

**Aus der  
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke**

„Stellenwert der ultraschallunterstützten Stanzbiopsie  
bei der Abklärung einer Lymphadenopathie“

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

vorgelegt von

Eva Fugger

aus

Villach/Österreich

Jahr

2024



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Veit Gülberg

Mitberichterstatter: PD Dr. Jörg Kumbrink

Mitbetreuung durch die  
promovierten Mitarbeiter: Dr. Stephan Eiber  
Dr. Matthias Pichler

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2024

# Inhalt

1.	Einleitung und Grundlagen .....	7
1.1	Lymphadenopathien und ihre Differentialdiagnosen .....	8
1.2	Klinische Untersuchung und weiterführende Diagnostik .....	9
1.3	Sonomorphologie eines Lymphknotens .....	10
1.4	Lymphadenopathie aufgrund einer hämatologischen Erkrankung.....	14
	Weitere Anforderungen an die Diagnostik.....	16
	Ergänzende Diagnostik.....	16
1.7	Interventionelle Sonographie .....	18
1.8	Sonographisch gesteuerte perkutane Punktionen.....	20
1.9	Risiken/Komplikationen sonographisch kontrollierter Punktionen/ Interventionen .....	21
1.10	Kontraindikationen sonographisch gesteuerter Punktionen.....	21
1.11	Erfolgsparemeter einer Punktion.....	22
1.12	Unterschied zwischen FNB und CNB.....	23
	Patientenkollektiv und Methodik.....	25
2.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
2.2	Methodik und eingesetzte Instrumentarien .....	26
2.3	Grundlagen statistischer Methoden .....	30
3.	Ergebnisse.....	32
3.1	Statistische Verteilung der Punktionsstellen.....	32
3.2	Diagnosen und die statistische Verteilung .....	33
3.3	Lymphadenopathien nach Jahrgangs-Gruppen und Geschlecht.....	35
3.4	Diagnostische Aussagekraft der durchgeführten Studie.....	38
3.4.1	Treffsicherheit der CNB.....	38
3.4.2	Ausreichende Materialgewinnung durch die CNB.....	39
3.5	CNB als entscheidungsfindende Diagnostik.....	41
3.6	Notwendigkeit darauffolgender chirurgischer Interventionen nach CNB.....	41
4.	Diskussion .....	42
4.1	Patientenkollektiv im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in der Verteilung von malignen Lymphomen .....	42
4.2	Die diagnostische Wertigkeit der CNB anhand der Ergebnisse.....	42
4.3	Vorteile der CNB bei bestimmten Fragestellungen bzw. bestimmter Lokalisationen der Lymphadenopathie .....	43
4.4	Gründe chirurgischer Interventionen nach sonographisch unterstützter Kernnadelbiopsie .....	44
4.5	Komplikationen und Risikoprofil der CNB .....	44

4.6	Vergleich mit anderen Studien.....	45
4.7	Direkter Vergleich zu den beschriebenen acht Studien.....	48
4.8	Wertigkeit der CNB´s bei abdominellen Lymphadenopathien .....	54
5.	Ausblick.....	55
6.	Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	57
7.	Anhang.....	58
	Benützte Abkürzungen und Synonyme .....	58
8.	Literaturverzeichnis.....	59

## **Zusammenfassung**

Diese Arbeit handelt von einer statistischen Untersuchung sonographisch gestützter perkutaner Lymphknotenbiopsien zur Abklärung einer Lymphadenopathie.

Dazu wurden 61 Proben untersucht und mit acht ähnlichen Studien verglichen.

Dabei stellte sich heraus, dass die sonographisch gestützte perkutane Lymphknotenbiopsie (CNB) zur Diagnostik von Lymphadenopathien als Alternative zum Goldstandard der chirurgischen Lymphknotenexstirpation möglich wäre. Die CNB ist als minimal-invasive Methodik geeignet, welche in dieser Arbeit mit einer diagnostischen Aussagekraft (DAR) von 98,3% mit allen 61 Proben quantifiziert wurde. Bei Vernachlässigung einer nicht verwertbaren Probe ergibt sich somit eine diagnostische Aussagekraft von 100%. Der Stellenwert dieser Arbeit ergibt sich durch die Erkenntnis, dass die CNB-Methodik durch die weniger invasive Technik, insbesondere bei der Abklärung einer abdominellen Lymphadenopathie, eine klinisch wichtige Relevanz hat. Zusätzlich ist die sonographisch gestützte CNB eine strahlenfreie und ressourcenschonende Methodik. Die CNB wäre damit eine patientenfreundliche Alternative, insbesondere bei diagnostisch schwer zugänglichen Lymphadenopathien.

## **Abstract**

The main focus of the thesis is a statistic research about sonographic based percutaneous lymph node biopsy for diagnostics of lymphadenopathy.

Therefore, an investigation of 61 samples was made, evaluated and compared to eight similar studies.

The results show, that the sonographic based percutaneous lymph node biopsy is a superior alternative diagnostic method to the state-of-the-art method. This is due to the minimal invasive approach of the CNB compared to a surgical based state-of-the-art method. The final outcome demonstrates a diagnostic accuracy rate (DAR) of 98.3 % out of 61 samples. However, by neglecting one non analyzable sample, a DAR of even 100 % was achieved. The importance of this work arises from the knowledge that the CNB methodology has important clinical relevance due to the less invasive technique, especially in the diagnosis of abdominal lymphadenopathy. In addition, sonographically supported CNB is a radiation-free and resource-saving method. The CNB would therefore be a patient-friendly alternative, especially for lymphadenopathies that are difficult to diagnose.

# 1. Einleitung und Grundlagen

Maligne Lymphome stehen in den USA – nach dem Mamma-, Prostata-, Lungen- und Kolonkarzinom – inzwischen an fünfter Stelle bei der Inzidenz bösartiger Erkrankungen. Ein Anstieg an malignen Lymphomen ist in Europa ebenfalls zu beobachten. Somit ist eine aussagekräftige minimalinvasive Diagnostik relevant. Der stärkste Anstieg wurde in Skandinavien und in den Niederlanden beobachtet (1). Um diesem stetigen Anstieg von Neuerkrankungen maligner Lymphome mit einer guten Therapie entgegenzuwirken, ist eine schnelle und sichere Diagnostik entscheidend. Die Inzidenz für Morbus Hodgkin liegt in Deutschland laut dem Datenstand aus Juli 2017 bei 2,9/100.000 pro Jahr für Männer und bei 2,2/100.000 pro Jahr für Frauen für das Jahr 2014 (2). Die Inzidenz für das Non-Hodgkin-Lymphom liegt in Deutschland laut dem Datenstand aus Juli 2017 bei 14,7 /100.000 pro Jahr für Männer und bei 10,1 /100.000 pro Jahr für Frauen für das Jahr 2014 (2).

Laut der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin-Lymphoms bei erwachsenen Patienten Version 3.0 Oktober 2020 AWMF online“ ist der Goldstandard zur Diagnosestellung eines malignen Lymphoms die chirurgische Lymphknotenexstirpation von einem vollständigen Lymphknoten. Dieses Diagnoseverfahren ist mit einem gewissen Aufwand, wie der stationären Aufnahme, ggf. der Notwendigkeit einer Allgemeinanästhesie/ Vollnarkose während der Operation verbunden. Zusätzlich ergeben sich Risiken wie ein erhöhtes Narkoserisiko durch Vorerkrankungen, Infektion, Nachblutung, Wundheilungsstörungen, Verletzung von anderen Organen, Nerven und Gefäßen. Spezielle Risiken bei der Lymphknotenexstirpation im Zervikalbereich sind zum die Verletzung eines Astes des Nervus facialis mit möglichen Störungen der Mundmimik oder die Verletzung des Nervus sublingualis, was mögliche Taubheitsgefühlen und Bewegungseinschränkungen der jeweiligen Zungenseite nach sich ziehen kann. Außerdem kann der Nervus accessorius und Nerven aus dem Plexus cervicalis (C1 – C3) verletzt werden, was wiederum zu möglichen Einschränkungen bei der Armhebung über 90 Grad führen kann. Des Weiteren sind weitere allgemeine Risiken eine störende oder übermäßige Narbenbildung sowie Sensibilitätsstörungen. Alle möglichen Schäden können temporär oder bleibend sein (3).

Als alternatives Verfahren zur Gewinnung von Lymphknotenmaterial ist eine Kernnadelbiopsie bzw. core needle biopsy (CNB) möglich. Dieses minimalinvasive Verfahren wird bereits zur Abklärung verdächtiger Brustdrüsenveränderungen und Prostataauffälligkeiten angewandt und führt zur Gewinnung von Gewebszylindern aus dem verdächtigen Areal. Davon abzugrenzen ist die Feinnadelaspirationszytologie, bei

der eine feine Kanüle verwendet wird, die lediglich zur Gewinnung kleiner Zellmassen führt.

Bisher wurden Studien durchgeführt, in denen die chirurgische Lymphknotenexstirpation mit der Methode der Feinnadelaspirationszytologie verglichen wurde. Die Feinnadel-Aspirationszytologie hat sich dabei als nicht ausreichend für die Diagnostik eines malignen Lymphoms erwiesen, weshalb die aktuellen Leitlinien diese Methodik auch nicht empfehlen (4-8).

In der folgenden Arbeit wurde untersucht, ob die Kernnadelbiopsie zur Diagnosestellung eines Lymphoms geeignet ist und ob sie eine effektive und sichere Alternative zur etablierten chirurgischen Lymphknotenexstirpation darstellt.

## **1.1 Lymphadenopathien und ihre Differentialdiagnosen**

Die histopathologische Aufarbeitung des gewonnenen Probematerials aus Lymphknotenbiopsien kann eine Vielzahl an verschiedenen Diagnosen ergeben.

Lymphknoten dienen für unser Immunsystem als Filtersystem und stellen eine wichtige Station in der Aktivierung und Koordination der Immunantwort dar. Die immunkompetenten Zellen im Lymphknoten reagieren mit Zeichen der Aktivierung (Zellvermehrung und Ödembildung) auf das Eindringen von beispielsweise Krankheitserregern, aber auch von malignen Zellen. Daher machen sich diese auch in erster Linie im Rahmen von Entzündungen und malignen Erkrankungen bemerkbar. Eine Lymphadenopathie, d.h. eine Vergrößerung und Konsistenzvermehrung eines Lymphknotens, kann eine Vielzahl von verschiedenen Differentialdiagnosen als Ursache haben (9-11).

Tabelle 1 zählt einige der wichtigsten Differentialdiagnosen auf (9, 10, 12):



**Tabelle 1:** Differentialdiagnosen

<b>Infektionskrankheiten</b>	viral: Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, Epstein-Barr-Virus, Zytomegalie-Virus, Humanes Immundefizienz-Virus, Hepatitis B, Dengue-Fieber, bakteriell: Listeriose, Tuberkulose, Brucellose, Syphilis parasitär: Toxoplasmose, Malaria, Schistosomiasis
<b>Tumoröse Krankheiten</b>	Lymphknotenmetastasen solider Tumore, Thymome, Keimzelltumore Tumore des hämatologischen Systems: Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome
<b>Kollagenosen</b>	Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom
<b>Medikamente</b>	Phenytoin
<b>weitere Erkrankungen</b>	Sarkoidose, rheumatoide Arthritis

## 1.2 Klinische Untersuchung und weiterführende Diagnostik

Die klinische Untersuchung dient als erste grobe Einschätzung, ob ein Lymphknoten benigner oder maligner Entität ist. Die Beschaffenheit eines Lymphknotens, die man anhand der Tastuntersuchung durchführt, ist dafür maßgeblich für diese Einschätzung. (13, 14)

### Beschaffenheit:

- **weich, verschiebbar und druckschmerzhaft:** wahrscheinlich benigner Genese
- **derb, wenig/nicht verschiebbar, nicht druckschmerzhaft:** wahrscheinlich maligner Genese, aber auch eine Sarkoidose oder Tuberkulose können diese Beschaffenheit aufweisen. (9)

Als weiterführende Diagnostik wird eine serologische Untersuchung des Blutes sowie bildgebende Verfahren angewandt, die die Ursachen eingrenzen. Als einfachstes bildgebendes Verfahren eignet sich die Sonographie, da diese kostengünstig ist und weder der Patient noch der Untersucher einer Strahlung ausgesetzt sind. (9, 14, 15)

### 1.3 Sonomorphologie eines Lymphknotens

Sonomorphologisch lässt sich der physiologische Lymphknoten in einen zentralen echoreicheren Hilus mit Hilusgefäßen und in einen peripheren echoärmeren Rindenanteil aufteilen. Als zuverlässige diagnostische Methode für die Differenzierung und Kategorisierung vergrößerter Lymphknoten stehen darüber hinaus die B-Bild-Sonographie, gegebenenfalls auch die Kontrastmittelsonographie, zur Verfügung. (13, 16-19)

Die Ultraschallkriterien im B-Bild zur Lymphknoten-Beurteilung beinhalten Aspekte der Größe, Form, Echostruktur, Begrenzung und Druckdolenz: In der Regel wird der maximale Querdurchmesser gemessen. Die zulässige Größe ist abhängig von der Lokalisation. (20)

In Tabelle 2 werden Normwerte zur Orientierung dargestellt:

**Tabelle 2:** Normwerte nach Lokalisation des Lymphknotens (21)

<b>zervikal</b>	bis 5 mm
<b>thorakal</b>	bis 10 – 15 mm
<b>retroperitoneal</b>	bis 10 mm
<b>iliakal</b>	bis 12 mm

Die Formen werden in Tabelle 3 beschrieben:

**Tabelle 3:** Form des Lymphknotens

<b>Formbeschreibung</b>	ovulär oder rundlich
<b>Kontur</b>	glatt oder unscharf begrenzt
<b>Verhältnis von Längs- zur Querachse</b>	Solbiati-Index: <ul style="list-style-type: none"><li>➤ &lt; 1,5 – 2 mm (rundliche Lymphknoten): eher maligne Veränderung</li><li>➤ 2 mm (längliche Lymphknoten): eher benigne Veränderung</li></ul>

Die Echostrukturen werden in Tabelle 4 folgendermaßen differenziert:

**Tabelle 4:** Echostruktur des Lymphknotens

<b>echoreich:</b> z.B. Lymphknotentuberkulose	<b>echoarm:</b> bei hochmalignen Lymphomen
<b>echoreiche Punkte:</b> typisch für CLL	<b>echoarme Areale</b> durch Nekrosen, Einschmelzung, Abszedierung
<b>echoreiches zentrales Band:</b> relativ sicheres Zeichen für benigne Vergrößerung (entspricht histologisch einer fettigen Degeneration mit fibrotischem Umbau)	<b>Hilusfettzeichen</b> typisch für benigne Lymphknoten, aber auch bei Lymphomen, hier oft verschmälerter Hilus oder asymmetrische Rindenverbreiterung Ein Quotient von Hilus zum Gesamtknoten > 1/3 spricht für Benignität, ein Quotient < 1/3 für Malignität.

Die Begrenzungen werden in Tabelle 5 dargestellt:

**Tabelle 5:** Begrenzung des Lymphknotens

<b>regulär</b>	<b>irregulär</b>
meist bei benignen Lymphknotenvergrößerungen	oftmals mit Malignitätsverdacht verbunden), teils einwachsen in umliegende Gewebe

Die Druckdolenz lässt sich in Tabelle 6 darstellen:

**Tabelle 6:** Druckdolenz des Lymphknotens

<b>druckdolent</b>		<b>nicht druckdolent</b>
eher entzündlich-reaktive Lymphknoten		eher maligne Lymphknoten

Eine Druckdolenz kann ohne spezielle Kompressionsmanöver festgestellt werden.

Ein Lymphknoten bzw. eine Lymphknotenansammlung lässt sich unter anderem nach Anzahl, Anordnung und Lokalisation kategorisieren. Es wird auch beschrieben, ob eine Lymphknotenvergrößerung generalisiert, regional oder lokal vorherrscht.(9, 20-23)

Wichtiger Warnhinweis: Normwertig große Lymphknoten schließen Metastasen nicht aus! (21)

Die nachfolgende Tabelle 7 zeigt die Differenzialdiagnosen von Lymphknotenbiopsien:

**Tabelle 7:** Differenzialdiagnosen von Lymphknotenbiopsien anhand ihrer Lokalisation

<p><b>zervikale Lymphknotenvergrößerungen</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Infektionen: bakterielle Pharyngitis, dentogene Abszesse, Otitis media, Mononukleose, Zytomegalie, Toxoplasmose, virale Hepatitis, Infektion, durch Adenovirus (als okulo-glanduläre Erkrankung bei epidemischer Keratokonjunktivitis), Katzenkratzkrankheit, Tuberkulose der Lymphknoten</li> <li>➤ Malignome: Non-Hodgkin-Lymphome, Hodgkin-Lymphome, Kopf-Hals-Tumore (v.a. Plattenepithelkarzinome)</li> </ul>
<p><b>supraklavikuläre Lymphknotenvergrößerungen</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Infektionen (selten): chronische Pilzinfektionen oder Mykobakteriosen</li> <li>➤ Malignome (häufig): Karzinome des Mediastinums, der Lunge und des Gastrointestinaltraktes (links supraklavikulär im Bereich der Einmündung des Ductus thoracicus = Virchow-Drüse)</li> </ul>
<p><b>axilläre Lymphknotenvergrößerungen</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Infektionen: unspezifische Infektionen durch Staphylo- und Streptokokken, Tularämie, Katzenkratzkrankheit, Toxoplasmose, Mononukleose, oder Tuberkulose</li> <li>➤ Malignome: Lymphome, Mammakarzinom und Melanom</li> </ul>

<b>kubitale Lymphknotenvergrößerungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Infektionen: Mononukleose (Selby)</li> <li>➤ Malignome: chronisch lymphatische Leukämie, gelegentlich Hodgkin-Lymphom</li> </ul>
<b>inguinale Lymphknotenvergrößerungen</b>	<p>Anmerkung: Die inguinalen Lymphknoten sind häufig bei vielen gesunden Menschen bis zu 2 cm groß!</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Infektionen (häufig): verschiedene Ursachen</li> <li>➤ Malignome (selten): z.B. Lymphome, Melanome, Tumore im Bereich des Genitaltraktes</li> </ul>
<b>hiläre/mediastinale Lymphknotenvergrößerungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Infektionen: Sarkoidose oder andere chronisch granulomatöse Lungenerkrankungen, Histoplasmose, Kokzidioidomykose, Tularämie, Q-Fieber (Psittakose), Pertussis</li> <li>➤ Malignome: maligne Lymphome oder Bronchialkarzinom (Primarius) sowie Metastasen (Mammakarzinom)</li> </ul> <p>Anmerkung: Verkalkte Hiluslymphknoten weisen auf Tuberkulose, Histoplasmose oder Silikose hin.    Diagnostik: Bronchoskopie mit BAL zum Erregernachweis plus Aspirationsbiopsie (ggf. endosonographisch gesteuert – EBUS);    Mediastinoskopie oder Thorakotomie</p>
<b>abdominelle Lymphknotenvergrößerungen</b>	<p>Anmerkungen: Lymphknotenvergrößerungen häufig in Gabelungen von Gefäßabgängen, z.B. A. mesenterica superior mit Winkelvergrößerungen der Gefäßabgänge</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Infektionen: Morbus Crohn, sonstige intestinale Infektionen wie z.B. Yersinia pseudotuberculosis (Pseudo-appendizitis), Divertikulitis etc.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Malignome: metastasierte Karzinome oder Lymphome (mesenterial und/oder retroperitoneal)</li> </ul>
--	---

## 1.4 Lymphadenopathie aufgrund einer hämatologischen

### Erkrankung

Eine Lymphadenopathie aufgrund einer hämatologischen Erkrankung wird bei der Gruppe maligner Lymphome vorgefunden, die eine heterogene Gruppe von neoplastischen Erkrankungen der lymphatischen Zellen umfasst. Es werden Morbus Hodgkin oder auch Hodgkin-Lymphom von Non-Hodgkin-Lymphomen unterschieden (9). Die Heterogenität der zwei Lymphom-Hauptgruppen werden in den folgenden zwei Tabellen dargestellt.

**Tabelle 8:** Unterteilung der Hodgkin-Lymphome

Unterteilung
nodulär-sklerosierende Form
gemischtzellige Form
lymphozytenreiche Form
lymphozytenarme Form

**Tabelle 9:** Unterteilung der Non-Hodgkin-Lymphome

<b>Unterteilung</b>	<b>Subformen</b>
<b>Vorläufer-B-Zell-Lymphome</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vorläufer-B-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie</li></ul>
<b>Reife-B-Zell-Lymphome</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• B-CLL/kleinzelliges lymphozytisches Lymphom</li><li>• Haarzell-Leukämie</li><li>• Plasmozytom</li><li>• Extranodales MALT-Lymphom</li><li>• Folikuläres Lymphom</li><li>• Mantelzell-Lymphom</li><li>• Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom</li><li>• Burkitt Lymphom/Leukämie</li></ul>
<b>Vorläufer-T-Zell-Lymphome</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Vorläufer-T-lymphoblastisches Lymphom/Leukämie</li></ul>
<b>Reife-T-Zell-Lymphome</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom</li><li>• Peripheres T-Zell-Lymphom</li><li>• NK-Zell-Leukämie</li><li>• Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom</li><li>• Anaplastisches großzelliges Lymphom, T-/Null-Zell-Typ</li></ul>

Als Sonderform des Non-Hodgkin-Lymphoms werden das Plasmozytom bzw. das multiple Myelom und die chronisch lymphatische Leukämie (CLL) angesehen (9).

Aufgrund der Vielzahl an Lymphom-Entitäten beschränkt sich der folgende Abschnitt auf das Hodgkin-Lymphom zur Darstellung der diagnostischen Abklärung gemäß den aktuellen Leitlinien.

### **Histologische Diagnostik**

Die leitliniengerechte histologische Diagnose soll an der Biopsie eines ganzen Lymphknotens im Sinne einer Exstirpationsbiopsie oder eines anderen primär befallenen Organs durchgeführt werden. Dabei dient die Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) nicht als alleinige Materialgewinnung für die histologische Diagnose, da aufgrund des geringen Anteils an Reed-Sternberg- und Hodgkin-Zellen und der nicht beurteilbaren Lymphknotenstruktur eine Diagnosestellung nicht möglich ist. (21)

Die histologische Diagnose eines Hodgkin-Lymphoms sollte zusätzlich durch einen Referenzpathologen verifiziert werden. D.h. zur Überprüfung der primären histo-

logischen Diagnose sollte eine Beurteilung durch einen Pathologen mit besonderer Erfahrung auf dem Gebiet der Lymphom-Diagnostik erfolgen. (21)

### **Weitere Anforderungen an die Diagnostik**

Nach der Sicherung der Diagnose sollten weitere Diagnostikuntersuchungen innerhalb von 2 Wochen abgeschlossen sein. Die Staging-Untersuchungen umfassen Anamnese, körperliche Untersuchung, Labor, CT (mit Kontrastmittel) des Halses, Thorax und Abdomen, Röntgen-Thorax sowie eine Knochenmarkbiopsie, welche unmittelbar nach Diagnosesicherung erfolgen sollte und deren Befundung meist 7-10Tage andauert. Steht klinisch ein extranodaler Befall fest, sollte dieser mit adäquaten diagnostischen Methoden abgeklärt werden. (15)

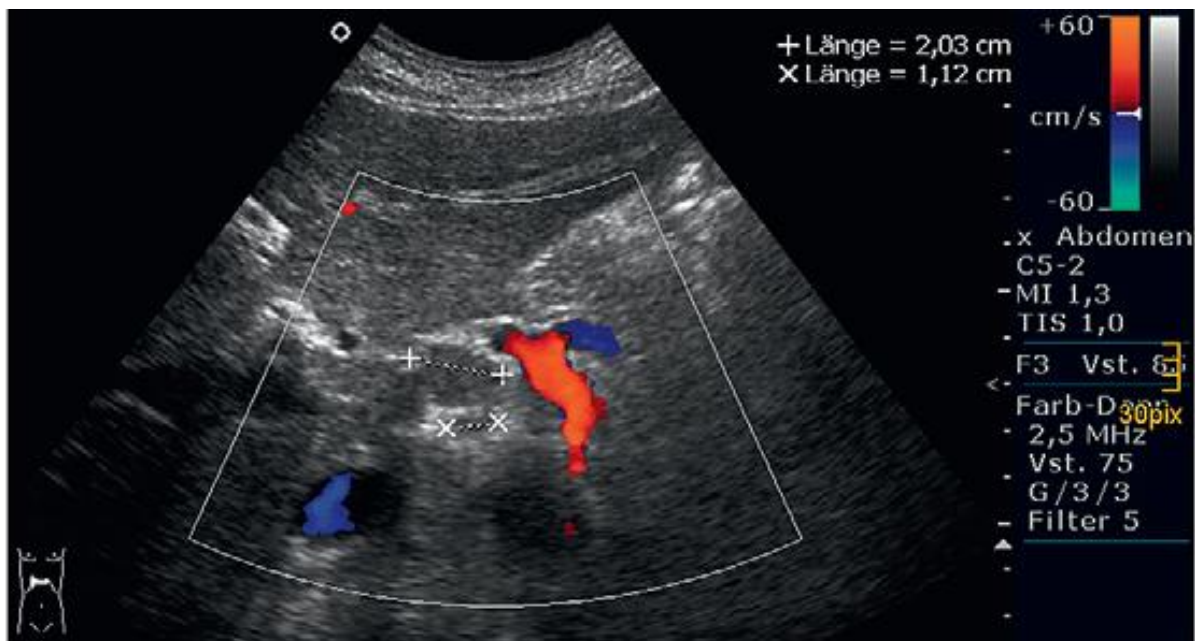
### **Ergänzende Diagnostik**

Zu den ergänzenden Untersuchungen gehören Sonographie, MRT, PET-CT sowie Untersuchungen zur Toxizitätsbeurteilung (EKG, Echokardiogramm, Lungenfunktion, TSH, Gonadenfunktion), welche vor Therapiebeginn abgeschlossen werden sollten.

Des Weiteren sollte bei nicht abgeschlossener Familienplanung bzw. Kinderwunsch an Möglichkeiten der fertilitätserhaltenden Maßnahmen gedacht werden. (15)



Abbildung 1 zeigt die sonographische Darstellung eines Hodgkin-Lymphoms mit Lymphknotenveränderungen im Bereich der A. hepatica.



**Abbildung 1:** Sonographische Darstellung eines Hodgkin-Lymphoms mit Lymphknotenveränderungen im Bereich der *Arteria hepatica* (17)

Zusammenfassend ist die Diagnose eines malignen Lymphoms abhängig von einer exzisionalen Biopsie mit anschließender feingeweblicher Untersuchung unter Einschluss der Immunologie und ggf. Molekularbiologie und Genetik. Es sollte nicht nur Formalinfixiertes Material, sondern auch Frischmaterial asserviert werden. Die zytologische Untersuchung eines Lymphknotenaspirats reicht zur Primärdiagnose eines malignen Lymphoms nicht aus. Eine Ausnahme bilden lymphozytische Lymphome im Sinne einer CLL, bei denen mittels immunologischer Analyse des peripheren Blutes eine sichere Diagnose gestellt wird. (1, 15)

Für die chirurgische Lymphknotenexstirpation muss der verdächtige Lymphknoten oberflächlich liegen und gut tastbar sein. Eine vorherige sonographische Untersuchung zur genauen Lokalisierung des verdächtigen Lymphknotens ist dabei sinnvoll. (29)

Die Lymphknotenexstirpation erfolgt über einen kurzen Eingriff mittels eines kleinen Hautschnitts. Die Gefahr wichtige Strukturen wie beispielsweise Gefäße und Nerven zu verletzen ist bei oberflächlicher Lymphknotenlage wie Achselhöhle oder Leistengegend geringer als im Bereich des Halses. Der Eingriff wird in der Regel in örtlicher Betäubung und bei tief sitzenden Lymphknoten in Vollnarkose durchgeführt. Eine örtliche

Betäubung erfolgt mittels subkutaner Injektion von Mepivacain und Lidocain 1 % mit Adrenalin-Zusatz. Nach der Hautdurchtrennung mittels Skalpells wird der Lymphknoten vom umliegenden subkutanen Gewebe freipräpariert. Eine Koagulation von zu- und abführenden Lymph- und Blutgefäßen wird dabei mit einer bipolaren Pinzette koaguliert. Nach erfolgter Lymphknotenexstirpation wird dieser in ein Probengefäß gelegt und zur histopathologischen Untersuchung versendet. Eine penible Blutstillung wie auch ein Wundverschluss mittels Naht erfolgen anschließend. Um ein Serom oder die Entwicklung eines Blutergusses zu vermeiden, wird je nach Ausdehnung der Wundhöhle die Einlage einer Drainage für 1-2 Tage empfohlen. Diese Drainage wird danach entfernt, die Fadenentfernung erfolgt nach 10-12 Tagen. (29)

Im folgenden Kapitel wird nun die mögliche Alternative zur chirurgischen Lymphknotenexstirpation beschrieben, deren Evaluation hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft Thema der vorliegenden Dissertation ist.

## **1.7 Interventionelle Sonographie**

„Alles, was sonographisch sichtbar ist, ist fast immer auch sonographisch gezielt punktierbar: »There is no body cavity that cannot be reached with a No.1-gauge needle and a good strong arm« (S. Shem, House of God) (21).“

Für eine sonographisch unterstützte diagnostische Punktion ist es wichtig, dass das Punktionsergebnis eine therapeutische Konsequenz hat. Die sonographisch gezielte Punktion hat allgemein bei guten Punktionsbedingungen eine hohe Erfolgsrate, ist kostengünstig und die Risiken sind gering. Außerdem ist sie rasch verfügbar und kann auch ambulant durchgeführt werden. Auch wenn Komplikationen bei einer sonographischen Punktion selten sind, muss die Indikation streng gestellt werden. In erster Linie sollte die Punktionstechnik nach persönlicher Präferenz und Punktionserfahrung gestellt werden. (21, 30)

## Diagnostische Punktionen – Anwendungsgebiete

Diagnostisch dient die sonographisch kontrollierte Punktion der Gewinnung von Material für biochemische, mikrobiologische, zytologische und histologische Diagnostik. Tabellarisch (siehe Tabelle 10) werden die organspezifischen Anwendungsgebiete dargestellt: (17, 21)

**Tabelle 10:** Diagnostische Punktionen und deren Anwendungsgebiete (4)

Organ	Anwendungsgebiete
<b>Leber</b>	Differenzierung und Klassifizierung fokaler und diffuser Prozesse
<b>Gallenblase/ Gallenwege</b>	Differenzialdiagnose Tumor, Entzündung (selten)
<b>Pankreas</b>	V.a. Karzinom, peripankreatische Flüssigkeit, Pseudozysten (endosonographischen Zugang überprüfen)
<b>Milz</b>	V.a. Abszess, selten andere fokale Läsionen
<b>Niere</b>	Parenchym-Erkrankungen, V.a. Abstoßung/Nierentransplantat, infizierte/einblutende Zysten, Differenzierung Tumor, komplizierte Zyste, anterograde Pyelographie
<b>Nebenniere</b>	Differenzialdiagnose Metastase (Cave: Phäochromozytom)
<b>Lymphknoten</b>	Differenzialdiagnose Metastase, Lymphom (Eine Lymphknoten-Exstirpation ist, wenn möglich, der Punktion vorzuziehen.)
<b>Gastrointestinaltrakt</b>	ungeklärte Raumforderungen (Abszesse, Malignome) und bei unzureichender endoskopischer Biopsie
<b>Flüssigkeitsansammlungen</b>	Innerhalb und außerhalb von Organen: mikrobiologische, zytologisch/histologische Untersuchung
<b>Schilddrüse</b>	Thyreoiditis, Tumor
<b>Thorax</b>	Thoraxwand: Metastase, Tumor Lunge: Abszess, Tumor Mediastinum: Metastasen, primäre Tumoren Perikard: Erguss, Pleura: Erguss, Emphysem, Hämatothorax
<b>Weichteile/Knochen</b>	Entzündliche, benigne/maligne Raumforderungen

## 1.8 Sonographisch gesteuerte perkutane Punktionen

Die sonographisch gesteuerte perkutane Punktion dient zur Gewinnung von Material wie Zellen, Gewebe und Flüssigkeiten, um zytologische, histologische, mikrobiologische und klinisch-chemischen Diagnostik durchführen zu können. Auch therapeutisch ist eine solche Punktion oder Drainage von Ergüssen, Empyemen, Abszessen, Hämatomen, Seromen möglich. Zudem kann auch eine thermische oder chemische Destruktion von Tumoren, die Verödung von Zysten, Gefäß-Katheterisierungen, oder die Obliteration von Pseudoaneurysmen durchgeführt werden. (13, 16, 17, 21)

Laut den aktuellen Leitlinien sollte prinzipiell aufgrund möglicher Komplikationen eine strenge Indikationsstellung gestellt werden. Eine Punktion erfolgt nur bei Einverständnis des Patienten, bei zu erwartenden therapeutischen Konsequenzen oder relevanter prognostischer Informationen und wenn kein anderes nichtinvasives Verfahren zum Ziel führt. (16, 17, 21)

Die Punktion hat einige Vorteile, da sie

- ambulant und am Patientenbett durchführbar ist,
- rasch verfügbar ist,
- eine geringe Komplikationsrate hat (Gefäßdarstellung durch Farbdopplersonographie, kontinuierliche Beobachtung,
- keine Strahlenbelastung vorliegt,
- wenig invasiv ist und
- zusätzlich kostengünstig ist.

(13, 16, 17, 19, 21, 31)

Dadurch, dass man unter ultraschallunterstützter Sichtkontrolle punktiert und mittels Farbdoppler-Sonografie interponierten Gefäßen ausweichen kann ergibt sich die niedrige Komplikationsrate. Zudem kann mittels CEUS (Contrast Enhanced UltraSound) das Ziel besser lokalisiert werden. Der Erfolg der Punktion richtet sich nach der richtigen Indikationsstellung, ausreichender Punktionserfahrung, korrekter Punktionstechnik, Probenverarbeitung und Konsequenz für den Patienten. Die Punktion wird limitiert durch

unsichere Punktionswege, schlecht visualisierbares Punktionsziel, Prozesse im kleinen Becken oder Schallauslöschung hinter Luft und Knochen. (13, 16, 17, 19, 21, 31)

Eine sonographisch gesteuerte, diagnostische Punktion kann bei nahezu allen sonographisch darstellbaren Organen bzw. Raumforderungen durchgeführt werden. (17, 21)

## **1.9 Risiken/Komplikationen sonographisch kontrollierter**

### **Punktionen/ Interventionen**

Die typischen Komplikationen von Punktionen/Interventionen sind punktionsort-abhängig. Zu den allgemeinen Komplikationen zählen Blutungen, Hämatome, persistierende Schmerzen, lokale und systemische Infektionen, peritoneale Reizung, Pankreatitis, Pneumothorax, Notoperation, Intensivpflicht (z.B. bei Schockgeschehen aufgrund eines Pneumothorax) bis Exitus letalis. (17, 21)

Es zeigten sich nur geringe Unterschiede bezüglich der Komplikationen zwischen verschiedenen Punktionsnadeln und Punktionstechniken. Die Komplikationsrate nimmt bei steigendem Nadeldurchmesser und mit höherer Anzahl an notwendigen Punktionen zu. Die Gesamtkomplikationsrate liegt zwischen 0,51 und 0,81 %, leichte Komplikationen (wie Schmerz, Hämatome) zwischen 0,44 und 0,71 % und schwere Komplikationen (wie Bluttransfusionen, Operation, Pankreatitis, Infektion, peritoneale Reizung) zwischen 0,06 und 0,095 %. Die Gesamtleletalität liegt zwischen 0,001 und 0,008 %. Die Punktion von Hämangiomen hat eine höhere Komplikationsrate von 2,8 %. Bei einer Lungenpunktion liegt die Pneumothorax-Rate bei 2,8 % (1 % drainagepflichtig). Eine Tumorverschleppung findet bei 0,006 % statt, wobei Daten aus 2011 zu Tumorzellverschleppung bei Punktion eines hepatozellulären Karzinoms bei 2,6 % liegen. (21)

## **1.10 Kontraindikationen sonographisch gesteuerter Punktionen**

Bei einer strengen Indikationsstellung für eine Punktion stehen nur wenige Kontraindikationen im Raum.

Absolute Kontraindikationen sind:

- fehlendes Einverständnis und Einverständniserklärung
- fehlende Konsequenz
- nicht sicher erreichbares Punktionsziel (z.B. ausgeprägtes Lungenemphysem bei zentralen Lungentumoren)
- unkooperativer Patient
- nicht behebbare Gerinnungsstörung
- Thrombozyten  $<50.000/\mu\text{l}$ , Quick  $<50\%$ , medikamentöse Antikoagulation
- Oberflächliche/subkapsuläre Leberhämangiome (Lebervorlaufstrecke ca. 1 – 2 cm empfehlenswert, damit sich Blutungen selbst komprimieren)
- Aneurysmen (außer therapeutisch, Aneurysma spurium)
- Ovarialtumore, Hodentumore
- Phäochromozytom

Relative Kontraindikationen sind:

- stark vaskularisierter Tumor
- kurativ resezierbare Tumore
- Echinokokkose
- Hepatozelluläres Karzinom vor geplanter Transplantation
- zystischer Ovarialtumor
- bullöses Emphysem und pulmonale Hypertonie bei thorakalen Punktionen

(17, 21)

## 1.11 Erfolgsparameter einer Punktion

Eine erfolgreiche Punktion ist abhängig von der Größe, der topographischen Lage des Punktionsziels, dem Organ, Diagnoseart und Punktionserfahrung. Die Erfolgsrate bei malignen Raumforderungen des Abdomens ( $> 2\text{ cm}$ ) wird mit einer Sensitivität von 90 % und einer Spezifität von 100 % beschrieben. Die Erfolgsparameter sind die richtige und sorgfältige Indikationsstellung, die ausreichende Sonographie- und Punktionserfahrung (Technik und Zugangsweg, dadurch Senkung der Rate an Fehlpunktionen), korrekte Entnahme und Bearbeitung des Punktionsmaterials (Erfahrung des Pathologen, Zytologen und Mikrobiologen) sowie das Erkennen der

Grenzen des Punktionsverfahrens, wie z.B. unsicherer Punktionsweg und Punktionsziel bei Knochen und Lungenerkrankungen. (21)

In Tabelle 10 ist zu lesen, dass bei der Verdachtsdiagnose eines malignen Lymphoms eine Lymphknoten-Exstirpation einer Punktion, wenn möglich, vorzuziehen ist. Die S3-Leitlinie Hodgkin-Lymphom stellt für die histologische Diagnostik folgende Voraussetzungen:

#### **„Die histologische Diagnostik (Rosenwald 2011)**

**Die histopathologische Diagnostik soll an der Biopsie eines Lymphknotens oder gegebenenfalls an der Biopsie eines anderen primär befallenen Organs gestellt werden. Diese soll möglichst einen ganzen Lymphknoten bzw. ausreichendes Gewebematerial umfassen und nicht alleinig eine Feinnadelaspiration (Zytologie) beinhalten. Diese ist aufgrund des geringen Anteils an Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen und der nicht beurteilbaren Lymphknotenstruktur nicht ausreichend.“ (15)**

In der vorliegenden Arbeit wurde die sonographisch-unterstützte perkutane Lymphknotenpunktion mittels einer Kernnadelpunktion, kurz CNB (core-needle-biopsy), durchgeführt und muss somit von der Feinnadelaspiration, kurz FNB (Fine-needle-biopsy), abgegrenzt werden. Großteils ist die CNB eine relativ sichere Methode zur Gewinnung von Lymphknoten-Probematerial. Bei der Punktion von Lymphknotengewebe ist die Nähe zu Gefäß- und Nervenstrukturen vor allem im Halsbereich nicht zu vernachlässigen. (4-8)

## **1.12 Unterschied zwischen FNB und CNB**

Eine Feinnadelbiopsie ist ein Verfahren zur Gewinnung von Zellen aus inneren Organen bei Tumorverdachtsdiagnose. Bezüglich der histologischen Aufarbeitung des gewonnenen Materials wird dieses Verfahren auch als FNAC (= Feinnadelaspirationszytologie) bezeichnet. Dabei wird das verdächtige Gewebe mit einer dünnen Kanüle perkutan punktiert und das Biopsat über eine konnektierte Spritze mittels Unterdrucks aspiriert. Es werden mehrere Tausend Zellen damit gewonnen und

danach histopathologisch und immunzytochemisch befundet. Die histopathologische Beurteilung des Probematerials ist aufgrund der geringen Menge an Biopsiematerial schwieriger. Damit ist die FNB weniger aussagekräftig als Biopsie-Verfahren, die größere Gewebemengen gewinnen. (32-34)

Eine Stanzbiopsie oder auch Kernnadelbiopsie (CNB) wird durch Schneidbiopsie-Nadeln (Durchschnitt > 0,8 mm, meist 18 G ~ 1,3 mm) durchgeführt und ist eine Form der Biopsie, bei der Gewebe mit einer geeigneten Biopsie-Stanze gewonnen wird. Bei dieser Biopsie erhält man kleine Gewebezylinder, die anschließend histopathologisch aufbereitet und untersucht werden. Diese Form der Biopsie wird häufig zur Abklärung verdächtiger Brustdrüsenveränderungen bzw. im Rahmen von Prostataprobeentnahmen verwendet. (17)

### **1.13 Motivation und Zielsetzung dieser Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit soll der Stellenwert und diagnostische Nutzen einer CNB zur Abklärung von Lymphknotenschwellungen untersucht werden (15, 22). Die Zunahme von malignen Erkrankungen und der demographische Wandel sind wichtige Aspekte, um eine rasche und risikoärmere Diagnostik als Standard festzulegen. Folglich werden dafür Studien benötigt, um den Vorteil einer Leitlinien-Änderung zu belegen.

Die Thematik meiner Dissertation ergab sich aufgrund von privater Betroffenheit mit der Erkrankung Morbus Hodgkin und einem daher größeren Interesse an dieser Themenstellung. Im Rahmen meines Medizinstudiums begegnete ich bei einem „Bedside-Teaching“ der LMU-München, Dr. med. Matthias Pichler. Herr. Dr. med. Pichler berichtete von durchgeführten Stanzbiopsien bei Lymphadenopathien, welche statistisch ausgewertet werden sollen. Darauf beruht sich die Grundidee meiner präsentierten Arbeit. Im folgenden Kapitel werden die vielfältigen Differentialdiagnosen von Lymphadenopathien vorgestellt.



## **Patientenkollektiv und Methodik**

### **2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Auswertung wurden alle Patienten aufgenommen, die in den Jahren 2009 bis 2016 mit einer Lymphadenopathie und dem Verdacht einer malignen hämatologischen Erkrankung an die Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Abteilung Gastroenterologie, zur weiteren Abklärung überwiesen oder über die Notaufnahme aufgenommen wurden. Ausschlusskriterien waren die fehlende Zugänglichkeit eines Lymphknotens mittels core-needle sowie die fehlende sonographische Darstellbarkeit des Lymphknotens. Der Verdacht einer malignen hämatologischen Erkrankung wurde aufgrund der Anamnese, klinischer Merkmale und/oder bildgebender Verfahren wie z.B. einer PET-CT begründet. Insgesamt konnten 61 Lymphknoten-Punktionen anhand der CNB ultraschallunterstützt durchgeführt werden.

Es wurden 61 Proben von 57 Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, Abteilung für Gastroenterologie mit Arztbriefen, Biopsie-Protokollen, histopathologischen Befunden retrospektiv aus dem Zeitraum von 2009 bis 2016 ausgewertet.

## 2.2 Methodik und eingesetzte Instrumentarien

In der Medizinischen Klinik der Ziemssenstraße München wurden von 2009 bis 2016 insgesamt 61 ultraschallunterstützte perkutane CNB's durchgeführt.

Einschlusskriterium war der Verdacht einer Lymphadenopathie aufgrund einer hämatologischen Erkrankung im Sinne eines malignen Lymphoms.

Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Lymphadenopathie an einer sonographisch nicht zugänglichen Lokalisation lag.

Insgesamt wurden 61 ultraschallunterstützte perkutane Kernnadelbiopsien (CNB) bei 57 Patienten durchgeführt. Das Patientenkollektiv kam mit der Verdachtsdiagnose einer Lymphadenopathie im zusammenhängenden Verdacht einer malignen hämatologischen Erkrankung im Sinne eines malignen Lymphoms in die Klinik.

Die CNB wurde mit den Ultraschallgeräten Hitachi EUB-8500 und GE Logiq E9 sowie den Kernnadeln Braun Sonocan 18G, Trucut 14G, 16G, 18G und Plus Speed durchgeführt. Als Punktionsziel wurde der verdächtige Lymphknoten oder bei multipler Lymphadenopathie, der größendominante Lymphknoten ausgewählt. Nach einer vorhergehenden Sonographie zur Identifizierung des Ziellymphknotens, wurde die CNB durchgeführt und das gewonnene Probematerial in Formalin für die histopathologische Auswertung und in Natriumchlorid-Lösung für die immunhistochemische Auswertung konserviert.

In dieser Arbeit wurden diese Patientendaten retrospektiv ausgewertet. Von diesen 61 Patientenproben waren 60 diagnostisch, eine Patientenprobe war für das pathologische Institut nicht verwertbar. Bezüglich dieser Probe ergab sich im Weiteren, dass dieser Patient auch keine Lymphadenopathie aufwies und sich auch mit anderen Diagnoseverfahren (PET-CT) keinen Anhalt für ein malignes Lymphom ergab.

Abbildung 2 zeigt die übliche Biopsienadel für diese Diagnostik.



**Abbildung 2:** Biopsienadel TruCut 18G(35)

Es wurde vor der perkutanen Biopsie eine Lokalanästhesie mit 1-prozentigem Lidocain mit einem Volumen von 5 – 15 ml durchgeführt. Als Punktionsziel wurde der verdächtige Lymphknoten und bei multipler Lymphadenopathie der größendominante Lymphknoten ausgewählt.

Die Punktion erfolgt in der langen Achse, die Nadel wird an der Schmalseite des Schallkopfs angesetzt. Während der Punktion wird der Schallkopf behutsam gekippt und die Nadel im Blick behalten.

Abbildung 4 zeigt die sonographisch unterstützte Punktion mit der hier vorangeführten Injektion der Lokalanästhesie.



**Abbildung 3:** Lokalanästhesie der Punktionsstelle(17)

Nach einer vorhergehenden Sonographie zur Identifizierung des Ziellymphknotens, wurde die CNB durchgeführt und das gewonnene Probematerial in Formalin für die histopathologische Auswertung und in Natriumchlorid-Lösung für die immunhistochemische bzw. molekularpathologische Auswertung konserviert. Das Probematerial wurde dann an das naheliegende Pathologische Institut der LMU in der Thalkirchner Straße 36 versendet und dort histopathologisch und immunhistochemisch aufgearbeitet. Die pathologischen Ergebnisse wurden nach einigen Tagen der Abteilung für Gastroenterologie elektronisch übermittelt. (9)

Das Patientenkollektiv wurde in 4 Jahrgangs-Gruppen unterteilt, um die mögliche Unterscheidung der Ursachen einer Lymphadenopathie später besser ersichtlich darzustellen.

**Tabelle 11:** Unterteilung der Patienten-Jahrgänge in vier Gruppen

<b>Gruppe 1</b>	1922 – 1940	n = 10	17,5 %
<b>Gruppe 2</b>	1941 – 1960	n = 29	50,9 %
<b>Gruppe 3</b>	1961 – 1980	n = 14	24,6 %
<b>Gruppe 4</b>	1981 – 1996	n = 4	7,0 %

Die Kernnadel-Biopsie wurde von erfahrenen Internisten der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV des Klinikums der Universität München durchgeführt und das Probematerial an das Pathologische Institut versendet. Aus dem histopathologischen Befund wurde ersichtlich, ob die CNB erfolgreich durchgeführt wurde und ob eine maligne hämatologische Erkrankung in Form eines Lymphoms bestätigt werden konnte oder nicht. Zur weiteren Subklassifikation und Optimierung einer Therapie wurden immunhistochemische Untersuchungen im Pathologischen Institut durchgeführt. Die definitive Diagnose wurde gestellt, nachdem zur Qualitätssicherung ein zweiter erfahrener Pathologe die histopathologische Befundung bestätigt hat. Die mikroskopische Aufarbeitung von Lymphknotenproben ist sehr anspruchsvoll und unterliegt daher einer Referenzbegutachtung von einem spezialisierten Labor oder einem zweiten Experten.

Bei der Auswertung wurden die Parameter Jahrgang, Geschlecht, maligne Vorerkrankungen solider Tumore oder hämatologische Neoplasien, Name des Ultraschallgeräts, Nadelgrößen für die CNB, Lokalisation, Lokalanästhesie, Punktionsstelle, Stanzgröße laut Biopsie-Protokollen und des pathologischen Institutes, Entzündung, Malignität, malignes Lymphom, Subklassifikation (HD, T-Zell-NHL, B-Zell-NHL), Malignitätsgrad, Metastase eines soliden Tumors, Therapieformen (im speziellen chirurgische Intervention) erhoben.

Zur besseren Überschaubarkeit wurde sich bei der Auswertung der Lymphom-Subklassifikation auf das Hodgkin-Lymphom und das Non-Hodgkin-Lymphom mit der Unterteilung T-Zell- bzw. B-Zell-Lymphom beschränkt.

## 2.3 Grundlagen statistischer Methoden

Die statistische Auswertung wurde mit den Programmen „SPSS“ sowie „Microsoft Excel“ durchgeführt. Die Darstellung der Diagramme erfolgte mit „Microsoft Excel und Word“.

Die Kenngrößen Sensitivität, Spezifität wurden mit den üblichen allgemeint bekannten Formeln berechnet. Eine Vier-Felder-Tafel dient dabei als Grundlage zu den Berechnungen:

Testergebnis	krank	Nicht krank
Positives Ergebnis	Richtig positiv (A)	Falsch positiv (B)
Negatives Ergebnis	Falsch negativ (C)	Richtig negativ (D)

Die Sensitivität beschreibt die (bedingte) Wahrscheinlichkeit für einen positiven Test unter den tatsächlichen Kranken.

### Definition Sensitivität:

$$SEN := A / (A + C) = A / P \quad [1]$$

Wobei gilt  $P = A + C$

Wobei  $A$  die richtig positiven,  $C$  die falsch negativen und  $P$  die gesamten Diagnoseergebnisse beschreibt. Alle Kennzahlen sind ganzzahlige Vielfache.

Die Sensitivität ist das Maß für die Wahrscheinlichkeit, dass anhand der Stanzbiopsie eine Diagnose gestellt werden kann. Somit wird in dieser durchgeführten Studie die Sensitivität auch als Maß der diagnostischen Genauigkeit bzw. als „Diagnostic Accuracy Rate“(DAR) bezeichnet.

Die Spezifität eines Tests beschreibt die (bedingte) Wahrscheinlichkeit für einen negativen Test unter den tatsächlichen Gesunden.

**Definition Spezifität:**

$$SPE := D / (B + D) = D / N \quad [2]$$

Wobei gilt  $N = B + D$ .

Wobei  $D$  die richtig negativen,  $B$  die falsch positiven Diagnoseergebnisse und  $N$  die gesamten Nicht-Diagnoseergebnisse beschreibt. Alle Kennzahlen sind ganzzahlige Vielfache.

Die Spezifität reflektiert die Treffsicherheit des Testverfahrens insofern, als sie die Wahrscheinlichkeit für die richtige Entscheidung unter den Gesunden quantifiziert. Ein spezifischer Test wird Gesunde kaum als erkrankt fehlklassifizieren.

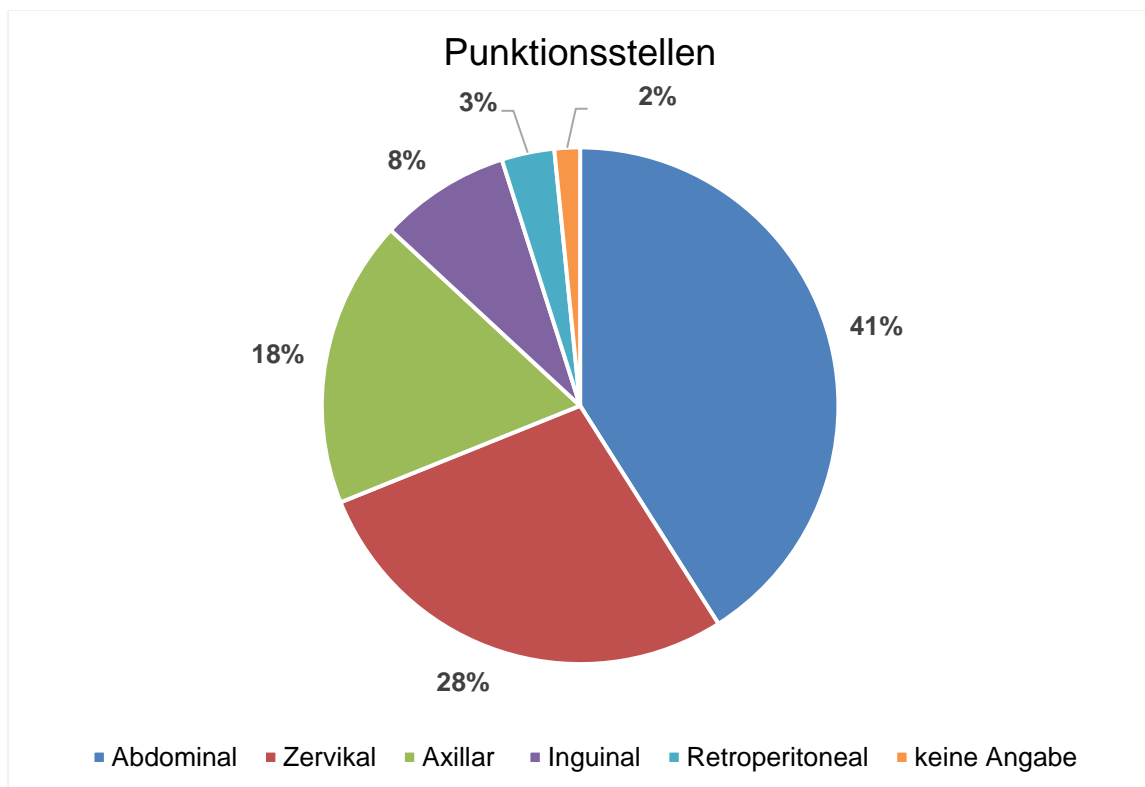
(1, 2)

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Statistische Verteilung der Punktionsstellen

Bei 41 % der Patienten wurde eine abdominale Lymphadenopathie anhand der Sonographie oder anderer bildgebenden Verfahren wie CT befundet und ist damit der häufigste Ort von Lymphadenopathien innerhalb des vorliegenden Patientenkollektivs – gefolgt von den Lymphadenopathien im zervikalen Bereich mit 28 %, 18 % im axillären und 8 % im inguinalen Bereich, sowie mit minimalem Anteil von 3 % retroperitoneal. Bei 1,6 % gab es keine Aufzeichnung der Lokalisation der Lymphadenopathie.

Die anhand der Anamnese, körperlichen Untersuchung und Sonographie definierten Punktionsstellen teilten sich wie folgt auf (siehe Abbildung 4).

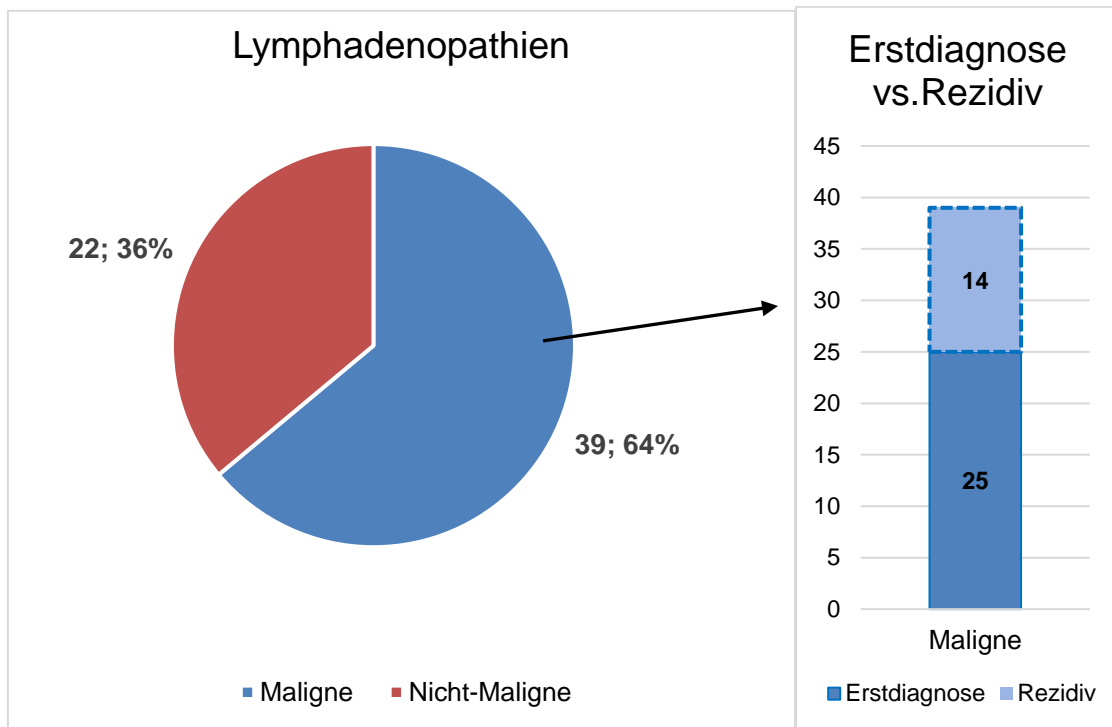


**Abbildung 4:** relative Verteilung der Punktionsstellen



### 3.2 Diagnosen und die statistische Verteilung

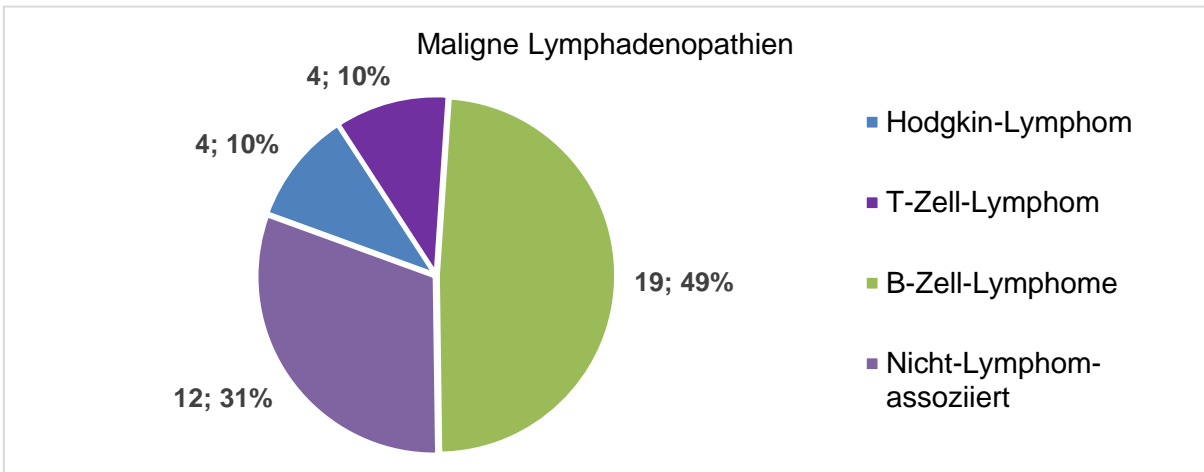
Anhand der histopathologischen Auswertungen des pathologischen Institutes der LMU-München ergaben für die 61 Proben folgende Verteilung:



**Abbildung 5:** Verteilung der Lymphadenopathien (links) und Aufteilung zwischen Erstdiagnose und Rezidiv (rechts)

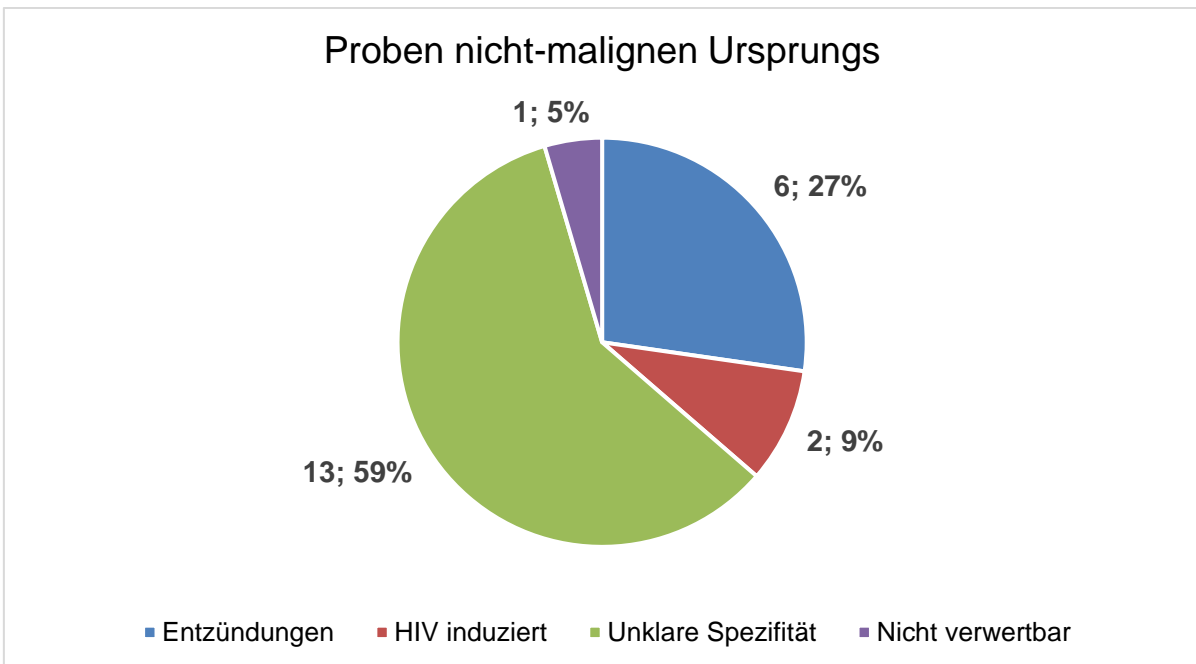
Somit waren innerhalb der Proben 39 der Lymphadenopathien malignen Ursprungs. Dabei handelte es sich bei 25 Proben um eine Erstdiagnose und bei 14 Proben um ein Rezidiv.

In Abbildung 7 werden die malignen Lymphadenopathien in den drei Gruppen „Hodgkin-Lymphome, T-Zell-Lymphome, B-Zell-Lymphome“ und zusätzlich in die Gruppe „Nicht-Lymphom-assoziiert“ unterteilt und veranschaulicht. Die malignen Lymphadenopathien teilten sich in Lymphom-assoziierte (69 %) und nicht Lymphom-assoziierte (31 %) auf. Die größte Gruppe der Lymphom-assoziierten Lymphadenopathien ist die Gruppe der B-Zell-Lymphome.



**Abbildung 6:** Absolute und relative Aufteilung der malignen Lymphadenopathien

Die restlichen 22 Proben waren nicht-malignen Ursprungs mit unterschiedlicher Ätiologie. Dies wird im nachfolgenden Diagramm dargestellt (siehe Abbildung 7).



**Abbildung 7:** Proben der nicht-malignen Verteilung der Lymphadenopathien

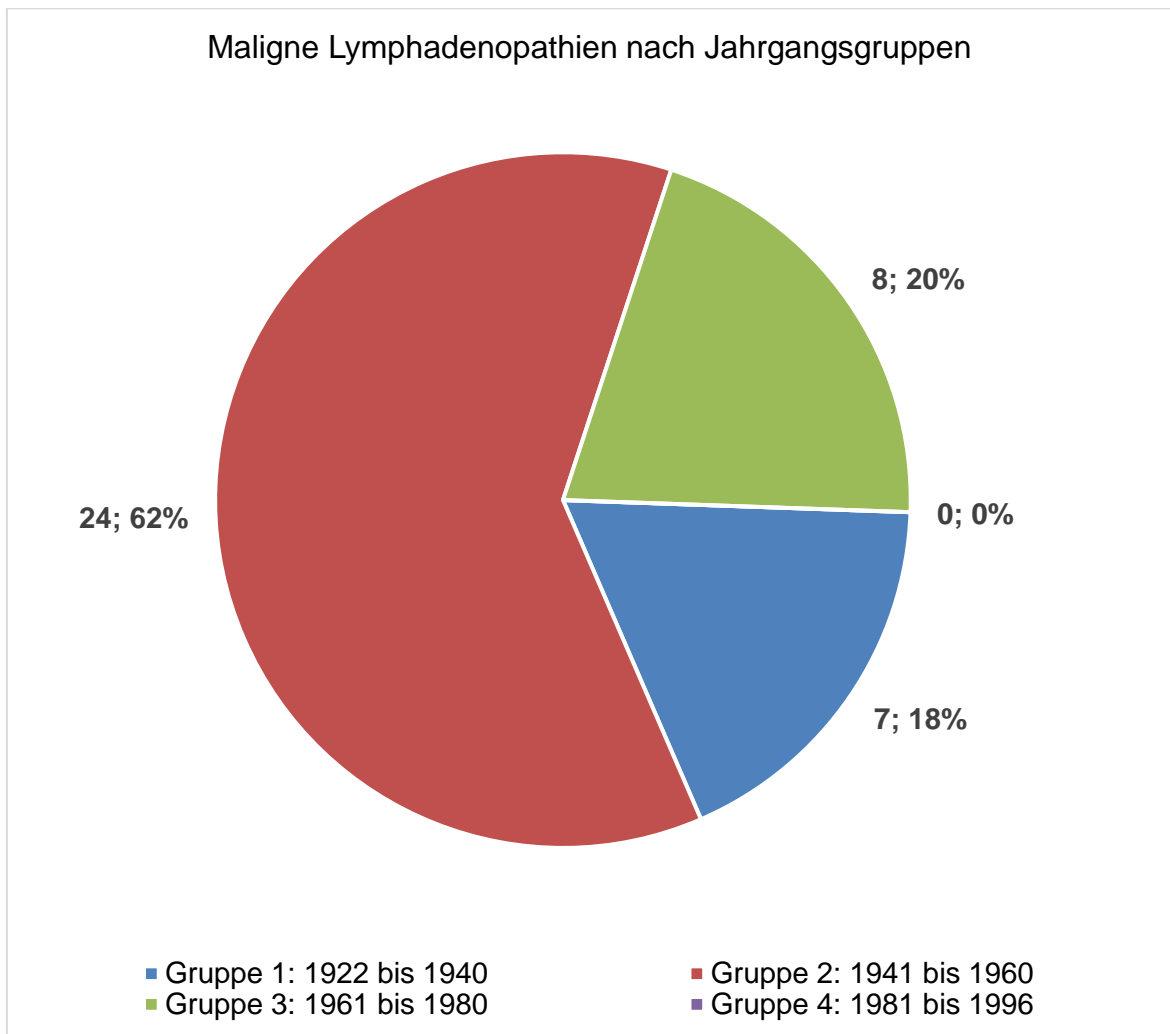
Es wurden die Patienten anhand ihres Jahrganges aufgeteilt, um zu sehen wie sich die Diagnosen einer Lymphadenopathie anhand des Alters unterscheiden.

### 3.3 Lymphadenopathien nach Jahrgangs-Gruppen und

#### Geschlecht

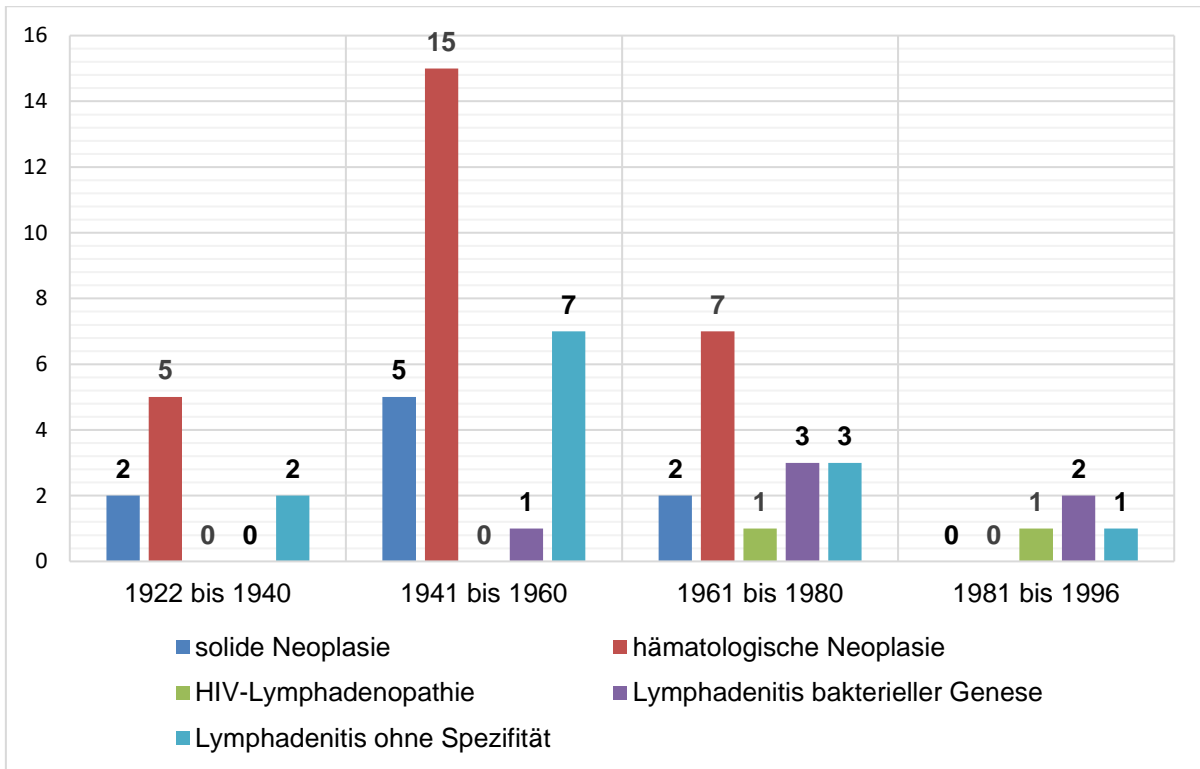
Die anhand der Probebiopsien festgestellten malignen Lymphadenopathien wurden in vier Jahrgangs-Gruppen eingeteilt. Diese innerhalb dieser Arbeit zur besseren Veranschaulichung in Intervalle von 20 Jahren unterteilt. Somit konnten altersspezifische Ursachen der Lymphadenopathien zugeordnet werden. Diese Einteilung diente der besseren Übersicht, um zu erkennen, ob maligne Lymphadenopathien vermehrt einer bestimmten Jahrgangs-Gruppe zuzuordnen werden können. Eine Darstellung nach Alter ist nicht mehr möglich, da mir nur der Zeitrahmen 2009 – 2016 vorliegt und nicht der genaue Zeitpunkt der Diagnose. Daher wäre eine nachträgliche Darstellung nach Alter verfälscht.

Bei der Verteilung der durch die CNB erstellten Diagnosen ist es auffällig, dass maligne Lymphadenopathien in der Jahrgangsgruppe 1 bei 18 %, in der Jahrgangsgruppe 2 (1941 – 1960) bei 62 % und in der Jahrgangsgruppe 3 (1961-1980) bei 20 % vorkamen. In der Jahrgangsgruppe 4 (1981-1996) wies kein Patient aufgrund des CNB gewonnenen Probematerials eine maligne Lymphadenopathie auf (siehe Abbildung 88).



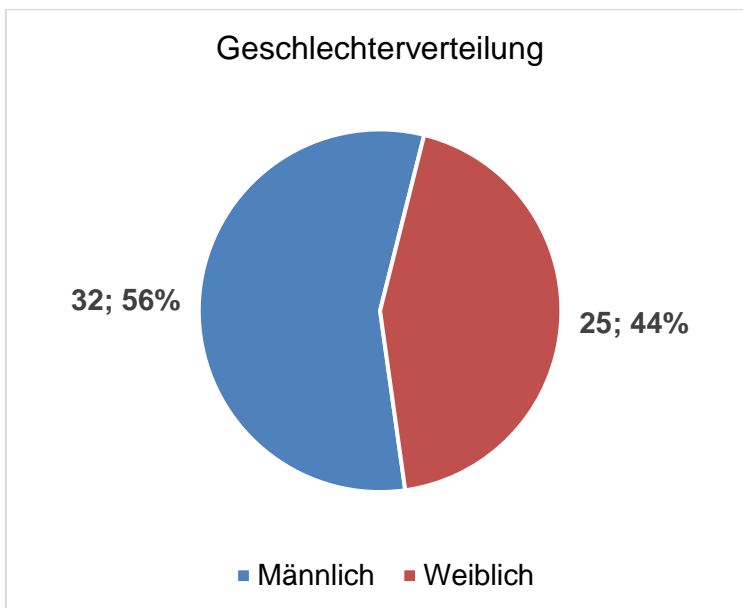
**Abbildung 8:** Maligne Lymphadenopathien nach Jahrgangsgruppen

Auffallend ist, dass sich alle vier Patienten mit diagnostiziertem Hodgkin-Lymphom in der Altersgruppe 3 befinden und somit in den Diagnosezeiträumen 2009 bis 2016 zwischen 29 und 55 Jahre alt gewesen sind. Das Hodgkin-Lymphom ist dabei für 50 % der Lymphadenopathien in dieser Jahrgangsgruppe verantwortlich. Die zwei Patienten mit der HIV-Lymphadenopathie befinden sich in den jüngeren Jahrgangsgruppen 3 und 4. Bei der jüngsten Patientin mit einer Lymphadenopathie, die sich mit dem Jahrgang 1996 in der Jahrgangsgruppe 4 befindet, wurde eine Tuberkuloseinfektion als Ursache der Lymphadenopathie gefunden.



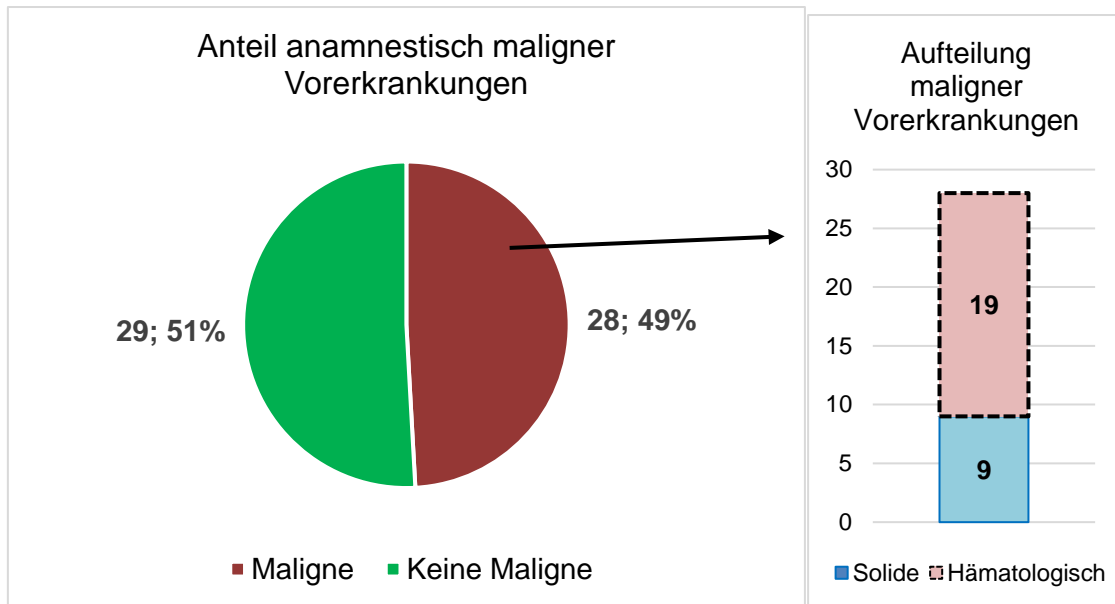
**Abbildung 9:** Verteilung der Erkrankungen nach Jahrgangs-Gruppen

Das Kollektiv bestand aus 56 % (n=32) männlichen und 44 % (n=25) weiblichen Patienten (siehe Abbildung 10).



**Abbildung 10:** Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs

Insgesamt wiesen 49 % der in die Auswertung aufgenommenen Patienten, eine maligne Vorerkrankung als Risikofaktor für eine maligne Genese der Lymphadenopathie auf. Davon lag bei 16 % (n=9) ein solider Tumor und bei 33 % (n=19) eine hämatologische Neoplasie als maligne Vorerkrankung vor (siehe Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Absoluter und relativer Anteil maligner Vorerkrankungen

### 3.4 Diagnostische Aussagekraft der durchgeführten Studie

#### 3.4.1 Treffsicherheit der CNB

Wir untersuchten die Treffsicherheit der CNB bei Lymphadenopathie mit folgender Frage: Wie häufig wurde Lymphknotengewebe bei einer Lymphadenopathie getroffen. Dies war in 60 Fällen der Fall. Einmalig konnte kein LK-Material gewonnen werden. Dieser Fall hat eine Sonderstellung, da letztendlich mittels PET-CT eine Lymphadenopathie ausgeschlossen werden konnte. Schlussendlich wurde dieser Fall in der folgenden Vierfeldertafel links unten eingeordnet, da man nicht von einer Lymphadenopathie ausgehen kann.

**Tabelle 12:** Vierfeldertafel

	<b>Pathologische Lymphadenopathie</b>	<b>Keine Lymphadenopathie</b>	<b>Proben Gesamt</b>
<b>CNB erbringt Hauptdiagnose</b>	60	0	60
<b>CNB erbringt keine Diagnose</b>	0	1	1
	60	1	61

Die Sensitivität ergibt somit:

$$SEN = A / (A + C) = 60/60 = 100\%$$

Für die Spezifität wurde folgender Wert ermittelt:

$$SPE = D / (B + D) = 1/1 = 100\%$$

Bei Betrachtung des positiven prädiktiven Wertes ergab sich:

$$PPV = A / (A + B) = 60/60 = 100\%$$

Für den negativen prädiktiven Wert wurde berechnet:

$$NPV = D / (C + D) = 1/1 = 100\%$$

### **Erkenntnis**

Die Sensitivität, eine Lymphadenopathie zu treffen, wenn tatsächlich eine vorlag, ist 100 %.

### **3.4.2 Ausreichende Materialgewinnung durch die CNB**

Anschließend untersuchten wir, ob die CNB ausreichend war, um alle Untersuchungen daran durchzuführen. Hier kamen wir zum Ergebnis, dass dies bei 59 Proben der Fall war (einmalig wurde vom pathologischen Institut weiteres Gewebematerial angefordert).

Daraus ergibt sich die folgende Vierfeldertafel.

**Tabelle 13:** Vierfeldertafel der CNB-Proben

	<b>Pathologische Lymphadenopathie</b>	<b>Keine Lymphadenopathie</b>	
<b>vollständige Subtypisierung</b>	59	0	60
<b>nicht vollständige Subtypisierung</b>	1	1	1
<b>Summe Proben</b>	60	1	61

Die Sensitivität der ausreichenden Materialgewinnung ergibt somit:

$$SEN = A / (A + C) = 59/60 = 98,3 \% = (\text{„Diagnostic accuracy rate“})$$

Die Spezifität der ausreichenden Materialgewinnung ergibt somit:

$$SPE = D / (B + D) = 1/1 = 100\%$$

Der positive prädiktive Wert der ausreichenden Materialgewinnung ergab

$$PPV = A / (A + B) = 59/60 = 98,3 \%$$

Für den negativen prädiktiven Wert ausreichende Materialgewinnung wurde berechnet:

$$NPV = D / (C + D) = 1/1 = 100\%$$

### **Hauptaussage der CNB für die Diagnostik von Lymphadenopathien**

Somit war bei 59 von 60 pathologischen Lymphadenopathien die vollständige Diagnose inkl. Subtypisierung alleine anhand der CNB möglich. Diese Sensitivität beschreiben wir auch als diagnostic accuracy rate, mit einem Wert von 98,3 %.

**Die CNB eignet sich als minimal-invasive Alternative zur Diagnostik von Lymphadenopathien mit einer diagnostic accuracy rate von 98,3 %.**

Somit wäre die CNB eine optimale Alternative zur sicheren Diagnostik von Lymphadenopathien. Die Vorteile dieses Verfahrens werden im weiteren Kapitel näher beschrieben (siehe 4.3).



Eine Probe enthielt nicht verwertbares Material. Schließt man diese Probe von der Auswertung aus, ergibt sich eine Aussagekraft von 100% für die pathologische Diagnostik von ultraschallunterstützten CNB-Probematerial aus einem vergrößerten Lymphknoten.

### **3.5 CNB als entscheidungsfindende Diagnostik**

Für 27 Patienten war die CNB der wegweisende Entschluss für die Therapieoption Chemotherapie und/oder Immuntherapie. Für 6 Patienten gab es dadurch die Therapieoption einer Bestrahlung, 3 Patienten erhielten eine palliative Versorgung. Die chirurgische Intervention war für drei Patienten im Sinne einer Neck-Dissection die passende Therapieoption. (36, 37)

Des Weiteren wurden die Patienten mit der diagnostizierten HIV-Lymphadenopathie und Tuberkuloseinfektion adäquat therapeutisch behandelt. Zusammenfassend hat die CNB in allen Proben das weitere Vorgehen maßgeblich gebahnt. (38, 39)

### **3.6 Notwendigkeit darauffolgender chirurgischer Interventionen nach CNB**

Das Probematerial, welches mittels der ultraschallunterstützten CNB entnommen wurde, führte bei 60 Proben zu einer ausreichenden Diagnose für das Pathologische Institut. (40, 41)

Bei 59 Proben waren die Mengen an Probematerial für weiterführende immunhistochemische/ molekularpathologische Diagnostiken ausreichend. Eine chirurgische Lymphknotenexstirpation erfolgte, da nicht ausreichend Probematerial für weitere Diagnostiken bei der CNB entnommen wurde.

## 4. Diskussion

### 4.1 Patientenkollektiv im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in der Verteilung von malignen Lymphomen

**Tabelle 14:** Aufteilung der Lymphom Subtypen

Lymphome	HD	NHL	T-Zell-NHL	B-Zell-NHL
27	4	23	4	19
100 %	15 %	85 %	17 %	83 %

HD= Hodgkin-Lymphom

NHL=Non-Hodgkin-Lymphom

T-Zell-NHL= T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

B-Zell-NHL= B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Wie oben bereits erwähnt wurde, ist bei 44 % eine maligne hämatologische Erkrankung im Sinne eines malignen Lymphoms diagnostiziert worden. Davon waren 15 % Hodgkin-Lymphome und 85 % Non-Hodgkin-Lymphome. Diese statistische Auswertung stimmt zum Großteil mit der allgemeinen Epidemiologie von malignen Lymphomen überein.

In einer Studie von Jamil et. al (42) lagen zu 10 % Hodgkin-Lymphome und zu 90 % Non-Hodgkin-Lymphome vor.

### 4.2 Die diagnostische Wertigkeit der CNB anhand der Ergebnisse

Insgesamt wurden 61 CNB´s durchgeführt, davon waren 60 diagnostisch. Folglich waren 60 Probematerialien für die pathologische Auswertung verwertbar und es konnte eine Diagnose erstellt werden.

Lediglich eine Probegewinnung war mit der CNB nicht diagnostisch, d.h. das Probematerial war für das Pathologische Institut histopathologisch nicht ausreichend verwertbar. Die CNB war technisch schwierig. Daher wurde von einer erneuten Punktion abgesehen. Es wurden weitere Verlaufskontrollen vereinbart. 2017 wurden ein PET-CT

mit Kontrastmittel durchgeführt, welches keinen weiteren Anhalt für eine Lymphadenopathie erbrachte. Am ehesten wird das Punktionsmaterial von der ersten Punktion als reaktiv beschrieben. Sieht man von diesem Punktionsfall ab, sind 60 Punktionen von 60 für die pathologische Befundung verwertbar und aussagekräftig. D.h. das pathologische Institut konnte mit dem vorhandenen Probematerial eine Diagnose stellen, lediglich bei einem Probematerial konnten weiterführende immunhistochemische Untersuchungen nicht durchgeführt werden, da das Probematerial nicht ausreichend war. Eine Diagnose konnte aber trotzdem gestellt werden.

Die sonographisch unterstützte perkutane Lymphknotenpunktion wäre demnach mit einer 100%igen Treffsicherheit anzusehen und somit eine mögliche Alternative zum aktuellen Goldstandard chirurgische Lymphknotenexstirpation. (40, 41)

### **4.3 Vorteile der CNB bei bestimmten Fragestellungen bzw. bestimmter Lokalisationen der Lymphadenopathie**

Intraabdominale Lymphknoten sind umgeben von verschiedenen Strukturen wie Nerven, Gefäße und Verdauungsorganen. Bei einer chirurgischen Lymphknotenexstirpation wäre eine Eröffnung der Abdominalhöhle unerlässlich. Mittels einer ultraschallunterstützten CNB kann man wichtige verletzbare Strukturen erkennen und diesen bei der Punktion ausweichen.(22) Eine große Eröffnung der Abdominalhöhle ist nicht erforderlich, die Öffnung durch die Kernnadel in der Größe von 14 – 18 G ist daher minimal. Somit sind auch tiefer gelegene Lymphadenopathien für eine ultraschallunterstützte CNB gut durchführbar. Daher wäre die CNB bei einer Lymphadenopathie insbesondere im abdominalen Bereich von Vorteil. (45)

In einer Studie aus dem Jahr 2011 wurde gezeigt, dass eine FNAC zur Lymphknoten-Diagnostik von malignen Lymphomen ungeeignet ist. (46)

Diese Studie wird unter 4.6 beschrieben und mit dieser Arbeit nochmals verglichen.

#### **4.4 Gründe chirurgischer Interventionen nach sonographisch unterstützter Kernnadelbiopsie**

Nach den sonographisch unterstützten CNB's wurden bei sechs Patienten chirurgische Interventionen durchgeführt. Bei zwei Patienten wurden diese durchgeführt zur Bestätigung der perkutanen CNB und bei drei Patienten als therapeutische Maßnahme. Wie bereits erwähnt wurde bei einem Patienten, bei dem die perkutane CNB nicht ausreichend Probematerial für weitere immunhistochemische Untersuchungen zur Verfügung stellte, ebenfalls weitere Untersuchungen durchgeführt.

#### **4.5 Komplikationen und Risikoprofil der CNB**

Die Patienten wurden nach erfolgter CNB für mindestens 24 Stunden stationär überwacht. In einzelnen Fällen erfolgte zusätzlich eine sonographische Verlaufskontrolle. In dieser Studie wurden keine Komplikationen nach erfolgter ultraschallunterstützter Kernnadelbiopsie erfasst. Es werden im anschließenden Absatz die typischen Komplikationen zur Verdeutlichung erneut erwähnt.

Die typischen Komplikationen von Punktionen/ Interventionen sind punktionsort-abhängig. Zu den typischen allgemeinen Komplikationen zählen Blutungen, Hämatome, persistierende Schmerzen, lokale bis zu systemischen Infektionen, peritoneale Reizung, Pankreatitis, Pneumothorax, Notoperation, Intensivpflichtigkeit (bei Schock Pneumothorax) bis Exitus letalis.(17, 21)

Es zeigen sich bezüglich der Komplikationen nur geringe Unterschiede auf die Art der Nadel und Punktionstechnik. Die Komplikationsrate nimmt bei steigendem Nadeldurchmesser und v.a. mit höherer Anzahl an notwendigen Punktionen zu. Die Gesamtkomplikationen liegen zwischen 0,51 und 0,81%, leichte Komplikationen (wie Schmerz, Hämatome) zwischen 0,44 und 0,71% und schwere Komplikationen (wie Bluttransfusionen, Operation, Pankreatitis, Infektion, peritoneale Reizung) zwischen 0,06 und 0,095%. Die Gesamtleletalität liegt zwischen 0,001 und 0,008%. Die Punktion von Hämangiomen hat eine höhere Komplikationsrate von 2,8%, eine Lungenpunktion eine Pneumothorax-Rate von 2,8% (1%drainagepflichtig) Eine Tumorverschleppung hat eine Rate von 0,006%, wobei Daten aus 2011 zu Tumorzellverschleppung bei Punktion eines hepatozellulären Karzinoms bei 2,6% liegen. (21)

Somit ist die CNB eine komplikationsarme diagnostische Methode bei Lymphadenopathien.

## **4.6 Vergleich mit anderen Studien**

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden mit 8 Studien aus den letzten Jahren verglichen. Zwei Studien davon beziehen sich auf FNAC's, die nicht direkt mit den Ergebnissen der CNB's verglichen werden sollten, aber meiner Meinung nach erwähnenswert und diskussionswürdig erscheinen. Zusätzlich sollte es die Aufmerksamkeit darauf lenken, dass dies zwei verschiedene Methoden sind. Dieser Punkt geht in der gängigen Praxis oft unter. Im folgenden Kapitel werden die Studien einzeln kurz beschrieben, um einen Überblick zu erhalten. Im nachfolgenden Kapitel werden die Studien mit meinen Ergebnissen verglichen und diskutiert.

- **Studie 1**

Im Jahr 2009 wurden 347 CNB's bei 160 Patienten im Kopf-Halsbereich durchgeführt. 97 CNB's wurden bei 45 Patienten mit einer Lymphadenopathie entnommen, bei denen ein malignes Lymphom diagnostiziert wurde. Bei 100 % war die Methode der ultraschallunterstützten CNB erfolgreich. In 92,3 % der diagnostizierten malignen Lymphome konnte eine vollständige Diagnose mit Subklassifikation durchgeführt werden. (4)

- **Studie 2**

Im Jahr 2011 wurden 20 Patienten ausgewertet, die mit dem Verdacht auf ein malignes Lymphom mit zervikaler Lymphadenopathie zwischen 2007 und 2010 eine FNAC erhielten. Die Kombination der Ergebnisse aus sonographischer Beurteilung und Serumspiegeln von LDH und löslichen IL-2-Rezeptoren wurden herangezogen, um zu entscheiden, ob eine Lymphknotenexstirpation durchgeführt werden soll. Davon wurden 75 % maligne Lymphome, 20 % benigne Lymphadenopathien und 5 % Morbus Castleman diagnostiziert. (46)

- **Studie 3**

Im Jahr 2017 wurde eine Retrospektivstudie mit 6695 ultraschallunterstützten CNB's durchgeführt. Es waren 6603 Patienten aus den Jahren 2004 – 2017 mit einer zervikalen Lymphadenopathie daran beteiligt. 67,65 % der CNB's waren maligner Genese (4131 Metastasen, 398 maligne Lymphome). Die Aussagekraft dieser ultraschallunterstützten CNB's, ob die Proben maligner oder benigner Genese sind, entspricht demnach 91,70 %. Die Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der CNB's, bei denen ausreichendes Material gewonnen wurden, betragen 99,7 %, 100 % und 99,46 %. (47)

- **Studie 4**

Im Jahr 2016 wurde eine Studie erstellt mit der Analysierung von ultraschallunterstützten CNB's aus peripheren Lymphknoten und subkutanen Tumoren von 138 Patienten. Davon waren 132 Proben technisch ausreichend und bei 121 Patienten lieferten die CNB's eine klinisch verwertbare Diagnose (76 Lymphom, 30 Karzinom, 15 nicht-maligner Entitäten). Es stellte sich heraus, dass die Nadelstärke keinen Einfluss auf die Ergebnisse hatte. (50)

- **Studie 5**

Diese Studie wurde 2015 mit 110 Patienten als CNB-Gruppe und 95 Patienten als chirurgische Exzisionsgruppe untersucht. Die CNB wurde dabei von erfahrenen Radiologen durchgeführt. Zwischen den beiden Gruppen wurden keine statistischen Unterschiede festgestellt. Sie schlussfolgerten, dass die CNB, mit nicht weniger als drei Stanzen, eine genaue, sichere, minimalinvasive, nicht-radiologische, schnelle und kostengünstige Methode zur Beurteilung von Lymphomen und deren Subtypen im Vergleich zur chirurgischen Variante ist. Die CNB wird in dieser Studie als akzeptable Alternative zur chirurgischen Biopsie beschrieben. (51)

- **Studie 6**

2015 wurde eine weitere retrospektive Studie von einer anderen Arbeitsgruppe erstellt. Dabei wurden 262 Patienten mit 323 Biopsie-Proben aus den Jahren 2008 bis 2013 eingeschlossen. In 230/237 Fällen war die CNB mit 97 % als vollständig diagnostisch bewertet und somit einen Behandlungsbeginn ermöglichte. Bei sieben Patienten wurde eine zusätzliche chirurgische Exzisionsbiopsie notwendig, um zusätzliche Informationen für den Behandlungsbeginn zu erbringen. Bei 72 Patienten war die chirurgische Exzisionsbiopsie als einziger diagnostischer Test herangezogen. Es wurden die CNB-Vorteile beschrieben: reduzierte Kosten, weniger postoperativer Komplikationen und Verzögerungen auf dem Diagnoseweg. (52)

- **Studie 7**

Studie 7 aus dem Jahr 2023 ist mit 131 Patienten eine aktuelle Studie zu diesem Thema. Dabei wird retrospektiv die CNB als relevante Alternative zur chirurgischen Exzisionsbiopsie bei der Abklärung von Lymphomen untersucht. Es erhielten 68 Patienten eine chirurgische Exzisionsbiopsie und 63 Patienten eine CNB. 92,6 % der Patienten erhielten eine ausreichende Diagnose für den Beginn der Behandlung. Eine zweite Biopsie war nicht erforderlich und ist somit mit der chirurgischen Exzisionsbiopsie vergleichbar (92,6 % vs. 95,2 %). Die Untersucher stellten die Schlussfolgerung, dass die CNB eine praktikable und vergleichbare Alternative zur chirurgischen Exzisionsbiopsie ist, die einen weniger invasiven und weniger expansiven Ansatz darstellt. (53)

- **Studie 8**

Es gibt eine weitere retrospektive Studie aus 2023 mit 80 Patienten. Patienten mit einer zervikalen Lymphadenopathie wurden zwischen Oktober 2018 und Februar 2020 nach dem Zufallsprinzip in die zwei Gruppen CNB und FNAC eingeteilt. Die Genauigkeitsraten betragen 95,83 % bei der CNB und 72,22 % bei der FNAC. Die Sensitivität betrug bei der CNB 100 % und bei der FNAC 86,67 %, die Spezifität betrug bei der CNB 93,75 % und bei der FNAC 90 %, der positiv prädiktive Wert betrug bei der CNB 95,83 % und bei der FNAC 86,67 %, der negative prädiktive Wert bei der CNB 100 % und bei FNAC 90 %. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Methoden beobachtet, jedoch wurde bei der CNB eine hohe Komplikationsrate festgestellt. (54)

## 4.7 Direkter Vergleich zu den beschriebenen acht Studien

### ▪ Studie 1 versus präsentierte Arbeit

Die Studie 1 beschreibt, dass insgesamt 347 CNB's bei 160 Patienten im Kopf-Halsbereich durchgeführt wurden. 97 CNB's wurden bei 45 Patienten mit einer Lymphadenopathie entnommen, bei denen ein malignes Lymphom diagnostiziert wurde. Somit wurden fast 2,6-fach so viele Patienten im Vergleich zu dieser Arbeit verglichen. In dieser beschriebenen Arbeit wurden jedoch die einzelnen Patientenproben, die bei einer CNB-Sitzung erfolgte, als eine Probe pro Patienten zusammengefasst. Somit hat es bei Studie 1 im ersten Augenblick den Anschein, dass fast mehr als das fünffache an Proben entnommen wurden.

In Studie 1 war bei 100 % die Methode der ultraschallunterstützten CNB dabei erfolgreich. In 92,3 % der diagnostizierten malignen Lymphome konnte eine vollständige Diagnose mit Subklassifikation gestellt werden. In Studie 1 wurden prospektiv Patienten aufgenommen, die eine Gewebevermehrung im zerviko-fazialen Bereich hatten, somit ein eingeschränkter Punktionsbereich im Vergleich zu den Patienten in dieser beschriebenen Arbeit. (4) In der vorliegenden Studie hatten 27,9 % der punktierten Patienten eine Lymphknotenvergrößerung im zervikalen Bereich. In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 27,9 % der Patienten im zervikalen Bereich mit einer Lymphknotenvergrößerung punktiert. Die Auswertung erfolgte retrospektiv. Der Großteil der CNB's sind mit 41 % im Abdominalbereich perkutan punktiert worden, gefolgt an dritter Stelle von Punktionen im axillären Bereich mit 18 %, im inguinalen Bereich mit 8,2 % und retroperitoneal mit 3,3 %.

Studie 1 hat sich auf Punktionen im zerviko-fazialen Bereich beschränkt, in dieser Arbeit befinden sich mit 27,9 % der Punktionen im zervikalen Bereich, jedoch befinden sich Punktionen aus insgesamt fünf Körper-Bereichen. Davon ausgeschlossen sind die 1,6 % der Proben ohne Angabe vom entnommenen Punktionsbereich. Des Weiteren wurden in Studie 1 bei vier von den 45 Patienten, mit einem „sampling-error“ von 8,9 %, die CNB von dem befallenen Lymphknoten verfehlt. In dieser Arbeit führte lediglich eine einzige Probe zu keinem Ergebnis.



- **Studie 2 versus präsentierte Arbeit**

In der Studie 2 wurde die FNAC in Kombination mit Serumspiegeln von LDH und löslichen IL-2-Rezeptoren zur Entscheidungsfindung herangezogen, ob eine Exstirpation zervikaler Lymphadenopathie stattfinden soll.

In der präsentierten Arbeit wurden keine FNAC's durchgeführt, sondern die Technik der CNB, die als alternative Diagnostik zur chirurgischen Lymphknotenexstirpation untersucht werden soll. Ein direkter Vergleich der unterschiedlichen Techniken FNAC und CNB wäre daher nicht möglich. Laborchemische Parameter wurden in meiner Auswertung auch nicht berücksichtigt. Des Weiteren beschränkte man sich in Studie 2 auf Patienten mit einer zervikalen Lymphadenopathie, da man davon ausgeht, dass zervikale Lymphadenopathien zu einem großen Anteil aufgrund eines malignen Lymphoms auftreten. Somit wurde zu Beginn das Patientenkollektiv eingeschränkt und damit die Wahrscheinlichkeit ein malignes Lymphom zu detektieren, erhöht. In dieser präsentierten Arbeit wurden hingegen alle Patienten in die Auswertung aufgenommen, die eine Lymphadenopathie aufwies, unabhängig von der Lokalität und des Serumspiegels. Der entscheidende Entschluss zur Punktion war in Studie 2 abhängig von der möglichen Zugänglichkeit mit dem Ultraschallkopf und der Biopsie-Nadel.

In der Studie 2 wird auch in der Diskussion klar, dass eine FNAC eine zuverlässige Methode zur Identifizierung von metastasierten Karzinomen ist, jedoch keine hilfreiche Methode für die Diagnostik von malignen Lymphomen. Die FNAC ist zur Diagnostik von malignen Lymphomen ungeeignet.

Im Vergleich dazu wäre eine CNB eine Alternative zur chirurgischen Lymphknoten-Exstirpation bei Verdacht auf eine maligne Lymphom-Erkrankung. Die Studie 2 wies mit 75 % maligner Lymphome mehr Punktionen mit maligner Genese auf, als in dieser Studie, in der die gesamte Malignität 64 % aufwies. Die gesamte Malignität enthält somit neben malignen Lymphomen auch solide Tumore. Somit wurde in der Studie 2 mit FNAC's gezielter eine Untersuchung auf maligne Lymphome durchgeführt.

- **Studie 3 versus präsentierte Arbeit**

Die Aussagekraft der ultraschallunterstützten CNB's aus Studie 3, ob die Proben maligner oder benigner Genese sind, entspricht 91,70 %. Insgesamt konnten in 92,19 % der Fälle adäquates Material gewonnen werden. Somit ist die diagnostische Aussagekraft mit 92,19 % in Studie 3 etwas geringer, als in der präsentierten Studie mit 98,3 %.

Die Studie 3 hat jedoch ein mehr als 100-fach größeres Patientenkollektiv im Vergleich zur vorliegenden Studie dieser Arbeit. Es wurden wie in den anderen beiden Studien

hauptsächlich Punktionen im zervikalen Bereich durchgeführt. Diesbezüglich hebt sich davon wieder die präsentierte Arbeit ab.

Insgesamt sind 67,65 % der CNB's maligner Genese, sehr ähnlich zu dieser Auswertung, die insgesamt bei 64 % maligner Genese war. Der Anteil der malignen Lymphome in der Studie 3 aus 2017 ist jedoch eher gering mit 398 Biopsien von insgesamt 6695 Biopsien. Damit ergibt sich eine DAR für maligne Lymphome von nur 63,82 %. In der Studie 3 wird die CNB als nützlich für die Diagnose der zervikalen Lymphadenopathie mit minimal-invasivem Charakter beschrieben. Die große Anzahl an Patienten und den gewonnenen Proben im Vergleich zu der präsentierten Arbeit haben natürlich eine eindrücklichere Aussagekraft, ähneln sich aber von den Ergebnissen.

Es ist zusätzlich anzumerken, dass die präsentierte Arbeit die prinzipielle Abklärung einer Lymphadenopathie bearbeitet und nicht ausdrücklich die Abklärung einer malignen Lymphom-Erkrankung. Daraus ergeben sich auch unterschiedliche DAR's.

- **Studie 4 versus präsentierte Arbeit**

Im Vergleich zu den Biopsie-Orten in meiner präsentierten Auswertung wurden in der Studie 4 periphere Lymphknoten und subkutane Tumore biopsiert, aber keine Lymphknoten aus dem Abdominalbereich. In Studie 4 erhielten 121 von 138 Patienten eine Diagnose, sprich eine DAR von 87,6 % im Vergleich zu der DAR von 98,3 % der präsentierten Arbeit. Das Patientenkollektiv ist in Studie 4 mehr als doppelt so groß als in der präsentierten Studie.

- **Studie 5 versus präsentierte Arbeit**

In dieser Studie wurden zwei Gruppen direkt verglichen und die CNB als akzeptable Alternative zur chirurgischen Biopsie beschrieben. Die Patienten aus Studie 5 haben, wie in der präsentierten Arbeit, keine ernsthaften Komplikationen davongetragen. Studie 5 hebt sich von der präsentierten Arbeit und den anderen Studien ab. In Studie 5 wird die DAR maligner Lymphome von oberflächlichen und tiefen Gewebeproben durch die CNB differenziert und mit der DAR von den oberflächlichen und tiefen chirurgischen Exstirpationen verglichen. Somit wird detaillierter auf den Punktionsort und auch auf die DAR von malignen Lymphomen eingegangen. Zusätzlich wird noch auf die DAR der unterschiedlichen Größen an pathologischen Gewebeveränderungen eingegangen. Die Studie 5 bestärkt wiederum die präsentierte Arbeit, da es keinen statistischen Unterschied zwischen den DAR's der CNB's und chirurgischen Exstirpationen gibt. Die DAR von CNB's bei Lymphomen unterschiedlicher Größen der Gewebeveränderungen ergibt dabei 95,4 %. Schlussfolgernd ist die CNB wiederum eine akzeptable Alternative.

## **Studie 6 versus präsentierte Arbeit**

In dieser Studie wurden ultraschallunterstützte CNB's, computertomographisch-unterstützte CNB's und FNAC's sowie chirurgische Exstirpationen durchgeführt und verglichen. Die DAR für die gesamten CNB's ergibt 97 %. In Studie 6 wurden wie auch in der präsentierten Arbeit CNB's im Abdominalbereich durchgeführt. Somit hat die präsentierte Arbeit, wie auch im Vergleich zu Studie 5, kein Alleinstellungsmerkmal mehr. Jedoch ist zu anmerken, dass in der präsentierten Arbeit die sonographisch-unterstützte CNB alleinig durchgeführt wurde und damit die strahlungsfreie bessere Variante für Patienten und Untersucher.

Es wurden wiederum die CNB-Vorteile wie reduzierte Kosten, weniger postoperativer Komplikationen und Verzögerungen auf dem Diagnoseweg beschrieben und somit als mögliche Alternative bekräftigt.

### **▪ Studie 7 versus präsentierte Arbeit**

Studie 7 ist mit der Erscheinung aus dem Jahr 2023 sehr aktuell und daher relevant als Vergleichsstudie. In dieser retrospektiven Studie wurden zwei Gruppen gebildet, eine CNB-Gruppe und eine SEB-Gruppe (chirurgische Exstirpation). Das Patientenkollektiv war mit 131 Patienten mehr als doppelt so groß im Vergleich zur präsentierten Arbeit. Die DAR mit 92,6 % wird in dem folgenden Diagramm in Abbildung 13 verglichen und veranschaulicht. In Studie 7 wurden wie auch in der präsentierten Arbeit Biopsien aus dem Abdominalbereich entnommen. Meiner Meinung nach ist der Vergleich, wie bereits unter Kapitel 4.6 beschrieben, ob eine Sekundärbiopsie in den jeweiligen Biopsie-Gruppen notwendig ist, sehr interessant und relevant. In Studie 7 wurden die Patienten unter 18 Jahren, sowie Patienten mit nicht Lymphom-assoziierten malignen Erkrankungen und benigne Lymphadenopathien ausgeschlossen. Daraus ergibt sich eine weitere Differenz der beiden verglichenen Arbeiten. Erwähnenswert und auch bekräftigend ist vor allem die Aussage im Diskussionsteil der Studie 7: „Dass die CNB eine praktikable Option für tiefer gelegene Lymphadenopathien ist“. Des Weiteren hat die CNB wiederum den Vorteil bei älteren Patienten, die ein höheres Risikoprofil gegenüber einer notwendigen Allgemeinanästhesie bei der SEB haben.

- **Studie 8 versus präsentierte Arbeit**

Die Studie 8 ist ebenso im Jahr 2023 erschienen und damit als Vergleichsstudie relevant. Die DAR der CNB's mit 95,83% von Studie 8 wird in dem folgenden Diagramm in Abbildung 13 wieder verglichen. In Studie 8 beschränkte man sich auf zervikale Lymphadenopathien wie in Studie 1-3. Jedoch wurden bei Studie 8 CNB's und FNAC's verglichen, dies hebt sich einerseits von Studie 2 ab, da diese beiden Techniken verglichen werden, andererseits auch von der präsentierten Arbeit ab. Des Weiteren hebt sich Studie 8 von Studie 6 ab, da die Proben nur durch die sonographisch-unterstützte Methodik entnommen wurden und nicht durch computertomographisch unterstützte Methodik. Studie 6 und die präsentierte Studie stimmen somit im Bezug auf die strahlenfreie CNB-Methodik überein, jedoch unterscheiden sie sich aufgrund des Punktionsortes. In Studie 8 wurden mehr Komplikationen bei der CNB als bei der FNAC-Methodik festgestellt. Dies deckt sich nicht mit den Erkenntnissen der präsentierten Arbeit, da keine Komplikationen bei den 61 Patienten aufgetreten sind.

**Im Vergleich zu Studie 1 bis 4 sowie Studie 8 (siehe 4.6) wurden bei der präsentierten Arbeit ALLE Patienten zur Abklärung einer Lymphadenopathie, unabhängig von der Lokalität, in die Auswertung aufgenommen. Das Alleinstellungsmerkmal dieser Arbeit ist die CNB bei abdomineller Lymphadenopathie im Vergleich zu den verglichenen Studien 1 bis 4 sowie Studie 8. Dieses Merkmal hat auch eine klinische Relevanz, da der Goldstandard mittels chirurgischer Lymphknoten-Exstirpation risikobehafteter ist, insbesondere bei abdominellen Lymphadenopathien.**

**Im Vergleich zu Studie 6 ist zusätzlich der Aspekt zu erwähnen, dass die sonographisch-unterstützte CNB den Vorteil einer strahlenfreien Methodik hat. Studie 7 bekräftigt die präsentierte Arbeit in der Aussage, dass die CNB eine schonende und gleichwertige Alternative zur chirurgischen Exstirpation ist. Dieser Aspekt ist insbesondere bei Verdacht auf eine maligne Lymphom-Erkrankung wichtig.**

In Abbildung 12 wird die diagnostische Aussagekraft (DAR=diagnostic accuracy rate) aus den acht Studien und der präsentierten Arbeit veranschaulicht:

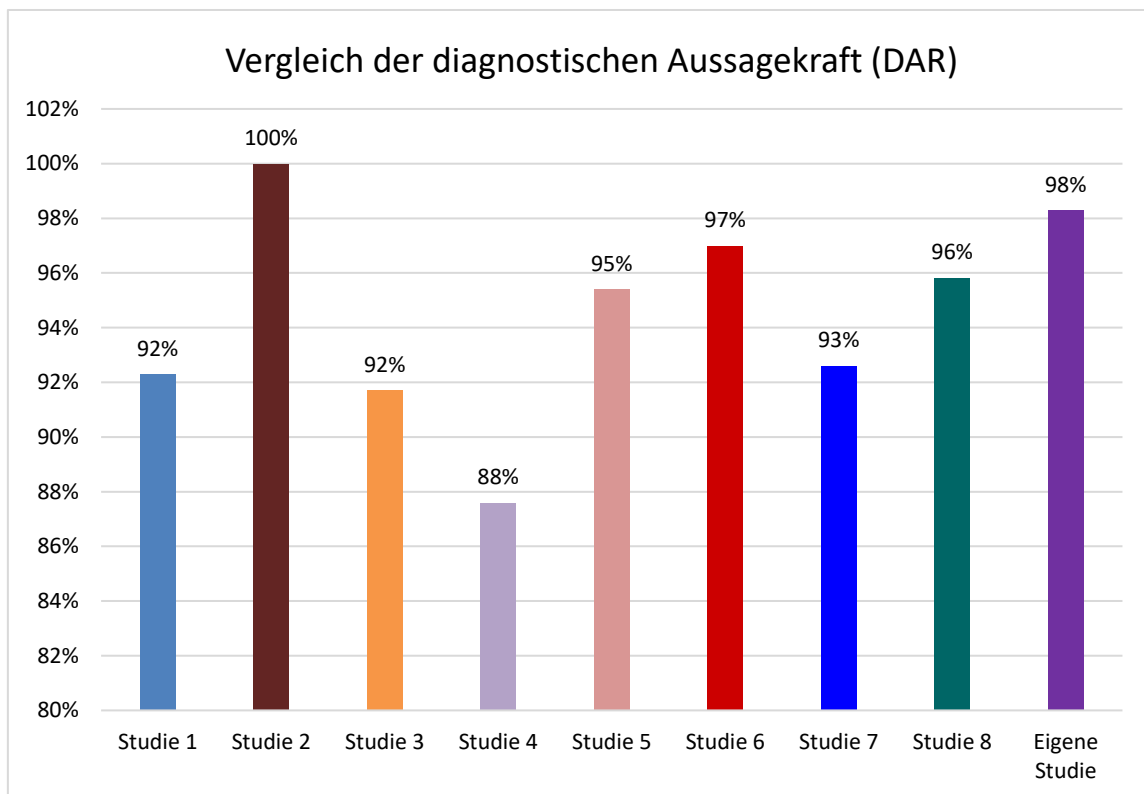


Abbildung 12: Vergleich der diagnostischen Aussagekraft (DAR)

In allen acht Studien sowie der präsentierten Auswertung ist ersichtlich, dass eine Identifizierung von Patienten mit einer Lymphadenopathie, die von einer Lymphknotenbiopsie in Form einer CNB profitieren würden, schwierig ist.

Die diagnostische Aussagekraft ist in allen Studien vergleichbar hoch, jedoch ist darauf hinzuweisen, dass die Studie 2 mit einer DAR von 100 % aus der FNAC-Technik besteht. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass die präsentierte Arbeit die generelle Abklärung einer Lymphadenopathie durch die CNB untersucht. Dies muss auch bei der Abbildung 12 berücksichtigt werden.

Die Sonographie von Lymphknoten ist ein nützliches Werkzeug zur Beurteilung von auffälligen Lymphknoten. Die Lymphknoten von Patienten mit malignen Lymphomen erscheinen meist rund, hypo-echogen, ohne echogenen Lymphhilus und tendieren zu einer intranodalen Retikulation. (46)

Die ultraschall-unterstützte CNB ist eine einfache, minimal-invasive Methode mit hoher Aussagekraft und einer niedrigen Komplikationsrate mit ambulanter Durchführung. Für die Patienten wäre ein kürzerer Aufenthalt in Kliniken, eine logistische Vereinfachung, kostengünstigere und trotzdem aussagekräftige und sichere Methode.

Für zukünftige ultraschallunterstützte perkutane Lymphknotenbiopsien, um hauptsächlich maligne Lymphome zu diagnostizieren, wäre eine vorherige Selektion von möglichen Patienten mit malignen Lymphomen als Genese ihrer Lymphadenopathie, eine laborchemische Überprüfung von gewissen Laborparametern, eine gute Grundlage neben Anamnese, körperlicher Untersuchung(46). Aktuell ist zur Abklärung einer abdominellen Lymphadenopathie mit Verdacht auf ein malignes Lymphom, nach unauffälliger Beckenkammbiopsie, noch eine chirurgische Lymphknotenbiopsie im Rahmen einer Laparoskopie notwendig. (57)

Somit wäre die ultraschall-unterstützte perkutane Lymphknotenbiopsie, als sogenannte CNB, die mögliche zukünftige Alternative zur chirurgischen Lymphknotenexstirpation, insbesondere bei der Abklärung einer malignen Lymphom-Erkrankung, die oftmals mit einer abdominellen Lymphadenopathie einhergeht.

#### **4.8 Wertigkeit der CNB´s bei abdominellen Lymphadenopathien**

Nachdem unter Kapitel 4.7 die Kernnadelbiopsie bei Lymphadenopathien im Abdominalbereich als schwer zugängliches Punktionsareal beschrieben wird, stellt sich die Frage, wie häufig abdominelle Lymphadenopathien auftreten:

Der generalisierte Befall abdomineller Lymphknotenstation ist oft mit einem malignen Lymphom vergesellschaftet. Eine Untersuchung vom peripheren Blut und dem Knochenmark dienen dabei als ausreichende Diagnostik. Sollte sich jedoch zytologisch der Verdacht eines malignen Lymphoms erhärten und die Beckenkammbiopsie negativ sein, ist beispielsweise eine laparoskopische Lymphknoten-Exstirpation zur Histologie-Gewinnung notwendig. Differenzialdiagnostisch müssen entzündliche Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen ausgeschlossen werden. Hingegen sind lokalisierte abdominelle Lymphadenopathien häufig mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn assoziiert. (57)

In der präsentierten Arbeit wurden bei 41 % abdominelle und bei 3 % retroperitoneale Lymphknoten biopsiert, im Vergleich dazu wurden in einer anderen Untersuchung, mit einer mehr als doppelt so großen Probenzahl, 21,6 % abdominelle Lymphknoten biopsiert. (58)

## 5. Ausblick

In dieser wissenschaftlichen Arbeit wurden die relevanten Patientendaten retrospektiv ausgewertet. Von den 61 Patientenproben waren 60 davon diagnostisch. Eine Patientenprobe war für das pathologische Institut nicht verwertbar. In dieser Studie ergaben sich keine falsch positiven oder falsch negativen Ergebnisse, da sich herausstellte, dass bei der nicht-verwertbaren Probe auch keine Lymphadenopathie vorlag. Daraus resultieren eine Sensitivität und Spezifität von je 100%.

Bei 60 der 60 erfolgreichen Biopsien konnte das pathologische Institut anhand des eingesendeten Materials die Diagnose erstellen, die Biopsien waren zu 100% ausreichend zur Diagnosestellung. Bei einer Probe war eine zusätzliche chirurgische Lymphknotenexstirpation für weitere Färbungen notwendig, um die endgültige Diagnose mit Subtypisierung zu stellen. Die Sensitivität für die Gewinnung der vollständigen Diagnose liegt daher bei 98,3 %, welche in dieser Arbeit als Diagnosis Accuracy Rate, in Anlehnung an die Studie 1, bezeichnet wird. Insgesamt waren 64 % dieser Proben von maligner Genese, davon wiederum waren 69 % (27/39) maligne aufgrund eines malignen Lymphoms (siehe

Abbildung 6).

Schlussfolgernd kann man sagen, dass für das pathologische Institut das Probematerial aus ultraschallunterstützten perkutanen Lymphknotenbiopsien mittels CNB eine zufriedenstellende und brauchbare Alternative zur Diagnosestellung ist. Diese Variante von Lymphknotenmaterialgewinnung wäre eine aussagekräftige und schonende Alternative im Vergleich zu der chirurgischen Lymphknotenexstirpation die zu derzeitigem Kenntnisstand und Leitlinien als Methode der Wahl verwendet wird. Die Diagnostik zur Feststellung einer malignen hämatologischen Erkrankung im Sinne eines malignen Lymphoms ist laut derzeitiger S3-Leitlinien noch immer die Gewinnung eines gesamten Lymphknotens mittels einer chirurgischen Lymphknotenexstirpation (15). Dieses Diagnoseverfahren unterliegt einem gewissen Zeit- und Kostenaufwand sowie eine Mehrbelastung des Patienten (22). Eine Probeentnahme mittels einer Feinnadelaspirationszytologie ist laut Leitlinien nicht ausreichend für eine Diagnosesicherung (48).

Die CNB ist die Methode in dem ausgewerteten Patientenkollektiv gewesen und ist von der FNAC abzugrenzen (49).

Die minimal-invasive Methode der ultraschallunterstützten CNB wäre für den Patienten schonender, da es ambulant, in Lokalanästhesie, ohne Nahtwunde und durch die rasche

Verfügbarkeit, zügig durchgeführt werden kann. Außerdem wäre es eine kostengünstigere und logistisch einfachere Variante aufgrund der ambulanten Möglichkeit sowie der Verzicht auf Allgemeinanästhesie inklusive postoperativer Nachbetreuung und operative Notwendigkeit. (30)

Die präsentierte Arbeit hebt sich durch den Punktionsort im Abdominalbereich von den erwähnten Studien 1-4 ab. Dieser Aspekt ist bei einer abdominellen Lymphadenopathie von großer klinischer Relevanz. Da sich vor allem für ältere Patienten mit meist höherer Komorbidität, ein höheres perioperatives Risiko an Komplikationen zu erleiden, ergibt.

Erwähnenswert ist auch die Erkenntnis, dass die sonographisch-unterstützte CNB eine strahlenfreie Methodik und auch ressourcenschonende Variante in Bezug auf Personalbindung und Technik darstellt. Diese Thematik hat meiner Meinung nach, vor allem aufgrund der zunehmenden Klimaveränderung, an Relevanz zugenommen. Zusammenfassend wäre die CNB, insbesondere bei der Abklärung einer schwer zugänglichen Lymphadenopathie im Abdominalbereich, eine patientenfreundliche Alternative zur chirurgischen Lymphknotenexstirpation. Ein wichtiger Bestandteil für ein aussagekräftiges Diagnose-Ergebnis ist die enge Zusammenarbeit zwischen Klinikern und Pathologen, um für den Patienten ein optimales Therapiekonzept zu entwickeln.



## 6. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Differentialdiagnosen.....	9
Tabelle 2: Normwerte nach Lokalisation des Lymphknotens (21) .....	10
Tabelle 3: Form des Lymphknotens .....	10
Tabelle 4: Echostruktur des Lymphknotens .....	11
Tabelle 5: Begrenzung des Lymphknotens .....	11
Tabelle 6: Druckdolenz des Lymphknotens.....	11
Tabelle 7: Differenzialdiagnosen von Lymphknotenbiospien anhand ihrer Lokalisation .....	12
Tabelle 8: Unterteilung der Hodgkin-Lymphome .....	14
Tabelle 9: Unterteilung der Non-Hodgkin-Lymphome.....	15
Tabelle 8: Diagnostische Punktionen und deren Anwendungsgebiete (4) .....	19
Tabelle 9: Unterteilung der Patienten-Jahrgänge in vier Gruppen.....	28
Tabelle 10: Vierfeldertafel .....	39
Tabelle 11: Vierfeldertafel der CNB-Proben .....	40
Tabelle 12: Aufteilung der Lymphom Subtypen.....	42
Abbildung 1: Sonographische Darstellung eines Hodgkin-Lymphoms mit Lymphknotenveränderungen im Bereich der Arteria hepatica (17).....	17
Abbildung 2: Biopsienadel TruCut 18G(35).....	27
Abbildung 3: Lokalanästhesie der Punktionsstelle(17) .....	28
Abbildung 4: relative Verteilung der Punktionsstellen.....	32
Abbildung 5: Verteilung der Lymphadenopathien (links) und Aufteilung zwischen Erstdiagnose und Rezidiv (rechts) .....	33
Abbildung 6: Absolute und relative Aufteilung der malignen Lymphadenopathien.....	34
Abbildung 7: Proben der nicht-malignen Verteilung der Lymphadenopathien .....	34
Abbildung 8: Maligne Lymphadenopathien nach Jahrgangsgruppen .....	36
Abbildung 9: Verteilung der Erkrankungen nach Jahrgangs-Gruppen.....	37
Abbildung 10: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs.....	37
Abbildung 11: Absoluter und relativer Anteil maligner Vorerkrankungen .....	38
Abbildung 12: Vergleich der diagnostischen Aussagekraft (DAR) .....	53

## 7. Anhang

### Benützte Abkürzungen und Synonyme

CLL: chronisch lymphatische Leukämie

CNB: core needle biopsy = Kernnadelbiopsie

DAR: diagnostic accuracy rate = diagnostische Aussagekraft

EBV: Epstein-Barr-Virus

FNAC = FNB: Feinnadelaspirationszytologie = Feinnadelbiopsie

HD: Hodgkin-Disease = Hodgkin-Lymphom

HIV: Humanes Immundefizienz Virus

HRS-Zellen: Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen

Morbus Castelman: Riesenlymphknotenhyperplasie

NHL: Non-Hodgkin-Lymphom

PET: Positronenemissionstomographie

SEB: chirurgische Exstirpationsbiopsie

## 8. Literaturverzeichnis

1. Hiddemann W, Bartram CR, Huber H. Die Onkologie: Teil 1: Epidemiologie-Pathogenese-Grundprinzipien der Therapie; Teil 2: Solide Tumoren-Lymphome-Leukämien: Springer-Verlag; 2013.
2. GEKID-Atlas 2018
3. Denecke HJ. Die Eingriffe an den Lymphgefäßen und den Lymphknoten des Halses. Die Oto-Rhino-Laryngologischen Operationen Die Allgemein-Chirurgischen Eingriffe am Halse: Unter Teilweiser Benutzung des Beitrages von O Kleinschmidt zur Ersten Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1953. p. 649-66.
4. Pfeiffer J, Kayser G, Ridder GJ. Sonography-assisted cutting needle biopsy in the head and neck for the diagnosis of lymphoma: can it replace lymph node extirpation? *The Laryngoscope*. 2009;119(4):689-95.
5. Pfeiffer J, Kayser G, Ridder GJ. Diagnostic effectiveness of sonography-assisted cutting needle biopsy in uncommon cervicofacial lesions. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2009;107(2):173-9.
6. Pfeiffer J, Kayser G, Technau-Ihling K, Boedeker CC, Ridder GJ. Ultrasound-guided core-needle biopsy in the diagnosis of head and neck masses: indications, technique, and results. *Head & neck*. 2007;29(11):1033-40.
7. Pfeiffer J, Kayser L, Ridder GJ. Minimal-invasive core needle biopsy of head and neck malignancies: clinical evaluation for radiation oncology. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2009;90(2):202-7.
8. Pfeiffer J, Ridder GJ. How safe is the use of ultrasound-guided cutting needle biopsy in the head and neck? *European radiology*. 2010;20(12):2933-8.
9. Bob A, Bob K, editors. *Duale Reihe Innere Medizin*. 3. Auflage ed: Thieme-Verlag; 2012.
10. Herold G, und M, editors. *Innere Medizin: Gerd Herold Verlag*; 2017.
11. Freeman AM, Matto P. *Adenopathy*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2018.
12. Jung W, Trümper L. Differenzialdiagnose und-abklärung von Lymphknotenvergrößerungen. *Der Internist*. 2008;49(3):305-20.
13. Blum A, Dill-Müller D. Sonographie der Lymphknoten und der Subkutis in der Dermatologie Teil 2. *Der Hautarzt*. 1999;50(1):62-73.
14. Seiderer-Nack J, Sternfeld A. *Anamnese und körperliche Untersuchung*. 3. Auflage ed: Lehmanns Media; 2012.
15. Hodgkin-Lymphom S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin-Lymphoms bei erwachsenen Patienten. 2013. Report No.: AWMF Registernummer: 018/029OL
16. Banholzer J, Banholzer P. *Basics Sonographie*. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2015. 120 S. : p.
17. Fröhlich E, Strunk H, Wild K. *Klinikleitfaden Sonographie Gastroenterologie*. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2012.
18. Saiag P, Bernard M, Beauchet A, Bafounta ML, Bourgault-Villada I, Chagnon S. Ultrasonography using simple diagnostic criteria vs palpation for the detection of regional lymph node metastases of melanoma. *Archives of dermatology*. 2005;141(2):183-9.
19. Welkoborsky H-J. *Ultraschalldiagnostik Kopf - Hals*. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2013. 159 S. : p.
20. Ahuja AT, Ying M, Ho SY, Antonio G, Lee YP, King AD, et al. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2008;8:48-56.
21. Michels G, Jaspers N. *Sonographie – organ- und leitsymptomorientiert*. Köln: Springer; 2011. 150-6 p.
22. Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U, editors. *Kurzlehrbuch Chirurgie*. 8. Auflage ed: Thieme-Verlag; 2011.
23. Brockmann W-P, Maas R, Voigt H, Thoma G, Schweer S. Veränderungen peripherer Lymphknoten im Ultraschall. *Ultraschall in der Medizin*. 1985;6(03):164-9.
24. Löffler H, Haferlach T. *Hämatologische Erkrankungen*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.

25. Gobbi PG, Ferreri AJ, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;85(2):216-37.
26. Hermann S, Kraywinkel K. Faktenblatt: Epidemiologie der Hodgkin-Lymphome in Deutschland. *Der Onkologe*. 2018;24(4):280-5.
27. Skoetz N, Engert A. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. AWMF online-Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. 2020.
28. Thomas C, Adler C-P. *Spezielle Pathologie*. Stuttgart [u.a.]: Schattauer; 1996. XVII, 619 S. : p.
29. Kasakov L, Rost W, Falck S. *Die ersten Eingriffe in der Allgemein- und Viszeralchirurgie*: Springer-Verlag; 2018.
30. Ham S. *Aktuelle Praxis zur Durchführung ultraschallgesteuerter Punktionen an deutschen Krankenhäusern-Ergebnisse einer Befragung von 177 Kliniken in Deutschland und einer Literaturrecherche*: Universität Ulm; 2011.
31. Pickuth D. *Sonographie systematisch*. Bremen [u.a.]: UNI-MED-Verl.; 1997. 279 S. : p.
32. Landgren O, Porwit MacDonald A, Tani E, Czader M, Grimfors G, Skoog L, et al. A prospective comparison of fine-needle aspiration cytology and histopathology in the diagnosis and classification of lymphomas. *The hematology journal : the official journal of the European Haematology Association*. 2004;5(1):69-76.
33. Agid R, Sklair-Levy M, Bloom AI, Lieberman S, Polliack A, Ben-Yehuda D, et al. CT-guided biopsy with cutting-edge needle for the diagnosis of malignant lymphoma: experience of 267 biopsies. *Clinical radiology*. 2003;58(2):143-7.
34. Sklair-Levy M, Amir G, Spectre G, Lebensart P, Applbaum Y, Agid R, et al. Image-guided cutting-edge-needle biopsy of peripheral lymph nodes and superficial masses for the diagnosis of lymphoma. *Journal of computer assisted tomography*. 2005;29(3):369-72.
35. Megro. *Biopsienadel TruCut 18G* [Available from: <https://www.megro.de/tru-cut-biopsienadeln-18-g-x-15-cm.html#>].
36. Koyama LKS, Matos LL, Kulcsar MAV, de Araujo Filho VJF, Cernea CR. Oral Cancer Treatment: Still an Indication for Elective Neck Dissection? *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties*. 2018;80(2):96-102.
37. Wirth M, Pigorsch S, Strassen U, Johnson F, Pickhard A, Wirth M. Diagnostic lymph node extirpation in CUP syndrome - useful or damaging? *Acta oto-laryngologica*. 2018:1-4.
38. antiretroviralen Therapie A, Nicht-Nukleosidanaloga-Reverse-Transkriptase-Hemmer N, Nukleosidanaloga N, Nukleotidanaloga-Reverse-Transkriptase-Hemmer N, Proteaseinhibitor P. *HIV-Infektion und antiretrovirale Therapie: Grundsätze der Behandlung und Einflüsse auf andere Therapien*.
39. Schaberg T, Bauer T, Castell S, Dalhoff K, Detjen A, Diel R, et al. Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. *Pneumologie*. 2012;66(03):133-71.
40. Demharter J, Muller 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. *European radiology*. 2001;11(2):276-83.
41. Demharter J, Neukirchen S, Wagner T, Schlimok G, Bohndorf K, Kirchhof K. [Do ultrasound-guided core needle biopsies of lymph nodes allow for subclassification of malignant lymphomas?]. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2007;179(4):396-400.
42. Jamil A, Mukkamalla SKR. *Lymphoma*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
43. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert review of hematology*. 2017;10(3):239-49.
44. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9844):848-57.
45. Okasha H, Elkholy S, Sayed M, Salman A, Elsherif Y, El-Gemeie E. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and cytology for differentiating benign from malignant lymph nodes. *Arab journal of gastroenterology : the official publication of the Pan-Arab Association of Gastroenterology*. 2017;18(2):74-9.
46. Orita Y, Nose S, Sato Y, Miki K, Domae S, Hirai M, et al. Cervical lymph node extirpation for the diagnosis of malignant lymphoma. *Surgery today*. 2013;43(1):67-72.

47. Han F, Xu M, Xie T, Wang JW, Lin QG, Guo ZX, et al. Efficacy of ultrasound-guided core needle biopsy in cervical lymphadenopathy: A retrospective study of 6,695 cases. *European radiology*. 2017.
48. Schwab U, Müller H-A, editors. *Die Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) im Klinikalltag1994*; Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
49. McHenry CR, Cooney MM, Slusarczyk SJ, Khiyami A. Supraclavicular lymphadenopathy: the spectrum of pathology and evaluation by fine-needle aspiration biopsy. *The American surgeon*. 1999;65(8):742-6; discussion 7.
50. Groneck L, Quaas A, Hallek M, Zander T, Weihrauch MR. Ultrasound-guided core needle biopsies for workup of lymphadenopathy and lymphoma. *Eur J Haematol*. 2016 Oct;97(4):379-86. doi: 10.1111/ejh.12742. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26833691.
51. He Y, Ji X, Xie Y, He B, Xu X, Chen X, Zhang Q. Clinical application of ultrasound-guided core needle biopsy with multiple punches in the diagnosis of lymphoma. *World J Surg Oncol*. 2015 Mar 27;13:126. doi: 10.1186/s12957-015-0537-2. PMID: 25885784; PMCID: PMC4383197.
52. Skelton E, Jewison A, Okpaluba C, Sallomi J, Lowe J, Ramesar K, Grace R, Howlett DC. Image-guided core needle biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Jul;41(7):852-8. doi: 10.1016/j.ejso.2015.04.015. Epub 2015 May 5. PMID: 25980745.
53. Mutlu YG, Balik Aydın B, Çakır A, Canöz Ö, Erol C, Gökmen Sevindik Ö. Should Core Needle Lymph Node Biopsy be a Relevant Alternative to Surgical Excisional Biopsy in Diagnostic Work Up of Lymphomas? *Eurasian J Med*. 2023 Jun;55(2):114-119. doi: 10.5152/eurasianjmed.2023.0060. PMID: 37403909; PMCID: PMC10440969.
54. Mu WN, Li JH, Liu Y, Wen Y, Liu X. Clinical application of ultrasound-guided Core Needle Biopsy Histology and Fine Needle Aspiration Cytology in Cervical Lymph Nodes. *Pak J Med Sci*. 2023 May-Jun;39(3):752-756. doi: 10.12669/pjms.39.3.6630. PMID: 37250537; PMCID: PMC10214824.
55. AWMF025\_020,Lymphknotenvergrößerung025020I\_S1Lymphknotenvergroesserung\_2020-06.pdf (awmf.org)
56. [www.researchgate.net/publication/236599941\\_Ultrasound\\_for\\_abdominal\\_lymphadenopathy](http://www.researchgate.net/publication/236599941_Ultrasound_for_abdominal_lymphadenopathy)
57. Dietrich CF, Hocke M, Jenssen C. Sonographische Lymphknotendiagnostik im Abdomen [Ultrasound for abdominal lymphadenopathy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013 May;138(19):1001-18. German. doi: 10.1055/s-0032-1333027. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23633280.
58. Urich, Katharina. *Ultraschallgesteuerte Stanzbiopsien Peripherer Und Abdomineller Lymphknoten*. Philipps-Universität Marburg, 2008. <https://doi.org/10.17192/z2008.0484>.

## Danksagung

Herrn PD Dr. med. Veit Gülberg danke ich für die Bereitstellung des Themas, die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit sowie für die freundliche Aufnahme an der Abteilung für Gastroenterologie, Funktion Sonographie in der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ziemssenstraße in München.

Ein besonderer Dank geht an meine Betreuer, Herrn Dr. med. Stephan Eiber und Herrn Dr. med. Matthias Pichler für ihre engagierte und unermüdliche Hilfe bei der Ausarbeitung dieser Arbeit, insbesondere bei der statistischen Auswertung. Ihre große Motivation und die schnelle und äußerst kompetente Hilfe bei auftretenden Problemen erleichterten mir die Durchführung der Arbeit sehr. Ich möchte ihnen auch für die Geduld und die konstruktiven Vorschläge beim Korrekturlesen dieser Arbeit danken.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Eltern, Dr. med. Johann Aichinger und Rosa Aichinger bedanken, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben. Ihre kompromisslose Unterstützung, sowohl finanzieller als auch mentaler Art, ihr Glauben an meine Leistung und die liebevollen Worte in schwierigen Zeiten haben mir sehr viel bedeutet. Ohne sie würde ich nicht an diesem Punkt angelangt sein, dafür danke ich ihnen von ganzem Herzen.

Name, Vorname

---

Fugger, Eva

Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**„Stellenwert der ultraschallunterstützten Stanzbiopsie  
bei der Abklärung einer Lymphadenopathie“**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Villach, den 22.05.2024

Eva Fugger

---

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin