusammenhang zwischen zwei Variablen dar. Er muss einen Wert zwischen + und -1 annehmen. Sollte er gleich Null sein, so besteht auch kein linearer Zusammenhang.

Der in dieser Arbeit benutzte bivariaten, zweiseitigen Korrelationskoeffizienten nach Pearson (mit den Variablen x und y, den Mittelwerten \bar{x} , \bar{y} und der Anzahl der Werte n) wird folgendermaßen berechnet:

$$r = \frac{S_{xy}}{\sqrt{S_x^2} * \sqrt{S_y^2}} = \frac{S_{xy}}{S_x * S_y}$$

dabei sind:

$$S_{xy} = \frac{\sum (x - \bar{x})(y - \bar{y})}{n - 1} = \text{Kovarianz von x und y,}$$

$$S_x^2 = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1} = \text{Varianz von x}$$

und

$$S_y^2 = \frac{\sum (y - \bar{y})^2}{n - 1} = \text{Varianz von y (143)}$$

T-Test für unverbundene Stichproben

Mit Hilfe des T-Tests für unverbundene Stichproben überprüft man, ähnlich wie mit dem Korrelationskoeffizienten, den statistischen Zusammenhang zweier unverbundener Variablen.

T-Test für unverbundene Stichproben:

(mit den Variablen x und y, den Mittelwerten \bar{x} , \bar{y} und der Anzahl der Werte in den beiden Gruppen m und n)

$$T = \frac{\bar{y} - \bar{x}}{s_p} * \sqrt{\frac{m * n}{m + n}}$$

dabei sind:

$$s_p^2 = \frac{(m-1) * s_x^2 + (n-1) * s_y^2}{m+n-2} = \text{gepoolte Varianz}$$

und s_x^2 , s_y^2 wie oben beschrieben. (143)

Signifikanzniveau

Das Signifikanzniveau (α) bezeichnet die Irrtumswahrscheinlichkeit. Für unsere Berechnungen ist die Grenze bei 0,05 oder 5% festgelegt worden. (143)

Signifikanz

Die Signifikanz (p) darf nicht größer gleich dem Signifikanzniveau sein, wenn ein statistischer Zusammenhang vorliegen soll.

In diesem Fall gilt also: ist die Signifikanz kleiner als 0,05, so ist ein statistisch ermittelter Zusammenhang nur mit 5% Wahrscheinlichkeit dem Zufall zuzuschreiben.

Die Signifikanz gibt demnach an, wie verlässlich eine statistische Berechnung und die damit verbundene Hypothese sind. (143)

Alpha-Korrektur

Bei der Durchführung mehrerer Tests in derselben Daten-Grundgesamtheit, erhöht sich mit jedem Test die alpha-Fehler-Wahrscheinlichkeit oder auch Fehler 1. Art. Dieser besagt, dass man fälschlicherweise eine Nullhypothese ablehnt obwohl sie zuträfe: also das zum Beispiel ein Unterschied in einigen Gruppen angenommen wird, obwohl keiner vorhanden ist. (143)

Diese Alpha-Fehler-Kumulierung kann nach der Bonferroni-Holm-Prozedur ausgeglichen werden.

Hierzu wird zunächst das globale α -Niveau festgelegt, zum Beispiel wie in dieser Arbeit auf $p = 0,05$.

Als Nächstes werden die lokalen α -Niveaus wie folgt berechnet:

$$\alpha = \frac{p}{k} \quad \text{bis} \quad \frac{p}{k-n+1}$$

wobei hier $p = 0,05$

k = maximale Anzahl durchgeführter Tests

und $n = 1, 2, \dots, k$

Schließlich wird jede errechnete Signifikanz mit dem ihr zugehörigen lokalen α -Niveau verglichen. Der dazugehörige Wert ist nur dann statistisch signifikant, wenn sie nicht größer als das α -Niveau ausfällt. (125, 143)

Chi-Quadrat-Test

Der Chi-Quadrat-Test ist ein weiteres statistisches Mittel um Hypothesen über Zusammenhänge zu überprüfen.

Es wird zunächst eine Kreuztabelle erstellt:

	Variable x	Variable y	Gesamt
Variable 1	a	b	n
Variable 2	c	d	m
Gesamt	a + c	b + d	n + m

und Schätzwerte für alle (in diesem Fall zwei) Gruppen errechnet:

$$\hat{p}_1 = \frac{a}{a+b}$$

$$\hat{p}_2 = \frac{c}{c+d}$$

Wie schon oben beschrieben, muß auch hier noch die Varianz berechnet werden:

$$S.E. = \sqrt{\frac{\hat{p}1(1 - \hat{p}1)}{n} + \frac{\hat{p}2(1 - \hat{p}2)}{m}}$$

um schließlich die eigentliche Teststatistik ausrechnen zu können: (143)

$$T = \frac{\hat{p}2 - \hat{p}1}{S.E.}$$

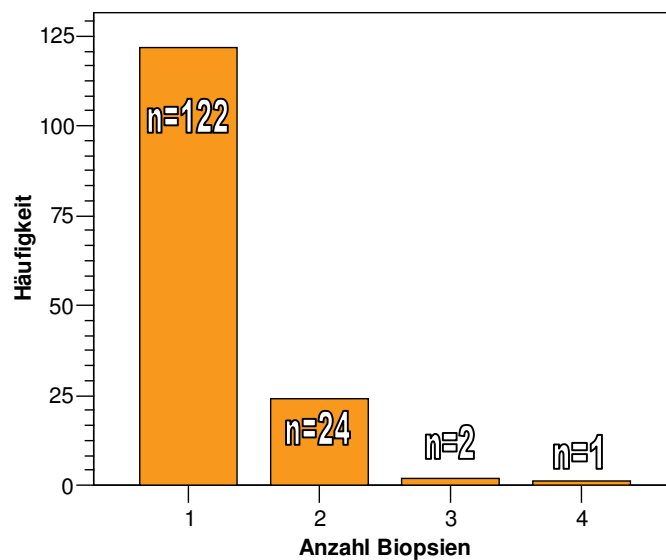
Zur Auszählung und für die Berechnungen der Korrelationskoeffizienten, T-Tests, der Chi-Quadrat-Tests und der dazugehörigen Signifikanzen wurde das Programm SPSS 11.5 für Windows genutzt.

3. Ergebnisse

3.1 Patienten und Biopsien

Es wurden 171 Behandlungsfälle punktiert. Dabei wurden einige Patienten im Laufe ihrer Erkrankung mehrmals punktiert.

Es wurden an einem (0,67%) Patienten vier Biopsien, an zwei (1,34%) drei Biopsien, an 24 (16,1%) Patienten zwei Biopsien und an allen anderen (122 (81,9%)) nur eine Biopsie durchgeführt (s. Diagr. 2). Insgesamt wurden die 171 Prozeduren an 149 Patienten durchgeführt.



Diagr. 2: Anzahl der Biopsien pro Patient, n = 149

3.2 Gründe für die Durchführung einer Biopsie

61 (35,7%) der Biopsien wurden im Rahmen einer Primärdiagnose durchgeführt. 110 (64,3%) Biopsien wurden zur Rezidivdiagnostik eingesetzt (s. Abb. 16).



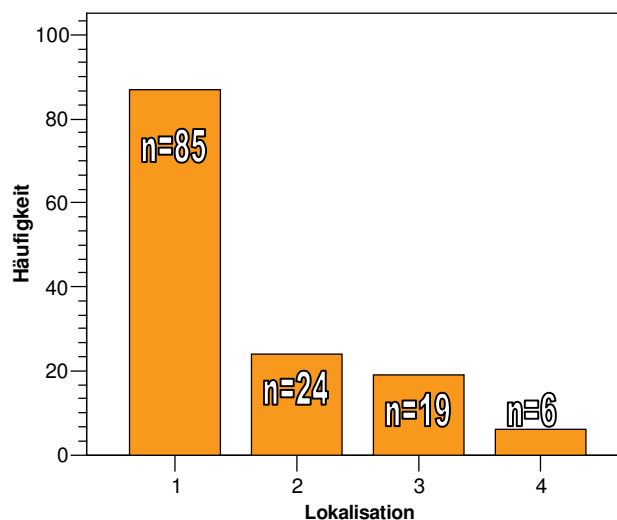
Abb. 16: Anzahl der Biopsien zur Primärdiagnose und bei Rezidivdiagnosen, n = 171

3.3 Lokalisation der punktierten Lymphknoten

Von den biopsierten Lymphknoten waren 134 (80,7%) peripher lokalisiert und 37 (21,6%) abdominell (s. Tab. 10). Die am häufigsten punktierten peripheren Lymphknoten waren die zervikalen mit 85 Biopsien (63,4%) (s. Diagr. 3).

Lokalisation	Anzahl Biopsien	Prozentsatz
Peripher	134	80,7
Abdominell	37	21,6

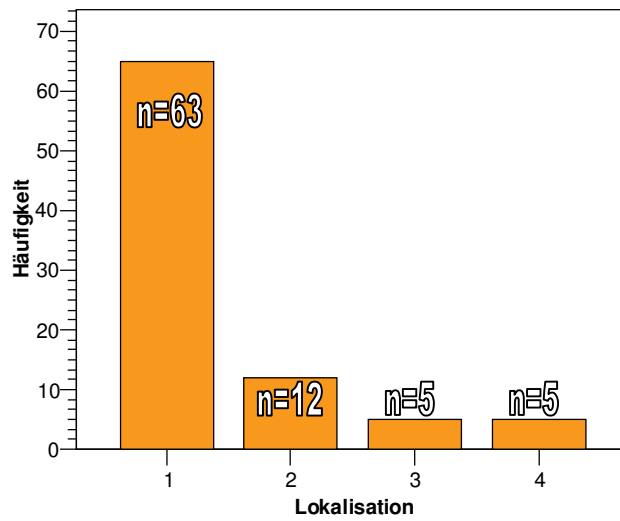
Tab. 10: Verteilung der peripheren und abdominellen Biopsien, n = 171



Diagr. 3: Verteilung der biopsierten peripheren Lymphknoten, n = 134

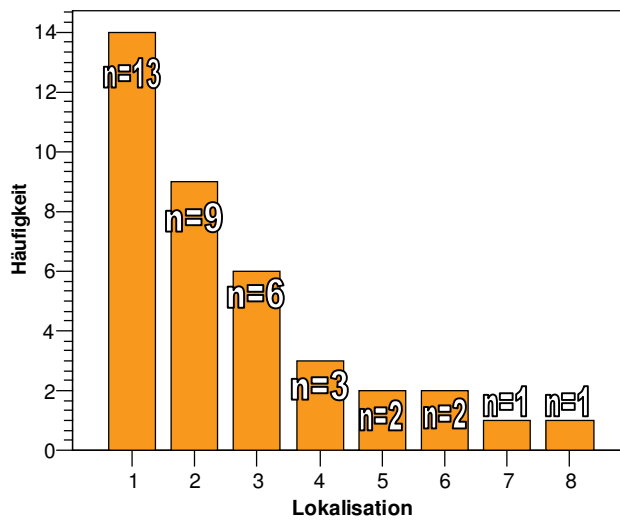
1 = zervikal; 2 = axillär; 3 = inguinal; 4 = mediastinal

Unterteilt man die zervikalen und abdominellen Lymphknoten weiter, so lässt sich folgende Verteilung erkennen: die am häufigsten biopsierten zervikalen Lymphknoten waren die der Region IV (untere Jugularisstation und supraclavikulär) (74,1%), die am häufigsten punktierten abdominellen Lymphknoten waren die mesenterischen (35,1%) (s. Diagr. 4, 5).



Diagr. 4: Verteilung der biopsierten zervikalen Lymphknoten, n = 85

1 = untere Jugularisation und supraklavikulär, 2 = mittlere Jugularisation, 3 = obere Jugularisation, 4 = infraklavikulär



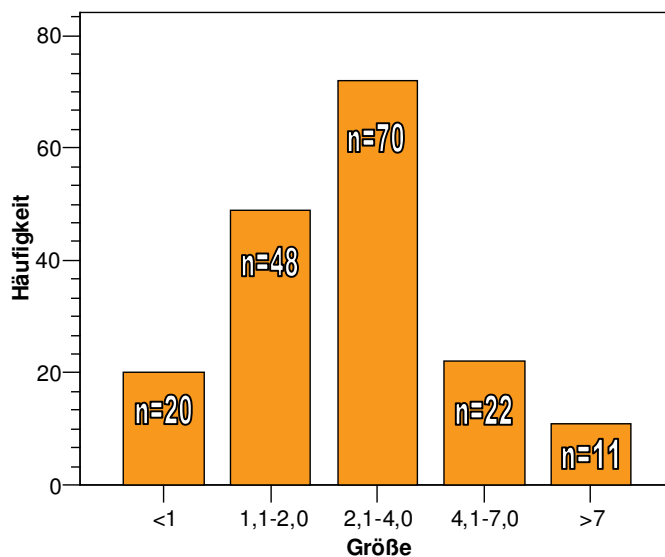
Diagr. 5: Verteilung der biopsierten abdominalen Lymphknoten, n = 37

1 = mesenterial, 2 = paraaortal, 3 = iliakal, 4 = portal, 5 = retroperitoneal, 6 = abdominal (ohne nähere Bezeichnung), 7 = zöliakal, 8 = „Mary sister“ (Bauchnabel)

3.4 Größe der punktierten Lymphknoten

Es wurden Lymphknoten biopsiert mit einer minimalen Größe von 0,48X0,36 cm bis zu Konglomeraten mit einer maximalen Größe von 16x10 cm.

In Diagramm 6 finden Sie die Häufigkeitsverteilung der Größen der punktierten Lymphknoten.



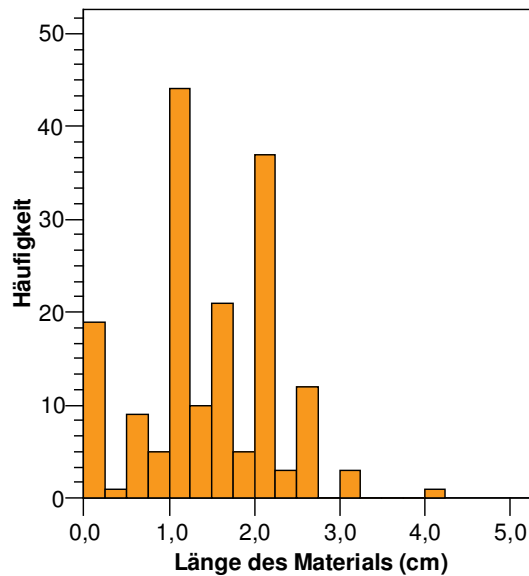
Diagr. 6: Häufigkeitsverteilung der Lymphknotengrößen (in cm) bei n = 171

3.5 Anzahl der Wiederholungsbiopsien und Exzisionen

Auf Empfehlung der Pathologie Marburg wurden 5 (2,9%) Wiederholungsbiopsien und 13 (7,6%) Lymphknotenexzisionen durchgeführt.

3.6 Länge des gewonnenen stanzbioptischen Materials

In 21 (12,3%) Fällen konnte die Pathologie nur einige, kleine Gewebepartikel beschreiben. In 16 (9,2%) Fällen wurden Proben mit einer Länge von unter einem Zentimeter gewonnen und in 29 (17%) Fällen mit genau einem Zentimeter. In 50 (28,7%) Fällen lagen die Längen zwischen 1,1 und 1,9 cm, 30 (17,5%) Proben waren 2 cm lang, 21 (12,1%) waren über 2 cm groß und 4 (2,3%) waren größer gleich 3 cm (Diagr. 7).



Diagr. 7: Häufigkeiten der Längen des gewonnenen stanzbiptischen Materials, n = 171

3.7 Architektur und erfasstes lymphatisches Gewebe

Bei 108 (63,2%) Proben war die Architektur des lymphatischen Gewebes durch die Krankheit zerstört.

In 15 (8,6%) Fällen wurde bei der Biopsie kein lymphatisches Gewebe erfasst, sondern nur Fett-, Binde-, oder Muskelgewebe. Dies war der Fall bei 11 (73,3%) peripheren und 4 (26,7%) abdominellen Lymphknoten.

In allen 15 Fällen konnte dennoch ohne Wiederholungsbiopsie, die Diagnose einer nicht lymphatischen Erkrankung, gestellt werden.

3.8 Histologische Untersuchungsmethoden

Untersucht wurden alle eingeschickten Proben mit der Giemsa-, HE- und PAS Färbung. Zusätzlich wurden in n=131 (75,3%) Fällen immunhistochemische Verfahrensweisen angewendet.

12 Mal wurde diese Methode (9,2%) bei M. Hodgkin verwendet, bei jedem Non-Hodgkin-Lymphom (45,8%), in beiden Fällen (1,5%) der akuten myeolischen Leukämie, bei 37 (28,2%) soliden Tumoren und bei 20 (15,3%) der benignen Lymphadenopathien.

3.9 Materialgewinnung

In dieser Studie waren 168 (98,2%) Proben adäquat, so dass die Pathologie eine Diagnose stellen konnte.

3 (1,8%) Proben waren inadäquat um eine Diagnose zu stellen. Es wurde in diesen 3 Fällen nur nekrotisches Gewebe gewonnen (s. Tab. 17).

3.10 Endgültige klinische Diagnosen

3.10.1 Art und Häufigkeit der Diagnosen

Insgesamt kamen 36 benigne und 135 maligne Diagnosen vor.

Diagnostiziert wurden 62 (36,3%) Non-Hodgkin-Lymphome, 14 (8,2%) M. Hodgkin und 54 (31,6%) Metastasen solider Tumoren.

Weitere Diagnosen waren (Tab. 11):

Diagnosen	Häufigkeit	Häufigkeit in Prozent
NHL und V.a. NHL	62	36,3
Morbus Hodgkin	14	8,2
Metastasen solider Tumoren	54	31,6
AML	3	1,8
prä-T-ALL	1	0,6
entzündliche Lymphadenopathien	17	9,9
fibrosiertes, lymphatisches Gewebe	7	4,1
hyperplastisches, lymphatisches Gewebe	4	2,3
Sarkoidosen	2	1,2
granulomatös- nekrotisierende Lymphadenitiden, DD Tbc	2	1,2
Schwannom	1	0,6
chronisch, xanthomatöse Lymphadenitis	1	0,6
Wandanteile einer Lymphozele	1	0,6
unklare nekrotisierende Veränderung	1	0,6
V.a. myxoides Liposarkom	1	0,6

Tab. 11: Diagnosen in dieser Studie, n = 171

Die Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome teilte sich in 55 (88,8%) B-Zell-Lymphome und 7 (11,3%) T-Zell-Lymphome auf (s. Tab. 13, 14).

Bei 21 (32,3%) Patienten mit NHL wurde die Stanzbiopsie als Primärdiagnostik durchgeführt und bei 41 (66,1%) Patienten handelte es sich um eine Rezidivdiagnostik.

Unter den Patienten mit M. Hodgkin kamen 5 (35,7%) Erstdiagnosen und 9 (64,3%) Rezidivdiagnosen vor.

Bei den Metastasen solider Tumoren ergaben sich 39 (72,2%) Metastasen bei schon bekanntem Primärtumor und 15 (27,8%) Metastasen führten zur Erstdiagnose des Tumors oder bestätigten den klinischen Verdacht. In zwei Fällen (3,7%) konnte keine Primärlokalisation gefunden werden (CUP). Insgesamt kamen Metastasen folgender maligner Tumoren vor (Tab. 12):

Tumortyp	Anzahl	Prozentsatz
Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	11	20
Kleinzelliges Bronchialkarzinom	7	12,73
Ösophaguskarzinom	7	12,73
maligne Melanom	3	5,5
Magenkarzinom	3	5,5
kolorektales Karzinom	3	5,5
Mammakarzinom	3	5,5
nicht-seminomatöses Hodenkarzinom	2	3,64
Coecumkarzinom	2	3,64
CUP	2	3,64
Nierenzellkarzinom	2	3,64
Schilddrüsenkarzinom	1	1,8
Seminomatöses Hodenkarzinom	1	1,8
Parotiskarzinom	1	1,8
Prostatakarzinom	1	1,8
Duodenalkarzinom	1	1,8
Hypernephrom	1	1,8
NET unklaren Ursprungs	1	1,8
maligner GIST	1	1,8
myxoides Liposarkom	1	1,8

Tab. 12: Art und Vorkommen der Metastasen solider Tumoren, n = 54

CUP = Carcinoma of unknown primary, NET = neuroendokriner Tumor, GIST = gastrointestinaler Stromatumor

3.10.2 Lymphom-Subtypen

Die Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome teilte sich in 55 (88,8%) B-Zell-Lymphome und 7 (11,3%) T-Zell-Lymphome auf.

Insgesamt gelang die Subtypisierung der NHL anhand des stanziobiotischen Materials in 58 (93,5%) von 62 Fällen.

Das genaue Vorkommen der verschiedenen Subtypen ist den Tabellen 13 und 14 zu entnehmen.

Lymphom-Subtyp	Anzahl	Prozent
Folikulär gesamt	22	40
Folikulär Grad 1	11	50
Folikulär Grad 2	5	22,7
Folikulär Grad 3	6	27,3
Diffus großzellig gesamt	24	43,6
Diffus-großzellig, zentroblastische Variante	7	29,2
Diffus großzellig, großzellig- anaplastische Variante	1	4,2
Diffus-großzellig ohne nähere Angaben	16	66,7
Mantelzellymphom	2	3,6
Marginalzonenlymphom	1	1,8
Burkitt-Lymphom	1	1,8
Chronisch lymphatische Leukämie	4	7,3
hochmaligne, nicht weiter klassifizierbar	1	1,8

Tab. 13: Vorkommen der Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe, n = 55

Lymphom-Subtyp	Anzahl	Prozent
Peripheres Lymphom	2	28,6
Angioimmunoblastisches Lymphom	3	42,9
Sprue-assoziiertes Lymphom	1	14,3
Nicht klassifizierbar	1	14,3

Tab. 14: Vorkommen der Non-Hodgkin-Lymphome der T-Zell-Reihe, n = 7

Insgesamt wurden 13 von 14 (92,9%) M. Hodgkin per Stanzbiopsie nach der WHO Klassifikation eingeteilt. In einem Fall wurde die Diagnose erst an einem chirurgisch entnommenen Lymphknoten gestellt.

Die Häufigkeit der einzelnen Subtypen können Sie aus Tabelle 15 entnehmen.

Typ	Anzahl	Prozent
Lymphozytenprädominant	2	14,3
Klassischer Typ gesamt	12	85,7
Nodulär-sklerosierend	7	42,6
Mischtyp	3	21,4
Lymphozytenreich	2	14,3

Tab. 15: Vorkommen der M. Hodgkin-Subtypen, n =14

3.11 Sicherheit der histopathologischen Diagnosen

3.11.1 Referenzbegutachtung Lymphknotenregister Kiel

Die Proben von 21 (12,3%) Patienten wurden zur Referenzbegutachtung in das Lymphknotenregister in Kiel geschickt. Hier änderte sich einmal (4,7%) die Angabe des Grads bei follikulären Lymphomen, 7 (33,3%) Mal wurde die Verdachtsdiagnose bestätigt und mit einem Subtyp präzisiert, einmal (4,7%) änderte sich der Subtyp, 2 (9,5%) Diagnosen änderten sich von einer benignen

Diagnose in ein NHL und 10 (47,6%) Diagnosen konnten bestätigt werden, wovon bei zweien auch der Pathologie in Kiel keine Subtypisierung gelang.

Die Tabelle Nr. 16 vergleicht die in der Pathologie Marburg gestellten Diagnosen, mit den in Kiel geänderten Diagnosen.

Diagnosen Pathologie Marburg	Diagnosen Referenzpathologie Kiel
keine beweisenden Veränderungen für ein malignes Lymphom	niedrig-malignes B-Zell-Marginalzonen-Lymphom
hyperplastisches, lymphatisches Gewebe	NHL der T-Zell-Reihe vom Enteropathie-Typ
diffus großzelliges NHL der B-Zell-Reihe, DD Burkitt-Lymphom	diffus großzelliges NHL der B-Zell-Reihe, zentroblastische Variante
NHL der B-Zell-Reihe	Hochmalignes, diffus großzelliges NHL der B-Zell-Reihe
follikuläres NHL der B-Zell-Reihe Grad 2	follikuläres NHL der B-Zell-Reihe Grad 1
Burkitt-Lymphom	Hochmalignes, diffus großzelliges NHL der B-Zell-Reihe, zentroblastische Variante
hochmalignes B-Zell-NHL	NHL der T-Zell-Reihe
Morbus Hodgkin	Morbus Hodgkin, nodulär-sklerosierend
niedrig-malignes NHL	follikuläres NHL der B-Zell-Reihe Grad 1
Rezidiv NHL der B-Zell-Reihe, DD T-Zell-Reihe	peripheres T-Zell-Lymphom, lymphoepithelialer Typ, DD epitheloidzellreiche Variante eines angioimmunoblastischen Lymphoms
lymphozytenreicher Morbus Hodgkin	lymphozytenprädominanter Morbus Hodgkin

Tab. 16: Vergleich der sich unterscheidenden Diagnosen der Pathologie Marburg und Kiel, n = 11 Die 10 identischen Diagnosen werden nicht dargestellt.

3.11.2 Art, Häufigkeit und Ursache unsicherer histopathologischer Diagnosen

In 33 Fällen (19,3%) lag eine unsichere pathologische Diagnose vor. Die Pathologie gab als Ursache ausschließlich nicht ausreichendes stanzbiotisches Material an.

Bei 19 (57,6%) dieser Diagnosen handelte es sich um Non-Hodgkin-Lymphome. Hierbei betraf die Unsicherheit in 16 Fällen den Subtyp. Davon betroffen waren 4 (21,1%) diffus großzellige B-Zell-NHL, 4 (21,1%) folliculäre B-

Zell-NHL Grad 1, 2 (10,5%) folliculäre B-Zell-NHL Grad 3, 2 (10,5%) periphere T-Zell-Lymphome, 2 (10,5%) angioimmunoblastische NHL der T-Zellreihe, einmal (5,3%) eine CLL und 1 (5,3%) Marginalzonenlymphom.

Die Proben waren im Durchschnitt 1,6 cm lang.

5 (15,2%) Unsicherheiten traten bei der Diagnose eines M. Hodgkin, bzw. dessen Subtyp auf. Betroffen waren 3 (60%) klassische, nodulär-sklerosierende Typen und zwei (40%) lymphozytenprädominante Typen. Das Material war durchschnittlich 2 cm lang.

5 (15,2%) Unsicherheiten ergaben sich bei der Diagnose einer Metastase. Die Unsicherheit bezog sich dabei nicht auf die Angabe des möglichen Primärtumors, die in fast allen Fällen nur eine Vermutung war. Die Größe der Proben betrug im Durchschnitt 1,5 cm.

Bei den restlichen 6 (18,2%) Fällen von Unsicherheit handelt es sich sämtlich um die Diagnose einer benignen Lymphadenopathie. Das Material war durchschnittlich 1,3 cm groß.

Alle Patienten wurden auf die Verdachtsdiagnose behandelt. Die Verlaufskontrollen bestätigten die Diagnosen.

3.11.3 Ursachen der Wiederholungsbiopsien und Exzisionen

Es wurde von der Pathologie Marburg in insgesamt 18 Fällen eine erneute Materialgewinnung empfohlen.

Es wurden 5 Wiederholungsbiopsien und 13 Lymphknotenextirpationen durchgeführt.

In 3 Fällen war die Wiederholungsbiopsie nötig, da die erste Stanzbiopsische Probe zu viel nekrotisches (inadäquates) Material enthielt um eine Diagnose zu ermöglichen.

In allen anderen Fällen wurde die erneute Probengewinnung empfohlen, da die Pathologie die von ihnen gestellte Diagnose als zu unsicher befand. Sie gaben an, dass für eine sichere Diagnostik zu wenig Gewebe mittels Stanzbiopsie gewonnenen worden war.

5 Diagnosen wurden geändert, 9 Diagnosen konnten bestätigt werden (s. Tab. 17).

3.11.4 Falsche Diagnosen

Insgesamt wurden von der Pathologie Marburg drei (1,75 %) falsch negative Diagnosen, eine (0,58 %) falsch positive und eine (0,58 %) Diagnose einer falschen malignen Erkrankung gestellt. In Tabelle 17 werden die 5 Fälle dargestellt bei denen zunächst eine falsche Diagnose gestellt wurde, ebenso wie die 3 Fälle bei denen eine Wiederholungsbiopsie aufgrund inadäquater Materialgewinnung nötig war. Es finden sich die Kasuistik, die Lokalisation des punktierten Lymphknoten, die Länge des bei primärer Diagnostik gewonnenen stanzbioptischen Materials, die primäre, fehlerhafte Diagnose und die berichtigte Diagnose, sowie die Art der Materialgewinnung bei Wiederholungsdiagnostik.

Kasuistik	Länge des Stanzzylinders	primäre, fehlerhafte Diagnose	berichtigte Diagnose
69 jähriger Mann, Primärdiagnose, 6 cm großer mesenterialer Lymphknoten	1,2 cm	reaktive Lymphadenopathie	durch OP: follikuläres NHL der B-Zell-Reihe, Grad 1
78 jähriger Mann, M. Hodgkin bekannt in der Vorgeschichte, 1 cm großer axillärer Lymphknoten	0,9 cm	benigne Hyperplasie	durch Wiederholungsbiopsie: Morbus Hodgkin, nodulär, lymphozytenprädominant
54 jähriger Mann, Primärdiagnose, 4cm großer axillärer Lymphknoten	2 cm	niedrig malignes NHL	durch OP: Morbus Hodgkin, lymphozytenreich
66 jähriger Mann, Staging eines bekannten Ösophaguskarzinoms, 0,65 cm großer zervikaler Lymphknoten	0,6 cm	Kein Anhalt für Malignität	durch OP: Metastase eines mikrozystischen Adenokarzinoms bei V.a. Ösophaguskarzinom
64 jähriger Mann, Primärdiagnose, 1,9 cm großer inguinaler Lymphknoten	1,8 cm	undifferenzierter, maligner Tumor, nicht näher klassifizierbar	durch OP: regressiv veränderter Lymphknoten
72 jährige Frau, Primärdiagnose, 1,3 cm großer mesenterialer Lymphknoten	1 cm	tumorverdächtig, Beurteilung unmöglich – zu viel nekrotisches Gewebe	durch Wiederholungsbiopsie: V.a. follikuläres NHL der B-Zell-Reihe Grad 1
71 jährige Frau, Primärdiagnose, 5,4 cm großer portal Lymphknoten	1 cm	tumorverdächtig, Beurteilung unmöglich – zu viel nekrotisches Gewebe	durch Wiederholungsbiopsie: diffus großzelliges NHL der B-Zell-Reihe
59 jähriger Mann, Primärdiagnose, 10 cm großer paraaortaler Lymphknoten	1 cm	tumorverdächtig, Beurteilung unmöglich – zu viel nekrotisches Gewebe	durch Wiederholungsbiopsie: diffus großzelliges NHL der B-Zell-Reihe

Tab. 17: Darstellung der falsch negativ und falsch positiven Diagnosen, n = 5 und der Punktionen mit inadäquatem stanzbiptischen Material, n = 3.

3.12 Komplikationen

In 9 (5,3%) Fällen traten punktionsbedingte Komplikationen auf.

In 4 (2,3%) von den 9 Fällen kam es zu kleinen Nachblutungen, die keiner Therapie bedurften.

In 5 (2,9%) Fällen wurden nicht therapiebedürftige Schmerzen dokumentiert.

In 65 (37,4%) Fällen gab es keine Komplikationen.

In 100 (75,5%) Fällen wurde in den Akten hinsichtlich möglicher Komplikationen der Biopsie nichts dokumentiert.

3.13 Statistische Werte

Die Gesamtspezifität für die Dignitätsbestimmung lag bei 97,2% (KI: ± 5), die Gesamtsensitivität bei 97,04% (KI: ± 3) (s. Tab. 18).

Im Falle der Non-Hodgkin-Lymphome wurden zunächst Werte berechnet, basierend auf der Zuteilung der Diagnosen ohne Angabe des Subtyps zu den richtig positiven Diagnosen. Im Anschluss finden sich die Werteberechnungen, für den Fall das die Diagnosen ohne Angabe des Subtyps zu den falsch negativen Diagnosen gezählt wurden.

3.13.1 Für die Gesamtheit der Diagnosen

Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen ließen sich eine Sensitivität und Spezifität von 98,39% und 99,08% errechnen (s. Tab. 18).

Bei den Morbus Hodgkin Fällen zeigten sich eine Sensitivität von 85,71%, sowie eine Spezifität von 100% (s. Tab. 18).

Die falsche Diagnose, die zunächst ein NHL ergab und zu einem Morbus Hodgkin berichtigt werden musste, wurde in beiden Gruppen mit einberechnet: in der Gruppe der NHL als falsch positiv und in der Morbus Hodgkin Gruppe als falsch negativ.

Für die Diagnose von soliden Tumoren ergab sich eine Sensitivität und Spezifität von 98,18% und 99,14% (s. Tab. 18).

RP	RN	FP	FN	Sens.	Spez.	DT	KI Sens.	KI Spez.	Fall
131	35	1	4	97,04	97,2	97,1	± 3	± 5	Gesamt n = 171
61	108	1	1	98,39	99,08	98,8	± 3	± 2	NHL (alle ohne Subtyp zu den RP)
12	157	0	2	85,71	100	98,8	± 18	± 0	HD
54	115	1	1	98,18	99,14	98,8	± 4	± 2	Solide Tumoren

Tab. 18: Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit (in Prozent) für die verschiedenen Diagnosen und die jeweiligen Konfidenzintervalle. RP = richtig positiv, RN = richtig negativ, FP = falsch positiv, FN = falsch negativ, Sens. = Sensitivität, Spez.= Spezifität, DT = Diagnostische Treffsicherheit, KI = Konfidenzintervall, NHL = Non-Hodgkin-Lymphom, HD = Morbus Hodgkin

3.13.2 Biopsien im Rahmen einer Primärdiagnose

Es ergaben sich eine Gesamtsensitivität und –spezifität von 97,67% und 93,3% (s. Tab.19).

Für die Non-Hodgkin-Lymphome ließen sich eine Sensitivität und Spezifität von 100% und 97,3% errechnen (s. Tab.19).

Bei den Morbus Hodgkin Fällen zeigten sich eine Sensitivität und Spezifität von 80% und 100%. (s. Tab.19)

Für die Diagnosen solider Tumoren ergab sich eine Sensitivität von 94,12% und eine Spezifität von 97,56% (s. Tab.19).

RP	RN	FP	FN	Sens	Spez.	DT	KI Sens.	KI Spez.	Fall
42	14	1	1	97,67	93,3	96,6	± 5	± 13	Gesamt n = 58
21	36	1	0	100	97,3	98,3	± 0	± 5	NHL (alle ohne Subtyp als RP)
4	53	0	1	80	100	98,3	± 35	± 0	HD
16	40	1	1	94,12	97,56	96,6	± 11	± 5	Solide Tumoren

Tab. 19: Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit (in Prozent) und die zugehörigen Konfidenzintervalle für die Gruppe der Biopsien zur Primärdiagnose.

RP = richtig positiv, RN = richtig negativ, FP = falsch positiv, FN = falsch negativ, Sens. = Sensitivität, Spez.= Spezifität, DT = Diagnostische Treffsicherheit, KI Sens. = Konfidenzintervall der Sensitivität, KI Spez. = Konfidenzintervall der Spezifität, NHL = Non-Hodgkin-Lymphom, HD = Morbus Hodgkin

3.13.3 Biopsien bei bekanntem Malignom

Es ergaben sich eine Gesamtsensitivität und –spezifität von 97,85% und 100% (s. Tab.20).

Für die Non-Hodgkin-Lymphome zeigten sich eine Sensitivität von 97,56% und eine Spezifität von 100% (s. Tab.20).

Bei den Morbus Hodgkin Fällen errechneten sich eine Sensitivität und Spezifität von 88,89% und 100% (s. Tab.20).

Für die Diagnosen solider Tumoren ergaben sich Werte von jeweils 100% Sensitivität und Spezifität (s. Tab.20).

RP	RN	FP	FN	Sens.	Spez.	DT	KI Sens.	KI Spez.	Fall
91	20	0	2	97,85	100	98,2	± 3	± 0	Gesamt n = 113
40	72	0	1	97,56	100	99,1	± 5	± 0	NHL (alle ohne Subtyp als RP)
8	104	0	1	88,89	100	99,1	± 21	± 0	HD
38	75	0	0	100	100	100	± 0	± 0	Solide Tumoren

Tab. 20: Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit (in Prozent) und die zugehörigen Konfidenzintervalle für die Gruppe der Biopsien bei bekanntem Malignom.

RP = richtig positiv, RN = richtig negativ, FP = falsch positiv, FN = falsch negativ, Sens. = Sensitivität, Spez.= Spezifität, DT = Diagnostische Treffsicherheit, KI Sens. = Konfidenzintervall der Sensitivität, KI Spez. = Konfidenzintervall der Spezifität, NHL = Non-Hodgkin-Lymphom, HD = Morbus Hodgkin

3.13.4 Statistische Werte für die Lymphknoten kleiner gleich 1,5 cm im Längsdurchmesser

Es ergaben sich für die Gesamtsensitivität und –spezifität der Diagnosefindung folgende neue Werte: 95,45% und 93,33% (s. Tab 21).

Bezüglich der Diagnosen der Non-Hodgkin-Lymphome betragen Sensitivität und Spezifität jeweils 100%.

Für den Morbus Hodgkin zeigten sich eine Sensitivität und Spezifität von 100% (s. Tab. 21).

In der Gruppe der Metastasen solider Tumoren ließen sich eine Sensitivität von 92,3% und eine Spezifität von 95,8% errechnen (s. Tab. 21)

RP	RN	FP	FN	Sens.	Spez.	DT	KI Sens.	KI Spez.	Fall
21	14	1	1	95,45	93,3	94,6	± 9	± 13	Gesamt n = 37
6	31	0	0	100	100	100	± 0	± 0	NHL (alle ohne Subtyp als RP)
2	35	0	0	100	100	100	± 0	± 0	HD
12	23	1	1	92,3	95,8	94,6	± 14	± 8	solide Tumoren

Tab. 21: Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit (in Prozent) für die verschiedenen Diagnosen, bei Lymphknoten kleiner gleich 1,5 cm im Längsdurchmesser.

RP = richtig positiv, RN = richtig negativ, FP = falsch positiv, FN = falsch negativ, Sens. = Sensitivität, Spez.= Spezifität, KI Sens. = Konfidenzintervall der Sensitivität, KI Spez. = Konfidenzintervall der Spezifität, NHL = Non-Hodgkin-Lymphom, HD = Morbus Hodgkin

3.13.5 Werte für die Lymphknoten größer als 1,5 cm im größten Durchmesser

Es fanden sich bezüglich der Dignitätsbestimmung eine Gesamtspezifität und – sensitivität von 100% und 97,3%.

Für die NHL ergaben sich Werte von 98,7% und 98,2%.

Die Spezifität der Diagnose Morbus Hodgkin betrug 100% bei einer Sensitivität von 83,3%.

Für die soliden Tumoren waren Sensitivität und Spezifität jeweils 100% nachweisbar (s. Tab. 22).

RP	RN	FP	FN	Sens.	Spez.	DT	KI Sens.	KI Spez.	Fall
110	21	0	3	97,3	100	97,8	± 3	± 0	Gesamt n= 134
55	77	1	1	98,2	98,7	98,5	± 3,5	± 2,5	NHL (alle ohne Subtyp als RP)
10	122	0	2	83,3	100	98,5	± 21	± 0	HD
42	92	0	0	100	100	100	± 0	± 0	Solide Tumoren

Tab. 22: Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit (in Prozent) für die verschiedenen Diagnosen, bei Lymphknoten größer als 1,5 cm im Längsdurchmesser.

RP = richtig positiv, RN = richtig negativ, FP = falsch positiv, FN = falsch negativ, Sens. = Sensitivität, Spez.= Spezifität, DT = diagnostische Treffsicherheit, KI Sens. = Konfidenzintervall der Sensitivität, KI Spez. = Konfidenzintervall der Spezifität, NHL = Non-Hodgkin-Lymphom, HD = Morbus Hodgkin

3.13.6 Berichtigte Werte für die NHL

Es wurden für alle oben genannten Gruppen die Werte für die NHL erneut berechnet, unter Zuteilung der Diagnosen ohne Angabe vom Subtyp zu den falsch negativen Diagnosen. Nahm man die Biopsien zur Primärdiagnose und zur Rezidivdiagnose zusammen, ergaben sich eine Sensitivität von 90,3% bei einer gleich bleibenden Spezifität von 99,08% (s. Tab. 23).

Bei den Biopsien im Rahmen der Primärdiagnostik ließen sich eine Sensitivität von 85,71% und eine Spezifität von 97,3% errechnen (s. Tab 23).

Für die Gruppe der Biopsien zur Rezidivdiagnostik zeigten sich eine Sensitivität von 92,7% bei einer Spezifität von 100% (s. Tab. 23).

In der Gruppe der Lymphknoten kleiner gleich 1,5 cm betrug die Sensitivität 83,3% bei einer Spezifität von 100% (s. Tab. 23).

Bei den Lymphknoten größer als 1,5 cm sank die Sensitivität auf 91,1% bei gleich bleibender Spezifität von 98,7% (s. Tab. 23).

RP	RN	FP	FN	Sens.	Spez.	DT	KI Sens.	KI Spez.	Fall
56	108	1	6	90,3	99,08	95,9	± 7,4	± 1,8	Biopsien zur Primärdiagnose und bei bekanntem Malignom n = 171
18	36	1	3	85,71	97,3	93,1	± 14	± 5	Biopsien zur Primärdiagnose n = 58
38	72	0	3	92,7	100	97,3	± 7,8	± 0	Biopsien bei bekanntem Malignom n = 113
5	31	0	1	83,3	100	97,3	± 3	± 0	Lymphknoten ≤ 1,5 cm n = 37
51	77	1	5	91,1	98,7	95,5	± 7,5	± 2,5	Lymphknoten > 1,5 cm n = 134

Tab. 23: Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit (in Prozent) und die zugehörigen Konfidenzintervalle für die NHL, wobei die Diagnosen ohne Angabe des Subtyps zu den falsch negativen Diagnosen gezählt wurden.

RP = richtig positiv, RN = richtig negativ, FP = falsch positiv, FN = falsch negativ, Sens. = Sensitivität, Spez.= Spezifität, DT = Diagnostische Treffsicherheit, KI Sens. = Konfidenzintervall der Sensitivität, KI Spez. = Konfidenzintervall der Spezifität, NHL = Non-Hodgkin-Lymphom

3.13.7 Statistische Zusammenhänge

Kein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte festgestellt werden zwischen der Größe eines punktierten Lymphknotens und:

- der Wahrscheinlichkeit einer Wiederholungsbiopsie oder Exzision (T-Wert: 0,241, Mittelwertdifferenz: 0,153, p: 0,81)

- der Wahrscheinlichkeit einer falschen Diagnose (Korrelationskoeffizient: 0,1, p: 0,88)
- der Wahrscheinlichkeit einer Fehlbiopsie ohne erfasstes lymphatisches Gewebe (Korrelationskoeffizient: -0,085, p: 0,27)
- der Angabe einer unsicheren Diagnose (Korrelationskoeffizient: 0,61, p: 0,428).

Die Größe des punktierten Lymphknotens hatte einen signifikanten Einfluss auf die Länge des gewonnenen Materials (Korrelationskoeffizient: 0,174, p: 0,025): je größer der Lymphknoten desto größer auch der gewonnene Stanzzyylinder.

Die Länge des gewonnenen Materials hatte *keinen* signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit der Angabe einer unsicheren Diagnose (Korrelationskoeffizient:0,046, p: 0,579).

Es ließ sich *kein* statistisch signifikanter Einfluss der Lokalisation der punktierten Lymphknoten ermitteln auf:

- die Notwendigkeit einer Wiederholungsbiopsie oder Exzision (Korrelationskoeffizient: 0,135, p: 0,8)
- die diagnostische Treffsicherheit (Korrelationskoeffizient: -0,08, p: 0,299)
- die Wahrscheinlichkeit einer unsicheren Diagnose (Korrelationskoeffizient: 0,126, p: 0,1).

Bezüglich der Gesamtheit der Diagnosen, bestand ein statistisch signifikanter Unterschied der diagnostischen Treffsicherheit zwischen den Lymphknoten die größer und kleiner als 1,5 cm waren (Chi-Quadrat: 13, p = 0,005).

Verglich man allerdings diese beiden Gruppen nach Diagnosen getrennt, so ließ sich kein signifikanter Unterschied mehr feststellen (s. Tab. 24).

Auch beim Vergleich von Lymphknoten größer und kleiner als 1 cm ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der diagnostischen Treffsicherheit finden (s. Tab. 25).

Chi-Quadrat Wert	Signifikanz p	lokales Signifikanzniveau nach α -Korrektur	Fälle
13	0,005	0,01	Gesamt n = 171
8,7	0,033	0,0125	NHL (alle ohne Subtyp als RP)
8,7	0,034	0,017	NHL (alle ohne Subtyp zu den FN)
0,8	0,682	0,025	HD
7,4	0,059	0,01	solide Tumoren

Tab. 24: statistischer Vergleich der Anzahl richtig und falsch positiver und negativer Ergebnisse zwischen den Lymphknoten die größer und kleiner als 1,5 cm sind, unterteilt nach Diagnosen.

Chi-Quadrat Wert	Signifikanz p	lokales Signifikanzniveau nach α -Korrektur	Fälle
9,8	0,02	0,0125	Gesamt n = 171
8,1	0,04	0,017	NHL (alle ohne Subtyp als RP)
0,7	0,7	0,025	HD
4,4	0,2	0,05	solide Tumoren

Tab. 25: statistischer Vergleich der diagnostischen Treffsicherheit zwischen den Lymphknoten die größer und kleiner als 1 cm sind, unterteilt nach Diagnosen.

Bezüglich der Häufigkeit der Angabe des Pathologen einer Unsicherheit bei der gestellten Diagnose ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Diagnosegruppen feststellen.

Dieser bestand zwischen der Gruppe der NHL (31,2% unsicher) und der Metastasen solider Tumoren (5,6% unsicher) (Chi-Quadrat Wert: 12,13, p: 0,001).

Ebenso ließ sich dieser signifikante Unterschied feststellen zwischen der Gruppe der M. Hodgkin Fälle (35,7% unsicher) und der Metastasen solider Tumoren (5,6% unsicher) (Chi-Quadrat Wert : 9,74, p: 0,002).

Nicht signifikant war der Unterschied dagegen zwischen der Gruppe der NHL (31,2% unsicher) und der M. Hodgkin Fälle (35,7% unsicher) (Chi-Quadrat Wert: 0,109, p: 0,741).

4. Diskussion

Die perkutane Stanzbiopsie als erstes diagnostisches Mittel bei ungeklärten Lymphadenopathien wird je nach Krankheitsbild in den Guidelines und Studien unterschiedlich bewertet. Bei Metastasen solider Tumoren wird die Stanzbiopsie als erster diagnostischer Schritt akzeptiert (30, 51, 68, 71, 86, 95, 96, 97, 147, 179).

Bei malignen Lymphomen ist der Goldstandard die chirurgische Lymphknotenexzision (84, 85, 105, 169, 170, 171). Die DGHO erlaubt auch perkutane Biopsien, betont jedoch, dass eine vollständige Lymphknotenentnahme vorzuziehen sei (84).

In den Leitlinien des Klinikum Marburg wird die perkutane Biopsie nur bei Kontraindikationen zur OP erlaubt (105).

Wotherspoon et al. empfehlen die Stanzbiopsie nur bei Patienten die keine peripheren, oberflächlichen Lymphadenopathien aufweisen, um eine aufwendige und risikoreichere chirurgische Exzision eines abdominellen Lymphknotens zu vermeiden (18, 51, 109, 130, 197).

BenYehuda et al., Erwin et al., deKerviler et al. und Pappa et al. widerlegen mit ihren Ergebnissen die These von Silverman et al., dass die Schneidbiopsie nur zur Rezidivdiagnostik eingesetzt werden soll (23, 37, 39, 51, 116, 130, 147, 150, 153, 208).

In der vorliegenden Studie wurde nur bei 13 von 171 Fällen sowohl eine Stanzbiopsie als auch eine Lymphknotenextirpation durchgeführt. Somit ist der direkte Vergleich der Methode erschwert.

4.1 Ergebnisse der Stanzbiopsie bezüglich aller Diagnosen

In dieser Arbeit wurde eine Gesamtsensitivität von 97,04% und eine Gesamtspezifität von 97,2% ermittelt bezüglich der Dignitätsbestimmung und Diagnosefindung.

Screaton et al. geben eine Gesamtsensitivität von 99,3% und eine Spezifität von 100% an und Verbanck et al. finden eine Sensitivität von 100%, wobei dieser Wert nur an einer sehr kleinen Gruppe von 12 Biopsien ermittelt wurde (147, 188) (s. Tab. 26).

Studie	Technik	Anzahl der Fälle	Sensitivität	Spezifität
<i>Screaton et al.</i> 2002 (147)	True-cut System, 16-18G	260	99,3% bei Primär Diagnosen: 98,9% bei bekanntem Malignom: 96,8%	100% 100% 100%
<i>Verbanck et al.</i> 1997 (188)	True-cut System und FNA, 21G	42 (davon 12 chirurgische kontrolliert)	100%	-
<i>vorliegende Studie</i> 2007	Endschnittechnik 16-18G	171	97,04% bei Primär Diagnosen: 97,7% bei bekanntem Malignom: 97,9%	97,2% 93,3% 100%

Tab. 26: Vergleich der Sensitivitäten und Spezifitäten bezüglich der Gesamtheit der Diagnosen, für die Primär Diagnosen und bei bekanntem Malignom.

Die Sensitivität und Spezifität der Dignitätsbestimmung in der Gruppe der Biopsien zur Primär Diagnose ergab 97,7% und 93,3%. In der Gruppe der Biopsien bei Rezidivdiagnose stiegen sie auf 97,9% und 100%.

In der vorliegenden Studie ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,38$) bezüglich Sensitivitäten und Spezifitäten der Biopsien zur Primärdiagnostik und der Biopsien zur Rezidivdiagnostik. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Screamore et al. überein (147) (s. Tab. 24).

Bezüglich der Gesamtheit der Diagnosen ist die Stanzbiopsie eine verlässliche Methode. Sie kann ebenso sicher zur Primär- wie zur Rezidivdiagnostik eingesetzt werden.

4.2 Ergebnisse der Stanzbiopsie bei Metastasen solider Tumoren

Die empfohlene Vorgehensweise bei Lymphknotenmetastasen hängt von der Lokalisation des Lymphknotens und der Art des Primärtumors ab (84). Beim Melanom und im Rahmen des Staging eines Ösophaguskarzinoms ist die Stanzbiopsie eines suspekten Lymphknotens anerkannt (36, 78, 84, 86, 95, 97, 174, 179).

In der vorliegenden Studie ergaben sich bei einer Inzidenz von 54 Metastasen eine Sensitivität von 98,2% und eine Spezifität von 99,1%. Dies deckt sich mit bisherigen Ergebnissen. Böcking et al. stellen fest, dass 96% der nicht-hämatologischen Malignome durch die perkutane Schneidbiopsie richtig diagnostiziert werden (30). Bezüglich der Diagnose von Lymphknotenmetastasen von Karzinomen und Melanomen beträgt die Sensitivität in der Studie von Zajdela et al. 96% (95) und Tarantino et al. geben für die Diagnose zervikaler Lymphknotenmetastase eine 98%ige Sensitivität an (174).

Jaffer et al. weisen für axilläre Lymphknotenmetastasen bei bekanntem Primärtumor eine 100%ige Sensitivität und Spezifität der FNAB nach (86) (s. Tab. 27).

Studie	Technik	Anzahl der Fälle	Sensitivität	Spezifität
<i>Böcking et al.</i> 1995 (30)	true-cut System 14G	130	96%	100%
<i>Jaffer et al.</i> 2002 (86)	FNA 18-22G	140	100%	100%
<i>Tarantino et al.</i> 1998 (174)	FNA 22G	133	98%	100%
<i>Zajdela et al.</i> 1976 (95)	FNA	1756	96%	-
<i>Vorliegende Studie</i> 2007	Endschnitttechnik 16-18G	171	98,2%	99,1%

Tab. 27: Sensitivitäten und Spezifitäten der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen

15 von 16 axillären Lymphknotenmetastasen nicht-hämatologischer Malignome werden in der Studie von Abdsaleh et al. richtig erkannt, bei einem falsch negativen Ergebnis. Abdsaleh et al. betonen, dass keine Biopsie zur Primärdiagnostik durchgeführt wurde (1).

In der vorliegenden Studie ergaben sich eine Sensitivität und Spezifität von 94,1% und 97,6% bezüglich der Biopsien zur Primärdiagnose und eine 100%ige Sensitivität und Spezifität in der Gruppe der Biopsien bei bekanntem Primärtumor.

Anhand dieser Werte kann die Empfehlung, die perkutane Biopsie nur bei Patienten mit bekanntem Malignom einzusetzen (31, 34, 90, 110), nicht unterstützt werden. Im Rahmen der Primärdiagnostik von Lymphknotenmetastasen ist die Schneidbiopsie ebenfalls eine geeignete Methode.

4.3 Ergebnisse der Stanzbiopsie bezüglich maligner Lymphome

Die deutsche Hodgkin-Studiengesellschaft verlangt bei V.a. ein malignes Lymphom eine Lymphknotenexzision (85). Obwohl die DGHO auch perkutane Biopsien erlaubt, empfiehlt sie eine vollständige Lymphknotenentnahme als sicherer (84). Die Leitlinien des Klinikum Marburgs erlauben eine Stanzbiopsie

nur bei Kontraindikation zur OP (105). In Studienprotokollen zur Therapie maligner Lymphome wird im Rahmen der Diagnostik eine Lymphknotenexzision vorgeschrieben (169, 170, 171).

In der vorliegenden Studie ergaben sich eine Sensitivität von 96,1%, eine Spezifität von 99,6% und eine diagnostische Treffsicherheit von 99,4% für die Diagnose eines malignen Lymphoms mittels Stanzbiopsie (s. Tab. 28)

Studie	Technik	Anzahl der Fälle	Diagnost. Treffsicherheit maligne Lymphome	Sens. maligne Lymphome	Spez. maligne Lymphome
<i>Wotherspoon et al.</i> 1989 (197)	true-cut System 20G CT gesteuert	24	100%	100%	100%
<i>Demharter et al.</i> 2001 (39)	true-cut System 14-18G	149	93%	86%	97%
<i>Screaton et al.</i> 2002 (147)	true-cut System 16-18G	260	99,5%	99,3%	100%
<i>vorliegende Studie</i> 2007	Endschnitttechnik 16-18G	171	99,4%	96,1% (NHL+HD) 85,7% (HD)	99,6% (NHL+HD) 100% (HD)

Tab. 28: Vergleich verschiedener Studien zur diagnostischen Treffsicherheit, Sensitivität und Spezifität der Stanzbiopsie bezüglich maligner Lymphome. Sens.: Sensitiv. Spez.: Spezifität.

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen zwischen den Ergebnissen bei Primär- oder Rezidivdiagnose ($p = 0,478$):

In der Gruppe der Biopsien zur Erstdiagnose ergaben sich Werte von 100% Sensitivität und 97,3% Spezifität verglichen mit einer Sensitivität von 97,6% und einer Spezifität von 100% bei Biopsien zur Rezidivdiagnose.

Dies stimmt mit den Ergebnissen Erwin et als. überein (s. Tab. 29).

Studie	Technik	Anzahl der Fälle	Diagnost. Treffer- sicherheit Primär- diagnosen malignes Lymphom	Diagnost. Treffer- sicherheit Rezidiv- diagnosen malignes Lymphom
<i>Erwin et al.</i> 1986 (51)	true-cut System 18-20G	63	94%	95%
<i>Silverman et al.</i> 1994 (150)	true-cut System 14-22G CT geführt	106	51%	91%
<i>Agid et al.</i> 2003 (4)	true-cut System 18-20G CT geführt	267	84,5%	77,6%
<i>Sklair-Levy et al.</i> 2005 (153)	Endschnitt- technik 18-20G	114	81,5% (NHL) 79% (HD)	85% (NHL) 82% (HD)
<i>vorliegende Studie</i> 2007	Endschnitttechnik 16-18G	171	96,6%	98,2%

Tab. 29: Vergleich der diagnostischen Treffersicherheit bei malignen Lymphomen getrennt nach Primär- und Rezidivdiagnosen.

In der Literatur werden für die Diagnose der Non-Hodgkin-Lymphome mittels Schneidbiopsie diagnostische Treffersicherheiten zwischen 81% und 94% angegeben (4, 40) (s. Tab. 30). In der vorliegenden Studie ergaben sich diesbezüglich eine Sensitivität von 98,4% und eine Spezifität von 99,1% (s. Tab. 30).

Werden zusätzlich zu den NHL auch die Biopsien bei M. Hodgkin in die diagnostische Treffersicherheit einberechnet, ergeben sich in der Literatur Werte zwischen 76% und 99,5% (109, 147) (s. Tab. 30).

Studie	Technik	Anzahl der Fälle	Diagnost. Treffsicherheit NHL	Diagnost. Treffsicherheit HD
<i>Agid et al.</i> 2003 (4)	true-cut System 18-20G CT geführt	267	81%	83,8%
<i>Li et al.</i> 2005 (109)	true-cut System 18-20G	80	80,8%	68,6%
<i>Balestreri et al.</i> 2005 (18)	true-cut System 14-20G CT gesteuert	145	89%, mit Wdh. 95%	75%
<i>Demharter et al.</i> 2007 (40)	true-cut System 14-18G	124	94%	100%
<i>Sklair-Levy et al.</i> 2005 (153)	Endschnitttechnik 18-20G	114	83,3%	80,5%
<i>vorliegende Studie</i> 2007	Endschnitttechnik 16-18G	171	98,8%	98,8%

Tab. 30: Vergleich verschiedener Studien zur diagnostischen Treffsicherheit der Stanzbiopsie bei NHL und M. Hodgkin.

In dieser Studie ließen sich für die Schneidbiopsie eine Sensitivität von 85,7% und eine diagnostische Treffsicherheit von 98,8% nachweisen, bei einer Spezifität von 100% bezüglich der Diagnose M. Hodgkin (s. Tab. 28, 30).

In der Literatur variieren die Erfolgsraten beim M. Hodgkin zwischen 68,8% bei Li et al. und 100% in der Studie von Demharter et al. (40, 109) (s. Tab. 30).

Eine Erklärung dieser Diskrepanz der Erfolgsraten kann in der gewonnenen Gewebsmenge liegen. In der Studie von Demharter et al. werden dickere Nadeln genutzt als von Li et al. (14-18G vs. 18-20G) (40, 109). Außerdem entnehmen Demharter et al. je fünf Stanzzyylinder, wohingegen bei Li et al. nur zwei gewonnen werden (40, 109).

Die Stanzbiopsie ist bei Non-Hodgkin-Lymphomen sowohl für die Primärdiagnostik als auch zur Rezidivdiagnostik eine sichere Methode.

Bei einer Erfolgsrate von 98,8% ist ein positives Biopsiergebnis bei V.a. M. Hodgkin als sicher zu bezeichnen. Da die Sensitivität in der vorliegenden Studie nur 85,7% betrug, sollte bei einem negativen Ergebnis und weiter bestehendem klinischen Verdacht auf einen M. Hodgkin, eine Wiederholungsbiopsie oder

Lymphknotenexzision vorgenommen werden. Dies wird auch von Sklair-Levy et al., Screatton et al., Demharter et al. und Li et al. gefordert (39, 109, 147, 153).

4.4 Auswirkungen von Nadeldicke, Größe des Lymphknotens, Lokalisation des Lymphknotens

Nach Angaben der WHO benötigt man zur Diagnose des M. Hodgkin einen vollständig entnommenen Lymphknoten um genügend Gewebe zur Verfügung zu haben. Zum Einen liegt es daran, dass nur eine geringe Anzahl maligner Zellen – der sogenannten Reed-Sternberg-Zellen – innerhalb einer Vielzahl heterogener, unspezifisch inflammatorischer Zellen vorkommen (18, 196). Es besteht also die Möglichkeit diese wenigen malignen Zellen bei einem kleinen, stanzbiopsisch gewonnenen Gewebsausschnitt nicht zu erfassen (18, 196).

Zum Anderen ist das Erscheinungsbild des M. Hodgkin sowohl mit einer Mononukleose verwechselbar, wo sich auch Reed-Sternberg-Zellen finden lassen, als auch mit einem T-zellreichen diffus großzelligen NHL der B-Zellreihe oder einem angioimmunoblastischen oder anaplastischen NHL der T-Zellreihe (196). Zur Differenzierung ist die Beurteilung der Lymphknotenarchitektur von großer Bedeutung, denn durch das Auffinden eines einzigen nodulären, lymphozyten-prädominanten-Hodgkin-typischen Infiltrats kann zum Beispiel das T-zellreiche NHL der B-Zellreihe ausgeschlossen werden (196).

In der vorliegenden Studie wurde ein M. Hodgkin zunächst als NHL und ein weiterer M. Hodgkin als reaktive Lymphknotenvergrößerung fehldiagnostiziert. Diese Fehldiagnosen wurden von der Pathologie dadurch begründet, dass die Stanzbiopsie nicht ausreichend Gewebe lieferte.

Balestreri et al. behaupten eine Wiederholungsbiopsie ergibt bei Verdacht auf M. Hodgkin keine weiteren Informationen und sie empfehlen direkt eine Exzision vorzunehmen (18).

Dem widerspricht die vorliegende Arbeit, denn die hier vorkommende Fehldiagnose eines M. Hodgkin als NHL wird durch eine Wiederholungsbiopsie berichtigt.

Balestreri et al., Welch et al. und Joensu et al. betonen, dass die umfangreichen histopathologischen Untersuchungen für die Diagnose eines malignen Lymphoms viel Gewebe erfordern (18, 88). Demharter et al. empfehlen diesbezüglich mehrere Biopsien vorzunehmen. Sie selbst entnehmen je 5

Stanzzylinder (39, 40). de Kerviler et al. nutzen dickere Nadeln (14G) um ausreichend Gewebe zu gewinnen (37).

Silverman et al., Zinzani et al. und Pappa et al. belegen, dass die Nadeldicke irrelevant ist für die Diagnosemöglichkeit (130, 150, 208). Pappa et al. vergleichen hierzu die diagnostische Treffsicherheit der Scheidbiopsie mit Nadeln die zwischen 14 und 22G dick sind und finden keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,3$) (130). Zinzani et al. haben mit einer 21G Nadel eine diagnostische Treffsicherheit von 96,5% bezüglich der malignen Lymphome und können in 87% der Fälle den Subtyp bestimmen. Sie behaupten dies deckt sich mit den Ergebnissen von Pappa et al. und Ben-Yehuda et al., die in ihren Studien Nadeln von bis zu 14G einsetzen (208). Silverman et al. sagen ebenfalls, dass die Nadeldicke in ihrer Studienreihe keinen Unterschied machte bezüglich der Möglichkeit der Subtypisierung. Sie räumen ein, eine dickere Nadel sei eventuell nötig zur Unterscheidung eines Non-Hodgkin-Lymphoms Grad 1 von einem NHL Grad 2 (150).

In der vorliegenden Studie wurden in nur 24 (13,8%) Fällen mehrere Stanzzylinder gewonnen und in 2 (1,1%) Fällen wurde eine 16G Nadel eingesetzt.

Bezüglich der Diagnostik der Patienten mit malignen Lymphomen ergab sich eine diagnostische Treffsicherheit von 98,8%. Die Sensitivität der Stanzbiopsie betrug für die Diagnose der NHL 98,4%, für den M. Hodgkin nur 87,5%.

Sowohl bei den NHL als auch beim M. Hodgkin wurde die pathologische Diagnose statistisch signifikant häufiger als unsicher bezeichnet als bei Metastasen solider Tumoren (NHL: 31,2%, $p = 0,001$; HD: 35,7%, $p = 0,002$). In allen Fällen wurde von der Pathologie angegeben, dass für eine sichere Diagnose nicht ausreichend Gewebe vorhanden war.

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied finden zwischen den Sensitivitäten und Spezifitäten der Punktionen an Lymphknoten die kleiner und größer als 1,5 cm waren (NHL: $p = 0,033$ bei lokalem $\alpha = 0,0125$; HD: $p = 0,68$; Metastasen: $p = 0,059$). Auch der Vergleich der Biopsieergebnisse an Lymphknoten kleiner und größer 1 cm, ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität der Diagnosestellungen (NHL: $p = 0,04$ bei lokalem $\alpha = 0,017$; HD: $p = 0,7$, Metastasen: $p = 0,2$).

Ebenso konnte in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden, zwischen der Größe des punktierten Lymphknotens oder der Länge des gewonnenen Materials und der diagnostischen Treffsicherheit ($p = 0,81$), der Wahrscheinlichkeit der Angabe einer unsicheren ($p = 0,43$ und $p = 0,58$) oder falschen Diagnose ($p = 0,19$).

Laut Balestreri et al. ist die Erfolgsrate nicht nur von der Menge des gewonnenen Gewebes abhängig, sondern auch von der Lokalisation des punktierten Lymphknotens (18).

Die Lokalisation der biopsierten Lymphknoten hatte in der vorliegenden Studie keine signifikanten Auswirkungen auf die diagnostische Treffsicherheit. Auch Sklair-Levy et al. und Pappa et al. betonen die Unabhängigkeit der Erfolgsraten von der Lage der Lymphknoten (130, 153).

Anhand der vorliegenden Ergebnisse lässt sich sagen, dass eine einzelne Biopsie mit einer 18G Nadel, unabhängig von der Größe oder Lage des punktierten Lymphknotens, ausreichend für die Diagnose einer benignen Erkrankung, einer Lymphknotenmetastase und eines Non-Hodgkin-Lymphoms zu sein scheint.

Die schlechtere Sensitivität von 87,5% beim M. Hodgkin lässt sich eventuell dadurch erklären, dass eine einzelne Biopsie für diese Diagnose nicht immer genügend Gewebe erbringt. Um die Rate falscher und unsicherer Diagnose und inadäquater Biopsien zu verringern, sind mehrer Probeentnahmen empfehlenswert. Diese Verbesserung der Sensitivität der Stanzbiopsie bei M. Hodgkin durch multiple Biopsien muss prospektiv untersucht werden.

4.5 Schwierigkeiten bei einzelnen Subtypen?

Die oben angegebene Sensitivität bezüglich Diagnostik der NHL sank auf 90,3%, wenn die Diagnosen ohne Angabe des Subtyps zu den falsch negativen Fällen gerechnet wurden.

Zur Möglichkeit der Subtypisierung finden sich in der Literatur Werte zwischen 36% und 100% (40, 150) (s. Tab. 31).

Studie	Technik	Anzahl der untersuchten Fälle	Subtyp NHL mögl.	Subtyp HD mögl.
<i>Wotherspoon et al.</i> 1989 (197)	true-cut System 20G CT geführt	24	78,6%	75%
<i>Silverman et al.</i> 1994 (150)	true-cut System 14-22G CT und US gesteuert	106	36%	-
<i>Ben Yehuda et al.</i> 1996 (23)	true-cut System 14-20G CT geführt	109	77%	100%
<i>Zinzani et al.</i> 1998 (208)	true-cut System 21G	55	86,4%	91%
<i>de Kerviler et al.</i> 2000 (37)	true-cut System 14-20G CT und US gesteuert	194	86% (NHL+HD)	-
<i>Demharter et al.</i> 2001 (39)	true-cut System 14-18G	149	95% (NHL+HD)	-
<i>Screaton et al.</i> 2002 (147)	true-cut System 16-18G	260	60%	28%
<i>Demharter et al.</i> 2007 (40)	true-cut System 14-18G	124	94%	100%
<i>vorliegende Studie</i> 2007	Endschnitttechnik 16-18G	171	93,5% (nach Wdh.)	92,9% (nach Wdh.)

Tab. 31: Möglichkeit der Subtypisierung bei NHL und M. Hodgkin in verschiedenen Studien.
HD: M. Hodgkin, Wdh.: Wiederholungsbiopsie

In der vorliegenden Studie konnten mittels Stanzbiopsie 93,5% der Non-Hodgkin-Lymphome nach WHO Klassifikation eingeteilt werden.

In 16 (25,8%) Fällen wurde ein Subtyp angegeben, mit dem Vermerk, dass die Probe für eine sichere Diagnose zu klein ist.

In 10 (16,1%) weiteren Fällen wurde die endgültige Diagnose erst durch das Lymphknotenregister in Kiel gestellt.

Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen werden Schwierigkeiten gewöhnlich bei der Beurteilung der folliculären Lymphome beschrieben (23, 37, 39, 40, 60, 109, 147, 150, 197). Dieser Subtyp ist von einem reaktiv vergrößerten Lymphknoten mit Hilfe von Immunophänotypisierung und genetischen Untersuchungen zu unterscheiden (23, 37, 39, 40, 60, 109, 147, 150, 196, 197). Doch der Grad eines folliculären Lymphoms und damit seine klinische Aggressivität sind an Stanzbiopsischem Material schwer abzuschätzen (23, 37, 39, 40, 60, 109, 147, 150, 197).

Ebenfalls schwierig an durch Schneidbiopsie gewonnenem Gewebe zu beurteilen, ist die tatsächliche Architektur des Lymphknotens, bzw. das folliculäre oder diffuse Wachstumsverhalten des Lymphoms (23, 37, 39, 40, 60, 109, 147, 150, 197).

Die Ergebnisse dieser Studie entsprechen diesen Aussagen zum Teil. Denn die Lymphome, deren Subtyp-Angabe von der Pathologie hier am häufigsten als unsicher bezeichnet wurden, waren die folliculären NHL der B-Zellreihe mit 27,3%, gefolgt von den diffus großzelligen Non-Hodgkin-Lymphomen der B-Zellreihe mit 16,7%.

25-35% der folliculären B-Zell-NHL transformieren sich im Laufe der Zeit in ein hoch malignes diffus großzelliges NHL (196). Diese Transformationen beginnen lokal in einzelnen Follikeln. Demharter et al. weisen auf die Gefahr hin, solche Areale mittels der Stanzbiopsie nicht zu treffen (39). Daher wird von der WHO empfohlen mehrere Follikel zu untersuchen (196).

Da in dieser Studie nur in einem Fall ein B-Zell-NHL diagnostiziert wurde, das sekundär aus einem T-Zell-NHL entstand, kann keine Aussage darüber gemacht werden, wie sensibel Transformationen tatsächlich entdeckt werden.

Auf NHL der T-Zellreihe wird in der Studie von Li et al. explizit eingegangen (109). Zwar werden 90% der peripheren T-Zell-Lymphome erkannt, Schwierigkeiten treten bei ihnen aber vor allem mit dem anaplastischen T-Zell-Lymphom auf. Hier werden nur 44,4% erkannt (109).

In dieser Studie konnten 6 von 7 T-Zell-Lymphomen klassifiziert werden (85,7%). Jedoch gab die Pathologie bei 2 von den 3 angioimmunoblastischen NHL der T-Zellreihe und bei beiden peripheren T-Zell-NHL den Subtyp nur mit Unsicherheit an. Es kam kein anaplastisches T-Zell-Lymphom vor.

Der Morbus Hodgkin ist, wie oben bereits erwähnt, an sich schon schwierig zu diagnostizieren, da die wenigen neoplastischen Zellen in reaktivem, fibrotischem und nekrotischem Gewebe eingebettet sind (18, 40, 196, 197). Für eine Subtypisierung braucht es daher viel Gewebe für die zusätzlichen Untersuchungen der maligne veränderten Zellen (196, 197).

Nach Pappa et al., Balestreri et al. und Sklair-Levy et al. stellt besonders der nodulär-sklerosierende Typ eine Schwierigkeit dar. In ihren Studien können 50-83% davon nicht durch Stanzbiopsie klassifiziert werden (18, 130, 153). Erst die Lymphknotenexzision erbringt genügend Informationen für die Diagnose (18, 130, 153).

In dieser Studie konnten von den 13 durch Stanzbiopsie erkannten M. Hodgkin Fällen alle subtypisiert werden. Insgesamt konnten 13 von 15 (92,9%) M. Hodgkin klassifiziert werden. In fünf von diesen Fällen (41,7%) gab die Pathologie an, dass die Probe für eine sichere Diagnose zu klein war. Hiervon waren in 60% der Fälle der klassische, nodulär-sklerosierende Typ betroffen.

In Verlaufskontrollen wurden alle unsicheren Subtypen als definitive Diagnose akzeptiert.

Die Stanzbiopsie erlaubte in der vorliegenden Studie nicht nur die Diagnose NHL oder M. Hodgkin, sondern auch der wichtige Subtyp konnte in 93,5% der Fälle bzw. in 92,9% angegeben werden. Somit ist die Schneidbiopsie trotz der oben genannten Schwierigkeiten der Pathologie, eine geeignete diagnostische Methode für die malignen Lymphome.

4.6 Komplikationen

In dieser Studie kam es zu keinen schweren Komplikationen, wie therapiebedürftige Infektion, Schmerzen, Nachblutung oder Punktion von Nachbarorganen. In 2,9% kam es zu nicht therapiebedürftigen Schmerzen und in weiteren 2,3% zu minimalen, ebenfalls nicht therapiebedürftigen Nachblutungen. In der Literatur findet sich eine Komplikationsrate zwischen 0% und 8% (s. Tab. 32).

Studie	Technik	Anzahl der untersuchten Fälle	Komplikationsrate
<i>Silverman et al.</i> 1994 (150)	true-cut System 14-22G CT und US geführt	106	1,9%
<i>Zinzani et al.</i> 1998 (208)	true-cut System 21G	55	0%
<i>Demharter et al.</i> 2001 (39)	true-cut System 14-18G	149	8%
<i>Screaton et al.</i> 2002 (147)	true-cut System 16-18G	260	1,2%
<i>Sklair-Levy et al.</i> 2005 (153)	Endschnitttechnik 18-20G	114	0,9%
<i>Demharter et al.</i> 2007 (40)	true-cut System in Koaxialtechnik 14-18G	124	2,4%
<i>vorliegende Studie</i> 2007	Endschnitttechnik 16-18G	171	5,2%

Tab. 32: Komplikationsraten verschiedener Studien zur Stanzbiopsie.

Sklair-Levy et al. vermuten, dass die Ursache ihrer geringen Komplikationsrate von nur 0,9% in den von ihnen verwendeten dünnen Nadeln (18-20G) liegt (153). Tatsächlich geben Zinzani et al. bei Verwendung einer Nadel von 21G eine Komplikationsrate von 0% an (208).

Auch die DEGUM-Umfrage erbringt eine höhere Komplikationsrate von 0,99% für Grobnadeln als für Feinnadeln (0,59%) (192).

Demharter et al. jedoch nutzen in ihren beiden Studien grobe Nadeln mit einer Dicke von 14-18G und geben Komplikationen an in 8% bzw. nur 2,4% der Fälle (39, 40). Dies widerspricht der Theorie von Sklair-Levy et al., dass nur mit dünnen Nadeln eine niedrige Komplikationsrate zu erhalten ist (153).

Abdsaleh et al. gehen davon aus, mit einer dickeren Nadel eine höhere Komplikationsrate zu verursachen (1). Sie können aber die 14G Nadel in der Axilla sicher und ohne Komplikationen einsetzen (1).

Auch de Kerviler et al. betonen, dass sich keine höhere Komplikationsrate mit einer 16G Nadel finden lässt als mit einer 18G Nadel (37). Da in dieser Studie nur in zwei Fällen eine 16G Nadel eingesetzt wurde, lässt sich hierzu keine sichere Aussage treffen.

Mit einer Rate von 5,2% leichter, nicht therapiebedürftiger Komplikationen ist die Schneidbiopsie mit einer 18G Nadel eine schonende Methode.

4.7 Vergleich mit der chirurgischen Methode

In der Literatur finden sich bei chirurgischen Lymphknotenbiopsien aus dem Mediastinum Sensitivitäten und Erfolgsraten zwischen 80% und 100% (39, 64). Für die Laparoskopie werden Werte zwischen 87%, 94% und 98% angegeben (16, 64, 116, 148, 149).

Die Komplikationsrate einer Laparoskopie liegt zwischen 1% und 8% (16, 64, 116, 133, 148, 149). Allerdings müssen 1,9–22% der laparoskopisch begonnenen Eingriffe aufgrund von Komplikationen und nicht adäquater Proben laparotomisch beendet werden. Bei der Laparotomie liegt die Komplikationsrate mit bis zu 17,6% deutlich höher als bei einer perkutanen Biopsie (16, 64, 87, 89, 116, 133, 148, 149, 168).

Vergleicht man diese beiden Eingriffsarten preislich, so ergibt sich, dass die chirurgische Probeentnahme an einem zervikalen Lymphknoten ohne Allgemeinanästhesie je nach postoperativer Überwachung zwischen 69 EUR und 109 EUR teurer ist als die perkutane Schneidbiopsie.

Die laparoskopische Entnahme eines abdominalen Lymphknoten unter Allgemeinanästhesie kostet je nach postoperativer Überwachung 255 EUR bis 284 EUR mehr als die Stanzbiopsie.

Bei ähnlichen Sensitivitäten aber deutlich teureren und aufwendigeren operativen Verfahren, ist die Schneidbiopsie vorzuziehen.

4.8 Zusammenfassung

Aufgrund der hohen diagnostischen Treffsicherheit der Stanzbiopsie die in der vorliegenden Studie nicht nur für Metastasen (98,8%), sondern auch für NHL (98,8%) und den M. Hodgkin (98,8%) ermittelt wurde, empfiehlt sich diese günstige und komplikationsarme Methode einer Operation vorzuziehen. Da sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Sensitivitäten und Spezifitäten der Biopsien zur Primärdiagnose und denen bei Rezidivdiagnostik nachweisen ließ, kann diese Methode in beiden Fällen gleich gut angewendet werden.

Bezüglich der Möglichkeit der Subtypisierung maligner Lymphome ist die perkutane Stanzbiopsie mit Erfolgsraten von 93,5% bei den NHL und von 92,9% beim M. Hodgkin in dieser Studie und Werten von 94% und 100% in der Studie von Demharter et al. (40) eine verlässliche Methode.

Eine Einschränkung der Anwendung bei kleinen Lymphknoten, lässt sich nicht bestätigen, da sich weder bei Lymphknoten kleiner gleich 1,5 cm noch bei Lymphknoten kleiner gleich 1 cm signifikant schlechtere Ergebnisse zeigten.

Aufgrund der niedrigeren Sensitivität von 87,5% bei M. Hodgkin sollte bei einem negativen oder nicht eindeutigen Biopsieergebnis und weiter bestehendem klinischen Verdacht auf ein malignes Lymphom eine erneute Diagnostik durchgeführt werden.

Die These, dass die Sensitivität der Stanzbiopsie bezüglich des M. Hodgkin durch multiple Probeentnahmen zu erhöhen ist, müsste in einer prospektiven Studien überprüft werden.

Literaturverzeichnis

1. Abdsaleh S., Azavedo E., Lindgren PG.: Ultrasound-guided large needle core biopsy of the axilla. *Acta Radiol* 45 (2): 193-6, Apr 2004
2. Abramowicz JS, Kossoff G, Maršái K, Ter Haar G: Literature review by the ISUOG Bioeffects and safety committee. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19: 318-319, 2002
3. Abramowicz JS, Kossoff G, Maršái K, Ter Haar G: Safety Statement, 2000 (reconfirmed 2003); International Society of ultrasound in obstetrics and gynecology (ISUOG). *Ultrasound Obstet Gynecol* 21: 100, 2003
4. Agid R, Sklair-Levy M, Bloom AI, Lieberman S, Polliack A, Ben-Yehuda D, Sherman Y, Libson E: CT-guided biopsy with cutting needle for the diagnosis of malignant lymphoma: experience of 267 biopsies. *Clin Radiol* 58: 143-147, 2003
5. Ahuja A, Ying M, Ho SS, Metreweli C: Distribution of intranodal vessels in differentiating benign from metastatic neck nodes. *Clin Radiol* 56: 197-201, 2001
6. Ahuja A, Ying M: Grey-scale sonography in assessment of cervical lymphadenopathy: review of sonographic appearances and features that may help a beginner. *Br J Oral and Maxillofacial Surg* 38: 451-459, 2000
7. Ahuja A, Ying M: Sonography of neck lymph nodes. Part II: Abnormal lymph nodes. *Clin Radiol* 58: 359-366, 2003
8. Ahuja A., Ying M., Yang W.T., Evans R., King W., Metreweli C.: The use of sonography in differentiating cervical lymphomatous lymph nodes from cervical metastatic lymph nodes. *J Clin Radiology* 51: 186-190, 1996
9. Ahuja A., Ying M.: Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *Am J Roentgenol* 184 (5):1691-9, May 2005
10. Ahuja A., Ying M.: Sonographic evaluation of cervical lymphadenopathy: is power Doppler sonography routinely indicated? *Ultrasound Med Bio.* 29 (3): 353-9, Mar 2003
11. Al-Brahim N, Ross C, Carter B, Chorneyko K: The value of postmortem examination in cases of metastasis of unknown origin – 20-year retrospective data from a tertiary care center. *Ann Diagn Pathol* 9 (2): 77-80, Apr 2005

12. Alexander AA, Nazarian LN, Feld RI: Superficial soft-tissue masses suggestive of recurrent malignancy: sonographic localization and biopsy. *Am J Roentgenol* 169 (5): 1449-51, Nov 1997
13. Anthony P, Knowles S: Lymphadenopathy as a primary presenting sign: a clinico-pathological study of 228 cases. *Br J Surg* 70: 412-414, 1983
14. Arakawa H, Nakajima Y, Kurihara Y, Niimi H, Ishikawa T: CT-guided transthoracic needle biopsy: a comparison between automatet biopsy gun and fine needle aspiration. *Clin Radiol* 51: 503-506, 1996
15. Armitage JO: Staging Non-Hodgkin-Lymphoma. *CA Cancer J Clin* 55: 368-376, 2005
16. Asoglu O, Porter L, Donohue JH, Cha SS: Laparosocpy for the definitive diagnosis of intra-abdominal lymphoma. *Mayo Clin Proc* 80 (5): 625-631, 2005
17. Bain BJ: Routine and specialised techniques in the diagnosis of haematological neoplasms. *J Clin Pathol* 45: 501-508, 1995
18. Balestreri L, Morassut S, Bernardi D, Tavio M, Talamini R, Gloghini A, Carbone A: Efficacy of CT-guided percutaneous needle biopsy in the diagnosis of malinant lymphoma at first presentation. *J Clin Imaging* 29: 123-127, 2005
19. Ballo MS, Sneige N: Can core needle biopsy replace fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of palpable breast carcinoma. A comparative study of 124 women. *Cancer* 78 (4): 773-7, Aug 1996
20. Bearcroft PWP, Berman LH, Grant J: The use of ultrasound-guided cutting-needle biopsy in the neck. *Clin Radiol* 50: 690-695, 1995
21. Bennert KW, Abdul-Karim FW: Fine needle aspiration cytology vs. needle core biopsy of soft tissue tumors. A comparison. *Acta Cytol* 387 (3): 381-4, May-Jun 1994
22. Bentos A, Rocmans P, Remmelink M, Feremans W: Long-term remission with surgery for recurrent localized Hodgkin lymphoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129: 1172, 2005
23. Ben-Yehuda D, Polliack A, Okon E, Sherman Y, Fields S, Lebenshart P, Lotan H, Libson E: Image-guided core-needle biopsy in malignant lymphoma: experience with 100 patients that suggests the technique is reliable. *J Clin Onc* 14 (9): 24361-2434, Sept 1996

24. *Berichte der Strahlenschutzkommission des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit: Empfehlung der Strahlenschutzkommission und Dokumentationsteil – Empfehlung zur Patientensicherheit bei Anwendung der Ultraschall-Diagnostik in der Medizin.* Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Heft 14: 29-48, 1998
25. Berner A, Davidson B, Sigstad E, Risberg B: Fine-needle aspirations cytology vs. core biopsy in the diagnosis of breast lesions. *Diagn Cytopathol* 29 (6): 344-48, Dec 2003
26. Binder T, Swobodnik W, Wechsler JG, Löschinger K, Eckert E, Schoengen A, Heimpel H, Ditschuneit H: Sonographisch geführte Fein- und Grobnadelpunktion im abdominalen und retroperitonealen Raum. *Dtsch med Wschr* 113: 43-48, 1988
27. Bird NC, Stephenson TJ, Ross B, Johnson AG: Effects of piezoelectric lithotripsy on human DNA. *Ultrasound Med Biol* 21 (3): 399-403, 1995
28. Blanck W: Sonographisch gezielte Punktionen. In: Rettenmaier G, Seitz K (Hrsg.): *Sonographische Differentialdiagnostik*, Band 2; edition med – VCH; Weinheim, 1161-1191, 1992
29. Blettner M, Jahn A, Langner I, Bischof U, Hormann H: Machbarkeit von Studien zur schädigenden Wirkung diagnostischem Ultraschall in der Schwangerschaft auf die Gesundheit der Nachkommen. In: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (Hrsg.) *Schriftenreihe Reaktorsicherheit und Strahlenschutz*; 1-55 & 70-78, 2003
30. Böcking A, Klose K-Ch, Kyll HJ, Hauptmann S: Cytologic versus histologic evaluation of needle biopsy of the lung, hilum and mediastinum – sensitivity, specificity and typing accuracy. *Acta Cytol* 39: 463-471, 1995
31. Brambs HJ, Spamer C, Volk BA, Koch HK: Eine neue Feinnadelpunktionstechnik zur histologischen Diagnostik – Vorläufer kasuistischer Beitrag. *Ultraschall* 5: 111-116, 1984
32. Cafferty LL, Katz RL, Ordonez NG, Carrasco CH, Cabanillas FR: Fine needle aspiration diagnosis of intraabdominal and retroperitoneal

- lymphomas by a morphologic and immunocytochemical approach. *Cancer* 65: 72-77, 1990
33. Cervin JR, Silverman JF, Loggie BW, Geisinger KR: Virchow's node revisited. Analysis with clinicopathologic correlation of 152 fine-needle aspiration biopsies of supraclavicular lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med* 119: 727-730, Aug 1995
34. Cheung YC, Wan YL, Lui KW, Lee KF: Sonographically guided core-needle biopsy in the diagnosis of superficial lymphadenopathy. *J Clin Ultrasound* 28 (6): 283-9, Jul-Aug 2000
35. CME Online-Fortbildung: Hodgkin Lymphom (Morbus Hodgkin). *Praxis* 95: 1697-1704, 2006
36. CME Online-Fortbildung: Ösophaguskarzinom. *Praxis* 95: 175-18, 2006
37. de Kerviler E, Guermazi A, Zagdanski AM, Meignin V, Gossot D, Oksenhendler E, Mariette X, Brice P, Fria J: Image-guided core-needle biopsy in patients with suspected or recurrent lymphomas. *Cancer* 89 (3): 647-52, Aug 2000
38. Delorme S, Debus J: Physikalische und technische Grundlagen. In: *Ultraschall-Diagnostik – verstehen, lernen, anwenden*. MLP – Duale Reihe, Hippokrates Verlag; Stuttgart, S. 35-68, 1998
39. Demharter J, Müller P, Wagner T, Schlimok G, Haude K, Bohndorf K: Percutaneous core-needle biopsy of enlarged lymph nodes in the diagnosis and subclassification of malignant lymphomas. *Eur Radiol* 11: 276-283, 2001
40. Demharter J, Neukirchen S, Wagner T, Schlimok G, Bohndorf K, Kirchhof K: Wertigkeit der sonographisch gesteuerten Lymphknoten-Stanzbiopsie bei der Subtypisierung maligner Lymphome. *TumorDiagn u Ther* 28: 141-145, 2007
41. Detterbeck FC, DeCamp MM, Kohman LJ, Silvestri GA: Invasive staging. The guidelines. *Chest* 123 (1): 167-175, 2003
42. Devesi S, Silverman D, Young J, Pollack E, Brown C, Horm J, Percy C, Myers M, McKay F, Fraumeni J: Cancer incidence and mortality trends among whites in the united states, 1947-84. *JNCI* 79 (4): 701-742, Oct 1987

43. Dmitrovsky E., Martin S. E., Krudy A.G., Chu E. W., Jaffe E. S., Longo D. L., Young R.C.: Lymph node aspiration in the management of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* vol. 4, no. 3: 306-310, 1986
44. Eaton M, Fox R: Surgical biopsy in lymphoma. *ANZ J Surg* 75: 81-812, 2005
45. Eder M: Pathologie des Wachstums und der Differenzierung. In: *Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*; Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, Tokyo; 254-260, 1990
46. EFSUMB: Watchdog-Bericht; Kommentar zu einer epidemiologischen Studie zur Sicherheit der Sonographie. *Ultraschall in Med* 15: 272, 1994 (Übersetzer: Rott HD)
47. EFSUMB-Statement über klinische Sicherheit der Ultraschalldiagnostik (Übersetzer: Rott HD) *Ultraschall in Med* 19: 192, 1998
48. Ehrlich PF, Friedman DL, Schwartz CL: Monitoring diagnostic accuracy and complications. A report from the children's oncology group Hodgkin lymphoma study. *J Ped Surg* 42: 788-791, 2007
49. Eigler FW, Erhard J, Albrecht KH: Chirurgie bei malignen Lymphomen. In: Esser G, Iondahl H (Hrsg): *Prinzipien onkologischer Chirurgie – interdisziplinäre Behandlungsstrategien*; Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York, S. 47-50, 1989
50. Elvin A, Sundström C, Larsson SG, Lindgren PG: Ultrasound-guided 1.2-mm cutting-needle biopsies of head and neck tumours. *Acta Radiol* 38: 376-380, 1997
51. Erwin B, Brynes RK, Chan WC, Keller JW, Phillips VM, Gedgaudas-McClees RK, Torres WE, Bernardino ME: Percutaneous needle biopsy in the diagnosis and classification of lymphoma. *Cancer* 57: 1074-1078, 1986
52. Feller AC: Pathologische Anatomie und Immunhistologie der Non-Hodgkin-Lymphome. *Internist* 34: 106-113, 1993
53. Ferrucci J, Wittenberg J, Margolies M, Carey W: Malignant seeding of the tract after thin-needle aspiration biopsy. *Radiology* 130: 345-346, Feb 1979

54. Feussner H: Diagnostische Laparoskopie. In: Siewert, Rothmund, Schumpellick (Hrsg.): *Praxis der Viszeralchirurgie – onkologische Chirurgie*; Springer Verlag; Heidelberg, S. 180-187, 2006
55. Fonatsch CH: Zytogenetik maligner Lymphome. *Internist* 34: 114-118, 1993
56. Frieling T, Bach D, Lübke H, Berges W, Erckenbrecht J, Wienbeck M: Nutzen und Risiken ultraschallgeführter perkutaner Punktionen. In: Interventionelle Sonographie, *Ultraschall Klin Prax*, Suppl. 1: 26, 1986
57. Garcia JF, Mollejo M, Fraga M, Forteza J, Muniesa JA, Perez-Guillermo M, Perez-Seoane C, Rivera T, Ortega P, Piris MA: Large B-cell lymphoma with Hodgkin's features. *Histopathol* 47: 101-110, 2005
58. General Haematology Task Force of BCSH: Immunophenotyping in the diagnosis of chronic lymphoproliferative disorders. *J Clin Pathol* 47: 871-875, 1994
59. Glaser K, Aufschneider M, Schmid K, Bodner E: Ultraschallgezielte Feinnadelpunktion und Tumorimplantation. In: Interventionelle Sonographie, *Ultraschall Klin Prax*, Suppl. 1: 26, 1986
60. Gong JZ, Snyder MJ, Lagoo AS, Vollmer RT, Dash RR, Madden JF, Buckley PJ, Jones CK: Diagnostic Impact of Core-Needle Biopsy on Fine-Needle Aspiration of Non-Hodgkin Lymphoma. *Diagn Cytopathol* 31 (1): 23-30, Jul 2004
61. Gong JZ, Williams DC, Liu KL: Fine-needle aspiration in non-hodgkin-lymphoma. Evaluation of cell size by cytomorphology and flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 117: 880-888, 2002
62. Görg C, Görg K, Schwrk WB: Interventionelle Sonographie im Bereich des Abdomens – diagnostische und therapeutische Punktionen. In: Schmidt G (Hrsg.): *Ultraschall Kursbuch*; Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York; 313-316, 1999
63. Görg C: Lymphknoten. In: Schmidt G (Hrsg.): *Sonographische Differentialdiagnosen*; Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York; 203-229, 2002
64. Gossot D, DeKerviler E, Brice P, Mariette X, Meignin V, Cazals-Hatem D, Frijja J, Célérier M: Surgical endoscopic techniques in the diagnosis and follow-up of patients with lymphoma. *Br J Surg* 85: 1107-1110, 1998

65. Greenfield S, Jordan MC: The clinical investigations of lymphadenopathy in primary care practice. *JAMA* 240 (13): 1388-1393, Sep 1978
66. Gritzmann N.: Sonography of the Neck: Current Potentials and Limitations. *Ultraschall in Med* 26: 185-96, 2005
67. Günter E, Grabenbauer G, Cidlinsky T, Heyder N, Hahn E: Stichkanalmetasse nach sonographisch gezielter Punktion einer mesenterialen Lymphknotenmetastase bei Pancoast-Tumor. *Dtsch. med. Wschr.* 117: 88-90, 1992
68. Gupta RK, Naran S, Lallu S, Fauck R: The diagnostic value of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the assessment of palpable supraclavicular lymph nodes: a study of 218 cases. *Cytopathology* 14 (4): 201-207, Aug 2003
69. Habscheid W, Pfeiffer M, Demmrich J, Müller H: Stichkanalmetastasierung nach ultraschallgezielter Feinnadelpunktion. Eine seltene Komplikation? *Dtsch. med. Wschr.* 115: 212-215, 1990
70. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, DeWolf-Peeters Ch, Falini B, Gatter KC, Grogan TM: A revised european-american classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the international lymphoma study group. *Blood* 84 (5): 1361-1392, 1994
71. Hehn S.T., Grogan Th. M., Miller Th. M.: Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol vol. 22, no. 15:* 3046-3052, 2004
72. Hermanek P: Histologie, Biopsie. In: Gall FP, Hermanek P, Tonak J (Hrsg.): *Die Praxis der Chirurgie – chirurgische Onkologie – Histologie und stadiengerechte Therapie maligner Tumoren*; Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, Tokyo, S. 108-114, 1986
73. Herold G: Innere Medizin. In: Herold G (Hrsg.): *Innere Medizin*; Herold Gerd, Köln; 2005
74. Herzog P: Lymphknoten. In: Meckler U, Bönhof J, Caspary W, Gritzmann N, Hennermann KH, Herzog P, Stelzel W, Stanad R, Tuma J: *Ultraschall des Abdomens*; deutscher Ärzteverlag; Köln; 135-152, 1992
75. Hilfiker PR, Caduff R, Pok-Lundquist J, Garzoli WE, Marincek B, Kubik-Huch RA: Ultraschallgesteuerte Schneidbiopsien nicht palpabler

- Mammaläsionen: Korrelation mit den Ergebnissen der ultraschallgesteuerten Feinnadelpunktion. *Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch* 40: 41-46, 2000
- 76.Hiller E: Zervikale Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome. Verdachtsmomente, Diagnostik und Heilungschancen. *Fortschr Med* 9: 156-159, 2005
- 77.Ho SS, Metreweli C, Ahuja A: Does anybody know how we should measure Doppler parameters in lymph nodes? *Clin Radiol* 56: 124-126, 2001
- 78.Hodder SC, Evans RM, Patton DW, Silvester KC: Ultrasound and fine needle aspiration cytology in the staging of neck lymph nodes in oral squamous cell carcinoma. *Br J Oral & Maxillofacial Surg* 38: 430-436, 2000
- 79.Hohenberger W, König HJ: Maligne Lymphome (Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome). In: Gall FP, Hermanek P, Tonak J (Hrsg.): *Die Praxis der Chirurgie – chirurgische Onkologie – Histologie und stadiengerechte Therapie maligner Tumoren*; Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, Tokyo, S. 696-716, 1986
- 80.Holtkamp W, Theilmeier A, Droese M, Ebert R, Reis H: Ultraschallgesteuerte Feinnadelpunktion. Grenzen der Methode im Abdomen und Retroperitoneum. *Dtsch. med. Wschr.* 115: 809-812, 1990
- 81.Hopper KD, Abendroth CS, Sturtz KW, Matthews YL, Stevens LA, Shirk S: Automated biopsy devices: a blinded evaluation. *Radiology* 187: 653-660, 1993
- 82.Huhn D, Thiel E: Neue Entwicklungen in der Diagnostik maligner Lymphome. *Internist* 34: 119-126, 1993
- 83.Informationsmaterial über das BioPince™ Full Core Biopsy Instrument der Firma InterV — MD Technologies Inc., Gainesville/USA; PBN Medicals Denmark A/S
- 84.Internetseite der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie: www.dgho.de, Leitlinien/Studien und Tabellen zu Klassifikation
- 85.Internetseite der Deutschen Hodgkin Studiengruppe: www.ghsg.de, Studiengenerationen- und Ergebnisse

86. Jaffer S, Zakowski M: Fine-needle aspiration biopsy of axillary lymph nodes. *Diagn Cytopathol* 26 (2): 69-74, 2002
87. Jockovich M, Mendenhall NP, Sombeck MD, Talbert JL, Copeland EM, Bland KI: Long-term complications of laparotomy in Hodgkin's disease. *Anal of Surg* 219 (6): 615-624, 1994
88. Joensuu H, Klemi PJ, Eerola E: Diagnostic value of DNA Flow cytometry combined with fine needle aspiration biopsy in lymphomas. *J Pathol* 154: 237-245, 1988
89. Johna S, Lefor AT: Laparoscopic evaluation of lymphoma. *Semin Surg Oncol* 15: 176-182, 1998
90. Kardos Th. F., Maygarden S. J., Blumberg A. K., Wakely P. E. Jr., Frable W. J.: Fine needle aspiration biopsy in the management of children and young adults with peripheral lymphadenopathy. *Cancer* 63: 703-707, 1989
91. Kerviler E, Guermazi A, Zagdanski A-M, Meignin V, Gossot D, Oksenhendler E, Mariette X, Brice P, Fria J: Image-guided core-needle biopsy in patients with suspected or recurrent lymphomas. *Cancer* 89 (3): 647-652, Aug 2000
92. Kieler H, Cnattingius S, Haglund B, Palmgren J, Axelsson O: Sinistrality – a side-effect of prenatal sonography: A comparative study of young men. *Epidemiology* 12 (6): 618-23, 2001
93. Kieler H., Cnattingius S., Haglund B., Palmgren J., Axelsson O.: Sinistrality – a side-effect of prenatal sonography: A comparative study of young men. *Epidemiology* 12 (6): 618-23, Nov. 2001
94. Klein JS, Salomon G, Stewart EA: Transthoracic needle biopsy with a coaxially placed 20-gauged automated cutting needle: results in 122 patients. *Radiology* 198 (3): 715-20, Mar 1996
95. Kline TS, Kannan V, Kline IK: Lymphadenopathy and aspiration biopsy cytology. *Cancer* 54: 1076-1081, 1984
96. Kondo T, Kodaira T, Kano E: Free radical formation induced by ultrasound and its effects on strand breaks in DNA of cultured FM3A cells. *Free Radic Res Commun* 19 (Suppl 1): 193-200, 1993
97. Krishnamurthy S, Sneige N, Bedi DG, Edieen BS, Fronage BD, Kuerer HM, Singletary SE, Hunt KK: Role of ultrasound-guided fine-needle

- aspiration of indeterminate and suspicious axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Cancer* 95: 982-988, 2002
98. Kumaran M., Benamore RE., Vaidhyanath R., Nmuller S., Richards CJ., Peake MD., Entwisle JJ.: Ultrasound guided cytological aspiration of supraclavicular lymph nodes in patients with suspected lung cancer. *Thorax* 60: 229-33, 2005
99. Kunze-Mühl E, Golob E: Chromosomenanalysen nach Ultraschalleinwirkung. *Humangenetik* 14: 237-246, 1972
100. Lau CL, Davis RD: The mediastinum. In: Townsend C, Beauchamp R, Evens B, Mattox K (Hrsg.): *Sabiston Textbook of Surgery – The biological basis for modern surgical practice*; Elsevier Saunders Verlag; S. 1735-1742, 2004
101. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG: Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 277 (6): 488-494, Feb 1997
102. Lawrence WD, Association of Directores of Anatomic and Surgical Pathology: ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Virchows Arch* 439 (5): 601-3, Nov 2001
103. Lawrence WD, Association of directors of anatomic and surgical pathology: ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Virchows Arch* 439: 601-603, 2001
104. Leiber B: *Der menschliche Lymphknoten*. Urban & Schwarzenber; München, Berlin; 1961
105. Leitlinien zum Thema Diagnostik und Therapie bei NHL von der Klinik für Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Immunologie der Philipps-Universität-Marburg vom 01.08.2005
106. Lennert K: Lymphknoten. In: Eder, Gredigk (Hrsg.): *Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie*; Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, Tokyo; 429-454, 1990
107. Lennon Am, Rintoul RC, Penman ID: Competition for EUS (a) EBUS-TBNA (b) video assisted thoracoscopy. *Endoscopy* 38 (S1): S80-S83, 2006

108. Levi S, Gustot P, Galperin-Lemaitre H: In vivo effect of ultrasound at human therapeutic doses on marrow cell chromosomes of golden hamster. *Humanmgenetik* 25: 133-141, 1974
109. Li L, Wu QL, Liu LZ, Mo YX, Xie CM, Zheng L, Chen L, Wu PH: Value of CT-guided core-needle biopsy in diagnosis and classification of malignant lymphomas using automated biopsy gun. *World J Gastroenterol* 11 (31): 4843-4847, Aug 2005
110. Lioe TF, Elliott H, Allen DC, Spence RAJ: The role of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the investigation of superficial lymphadenopathy; uses and limitations of the technique. *Cytopathology* 10: 291-297, 1999
111. Liu J.-Ch., Chiou H.-J., Chen W.-M., Chou Y.-H., Chen T.-H., Chen W., Yen Ch.-Ch., Chiu S.-Y., Chang Ch.-Y.: Sonographically guided core needle biopsy of soft tissue neoplasms. *J Clin Ultrasound* 32: 294-298, 2004
112. Livraghi T, Damascelli B, Lombardi C, Spagnoli I: Risk in fine-needle abdominal biopsy. *J Clin Ultrasound* 11: 77-81, Feb/March 1983
113. López JL, del Sura JL, Cabala R, Bilbao FJ: Usefulness and limitations of ultrasound-guided core biopsy in the diagnosis of musculoskeletal tumours. *APMIS* 113 (5): 353-60, May 2005
114. Lorenz RR, Netterville JL, Burkey BB: Head and neck. In: Townsend C, Beauchamp R, Evens B, Mattox K (Hrsg.): *Sabiston Textbook of Surgery – The biological basis for modern surgical practice*; Elsevier Saunders Verlag; S. 833-839, 2004
115. Lymphknoten. In: Riede UN, Werner M, Schäfer HE (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pathologie*; Georg-Thieme-Verlag; Stuttgart; 543-569, 2004
116. Mann B, Conlon KC, LaQuaglia M, Dougherty E, Moskowitz CH, Zelenetz AD: Emerging role of laparoscopy in the diagnosis of lymphoma. *J Clin Oncol* 16: 1909-1915, 1998
117. Masood S, Loya A, Khalbuss W: Is core-needle biopsy superior to fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of papillary breast lesions? *Diagn Cytopathol* 28 (6): 329-34, Jun 2003

118. Mäurer J., William C., Steinkamp HJ., Knollmann FD., Felix R.: Keratinization and Necrosis: Morphologic Aspects of Lymphatic Metastases in Ultrasound. *Invest Radiol* 31 (9): 545-549, Sept 1996
119. Memel S., Dodd G. D., Esola C.C.: Efficacy of sonography as a guidance technique for biopsy of abdominal, pelvic and retroperitoneal lymph nodes. *AJR* 167: 957-962, 1996
120. Merritt CRB, Kremkau FW, Hobbins JC: Diagnostic ultrasound: bioeffects and safety. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2: 366-374, 1992
121. Metreweli C., Ward SC.: Ultrasound demonstration of lymph nodes in the hepatoduodenal ligament ('Daisy Chain nodes') in normal subjects. *Clin Radiol.* 50 (2): 99-101, Feb 1995
122. Miller DL, Thomas RM, Buschbom RL: Comet assay reveals DNA strand breaks induced by ultrasonic cavitation in vitro. *Ultrasound Med Biol* 21 (6): 841-848, 1995
123. Nasuti JF, Mehrotra R, Gupta PK: Diagnostic value of fine-needle aspiration in supraclavicular lymphadenopathy: a study of 106 patients and review of literature. *Diagn Cytopathol* 25 (6): 351-355, 2001
124. Nezhat F, Yadav J, Rahaman J, Gretz H III, Gardner GJ, Cohen CJ: Laparoscopic lymphadenectomy for gynecologic malignancies using ultrasonically activated shears: Analyses of first 100 cases. *Gynecol Oncol* 97: 813-819, 2005
125. Onlinelexikon:
www.studentenpilot.de/studieninhalte/onlinelexikon/al/Alphafehler-Kumulierung
126. Otto R, Antonucci F, Burger H: Ultraschallgeleitete Gewebeentnahme mit der Schneidbiopsiekanüle – Indikationen, Ergebnisse, Risiken. In: Interventionelle Sonographie, *Ultraschall Klin Prax*, Suppl 1: 27, 1986
127. Padge BO: CT- und Ultraschallgesteuerte perkutane Biopsie mit einem automatischen Endschnitt-Biopsie-System: Durchführung, Ergebnisse und Komplikationen. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des doctor medicinae, Münster, 2004

128. Palmer PES, Breyer B, Bruguera CA, Gharbi HA, Goldberg BB, Wachira MW, Weill FS (Hrsg.): Ultraschallgezielte Feinnadelpunktion. In: *Einführung in die Sonographie*; Verlag Hans Huber; 318-319, 1999
129. Papatheodorou K: Diagnostische und therapeutische Wertigkeit ultraschallgesteuerter Aspirationspunktionen abdominaler und thorakaler Raumforderungen. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin, Marburg, 2001
130. Pappa VI, Hussain HK, Reznek RH, Whelan J, Norton AJ, Wilson AM, Love S, Lister TA, Rohatiner AZS: Role of image-guided core-needle biopsy in the management of patients with lymphoma. *J Clin Onc* 14 (9): 2427-2430, Sept 1996
131. Peschel C: Maligne Lymphome – Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome. In: Siewert, Rothmund, Schumpellick (Hrsg.): *Praxis der Viszeralchirurgie – onkologische Chirurgie*; Springer Verlag; Heidelberg, S. 781-783, 2006
132. Pinkus GS: Needle biopsy in malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 14 (9): 2415-2416, 1996
133. Rassweiler JJ, Frede T, Lenz E, Seeman O, Alken P: Long-term experience with laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in the management of low-stage testis cancer. *Eur Urol* 37: 251-260, 2000
134. Rathaus V., Shapiro M., Grunebaum M., Zissin R.: Enlarged mesenteric lymph nodes in asymptomatic children: the value of the finding in various imaging modalities. *Br J Radiol* 78 (925): 30-3, Jan 2005
135. Robinson I.A., Cozens N. J. A.: Does a joint ultrasound guided cytology clinic optimize the cytological evaluation of head and neck masses ? *J Clin Radiology* 54: 312-316, 1999
136. Röher HD, Simon D: Hals. In: Bruch HP, Trenta O (Hrsg.): *Chirurgie*; Urban & Fischer Verlag; München, Jena; S. 461-463, 2001
137. Rott HD, Soldner R: The effect of ultrasound on human chromosomes in vitro. *Humangenetik* 20: 103-112, 1973
138. Rott HD: Diagnostischer Ultraschall: Biologische Wirkungen und potentielle Risiken. *Ultraschall* 9: 2-4, 1988

139. Rott HD: Lungenhämorrhagien durch diagnostischen Ultraschall – eine Literaturübersicht. *Ultraschall in Med* 18: 226-228, 1997
140. Salky BA, Bauer JJ, Gelernt IM, Kreel I: The use of laparoscopy in retroperitoneal pathology. *Gastointest Endosc* 34: 227-230, 1988
141. Sarbia M, Werner M, Höfler H: Biopsie. In: Siewert, Rothmund, Schumpellick (Hrsg.): *Praxis der Viszeralchirurgie – onkologische Chirurgie*; Springer Verlag; Heidelberg, S. 162-167, 2006
142. Schackert HK, Schlag PM, Hünerbein M: Chirurgische Onkologie. In: Bruch HP, Trenta O (Hrsg.): *Chirurgie*; Urban & Fischer Verlag; München, Jena; S. 297-306, 2001
143. Schäfer H: Biomathematik für Mediziner – Skript zur Vorlesung. Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie, Philipps-Universität Marburg, 2000
144. Schäfer HE, Müller-Hermelink HK, Rüdiger T, Marx A, Herbst EW, Riede UN: Lymphknoten. In: Riede U-N, Werner M, Schäfer H-E (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pathologie*; Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York; 548-570, 2004
145. Schaps K-P: Sozialmedizin. In: Emminger HA (Hrsg.): *Exaplan. Das Kompendium der klinischen Medizin*; Urban & Fischer; München, Jena; 1891-1924, 2004
146. Schmidt G: Lymphknotensonographie. In: Schmidt G (Hrsg.): *Ultraschall Kursbuch*; Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York; 121-131, 1999
147. Screatton N. J., Berman L. H., Grant J. W.: Head and neck lymphadenopathy: evaluation with US-guided cutting-needle biopsy. *Radiology* 224: 75-81, 2002
148. Silecchia G, Fantini A, Raparelli L, De Leo A, Vitolo D, Monarca B, Bezzi M, Rosato P, Basso N: Management of abdominal lymphoproliferative diseases in the era of laparoscopy. *Am J Surg* 177: 325-330, 1999
149. Silecchia G, Raparelli L, Perrotta N, Fantini A, Fabiano P, Monarca B, Basso N: Accuracy of laparoscopy in the diagnosis and staging of lymphoproliferative diseases. *World J Surg* 27: 653-658, 2003

150. Silverman SG, Lu BY, Müller PR, Cibas ES, Seltzer SE: Impact of positive findings at image-guided biopsy of lymphoma on patient care: evaluation of clinical history, needle size and pathologic findings on biopsy performance. *Radiol* 1990: 759-764, März 1994
151. Skandalakis J, Gray S, Rewe J: Der Hals – Radikale Dissektion des Halses. In: *Anatomisch bedingte Komplikationen in der Allgemein Chirurgie*; Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York, S. 28-33, 1989
152. Skandalakis J, Gray S, Rewe J: Peritoneum – Komplikationen der Chirurgie des Peritoneums. In: *Anatomisch bedingte Komplikationen in der Allgemein Chirurgie*; Georg Thieme Verlag; Stuttgart, New York, S. 289-290, 1989
153. Sklair-Levy M, Amir G, Spectre G, Lebensart P, Applbaum Y, Agid R, Lieberman S, Ben-Yehuda D, Sherman Y, Libson E: Image-guided cutting-edge-needle biopsy of peripheral lymph nodes and superficial masses for the diagnosis of lymphoma. *J Comput Assist Tomogr* 29 (3): 369-372, May/June 2005
154. Sklair-Levy M, Lebensart PD, Applbaum YH, Ramu N, Freeman A, Gozal D, Gross E, Sherman Y, Bar-Ziv J, Libson E: Percutaneous image-guided needle biopsy in children – summary of our experience with 57 children. *Pediatr Radiol* 31 (10): 732-736, Oct 2001
155. Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A, Simon MA: Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg Am.* 78: 644-649, 1996
156. Slap B, Connor J, Wigton R, Schwartz S: Validation of a model to identify young patients for lymph node biopsy. *JAMA* 255 (20): 2768-2773, May 1986
157. Slap G. B., Brooks J. S. J., Schwartz S.: When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients. *JAMA* 252: 1321-1326, 1984
158. Smith E: Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. *Radiology* 178: 253-258, 1991

159. Sneige N, Dekmezian RH, Katz RL, Fanning TV, Lukeman JL, Ordonez NF, Cabanillas FF: Morphologic and immunocytochemical evaluation of 220 fine needle aspirates of malignant lymphoma and lymphoid hyperplasia. *Acta Cytologica* 34 (3): 311-322, 1990
160. Spiliopoulou C, Papadodima S, Kotakidis N, Koutselinis A: Clinical diagnoses and autopsy findings. A retrospective analysis of 252 cases in Greece. *Arch Pathol Lab Med* 129: 210-214, 2005
161. Spirtos NM, Eisekop SM, Boike G, Schlaerth JB, Cappellari JO: Laparoscopic staging in patients with incompletely staged cancers of the uterus, ovary, fallopian tube, and primary peritoneum: A gynecologic oncology group (GOG) study. *Am J Obstet Gynec* 193: 1645-1649, 2005
162. Stacher A, Höcker P (Hrsg.): *Lymphknotentumoren – Pathophysiologie, Klinik und Therapie*. Urban & Schwarzenberg; München, Wien, Baltimore; 1979
163. Stani J: Cytologic diagnosis of reactive lymphadenopathy in fine needle aspiration biopsy specimens. *Acta Cytologica* 31 (1): 8-13, 1990
164. Stein H: Die neue WHO klasifikation der malignen Lymphome. Nach „REAL“ ein weiterer Schritt auf dem Weg zu einem weltweiten Konsens. *Pathologie* 21: 101-105, 2000
165. Stein J, Martin C: Physikalisch-technische Grundlagen. In: G. Schmidt (Hrsg.): *Ultraschall-Kursbuch*. Georg Thieme Verlag; Stuttgart; New York, 1999; 12-17
166. Steinkamp H. J., Beck A., Werk M., Rademaker J., Felix R.: Kapseldurchbrüche zervikaler Lymphknotenmetastasen: Diagnostischer Stellenwert der Sonographie. *Ultraschall Med.* 24: 323-330, 2003
167. Stramare R., Tregnaghi A., Fitta C., Torracco A., Khaqdivi Y., Rossi CR., Rubaltelli L.: High-sensitivity power Doppler imaging of normal superficial lymph nodes. *J Clin Ultrasound* 32 (6): 273-6, Jul-Aug 2004
168. Strickler JG, Donohue JH, Porter LE, Habermann TM: Laparoscopic biopsy for suspected abdominal lymphoma. *Modern Pathol* 11 (9): 831-836, 1998
169. Studienprotokoll “HD15 für fortgeschrittene Stadien – Qualitätssicherungsprotokoll zur Toxizitätsreduktion und zur prognostischen Bedeutung der FDG-PET in der Primärtherapie des

- fortgeschrittenen Morbus Hodgkin (8 x BEACOPP eskaliert vs. 6 x BEACOPP-14, gefolgt von RT auf PET positive PR)” von der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHSG)
170. Studienprotokoll “Multizentrische Therapieoptimierungsstudie für die Therapie der B-ALL und hochmaligner B-Non-Hodgkin-Lymphome bei Erwachsenen (ab 15 Jahren) – GMALL-B-ALL/NHL 2002”
171. Studienprotokoll “Randomisierte Studie zum Vergleich von 6 und 8 Zyklen Chemotherapie mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) in 14-tägigen Intervallen (CHOP-14) jeweils mit oder ohne den monoklonalen CD20-Antikörper Rituximab bei Patienten mit aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen im Alter von 61-80 Jahren (mit Amendment) Kurztitel: RICOVER-60; Studiennummer: DSHNHL 1999-1A” von der Deutschen Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
172. Swobodnik W, Janowitz P, Kratzer W, Wechsler J, Hagel S, Eckert E, Binder T, Bültmann B, Kuhn K, Hager N, Wenk H, Beck J, Ditschuneit H: Vergleich ultraschallgezielter Feinnadel- und Grobnadelpunktionen bei umschriebenen Läsionen im Abdomen. *Ultraschall in Med* 11: 287-289, 1990
173. Takashima Sh., Sone S., Nomura N., Tomiyama N., Kobayashi T., Nakamura H.: Nonpalpable lymph nodes of the neck: assessment with US and US-guided fine-needle aspiration biopsy. *J Clin Ultrasound* vol. 25, no. 6: 283-292, 1997
174. Tarantino DR, McHenry ChR, Strickland R, Khiyami A: The role of fine-needle aspiration biopsy and flow cytometry in the evaluation of persistent neck adenopathy. *Am J Surg* 176: 413-417, 1998
175. Thetter O: Mediastinum. In: Bruch HP, Trenta O (Hrsg.): *Chirurgie*; Urban & Fischer Verlag; München, Jena; S. 723-733, 2001
176. Tikkakoski T, Päivänsalo M, Siniluoto T, Hiltunen S, Typpö T, Jartti P, Apaja-Sarkkinen M: Percutaneous ultrasound-guided biopsy – fine needle biopsy, cutting needle biopsy, or both? *Acta Radiol* 34: 30-34, 1993
177. Tohnosu N., Onoda S., Isono K.: Ultrasonographic evaluation of cervical lymph nodes metastases in esophageal cancer with special

- reference to the relationship between the short to long axis ratio (S/L) and the cancer content. *J Clin Ultrasound* 17 (2): 101-6, Feb 1989
178. Tonak J, Gall FP, Hohenberger W, Hermanek P: Prinzipien der Chirurgie maligner Tumoren. In: Gall FP, Hermanek P, Tonak J (Hrsg.): *Die Praxis der Chirurgie – chirurgische Onkologie – Histologie und stadiengerechte Therapie maligner Tumoren*; Springer Verlag; Berlin, Heidelberg, Tokyo, S. 131-140, 1986
179. Topal U, Punar Ş, Taşdelen İ, Balaban Adim S: Role of ultrasound-guided core needle biopsy of axillary lymph nodes in the initial staging of breast carcinoma. *Eur J Radiol* 56: 382-385, 2005
180. Tschammler A., Ott G., Schang Th., Seelbach-Goebel B., Schwager K., Hahn D.: Lymphadenopathy : Differentiation of benign from malignant disease—color Doppler US assessment of intranodal angioarchitecture. *Radiology* 208: 117-123, 1998
181. Tsunoda-Shimizu H, Saida Y: Ultrasonographic visibility of supraclavicular lymph nodes in normal subjects. *J Ultrasound Med* 16: 481-483, 1997
182. van den Brekel MW., Stel HV., Castelijns JA., Nauta JJ., van der Waal I., Valk J., Meyer CJ., Snopw GB.: Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria. *Radiology* 177 (2): 379-84, Nov 1990
183. van den Brekel MWM, Castelijns JA, Snow G: Imaging of cervical lymphadenopathy. *Neuroimaging Clin N Am* 6 (2): 417-434, Mai 1996
184. van den Brekel MWM, Castelijns JA, Snow GB: The size of lymph nodes in the neck on sonograms as a radiologic criterion for metastasis: how reliable is it? *AJNR* 19: 695-700, Apr 1998
185. van Overhagen H., van Overhagen H., Brakel K., Heijenbrok M. W., van Kasteren J. H. L., van de Moosdijk C.N.F., Roldaan A.C., van Gils Ad. P., Hansen B.E.: Metastases in supraclavicular lymph nodes in lung cancer: assessment with palpation, US and CT. *Radiology* 232: 75-80, 2004
186. Vassallo P., Wernecke K., Roos N., Peters P. E.: Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high resolution US. *Radiology* 183: 215-220, 1992

187. Vassilakopoulos Th. P., Pangalis G. A.: Application of a prediction rule to select which patients presenting with a lymphadenopathy should undergo a lymph node biopsy. *Medecine®* 79: 338-347, 2000
188. Verbanck J., Vandewiele I., deWinter H., Tytgat J., van Aelst F., Tanghe W.: Value of axillary ultrasonography and sonographically guided puncture of axillary nodes: a prospective study in 144 consecutive patients. *J Clin Ultrasound* 22: 53-56, 1997
189. Voisine A: Core biopsy vs. fine-needle aspiration. *Radio Technol* 66 (3): 191-192, 1995
190. von Klinggräff G: Vergrößerte Lymphknoten im Abdomen und Retroperitoneum. In: Rettenmaier G, Seitz K (Hrsg.): *Sonographische Differentialdiagnostik*, Band 1; edition med – VCH; Weinheim; 381-424, 1990
191. Wakely P Jr., Frable WJ, Kneisl JS: Soft tissue aspiration cytopathology of malignant lymphoma and leukemia. *Cancer* 93 (1): 35-9, Feb 2001
192. Weiss H, Düntsch U: Komplikationen der Feinnadelpunktionen, DEGUM-Umfrage II. *Ultraschall in Med.* 17: 118-130, 1996
193. Weiss LM, Chan WC, Schnitzer B: Lymph nodes. In: Damjanov I, Linder J (Hrsg.): *Anderson's Pathology*, Vol. 1; Mosby-Year Book, Inc.; 1115-1121, 1996
194. Wessels G, Weber P: Physikalische Grundlagen. In: Braun, Günther, Schwenk (Hrsg.): *Ultraschall-Diagnostik – Lehrbuch und Atlas*. Ergänzungslieferung ecomed; Mainz, Marburg: 1-26, 1987
195. Westenend PJ, Sever AR, Beckjman-De Volder HJ, Liem SJ: A comparison of aspiration cytology and core needle biopsy in the evaluation of breast lesions. *Cancer* 93 (2): 146-50, Apr 2001
196. World Health Organization classification of tumours. Pathology & genetics. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Hrsg.: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW; IARC Press, Lyon: 119-253 (Chapter 6-8), 2001
197. Wotherspoon AC, Norton AJ, Lees WR, Shaw P, Isaacson PG: Diagnostic fine needle core biopsy of deep lymph nodes for the diagnosis

- of lymphoma in patients unfit for surgery. *J Pathol* 158 (2): 115-21, Jun 1989
198. Xie HB, Salhadar A, Haara A, Garbam S, Selvaggi S, Wojcik AM: How stereotactic core-needle biopsy affected breast fine-needle aspiration utilization: an 11-year institutional review. *Diagn Cytopath* 31 (2): 106-110, 2004
199. Yamashita Y, Kurokawa H, Takeda S, Fukuyama H, Takahashi T, Kitakyushu J: Preoperative histologic assessment of head and neck lesions using cutting needle biopsy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 93 (5): 528-533, Mai 2002
200. Yang JH, Lee WS, Kim SW, Woo SU, Kim JH, Nam SJ: Effect of core-needle biopsy vs fine-needle aspiration on pathologic measurement of tumor size in breast cancer. *Arch Surg* 140 (2): 125-8, Feb 2005
201. Yang PC, Chang DB, Yu CL, Lee YC, Wu HD, Kuo SH, Luh KT: Ultrasound-guided core biopsy of thoracic tumors. *Am Rev Respir Dis* 146 (3): 763-7 Sep 1992
202. Ying A, Ahuja A, Metreweli C: Diagnostic accuracy of sonographic criteria for evaluation of cervical lymphadenopathy. *J Ultrasound Med* 17: 437-445, 1998
203. Ying M, Ahuja A, Brook F, Brown B, Metreweli C: Nodal Shape (S/L) and its combination with size for assessment of cervical lymphadenopathy : which cut-off should be used? *Ultrasound Med Biol* 25 (8): 1169-75, Oct 1999
204. Ying M, Ahuja A, Brook F: Accuracy of sonographic vascular features in differentiating different causes of cervical lymphadenopathy. *Ultrasound in Med & Biol* 30 (4): 441-447, 2004
205. Ying M, Ahuja A, Brook F: Sonographic appearances of cervical lymph nodes: variations by age and sex. *J Clin Ultrasound* 30: 1-11, 2002
206. Ying M, Ahuja A: Sonography of neck lymph nodes. Part I: Normal lymph nodes. *Clin Radiol* 58: 351-358, 2003
207. Zardawi IM: Fine needle aspiration cytology vs. core biopsy in a rural setting. *Acta Cytol* 42 (4): 883-887, 1998

208. Zinzani PL, Colecchia A, Festi D, Magagnali M, Larocca A, Ascari S, Bendandi M, Orcinio GF, Gherlinzoni F, Albertini P, Pileri SA, Roda E, Tura S: Ultrasound-guided core-needle biopsy is effective in the initial diagnosis of lymphoma patients. *Haematol* 836: 989-992, 1998
209. Ziskin MC, Barnett SB: Ultrasound and the developing central nervous system. WSUMB 2000 Ultrasound safety Mini-Symposium. *Ultrasound in Med & Biol* 27 (7): 875-876, 2001
210. Zorzona J, Cabanillas FF, Altoff TM, Ordonez N, Cohen MA: Percutaneous needle biopsy in abdominal lymphoma. *AJR* 136: 97-103, Jan 1981

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Chiba Aspirationsnadel	S. 2
Abb. 2: Technik der Side-notch-Biopsienadel	S. 4
Abb. 3: Nadelaufbau und Prinzip der Probengewinnung mit dem BioPince™ Biopsieinstrument	S. 5
Abb. 4: Prinzip der Probengewinnung mit dem BioPince™ Biopsieinstrument	S. 6
Abb. 5: sonographisches Einstellen des Lymphknotens	S. 24
Abb. 6: Vorbereitung der markierten Punktionsstelle	S. 25
Abb. 7: Setzen der Lokalanästhesie	S. 25
Abb. 8: linearer 8 Mhz Schallkopf von acuson mit Führungsaufsatz	S. 26
Abb. 9: Führungsstäbe unterschiedlicher Dicke und die dafür vorgesehene Halterung	S. 27
Abb. 10: BioPince™ Vollzylinder Biopsieinstrument	S. 28
Abb. 11: Positionierung der Biopsienadel	S. 29
Abb. 12: Biopsievorgang im Ultraschallbild	S. 29
Abb. 13: Überführung des Biopsiematerials in Transportbehälter	S. 30
Abb. 14: Einteilung zervikaler Lymphknoten nach AJCC	S. 32
Abb. 15 : Schematische Darstellung der abdominellen Lymphknoten und Lymphabflusswege	S. 33
Abb. 16: Anzahl der Biopsien zur Primärdiagnose und bei Rezidivdiagnosen	S. 45

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Komplikationen der FNAB	S. 3
Tab. 2: Komplikationen der Schneidbiopsie mit side-notch- und Endschnitttechnik	S. 8
Tab. 3: Komplikationen der chirurgischen Lymphknotenexzision	S. 10
Tab. 4: Überblick über Studien zur perkutanen Biopsie peripherer Lymphknoten bei Karzinomen, Sarkomen, Melanomen	S. 12
Tab. 5: Gegenüberstellung Mediastinoskopie und EUS-FNA und EBUS-TBNA, wobei sich letztere ergänzen können	S. 13
Tab. 6: Sensitivitäten der FNAB bei der Diagnose malignes Lymphom und Rate an inadäquatem Material	S. 15
Tab. 7: WHO-Klassifikation maligner Lymphome	S. 16
Tab. 8: Vergleich von Studien zur Lymphomdiagnostik mittels Stanzbiopsie	S. 18
Tab. 9: Vergleich der Sensitivitäten der Lymphomdiagnose mittels Stanzbiopsie bei Primärdiagnosen und bekanntem Malignom	S. 20
Tab. 10: Verteilung der peripheren und abdominellen Biopsien	S. 46
Tab. 11: Diagnosen in dieser Studie	S. 51
Tab. 12: Art und Vorkommen der Metastasen solider Tumoren	S. 52
Tab. 13: Vorkommen der Non-Hodgkin-Lymphome der B-Zell-Reihe	S. 53
Tab. 14: Vorkommen der Non-Hodgkin-Lymphome der T-Zell-Reihe	S. 54
Tab. 15: Vorkommen der M. Hodgkin-Subtypen	S. 54
Tab. 16: Vergleich der sich unterscheidenden Diagnosen der Pathologie Marburg und Kiel	S. 55
Tab. 17: Darstellung der falsch negativ und falsch positiven Diagnosen und der Punktionen mit inadäquatem stanzbiopsischen Material	S. 58
Tab. 18: Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit (in Prozent) für die verschiedenen Diagnosen und die jeweiligen Konfidenzintervalle	S.60
Tab. 19: Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit (in Prozent) und die zugehörigen Konfidenzintervalle für die Gruppe der Biopsien zur Primärdiagnose	S. 61

Tab. 20: Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit (in Prozent) und die zugehörigen Konfidenzintervalle für die Gruppe der Biopsien bei bekanntem Malignom	S. 62
Tab. 21: Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit (in Prozent) für die verschiedenen Diagnosen, bei Lymphknoten kleiner gleich 1,5 cm im Längsdurchmesser	S. 63
Tab. 22: Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit (in Prozent) für die verschiedenen Diagnosen, bei Lymphknoten größer als 1,5 cm im Längsdurchmesser	S. 63
Tab. 23: Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit (in Prozent) und die zugehörigen Konfidenzintervalle für die NHL, wobei die Diagnosen ohne Angabe des Subtyps zu den falsch negativen Diagnosen gezählt wurden	S. 65
Tab. 24: statistischer Vergleich der Anzahl richtig und falsch positiver und negativer Ergebnisse zwischen den Lymphknoten die größer und kleiner als 1,5 cm sind, unterteilt nach Diagnosen	S. 67
Tab. 25: statistischer Vergleich der diagnostischen Treffsicherheit zwischen den Lymphknoten die größer und kleiner als 1 cm sind, unterteilt nach Diagnosen	S. 67
Tab. 26: Vergleich der Sensitivitäten und Spezifitäten bezüglich der Gesamtheit der Diagnosen, für die Primärdiagnosen und bei bekanntem Malignom	S. 69
Tab. 27: Sensitivitäten und Spezifitäten der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen	S. 71
Tab. 28: Vergleich verschiedener Studien zur diagnostischen Treffsicherheit, Sensitivität und Spezifität der Stanzbiopsie bezüglich maligner Lymphome	S. 72
Tab. 29: Vergleich der diagnostischen Treffsicherheit bei malignen Lymphomen getrennt nach Primär- und Rezidivdiagnosen	S. 73
Tab. 30: Vergleich verschiedener Studien zur diagnostischen Treffsicherheit der Stanzbiopsie bei NHL und M. Hodgkin	S. 74
Tab. 31: Möglichkeit der Subtypisierung bei NHL und M. Hodgkin in verschiedenen Studien	S. 78
Tab. 32: Komplikationsraten verschiedener Studien zur Stanzbiopsie	S. 81

Diagrammeverzeichnis

Diagr. 1: Altersverteilung der biopsierten Patienten	S. 23
Diagr. 2: Anzahl der Biopsien pro Patient	S. 44
Diagr. 3: Verteilung der biopsierten peripheren Lymphknoten	S. 45
Diagr. 4: Verteilung der biopsierten zervikalen Lymphknoten	S. 46
Diagr. 5: Verteilung der biopsierten abdominellen Lymphknoten	S. 46
Diagr. 6: Häufigkeitsverteilung der Lymphknotengrößen (in cm)	S. 47
Diagr. 7: Häufigkeiten der Längen des gewonnenen stanzbioptischen Materials	S. 48

Abkürzungsverzeichnis

Abb. – Abbildung

AJCC – American Joint Committee of Cancer

bzw. – beziehungsweise

DGHO – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie

DHSG – Deutsche Hodgkin Studiengruppe

DT – Diagnostische Treffsicherheit

ER – Erfolgsrate

etc. – etcetera

HD – Morbus Hodgkin

Kap. – Kapitel

L/B – Länge/Breite

M. – Morbus

NHL – Non-Hodgkin-Lymphom

S. – Seite

s. – siehe

Tab. – Tabelle

u.a. – unter anderem

usw. – und so weiter

z.B. – zum Beispiel

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg:

Prof. Dr. Adamkiewicz	Prof. Dr. Armido
Prof. Dr. Arnold	Prof. Dr. Barth
Prof. Dr. Basler	Prof. Dr. Baum
Prof. Dr. Becker	PD Dr. Beyer
Prof. Dr. Cetin	Prof. Dr. Christiansen
Dr. Czubayko	Prof. Dr. Eilers
Dr. Feuser	PD Dr. Gerdes
Prof. Dr. Geus	Prof. Dr. Görg
Prof. Dr. Gotzen	Prof. Dr. Griss
Prof. Dr. Gudermann	Prof. Dr. Hofmann
Prof. Dr. Jungclas	Prof. Dr. Klenk
Prof. Dr. Koolmann	Prof. Dr. Krieg
Prof. Dr. Kroll	Prof. Dr. Lang
Prof. Dr. Lill	Prof. Dr. Maisch
Dr. Dr. Mandrek	Prof. Dr. Moll
Prof. Dr. Müller	Prof. Dr. Mutters
Prof. Dr. Oertel	Prof. Dr. Remschmidt
Prof. Dr. Renz	Prof. Dr. Schäfer
Prof. Dr. Seitz	Dr. Schmidt
Dr. Schneyer	Prof. Dr. Weihe
Prof. Dr. Wilke	Prof. Dr. Wulf
Prof. Dr. Wulf	

Meine akademischen Lehrer in Poitiers, Frankreich:

Dr. Beillard	Prof. Dr. Digueiro
Dr. Dufour	Prof. Dr. Guillet
Dr. Klossek	Prof. Dr. Lapierre
Prof. Dr. Magnin	Prof. Dr. Neau
Prof. Dr. Oriot	

Danksagungen

Ich möchte mich ganz herzlich bei Prof. Dr. Ch. Görg bedanken, für die Überlassung, die Geduld und die sehr gute Betreuung dieser Doktorarbeit und dafür, dass er mir gezeigt hat, wie viel Spaß mir das „ultraschallen“ macht. Auch Dr. K. Görg, Dr. V. Lauck, Dr. T. Bert und all den anderen Ärzten, die mich während meiner Zeit im Ultraschall-Zentrum begleitet haben, möchte ich ein ganz herzliches Dankeschön aussprechen.

Nicht zu vergessen sind selbstverständlich Prof. Dr. Barth aus der Pathologie und PD Dr. Gerdes aus der Chirurgie, die mir freundlicherweise beratend zur Seite standen.

Ebenso gilt mein herzlicher Dank Dr. Schulze, Dr. Franzen und Frau N. Timmesfeld die mir statistisch zur Seite standen.

Natürlich möchte ich auch den Schwestern Heidi, Susanne, Brigitte und dem Pfleger Richard aus dem Ultraschall-Zentrum für ihre Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft danken.

Außerdem gilt noch ein ganz großes Dankeschön meinen Freunden, die sich immer geduldig das Gerede über meine Doktorarbeit angehört haben; meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben und meiner Schwester und ihrem Ehemann, die immer für mich da sind.

Sozusagen doppelter Dank gilt noch N. Freundlieb, als mein guter Freund und Korrekturleser.

Ebenfalls nicht vergessen möchte ich meine beiden Mitbewohner D. Busemann und T. Waitzmann, die meine Microsoft-Word-Weltverschwörungskrisen aufgefangen haben.