

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr.med. H.K. Müller-Hermelink

**Stanzbiopsie oder chirurgische Biopsie im Retroperitoneum und Mediastinum?
Klinische Wertigkeit für die Lymphomdiagnostik.**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Achim Haas
aus Albstadt-Margrethausen

Würzburg, August 2002

Referent: Prof.Dr.med. H.K. Müller-Hermelink

Korreferent: Priv.-Doz. Dr.med. G. Ott

Dekan: Prof.Dr.med. V. ter Meulen

**Tag der mündlichen Prüfung:
09.07.2003**

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Gewebeentnahme	1
Feinnadelaspirationszytologie (FNAZ)	2
Stanzbiopsie (STB)	2
Chirurgische Biopsie (PE)	3
Komplikationsraten	4
Epidemiologie	5
Klassifikation	6
Ziel der Untersuchung	7
Material und Methoden	8
Auswahl der Fälle	8
Epidemiologische Daten	9
Histopathologische Klassifikation	9
Befundauswertung	9
Primär Diagnosen - Referenzzentrumdiagnosen	10
Statistik	10
Ergebnisteil	12
Diagnosen	12
Altersverteilung, Geschlechtsverteilung	17
Beschaffenheit der Gewebeproben	20
Immunhistologie	20
Re-Biopsierate	21
Subtypisierung	22
Primär Diagnosen vs Referenzzentrumdiagnosen	25
Diskussion	28
Epidemiologie	28
Beschaffenheit der Proben	31
Subtypisierung	32
Re-Biopsierate	35
Primär Diagnosen vs Referenzzentrumdiagnosen	36
Bedeutung des Referenzzentrums	36
Schlußfolgerung	37
Zusammenfassung	39
Literatur	42

Abkürzungen

PE	Chirurgische Biopsie / Probeentnahme
STB	Stanzbiopsie
FNAZ	Feinnadelaspirations - Zytologie
M	Mediastinum
RP	Retroperitoneum
VATS	Video-assisted thoracoscopic surgery
CM	Cervicale Mediastinotomie
PMT	Parasternale anteriore Mediastinotomie
PD	Primärdiagnose durch das einsendende pathologische Institut
RZD	Definitive Diagnose im Referenzzentrum für LK-Pathologie
HL	Hodgkin Lymphom
NLPHL	Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
LRCHL	Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
NSHL	Nodular sclerosis Hodgkin lymphoma
MCHL	Mixed cellularity Hodgkin lymphoma
LDHL	Lymphocyte depleted Hodgkin lymphoma
NHL	Non Hodgkin Lymphom
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
Med-DLBCL	Mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
FL	Follicular lymphoma
LBL	Lymphoblastic lymphoma
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma
BL	Burkitt lymphoma
MCL	Mantel cell lymphoma
MZL	Marginal zone lymphoma
PCM	Plasma cell myeloma / Multiples Myelom
LPL	Lymphoplasmacytic lymphoma

Einleitung

Noch immer stellt die Lymphomdiagnostik sowohl für die behandelnden Kliniker, als auch für den beurteilenden Pathologen eine besondere Herausforderung dar (Harris 1998; Müller-Hermelink 1999; Cohen et al. 2000).

Definitionsgemäß umfassen die Lymphknotenvergrößerungen ätiologisch unterschiedliche Erkrankungen, wobei in benigne / entzündliche LK-Erkrankungen und maligne Lymphome unterschieden wird. Die malignen Lymphome entsprechen autonomen, neoplastischen Proliferationen lymphatischer Zellen der primären bzw. sekundären lymphatischen Organe. Die Diagnose erfolgt mittels histologischer Untersuchung, oftmals unter Einbeziehung immunhistologischer Verfahren (Harris et al 1994; Jaffe et al 2001).

Die REAL-Klassifikation (Harris et al 1994) und deren Weiterentwicklung, die neue WHO-Klassifikation (Jaffe et al 2001), erlauben eine dezidierte Aufteilung in verschiedene Krankheitsentitäten und auch die einzuleitende Therapie geht ganz unterschiedliche Wege in Abhängigkeit der Klassifikation und der Stadieneinteilung (Cohen 2000; Shipp 1994; Sieber et al 2000).

Unter den malignen Lymphomen zeigen immerhin 1/3 der Fälle bei Diagnosestellung keine periphere LK-Beteiligung. Die Tumor-Lokalisation ist dann oftmals nur im Mediastinum oder Retroperitoneum nachzuweisen (Strickler et al 1991).

Gewebeentnahme

Für die Gewebeentnahme mediastinaler oder retroperitonealer Raumforderungen bieten sich zunächst prinzipiell zwei Möglichkeiten an, nämlich die chirurgisch offene Probeentnahme (PE) oder eine Punktionsbiopsie.

Bei den Punktionsbiopsie werden im wesentlichen die Feinnadelaspirationszytologien (FNAZ) und die Stanzbiopsien (STB) unterschieden.

Die Biopsienadeln werden nach ihrer Größe in Feinnadeln und Grobnadeln unterschieden. Die Feinnadeln weisen einen Außendurchmesser von 0,6 – 0,8mm auf, von einer Grobnadeln wird bei einem Außendurchmesser von 0,85 – 2,8mm gesprochen. (Böcking et al 1996).

Feinnadelaspirationszytologie

Bei der Feinnadelaspiration wird mittels aufgesetzter Spritze ein Vakuum erzeugt, das einzelne Zellen aus dem Gewebeverband herauslöst. Sie ermöglicht ein „needling“ oder „Fächern“ innerhalb der Raumforderung und erhöht so die Wahrscheinlichkeit, repräsentatives Gewebe zu fördern.

Die erste FNA-Biopsie wurde von Kun 1847 berichtet (Frable 1983). Für manche Tumorentitäten, insbesondere die Carzinome, hat die FNAZ einen festen Platz in der pathologischen Diagnostik erreichen können (Stanley 1998). In der Primärdiagnostik der Lymphome wird die FNA-Zytologie jedoch überwiegend abgelehnt (Protopapas et al 2000; Buley et al 2000; Gascoyne 1998), auch wenn die Literatur zu diesem Thema einen breiten Platz einnimmt (Wakely 1998; Isaacson 2000; Kaleem et al 2001; Young et al 1998; Sandhaus 2000) und gerade in neuerer Zeit einige Autoren über verlässliche Ergebnisse in der Lymphomdiagnostik mittels FNAZ berichten (Wakely et al 2001; Young et al 1999). Begründet wird die überwiegende Ablehnung der primären Lymphomdiagnostik mittels FNAZ vor allem aufgrund der Nicht-Beurteilbarkeit der Lymphknotenarchitektur (Buley 1998; Protopapas et al 2000).

Stanzbiopsie

Die STB stellt einen „Kompromiss“ zwischen Aspirationsbiopsie und offener Probeentnahme dar (Watanabe et al 1998). Sie bietet einerseits eine, meist durch Sonographie oder Computertomographie kontrollierte und in Lokalanästhesie durchführbare Punktion der Läsion und andererseits läßt sie auch eine Beurteilung der Gewebehistologie im Stanzzyylinder zu (Gascoyne 1998).

Es existieren STB-Nadeln mit einem Außendurchmesser von 0,8-2,8mm, die einen Gewebezylinder von 0,6-2,5mm Durchmesser bergen. Die Nadelgröße wird in der Regel in Abhängigkeit der Komplikationsmöglichkeiten und der klinischen und pathologischen Fragestellung gewählt (Böcking et al 1996).

Wichtig für eine ausreichende Diagnostik ist die Entnahme des Stanzzylinders aus „repräsentativem“ Gewebe. Probleme ergeben sich bei Gewebeentnahme aus den Randbereichen der Läsion, falls diese doch verfehlt wird, aber auch bei Entnahme aus zentralen Tumoranteilen, falls diese überwiegend nekrotische Anteile enthalten (Hopper et al 1993).

Bei der Stanzbiopsie (STB) werden die Zellen in ihrem natürlichen Gewebeverband belassen und als zusammenhängender Zylinder ausgeschnitten.

Insbesondere der Einsatz halbautomatisierter Stanzbiopsien nach dem TruCut-Prinzip liefert gute Biopsiezylinder. (Isaacson 2000; Gascoyne 1998). Hierbei führt die Stanzkanüle mittels eines Schußapparates die Gewebeentnahme im Bruchteil einer Sekunde durch, indem nach Auslösen des Schußapparates zunächst die Stanzkanüle (innere Flachnadel), an deren Spitze sich eine Vertiefung befindet, vorschießt und unmittelbar anschließend, in einem zweiten Schritt, die äußere Hohl-nadel sich über die Stanzkanüle schiebt und so einen Gewebezylinder abschneidet, der dann geborgen werden kann (Isaacson 2000).

Chirurgische Biopsie

Eine offene Probeentnahme bietet die beste Möglichkeit umfangreiches Gewebe zu entnehmen und zumindest in vielen Fällen schon intraoperativ zu entscheiden, ob das Gewebe auch aus „repräsentativer“ Lokalisation entnommen wurde, sodaß überwiegend noch immer die PE als Goldstandard in der primären Lymphomdiagnostik angesehen wird. (Isaacson 2000; Watanabe 1998).

Bei den chirurgisch offen entnommenen Gewebeproben stehen im Mediastinum im wesentlichen drei Zugangswege zur Auswahl, nämlich die videoskopisch assistierte Thorakoskopie (VATS) (Roviara et al 2000; Cirinio et al 2000), die parasternale anteriore

Mediastinotomie (PMT) (Watanabe et al 1998) und die cervicale Mediastinoskopie (CM) (Gossot et al 1996). Die Indikationen für die verschiedenen Zugangswege besteht u.a. in Abhängigkeit der Lokalisation. (Furrer et al 1996). Die VATS mit seitengetrent durchführbarer Ventilation kann bei Raumforderungen im gesamten Mediastinum, einschließlich des hinteren Mediastinums und der LK-Gruppe im aortopulmonalen Fenster eingesetzt werden. Die PMT kann bei Raumforderungen im vorderen Mediastinum durchgeführt werden. Die CM bietet einen Zugang zu Raumforderungen im mittleren und vorderen Mediastinum (Furrer et al 1996).

Für die Raumforderungen im Retroperitoneum wird insbesondere bei zentraler oder im Oberbauch gelegener Tumorlokalisierung meistens ein laparoskopischer (Cowles et al 2000; Childers et al 1992) oder ein transabdomineller Laparotomiezugang (Wilke et al 1987) gewählt, bzw. bei Tumoren der Flankenregion oftmals auch ein rein extraperitonealer, dorsolumbalen Zugang mittels Flankenschnitt, wobei ein rein retroperitonealer Zugang eine visuelle Kontrolle über die zentralen Gefäße in der Regel nicht zuläßt. (Fricke et al 1981; Horn 1987; Storm et al 1991).

Komplikationsraten

Die Komplikationsraten bei der FNAZ werden im im Mediastinum im Bereich von 0-18% angegeben, mit einer Rate schwerwiegender Komplikationen von 0-9% und einer Mortalität von 0-0,001% (Böcking et al 1996; Weiss et al 1996).

Die Komplikationsrate für die Stanzbiopsien im Mediastinum liegt höher mit Werten von 0-49% für die Gesamtkomplikationsrate und 0-29% schwerwiegender Komplikationen. Die Mortalität bei Stanzbiopsien wird mit 0-0,002% angegeben (Zinzani et al 1999; Feuerbach et al 1989; Bölter et al 2000; Böcking et al 1996).

Die Gesamtkomplikationsrate der chirurgisch offen entnommenen Gewebeproben wird im Mediastinum mit 0-33% angegeben, mit einem Anteil an schwerwiegenden Komplikationen von 0-5,6% und einer Mortalität von 0-1% (Puhakka 1989; Krasna et al 1996; Dimitriev et al 1996).

Die Komplikationsraten im Retroperitoneum sind bei der FNAZ, der STB und der PE jeweils etwas geringer als im Mediastinum (Binder et al 1988; Droese et al 1984; Bölter et al 2000; Kloese et al 1992).

Epidemiologie

Bzgl. der epidemiologischen Daten lassen sich in den letzten Jahrzehnten interessante Veränderungen bei den malignen Lymphomen, insbesondere bei den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) feststellen.

So ist z.B. bei einer Gesamtinzidenz der NHL von 4-22/100.000 sowohl die Inzidenzrate, als auch die Mortalität weltweit über Jahrzehnte hinweg dramatisch ansteigend, insbesondere bei älteren Männern und bei den großzelligen NHL, mit einem jährlichen Zuwachs von 2-4%. (Rabkin 1999; Weisinger et al 1997; Cartwright et al 1999; Hartge et al 1994).

Ursächlich dafür werden neben den (zahlenmäßig wohl nur geringen) Veränderungen in der Klassifikation und Diagnostik (Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma [LDHL] vs anaplastic large cell lymphoma [ALCL]) v.a. virale Komponenten (u.a. HI-Virus), sowie zunehmende Belastung mit Umweltgiften (Herbizide, Chemikalien wie z.B. Haarfärbemittel) gemacht. (Cartwright et al 1999 Hartge et al 1994).

Demgegenüber wurde bei Kindern und Erwachsenen bis zum 30.Lj bisher kein wesentlicher Anstieg der Inzidenz bei den NHL festgestellt. (Cartwright et al 1999 Hartge et al 1994).

Für die Hodgkin-Lymphome zeigen sich geographisch stark schwankende Inzidenzwerte die von 0,5/100 000 in Teilen Asiens bis 4/100 000 in Nordamerika reichen (Hartge et al 1994).

Neuere Untersuchungen (Cartwright et al 1999) berichten aber auch von uneinheitlichen Daten in Europa mit einer Gesamtinzidenz von 2,9-5,4/100.000 bei Männern und 1,4-4,2/100.000 bei Frauen, mit einer ebenfalls schwankenden Geschlechtsverteilung (m:w) der Hodgkin Lymphome (HL) in Europa von 1,04 - 2,2 : 1. Weltweit scheint ein Trend zu einer ansteigenden Inzidenz der Hodgkin-Lymphome bei jungen Frauen zu gehen, insbesondere des nodulär-sklerosierenden Subtyps (Cartwright et al 1999; Chen 1997; Hartge et al 1994; Harris 1998) und sinkender Inzidenz der Hodgkin-Lymphome bei älteren Männern (Strollo 1997), bei insgesamt sich verringernder Geschlechtsdifferenz (Cartwright et al 1999; Chen 1997).

Klassifikation

Die Lymphomdiagnostik war seit der Erstbeschreibung durch Th. Hodgkin im Jahre 1832 (Wilks 1865) über die Definition der Hodgkin-Lymphome durch Sternberg (1898) und Reed (1902), die Beschreibung maligner Lymphome des Keimzentrums durch Brill und Mitarb. (1925) bzw. Symmers (1927) und die Beschreibung des Burkitt-Lymphoms 1958 durch Burkitt bis zu den unterschiedlichen Klassifikationen, die noch zu Beginn der 80er Jahre nebeneinander bestanden (Working Formulation 1982) und erst dann vereinheitlicht werden konnten (Harris et al 1994; Harris et al 2001) ein „work in progress“. (Aisenberg 2000; Harris 1998; Harris et al 2000; Müller-Hermelink 1999).

Nachdem 1982 die Working Formulation in der Klassifizierung der Non-Hodgkin Lymphome zwischen den bestehenden (weltweit ca. sechs unterschiedliche Klassifizierungen, darunter u.a. die Kiel-Klassifikation) Lymphom-Klassifikationen zu „übersetzen“/vermitteln versuchte, v.a., um die Therapieergebnisse wieder vergleichbar zu machen, war mit der REAL-Klassifikation (Harris et al 1994), die bei einem Treffen weltweit führender Hämatopathologen in Berlin im April 1993 verabschiedet wurde, ein wichtiger Schritt in Richtung auf eine systematische und praxisorientierte Lymphomdiagnostik erreicht. Die REAL-Klassifikation orientiert sich an der Kiel-Klassifikation (Lennert et al 1975 und 1990) und berücksichtigt in ihrer Einteilung sowohl theoretische, wie auch praktische Bedürfnisse der Pathologen und auch der Kliniker. So wurden in ihr sowohl morphologische, immunologische und molekulargenetische Aspekte verwirklicht, als auch das klinische Erscheinungsbild unterscheidbarer Entitäten berücksichtigt. Ferner wurde versucht, soweit möglich, den zugrundeliegenden Zelltyp der Neoplasie zu charakterisieren und es wurden erstmals auch die Hodgkin-Lymphome miterfaßt.

Eine Weiterentwicklung der REAL-Klassifikation ist die kürzlich erschienene Einteilung der WHO (Jaffe et al 2001), die bezüglich der Lymphome auf der REAL-Klassifikation aufbaut und ebenfalls sowohl die Hodgkin-, als auch die Non-Hodgkin-Lymphome umfasst. Darüberhinaus werden in ihr aber auch die myeloischen, histiozytischen und Mastzell-Neoplasien erfasst und klassifiziert.

Ziel der Untersuchung

Bei den veröffentlichten Studien, die Stanzbiopsien untersuchen, wird oftmals nur eine Unterscheidung zwischen maligne und benigne bzw. zwischen den einzelnen Entitäten (HL, NHL) getroffen (Binder et al 1988; Watanabe et al 1998) und nicht eine Aussage bzgl. einer pathologisch-definitiven, an den Kriterien der REAL- bzw. WHO-Klassifikation sich orientierenden Diagnose gemacht.

Ziel der Untersuchung war deshalb in erster Linie die Frage, inwieweit die stanzbiopsischen Ergebnisse eine definitive histopathologische Beurteilung zulassen, gemäß der REAL- bzw. WHO-Klassifikation. Weitere Fragestellungen betreffen den Vergleich zwischen den primär gestellten Diagnosen und den Diagnosen am Referenzzentrum für LK-Pathologie, sowie die Ermittlung der Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Krankheitsentitäten im Untersuchungsgut.

Material und Methoden

Auswahl der Fälle

Retrospektiv untersucht wurden 212 Stanzbiopsien (STB), sowie ebenfalls 212 chirurgische Probeentnahmen (PE) aus dem Bereich Retroperitoneum und Mediastinum, die am Pathologischen Institut des Universitätsklinikums Würzburg als Referenzzentrum für Lymphknoten-Pathologie in den Jahren 1994 bis 1998 zur pathologischen Zweitbegutachtung eingegangen waren.

Feinnadelaspirationszytologien (FNAZ) wurden in die Untersuchung nicht aufgenommen. Daten über klinische Verlaufskontrollen wurden nicht erhoben.

Mittels EDV-Recherche (relationale Datenbank) konnten aus den Jahrgängen 1994 bis 1998 zunächst 141 Stanzbiopsien und 187 PE gefunden werden. Zur Erhöhung der Fallzahl und zur Überprüfung der „Auffindungsquote“ erfolgte anschließend eine Handauszählung des Jahrgangs 1996. Die hier zusätzlich sich aufzeigenden 71 Fälle von Stanzbiopsien wurden in die Studie eingeschlossen. Das Vergleichskollektiv an chirurgischen Probeentnahmen wurde um 25 Fälle (die ersten 25 Fälle Jahrgangs 1996) von 187 auf ebenfalls 212 erhöht.

Einschlußkriterien für die Aufnahme in die Studie waren die Entnahmeart der Gewebeprobe (Stanzbiopsie [unabhängig vom gewählten Nadeltyp] bzw. PE [unabhängig vom gewählten operativen Zugangsweg]) und die Lokalisation (Mediastinum bzw. Retroperitoneum). Zur Erhöhung des Anteils maligner Lymphome an der Gesamtzahl der Proben wurden lediglich Konsilfälle, die dem Pathologischen Institut in Würzburg als Referenzzentrum für Lymphknoten-Pathologie zugesandt wurden, berücksichtigt.

Ein nachträglicher Ausschluß von Fällen erfolgte nicht.

Epidemiologische Daten

Ausgewertet wurden die Geschlechtsverteilung, das Durchschnittsalter und die Diagnosenverteilung, getrennt nach Stanzbiopsien und PE. Innerhalb dieser Gruppen (STB und PE) wurden dann die Subgruppen bzgl. Mediastinum (einschließlich vorderes, mittleres, hinteres Mediastinum), Retroperitoneum und innerhalb der einzelnen Krankheitsentitäten (HL, NHL, Thymische NPL, sonstige Diagnosen) gemäß der gewählten Klassifikationen nochmals getrennt nach Geschlechtsverteilung, Altersdurchschnitt und Diagnosenverteilung ausgewertet.

Histopathologische Klassifikation

Beurteilt wurde die Möglichkeit des Untersuchers, das Gewebe hinsichtlich der einzelnen Krankheitsentitäten bzw. Subtypisierung zu beurteilen.

Eine Gewebeprobe wurde als vollständig subtypisiert eingestuft, wenn sie gemäß der REAL- / WHO- Klassifikation bei den malignen Lymphomen (Harris et al 1994, Jaffe et al 2001), gemäß der Einteilung nach Müller-Hermelink und WHO bei den Thymomen (Müller-Hermelink 1986 und 1994) bzw. gemäß des Phänotyps bei den Karzinomen, Keimzelltumoren und sonstigen Neoplasien eingeteilt werden konnte.

Befundauswertungen

Beschaffenheit der Gewebeproben

Zur Beurteilung der Gewebequalität und der Gewebemenge der Stanzbiopsien und der chirurgischen Biopsien wurden die Angaben in den schriftlichen Befunden herangezogen. Als mangelhafte Gewebemenge bzw. mangelhafte Gewebequalität wurden Befunde gewertet, die ausdrücklich auf eine geringe Gewebemenge bzw. eine eingeschränkte Gewebequalität hinwiesen.

Re-Biopsierate

Als Re-Biopsie wurden alle Gewebeproben gewertet, die vor Therapie-Einleitung aus derselben Region entnommen wurden und dem Referenzzentrum für Lymphknoten-Pathologie erneut eingesandt wurden.

Die Angaben bzgl. Immunhistologie und Molekulargenetik wurden den schriftlichen Befunden entnommen.

Primär Diagnosen – Referenzzentrumdiagnosen

Da der überwiegende Teil der Fälle bereits durch ein auswärtiges pathologisches Institut untersucht war, wurden bei den Stanzbiopsien die einsendenden Pathologen nachträglich um Zusendung ihrer pathologischen Primärdiagnose und der schriftlichen Befunde gebeten.

Der Vergleich der Ergebnisse des primär beurteilenden Pathologen mit dem Ergebnis des Referenzzentrums für Lymphknoten-Pathologie erfolgte ebenfalls auf der Basis der vollständigen Subtypisierung (s.o.).

Statistik

Eine Beurteilung über signifikant differierende Ergebnisse in den Vergleichsstudien (Stanzbiopsie vs PE bzw. Mediastinum vs Retroperitoneum, inklusive der Untergruppen) erfolgte mittels parametrischem X^2 -Test (zwei unabhängige Stichproben mit dichten Größen) mit einem Freiheitsgrad auf der Basis einer Vierfeldertafel und einer Irrtumswahrscheinlichkeit α für den Fehler 1. Art $< 0,05$, bzw. mit dem Fisher-Yates-Test für kleinere Stichprobenumfänge, bei $n < 30$ (Harms 1992).

Die Altersverteilung wurde mit dem t-Test für unverbundene, normalverteilte Stichproben mit quantitativer Zielgröße untersucht mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit α für den Fehler 1. Art $< 0,05$.

Ergebnisteil

Diagnosen

Der Vergleich der Diagnosen (Tab.1, Abb.1a,b) zeigt in beiden Gruppen (PE und STB) ein Überwiegen der lymphatisch- bzw. Thymus-assoziierten Raumforderungen (bei den PE 82,1% [174/212] lymphatisch- und Thymus-assoziierte Raumforderungen, bei den STB 81,6% [173/212] lymphatisch- und Thymus-assoziierte Raumforderungen) und ein Überwiegen der Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, jeweils ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen STB und PE.

Der Anteil der Thymischen Neoplasien ist bei den PE statistisch signifikant höher als bei den STB (19,8% [42/212] vs. 7,6% [16/212], $p < 0,05$, s. Tab.1).

Bei den PE waren in 1,4% (3/212) der Fälle die Gewebeproben in ihrer Dignität nicht zu bestimmen. Bei den STB war der Anteil an Tumoren unklarer Dignität 3,3% (7/212). Dies entspricht einem statistisch signifikant niedrigeren Anteil der Tumore unklarer Dignität bei den offenen Probeentnahmen gegenüber den Stanzbiopsien ($p < 0,05$, Tab.3).

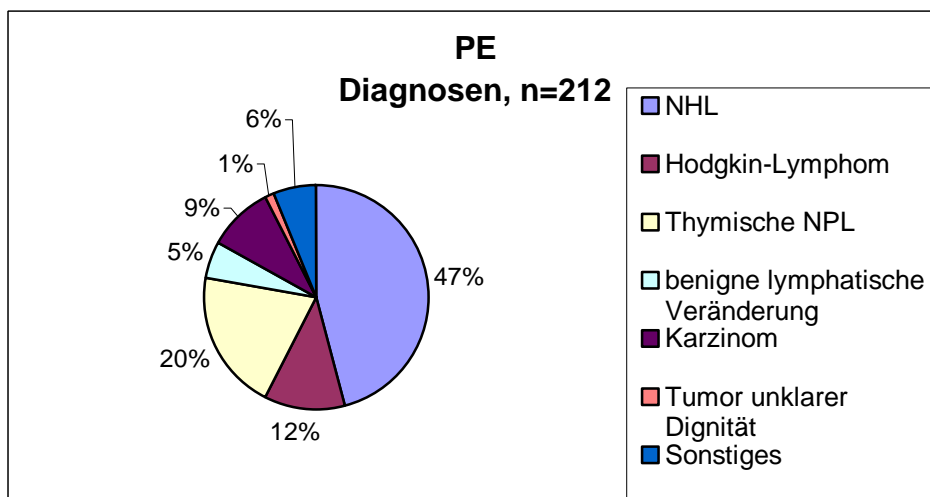


Abb.1a Offene Probeentnahmen, Verteilung der Diagnosen

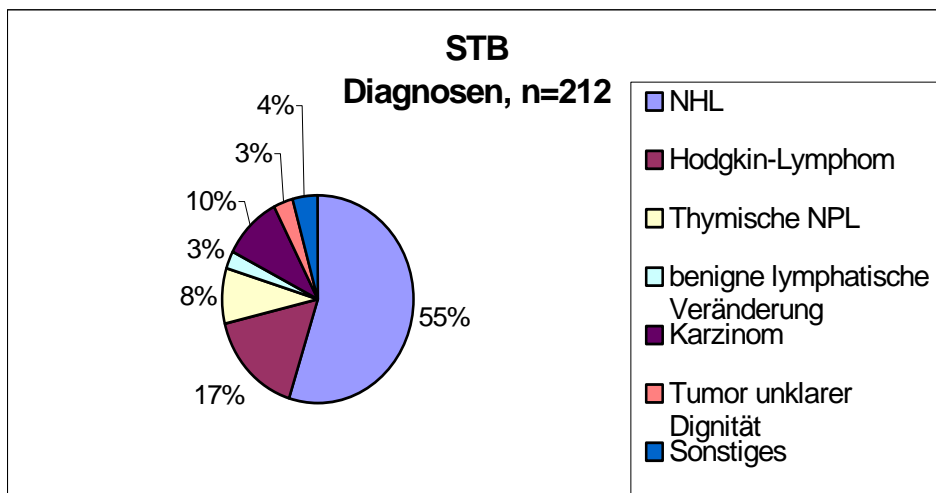


Abb.1b Stanzbiopsien, Verteilung der Diagnosen

NHL

Unter den NHL überwiegen die großzelligen NHL (Tab.1, Abb.2a,b) mit einem Anteil von 32,1% (68 von 212) an den Gesamtdiagnosen der STB und 32,6% (69 von 212) an den Gesamtdiagnosen der PE. Das diffus großzellige B-Zell Lymphom (DLBCL) macht einen Anteil von 23,6% (50 von 212) der Gesamtdiagnosen bei den PE aus und 20,3% (43 von 212) der Gesamtdiagnosen bei den STB. Der Anteil der diffus großzelligen B-Zell Lymphome (DLBCL) an den mediastinalen NHL beträgt dabei unter den PE 61,2% (41 von 67) und unter den STB 56,1% (32 von 57).

Die folliculären NHL weisen einen Anteil von 8,5% (18 von 212) bei den PE und von 12,7% (27 von 212) bei den STB auf, wobei der Anteil der III° folliculären NHL bei den PE 4,2% (9 von 212) der Gesamtdiagnosen beträgt und bei den STB 7,6% (16 von 212).

T-NHL machen 4,7% (10 von 212) der Gesamtdiagnosen unter den PE aus (fünf T-lymphoblastische Lymphome und fünf großzellig anaplastische Lymphome [ALCL]), sowie unter den STB 4,3% (9 von 212, sechs T-lymphoblastische Lymphome und drei ALCL).

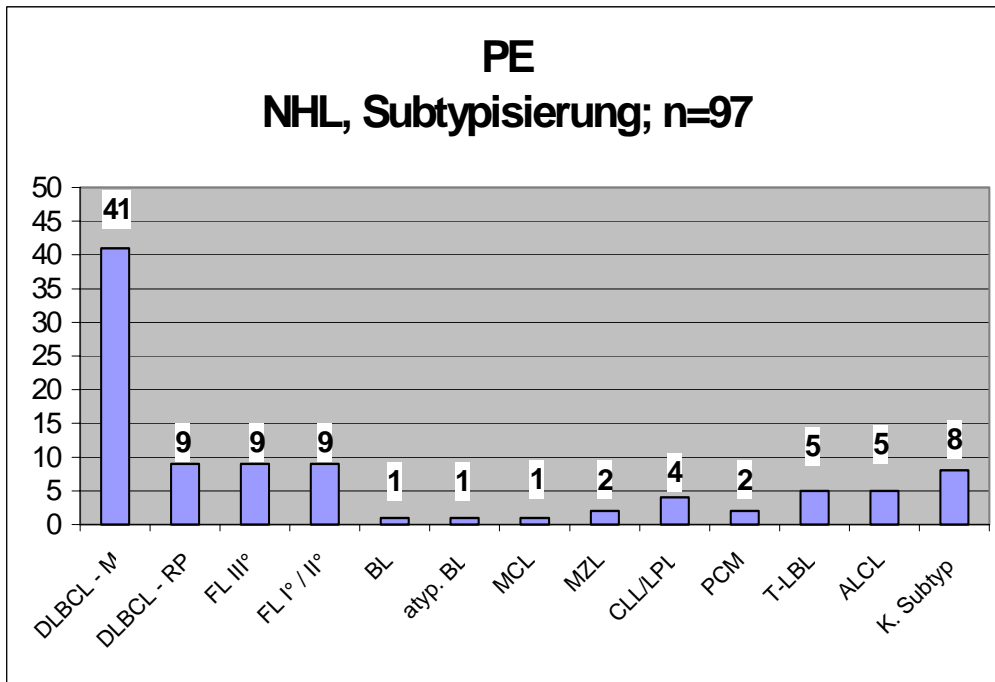


Abb.2a Subklassifikation der NHL, PE

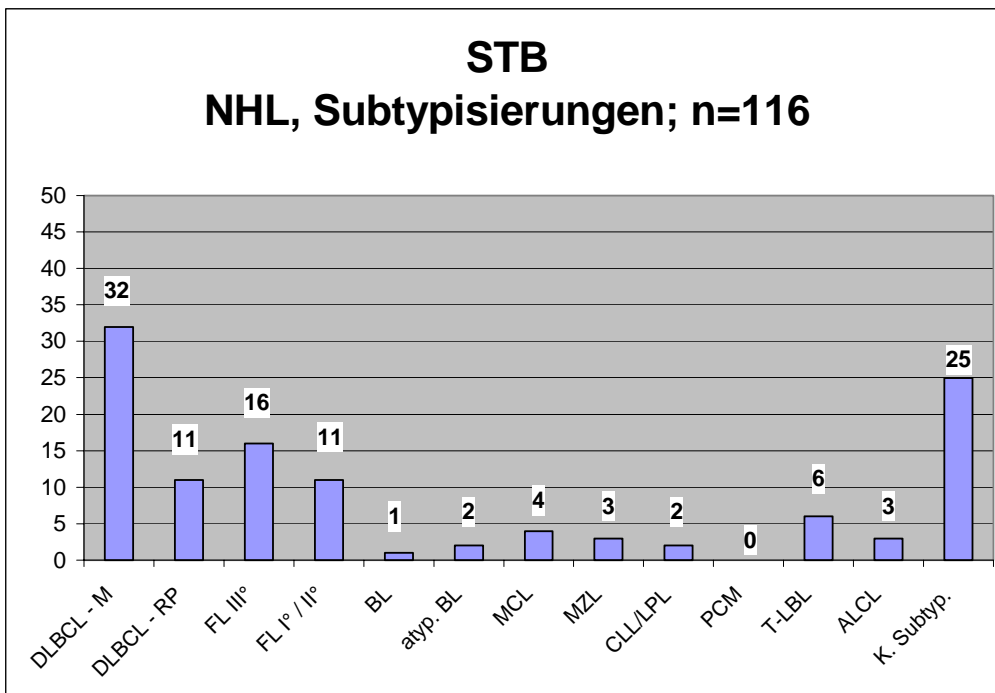


Abb. 2b Subklassifikation der NHL, Stanzbiopsien

DLBCL-M Diffuse large B-cell lymphoma (im Mediastinum)
 DLBCL-RP Diffuse large B-cell lymphoma (im Retroperitoneum)
 FL Follicular lymphoma
 BL Burkitt lymphoma
 Atyp. BL atypical Burkitt lymphoma / Burkitt-like lymphoma
 MCL Mantle cell lymphoma
 MZL Marginal zone lymphoma

CLL Chronisch lymphatische Leukämie
 LPL Lymphoplasmacytic lymphoma
 PCM Plasma cell myeloma
 T-LBL T-Lymphoblastic lymphoma
 ALCL Anaplastic large cell lymphoma
 K.Subtyp. Keine Subtypisierung

Hodgkin Lymphome

Die Hodgkin-Lymphome machen einen Anteil von 11,8% (25/212) bei den PE, bzw. 16,5% (35/212) bei den STB aus (Tab.1, Abb.3a,b).

Es überwiegt jeweils der Anteil der nodulär-sklerosierenden Hodgkin-Lymphome mit einem Anteil von 88,0% (22/25) bei den PE bzw. 57,1% (20/35) bei den STB. Eine weitere Einteilung des nodulär-sklerosierenden Subtyps in die Risikogruppen Bennett I/II ist bei den PE in 59,1% (13/22) der Fälle möglich, bei den Stanzpräparaten in 45% (9 von 20). Ein statistisch signifikanter Unterschied bzgl. der Möglichkeit einer Risikogruppeneinteilung zwischen PE und STB besteht dabei nicht.

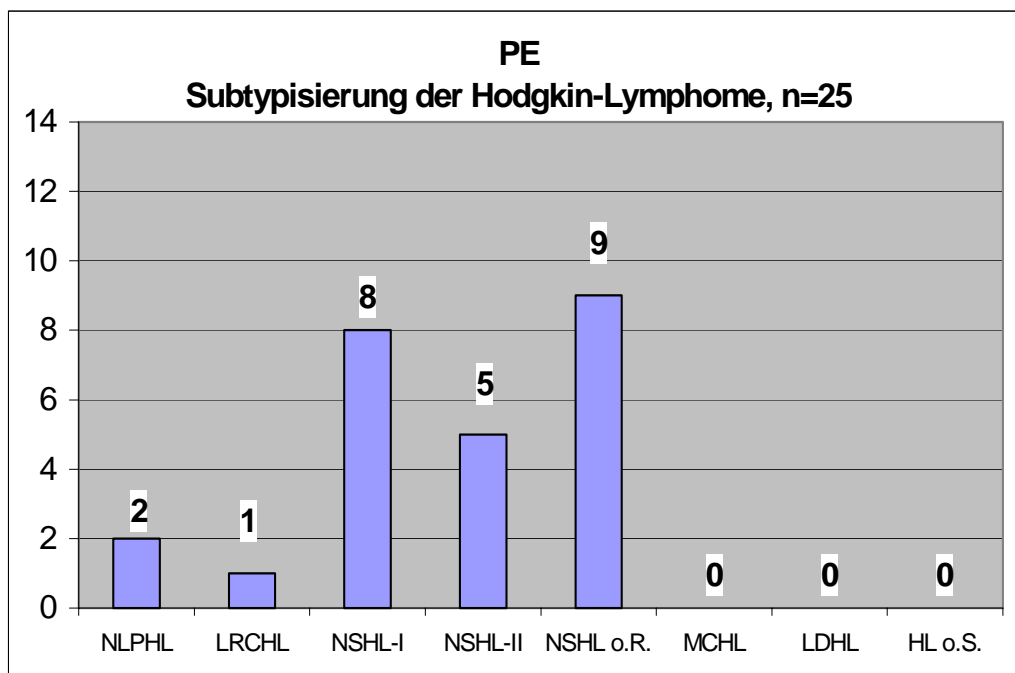


Abb.3a Subklassifikation der Hodgkin-Lymphome (HL), Offene Probeentnahmen

NLPHL	Nodular lymphocyte predominant HL (Paragranulom)	NSHL o.R.	Nodular sclerosis HL ohne Risikogruppeneinteilung
LRCHL	Lymphocyte rich classical HL	MCHL	Mixed cellularity HL
NSHL-I	Nodular sclerosis HL, Risikogruppe (Bennett-) I	LDHL	Lymphocyte depleted HL
NSHL-II	Nodular sclerosis HL, Risikogruppe (Bennett-) II	HL o.S.	Hodgkin-Lymphome ohne Subtypisierung

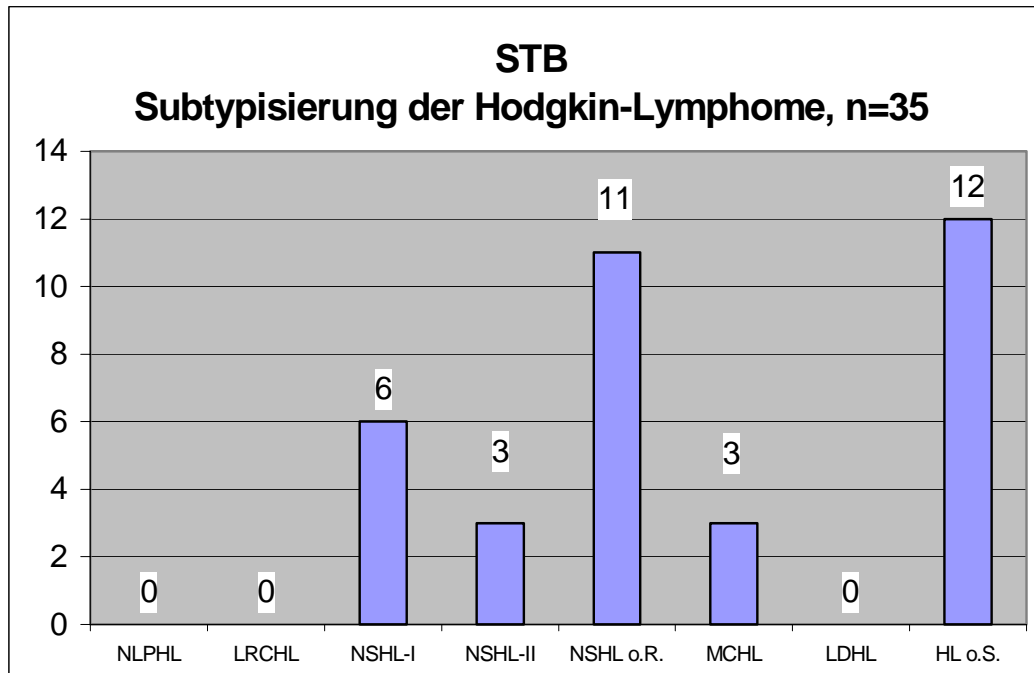


Abb.3b Subklassifikation der Hodgkin-Lymphome (HL), Stanzbiopsien

NLPHL	Nodular lymphocyte predominant HL (Paragranulom)	NSHL o.R.	Nodular sclerosis HL ohne Risikogruppeneinteilung
LRCHL	Lymphocyte rich classical HL	MCHL	Mixed cellularity HL
NSHL-I	Nodular sclerosis HL, Risikogruppe (Bennett-) I	LDHL	Lymphocyte depleted HL
NSHL-II	Nodular sclerosis HL, Risikogruppe (Bennett-) II	HL o.S.	Hodgkin-Lymphome ohne Subtypisierung

Mediastinalkompartimente

Von insgesamt 302 Proben (STB + PE) aus dem Mediastinum entstammen 135 dem vorderen, 10 dem mittleren und 8 dem hinteren Mediastinum. Bei 149 Fällen ist eine eindeutige Kompartimentzuordnung nicht möglich.

Im vorderen Mediastinum entfallen 36,3% (49/135) auf NHL, 23,0% der Fälle (31/135) sind thymische NPL. 20,0% der Fälle (27/135) sind Hodgkin-Lymphome. 11,9% (16/135) sind Karzinome. Sonstige Diagnosen machen einen Anteil von 6,7% (9/135) aus. 2,3% (3/135) sind Tumore unklarer Dignität.

Im mittleren Mediastinum sind von insgesamt 10 Proben fünf NHL (ein DLBCL, ein FL, ein LBL, zwei ALCL), sowie ein Thymom, ein M.Castleman, zwei Karzinome, ein Prozeß unklarer Dignität (10%, 1/10).

Im hinteren Mediastinum sind von insgesamt 8 Fällen drei follikuläre Lymphome, zwei Karzinome, zwei sonstige Diagnosen und ein Prozeß unklarer Dignität (12,5%, 1/8).

Altersverteilung, Geschlechtsverteilung

Der Altersdurchschnitt aller Patienten beträgt bei den STB 52,5Jahre, bei den PE 50,2Jahre. Die Geschlechtsverteilung zeigt für die STB ein Verhältnis von 1,21:1 (m:w), für die offenen Probeentnahmen ein Verhältnis von 1,16:1 (m:w). Dies entspricht, sowohl für die Alters- als auch für die Geschlechtsverteilung keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen STB und PE. Auch bei den einzelnen Entitäten (HL, NHL, Thymische NPL, Sonstige Diagnosen) ergibt sich sowohl für die Alters- als auch für die Geschlechtsverteilung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen STB und PE (Tab 1.1 und 1.2).

Tabelle 1.1
Epidemiologie (Alter- und Geschlechtsverteilung)
STB vs PE

Mediastinum							
	STB				PE		
	Männlich	Weiblich	Alter (J.)		Männlich	Weiblich	Alter (J.)
HL, gesamt	14	12	30,6		14	10	37
NLPHL	0	0	-		1	0	53
LRCHL	0	0	-		1	0	45
NSHL	9	9	29,7		12	10	35,9
MCHL	1	1	22,5		0	0	-
LDHL	0	0	-		0	0	-
HL o.S.	4	2	36,0		0	0	-
NHL, gesamt	30	27	45,4		34	33	44,2
DLBCL-M	14	18	44,5		18	23	41,2
FL	4	4	63,8		3	4	58,9
Burkitt-Ly	0	0	-		1	0	64
Burkitt-like Ly	0	0	-		1	0	47
Mantelzell-Ly	0	0	-		0	1	84
Marginalzonen-Ly	1	1	63,5		0	1	75
CLL / LPL	1	0	69,0		0	1	28
Plasmocytom	0	0	-		1	0	62
LBL	6	0	37,0		4	1	27,7
T-ALCL	1	2	45,4		4	1	41,2
NHL o.S.	3	2	42,4		2	1	50
Thymische NPL	5	11	68,5		19	22	56,7
Keimzell-NPL	2	0	41,5		5	0	38,6
lymphatisch-benigne NPL	2	1	42,7		3	2	45,2
Karzinome	10	8	69,3		11	6	53,8
Tumor unklarer Dignität	2	2	52,1		1	1	31
Sonstige	3	2	57,7		5	5	57,1

HL Hodgkin Lymphom NHL Non Hodgkin Lymphom STB Stanzbiopsie
 NLPHL Nodular lymphocyte predom. HL DLBCL Diffuse large B-cell lymphoma PE offene Probeentnahme
 LRCHL Lymphocyte rich classical HL FL Follicular lymphoma o.S. ohne Subtypisierung
 NSHL Nodular sclerosis HL LBL Lymphoblastic lymphoma
 MCHL Mixed cellularity HL ALCL Anaplastic large cell lymphoma
 LDHL Lymphocyte depleted HL CLL/LPL Chronisch lymphatische Leukämie/Lymphoplasmacytic lymphoma

Tabelle 1.2
Epidemiologie (Alter- und Geschlechtsverteilung)
STB vs PE

Retroperitoneum							
	STB				PE		
	Männlich	Weiblich	Alter (J.)		Männlich	Weiblich	Alter (J.)
HL, gesamt	5	4	52		1	0	60
NLPHL	0	0	-		1	0	60
LRCHL	0	0	-		0	0	-
NSHL	2	0	54		0	0	-
MCHL	0	1	54		0	0	-
LDHL	0	0	-		0	0	-
HL o.S.	3	3	48,4		0	0	-
NHL, gesamt	33	26	61,5		13	17	63,2
DLBCL-RP	7	4	65,2		5	4	65
FL	9	10	66,1		5	6	58,6
Burkitt-Ly	1	0	17		0	0	-
Burkitt-like Ly	1	1	56		0	0	-
Mantelzell-Ly	3	1	66		0	0	-
Marginalzonen-Ly	1	0	46		0	1	67
CLL / LPL	1	0	51		2	1	69
Plasmocytom	0	0	-		0	1	79
LBL	0	0	-		0	0	-
T-ALCL	0	0	-		0	0	-
NHL o.S.	10	10	57,7		1	4	64
Thymische NPL	0	0	-		0	1	75
Keimzell-NPL	2	0	39		0	0	-
lymphatisch-benigne NPL	1	2	45		1	3	56
Karzinome	3	0	58,7		1	1	73,5
Tumor unklarer Dignität	2	1	57,7		0	1	23
Sonstige	1	1	58		2	0	58,5

HL	Hodgkin Lymphom	NHL	Non Hodgkin Lymphom	STB	Stanzbiopsie
NLPHL	Nodular lymphocyte predom. HL	DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma	PE	offene Probeentnahme
LRCHL	Lymphocyte rich classical HL	FL	Follicular lymphoma	o.S.	ohne Subtypisierung
NSHL	Nodular sclerosis HL	LBL	Lymphoblastic lymphoma		
MCHL	Mixed cellularity HL	ALCL	Anaplastic large cell lymphoma		
LDHL	Lymphocyte depleted HL	CLL/LPL	Chronisch lymphatische Leukämie/Lymphoplasmacytic lymphoma		

Beschaffenheit der Gewebeproben

Insgesamt lag die Quote der Stanzpräparate mit Mängeln der Probenqualität oder der Probenmenge bei 35,8% (76/212), dabei zeigten sich Beanstandungen bzgl. der Präparatequalität in 4,7% (10/212) und bzgl. der Gewebemenge in 31,1% (66/212). Für die Stanzbiopsien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Probenqualität zwischen Gewebeentnahmen aus dem Mediastinum und Gewebeentnahmen aus dem Retroperitoneum, überraschenderweise zugunsten der mediastinal entnommenen Proben (Tab.2). Die Quote der mit Materialmängeln behafteten Gewebeproben lag hierbei im Mediastinum bei 29,8% (39/131), im Retroperitoneum jedoch bei 45,7% (37/81) s.Tab.2.

Bei den offenen Probeentnahmen lag die Quote der mit Mängeln behafteten Proben bei 6,1% (13/212), dabei 4,7% (10/212) aufgrund schlechter Materialqualität und 1,4% (3/212) aufgrund geringer Materialmenge. Im Mediastinum lag dabei die Quote der mit Mängeln behafteten Gewebeproben bei 5,9% (10/171) und im Retroperitoneum bei 7,3% (3/41), s.Tab.2.

Es zeigte sich, daß ein großer Teil der Proben mit Materialmängeln nicht vollständig subtypisierbar war. Für die offenen Probeentnahmen ist der Anteil der mit Materialmängeln behafteten Proben unter den nicht subtypisierbaren Präparaten 31,8% (7 von 22).

Für die Stanzbiopsien war dies noch deutlicher. Hier ist der Anteil der mit Materialmängeln behafteten Proben unter den nicht subtypisierbaren Präparaten 68,4% (41 von 60).

Immunhistologie

Eine immunhistologische Untersuchung wurde in allen Fällen angestrebt, aufgrund bestehender Materialmängel konnte bei den STB aber in 4,2% (9/212) und bei den PE in 0,5% (1/212) der Fälle eine immunhistologische Untersuchung nicht durchgeführt

werden (Tab.2). Dabei war eine vollständige Subtypisierung ohne Immunhistologie in 90,0% (9/10) nicht möglich.

Hierbei war bei den Stanzpräparaten auch eine Dignitätszuordnung in sechs der neun Fälle nicht möglich.

Im Falle der PE ohne Immunhistologie war eine Dignitätszuordnung möglich, jedoch keine vollständige Subtypisierung.

Re-Biopsierate

Bei den Stanzbiopsien lag die Re-Biopsierate bei 9,0% (19/212), dabei entfallen 6,7% (9/131) auf das Mediastinum und 12,3% (10/81) auf das Retroperitoneum. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zwischen Mediastinum und Retroperitoneum (Tab.2).

Die Re-Biopsierate der PE liegt bei 1,4% (3/212), dabei im Mediastinum 1,8% (3/171) und im Retroperitoneum 0% (0/41). Dies entspricht keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mediastinum und Retroperitoneum.

Die Re-Biopsierate bei bestehenden Materialmängeln ist unter den STB 14,5% (11/76) und unter den PE 7,7% (1/13)

Insgesamt ist die Re-Biopsierate unter den STB statistisch signifikant ($p < 0,05$) höher als unter den PE.

Eine erneute Probenentnahme wurde ausdrücklich empfohlen in 3,3% (7/212) der eingesandten PE und in 19,3% (41/212) der untersuchten STB (statistisch signifikanter Unterschied, $p < 0,05$ PE vs STB).

Eine erneute Probenentnahme erfolgte in 1,4% (3/212) der Fälle unter den PE und in 9,0% (19/212) der Fälle unter den Stanzpräparaten. Dies entspricht ebenfalls einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen PE und STB, $p < 0,05$.

Tabelle 2
Materialbeschaffenheit, Re-Biopsierate
STB vs PE

	STB	PE	p-Wert		
			STB vs PE	M vs RP	
				STB	PE
Materialmängel	35,8% (76/212)	6,1% (13/212)	<0,05	<0,05	n.s.
Qualitätsmängel	4,7% (10/212)	4,7% (10/212)	n.s.		
Geringe Materialmenge	31,1% (66/212)	1,4% (3/212)	<0,05		
Mediastinum	29,8% (39/131)	5,9% (10/171)	<0,05		
Retroperitoneum	45,7% (37/81)	7,3% (3/41)	<0,05		
Immunhistologie	95,8% (203/212)	99,5% (211/212)	n.s.	-	-
Re-Biopsierate	9% (19/212)	1,4% (3/212)	<0,05	<0,05	n.s.
Mediastinum	6,7% (9/131)	1,8% (3/171)			
Retroperitoneum	12,3% (10/81)	0% (0/41)			
Re-Biopsierate bei bestehenden Materialmängeln	14,5% (11/76)	7,7% (1/13)	<0,05	-	-

M: Mediastinum
 RP: Retroperitoneum

n.s.: nicht signifikant
 p-Wert: Signifikanzniveau 5%

Subtypisierung

STB vs PE

Insgesamt war bei den STB in 71,7% der Fälle (152/212) und bei den PE in 89,6% der Fälle (190/212) eine vollständige Subtypisierung möglich. Der Unterschied ist statistisch signifikant (X^2 -Test, $p < 0,05$, Tab.3).

Bei den Hodgkin-Fällen zeigten die Stanzbiopsien in 65,7% (23/35), die offenen Probeentnahmen in 100% (25/25) ein vollständige Subtypisierbarkeit. Auch hier ist der Unterschied statistisch signifikant (X^2 -Test, $p < 0,05$, Abb. 3a,b, Tab.3).

Bei den NHL war eine vollständige Subtypisierung unter den Stanzbiopsien in 78,4% (91/116) der Fälle möglich, bei den PE in 91,7% (89/97). Dies entspricht ebenfalls einem statistisch signifikanten Unterschied im X^2 -Test, $p < 0,05$ (Abb.2a,b, Tab.3).

Thymische NPL waren mittels STB in 81,2% (13/16) vollständig subtypisierbar, mittels PE in 95,2% (40/42) der Fälle (statistisch signifikant, $p < 0,05$).

Keine Aussage zur Dignität des untersuchten Gewebes konnte in 3,3% (7/212) der STB und in 1,4% (3/212) der PE gemacht werden. Auch hier ist der Unterschied statistisch signifikant (X^2 -Test, $p < 0,05$).

Beim Vergleich der NHL mit den Hodgkin-Fällen zeigte sich bzgl. der Subtypisierungsmöglichkeit, daß sich die NHL bei den STB statistisch signifikant ($p < 0,05$) häufiger subtypisieren ließen als die Hodgkin-Lymphome (NHL 78,5%; [91/116] vs HL 65,7%; [23/35]). Bei den PE ist es genau umgedreht; hier ließen sich, ebenfalls statistisch signifikant ($p < 0,05$), eher die Hodgkin-Fälle (100%; [25/25]) als die NHL (91,8%; [89/97]) subtypisieren.

Nimmt man beide Gruppen zusammen (PE + STB), so verbleibt kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zugunsten einer besseren Subtypisierungsmöglichkeit der NHL (84,5% [180/213]) oder der Hodgkin-Fälle (80%; [48/60]).

Tabelle 3
Subtypisierung
STB vs PE

	STB	PE	p-Wert	p-Wert	
			STB vs PE	M vs RP	M vs RP
				STB	PE
Vollständige Subtypisierung					
Alle Proben	71,7% (152/212)	89,6% (190/212)	<0,05	<0,05	n.s.
Mediastinum	79,4% (104/131)	90,6% (155/171)			
Retroperitoneum	59,3% (48/81)	85,4% (35/41)			
HL, gesamt	65,7% (23/35)	100% (25/25)	<0,05	<0,05	n.s.
Mediastinum	76,9% (20/26)	100% (24/24)			
Retroperitoneum	33,4% (3/9)	100% (1/1)			
NHL, gesamt	78,4% (91/116)	91,7% (89/97)	<0,05	<0,05	n.s.
Mediastinum	91,2% (52/57)	95,5% (64/67)			
Retroperitoneum	66,1% (39/59)	83,4% (25/30)			
Thymische NPL	81,3% (13/16)	95,2% (40/42)	<0,05	-	-
Mediastinum	81,3% (13/16)	95,1% (39/41)			
Retroperitoneum	-	100% (1/1)			
Sonstige Diagnosen	65,8% (25/38)	79,3% (36/45)	<0,05	n.s.	n.s.
Mediastinum	67,9% (19/28)	75,7% (28/37)			
Retroperitoneum	60,0% (6/10)	100% (8/8)			
Tumor unklarer Dignität	3,3% (7/212)	1,4% (3/212)	<0,05	n.s.	n.s.
Mediastinum	3,1% (4/131)	1,2% (2/171)			
Retroperitoneum	3,7% (3/81)	2,4% (1/41)			

M: Mediastinum

n.s.: nicht signifikant

RP: Retroperitoneum

p-Wert: Signifikanzniveau 5%

Mediastinum vs Retroperitoneum

Bei den STB zeigte sich im Mediastinum eine vollständige Subtypisierung in 79,4% (104/131) der Fälle, im Retroperitoneum in 59,3% (48/81) der Fälle.

Bei den PE war im Mediastinum ein vollständige Subtypisierung in 90,6% (155/171) der Fälle möglich, im Retroperitoneum in 85,4% (35/41) der Fälle.

Dies entspricht für die STB einer statistisch signifikant häufigeren Subtypisierung im Mediastinum als im Retroperitoneum (Tab.2).

Für die Gruppe der PE ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen mediastinal oder retroperitoneal entnommenen Gewebeproben.

Mediastinum vs Retroperitoneum, HL

Mittels Stanzbiopsien konnten im Mediastinum 76,9% (20/26) der Hodgkin-Lymphome definitiv klassifiziert werden, im Retroperitoneum 33,4% (3/9). Dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Mediastinum und Retroperitoneum ($p < 0,05$).

Bei den PE konnten im Mediastinum und Retroperitoneum jeweils alle Hodgkin-Lymphome vollständig subtypisiert werden (24/24 im Mediastinum und 1/1 im Retroperitoneum).

Mediastinum vs Retroperitoneum, NHL

Die STB zeigten im Mediastinum eine vollständige Subtypisierung in 91,2% (52/57) der NHL, im Retroperitoneum in 66,1% (39/59) der NHL.

Bei den PE wurde im Mediastinum eine vollständige Subtypisierung in 95,5% (64/67) der NHL erreicht, im Retroperitoneum in 83,4% (25/30) der NHL.

Dies entspricht bei den Stanzbiopsien einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zwischen mediastinal und retroperitoneal entnommenen Gewebeproben, sowohl bei den STB, als auch bei den chirurgischen Biopsien.

Mediastinum vs Retroperitoneum, Prozeß unklarer Dignität

Keine Dignitätsaussage konnte bei den STB im Mediastinum in 3,1% (4/131) gemacht werden und im Retroperitoneum in 3,7% (3/81).

Bei den PE konnte im Mediastinum in 1,2% (2/171) und im Retroperitoneum in 2,4% (2/41) keine Dignitätseinteilung erfolgen.

Dies entspricht weder bei den Stanzbiopsien noch bei den PE einem statistisch signifikanten Unterschied mediastinaler vs retroperitonealer Gewebeentnahmen.

Primär Diagnosen (PD) vs Referenzzentrumdiagnosen (RZD)

In 54,3% (115/212) der untersuchten STB lag die schriftliche Beurteilung des primär untersuchenden Pathologen vor.

Bei 15,6% (18/115) der Fälle wurde dabei eine vollständige Subtypisierung durch den primär beurteilenden Pathologen erzielt. Im Referenzzentrum lag bei diesen Fällen die Gesamtrate der vollständig subtypisierbaren Gewebeproben bei 75,6% (87/115). Dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied, $p < 0,05$ (Tab.4, Abb.4).

Im einzelnen gelang in der primärpathologischen Diagnostik eine vollständige Subtypisierung bei den Hodgkin-Fällen in 21,7% (5/23), beim NHL in 10,2% (6/59), bei den Thymischen NPL in 12,5% (1/8), bei den Karzinomen in 28,6% (4/14) und bei den sonstigen Diagnosen in 18,2% (2/11). Ein Prozeß unklarer Dignität bestand in 9,6% (11/115).

Im Referenzzentrum bestand unter den 115 Fällen folgende Verteilung vollständig subtypisierbarer Stanzbiopsien: HL 69,6% (16/23), NHL 78,0% (46/59), Thymische NPL 87,5% (7/8), Karzinome 78,6% (11/14), sonstige Diagnosen 63,6% (7/11), Tumor unklarer Dignität 3,5% (4/115).

Der Anteil der in der Primärdiagnose mittels STB als malignes Lymphom richtig erkannten Proben betrug 81,7% (67/82). Der Anteil der als Hodgkin-Lymphom richtig erkannten Proben betrug 69,6% (16/23). Der Anteil der als NHL richtig erkannten Proben betrug 69,5% (41/59).

Insgesamt wurde die primärpathologische Diagnose in 14,8% (17/115) bestätigt, in 60,0% (69/115) erweitert und in 25,2% (29/115) geändert (Tab.5).

Die pathologische Zweitbegutachtung wurde in 84,3% (97/115) durch den primär beurteilenden Pathologen veranlaßt, in 5,3% (6/115) erfolgte sie im Rahmen eines Studienprotokolls und in 10,4% (12/115) erfolgte sie auf Wunsch der behandelnden Kliniker.

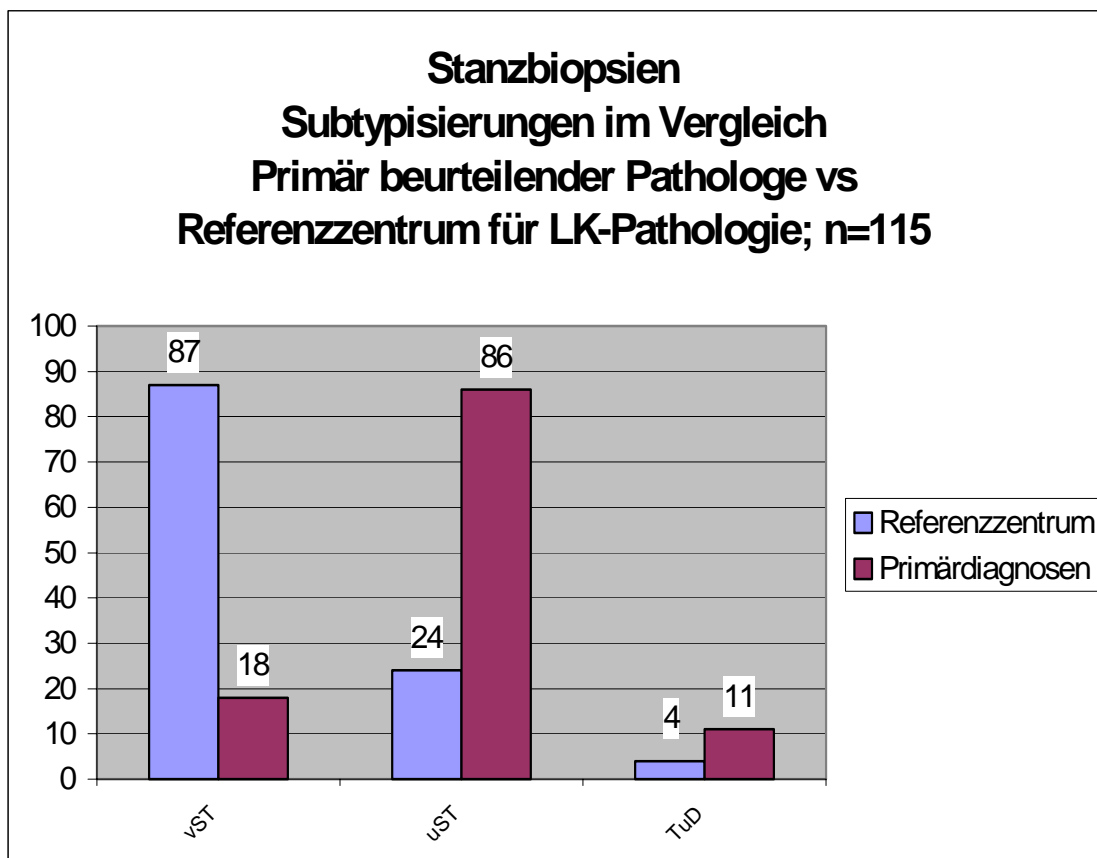


Abb.4 Subtypisierung Primär Diagnosen vs. Referenzzentrum (Stanzbiopsie)

vST vollständige Subtypisierung
TuD Tumor unklarer Dignität

uST unvollständige Subtypisierung

Tabelle 4
Vollständige Subtypisierung (STB)
Vergleich PD vs RZD
n = 115

	PD	RZD	p-Wert (PD vs RZD)
Alle Proben	15,6% (18/115)	75,6% (87/115)	<0,05
HL, gesamt	21,7% (5/23)	69,6% (16/23)	<0,05
NHL, gesamt	10,2% (6/59)	78,0% (46/59)	<0,05
Thymische NPL	12,5% (1/8)	87,5% (7/8)	<0,05
Keimzell-NPL	0% (0/3)	66,7% (2/3)	-
Lymphatisch-benigne NPL	25,0% (1/4)	50,0% (2/4)	-
Karzinome	28,6% (4/14)	78,6% (11/14)	<0,05
Tumor unklarer Dignität	9,6% (11/115)	3,5% (4/115)	<0,05
Sonstige Dignosen	25,0% (1/4)	75,0% (3/4)	<0,05

PD: Primärdiagnose durch das einsendende pathologische Institut

RZD: Definitive Diagnose am Referenzzentrum für LK-Pathologie

Tabelle 5
Bestätigung / Erweiterung / Änderung der PD

Bestätigung der PD	14,8% (17/115)
Erweiterung der PD	60,0% (69/115)
Änderung der PD	25,2% (29/115)

PD: Primärdiagnose durch das einsendende pathologische Institut

RZD: Definitive Diagnosen am Referenzzentrum für LK-Pathologie

Diskussion

Epidemiologie

Das bearbeitete Untersuchungsgut weist eine deutliche Vorselektion auf, da zur Erhöhung des Lymphomanteils nur die Konsilfälle am Referenzzentrum für Lymphknotenpathologie untersucht wurden und hierunter die einsendenden Pathologen wiederum eine Vorselektion bzgl. der eingesandten Proben trafen. Für einen epidemiologischen Vergleich mit den Literaturdaten in den meisten veröffentlichten Untersuchungen sind die Ergebnisse somit nicht repräsentativ. Eine epidemiologische Untersuchung sollte bei entsprechender Fragestellung möglichst alle mediastinalen bzw. retroperitonealen Gewebeproben eines Einzugsgebietes bzw. einer Region erfassen (Cartwright et al 1999).

Der Vergleich der STB mit den PE zeigte aber sowohl bei der Gesamtheit der Proben, als auch bei den einzelnen Entitäten (Hodgkin-Lymphome, Non-Hodgkin-Lymphome, Thymische NPL, Sonstige Diagnosen) keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Alters- oder Geschlechtsverteilung. Auch die Verteilung der Lymphome (HL, NHL) und der Sonstigen Diagnosen wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen STB und PE auf. Nur die Thymischen NPL waren bei den PE statistisch signifikant häufiger als bei den STB. Insgesamt war die Gruppe der Stanzbiopsien und die Gruppe der chirurgischen Biopsien hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung, sowie hinsichtlich der Verteilung der Diagnosen, insbesondere der Lymphome, statistisch vergleichbar.

Hodgkin Lymphom (HL)

Die Literaturangaben für den Subtyp des nodulär-sklerosierenden Hodgkin-Lymphoms belegten bisher eine etwas höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit für Frauen (Harris et al 1994; Strollo et al 1997). Neuere Daten zeigen jetzt ein Geschlechterverhältnis von nahezu 1:1 (Jaffe et al 2001).

Bei der vorliegenden Untersuchung ist beim nodulär-sklerosierenden HL die Geschlechtsverteilung zwar immer noch mit 1,2:1 (m:w) verteilt, zeigt also immer noch ein Überwiegen des männlichen Geschlechts. Im Vergleich zu allen übrigen Hodgkin-Fällen, die eine Geschlechtsverteilung von 1,6:1(m:w) aufweisen, zeigen sich aber die nodulär-sklerosierenden HL-Fälle doch deutlich in Richtung des weiblichen Geschlechts verschoben.

In weitgehender Übereinstimmung mit den Literaturdaten (Strollo et al 1997) zeigte sich auch für den nodulär-sklerosierenden Subtyp eine deutliche Bevorzugung des Mediastinums (80,0% [40/50]) gegenüber dem Retroperitoneum (20,0% [2/10]).

In der Literatur (Harris et al 1994; Jaffe et al 2001; Glaser et al 1996) wird über folgende Subtyp-Verteilung der Hodgkin-Lymphome berichtet: noduläres Lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom / Paragranulom (NLPHL) 5%, klassisches Hodgkin-Lymphom 95%, davon nodulär-sklerosierender Subtyp (NSHL) 70%, gemischtzelliger Subtyp (MCHL) 20-25%, Lymphozyten-reicher Subtyp (LRCHL) 5%, Lymphozyten-armer Subtyp (LDHL) <1-5%, wobei die Inzidenz des nodulär-sklerosierenden Subtyps (NSHL) weltweit deutlich ansteigt (Harris 1998) und der gemischtzellige Subtyp (MCHL) abnimmt (Hartge et al 1994).

Die Literaturangaben über die Subtyp-Verteilung der Hodgkin Lymphome zeigen auch, daß im Mediastinum und insbesondere im vorderen Mediastinum ganz überwiegend Hodgkin-Lymphome vom nodulär-sklerosierenden Subtyp nachzuweisen sind. Der gemischtzellige Subtyp (MCHL), wie auch der Subtyp des Lymphozyten-reichen klassischen Hodgkin-Lymphom (LRCHL) und der Subtyp nodulär-Lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom / Paragranulom (NLPHL) findet sich überwiegend in der Nackenregion und den peripheren Lymphknoten (Strickler et al 1991; Strollo et al 1997; Lichtenstein et al 1980). Eine Mediastinalbeteiligung besteht hier nur in ca. 15% der Fälle (Jaffe et al 2001). Der sehr seltene Subtyp des Lymphozyten-armen Hodgkin-Lymphom (LDHL) zeigt oftmals eine rein auf das Knochenmark, die Abdominalorgane oder die retroperitonealen LK bezogene Manifestation mit Aussparung peripherer LK.

In der vorliegenden Untersuchung ist die Subtyp-Verteilung weitgehend in Übereinstimmung mit diesen Literaturdaten. Aufgrund des hohen Anteils mediastinaler Gewebeproben lag der Anteil des nodulär-sklerosierenden Subtyps bei 87,5%. Der gemischt-zellige Subtyp zeigte sich demgegenüber nur in 6,3%. Der Lymphozyten-reiche Subtyp des klassischen Hodgkin-Lymphoms (LRCHL) fand sich 2,1% der Fälle, der noduläre Lymphozyten-prädominante Subtyp / Paragranulom (NLPHL) bestand in 4,2% der Fälle. Ein Lymphozyten-armes Hodgkin-Lymphom (LDHL) fand sich nicht.

Non Hodgkin Lymphome (NHL)

Die Inzidenz in Europa wird mit regionalen Unterschieden von Cartwright et al 1999 im Bereich von 9,6-21,8/100.000 bei Männern und im Bereich von 5,4-15,8/100.000 bei Frauen angegeben.

Demgegenüber berichtet Rabkin 1999 über eine Inzidenz der NHL von 4-6/100.000.

Die Geschlechtsverteilung wird von Cartwright et al 1999 mit 1,19-1,79 : 1 (m:w) angegeben.

Rabkin 1999 gibt eine Inzidenz bei den B-NHL von 0,5-1,5/100.000 hoch-maligne B-NHL, 5-6/100.000 intermediär-maligne, 2-3/100.000 niedrig-maligne und 2-4/100.000 nicht klassifizierte B-NHL, das entspricht einem prozentualen Anteil von 8,4% hoch-maligne B-NHL, 45,8% intermediär-maligne B-NHL, 20,8% niedrig-maligne B-NHL und 25% unklassifizierte B-NHL. Weissinger et al 1997 berichten ebenfalls über einen höheren Anteil niedrig- und intermediär-maligner NHL.

Demgegenüber fand sich in der vorliegenden Untersuchung ein Anteil der hoch-malignen B-NHL von 57,3%, intermediär-maligne 10,3%, niedrig-maligne 7,5%, unklassifiziert 15,5%.

Auch wenn nach Literaturangaben (Rabkin 1999; Hartge 1994) insbesondere die Inzidenz hoch-maligner NHL ansteigt, entspricht der hohe Anteil hoch-maligner NHL in der vorliegenden Untersuchung doch überwiegend einer Selektion durch die gewählte Lokalisation (Mediastinum und Retroperitoneum, s.u.) sowie auch durch die einsendenden Pathologen.

Übereinstimmend mit der Literatur fanden sich die NHL überwiegend retroperitoneal lokalisiert (Retroperitoneum 72,7% NHL, Mediastinum 40,5% NHL).

Nach den Literaturangaben sind die häufigsten NHL im Mediastinum das diffus großzellige B-Zell Lymphom, das folliculäre Lymphom und das lymphoblastische Lymphome, insbesondere im vorderen Mediastinum (Strickler et al 1991; Lichtenstein et al 1980, Lazarino et al 1993).

Dies deckt sich weitgehend mit den vorliegenden Ergebnissen, bei denen sich das diffus großzellige B-Zell Lymphom in 58,9% (73/124) der mediastinalen NHL fand, das lymphoblastische Lymphom in 8,9% (11/124) und das folliculäre Lymphom in 12,1% (15/124) der mediastinalen NHL.

Hoch-maligne NHL, insbesondere primär mediastinale (thymische) B-Zell Lymphome (Med-DLBCL) wurden, statistisch nicht signifikant, etwas häufiger bei den PE als bei den STB diagnostiziert (Tab.1.1). Eine „Verschiebung“ bzw. ein „overgrading“ der Diagnosen bei den Stanzpräparaten in Richtung auf eine höhere Malignität, kann also nicht festgestellt werden.

Beschaffenheit der Proben

In der Literatur werden Materialmängel bei den Stanzbiopsien in 10-25% der Fälle angegeben (Sakai et al 1994; Quinn et al 1995). Für die PE werden hier Werte von 0-10% angegeben (Gossot et al 1996).

In der vorliegenden Untersuchung bestanden Mängel in der Materialbeschaffenheit bei den STB in 35,8% der Fälle und bei den PE in 6,1% der Fälle, wobei der Anteil der Artefakte jeweils bei 4,7% lag.

Auffallend war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl mangelhafter Stanzbiopsien aus dem Mediastinum (29,8%) gegenüber der Anzahl mangelhafter Stanzbiopsien aus dem Retroperitoneum (45,7%).

Im Gegensatz hierzu sprechen die in der Literatur veröffentlichten Zahlen eher für ein etwas besseres Abschneiden der retroperitonealen STB (Sakai et al 1994; Quinn et al 1995; Gascoyne 1998).

Subtypisierung

STB vs PE

In der Literatur (Watanabe et al 1998; Feuerbach et al 1989; Sakai et al 1996; Böcking et al 1996) wird der Anteil der histologisch definitiv diagnostizierbaren Stanzbiopsien mit 50 – 83% angegeben, wobei aus den Veröffentlichungen oftmals nicht eindeutig hervorgeht, auf welchen Kriterien die Entscheidung für eine definitive Diagnose gestellt wurde.

Feuerbach et al. 1989 weisen bzgl. der definitiven histologischen Diagnostik in ihrer Untersuchung eine Abhängigkeit von der Nadelgröße nach.

Für offen entnommene Gewebeproben wird in der Literatur eine histologisch definitive Diagnostik in 80 – 100% der Fälle angegeben (Dmitriev et al 1996; Furrer et al 1995; Watanabe et al 1998). Allerdings bestehen Unterschiede in Abhängigkeit des gewählten Zugangsverfahrens. So ließ sich bei den videothorakoskopisch entnommenen Proben eine histologisch definitive Diagnose in 95% - 100% der Fälle erzielen, bei mediastinoskopisch oder mittels parasternaler Mediastinotomie durchgeführter PE in jeweils 80% - 95% der Fälle (Gossot et al 1996; Watanabe et al 1998; Hillejan et al 1997; Rovi-aro et al 2000).

Bei der vorliegenden Untersuchung wurde der Nadeltyp für die stanzbiopsisch entnommenen Proben, bzw. der Zugangsweg bei den offen entnommenen Proben nicht berück-

sichtigt. Insgesamt fanden sich in Übereinstimmung zur Literatur bei den Stanzbiopsien entnommenen Proben in 71,7% eine vollständige Subtypisierung, bei den PE in 89,6%. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zugunsten der PE.

Nach Literaturangaben ist bei den Stanzbiopsien eine Dignitätszuordnung in bis zu 16% (Quinn et al 1995) nicht möglich.

Demgegenüber war bei der vorliegenden Untersuchung selbst für die Stanzbiopsien nur in 3,3% der Fälle eine Dignitätszuordnung nicht möglich. Bei den PE ließ sich eine Dignitätszuordnung lediglich in 1,4% der Fälle nicht angeben. Dies ist ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen STB und PE ($p < 0,05$).

Subtypisierung – Hodgkin-Lymphom

Die Literaturangaben bzgl. der Möglichkeit einer Subtypisierung bei Hodgkin-Lymphomen liegen für Stanzbiopsien im Bereich von 50-84% (Watanabe et al 1998; Connor et al 2000; Zinzani et al 1999; Quinn et al 1995), für die PE bei 80-100%.

In der vorliegenden Untersuchung ist der Anteil der subtypisierbaren Hodgkin-Lymphome unter den STB erheblich geringer als unter den PE (65,7% bei den STB vs 100% bei den PE), dies entspricht auch einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$).

Es erscheint deshalb sinnvoll bei klinischem Verdacht auf Vorliegen eines Hodgkin-Lymphoms nach einer STB, die zu keiner ausreichenden Diagnose geführt hat, an eine offene PE zur Gewebegewinnung zu denken, auch bei etwas erhöhten Komplikationsraten (Komplikationsrate der chirurgischen Biopsien im Mediastinum 0-6% [Puhakka 1989], im Retroperitoneum 0-4% [Cowles 2000; Childers et al 1992], Komplikationsrate der STB im Mediastinum 0-5% [Böcking et al 1996; Binder et al 1988], im Retroperitoneum 0-3% [Böcking et al 1996; Klose et al 1992]).

Bei der vorliegenden Untersuchung war eine Risikogruppeneinteilung unter den nodulär-sklerosierenden Hodgkin-Lymphomen in 52,4% der Fälle möglich, dies jedoch überraschenderweise ohne signifikanten Unterschied zwischen Stanzbiopsien und PE.

Allerdings wird bzgl. der Risikogruppeneinteilung für die Subgruppe des nodulär-sklerosierenden Hodgkin-Lymphoms gemäß BNLI (British National Lymphomas Investigation), wegen unterschiedlicher Studienergebnisse, eine Einteilung für den klinischen Routinegebrauch bisher nicht empfohlen (Harris et al 2000; Jaffe et al 2001).

Subtypisierung – NHL

Für die NHL liegen die Literaturangaben bzgl. der Möglichkeit einer Subtypisierung für die STB im Bereich von 50-85% (Watanabe et al 1998; Connor et al 2000; Zinzani et al 1999; Quinn et al 1995), für die PE bei 80-100% (Hillejan et al 1997; Watanabe et al 1998).

Übereinstimmend mit diesen Daten ist in der vorliegenden Untersuchung die Gruppe der subtypisierbaren NHL unter den STB ebenfalls deutlich geringer als unter den PE (78,4% vs 91,7%), dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$), s. Tab.3.

Stellt man bei den STB die Gruppe der vollständig subtypisierten NHL der Gruppe der vollständig subtypisierten Hodgkin-Lymphome gegenüber, so zeigt sich ein statistisch signifikant besseres Abschneiden der NHL-Gruppe bzgl. einer vollständigen Subtypisierung (STB: 78,4% [91/116] vollständige Subtypisierung der NHL vs 65,7% [23/35] vollständige Subtypisierung der HL), s.Tab.3.

Demgegenüber schnitt bei den PE die Gruppe der Hodgkin-Lymphome im Vergleich zu den NHL statistisch signifikant besser ab (PE: 100% [25/25] vollständige Subtypisierung der HL vs 91,7% [89/97] vollständige Subtypisierung der NHL).

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, daß insbesondere bei den NHL mittels Stanzbiopsie in einem Großteil der Fälle bereits eine definitive Diagnostik möglich war und alle Hodgkin-Fälle mittels PE vollständig subtypisierbar waren, wobei die Subtypisierung der Hodgkin-Lymphome mit einer Stanzbiopsie deutlich weniger häufig gelang.

Subtypisierung Mediastinum vs Retroperitoneum

Im Gegensatz zu den Literaturangaben (Böcking et al 1996), die bzgl. der Subtypisierung eher etwas bessere Werte für das Retroperitoneum beschreiben, zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung, daß bei den STB aus dem Mediastinum statistisch signifikant bessere Werte bzgl. der Subtypisierung bestanden im Vergleich zu den STB des Retroperitoneums, insbesondere für die NHL und die Hodgkin-Lymphome (s.Tab.2 und 3). Hierbei bestand auch ein enger Zusammenhang mit der Qualität der Gewebeproben, die ebenfalls statistisch signifikant häufiger bei den retroperitonealen Proben ungenügendes Material oder erhebliche Artefakte aufwiesen (Tab.2). Dies drückt sich auch in einer erhöhten Re-Biopsierate der retroperitonealen Stanzpräparate aus im Vergleich zur Re-Biopsierate der mediastinalen Stanzpräparate.

Re-Biopsierate

In der Literatur werden für Stanzbiopsien Re-Biopsieraten von 13-20% (Bölter et al 2000) angegeben. Für die PE werden hier Werte von 3-8% angegeben (Gossot et al 1996; Krasna et al 1996).

In Übereinstimmung hierzu fand sich bei den Stanzbiopsien eine Re-Biopsierate von 9,0% und bei den PE eine Re-Biopsierate von 1,4%. Dies entspricht einem statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) zwischen STB und PE.

Die sehr kleine Anzahl an Re-Biopsien bei den PE (3/212) läßt eine weitere Aufteilung in mediastinale und retroperitoneale Re-Biopsieraten nicht zu. Für die Stanzbiopsien zeigt sich aber ein statistisch signifikanter Unterschied der Re-Biopsierate zugunsten des Mediastinums (7,2% [9/125] mediastinale Re-Biopsierate und 11,5% [10/87] retroperitoneale Re-Biopsierate).

Primär Diagnosen vs Referenzzentrumdiagnosen

Vergleicht man die Ergebnisse der Stanzbiopsien, bei denen schon eine auswärtige Diagnose durch einen Pathologen gestellt wurde ($n=115$), so zeigen die Diagnosen im Referenzzentrum für Lymphknoten-Pathologie statistisch signifikant ($p<0,05$) deutlich höhere Werte bzgl. einer vollständigen Subtypisierung (75,6% vollständige Subtypisierung im Referenzzentrum gegenüber 15,6% bei den Primär Diagnosen).

Der Anteil der Stanzbiopsien ohne sichere Dignitätszuordnung ist bei den Primär Diagnosen statistisch signifikant ($p<0,05$) größer als im Referenzzentrum (9,6% [11/115] vs 3,5% [4/115]).

Insbesondere bei den NHL, deutlich aber auch bei den thymischen Neoplasien und den Hodgkin-Lymphomen ist im Referenzzentrum ein erheblich größerer Anteil der Stanzbiopsien subtypisierbar im Sinne einer definitiven Diagnose (s. Tab. 4).

Bedeutung des Referenzzentrums

84,3% der eingesandten Proben erfolgten auf Wunsch der primär untersuchenden Pathologen, 10,4% auf Wunsch der behandelnden Kliniker und 5,3% im Rahmen eines Studienprotokolls. Dies stellt eine gewisse Einschränkung bzgl. der Validität der Primär Diagnosen dar, da 84,3% der Proben im Sinne einer Konsilanforderung untersucht wurden, was eine gewisse Zurückhaltung in der Festlegung auf einen Subtyp bzw. auf eine definitive Diagnose seitens der Einsender wahrscheinlich macht.

Dennoch wurden in 25,2% (29/115) der Fälle die STB-Diagnosen eindeutig geändert und der Anteil an Gewebeproben, deren Dignität nicht eingeschätzt werden konnte war mit 3,5% am Referenzzentrum gegenüber 9,6% der Primär Diagnosen statistisch signifikant niedriger. Diese Werte erscheinen valide, was den Stellenwert des Referenzzentrums deutlich macht.

Insgesamt wurde bei 85,2% der Fälle die primär gestellte Diagnose abgeändert oder erweitert.

Schlußfolgerung

1. Das untersuchte Gewebeprobengut mit einem hohen Anteil an Lymphomen (64,4%) ließ sich bereits mittels einmaliger Stanzbiopsie in 71,7% der Fälle pathologisch definitiv klassifizieren. Die Re-Biopsierate der Stanzpräparate lag bei 9,0%. Die Ergebnisse blieben aber dennoch statistisch signifikant ($p < 0,05$) hinter den Resultaten in der Gruppe der chirurgischen Probeentnahmen zurück (vollständige Subtypisierung 89,6%, Re-Biopsierate 1,4%).
2. Insbesondere bei den mediastinal gelegenen NHL war in einem Großteil der Fälle (91,2%) bereits mittels Stanzbiopsie eine definitive Diagnose möglich. Bei mediastinalen Raumforderungen, die ein NHL vermuten lassen besteht somit eine gute Indikation für eine Stanzbiopsie.
3. Demgegenüber ließen sich die Hodgkin-Lymphome mittels Stanzbiopsie nur in 65,7% der Fälle definitiv diagnostizieren. Mittels PE war eine definitive Diagnose der Hodgkin-Lymphome aber in 100% der Fälle möglich. Bei Raumforderungen, insbesondere im Retroperitoneum, die ein Hodgkin-Lymphom vermuten lassen, sollte nach einer Stanzbiopsie, die nicht zu einer definitiven Diagnose geführt hat, somit an eine chirurgisch offen entnommene Biopsie gedacht werden, auch bei etwas erhöhten Komplikationsraten.
4. Die Risikogruppeneinteilung nach Bennett für den Subtyp des nodulär-sklerosierenden Hodgkin-Lymphoms war in 52,4% der Fälle möglich und dies ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den stanzbiopsisch entnommenen Gewebeproben und den chirurgischen Biopsien.
5. Im Gegensatz zu den Literaturangaben ließen sich die mediastinalen Stanzbiopsien im Vergleich zu den retroperitonealen Stanzbiopsien signifikant häufiger histopathologisch klassifizieren.

Diesbezüglich konnte ein Zusammenhang zwischen Materialqualität und Re-Biopsierate aufgezeigt werden.

Für eine vollständige Subtypisierung und die Vermeidung von Re-Biopsien ist somit eine qualitativ und quantitativ ausreichende Gewebemenge bei der Probeentnahme von hoher Bedeutung.

6. Im Vergleich der Stanzbiopsien mit den chirurgischen Probeentnahmen bzgl. der Materialbeschaffenheit und der Re-Biopsierate zeigten sich statistisch signifikant die erwarteten Unterschiede zugunsten der PE (Materialmängel 35,8% vs 6,1%, Re-Biopsierate 9,0% vs 1,4%)

7. Für die Subtypisierung sind insbesondere die immunhistologischen Untersuchungen von Bedeutung. Ohne Immunhistologie war eine Subtypisierung nur noch in 10% (1/10) der Fälle möglich. Hierbei waren wiederum in allen Fällen Materialmängel ursächlich für die fehlenden immunhistologischen Untersuchungen.

8. Im Rahmen der Möglichkeiten eines Referenzzentrums ließ sich im Vergleich zu den primär gestellten Diagnosen, in einem signifikant größeren Anteil der 115 untersuchten Stanzbiopsien eine definitive Diagnose stellen (75,6% vs 15,6%).

Insbesondere in der Gruppe der NHL bestand ein erheblicher Unterschied zwischen Referenzzentrum und Primärdiagnose (vollständige Subtypisierung 78,0% vs 10,2%).

Insgesamt wurde bei 85,2% der Fälle die primär gestellte Diagnose abgeändert oder erweitert.

Ein Referenzzentrum in der vorliegenden Konzeption besitzt somit einen hohen Stellenwert für die Sicherung eines Qualitätsstandards in der Lymphomdiagnostik.

Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es die diagnostische und klinische Wertigkeit der Stanzbiopsie im Vergleich zu chirurgischen Probeentnahmen herauszuarbeiten und in einem überwiegend von Lymphomen geprägten Untersuchungsgut miteinander zu vergleichen.

Als Einschlusskriterium wurden hierzu retroperitoneal und mediastinal entnommene Gewebeproben aus den Jahren 1994-1998 gewählt, die dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg als Referenzzentrum für Lymphknoten-Pathologie zugesandt wurden. 212 Stanzbiopsien wurden dabei mit ebenfalls 212 chirurgischen Probeentnahmen verglichen.

Die nach eingehender histologischer und immunhistochemischer Untersuchung gestellten Diagnosen wurden mit den primär durch den einsendenden Pathologen gestellten Diagnosen verglichen. Hierzu lagen in 115/212 Stanzbiopsien die primären histologischen Begutachtungen vor.

Untersucht wurde, inwieweit die Gewebeproben eine definitive Diagnose und relevante Subtypisierung erlauben. Die malignen Lymphome wurden nach den Kriterien der REAL - / WHO-Klassifikation unterschieden.

Im Untersuchungsgut fand sich der erwartete hohe Anteil lymphatischer und thymischer Tumoren (78,1%), was auf die gewählte Lokalisation (Mediastinum und Retroperitoneum), sowie auf die Spezialisierung des Referenzzentrums für LK-Pathologie in Würzburg zurückzuführen ist.

Bei den Stanzpräparaten fand sich eine vollständige Subtypisierungsrate von 71,7%, Re-Biopsierate 9,0%. Ungenügendes Material oder erhebliche Artefakte bestanden bei 35,8% der Stanzbiopsien, in diesen Fällen konnte dann auch nur noch in 30,3% eine definitive Diagnose gestellt werden.

Bei den chirurgisch-offen entnommenen Gewebeproben (PE) war eine definitive Diagnose in 89,6% der Fälle möglich, Re-Biopsierate 1,4%. Diagnosebeeinträchtigende Gewebsveränderungen lagen in 5,8% der Fälle vor. Die Vergleichswerte (Stanzbiopsie vs PE) waren statistisch signifikant.

Der Vergleich der pathologischen Diagnosen, die am Referenzzentrum für LK-Pathologie in Würzburg nach eingehender histologischer und immunhistochemischer Untersuchung gestellt wurden mit den 115 vorliegenden Primärdiagnosen der einsendenden pathologischen Institute zeigte statistisch signifikante Unterschiede in der vollständigen Subtypisierung (75,6% vs 15,6%), wobei der größte Unterschied in der Gruppe der NHL zu finden war (78,0% vs 10,2%). Insgesamt wurde bei 85,2% der Fälle die primär gestellte Diagnose abgeändert oder erweitert.

Schlußfolgerung

Stanzbiopsien zeigen hinsichtlich vollständiger Subtypisierung auch in der Lymphomdiagnostik gute Ergebnisse, die aber bei den chirurgisch offen entnommenen Biopsien (statistisch signifikant) noch höher liegen (71,7% vs 89,6%).

Insbesondere bei den Hodgkin-Lymphomen war eine vollständige Subtypisierung eher durch eine PE zu erreichen (100% vs 65,7%). Raumforderungen, die ein Hodgkin-Lymphom vermuten lassen sollten somit nach einer Stanzbiopsie, die nicht zu einer definitiven Diagnose führt, an eine chirurgische Biopsie denken lassen.

Die Risikogruppeneinteilung nach Bennett für den Subtyp des nodulär-sklerosierenden Hodgkin-Lymphoms war in 52,4% der Fälle möglich und dies überraschenderweise ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den stanzbiopsisch entnommenen Gewebeproben und den chirurgischen Biopsien.

Bei den mediastinal gelegenen NHL ließ sich in einem Großteil der Fälle bereits mittels Stanzbiopsie eine definitive Diagnose stellen (91,2%). Mediastinale Raumforderungen,

die ein NHL vermuten lassen sind somit bereits durch eine Stanzbiopsie häufig definitiv zu diagnostizieren.

Die Möglichkeit einer gelungenen Subtypisierung innerhalb der Hodgkin- und Non-Hodgkin Lymphome ist eng mit der Qualität und der ausreichenden Menge der entnommenen Probe verbunden, sowie insbesondere mit der Möglichkeit einer eingehenden immunhistologischen Untersuchung (vollständige Subtypisierung bei Materialmängeln nur noch in 30,3% der Stanzbiopsien, vollständige Subtypisierung ohne Immunhistologie nur noch in 10% der Fälle).

Im Vergleich der primär-pathologisch gestellten Diagnosen (Stanzbiopsien) mit den Diagnosen am Referenzzentrum für Lymphknoten-Pathologie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Möglichkeit der vollständigen Subtypisierung (75,6% vs 15,6%), wobei der größte Unterschied in der Gruppe der NHL zu finden war (78,0% vs 10,2%). Insgesamt wurde bei 85,2% der Fälle die primär gestellte Diagnose abgeändert oder erweitert.

Das Referenzzentrum für Lymphknoten-Pathologie besitzt somit einen hohen Stellenwert für die Sicherung eines Qualitätsstandards in der Lymphomdiagnostik.

Literaturverzeichnis

Aisenberg AC 2000

Historical review of lymphomas

Br J Haematol 2000; **109** :466-76

Binder T, Swobodnik W, Heimpel H, Ditschuneit H 1988

Sonographisch geführte Fein- und Grobnadelpunktion im abdominalen und retroperitonealen Raum

Dtsch med Wschr 1988; **113** :43-48

Böcking A, Keulers P 1996

Aspekte der Zytologie und Histologie. In: Interventionelle Radiologie. Günther RW, Thelen M (Hrsg.)

Thieme, Stuttgart. 596-634

Bölter S, Stamm B 2000

CT- und Ultraschall-gesteuerte Biopsien: Prospektiver Vergleich von Feinnadelpunktion und Stanzbiopsie an 103 Patienten

RoFo Fortschr Roentgenstr 2000; **172** :458-61

Buley ID 1998

Fine needle aspiration of lymph nodes

J Clin Pathol 1998; **51** :881-5

Buley ID, Roskell DE 2000

Fine needle aspiration cytology in tumor diagnosis. Uses and limitations

Clin Oncol (R Coll Radiol) 2000; **12** :166-71

Cartwright R, Brinola H, Carli PM, Clayden D, Coebergh JW, Jack A, McNally R, Morgan G, de Sanjose S, Tumino R, Vornanen M 1999

The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-92

Eur J Cancer 1999; **35** :627-33

Chen YT, Zheng T, Chou MC, Boyle P, Holford TR 1997

The increase of Hodgkin`s Disease incidence among young adults. Experience in Connecticut, 1935-92

Cancer 1997; **79** :2209-18

Childers JM, Surwit EA 1992

Laparoscopic para-aortic lymph-node biopsy for diagnosis of NHL

Surg Laparosc endosc 1992; **2** :139-42

Cirino LM, Milanes de Campos JR, Filomeno LT, Fernandez PP, Jatene FB 2000

Diagnosis and treatment of mediastinal tumors by thoracoscopy

Chest 2000; **117** :1787-92

Cohen K, Scadden DT 2000

Non-Hodgkin`s lymphoma: Pathogenesis, clinical presentation and treatment
Cancer Treat Rev 2000; **26** : 411-27

Connor S, Dyer J, Guest P 2000

Image-guided automated needle biopsy of 106 thoracic lesions: A retrospective review of diagnostic accuracy and complication rates
Eur Radiol 2000; **10** :490-4

Cowles RA, Yahanda AM 2000

Laparoscopic biopsy of abdominal retroperitoneal lymphadenopathy for the diagnosis of lymphoma
J Am Coll Surg 2000; **191** :108-13

Dmitriev EG, Sigal EI 1996

Thoracoscopic surgery in the managment of mediastinal masses. Indications, complications, limitations
Surg Endosc 1996; **10** :718-20

Droese M, Altmannsberger M, Weber K, Osborn M 1984

Ultrasound guided percutaneous FNA-biopsy of abdominal and retroperitoneal masses
Acta cytologica 1984; **28** :368-84

Feuerbach S, Gmeinwieser J, Rotter M, Gossmann A 1989

CT-guided biopsy: methods, results and complications
RoFo Fortschr Roentgenstr 1989; **151** :4-9

Frale, WJ 1983

Fine needle aspiration biopsy. A Review.
Human Pathol 1983; **14** :9-28

Fricke R, Becker T 1981

Chirurgische Anatomie des retroperitonealen Raumes
Chir Praxis 1981; **29** :61-63

Furrer M, Striffeler H, Ris HB 1995

Invasive diagnosis of mediastinal space occupying lesions. On differential indications between cervical mediastinoscopy, parasternal mediastinotomy and video thorakoscopy
Chirurg 1995; **66** :1203-9

Gascoyne RD 1998

Establishing the diagnosis of lymphoma: From initial biopsy to clinical staging
Oncology (Huntigt) 1998; **12** (10 Suppl 8):11-6

Glaser SL, Jarrett RF 1996

The epidemiology of Hodgkin`s Disease
Bailleres Clin Haematol 1996; **9** :401-16

Gossot D, Fritsch S, Celerier M 1996

Mediastinoscopy vs thoracoscopy for mediastinal biopsy. Results of a prospective nonrandomized study.
Chest 1996; **110**:1328-31

Harms V 1992

Statistische Testverfahren. In: Harms V (Hrsg). Biomathematik, Staistik und Dokumentation., Harms Verlag, Kiel. 191-215

Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, Delsol G, Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter, KC, Grogan TM, Isaacson PG, Knowles DM, Mason DY, Müller-Hermelink HK, Pileri SA, Piris MA, Ralfkiaer E, Warnke RA 1994

A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Group
Blood 1994; **84** :1361-92

Harris NL 1998

The many faces of Hodgkin`s Disease around the world: What have we learned from ist pathology?
Ann Oncol 1998; **9** (Suppl 5):45-56

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Müller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD 2000

The World Health Organization Classification of neoplastic diseases of the haematopoetic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997
Histopathology 2000; **36** : 69-87

Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Müller-Hermelink HK, Vardiman J 2000

Lymphoma classification – from controversy to consensus:
The REAL and WHO Classification of lymphoid neoplasms
Ann Oncol 2000; **11** (Suppl.1) : 3-10

Harris NL, Jaffe ES, Vardiman JW, Stein H, Diebold J, Müller-Hermelink HK, Flandrin G, 2001

WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.
Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Hrsg). IARCPress, WHO Office, Washington, DC (USA). 12-3.

Hartge P, Devesa SS, Fraumeni JF 1994

Hodgkin`s and Non-Hodgkin`s lymphomas.
Cancer Surv 1994; **19/20** :423-53

Hillejan L, Cassina P, Stamatis G, Greschuchna D 1997

Indications and results of parasternal mediastinoscopy in tumors of the anterior mediastinum
Zentralbl Chir 1997; **12**:624-7

Hopper KD, Abendroth CS, Sturtz KW, Shirk SJ 1993

Automated biopsy devices: A blinded evaluation
Radiology 1993; **187** :653-60

Horn J 1987

Operationstechnik bei retroperitonealen Tumoren
Chirurg 1987; **58** :441-9

Isaacson PG 2000

The current status of lymphoma classification
Br J Haematology 2000; **109** :258-66

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (Hrsg) 2001

**World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics.
Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues**
IARC Press, WHO Office, Washington, DC (USA)

Kaleem Z, White G, Vollmer RT 2001

Critical analysis and diagnostic usefulness of limited immunophenotyping of B-cell NHL by flow-cytometry
Am J Clin Pathol 2001; **115** :136-42

Klose K, Böcking A 1992

CT-gesteuerte Grobstanziopsie solider, nicht organgebundener Raumforderungen im Retroperitoneum
RoFo Fortschr Roentgenstr. 1992; **157** :155-61

Krasna MJ, Deshmukh S, McLaughlin JS 1996

Complications of thoracoscopy
Ann Thorac Surg 1996; **61** :1066-9

Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, Boveri E, Morra E, Bernasconi C 1993

Primary B-cell lymphoma with sclerosis: An aggressive tumor with distinct clinical and pathological features
J Clin Oncol 1993; **11** :2306-13

Lennert K, Mohri N, Stein H 1975

The histopathology of malignant lymphoma
Br J Haematol 1975; **31** (Suppl):193-203

Lennert K, Feller AC (Hrsg.) 1990

Histopathologie der NHL (nach der aktualisierten Kiel-Klassifikation).
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York.

Lichtenstein AK, Levine A, Taylor CR, Boswell W, Rossmann S, Lukes RJ 1980

Primary mediastinal lymphoma in adults
Am J Med 1980; **68** :509-14

Liu S, Semenciw R, Waters C, Wen SW, Mao Y 2000

Time trends and sex patterns in Hodgkin's Disease incidence in Canada, 1970-1995
Can J Pub Health 2000; **91** :188-92

Müller-Hermelink HK, Marino M, Palestro G 1986

Pathology of thymic epithelial tumors. In: The human thymus. Histophysiology and Pathology. Current topics in Pathology. Vol.75. Müller-Hermelink, HK (Hrsg). Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo. 207-268

Müller-Hermelink HK, Marx A, Kirchner Th 1994

Advances in the diagnosis and classification of thymic epithelial tumors. In: Recent advances in Histopathology, Fascicle 16. Anthony PP, McSween RNM (Hrsg). Churchill Livingstone, Edinburgh.

Müller-Hermelink HK 1999

Weltweiter Konsens: Von der Kiel-Klassifikation über die REAL-Klassifikation zur WHO-Klassifikation
Verh Dtsch Ges Path 1999; **83** :155-61

Protopapas Z, Westcott JL 2000

Transthoracic hilar and mediastinal biopsy
Radiol Clin North Am 2000; **38** :281-91

Puhakka HJ 1989

Complications of mediastinoscopy
J Laryngol Otol 1989; **103** :312-5

Quinn SF, Shaley RC, Nelson HA, Dunkley BL 1995

The role of percutaneous needle biopsies in the original diagnosis of lymphoma: A prospective evaluation.
J Vasc Interv Radiol 1995; **6** :947-52

Rabkin CS 1999

Epidemiology of B-Cell lymphomas
Curr Top Microbiol immunol 1999; **246** :235-9

Roviaro G, Varoli F, Nucca O, Vergani C, Maciocco M 2000

Videothoracoscopic approach to primary mediastinal pathology
Chest 2000; **117** :1179-83

Sakai T, Hayashi N, Kimoto T, Noriki S 1994

CT-guided biopsy of the chest: Usefulness of fine-needle core-biopsy combined with frozen-section pathologic diagnosis
Radiology 1994; **190** :243-6

Sandhaus LM 2000

Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of lymphoma
Am J Clin Pathol 2000; **113** : 623-7

Shipp MA 1994

Prognostic factors in aggressive NHL: Who has high-risk-disease?
Blood 1994; **83** :1165-73

Sieber M, Engert A., Diehl V 2000

Treatment of Hodgkin`s Disease: Results and current concepts of the German Hodgkin`s
Lymphoma Study Group
Ann Oncol 2000; **11** (Suppl 1): 81-5

Stanley MW (Hrsg) 1998

Clinics in Laboratory medicine. Fine needle aspiration.
Saunders. September 1998, Volume 18.3: 357-613

Storm FK, Mahvi DM 1991

Diagnosis and management of retroperitoneal soft tissue sarcoma
Ann Surg 1991; **214** : 2-10

Strickler JG, Kurtin PJ 1991

Mediastinal lymphoma
Semin Diagn Pathol 1991; **8** :2-13

Strollo DC, Rosado de Christenson ML, Jett JR 1997

Primary mediastinal tumors. Part 1: Tumors of the anterior mediastinum
Chest 1997; **112** :511-22
Primary mediastinal tumors: Part 2. Tumors of the middle and posterior mediastinum.
Chest 1997; **112** :1344-57

Wakely PE 1998

Fine needle aspiration cytopathology of malignant lymphoma. In: Clinics in Laboratory
medicine. Fine needle aspiration. Stanley MW (Hrsg). Saunders. September 1998, Volume
18.3: 541-560

Wakely PE, Frable WJ, Kneisl JS 2001

Soft tissue aspiration cytopathology of malignant lymphoma and leukemia
Cancer 2001; **93** :35-9

Watanabe M, Takagi K, Kobayashi H, Aida S 1998

A comparison of biopsy through a parasternal anterior mediastinotomy and percutaneous
needle biopsy
Surg Today 1998; **28** :1022-6

Watkins SM, Poston RN 2000

The road to Hodgkin`s disease and on to the millennium
Clin Oncol (R Coll Radiol) 2000; **12**:93-7

Weiss H, Duntsch U 1996

Complications of fine-needle puncture
Ultraschall Med 1996; **17** :118-30

Weissinger F, Kreipe HH, Wilhelm M 1997

Non-Hodgkin-Lymphome
Internist 1997; **38** :1131-42

Wilke C, Peiper HJ, Zinn H, Nagel G 1987

Staging in Hodgkin`s lymphoma. Exploratory laparotomy with splenektomy
Z Lymphol 1987; **11** :63-80

Wilks S 1865

Cases of enlargement of lymphatic glands
Guy`s Hosp Rep 1865; **11** :56-67

Working Formulation 1982

National Cancer Institute sponsored study of Classification of Non Hodgkin`s Lymphoma:
Summary and description of a Working Formulation for clinical usage
Cancer 1982; **49** :2112-35

Young NA, Al-Saleem TI, Ehya H, Smith MR 1998

Utilization of fine needle aspiration cytology and flow cytometry in the diagnosis and
subclassification of primary and recurrent lymphoma
Cancer 1998; **84** :252-61

Young NA, Al-Saleem T 1999

Diagnosis of lymphoma by fine needle aspiration cytology using the REAL classification
Cancer 1999; **87** :325-45

Zinzani PL, Corneli G, Cancelleri A, Boazon M 1999

Core needle biopsy is effective in the initial diagnosis of mediastinal lymphoma.
Haematologica 1999; **84** :600-3

Danksagung

Diese Arbeit entstand am Institut für Pathologie der Universität Würzburg, Referenzzentrum für LK-Pathologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H.K. Müller-Hermelink. Ihm danke ich herzlich für die Themenstellung, das Interesse am Fortgang der Arbeit und die Aufmunterungen bei den Arbeitsbesprechungen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Germann Ott danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Th. Rüdiger für Einarbeitung, konzeptionelle Unterstützung und kritische Durchsicht der Arbeit.

Mein Dank gilt auch besonders den Pathologischen Instituten, die diese Arbeit unterstützten, indem sie ihre Befunde zur Verfügung stellten.

Besonders bedanken darf ich mich bei Frau Seifert, deren freundliche und hilfsbereite Art in guter Erinnerung bleiben.

Desweiteren darf ich mich bei Frau Fischer und Frau Goebel bedanken, die mich bei den Vorbereitungen zu dieser Arbeit unterstützten.

Herzlichen Dank auch an die Mitarbeiter des Labors, insbesondere Frau Stephanie Groh und Frau Heinz und insgesamt das Institut für Pathologie der Universität Würzburg, in dem stets eine heitere, konstruktive und hilfsbereite Atmosphäre anzutreffen war.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. I.P. Arlart, Ärztlicher Direktor des Radiologischen Institutes am Katharinenhospital in Stuttgart, der mich im Frühjahr 1999 zu einer Dissertation ermunterte.

Ein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. med. V. Keil für die wohlwollende Unterstützung und den nötigen Freiraum zur Durchführung der Arbeit.

Unvergessen bleiben die schönen Stunden mit meinen Freunden, in denen wir zusammen waren und über Dissertationen philosophierten. Ein liebevoller Dank geht an meine Partnerin für ihre Klugheit, ihre Wärme und ihr wundervolles Wesen, an meine Schwester, für ihren grenzenlosen Optimismus und an unsere Eltern, für ihre liebevolle Unterstützung.

Achim Haas

Sartoriusstraße 7, 97072 Würzburg
Tel 0931-3537384, Fax 0931-4044795
e-mail: a.haas@katharinenhospital.de

Lebenslauf

Geburtstag, -ort	21.11.65, Ebingen
Eltern	Armin und Maria Haas
Geschwister	Annette Haas, Sprachwissenschaftlerin
Schule	1985 Abitur am Gymnasium Ebingen
Grundwehrdienst	7/85-9/86 Fürstenfeldbruck
Studium	11/86-11/93 Humanmedizin, Universität Tübingen.
Ärztliche Tätigkeit	2/94 – 3/98 Chirurgie KKH Leonberg, Schwäbisch Hall, Künzelsau Seit 4/98 Radiologische Weiterbildung. Praxis Drs.med V.Keil und U.Roy, Würzburg. Katharinenhospital Stuttgart, Radiologisches Institut.