

Abteilung Innere Medizin III
Leiter: Prof. Dr. med. H. Döhner

Die cervikale Raumforderung – Wert der zytologischen Diagnostik im Vergleich zur
Histologie

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Perry-Ray Lang

Ochsenhausen

2005

Dekan: Prof. Dr. Klaus Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Grießhammer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Seufferlein

Tag der Promotion: 19. Januar 2006

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
I. EINLEITUNG	5
II. MATERIAL UND METHODEN	9
1. PATIENTENSELEKTION	9
2. PUNKTIONSTECHNIK	9
3. ZYTOLOGISCHE BEURTEILUNG.....	10
4. DATENERHEBUNG	12
5. STATISTIK.....	12
III. ERGEBNISSE	14
1. ZYSTEN	15
2. LYMPHOME	18
3. SPEICHELDRÜSEN	21
4. KARZINOMMETASTASEN	26
5. ENTZÜNDLICHE/REAKTIVE LYMPHADENOPATHIEN	29
IV. DISKUSSION	31
V. ZUSAMMENFASSUNG.....	41
VI. LITERATURVERZEICHNIS	42
DANKSAGUNG.....	48

Abkürzungsverzeichnis

ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CUP	Carcinoma of unknown primary
EBV	Ebstein Barr Virus
FB	Falsch benigne
FM	Falsch maligne
FNAC	Fein Nadel Aspirationszytologie
HIV	Human immunodeficiency virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren (Arzt)
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue
NDG	Nicht diagnostische Untersuchung
NHL	Non Hodgkin Lymphom
PCR	Polymerase chain reaction
PLL	Prolymphozyten Leukämie
PNET	Primitiv neuroektodermaler Tumor
TB	Tuberkulose
WHO	World Health Organisation

I. Einleitung

Die ätiologisch unklare Raumforderung oder Schwellung an Kopf und Hals stellt in der täglichen Praxis des Allgemeinmediziners und des Hals-Nasen-Ohren-Arztes (HNO) ein sehr häufiges Problem dar. Neben einfachen und jederzeit problemlos verfügbaren Untersuchungsmethoden (Palpation, Inspektion) werden in der Regel bildgebende Verfahren wie Sonographie, Computertomographie oder Kernspintomographie eingesetzt. Eine Vielzahl der Fälle lässt sich jedoch auch mit aufwändigen bildgebenden Verfahren nicht hinreichend klären, sodass die Entnahme einer Gewebeprobe bei Persistenz eines verdächtigen Befundes unumgänglich bleibt. Prinzipiell stehen mehrere Methoden zur Gewinnung einer ausreichenden Gewebeprobe zur Verfügung:

- Offene Biopsie
- Grobnadelbiopsie, sogenannte Schneidbiopsie (Cutting Needle)
- Feinnadelaspirationszytologie

Offene Exzisionsbiopsien, die einen Teil des zu untersuchenden Tumors oder den gesamten Tumor entfernen, sind meist in der Lage ausreichendes Biopsat zu gewinnen und daran nach histologischer und/oder immunhistochemischer Aufarbeitung eine hinreichend sichere Diagnose zu stellen. Insbesondere an Kopf und Hals sind solche Eingriffe aber mit einer häufig störenden, manchmal nicht nur kosmetisch ungünstigen Narbenbildung verbunden, selten kommt es auch nach operativen Eingriffen, z.B. an der Parotis, zu Schädigungen an den Gesichtsnerven und den damit verbundenen funktionellen und kosmetischen Problemen. Grobnadel- oder Schneidbiopsie sind deutlich komplikationsärmer. Allerdings ist bei dieser Methode die Materialausbeute in der Regel gering und bei knapp unter der Haut liegenden Befunden entsteht oft das Problem der schwierigen technischen Durchführung der Probenentnahme. Auch in

Kombination mit Ultraschall sind Fehlpunktionen und nicht diagnostische Untersuchungen wegen zu geringer Materialmenge nicht selten. Eine Alternative sollen hier die Feinnadelaspirationszytologien bieten, mit deren Hilfe vor allem oberflächlich gelegene Strukturen rasch und häufig „ad-hoc“ punktiert werden können. Die Vorteile dieser Technik liegen in einer raschen Verfügbarkeit, einer geringen Invasivität sowie in einer annähernd beliebigen Wiederholbarkeit. Die Belastung des Patienten entspricht der einer normalen Blutentnahme. Nachteilig beeinflusst das Untersuchungsergebnis auch hier eine zu geringe Materialmenge sowie die unter Umständen fehlende Treffgenauigkeit bei kleinen Läsionen. Darüber hinaus hängt die Interpretation des gewonnenen Biopsates stark von der Erfahrung des Zytologen ab. Allerdings kann die Interpretationsgenauigkeit, insbesondere bei Beurteilung von lymphatischen Geweben, durch Zusatzuntersuchungen verbessert werden.

In der Literatur sind vielfältige Untersuchungen publiziert, die die Wertigkeit der Feinnadelaspirationszytologie zur Diagnostik von malignen und nicht malignen Prozessen belegen. Insbesondere bei der Diagnose von malignen Lymphomen sind in der Literatur neben Fallberichten auch umfangreichere Untersuchungen publiziert^{6,23,37,44,50}. Dabei konnten sowohl reaktive von malignen Befunden mit einer Spezifität von meist über 95 % diskriminiert werden als auch Subspezifizierungen innerhalb der Kiel- oder WHO-Klassifikation vorgenommen werden. Hohe diagnostische Sicherheit konnte bei der Diagnose von aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen und beim Morbus Hodgkin erzielt werden. Besondere Schwierigkeiten bot die Diskriminierung zwischen reaktiven Befunden und indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen^{3,37}. Die Kombination aus morphologischer Untersuchung und Immunphänotypisierung am Zellsuspensat konnte die Treffsicherheit bei der Diagnose von indolenten Lymphomen steigern²³. Nicht hämatologische maligne Neoplasien scheinen anhand der vorliegenden Daten ganz besonders gut mittels Feinnadelaspirationszytologie diagnostizierbar zu sein.

Insbesondere die Diagnose von Metastasen des malignen Melanoms ^{41,54-57} von differenzierten und undifferenzierten Schilddrüsenkarzinomen ^{25,26}, von Fernmetastasen bei Lungentumoren, beim Mammacarcinom oder Tumoren des Nasenrachenraumes ^{12,13,51,52} ist mittels FNAC möglich und in der Literatur gut belegt.

Hilfreich ist die Feinnadelaspirationszytologie bei der Diagnose spezifischer lymphknotenassoziierter nicht maligner Erkrankungen wie die Lymphadenitis durch typische und atypische Mykobakterien – z.B. bei HIV-Patienten – und die granulomatöse Lymphadenitis wie sie bei Toxoplasmose und Sarkoidose gesehen wird ^{7,17,24,31,38,53}. Zur differentialdiagnostischen Aufarbeitung potentiell infektiös bedingter Lymphadenopathien verbessert auch hier die Kombination aus morphologischer Diagnostik mit spezifischen Zusatzuntersuchungen wie Mykobakterien spezifischer Polymerasekettenreaktionen (TB-PCR) sowie kulturelle Untersuchungen die Erfolgsquote der Feinnadelzytologie. ^{4,28}.

Während die Primärdiagnose eines malignen Lymphoms, insbesondere malignen Non-Hodgkin-Lymphome sowie des Morbus Hodgkin eine Exzisionsbiopsie mit histologischer Diagnosebestätigung und Subtypisierung innerhalb der derzeit gültigen Lymphomklassifikation nach sich zieht, kann bei einer Vielzahl von Patienten mit reaktiven, infektbedingten Lymphknotenveränderungen sowie metastatischem Lymphknotenbefall auf ein chirurgisches Vorgehen zunächst verzichtet werden. Im Fall spezifischer infektiöser Lymphadenopathie steht die Behandlung der Infektion im Vordergrund, bei metastatischem Lymphknotenbefall genügt häufig die bloße Feststellung der Fernmetastasierung und eine richtungsweisende Aussage hinsichtlich eines möglichen Primarius. Den Patienten können hierdurch morbiditätsträchtige Eingriffe erspart werden.

Besondere diagnostische Aufmerksamkeit erfordert die Differentialdiagnose von malignen und benignen Veränderungen der Speicheldrüsen wie z.B. der Morbus

Warthin, das pleomorphe Adenom, der Schmincketumor, die Sarkoidose der Speicheldrüsen sowie unspezifische Speicheldrüsenentzündungen^{2,32,34,36}. Eine frühzeitige, d.h. präoperative Identifikation einer potentiell malignen Speicheldrüsenanschwellung kann das operative Vorgehen massgeblich beeinflussen.

Mit der vorliegenden Untersuchung sollen folgende Fragen geklärt werden:

1. Eignet sich die Feinnadelaspirationszytologie zur Gewinnung zytologischen Materials aus ätiologisch unklaren Raumforderungen an Kopf und Hals?
2. Kann aufgrund alleiniger morphologischer Kriterien eine Unterscheidung zwischen malignen und benignen Prozessen erfolgen?
3. Wie sicher ist die zytologische Diagnostik im Vergleich zu histopathologischen Untersuchungsmethoden?

II. Material und Methoden

1. Patientenselektion

Grundlage für die erhobenen Daten ist der Zeitraum zwischen 1986 und 1993. Alle in diesen Jahren durchgeführten Untersuchungen wurden zunächst als Basis herangezogen. Es wurden nur solche Punktionen in die Auswertung aufgenommen, bei denen eine histologische Aufarbeitung von chirurgisch gewonnenem Biopsiematerial zur Validierung der zytologischen Diagnose erfolgte.

2. Punktionstechnik

Die Punktion erfolgt entweder – wie in der Mehrzahl der Fälle – palpatorisch gesteuert oder unter Zuhilfenahme einer B-Mode-Sonographie (Siemens, Erlangen). Als Hilfsmittel dient ein eigens entwickeltes Vakuumventil zur freien Einhandbiopsie (Fa. Binder, Ulm) auf das proximal eine 20 ml-Spritze aufgesetzt wird. Die Spritze wird evakuiert und mittels eines Klemmstückes (Fa. Binder, Ulm) blockiert. An das distale Ende wird eine handelsübliche Luer-lock-Kanüle aufgesetzt. Nach erfolgreicher Platzierung der Kanülenspitze innerhalb der zu punktierenden Läsion wird mittels Fingerdruck das Vakuum in die Nadel freigegeben, sodass unter Zuhilfenahme oszillierender Schneidbewegungen Zellmaterial in die Kanüle und den dazugehörenden Konus aspiriert wird. Sobald sich der Konus gefüllt hat, wird das Ventil wieder freigegeben, das Vakuum somit blockiert und die Nadel aus der Läsion entfernt. Unmittelbar danach erfolgt das Ausspritzen des Konus- und Nadelinhaltes auf einen Objektträger. Zuletzt wird das gewonnene Material zügig ausgestrichen.

3. Zytologische Beurteilung

Nach Lufttrocknung werden die Objektträger nach May-Grünwald/Giemsa gefärbt. Anschließend erfolgt die mikroskopische Beurteilung. Die morphologische Beurteilung erfolgt unter Zuhilfenahme von zytologischen Malignitätskriterien die den Kern, die Nukleolen, das Zytoplasma, die Zellanordnung und Zellformation sowie den Zellhintergrund mit einschließen. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die Bedeutung der einzelnen Strukturen bei der Beurteilung zytologischer Präparate gegeben werden:

a. Nucleoli

Sowohl die Zahl als auch die Größe der Nucleoli korreliert inkonstant mit der Wachstumspotenz des untersuchten Gewebes. Abnorme Größen z.B. Makronucleoli werden bei soliden Tumoren wie Prostata, Brust und Schilddrüse gefunden und sind ein klassisches morphologisches Zeichen des Morbus Hodgkin und des großzellig anaplastischen Lymphoms. Unregelmäßig geformte Nucleoli werden häufig bei Plattenepithelkarzinomen, enddifferenzierten anaplastischen Karzinomen gesehen. Annähernd rund und meist zentral gelegen sind sie z.B. beim Plasmoblastom oder bei transformierten Immunozytomen.

b. Zellkern (Nukleus).

Stark gesteigerte Kernplasmarelation mit Kernen die annähernd die gesamte sichtbare Zelle ausfüllen, oder Kerne die innerhalb einer Zellpopulation stark an Größe und Zahl variieren sowie Doppel- oder Mehrkernigkeit sind häufig Indikatoren für Malignität. Hiervon abzugrenzen sind physiologische Mehrkernigkeit wie sie bei Histiozyten (Langerhans-Zellen), Schilddrüsenzellen, Megakaryozyten und Osteoklasten auftreten können. Selten wird auch Mehrkernigkeit durch Entzündung veränderter Mesothelien der Pleura oder des Peritoneums beobachtet. Häufige

Mitosefiguren innerhalb einer untersuchten Zellpopulation sind ein Indiz für hohe Proliferationsrate.

c. Zytoplasma

Unregelmäßig geformte Zellgrenzen, stark vergrößerte Zellen durch große Mengen an Zytoplasma sowie Einschlüsse, z.B. Vakuolen, sind häufig innerhalb einer malignen Zellpopulation vorzufinden. Charakteristisch ist die typische Vakuolisierung des Burkitt-Lymphoms mit multiplen um den Kern kranzförmig angeordneten Vakuolen oder die konfluierende Zytoplasmavakuolisierung des Seminoms.

d. Zellanordnung

Wenngleich bei der Aspirationszytologie die Zellen aus der Läsion „gewaltsam“ entfernt werden, lässt sich dennoch anhand der Anordnung der Zellen innerhalb des Ausstriches Rückschluss auf die Zelladhäsionskräfte und damit auf die Herkunft des Zellmaterials ziehen. Dreidimensionale, d.h. in mehreren Schichten übereinander gelagerte Kernhaltige sind häufig Ausdruck solider Tumoren epithelialen Ursprungs, bei Adenokarzinomen werden in aller Regel papilläre und/oder azinäre Substrukturen auch im Aspirat wiedergefunden. Flächenhaft ausgebreitete Tumorzellverbände treten bei Urothelkarzinomen oder Alveolarzellkarzinomen auf. Grundsätzlich gilt, dass zusammenhängende Zellverbände ein Indiz für epithelialen Charakter des Tumors bilden, während einzellige Lagerung auf einen hämatologischen Tumor, also maligne Lymphome, akute Leukämien, hindeuten. Ebenfalls einzellig gelagert sind viele enddifferenzierte Sarkome, z.B. das Ewing-Sarkom oder der primitiv neuroektodermale Tumor (PNET).

e. Hintergrund

Häufigste im Hintergrund gefundene Strukturen sind Zytoplasmafragmente, die von zerstörten Zellen stammen (Charakteristisch z.B. bei hochmalignen Lymphomen), Schleim (Mucus) wie er bei differenzierten Adenokarzinomen oder Mukoepidermoid-Karzinomen gesehen wird, myxoide Substanz, wie sie bei Chondrosarkomen oder als Sonderfall bei kolloidhaltigen Zysten der Schilddrüse gesehen werden sowie kristalline Strukturen. Charakteristisch für das Ovarialkarzinom oder das papilläre Schilddrüsenkarzinom sind Psammkörperchen (calciumhaltige Kristalle). Cholesterinkristalle als Zeichen der langsamen Degeneration vor allem bei benignen Zysten und Talkumkristalle als Verunreinigung durch gepuderte Handschuhe.

4. Datenerhebung

In diese Auswertung aufgenommen wurden Patienten, die sich innerhalb eines umschriebenen Zeitraums einer zytologischen Untersuchung einer cervikalen oder supraclavikulären Raumforderung unterzogen hatten. Ausschließlich Datensätze, die eine endgültige histologische Diagnose enthielten, kamen zur Auswertung. Die Daten wurden in einer ACCESS-Datenbank (Microsoft Deutschland, München) dokumentiert.

5. Statistik

Wegen der teilweise geringen Fallzahl wurden die Ergebnisse in erster Linie deskriptiv dargestellt. In einigen Subgruppen wurden relevante statistische Parameter wie folgt berechnet:

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch negativen}}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch positiven}}$$

$$\text{Positiv prädiktiver Wert} = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven}}{\text{Anzahl der richtig positiven} + \text{Anzahl der falsch positiven}}$$

$$\text{Negativ prädiktiver Wert} = \frac{\text{Anzahl der richtig negativen}}{\text{Anzahl der richtig negativen} + \text{Anzahl der falsch negativen}}$$

III. Ergebnisse

Insgesamt wurden 372 Punktionen bei 314 Patienten durchgeführt und waren einer Auswertung, d.h. einem Vergleich mit histologischer Diagnose, zugänglich. Anhand der zur Verfügung stehenden histologischen Befunde konnten 7 Diagnosegruppen abgegrenzt werden (Tabelle 1). In Einzelnen waren dies: Karzinome, Speicheldrüsenerkrankungen, Zysten, Entzündungen/reaktive Befunde, Lymphome und Atherome.

TABELLE 1: ZUSAMMENSTELLUNG ALLER PUNKTIONEN IM VERGLEICH MIT DER HISTOLOGIE

Diagnose	n	Zyto korrekt %		Zyto NDG %		FB %		FM %		Subtyp falsch %	
Zysten	36	35	97,2	1	2,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Lymphome	43	38	88,4	2	4,7	0	0,0	0	0,0	3	7,0
Speicheldrüsen erkrankungen	127	95	74,8	9	7,1	7	5,5	2	1,6	14	11,0
Karzinome	64	40	62,5	7	10,9	4	6,3	1	1,6	12	18,8
Entzündung	44	34	77,3	7	15,9	0	0,0	1	2,3	2	4,5
Summen	314	242	77,1	26	8,3	11	3,5	4	1,3	31	9,9

Bei 314 untersuchten Patienten stimmte die zytologische Diagnose in 242 Fällen vollständig mit der histologischen Diagnose überein („Zyto korrekt“), d.h. auch die Subtypisierung von Carcinomen und Lymphomen sowie die Spezifizierung von Entzündungen war vollständig gleich. Bei 26 Patienten konnte zytologisch trotz Mehrfachpunktionen keine hinreichende Diagnose gefunden werden (Nicht diagnostische Untersuchung, Zyto NDG). Falsch benigne Befunde wurden bei 11 Patienten erhoben („FB“), d.h. in diesen Fällen wurde eine spezifische Diagnose nicht gestellt, in 4 Fällen wurden falsch maligne Befunde herausgegeben („FM“), d.h. es wurde eine Diagnose gestellt, die sich histologisch nicht verifizieren ließ.

In den einzelnen Subgruppen ergaben sich z.T. deutliche Unterschiede in der Sensitivität und Spezifität der zytologischen Diagnostik. Die Auswertung der Ergebnisse der einzelnen Entitäten ist im Folgenden dargestellt.

1. Zysten

Als Zysten wurden alle Strukturen definiert, die histologisch als benigne sekret- oder flüssigkeitsgefüllte Strukturen identifiziert werden konnten. In der Regel handelte es sich entweder um laterale Halszysten (23 Fälle), mediane Halszysten (3 Fälle) oder Zysten deren Zuordnung letztlich nicht mit Sicherheit möglich war. Eine spezielle Form zystischer Prozesse stellt das Atherom - wörtlich übersetzt "Mehlbreigeschwulst" - dar. Diese Zysten entstammen der Cutis, liegen sehr oberflächlich und enthalten Talgabsonderungen der Hautanhangsdrüsen. Laterale Halszysten entstammen einer residuellen Öffnung des zweiten Schlundbogens durch den persistierenden Sinus cervicalis, mediane Halszysten sind Residuen des Ductus thyreoglossus und liegen meist mittig am Hals knapp unter der Haut. Selten treten atypisch lokalisierte branchiogene Zysten oder pseudozystische Veränderungen bei einschmelzenden Lymphknoten und Karzinomen auf. Letztere befinden sich per definitionem nicht in der hier beschriebenen Gruppe. Ebenso nicht in dieser Gruppe sind alle von der Schilddrüse ausgehenden zystischen Veränderungen. Zytologisch unterscheiden sich zystische Prozesse zwar gut von anderen Veränderungen, d.h sie lassen sich gut abgrenzen von Malignomen, Lymphknoten und Speicheldrüsen, eine rein zytologische Differenzierung zwischen lateraler und medianer Halszyste oder branchiogener Zyste gelingt nicht immer. In Kenntnis der anatomischen Lokalisation des Befundes wird letztlich erst die Zuordnung möglich.

Laterale Halszysten zeichnen sich aus durch ein reichhaltiges, häufig mehrere Milliliter umfassendes Aspirat gelbgräulicher Färbung, welches im Ausstrich massenhaft

Plattenepithelien und häufig Cholesterinkristalle zeigt. Ein ähnliches Bild bietet die mediane Halszyste die ebenfalls epidermoiden Charakter hat, aber selten auch Reste von Schilddrüsengewebe enthält (siehe Abbildung 1)

TABELLE 2: HALSZYSTEN UND DEREN SUBTYPISIERUNG. FB = FALSCH BENIGNE, FM = FALSCH MALIGNE, NDG = NICHT DIAGNOSTISCHE ZYTOLOGIE.

Diagnose	Histologie	Zytologie	NDG	FB	FM	Subtyp falsch
Laterale Halszyste	23	22	1	0	0	0
Mediane Halszyste	3	3	0	0	0	0
Zyste unklaren Ursprungs	2	2	0	0	0	0
Atherome	8	8	0	0	0	0
Summen	36	35	1	0		0

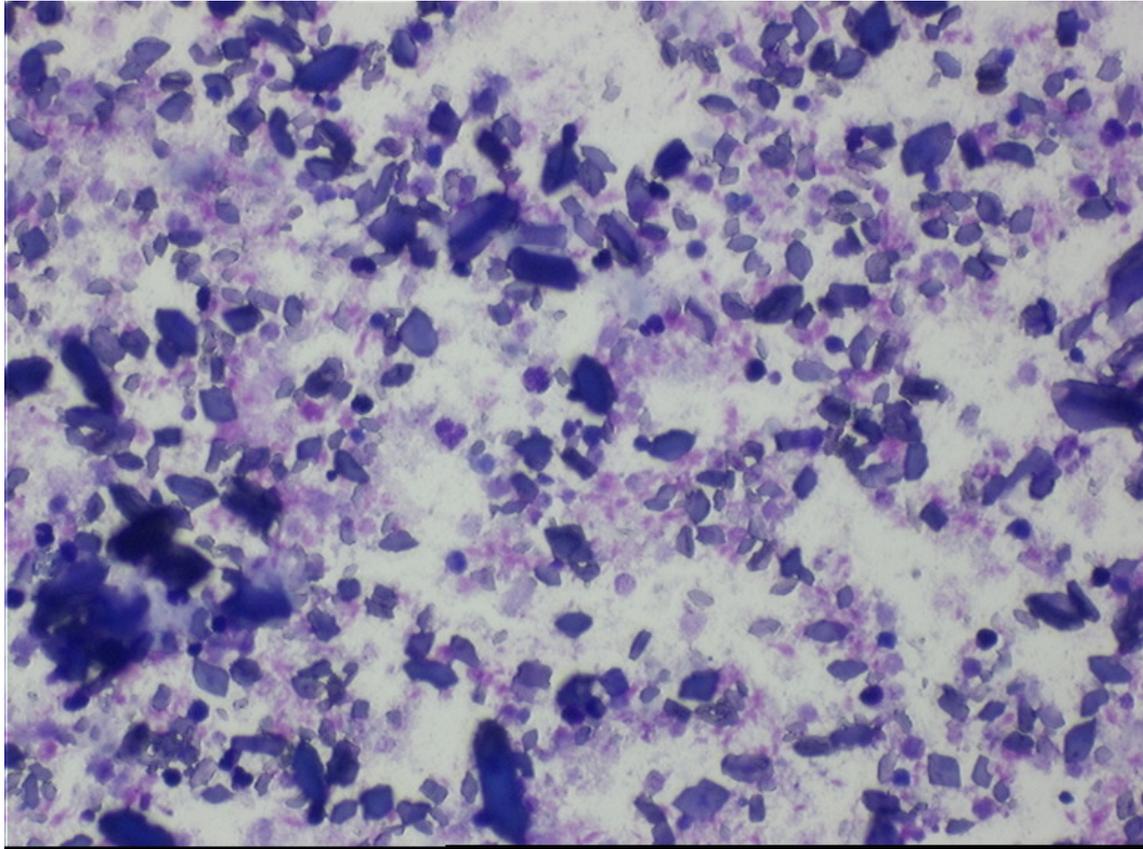


ABBILDUNG 1: LATERALE HALSZYSTE MIT AMORPHEM MATERIAL UND KRISTALLINEN STRUKTUREN

2. Lymphome

Insgesamt wurden 70 Punktionen bei 43 Patienten durchgeführt. Zur Subtypisierung wurde die damals aktuelle Klassifikation nach KIEL (Tabelle 4) herangezogen. Vergleichend dargestellt die aktuelle WHO-Klassifikation. Im Einzelnen wurden 17 Patienten mit hochmalignen Lymphomen, überwiegend zentroblastisch punktiert, 14 Patienten mit niedrig malignen Lymphomen (9 zentroblastisch-zentrozytische Lymphome, 1 lymphozytisches Lymphom, 4 zentrozytische Lymphome) sowie 12 Patienten mit Morbus Hodgkin (Tabelle 3). Bei 2 Patienten konnte auch trotz wiederholter Punktion kein diagnostisches Material gewonnen werden (1 hochmalignes Lymphom, 1 zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom). Bei einem Patienten mit einem seltenen Ki-1 - Lymphom konnte die Malignitätsdiagnose korrekt gestellt werden, allerdings der Lymphomtyp nicht identifiziert werden. Alle anderen Lymphome wurden sowohl von Seiten der Dignität als auch in Bezug auf ihre Zuordnung zur hochmalignen (aggressiven) oder niedrigmalignen (indolenten) Lymphomgruppe richtig klassifiziert ³⁸. In einem einzigen Fall wurde zytologisch die Diagnose eines hochmalignen zentroblastischen Lymphoms gestellt, welches sich nach Extirpation des betreffenden Lymphknoten nicht bestätigte. Nach Beurteilung des Referenzpathologen in Kiel lag hier ein reaktiver Lymphknoten vor (Nr. 831).

TABELLE 3: MALIGNEN LYMPHOME ; FB = FALSCH BENIGNE, FM = FALSCH MALIGNEN, NDG = NICHT DIAGNOSTISCHE ZYTOLOGIE.

Subtyp nach KIEL		Anzahl	Zytologie			Subtyp falsch
			korrekt	NDG	FB	
Hochmaligne	Centroblastisch	16	15	1	0	0
	Ki1	1	0	0	0	0
Niedrigmaligne	Centroblastisch-centrozytisch	9	8	1	0	0
	Lymphozytisch	1	1	0	0	0
	Centrozytisch	4	2	0	0	0
M. Hodgkin		12	12	0	0	0
Summen		43	38	2	0	0

TABELLE 4: KLASSIFIKATION DER MALIGNEN LYMPHOME: KIEL
VERSUS WHO-KLASSIFIKATION

Kiel Klassifikation	WHO-Klassifikation
B-Zell-Vorläufer-Neoplasien	
Lymphoblastisches B-Zell-Lymphom	B-Zell-Vorläufer lymphoblastisches Lymphom
Reife (periphere) B-Zell-Neoplasien	
B-lymphozytisches Lymphom, B-Zell chronisch lymphatische Leukämie, B-Zell-Prolymphozytenleukämie	B-Zell chronische lymphatische Leukämie
	Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom
Lymphoplasmazytoides Immunozytom	Lymphoplasmazytoides Lymphom
Zentrozytisches Lymphom	Mantelzell-Lymphom
	Follikuläres Lymphom
	Follikelzentrums-Lymphom, follikulär, Grad I und II
Zentroblastisch/Zentrozytisches Lymphom, follikulär	Follikelzentrums-Lymphom, follikulär, Grad III
Zentroblastisch/Zentrozytisches Lymphom, diffus	Follikelzentrums-Lymphom, diffus, kleinzellig
	Extranodales Marginalzonen B-Zell Lymphom (MALT)
	Nodales Marginalzonen B-Zell Lymphom
Monozytoides Lymphom, einschl. Marginalzonenlymphom	Marginalzonen-Lymphom der Milz
Haarzell-Leukämie	Haarzell-Leukämie
Plasmozytisches Lymphom	Plasmozytom / Plasmazell-Myelom
Zentroblastisches Lymphom	Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom
B-immunoblastisches Lymphom	Varianten
B-großzellig-anaplastisches Lymphom (Ki-1 ⁺)	
	Primäres mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
	Burkitt-Lymphom
Burkitt-Lymphom	Hochmalignes B-Zell Lymphom, Burkitt-ähnlich
T-Zell-Vorläufer-Neoplasien	
Lymphoblastisches T-Zell-Lymphom	T-Zell-Vorläufer lymphoblastisches Lymphom
Reife (periphere) T-Zell-Neoplasien	
	T-Zell chronische lymphozytische Leukämie, prolymphozytäre Leukämie
T-Zell chronische lymphozytische, prolymphozytäre Leukämie, CLL Typ	Leukämie großer granulärer Lymphozyten-T-Zellen
	Agressive NK-Zell Leukämie
Mycosis fungoides/Sézary Syndrom	Mycosis fungoides/ Sézary Syndrom
T-Zonen Lymphom	
Lymphoepitheloides Lymphom	
Pleomorphes T-Zell Lymphom (HTLV-) (beinhaltet klein-, mittelgroß-, und großzellige Formen)	Peripheres T-Zell Lymphom, nicht spezifiziert (gemischt, mittelgroß- und großzellig)
T-immunoblastisches Lymphom	
	Angioimmunoblastisches Lymphom
	Angiozentrisches Lymphom
Angioimmunoblastisches Lymphom	Intestinales T-Zell Lymphom
Pleomorphes, kleinzelliges T-Zell Lymphom (HTLV+)	Adultes T-Zell Lymphom/Leukämie
Pleomorphes mittelgroßzelliges und großzelliges T-Zell Lymphom, HTLV+	Adultes T-Zell Lymphom/Leukämie
Anaplastisches T-Zell Lymphom (Ki-1+)	Anaplastisches großzelliges Lymphom, T- und Null-Zell Typen

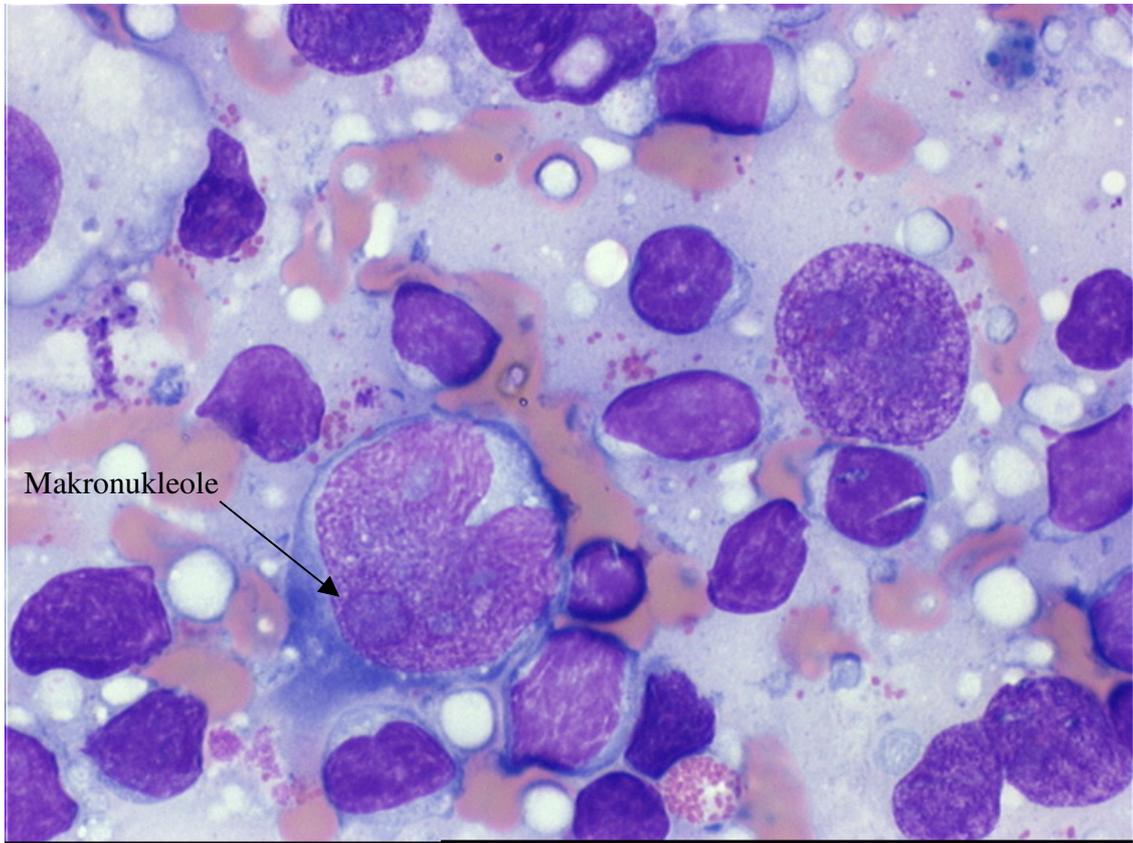


ABBILDUNG 2: MORBUS HODGKIN, DEUTLICH ERKENNBAR DIE MAKRONUKLEOLEN DER HODGKIN-ZELLEN.

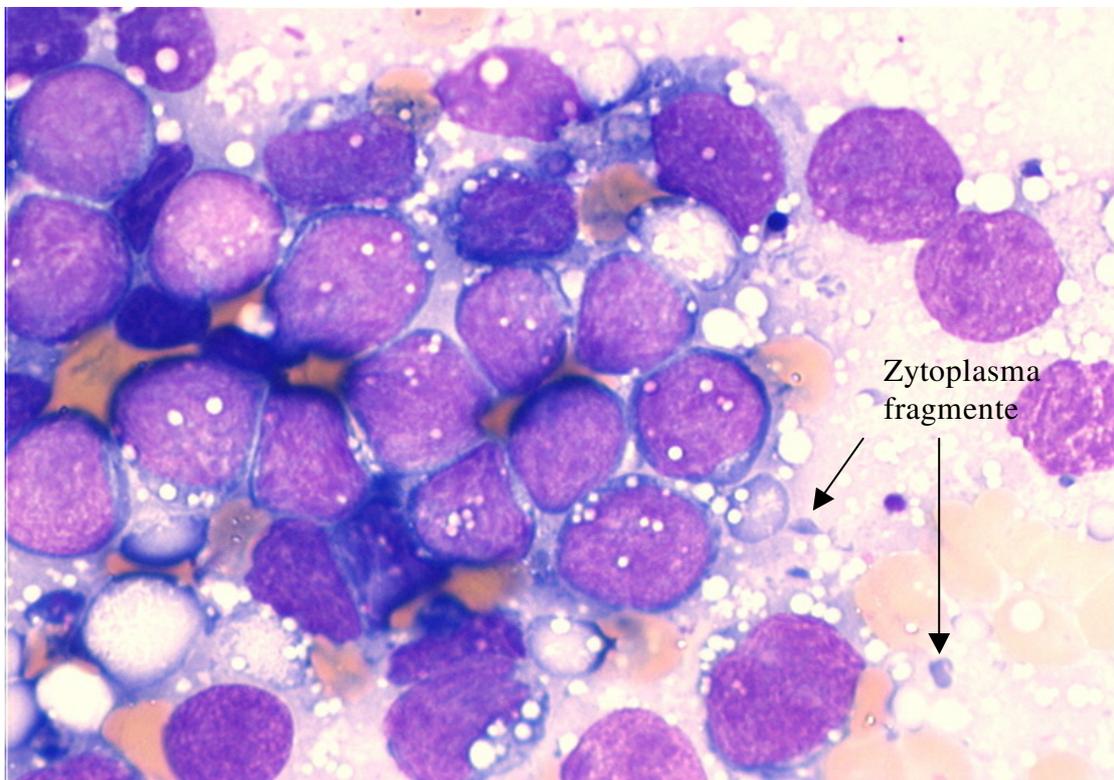


ABBILDUNG 3: HOCHMALIGNES B-NHL, CENTROBLASTISCH NACH KIEL, GROßZELLIG DIFFUS NACH WHO

3. Speicheldrüsen

In die Gruppe der Speicheldrüsen wurden alle Raumforderungen oder Veränderungen zugeordnet, die anatomisch (Palpation, Sonographie, Bildgebung) oder histopathologisch eindeutig den Speicheldrüsen zugeordnet werden konnten. Wegen der vielfältigen Möglichkeit der Lokalisation (Parotisloge, Kieferwinkel, submandibulär, submental) war die Zuordnung häufig nicht einfach und wurde daher nur bei eindeutiger Definierbarkeit vorgenommen. Die im Einzelnen nachweisbaren Veränderungen waren maligne Speicheldrüsentumoren (Speicheldrüsenkarzinome, Adenokarzinome, selten Plattenepithelkarzinome). Benigne Speicheldrüsenveränderungen waren klassische Speicheldrüsenadenome, pleomorphe Adenome, Warthin-Tumore (Zystadenolymphome), Speicheldrüsenentzündungen (spezifisch: z.B. Sarkoidose, unspezifische Entzündungen).

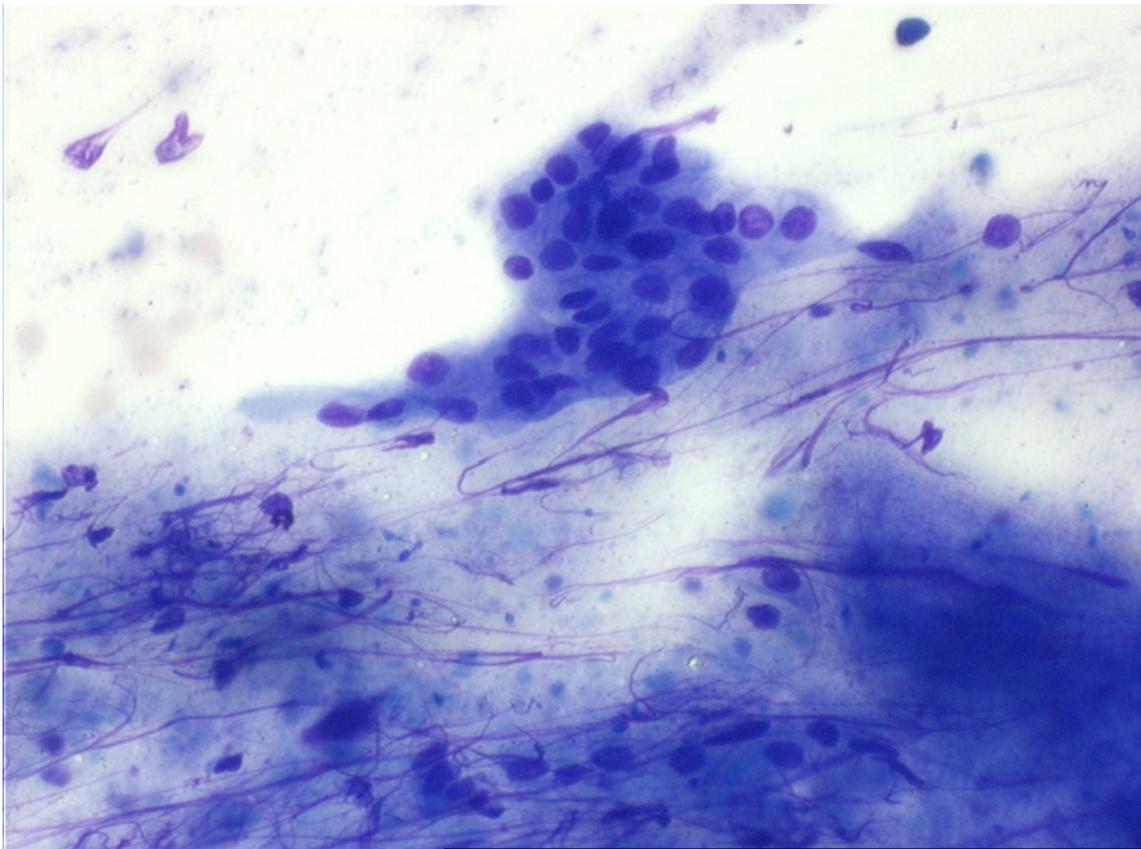


ABBILDUNG 4: WARTHIN-TUMOR (ZYSTADENOLYMPHOM): SCHMUTZIGES ASPIRAT MIT AMORPHEM MATERIAL UND EINZELNEN ZELLVERBÄNDEN OHNE MALIGNITÄTSKRITERIEN

Das Zystadenolymphom oder auch Warthin-Tumor (Abbildung 4) zählt zu den benignen, regelhaft abgekapselten sogenannten monomorphen Adenomen der Speicheldrüsen. Häufigste Lokalisation ist die Parotis. Zytologisch zeichnet sich der Warthin-Tumor durch ein überwiegend reifzelliges lymphatisches Zellgut mit teils flächenhaften ausgebreiteten Zellverbänden epithelialen Ursprungs („Sheets“) aus. Der Hintergrund ist häufig schmutzig, teils mit Zeichen der Nekrose. Therapie der Wahl ist die Exzision im Sinne einer subtotalen oder totalen Parotidektomie, maligne Entartungen sind selten beschrieben.

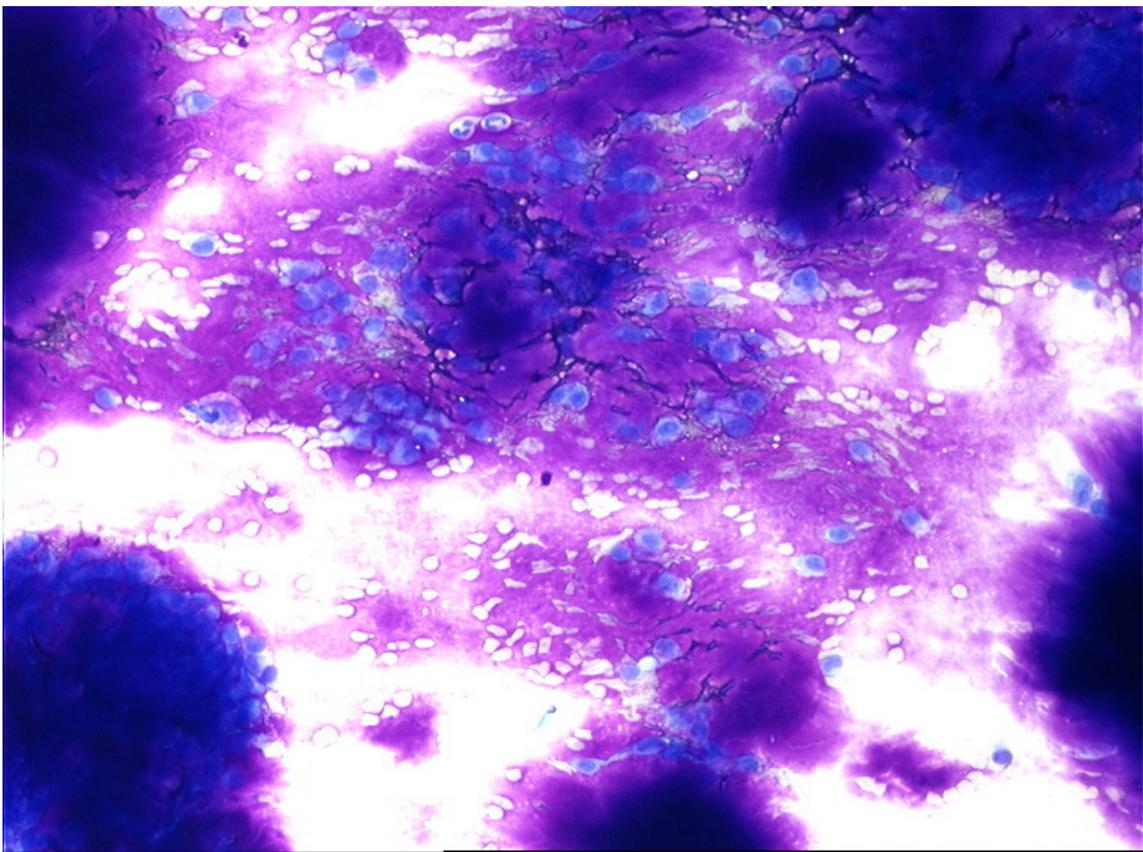


ABBILDUNG 5: PLEOMORPHES ADENOM MIT ZELLREICHEM GEWEBE AUF RÖTLICHEM STROMA

Pleomorphe Adenome zählen ebenfalls zu den primär gutartigen und insgesamt häufigsten Veränderungen der Parotis. Sie wachsen sehr langsam und kommen sehr häufig beidseits vor, maligne Entartungen sind in der Literatur in etwa 5 % aller Fälle beschrieben. Zytologisch zeichnen sie sich durch ein buntes Zellbild aus, mit regelhaft aufgebauten Verbänden epithelialen Ursprungs, bestehend aus kleinen kernhaltigen mit schmalen Zytoplasma und dichtem Chromatin, selten Nukleolen tragend. Dazwischen

ist charakteristischerweise faseriges, rötliches Stroma. Auch hier ist die Therapie der Wahl eine komplette Exzision, Rezidive bei inkompletter Operation sind häufig (Abbildung 5).

Ein weiterer Aspekt benigner Speicheldrüsenveränderungen sind spezifische Entzündungen wie sie z.B. beim Morbus Boeck (Heerfordt-Syndrom, Sarkoidose) auftreten. Zytologisch charakteristisch ist hier der Nachweis von gruppierten mittelgroßen bis z.T. großen Pseudoverbänden von Epitheloidzellen. Gelegentlich tritt diese Entzündung als isolierte Erkrankung der Speicheldrüsen, häufig aber als Teil einer systemischen Sarkoidose auf (Abbildung 6).

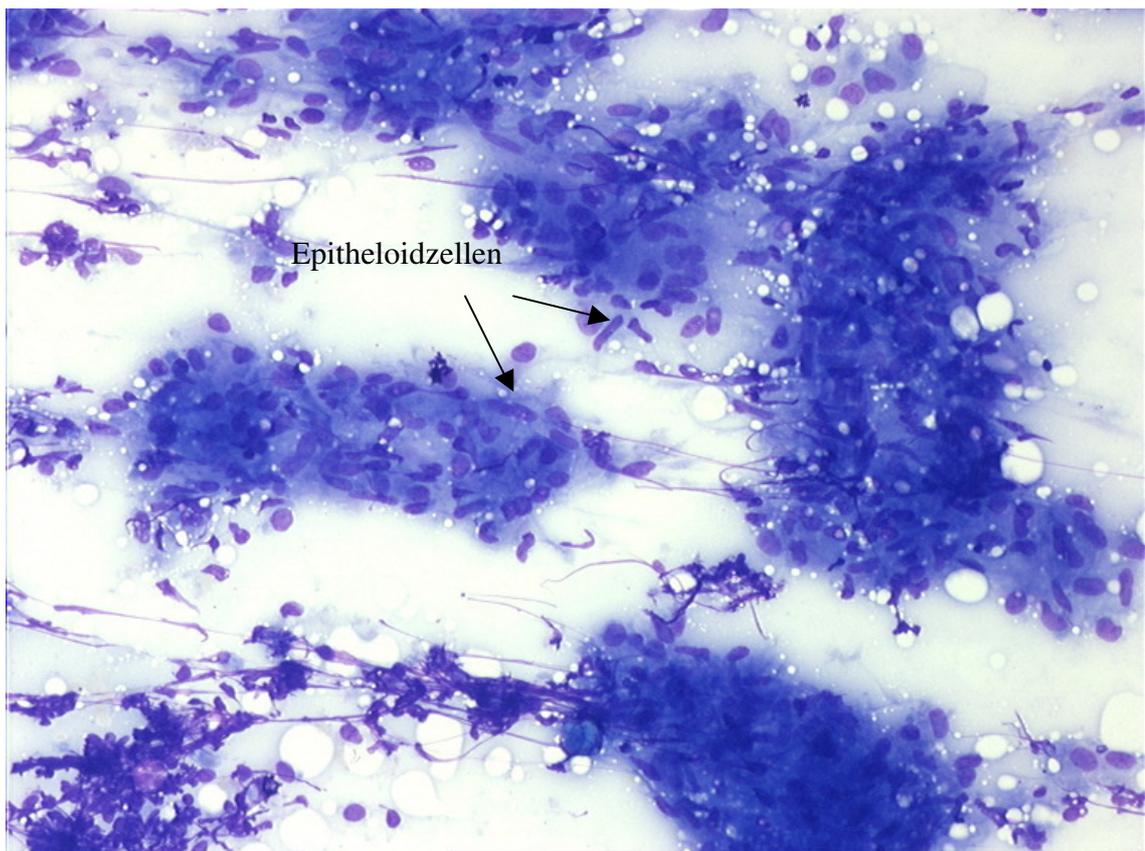


ABBILDUNG 6: GRANULOMATÖSE ENTZÜNDUNG BEI SARKOIDOSE

Die akute eitrige Sialadenitis ist Folge einer bakteriellen Infektion zumeist mit Streptokokken oder Staphylokokken und geht mit einem Krankheitsgefühl und Fieber, selten mit einer einschmelzenden abszedierenden Entzündung einher. Zytologisch zeichnet sich diese Form der Entzündung durch den Nachweis von massenhaft Granulozyten, selten auch direktem Bakteriennachweis aus.

Die große Gruppe unspezifischer, meist lymphozytärer Entzündungen bei chronisch rezidivierender Sialadenitis lässt sich zytologisch häufig nicht ätiologisch klären, charakteristisch hierfür ist ein meist schütteres lymphatisches Infiltrat innerhalb intakten Speicheldrüsengewebes, häufig findet man vermehrt sogenannte duktale Proliferate, d.h. im Aspirat sind vermehrt Ausführungsgänge der Speicheldrüsen sichtbar. Häufig zytologisch schwierig zu unterscheiden hiervon ist die Infiltration der Speicheldrüse durch ein malignes, indolentes Lymphom wie es beispielsweise als Sekundärerkrankung beim Sjögren-Syndrom vorkommt.

Insgesamt wurden 127 Patienten punktiert. Bei 95 Patienten konnte eine mit der endgültigen histologischen Diagnose übereinstimmende Diagnose gestellt werden. 9 Patienten waren z.T. trotz mehrfacher Punktionen zytologisch nicht zu diagnostizieren, bei 2 Patienten kam es zu einer falsch malignen Diagnose (einmal wurde ein pleomorphes Adenom als Karzinom, einmal ein monomorphes Adenom als Karzinom interpretiert). In 7 Fällen wurden falsch benigne Diagnosen gestellt, wobei nur 1 mal ein Karzinom übersehen wurde, 2 mal wurde ein Zystadenom Warthin nicht diagnostiziert, 1 mal eine Speicheldrüsenzyste sowie in zwei Fällen Entzündungen übersehen (siehe Tabelle 5).

TABELLE 5: SPEZIFISCHE VERÄNDERUNGEN DER SPEICHELDRÜSEN; FB = FALSCH BENIGNE, FM = FALSCH MALIGNNE, NDG = NICHT DIAGNOSTISCHE ZYTOLOGIE.

Diagnose	Histologie	Zytologie	NDG	FB	FM	Subtyp falsch
Adenome						
Pleomorphes Adenom	70	60	3	0	1	6
Cystadenolymphom Warthin	17	10	1	2	0	4
Monomorphe Adenome	6	1	2	0	1	2
Karzinome	15	12	1	2	0	0
Speicheldrüsenzysten	6	5	0	1	0	0
Entzündungen	9	4	2	2	0	1
Normale Speicheldrüse	4	3	0	0	0	1
Summen	127	95	9	7	2	14

4. Karzinometastasen

In diese Gruppe wurden alle malignen Befunde aufgenommen, bei denen kein primäres Karzinom der Speicheldrüsen vorlag. In den meisten Fällen waren Plattenepithelkarzinome - ausgehend vom Hals-Nasen-Rachenraum sowie vom Bronchialsystem - nachweisbar. An zweiter Stelle lagen Karzinome unklaren Ursprungs (CUP – Carcinoma of unknown primary) danach folgt die sehr seltene Gruppe der sogenannten Schmincke-Tumoren. Diese, auch malignes Lymphoepitheliom genannte Tumorentität, ist typischerweise entlang des Waldeyer'schen Rachenrings lokalisiert und bildet früh Lymphknotenmetastasen. Die Diagnose dieses Subtyps ist histologisch schwierig, da die Zytologie häufig an eine Sarkoidose, an ein Sarkom oder gar an einen Morbus Hodgkin erinnert. Ein endemisches Vorkommen von Schmincke-Tumoren nicht nur im Nasen-Rachenraum sondern auch in der Lunge, im Ösophagus und in der Trachea ist beschrieben. Eine Assoziation mit Epstein-Barr-Virus wird vermutet. In Mitteleuropa ist diese Tumorentität eher selten.^{1,29,30,45,58,59}

Insgesamt wurden 64 Patienten punktiert, die Zytologie war in 40 der 64 Fälle sowohl in der Karzinomdiagnose als auch in der Subtypisierung richtig. 7 Fälle waren zytologisch nicht zu klären (NDG), in 12 Fällen war die Karzinomdiagnose richtig, aber der Subtyp falsch benannt. Neben 4 Schilddrüsenkarzinomen wurden 2 kleinzellige Karzinome (Metastasen von kleinzelligen Bronchialkarzinomen) sowie ein malignes Melanom diagnostiziert. Falsch benigne Diagnosen wurden in 4 Fällen, eine falsch maligne Diagnose lediglich in einem Fall gestellt (siehe Tabelle 6).

TABELLE 6: KARZINOME AUßERHALB DER SPEICHELDRÜSEN; FB = FALSCH BENIGNE, FM = FALSCH MALIGNE, NDG = NICHT DIAGNOSTISCHE ZYTOLOGIE.

Diagnose	Histologie	Zytologie	NDG	FB	FM	Subtyp falsch
Kleinzelliges Ca.	2	2	0	0	0	0
Plattenepithel-Ca.	39	29	3	1	0	6
Schilddrüsen-Ca.	4	3	1	0	0	0
Schmincke-Tumor	7	1	1	2	0	3
Malignes Melanom	1	1	0	0	0	0
CUP	11	4	2	1	1	3
Summen	64	40	7	4	1	12

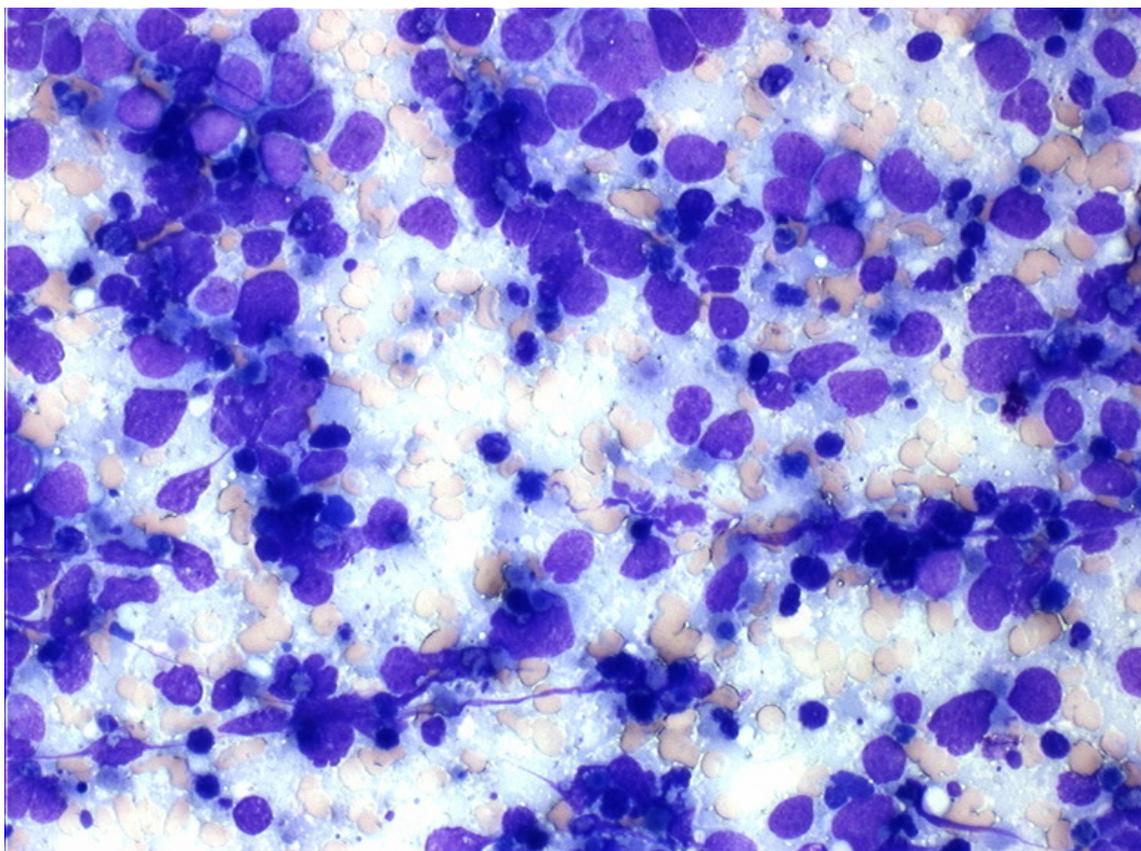


ABBILDUNG 7: KLEINZELLIGES BRONCHIALKARZINOM IM LYMPHKNOTEN.

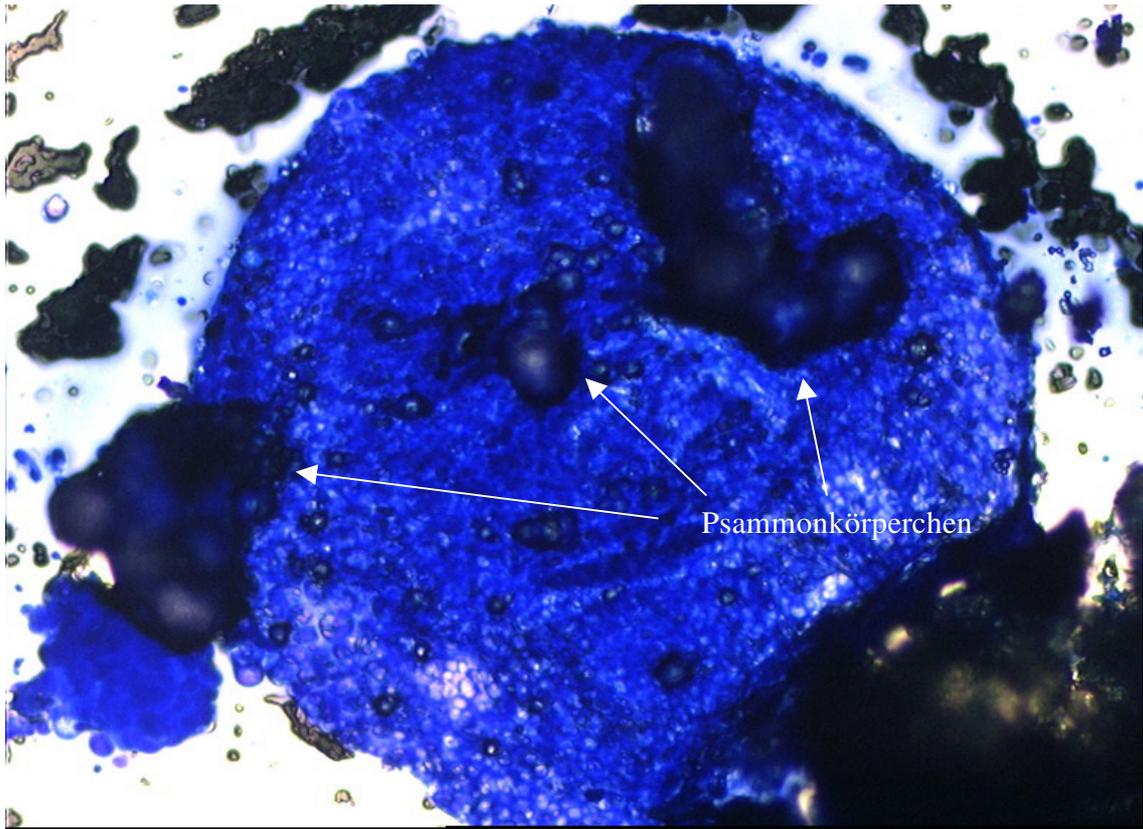


ABBILDUNG 8: PAPILLÄRES SCHILDDRÜSEN-CARCINOM, ÜBERSICHTSVERGRÖßERUNG MIT PSAMMONKÖRPERCHEN AUF KUGELIGEM ZELLVERBAND.

5. Entzündliche/reaktive Lymphadenopathien

In der klinischen Praxis stellt die entzündliche Lymphknotenschwellung die Majorität aller punktierten Läsionen an Kopf und Hals dar. Naturgemäß ist dieser Anteil in der vorliegenden Auswertung sehr klein, da in aller Regel bei klinisch und zytologisch unverdächtigten Lymphknotenschwellungen eine histologische Aufarbeitung nicht erfolgt. Dennoch ist diese Subgruppe um so wichtiger, da hier eine Einschätzung der Spezifität der Zytologie bei nicht malignen Lymphadenopathien möglich ist. Die vorliegende Auswertung trennt zwischen unspezifischer Entzündung, wie sie z.B. bei viralen Infekten oder bei entzündlichen Prozessen im Mund-Rachenraum auftritt und spezifischer Entzündung wie zum Beispiel eine Mykobakteriose. Zytologisch sind die Lymphknoten gekennzeichnet durch ein buntes Zellbild mit meist erhaltener folliculärer Struktur, reichlich T-Zell- und Keimzentrumsfragmenten sowie Eosinophilen und Plasmazellen. Selten kommt es vor allem bei bakteriellen Infekten zu einer ausgeprägten neutrophilen granulozytären Reaktion. Das Bild der tuberkulösen Lymphadenitis ist geprägt durch ein ausgesprochen schmutziges granulozytenreiches Aspirat mit reichlich Nekrose und Epitheloidzellen.

Bei insgesamt 36 Patienten erfolgte eine histologische Aufarbeitung solch reaktiver Lymphknoten wobei die Zytologie in 26 Fällen völlig deckungsgleich zum histologischen Ergebnis war, in 7 Fällen konnte keine diagnostische Zytologie gewonnen werden, in einem Fall wurde eine falsch maligne Diagnose gestellt, hier wurde zytologisch ein hochmalignes Lymphom diagnostiziert, welches sich histologisch nicht verifizieren ließ.

Bei spezifischen, granulomatösen Entzündungen kommen mehrere Differentialdiagnosen in Frage, in erster Linie eine Tuberkulose oder atypische Mykobakteriose, der Morbus Boeck (Sarkoidose) sowie selten eine zervikale

Toxoplasmose. In 8 Fällen wurde eine granulomatöse Entzündung zytologisch vermutet und konnte histologisch verifiziert werden (Tabelle 7).

TABELLE 7: ENTZÜNDLICHE LYMKNOTENVERÄNDERUNGEN

Diagnose	Histologie	Zytologie	NDG	FB	FM	Falscher Subtyp
Unspezifische Entzündung	36	26	7	0	1	2
Granulomatöse Entzündung	8	8	0	0	0	0
Summen	44	34	7	0	1	2

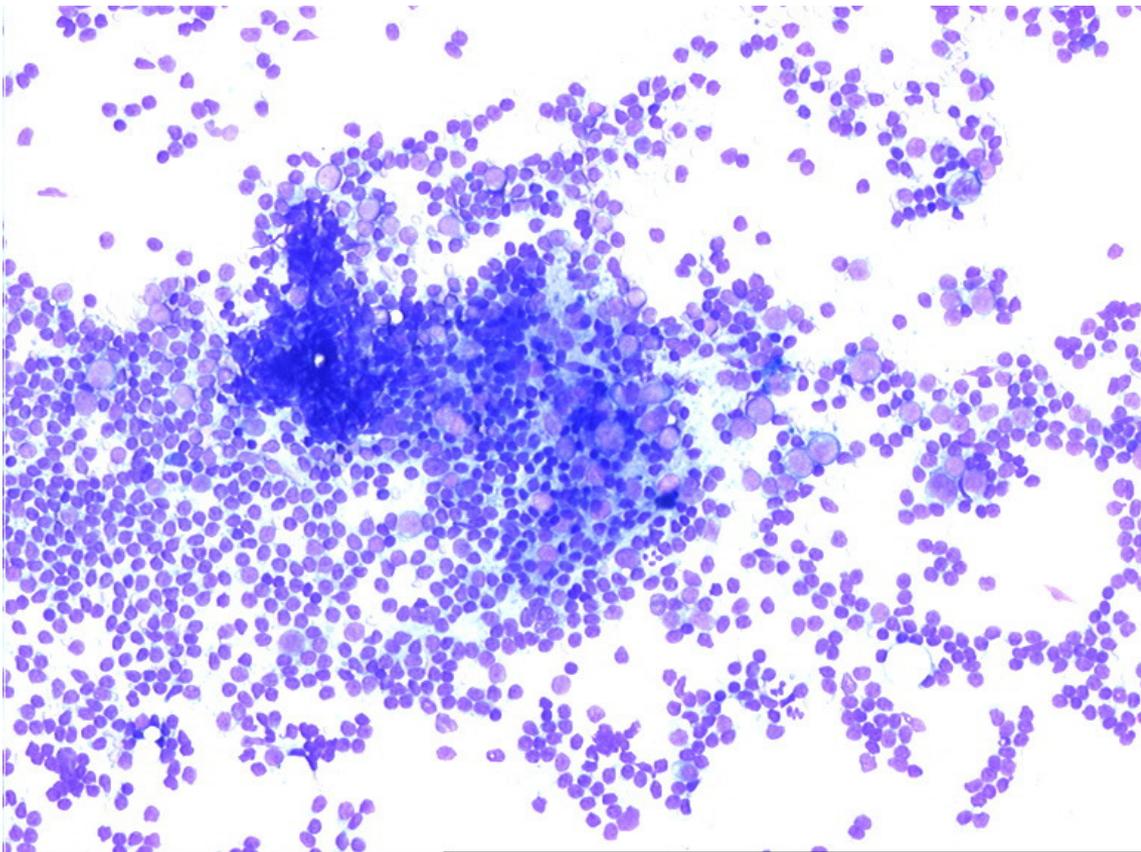


ABBILDUNG 9: KEIMZENTRUMSFRAGMENT EINES REAKTIVEN, ENTZÜNDLICHEN LYMPHKNOTENS

IV. Diskussion

Die zytologische Diagnostik unklarer Schwellungen an Kopf und Hals wird in vielen Ländern seit Jahrzehnten durchgeführt. Es existiert umfangreiche Literatur, die die Wertigkeit zytologischer Diagnostik zur Diagnose zum Teil sehr kontrovers diskutiert. Die Zytologie konnte sich bislang nicht flächendeckend durchsetzen. Insbesondere die oft fehlende Reproduzierbarkeit der Ergebnisse mit teils vom Untersucher abhängiger, diskrepanter Befundung, die geringe Menge des analysierbaren Materials sowie die schlechte Interpretierbarkeit zytologischer Proben werden immer wieder als nachteilig angeführt. Darüber hinaus sind Zusatzuntersuchungen zum Nachweis von Oberflächenstrukturen (Immunphänotypisierung) nur mit erhöhtem Aufwand möglich. Erfahrene klinische Zytologen widersprechen dieser Auffassung jedoch und betonen insbesondere folgende Vorteile der Methode:

1. Rasche, „ad hoc“ Verfügbarkeit ohne die Notwendigkeit präoperativer Diagnostik.
2. Die gewonnenen Proben sind wegen der einfachen Färbetechnik rasch auswertbar, bereits nach wenigen Stunden ist die Diagnose verfügbar.
3. Praktisch keine punktionsassoziierten Komplikationen, insbesondere die hinsichtlich einer Verletzung des Nervus facialis problematische Biopsie der Glandula Parotis kann ohne Probleme durchgeführt werden.
4. Möglichkeit zur Zusatzdiagnostik, z.B. Immunphänotypisierung am Zellsuspendat.

Welche Entitäten sind nun mit Hilfe der Feinnadelzytologie einfach zu diagnostizieren?

Es scheinen drei Voraussetzungen für eine zuverlässige Anwendung der Zytologie erforderlich zu sein:

1. Hinreichend einfache Materialgewinnung, insbesondere einfache Zugänglichkeit der Raumforderung, d.h. Punktion ohne Hilfsmittel möglich. Bereits die Notwendigkeit von Ultraschalldiagnostik zu Lokalisation und Punktion erhöht die Rate nicht diagnostischer Materialgewinnung, wie beispielsweise in unserer Untersuchung in der Gruppe der Speicheldrüsen gesehen (7% nicht diagnostische Punktionen).
2. Die untersuchte Läsion muss aspirabel sein und nicht z.B. durch ausgedehnte Fibrosierung eine Mobilisierung des Tumormaterials verhindern. Besonders sklerosierende Varianten von Lymphomen (M. Hodgkin, nodulär sklerosierend) widersetzen sich häufig der zytologischen Diagnostik.
3. Eindeutige zytologische Kriterien sind eine der wesentlichen Voraussetzungen für eine hinreichend sichere Diagnostik. Beispielsweise sind Lymphknoteninfiltrate maligner solider Prozesse (z.B. von Bronchialkarzinomen) sehr einfach von lymphatischen Gewebe zu unterscheiden. Teilinfiltrationen indolenter Lymphome in reaktiven Lymphknoten hingegen sind meist nur mittels Immunphänotypisierung identifizierbar.

Anhand dieser Kriterien sollen nun die einzelnen gefundenen Entitäten diskutiert werden:

Besonders wertvoll ist die Feinnadelpunktion bei der Diagnose von zystischen Veränderungen an Kopf und Hals (siehe insbesondere zur Diagnose lateraler und medianer Halszysten). Einfache Zugänglichkeit machen eine Punktion mit simpler Palpation in der Mehrzahl der Fälle möglich. Häufig lassen sich die Zysten auch ganz oder teilweise leer punktieren, somit steht besonders viel Material zur Analyse zur Verfügung. In der Literatur problematisch diskutiert wird allerdings die Abgrenzung einfacher Zysten von pseudozystischen oder einschmelzenden Prozessen bei Malignomen^{9,47,48}. Offenbar gelang in unserer Untersuchung auch die mitunter schwierige Abgrenzung zu zystisch einschmelzenden malignen Prozessen mit hinreichender Sicherheit, sodass in unserem untersuchten Kollektiv keine falsch benignen Befunde vorkamen. Dies mag unter anderem an einer Besonderheit der hiesigen Punktionstechnik liegen: Zysteninhalte werden möglichst vollständig abpunktiert und sofort zentrifugiert. Da die Punktionen in aller Regel im zytologischen Labor erfolgen, sind Gerinnselartefakte oder Alterungsphänomene des Punktates selten. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist auch, dass zur Diagnose zystischer Raumforderungen in der Regel keine Mehrfachpunktionen erforderlich sind.

Wesentlich differenzierter und schwieriger scheint die Beurteilung von Raumforderungen der Speicheldrüsen zu sein. Wegen der in diesem Zusammenhang vorkommenden vielfältigen spezifischen und unspezifischen Ursachen einer Raumforderung der Speicheldrüsen bedarf es hier besonderer Erfahrung sowohl in der Punktionstechnik als auch in der Beurteilung des zytologischen Präparates. Die hohe Rate nicht diagnostischer Untersuchungen (ca. 7%) resultiert insbesondere aus der Tatsache, dass viele Speicheldrüsenerkrankungen nicht den gesamten Speicheldrüsenkörper befallen, sondern häufig ein großer Teil der Drüse zytologisch normalen Aspekt behält. Die höchste diagnostische Sicherheit wurde bei der Diagnose pleomorpher Adenome (Sensitivität 86 %, positiver prädiktiver Wert über 98 %)

erreicht. Bereits bei der Diagnose des Zystadenolymphoms vom Warthin-Typ als auch bei der Diagnose anderer monomorpher Adenome war die Zytologie deutlich weniger treffsicher (Sensitivität 58 %). Karzinome hingegen konnten mit einer Sensitivität von 80 % identifiziert werden, allerdings waren bei 15 diagnostizierten Speicheldrüsenkarzinomen zwei falsch benigne Befunde zu verzeichnen. In der Literatur werden an unterschiedlich großen Populationen ähnliche Ergebnisse berichtet^{10,12,14,42-44,46,49}. Insbesondere scheinen die zytologisch besonderes charakteristischen Erkrankungen wie der Morbus Warthin oder das pleomorphe Adenom, sowie maligne Tumoren wie das Plattenepithelcarcinom sicher diagnostizierbar zu sein, wo hingegen hochdifferenzierte Adenocarcinome sich nur schwer von Adenomen abgrenzen lassen. Kritisch müssen in diesem Zusammenhang auch Publikationen mit sehr hoher Spezifität gesehen werden¹², da sich solche Daten insbesondere bei umfangreichen Untersuchungen nicht sicher reproduzieren lassen.

Die Feinnadelpunktion unklarer Speicheldrüsenraumforderungen erscheint sinnvoll, insbesondere die Identifikation pleomorpher Adenome sowie maligner Veränderungen kann mit großer Sicherheit erfolgen. Die Abgrenzung zu entzündlichen Prozessen gelingt in der Mehrzahl der Fälle. Allerdings sollte zur Verbesserung der Ausbeute die Kombination mit Ultraschall zur gezielteren Punktion auffälliger Läsionen innerhalb eines Tumors verwendet werden.

Die Diagnose maligner epithelialer Tumoren, die nicht den Speicheldrüsen zuzuordnen sind, ist eine häufige Anforderung an die Feinnadelzytologie an Kopf und Hals. Bei allen Patienten handelt es sich bereits um metastasierte Erkrankungen, die entweder erstmals mit einer cervikalen Schwellung vorstellig werden oder bei denen eine Tumorerkrankung bereits bekannt ist und zur Ausbreitungsdiagnostik eine Biopsie verdächtiger Läsionen erfolgen soll. Die Rate nicht diagnostischer Untersuchungen lag bei 11 %.

Häufigste Variante war in unserem Kollektiv das Plattenepithelkarzinom (Primarii waren Larynx-Tumoren, Bronchialcarcinome oder Tumoren unklaren Ursprungs) welches mit einer Sensitivität von annähernd 90 % identifiziert werden konnte. Lediglich in einem Fall war ein falsch benigner Befund zu verzeichnen. Besonders charakteristische Tumoren wie das papilläre Schilddrüsenkarzinom oder das kleinzellige Karzinom sowie das maligne Melanom waren ebenfalls mit der Zytologie sicher identifizierbar, wegen der geringen Fallzahl ist die Angabe einer Sensitivität und Spezifität in diesen Fällen nicht sinnvoll. Innerhalb unserer Studie waren die kleinzelligen Karzinome sowie die Adenocarcinome unterrepräsentiert, da bei diesen Patienten oft keine Exzisionsbiopsie mehr erfolgte und somit naturgemäß keine Histologie vorliegt. Problematisch war die Einordnung der Schmincke-Tumoren, von 7 histologisch diagnostizierten Schmincke-Tumoren wurde lediglich ein einziger primär als solcher in der Zytologie identifiziert. Retrospektiv sind diese Schwierigkeiten durchaus nachvollziehbar, da die Morphologie des Schmincke-Tumors zytologisch durch Riesenzellen mit prominenten Nukleoli, lymphozytäre Infiltrate mit Eosinophilen gekennzeichnet ist^{1,16,22,27,29,30,39,40,45,58,59} – ein Befund wie man ihn auch von anderen Tumorarten, z.B. vom M. Hodgkin kennt (Abbildung 4). Zudem ist diese Subgruppe extrem selten und den Untersuchern fehlt daher die Erfahrung in der morphologischen Beurteilung dieses Tumortyps. In unserer Untersuchung wurde bei zwei Patienten ein maligner Tumor epithelialen Ursprungs diagnostiziert („Karzinom“), bei zwei Patienten wurde die Untersuchung als nicht diagnostisch klassifiziert, bei weiteren 2 Patienten wurde die Raumforderung als „reaktiv“ eingeordnet. Lediglich ein Tumor wurde zytologisch korrekt identifiziert.

Wendet man die Feinnadelaspirationszytologie bei der Diagnose von malignen Lymphomen an, so gelingt eine Identifikation einer Lymphadenopathie als malignes Lymphom mit hoher Sicherheit. Bei 43 Patienten wurden maligne Lymphome

histologisch diagnostiziert, die Zytologie war in der Subtypisierung bei 38 dieser Patienten korrekt. Bei lediglich 2 Fällen (5%) war eine nicht diagnostische Untersuchung zu verzeichnen, 3 Patienten wurden falsch subtypisiert, wobei keine falsch benignen Befunde vorkamen. In einem Fall wurde eine reaktive Lymphadenopathie als hochmalignes B-Non-Hodgkin-Lymphom zytologisch diagnostiziert (einziger falsch positiver Befund).

In der Literatur ist die Diagnostik der malignen Lymphome sicher die umstrittenste Indikation für den Einsatz der Feinnadel-Zytologie. Eine große Arbeit von Landgren und Mitarbeitern aus dem Jahre 2004²³ vergleicht die Ergebnisse zytologischer Diagnostik inklusive Immuntypisierung mit histologischer Aufarbeitung. Bei über 75% der untersuchten Patienten gelang mittels FNAC die exakte Diagnose (zugrunde gelegt wurden sowohl die KIEL-Klassifikation als auch die WHO-Klassifikation, siehe auch Tabelle 4). Bei 7 Patienten (7%) war die Zytologie nicht diagnostisch wegen ungenügender Materialmenge, bei 10 Patienten stimmte die Subklassifikation des Lymphoms nicht exakt überein (9%). Die restlichen 10 Patienten zeigten erhebliche Differenzen zwischen der zytologischen und histologischen Diagnose, so z.B. M. Hodgkin versus anaplastisches NHL (9%). Nur bei 3 Patienten wurde eine reaktiver Befund versus eines Lymphoms fehlinterpretiert. Diese Daten sind etwas schlechter als unsere Ergebnisse (5% nicht diagnostisch, 7% falscher Subtyp). Eine hochrangig publizierte Arbeit von Hehn und Mitarbeitern²⁰ kommt allerdings zu völlig differenten Ergebnissen: Er untersuchte die Wertigkeit der Zytologie bei der Diagnostik maligner Lymphome anhand einer retrospektiven Analyse von Krankenakten. Insgesamt wurden 99 Feinnadelzytologien untersucht. Nur bei 29 % aller untersuchten Patienten legte sich der Zytologe auf eine Diagnose innerhalb der existierenden Lymphomklassifikationen fest, die grobe Übereinstimmung (Lymphom versus reaktive, indolent versus aggressiv) mit den histologischen Befunden war mit Werten unter 30% sehr schlecht, eine vollständige Übereinstimmung war in weniger als 5% der untersuchten Fälle

nachweisbar. Dieses für die Zytologie vernichtende Ergebnis kann bei näherer Analyse der Daten gut erklärt werden: Die Daten stammten aus 32 verschiedenen Pathologie-Instituten und von 70 verschiedenen Morphologen. In der Regel war der Punkteur nicht der auswertende Morphologe, eine Immuntypisierung wurde nur bei einer kleinen Subgruppe durchgeführt. Im Gegensatz dazu ist bei der zytologischen Beurteilung im Rahmen dieser Arbeit streng das Prinzip des „one-hand processing“ verfolgt worden, d.h. der Morphologe hat den Befund selbst punktiert, kennt damit die klinischen Daten und hat großen Einfluss auf die Material-Qualität. Ergänzend soll nicht unerwähnt bleiben, dass selbst bei der histologischen Diagnostik im Vergleich verschiedener pathologischer Institute teilweise nur geringe Übereinstimmung in der Subtypisierung maligner Lymphome besteht¹⁹.

Die häufig als problematisch gesehene Abgrenzung von indolenten (niedrigmalignen) Non-Hodgkin-Lymphomen zu reaktiven Lymphknoten ist basierend auf rein morphologischer Diagnostik schwierig. Wenngleich in unserer Untersuchung – bei geringer Fallzahl – weder falsch maligne noch falsch benigne Befunde vorkamen, so bleibt doch häufig basierend auf rein morphologischer Analyse eine Unsicherheit. Die Hinzunahme der Immunphänotypisierung kann die Entscheidung erheblich erleichtern und wird in der Literatur^{5,11,23,35,60} als durchaus hilfreich beschrieben. Mittels distinkter Markerprofile können so auch die Subtypen maligner Lymphome wesentlich besser zugeordnet werden (siehe Tabelle 8). Für künftige Untersuchungen kann die zusätzliche zytogenetische Untersuchung von Aspirationsmaterial mit Nachweis spezifischer Aberrationen die Diagnostik präzisieren. Insbesondere indolente Non-Hodgkin-Lymphome lassen sich so besser subtypisieren (Tabelle 9).

Tabelle 8: Immunmarkerprofil maligner Lymphome

Subtyp	Marker											
	CD 20	CD 3	CD 7	CD 5	CD 10	CD 23	CD 25c	CD 103	Cyclin D1	CD 79a	CD 30	
B-CLL	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	
Follikuläres NHL	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	
Mantelzell-Lymphom	+	-	-	+	-	-	-	-	++	+	-	
Marginalzonen-Lymphom	+	-	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-	
Immunozytom	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	
Haarzell-Leukämie	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	
Großzellig diffus	+	-	-	-	(+)	-	-	-	-	+	-	
Burkitt-Lymphom	+	-	-	-	(+)	-	-	-	-	+	-	
Großzellig anaplastisches NHL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	
Peripheres T-NHL	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	

Tabelle 9: Genetische Aberrationen bei malignen Lymphomen

Aberration	Lymphom Subgruppe	Involvierte Gene
t(14;18)(q32;q21)	Follikuläres NHL Diffus großzellig	BCL-2, IGH
t(8;14)(q24;q32)	Burkitt-Lymphom	c-myc, IGH
t(8;22)(q24;q11)	Burkitt-Lymphom	c-myc, IGL
t(2;8)(p11;q24)	Burkitt-Lymphom	c-myc, IGK
t(11;14)(q13;q32)	Mantelzell-Lymphom B-CLL	Cyclin D1
t(11;18)(q21;q21)	Marginalzonen-Lymphom/MALT	API1, MALT1
t(14;18)(q32;q21)	Marginalzonen-Lymphom/MALT	MALT, IGH
t(1;14)(q21;q22)	Marginalzonen-Lymphom/MALT	BCL-10; IGH
t(1;2)(q22;p12)	Marginalzonen-Lymphom/MALT	BCL-10, IGK
t(2;18)(p11;q21)	B-CLL	BCL-2, IgK
t(18;22)(q21;q11)	B-CLL	BCL-2, IgL
t(14;19)(q32;q13)	B-CLL	BCK-3, IGH
t(9;14)(p13;q32)	lymphoplasmocytisches Lymphom	IgH
t(3;14)(q27;q32)	de novo diffus großzellig	IgH
t(3;22)(q27;q11)	de novo diffus großzellig	IgL
t(3;2)(p12;q27)	de novo diffus großzellig	IgK
t(2;5)	großzellig anaplastisches Lymphom	ALK, NPM

Entzündliche Veränderungen der Lymphknoten an Kopf und Hals sind mit Abstand häufigste Frage in der täglichen Praxis des Allgemeinarztes und – anteilig geringer - des HNO-Arztes. Eine Unterscheidung zwischen unspezifisch harmlosen und malignen Prozessen ist anhand klinischer Daten oft in der frühen Phase einer Erkrankung nicht möglich, aber insbesondere für die rasche Identifikation aggressiver Lymphome essentiell. Die großzügige Anwendung chirurgischer Biopsien hat aber erhebliche gesundheitsökonomische Auswirkungen. Die Feinnadelzytologie kann mit hoher Zuverlässigkeit reaktive Befunde von malignen Prozessen trennen und ermöglicht ein beruhigtes „watch and wait“ auf der einen Seite, triggert aber im Falle maligner Prozesse eine rasche und konsequente chirurgische Biopsie und adäquate Staging-Diagnostik¹⁸.

Innerhalb der Gruppe entzündlicher Veränderungen lassen sich zytologisch insbesondere granulomatöse Entzündung wie die Sarkoidose^{2,36} und die Tuberkulose^{8,15,17,33,53} mit hoher Zuverlässigkeit abgrenzen. In der Literatur wird die zusätzliche Anwendung kultureller und molekularbiologischer Methoden zur Diagnose tuberkulöser Lymphknoten beschrieben. Ebenfalls mit hoher Zuverlässigkeit abgrenzbar ist die durch *Toxoplasma gondii* verursachte Lymphadenopathie. Das zytologische Bild wird geprägt durch eine kleinherdige granulomatöse Entzündung²¹.

Der Vorteil zytologischer Diagnostik bei entzündlichen Lymphadenopathien liegt auf der Hand: Chirurgische Massnahmen werden von vorne herein vermieden, eine spezifische Therapie kann unmittelbar beginnen. Darüber hinaus können aus dem Aspirat mikrobiologische Untersuchungen ohne großen Aufwand im Rahmen einer zweiten oder gar dritten Punktionssitzung gewonnen werden.

V. Zusammenfassung

Die Abklärung von raumfordernden Veränderungen an Kopf und Hals sind eine häufige Frage Hals-Nasen-Ohren ärztlicher Praxis. Neben bildgebenden Verfahren wird seit vielen Jahren die Feinnadelaspirationszytologie eingesetzt. Dabei wird mittels Punktion aus der Läsion Gewebe gewonnen, ausgestrichen und nach zytologischen Kriterien untersucht. Die vorliegende Untersuchung soll die Zuverlässigkeit der angewandten Technik darlegen. In Abhängigkeit von der Natur der punktierten Läsionen ist eine unterschiedliche Aussagekraft der Feinnadelzytologie zu erwarten. Wesentliche Voraussetzung ist die Aspirabilität des Materials – stark fibrosierte Prozesse eignen sich wenig zur zytologischen Diagnostik. Kann ausreichend Material gewonnen werden, so lassen sich insbesondere Läsionen mit charakteristischem zytologischem Bild mit hoher Zuverlässigkeit zuordnen. Hierzu zählen distinkte Speicheldrüsenerkrankungen (Whartin-Tumor, Pleomorphes Adenom), nicht maligne Zysten, aggressive Lymphome, Metastasen charakteristischer Tumorentitäten (Kleinzelliges Bronchial-Ca) und - mit Einschränkung - entzündliche Veränderungen. Wenig zuverlässig ist die Zytologie bei unspezifischen Speicheldrüsenentzündungen, sehr seltenen Tumorentitäten wie dem Schmincke-Tumor und stark fibrosierenden Prozessen. Die Zytologie kann somit rasch und mit sehr niedrigem Risiko für den Patienten eine orientierende Diagnostik sein. Bei einem Teil der Patienten kann eine operative Materialgewinnung unterbleiben (z.B. Karzinommetastasen), insbesondere zur Diagnose maligner Lymphome bleibt die chirurgische Biopsie Mittel der Wahl. In diesen Fällen kann jedoch mittels FNAC der Biopsieort vorab definiert werden und erspart dem Patienten oft große Eingriffe.

Die Zukunft der Diagnostik liegt in der Kombination aus Morphologie mit Immuntypisierung und zytogenetischen Analysen, dies vermag die diagnostische Wertigkeit der (minimal-invasiven) Feinnadelaspirationszytologie zu verbessern.

VI. Literaturverzeichnis

1. Classics in oncology. On lymphoepithelial tumors: Alexander Schmincke. 1921. CA Cancer J Clin. 1983;33:172-179
2. Aggarwal AP, Jayaram G, Mandal AK. Sarcoidosis diagnosed on fine-needle aspiration cytology of salivary glands: a report of three cases. Diagn Cytopathol. 1989;5:289-292
3. Al-Mulhim AS, Al-Ghamdi AM, Al-Marzooq YM, Hashish HM, Mohammad HA, Ali AM, Gharib IA. The role of fine needle aspiration cytology and imprint cytology in cervical lymphadenopathy. Saudi Med J. 2004;25:862-865
4. Baek CH, Kim SI, Ko YH, Chu KC. Polymerase chain reaction detection of Mycobacterium tuberculosis from fine-needle aspirate for the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis. Laryngoscope. 2000;110:30-34
5. Bangerter M, Behnisch W, Griesshammer M. Mediastinal masses diagnosed as thymus hyperplasia by fine needle aspiration cytology. Acta Cytol. 2000;44:743-747
6. Bangerter M, Hildebrand A, Waidmann O, Griesshammer M. Fine needle aspiration cytology in extramedullary plasmacytoma. Acta Cytol. 2000;44:287-291
7. Bezabih M, Mariam DW, Selassie SG. Fine needle aspiration cytology of suspected tuberculous lymphadenitis. Cytopathology. 2002;13:284-290
8. Bhattacharya S, Raghuveer CV, Adhikari P. FNAC diagnosis of tuberculosis--an eight years study at Mangalore. Indian J Med Sci. 1998;52:498-506
9. Connolly AA, MacKenzie K. Paediatric neck masses--a diagnostic dilemma. J Laryngol Otol. 1997;111:541-545
10. Das DK, Gulati A, Bhatt NC, Mandal AK, Khan VA, Bhambhani S. Fine needle aspiration cytology of oral and pharyngeal lesions. A study of 45 cases. Acta Cytol. 1993;37:333-342
11. Daskalopoulou D, Harhalakis N, Maouni N, Markidou SG. Fine needle aspiration cytology of non-Hodgkin's lymphomas. A morphologic and immunophenotypic study. Acta Cytol. 1995;39:180-186

12. Daskalopoulou D, Rapidis AD, Maounis N, Markidou S. Fine-needle aspiration cytology in tumors and tumor-like conditions of the oral and maxillofacial region: diagnostic reliability and limitations. *Cancer*. 1997;81:238-252
13. de Kanter AY, van Eijck CH, van Geel AN, Kruijt RH, Henzen SC, Paul MA, Eggermont AM, Wiggers T. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 1999;86:1459-1462
14. Desai S, Krishnamurthy S. Stromal fragments in invasive carcinoma. Source of diagnostic difficulty in aspiration cytology. *Acta Cytol*. 1997;41:1747-1750
15. Getachew A, Tesfahunegn Z. Is fine needle aspiration cytology a useful tool for the diagnosis of tuberculous lymphadenitis? *East Afr Med J*. 1999;76:260-263
16. Glanzmann C, Aberle HG, Horst W. Radiotherapy results of nasopharyngeal carcinomas (41 patients). *Strahlentherapie*. 1976;152:310-315
17. Goel MM, Ranjan V, Dhole TN, Srivastava AN, Mehrotra A, Kushwaha MR, Jain A. Polymerase chain reaction vs. conventional diagnosis in fine needle aspirates of tuberculous lymph nodes. *Acta Cytol*. 2001;45:333-340
18. Gupta RK, Naran S, Lallu S, Fauck R. The diagnostic value of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the assessment of palpable supraclavicular lymph nodes: a study of 218 cases. *Cytopathology*. 2003;14:201-207
19. Harris NL. WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics: Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Elaine S. Jaffe NLH, Harald Stein, James W. Vardiman, ed. Lyon: World Health Organization, IARC Press; 2001:124 Table 126.103
20. Hehn ST, Grogan TM, Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *J Clin Oncol*. 2004;22:3046-3052
21. Jayaram N, Ramaprasad AV, Chethan M, Sujay AR. Toxoplasma lymphadenitis. Analysis of cytologic and histopathologic criteria and correlation with serologic tests. *Acta Cytol*. 1997;41:653-658
22. Koch OM, Probst M, Tiemann M, Jakob I, Volkenandt M, Wienecke R, Buer J, Atzpodien J, Lenz HJ, Danenberg PV, et al. Detection of clonal T-cell populations in gastrointestinal lymphomas by analysis of cRNA conformational polymorphisms of rearranged T-cell-receptor-gamma genes. *Br J Haematol*. 1994;86:316-321
23. Landgren O, Porwit MacDonald A, Tani E, Czader M, Grimfors G, Skoog L, Ost A, Wedelin C, Axdorph U, Svedmyr E, Bjorkholm M. A prospective comparison of fine-needle aspiration cytology and histopathology in the diagnosis and classification of lymphomas. *Hematol J*. 2004;5:69-76

24. Lee MY, Chung JH, Shin JH, Hwang TJ, Kim KS, Lee JH, Nam JH, Lee MC, Park CS, Juhng SW, Choi C. Lymphonodular cryptococcosis diagnosed by fine needle aspiration cytology in hyper-IgM syndrome. A case report. *Acta Cytol.* 2001;45:241-244
25. Lin KD, Lin JD, Huang MJ, Huang HS, Jeng LB, Chao TC, Ho YS. Clinical presentations and predictive variables of thyroid microcarcinoma with distant metastasis. *Int Surg.* 1997;82:378-381
26. Lin SY, Sheu WH, Chang MC, Tang KT, Lee TI, Lin HD. Diagnosis of thyroid metastasis in cancer patients with thyroid mass by fine needle aspiration cytology and ultrasonography. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2002;65:101-105
27. Manegold HG, Happle R. Dermatomyositis in lymphoepithelial carcinoma of the Schmincke type. *Z Hautkr.* 1976;51:199-202
28. Manitchotpisit B, Kunachak S, Kulapraditharom B, Sura T. Combined use of fine needle aspiration cytology and polymerase chain reaction in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis. *J Med Assoc Thai.* 1999;82:363-368
29. Modly T. On a primary lymphoepithelial tumor (Schmincke) of the orbit. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1967;150:840-851
30. Moller P, Wirbel R, Hofmann W, Schwedheimer K. Lymphoepithelial carcinoma (Schmincke type) as a derivate of the tonsillar crypt epithelium. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1984;405:85-93
31. Nayak S, Mani R, Kavatkar AN, Puranik SC, Holla VV. Fine-needle aspiration cytology in lymphadenopathy of HIV-positive patients. *Diagn Cytopathol.* 2003;29:146-148
32. Obaid MA, Yusuf A. Surgical management of epithelial parotid tumours. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2004;14:394-399
33. Pandit AA, Khilnani PH, Prayag AS. Tuberculous lymphadenitis: extended cytomorphologic features. *Diagn Cytopathol.* 1995;12:23-27
34. Paris J, Facon F, Chrestian MA, Giovanni A, Zanaret M. Diagnosis management of Warthin tumour: clinical presentation, fine needle cytology and MRI. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2004;125:65-69
35. Park IA, Kim CW. FNAC of malignant lymphoma in an area with a high incidence of T-cell lymphoma. Correlation of accuracy of cytologic diagnosis with histologic subtype and immunophenotype. *Acta Cytol.* 1999;43:1059-1069

36. Perez-Guillermo M, Sola Perez J, Espinosa Parra FJ. Asteroid bodies and calcium oxalate crystals: two infrequent findings in fine-needle aspirates of parotid sarcoidosis. *Diagn Cytopathol.* 1992;8:248-252
37. Pinto AE, Cabecadas J, Nobrega SD, Mendonca E. Flow cytometric S-phase fraction as a complementary biological parameter for the cytological grading of non-Hodgkin's lymphoma. *Diagn Cytopathol.* 2003;29:194-199
38. Rameshkumar K. Tuberculous lymphadenitis in children--role of fine needle aspiration cytology. *J Assoc Physicians India.* 1999;47:976-979
39. Rennke H, Lennert K. Caseous necrosis and epithelioid cell reaction in lymph node metastases of lymphoepithelial carcinoma (Schmincke-Tumor). *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat.* 1973;358:241-247
40. Rudert H, Neumann FW, Gremmel H. Results of the treatment of 197 squamous cell carcinomas of the oropharynx (1964-1982 treatment period). *HNO.* 1986;34:357-364
41. Schoengen A, Binder T, Faiss S, Weber L, Zeelen U. Fine needle aspiration cytology of metastatic malignant melanoma. Improvement of results with ultrasound control. *Hautarzt.* 1993;44:703-707
42. Shykhon M, Macnamara M, El-Assy A, Warfield AT. Role of repeat fine needle aspiration cytology in head and neck lesions: preliminary study. *J Laryngol Otol.* 2004;118:294-298
43. Tanaka K, Masuda M, Shinden S, Ogata A, Suzuki M. [Fine-needle aspiration cytology of tumors of major salivary glands]. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 1998;101:1283-1291
44. Tilak V, Dhaded AV, Jain R. Fine needle aspiration cytology of head and neck masses. *Indian J Pathol Microbiol.* 2002;45:23-29
45. Torre V, Cavallari V, Bucolo S, Abbate G, Romano G, Fera G, Galletti B. Description of a particular case of the so-called Schmincke lymphoepithelioma and study of the correlation with Epstein-Barr virus. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2000;20:347-353
46. Tse GM, To EW, Yuen EH, Chen M. Basal cell adenocarcinoma of the salivary gland: report of a case with morphology on fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol.* 2001;45:775-778
47. Tseng FY, Hsiao YL, Chang TC. Cytologic features of metastatic papillary thyroid carcinoma in cervical lymph nodes. *Acta Cytol.* 2002;46:1043-1048

48. Ustun M, Risberg B, Davidson B, Berner A. Cystic change in metastatic lymph nodes: a common diagnostic pitfall in fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol.* 2002;27:387-392
49. Ustundag E, Iseri M, Aydin O, Dal H, Almac A, Paksoy N. Adenoid cystic carcinoma of the tongue. *J Laryngol Otol.* 2000;114:477-480
50. Vaillo Vinagre A, Gutierrez Martin A, Perez Barrios A, Alberti Masgrau N, Ruiz Liso JM. Lymphoepithelioid cell lymphoma (Lennert's lymphoma). Report of a case with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol.* 2004;48:234-238
51. van den Brekel MW, Castelijns JA, Reitsma LC, Leemans CR, van der Waal I, Snow GB. Outcome of observing the N0 neck using ultrasonographic-guided cytology for follow-up. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:153-156
52. van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Luth WJ, Valk J, van der Waal I, Snow GB. Occult metastatic neck disease: detection with US and US-guided fine-needle aspiration cytology. *Radiology.* 1991;180:457-461
53. Verma K, Kapila K. Aspiration cytology for diagnosis of tuberculosis--perspectives in India. *Indian J Pediatr.* 2002;69 Suppl 1:S39-43
54. Voit C, Mayer T, Proebstle T, Schwurzer-Voit M, Kron M, Weber L, Sterry W, Schoengen A. Ultrasound-guided fine needle aspiration cytology (FNAC) of unclear lesions in melanoma patients. *Ultraschall Med.* 2000;21:218-222
55. Voit C, Mayer T, Proebstle TM, Weber L, Kron M, Krupienski M, Zeelen U, Sterry W, Schoengen A. Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the early detection of melanoma metastases. *Cancer.* 2000;90:186-193
56. Voit C, Schoengen A, Schwurzer M, Weber L, Mayer T, Proebstle TM. Detection of regional melanoma metastases by ultrasound B-scan, cytology or tyrosinase RT-PCR of fine-needle aspirates. *Br J Cancer.* 1999;80:1672-1677
57. Voit C, Schoengen A, Schwurzer-Voit M, Weber L, Ulrich J, Sterry W, Proebstle TM. The role of ultrasound in detection and management of regional disease in melanoma patients. *Semin Oncol.* 2002;29:353-360
58. von Ilberg C, Kleinmann H, Arnold W. Schmincke carcinoma of the nasopharynx (author's transl). *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg).* 1976;55:420-428
59. Wockel W, Wernert N. Excessive epithelioid cell granulomatous reaction associated with a lymphoepithelial carcinoma (Schmincke-Regaud). *Pathol Res Pract.* 1986;181:349-356

60. Young NA, Tahseen A-S. Diagnosis of Lymphoma by Fine-Needle Aspiration Cytology Using the revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasmas. *Cancer Cytopathology*. 1999;87:325 - 345

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben bedanken.

Mein erster Dank gilt Herrn PD Dr. M. Grießhammer für die Überlassung des Themas sowie die Möglichkeit, zytologische Daten aufzuarbeiten. Er war wesentlich an der Auswertung beteiligt und hat die Arbeit wo nötig korrigiert.

Ohne die Unterstützung von Prof. Dr. P. Möller, der mich über den gesamten Zeitraum der Entstehung der Arbeit hinweg begleitet hat und mir die histologischen Befunde großzügig zur Auswertung zur Verfügung gestellt hat, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Stefanie Schauer, Dokumentarin der Abteilung Innere Medizin III hat wesentlichen Anteil bei der Auswertung der Daten und hat erheblich zur Qualität der Auswertung beigetragen.

Zu guter Letzt danke ich Herrn Dr. M. Bommer für die fachlichen Anregungen und die Korrektur des Manuskriptes.