

Aus dem Institut für Cytopathologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. A. Böcking

**Treffsicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie von  
malignitätsverdächtigen Raumforderungen in  
Speicheldrüsen und Lymphknoten im Halsbereich**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Besnik Kurtaj

2010



**Als Inauguraldissertation  
gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

gez:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Alfred Böcking

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Schipper



## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>4</b>
1.1	Einführung.....	4
1.2	Studienkonzept und Zielsetzung .....	5
1.3	Historische Entwicklung der Punktionszytologie .....	6
1.4	Speicheldrüsen .....	7
1.4.1	Anatomie und Physiologie .....	7
1.4.2	Erkrankungen der Speicheldrüsen.....	8
1.4.3	Klassifikation der Speicheldrüsentumore .....	10
1.4.4	Ätiologie und Pathogenese der Speicheldrüsentumore .....	12
1.4.4.1	Pleomorphes Adenom .....	12
1.4.4.2	Zystadenolymphom .....	13
1.4.4.3	Karzinome .....	14
1.4.5	Therapie .....	14
1.5	Cervikale Lymphknoten .....	16
1.5.1	Anatomie der cervikalen Lymphknoten .....	16
1.5.2	Erkrankungen der cervikalen Lymphknoten.....	16
1.5.3	Klassifikation der malignen Lymphome .....	17
1.5.4	Ätiologie und Pathogenese der malignen Lymphome .....	18
1.5.5	Therapie .....	19
1.6	Diagnostische Untersuchungsmethoden.....	19
1.7	Feinnadelaspirationsbiopsie .....	21
1.7.1	Diagnostischer Stellenwert der Feinnadelaspirationsbiopsie .....	21
1.7.2	Klinische Bedeutung der Feinnadelaspirationsbiopsie .....	22

---

<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>24</b>
2.1	Patientenkollektiv.....	24
2.1.1	Auswahl der Patientenpopulation .....	24
2.1.2	Einschlusskriterien .....	25
2.1.3	Geschlechterverteilung.....	25
2.1.4	Altersverteilung.....	26
2.2	Aufarbeitung des Materials .....	27
2.2.1	Klinische Vorgehensweise der Feinnadelaspirationsbiopsie .....	27
2.2.2	Herstellung der Ausstrichpräparate .....	28
2.2.3	Durchführung der zytologischen Färbung .....	29
2.2.3.1	Pappenheim-Färbung (May-Grünwald-Giemsa) .....	29
2.2.3.2	Papanicolaou-Färbung.....	30
2.3	Statistische Analyse der Daten .....	31
2.3.1	Zytologische Beurteilungskriterien für Malignität.....	31
2.3.2	Diagnostische Klassifikation .....	32
2.3.3	Statistische Grundlagen der Datenauswertung .....	33
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>35</b>
3.1	Deskriptive Darstellung der Daten.....	35
3.2	Befunde des Patientenkollektivs .....	36
3.2.1	Gutartige Tumore der Speicheldrüsen .....	36
3.2.2	Bösartige Tumore der Speicheldrüsen .....	37
3.2.3	Maligne Entartungen des lymphatischen Systems.....	37
3.3	Darstellung und Auswertung der Ergebnisse.....	38
3.3.1	Auswertung der zytologischen Diagnosen in Evidenzlevel .....	41
3.3.2	Darstellung der Ergebnisse aller Feinnadelpunktate .....	44
3.3.3	Auswertung der Ergebnisse aller Feinnadelpunktate.....	45
3.3.3.1	Alle Feinnadelpunktate, bezüglich Wertungskategorie 1 .....	46
3.3.3.2	Alle Feinnadelpunktate, bezüglich Wertungskategorie 2.....	47

---

3.3.4	Darstellung der Ergebnisse der Feinnadelpunktionen von Lymphknoten.....	48
3.3.5	Auswertung der Ergebnisse der Feinnadelpunktionen von Lymphknoten.....	53
3.3.5.1	Lymphknoten, Wertungskategorie 1 .....	53
3.3.5.2	Lymphknoten, Wertungskategorie 2 .....	54
3.3.6	Darstellung der Ergebnisse der Feinnadelpunktionen von Speicheldrüsen.....	56
3.3.7	Auswertung der Ergebnisse der Feinnadelpunktionen von Speicheldrüsen.....	60
3.3.7.1	Speicheldrüsen, Wertungskategorie 1 .....	60
3.3.7.2	Speicheldrüsen, Wertungskategorie 2 .....	61
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>63</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>89</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>90</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>92</b>
<b>10</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>94</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>99</b>
<b>12</b>	<b>Curriculum Vitae .....</b>	<b>100</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Einführung**

Maligne Entartungen sind bösartige Erkrankungen, die sich durch eine progressive und unkontrollierte Vermehrung von Zellen kennzeichnen.

Der bösartige Tumor unterscheidet sich von jenen Erkrankungen, die immer durch chirurgische Intervention geheilt werden können. Aufgrund eines metastatischen Wachstums, nimmt Krebs oft einen letalen Verlauf, trotz jeglicher therapeutischer Anstrengung.

Die aktuelle Schätzung des Robert-Koch-Instituts weist für das Jahr 2004 insgesamt 436.500 Krebsneuerkrankungen in Deutschland aus (Männer 230.500, Frauen 206.000). Die meisten Krebsfälle treten im Alter von über 60 Jahren auf. Im selben Jahr verursachten Krebskrankheiten 208.824 Todesfälle (Bertz et al. 2008).

Krebs war, ist und bleibt für die Menschheit daher eine soziale und medizinische Herausforderung.

Die Diagnose "Krebs" zieht nicht nur zahlreiche medizinische Untersuchungen und die damit einhergehenden physischen Beschwerden nach sich, sondern auch eine nicht zu unterschätzende psychische Problematik.

Die Traumatisierung infolge der operativen Entfernung eines Tumors sowie adjuvante Therapiekonzepte bringen häufig eine erhebliche Morbidität mit sich und wirken sich nachteilig auf die persönliche Identität des Patienten aus.

Diese Vielzahl von Problemen führte zur Anstrengung, den Prozess der Karzinogenese zu einem möglichst frühen Zeitpunkt zu entdecken.

Das Überleben hängt maßgeblich vom Zeitpunkt der Entdeckung einer Krebserkrankung ab. Je früher der Krebs erkannt wird und eine qualifizierte Therapie durchgeführt wird, desto größer ist die Aussicht auf einen guten Heilerfolg (Chieng et al. 2000).

Es kann heute als gesichert gelten, dass eine Therapieverzögerung, bei einem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich, von mehr als vier Wochen eine signifikant schlechtere Überlebensrate bedingt (Kowalski und Carvalho 2001).

Darüber hinaus erfordern fortgeschrittene Karzinome ausgedehnte, zumeist multimodale und aggressive Therapiemaßnahmen, die erhebliche Folgen für die betroffenen Patienten haben, während frühe Tumorstadien zumeist mittels Mono-

therapie mit geringen Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgreich therapiert werden können (Howaldt et al. 1999).

Letztlich stellt die systematische Früherkennung eine aussichtsreiche Strategie dar, um die individuellen Krankheitsbelastungen zu vermindern (Bray et al. 2002).

Die Frühdiagnose von Krebs ist durch moderne molekularbiologische Methoden besonders gut an Zellen erreichbar (Böcking 2006).

Dies macht sich die Zytopathologie mittels der Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB), auch Feinnadelpunktion genannt, zu Nutze.

Hierbei handelt es sich um ein Verfahren der Gewinnung von Zellen aus einem inneren Organ für eine mikroskopische Untersuchung, zur Abklärung eines örtlichen Krebsverdacht (Schoengen et al. 1995).

## 1.2 Studienkonzept und Zielsetzung

Diese Studie befasst sich mit der Diagnostik malignitätsverdächtiger Raumforderungen im HNO-Bereich, insbesondere von Speicheldrüsen und cervikalen Lymphknoten.

Im Rahmen der HNO-Diagnostik pathologisch veränderter Speicheldrüsen und Lymphknoten stehen derzeit die anamnestischen Angaben seitens des Patienten, die klinische Untersuchung, Laborparameter, bildgebende Verfahren wie Sonographie, Computertomographie, die Kernspintomographie und nicht zuletzt die Funktionsdiagnostik durch Szintigraphie zur Verfügung (Schroeder et al. 2000).

Die Feinnadelaspirationsbiopsie, als eine weitere Option zur präoperativen Abklärung tumoröser Veränderungen soll hiermit näher erörtert werden.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, die Treffsicherheit der hier evaluierten Feinnadelaspirationsbiopsien zu ermitteln, insbesondere die Sensitivität und Spezifität.

Außerdem sollen folgende Fragen geklärt und beantwortet werden:

1. Wie genau und zuverlässig ist diese medizinische Methode im Vergleich zur Histologie?
2. Welche Vorteile und Nachteile gibt es?
3. Können Komplikationen und Risiken auftreten?
4. Wie hoch ist der Begutachtungsfehler (screening error) beim Einsatz dieser Methode?

5. Ist die FNAB hilfreich bei der präoperativen Differenzierung von Tumoren, vor allem hinsichtlich ihrer Dignität?
6. Kann die Feinnadelaspirationszytologie unter Umständen dabei helfen, unnötige Operationen zu vermeiden?
7. Stellt die Stanzbiopsie eine konkurrierende Alternative zur FNAB dar?
8. Gibt es andere adjuvante Methoden, die die Treffsicherheit steigern können?

### 1.3 Historische Entwicklung der Punktionszytologie

Die diagnostische Histopathologie hat sich schon seit langem auf die Untersuchung von Probeexzisionen fokussiert. Die Methode gilt bis heute als Standard in der Diagnose aller Krebsarten.

Doch auch die Zytopathologie hat sich im Laufe der Zeit zu einer Ergänzung der Histopathologie entwickelt (Zbären et al. 2001).

Die Gewinnung von Zellmaterial aus Tumoren durch Punktion und Aspiration zur Diagnostik ist schon seit langem bekannt.

Johannes Müller gilt als Begründer der klinischen Zytologie, seit er 1838 die Morphologie von Krebszellen beschrieb (Müller 1838).

Der deutsche Arzt Rudolf Virchow erkannte bereits 1855, dass Krebs durch die Veränderung von Zellen entsteht und schrieb dies in seinem Werk über die Zellulärpathologie nieder (Ackerknecht 1959).

Die Wissenschaftler Gray und Greig 1904, sowie Hirschfeld 1919 beschrieben die ersten Methoden der Feinnadelzytologie (Hirschfeld 1919).

Ellis und Martin begannen 1926 am Memorial Hospital in New York die Punktionszytologie bei allen palpablen Tumoren routinemäßig durchzuführen (Grunze und Spriggs 1983).

Der griechisch-amerikanische Arzt George Papanicolaou führte 1928 die Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs an abgestrichenen Zellen ein (Papanicolaou 1928).

Der Einsatz der Feinnadelpunktion wurde durch die Entwicklung bildgebender Verfahren der Sonographie und Computertomographie mit speziellen Punktionsnadeln erheblich voran getrieben.

Die ersten unter sonographischer Sicht durchgeführten Leberpunktionen wurden 1973 von Lutz beschrieben (Lutz et al. 1973). Kurz darauf schilderte Hancke seine Ergebnisse der Pankreaspunktionen (Hancke et al. 1975).

Die durch bildgebende Verfahren gezielten Feinnadelpunktionen sind im klinischen Alltag zur Routine geworden. Im Laufe der Zeit hat die verbesserte Bildgebung und Detaildarstellung die diagnostische Aussagekraft erhöht.

Die Sonographie stellt heute ein Basisverfahren in der Diagnostik der Speicheldrüsen dar (Kreß et al. 1993).

## **1.4 Speicheldrüsen**

### **1.4.1 Anatomie und Physiologie**

Man unterscheidet zwischen den kleineren Glandulae labiales, Gll. buccales, Gll. linguales, Gll. palatinae, Gll. pharyngeae und den paarigen großen Speicheldrüsen: Glandula parotis, Glandula submandibularis und Glandula sublingualis.

Die Gl. parotis ist die größte Speicheldrüse. Ihr Sekret ist serös. Sie liegt vor dem Ohr am M. masseter, der Ausführungsgang mündet gegenüber den zweiten oberen Molaren. Aufgrund der Nähe des N. facialis zur Glandula parotis ist der Gesichtsnerv bei Operationen und Erkrankungen prinzipiell gefährdet.

Die Glandula parotis ähnelt im makroskopischen Aufbau den anderen Mundspeicheldrüsen. Die Drüse besitzt eine Bindegewebskapsel, die Fascia parotidea, von der bindegewebige Septen ins Drüseninnere ziehen und das eigentliche Drüsen-gewebe in einzelne Lobi und Lobuli unterteilen.

Der in den Drüsenzellen gebildete Speichel wird über intra- und interlobuläre Schalt- und Streifenstücke in den Ausführungsgang transportiert (Schiebler et al. 1995).

Die Gl. submandibularis ist eine gemischte seromuköse Drüse. Sie liegt zwischen Unterkiefer und M. digastricus. Ihr Ausführungsgang von 5 bis 6cm Länge endet unter der Zunge auf der Caruncula sublingualis.

Die Gl. sublingualis ist eine mukoseröse Drüse, deren Drüsenkörper innen auf dem M. mylohyoideus liegt und so am Mundboden eine Schleimhautfalte, die Plica sublingualis, aufwirft. Ihr Ausführungsgang mündet mit dem der Gl. submandibularis (Berghaus et al. 1996).

Speichel besteht zu 99,5% aus Wasser. Der Rest enthält organische und zelluläre Bestandteile.

Neben Wasser kommen im Sekret der Gl. parotis Elektrolyte, Spurenelemente und Immunglobuline vor. Darüber hinaus finden sich Proteine, Amylase, Albumin, Lysozym, Kallikrein und Proteaseinhibitoren.

Die Tagesproduktion liegt bei 1000-1500ml Speichel. Die Speichelproduktion hat mehrere Funktionen:

- eine protektive Wirkung auf die Mundschleimhaut und die Schleimhaut des oberen Respirationstraktes
- Verdauungsfunktion durch Einschleimung der Speisen und Beginn der Stärkespaltung (Amylase)
- die Exkretion körpereigener und fremder Stoffe
- Zahnschutz durch Bildung organischer und anorganischer Stoffe
- Geschmacksempfindung (Berghaus et al. 1996).

#### **1.4.2 Erkrankungen der Speicheldrüsen**

Die Erkrankungen der Speicheldrüsen werden wie folgt unterteilt:

- 1** Entzündlich bedingte Erkrankungen (bakteriell, viral)
  - 1.1 akut eitrige Sialadenitis
  - 1.2 Parotitis epidemica
  - 1.3 chronische Sialadenitis
  - 1.4 chronisch sklerosierende Sialadenitis
  - 1.5 obstruktive Sialadenitis
  - 1.6 Immunsialadenitis
- 2** Fehlbildungen und degenerative Veränderungen
  - 2.1 Ranula
  - 2.2 andere zystische Veränderungen
- 3** Nichtentzündliche Speicheldrüsenerkrankungen (Sialadenosen)
- 4** Speichelsteinleiden (Sialolithiasis)
- 5** Traumen und Verletzungsfolgen

Die in dieser Studie durch Feinnadelpunktion auf ihre Treffsicherheit untersuchten zytologischen Diagnosen werden hier kurz erörtert.

**Zu 1.1)** Die akut eitrige Sialadenitis ist eine bakteriell bedingte Entzündung der Speicheldrüse. Erreger sind meist Streptokokken und Staphylokokken. Sie kommt bevorzugt bei älteren Patienten vor. Pathogenetisch spielt offenbar ein reduzierter Speichelfluss bei verminderter Nahrungsaufnahme eine Rolle. Meistens ist die Gl. parotis betroffen. Klinisch gesehen ist die Haut gerötet. Die Drüse schwillt an und wird schmerzhaft.

In leichten Fällen kann es genügen, den Speichelfluss anzuregen. Meist ist ein Antibiotikum erforderlich. Bei Einschmelzung ist die Abszesseröffnung indiziert (Berghaus et al. 1996).

**Zu 1.2)** Mumps ist eine Virusinfektion der Speicheldrüsen, vor allem der Gl. parotis. Auslösendes Agens sind Paramyxoviren, die durch direkten Kontakt übertragen werden können. Überwiegend erkranken Kinder um das zehnte Lebensjahr. Meist sind beide Parotisdrüsen betroffen, die durch eine schmerzhafte Anschwellung auffällig werden.

Üblicherweise ist die Therapie symptomatisch; eventuell sollte man eine aktive Immunisierung in Erwägung ziehen (Berghaus et al. 1996).

**Zu 1.3)** Die chronische Sialadenitis ist eine wiederholt auftretende, entzündliche Schwellung, vorwiegend der Ohrspeicheldrüsen.

Der Krankheit liegen wahrscheinlich angeborene Störungen der Sekretbildung bzw. des Gangsystems zugrunde.

Die Antibiotikagabe richtet sich nach dem Abstrichergebnis. In schweren Fällen kann die Indikation zur Entfernung der Drüse gegeben sein (Berghaus et al. 1996).

**Zu 1.6)** Zur Immunsialadenitis zählt man die Speicheldrüsenentzündungen, denen eine übermäßige Reaktivität des Immunsystems bzw. gewisse Autoimmunerkrankungen zugrunde liegen.

Das Sjögren-Syndrom als Erkrankung des rheumatischen Formenkreises ist gekennzeichnet durch die klinische Trias Xerostomie, Xerophthalmie und Arthritis (Thomas 1992).

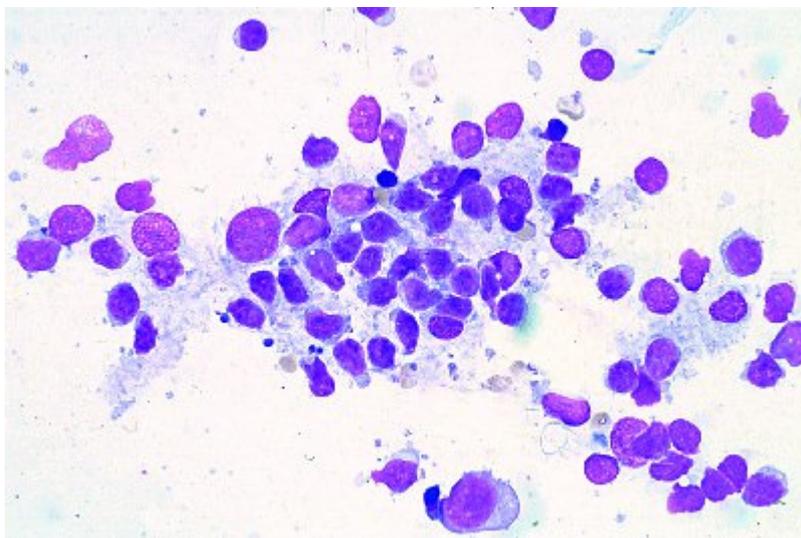
Die Erkrankung tritt hauptsächlich bei erwachsenen Frauen (w:m = 10:1) nach der Menopause auf. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 30-60 Lebensjahr (Böcking 1999).

Klinisch gesehen kommt es zu teigigen, schmerzlosen Vergrößerungen der Speicheldrüsen.

Die Therapie erfolgt symptomatisch, indem die Flüssigkeitszufuhr erhöht wird, eine intensive Mundhygiene betrieben wird und eventuell die Gabe einer Pilocarpin-Lösung. In schweren Fällen kann eine Therapie mit Corticoiden bzw. Immunsuppressiva erwogen werden.

Es ist zu beachten, dass sich in Speicheldrüsen bei Sjögren-Syndrom signifikant häufiger maligne Lymphome entwickeln, so dass bei diesen Patienten regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich sind.

Man geht davon aus, dass 40% der malignen Lymphome in den Speicheldrüsen entstehen (Donath und Ußmüller 2001).



**Abbildung 1: FNAB der Glandula parotis bei Sjögren-Syndrom. Degenerativ veränderte Azinusepithelien mit Infiltrat aus z. T. stark aktivierten Lymphozyten. MGG-Fbg. (630fache Vergrößerung)**

#### **1.4.3 Klassifikation der Speicheldrüsentumore**

Hinsichtlich der Dignität und ihrer histologischen Differenzierung werden die Kopfspeicheldrüsentumoren nach der WHO wie folgt eingeteilt (Seifert 1991).

<b>1 Adenome</b>	
1.1	pleomorphes Adenom - Typ 1: mischtyp - Typ 2: stromareich - Typ 3: stromaarm
1.2	Myoepitheliom
1.3	Basalzelladenom
1.4	(Zyst-)Adenomyom (Whartin-Tumor)
1.5	Onkozytom (onkozytäres Adenom)
1.6	kanalikuäres Adenom
1.7	Talgdrüsenadenom
1.8	Gangpapillom (duktales Papillom) - invertes duktales Papillom - intraduktales Papillom - Sialadenoma papillefirum
1.9	Zystadenom - papilläres Zystadenome - muzinöses Zystadenome
<b>2 Karzinome</b>	
2.1	Azinuszellkarzinom
2.2	Mukoepidermoidkarzinom
2.3	adenoidzystisches Karzinom
2.4	pleomorphes niedrig-malignes Adenokarzinom
2.5	epithelial-myoepitheliales Karzinom
2.6	Basalzellkarzinom
2.7	Talgdrüsenkarzinom
2.8	papilläres Zystadenokarzinom
2.9	muzinöses Adenokarzinom
2.10	onkozytäres Karzinom
2.11	Speicheldrüsengangkarzinom
2.12	Adenokarzinom
2.13	malignes Myoepitheliom (myoepitheliales Karzinom)
2.14	Karzinom im pleomorphen Adenom (maligner Mischumor)
2.15	Plattenepithelkarzinom
2.16	kleinzelliges Karzinom
2.17	undifferenziertes Karzinom
2.18	andere Karzinome
<b>3 nichtepitheliale Tumoren</b>	
<b>4 maligne Lymphome</b>	
<b>5 sekundäre Tumoren (z.B Metastasen)</b>	
<b>6 unklassifizierbare Tumoren</b>	
<b>7 tumorähnliche Veränderungen</b>	
7.1	Sialadenose
7.2	Onkozytose
7.3	nekrotisierende Sialometaplasie (Speicheldrüseninfarkt)
7.4	benigne lymphoepitheliale Läsion
7.5	Speicheldrüsenzyste
7.6	chronische sklerosierende Sialadenitis (Küttner-Tumor)

#### 1.4.4 Ätiologie und Pathogenese der Speicheldrüsentumore

Die Kopfspeicheldrüsentumoren kommen überwiegend, zu etwa 80%, in der Gl. parotis vor, nur 10% entfallen auf die Gl. submandibularis. Nur etwa 1% dieser Tumoren sind in der Gl. sublingualis, die restlichen 9% in den kleinen Speicheldrüsen vertreten (Seifert et al. 1992, Chilla 1995).

Im Hamburger Speicheldrüsenregister entfielen 66% der Kopfspeicheldrüsentumoren auf die Gruppe der Adenome und 26% auf die Karzinome.

In 4,5% der Fälle lagen maligne Lymphome vor und in 3,5% der Fälle Metastasen (Seifert et al. 1992).

Zu den häufigsten Speicheldrüsentumoren gehören das pleomorphe Adenom und das Zystadenolymphom.

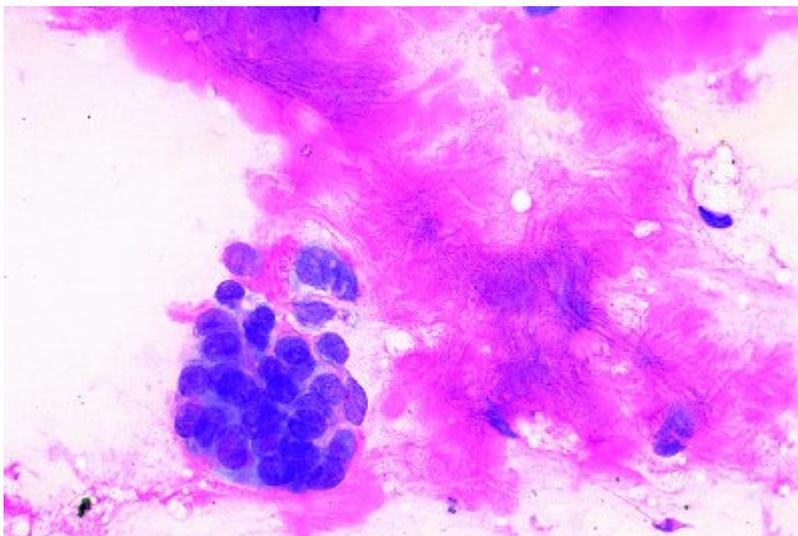
Dies wird auch in der vorliegenden Studie bestätigt (siehe Kapitel 3 Ergebnisse).

Einige ausgewählte, signifikante Speicheldrüsentumore werden an dieser Stelle näher beschrieben.

##### 1.4.4.1 Pleomorphes Adenom

Das pleomorphe Adenom ist ein gutartiger Misch tumor bei dem epitheliales Gewebe mit einem myxoiden Bindegewebe vermischt ist.

Die Hälfte der pleomorphen Adenome zeigen chromosomale Veränderungen (Doerr et al. 1996, Röser et al. 2005).



**Abbildung 2: FNAB der Gl. parotis bei pleomorphem Adenom. Dicht, teilweise übereinander gelagerte kleine, zytoplasmaarme Zellkerne. MGG-Fbg. (630fache Vergrößerung)**

Er tritt am häufigsten in der Gl. parotis, seltener in der Gl. submandibularis auf. Fast 50% aller Parotistumore sind pleomorphe Adenome. Patienten im mittleren Alter sind bevorzugt betroffen (Berghaus et al. 1996).

Die Tumoren wachsen langsam und zeigen klinisch eine rundliche Schwellung, die sich gegen die Umgebung abgrenzen lässt. Angesichts des Entartungsrisikos von ca. 15% empfiehlt sich die komplette Tumorentfernung (Berghaus et al. 1996).

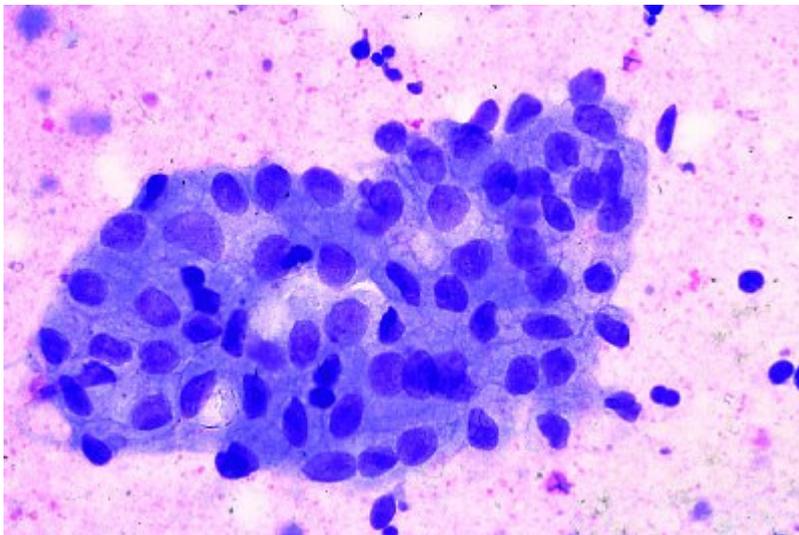
#### **1.4.4.2 Zystadenolymphom**

Das Zystadenolymphom (Whartin-Tumor) gehört zur Gruppe der monomorphen Adenome und macht etwa 15% der Speicheldrüsentumore aus.

Er ist der zweithäufigste Kopfspeicheldrüsentumor und fast ausschließlich in der Gl. parotis anzutreffen. Zystadenolymphome treten bei Männern häufiger auf und zwar zwischen dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt.

Klinisch gesehen tasten sie sich weicher als pleomorphe Adenome. Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Exstirpation.

Die Prognose ist gut, da das Risiko einer malignen Entartung und die Rezidivneigung gering sind (Berghaus et al. 1996).



**Abbildung 3: FNAB der Glandula submandibularis mit Zellen eines Adenolymphoms (Warthin-Tumor). MGG-Fbg. (630fache Vergrößerung)**

### 1.4.4.3 Karzinome

Bösartige Tumoren der Speicheldrüsen machen etwa 25-30% aller Speicheldrüsentumore aus und sind viel häufiger in der Gl. parotis anzutreffen als in den anderen Speicheldrüsen. Die häufigsten sind adenoidzystische Karzinome und Mukoepidermoidtumore (Berghaus et al. 1996).

#### Häufigkeit maligner Speicheldrüsentumore

Azinuszelltumore	15%
Mukoepidermoidtumore	30%
Karzinome (Ca)	55%
Adenoidzystisches-Ca	35%
Adeno-Ca	10%
Plattenepithel-Ca	10%
Ca in pleomorphen Adenomen	20%
Sonstige Karzinome	25%

Im Vergleich zu gutartigen Tumoren wachsen die Malignome schneller und sind weniger verschieblich (Berghaus et al. 1996).

Sie zeichnen sich durch eine feingewebliche Vielfalt aus und neigen dazu spät zu rezidivieren (Alajmo et al. 1989).

Klinisch gesehen kommt es zur Drüsenschwellung, zu einem ulzerierenden Prozess oder einer Hautrötung über dem Tumor. Die Tumoren sind meist derb und schlecht beweglich.

Bei fortschreitendem Wachstum führt dies häufig zu einer Lähmung des N. facialis, welche die malignen Tumoren von den gutartigen Tumoren unterscheidet.

Ferner können cervikale Lymphknotenschwellungen und eine Kieferklemme auftreten. Fast die Hälfte der adenoidzystischen Karzinome bilden Fernmetastasen.

Die Prognose hängt von der Tumorausdehnung und einer evtl. Metastasierung ab. Ein prognostisch ungünstiges Zeichen ist eine Facialispause.

### 1.4.5 Therapie

Die Therapie der Wahl gutartiger und der meisten bösartigen Tumoren ist die operative Entfernung, sofern diese aussichtsreich ist und sich hierdurch eine Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Lebensverlängerung erzielen lässt.

Tumore der Gl. submandibularis erfordern aus anatomisch-chirurgischen Gründen die komplette Entfernung der Drüse.

Bei den Tumoren der Gl. parotis kommen verschiedene chirurgische Verfahren in Betracht.

#### E nukleation

Unter der E nukleation versteht man die Exstirpation eines gekapselten Tumors aus der Speicheldrüse, ohne das umgebende Speicheldrüsengewebe zu entfernen. Diese operative Methode wird nur bei kleineren, gutartigen Tumoren der Gl. parotis durchgeführt.

#### Partielle Parotidektomie

Bei der partiellen Parotidektomie wird ein Teil der Speicheldrüse, meist der laterale Drüsenlappen, mit dem anliegenden Tumor reseziert. Dieses Verfahren kommt für das Zystadenolymphom (Whartin-Tumor) in Frage (Laskawi et al. 1993, Maiorano et al. 2002).

#### Totale Parotidektomie

Hier wird zum Außenlappen der Gl. parotis auch der komplette Innenlappen mitreseziert. Dies ist beim pleomorphen Adenom erforderlich, aufgrund des Entartungsrisikos und der hohen Rezidivneigung (Rehberg et al. 1998, Marti et al. 2000).

In über 60% der Fälle befindet sich der Tumor in engem Kontakt zum Gesichtsnerv, ohne dass gesundes Gewebe dazwischen liegt (Donovan und Conley 1984).

In diesem Zusammenhang ist die Frage der Schonung des N. facialis von großer Bedeutung. Aufgrund der funktionellen und kosmetischen Bedeutung des Nervs wird man versuchen diesen schonend zu erhalten, wenn möglich.

#### Radikale Parotidektomie

Die radikale Parotidektomie wird bei einem malignen Tumor durchgeführt, bei dem klinisch eine Facialisparesie vorliegt und eine Tumorerinfiltration besteht.

Diese chirurgische Vorgehensweise beinhaltet neben der totalen Parotidektomie auch eine Resektion des N. facialis.

Liegt außerdem eine cervikale Lymphknotenbeteiligung vor, wird diese mittels einer Neck-dissection chirurgisch ausgeräumt.

Ist eine Operation nicht aussichtsreich, kommt eine Bestrahlung bzw. eine Chemotherapie in Betracht. Diese Therapieformen können auch ergänzend in einem umfassenden Therapiekonzept adjuvant zur Operation angewandt werden.

## 1.5 Cervikale Lymphknoten

### 1.5.1 Anatomie der cervikalen Lymphknoten

Der Hals beherbergt einige wichtige Lymphknotenstationen. Hier treffen Lymphbahnen von Kopf, Hals, Brustwand, Rücken und Arm zusammen. Die Hals-Lymphknoten werden unterteilt in:

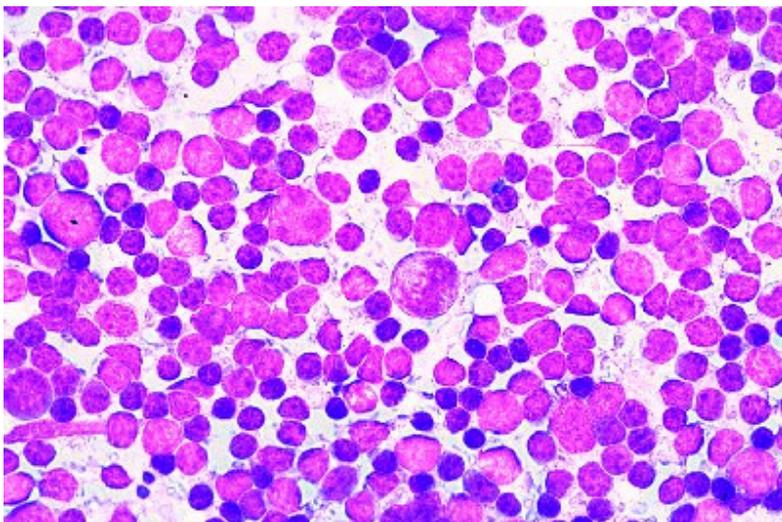
1. Nll. cervicales anteriores
2. Nll. cervikales laterales
3. Nll. retropharyngeales

Je nach Lage zum oberflächlichen Blatt der Halsfaszie werden jeweils oberflächliche und tiefe Lymphknoten unterschieden (Berghaus et al. 1996).

### 1.5.2 Erkrankungen der cervikalen Lymphknoten

Erkrankungen der cervikalen Lymphknoten machen sich klinisch in Form einer Schwellung bemerkbar. Die Ursache kann zum einen eine entzündliche Erkrankung der Halslymphknoten sein (z.B. unspezifische oder spezifische Lymphadenitis) und zum anderen lymphknotenabhängige Tumoren:

1. Lymphangiome
2. maligne Lymphome
3. Lymphknotenmetastasen



**Abbildung 4: FNAB eines LKs bei unspezifischer Lymphadenitis. Bunte Population überwiegend stark aktivierter Lymphozyten mit wenigen großen Blasten. Im Zentrum regelrechte Mitose eines Blasten. Fragmente nekrotischer Zellen im Hintergrund. MGG-Fbg. (630fache Vergrößerung)**

Die unspezifische Lymphadenitis ist eine nicht für einen bestimmten Erreger typische Lymphknotenentzündung.

Sie entsteht bei bakteriellen und viralen Entzündungen an Kopf und Hals. Kinder sind hier häufiger betroffen. Klinisch gesehen ist das Allgemeinbefinden reduziert und die Hals-LK können druckdolent sein. Mit der Wahl eines geeigneten Antibiotikums, abhängig von der Herderkrankung, klingt die Entzündung ab.

Lymphangiome sind meist angeborene gutartige Geschwulste der Lymphgefäße. Klinisch erscheinen sie blass und wachsen in der Haut und Schleimhaut. Sie können zur Kompression des Luftweges mit Atemnot und Stridor führen.

Lymphangiome sind chirurgisch zu reseziieren (Berghaus et al. 1996).

### 1.5.3 Klassifikation der malignen Lymphome

Maligne Lymphome sind bösartige Erkrankungen des lymphatischen Zellsystems. Je nachdem, welche Zellart betroffen ist, entstehen verschiedene Lymphomtypen, die sich in der Manifestation, dem Verlauf, der Therapie und Prognose unterscheiden.

Traditionell wird zwischen dem Hodgkin-Lymphom und der heterogenen Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome unterschieden. Die heute allgemein gültige histologische Einteilung des Hodgkin-Lymphoms wurde 1966 auf einer Konferenz in Rye (N.Y. USA) festgelegt (Foss 2000).

#### Rye-Klassifikation des Hodgkin-Lymphoms:

1. Noduläre Sklerose ca. 65%
2. Mischtyp ca. 25%
3. Lymphozytenarme Form ca. 5%
4. Lymphozytenreiche Form ca. 5%

Die Nomenklatur der Non-Hodgkin-Lymphome wurde bis zum Jahr 2000 in Deutschland nach der Kieler-Klassifikation beschrieben.

Heutzutage verbindlich ist die Einteilung der malignen Lymphome durch die WHO.

Diese unterscheidet neben der Ursprungszelle (B-/T-Lymphozyt):

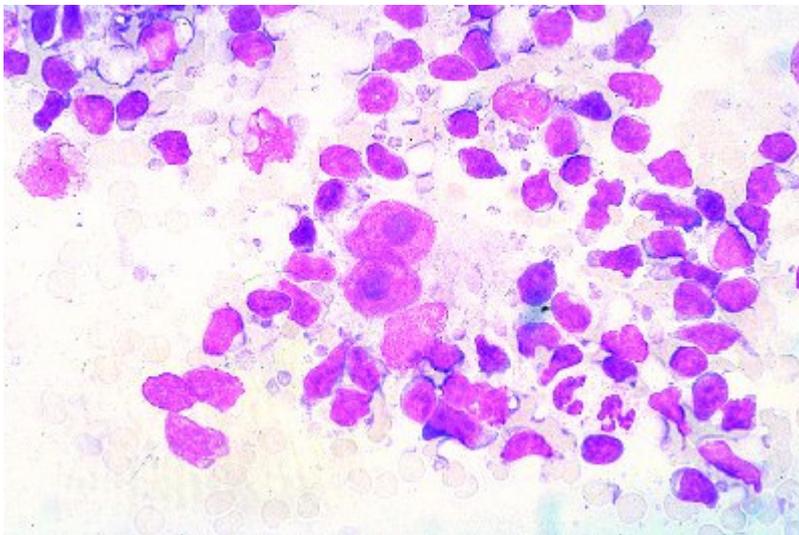
1. Indolente Lymphome (low-grade)  
Gemeint sind damit langsam wachsende Lymphome, die lange Zeit keine Beschwerden verursachen.
2. Aggressive Lymphome (high-grade)  
Das sind schnell wachsende Lymphome, die rasch Beschwerden verursachen (Harris et al. 1999).

#### 1.5.4 Ätiologie und Pathogenese der malignen Lymphome

Die Erkrankung Morbus Hodgkin wurde nach dem englischen Arzt Thomas Hodgkin benannt, der sie 1832 zum ersten Mal beschrieb.

Die Inzidenz beträgt 2-4 Erkrankungen pro 100.000 Personen, das Verhältnis von Männern und Frauen liegt bei 3:2.

In den Industrieländern findet man zwei Krankheitsgipfel, bezüglich der Altersverteilung, einen größeren im dritten und einen etwas kleineren im siebten Lebensjahrzehnt (DKR 2004).



**Abbildung 5: FNAB eines Lymphknotens bei M. Hodgkin. Zytoplasmareiche dreikernige Sternberg-Reed-Zelle mit Makronukleolen, aktivierte Lymphozyten. MGG-Färbung. (630fache Vergrößerung)**

Die Ätiologie ist noch nicht hinreichend geklärt. Es wird eine Entstehung durch das krebsauslösende Epstein-Barr-Virus (EBV) vermutet.

Störungen des Immunsystems kommt bei der Entstehung dieser Erkrankung eine bedeutende Rolle zu. Ferner wird im Rahmen des zunehmenden Einsatzes immunsuppressiver Therapien, bei Transplantationen von Organen, Knochenmark und Blutstammzellen beispielsweise, von einem vermehrten Auftreten berichtet (*Zambelli 2005*).

Beim Hodgkin-Lymphom kommt es zu tumorartigen Wucherung des retikuloendothelialen Systems mit Granulombildungen. Histologisch gesehen sind für die maligne Entartung die Hodgkin-Zellen und die Sternberg-Reed-Riesenzellen verantwortlich. Diese stammen von den B-Lymphozyten aus den Keimzentren der Lymphknoten ab (*Cossmann 1999*).

### **1.5.5 Therapie**

Die Therapie basiert auf Chemotherapie und Bestrahlung, welche an das Stadium der Erkrankung angepasst wird. Um den Therapieerfolg zu überprüfen, wird in regelmäßigen Zeitintervallen eine erneute Diagnostik durchgeführt.

Während der letzten Jahrzehnte ist es gelungen, die Überlebensrate deutlich zu steigern. Die Prognose ist mittlerweile auch für fortgeschrittene Stadien gut.

Eine Studie der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe (DHSG) ergab eine Fünf-Jahres-Überlebensrate von über 90% auch für mittlere und fortgeschrittene Stadien (*Diehl 2005*).

## **1.6 Diagnostische Untersuchungsmethoden**

Dem klinisch tätigen HNO-Arzt stehen im Rahmen der Diagnostik pathologisch veränderter Speicheldrüsen und cervikaler Lymphknoten die allgemeine Anamnese des Patienten, die klinische Untersuchung (Inspektion/Palpation), Laborparameter, die Funktionsdiagnostik (Szintigraphie) und nicht zuletzt auch die bildgebende Diagnostik zur Verfügung.

Diese diagnostischen Untersuchungsmethoden werden nun im Einzelnen kurz vorgestellt.

### Anamnese

Die Anamnese gibt Auskunft über den Zeitpunkt und Verlauf der Erkrankung, über Vorerkrankungen bzw. Vorbehandlungen, ob eine genetische Disposition vorliegt und Hinweise über das aktuelle Beschwerdebild.

### Klinische Untersuchung

Diese beginnt mit der Inspektion und Palpation der Speicheldrüsen sowie der angrenzenden Lymphabflussgebiete. Folgende Befunde sind von diagnostischem Interesse: Schwellungen, Schmerzen, Veränderungen der Haut, Symmetrie, Funktionseinschränkungen, Facialisparesie, Mundtrockenheit, Eitergeschmack.

Die bimanuelle Palpation der Ausführungsgänge liefert mögliche Hinweise auf die Genese des Tumors (Mann 1992).

Ferner entsprechen sichtbare, palpable cervikale Lymphknoten einem krankhaften Zustand.

### Laboruntersuchung

Im Falle einer Lymphadenitis ist ein Tuberkulintest erforderlich bzw. der Nachweis des Erregers im Sputum oder aus dem Lymphknotengewebe.

Die Laborbefunde weisen meist eine Leukozytose mit Linksverschiebung auf und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) ist erhöht (Berghaus et al. 1996).

### Funktionsdiagnostik (Szintigraphie)

Die Speicheldrüsenszintigraphie zeigt die Aufnahme von Technetium 99 aus dem Blutgefäßsystem und die nachfolgende Exkretion mit dem Speichel. Damit lassen sich Funktionsminderungen und Parenchymausfälle zeigen.

### Bildgebende Diagnostik

Die Sonographie kommt als Screening-Verfahren vor allem wegen ihrer unkomplizierten Anwendung immer häufiger zum Einsatz. Die Darstellung der Speicheldrüsen bei der hochfrequenten Ultraschalluntersuchung erfolgt mit dem B-Bild-Verfahren. Durch das Reflexverhalten und die Echotextur können Entzündungen, Zysten und Tumore bewertet werden (Kreß et al. 1993).

Es können keine hinweisenden Ergebnisse bezüglich der Dignitätsbestimmung der Tumore geliefert werden (Schade et al. 1998).

Die Computertomographie findet ihre Anwendung bei der Dignitätsbestimmung von Tumoren. Unscharfe Begrenzung und ein infiltratives Wachstum sind Hinweise auf Malignität.

Die Aussagekraft des CT kann durch die Gabe von Kontrastmittel erhöht werden (Pfeifer et al. 1987).

Die Kernspintomographie (MRT) und das CT weisen bei der Diagnostik von Speicheldrüsentumoren etwa die gleiche Treffsicherheit auf.

Das MRT hat durch die bessere Weichteildarstellung den Vorteil, den Tumor besser abgrenzen zu können. Außerdem kann die Tiefenausdehnung besser bewertet werden. Ein besonderer Vorteil des MRT gegenüber dem CT ist die fehlende Strahlenbelastung, insbesondere bei der pädiatrischen Diagnostik (Karengera et al. 2000).

## **1.7 Feinnadelaspirationsbiopsie**

### **1.7.1 Diagnostischer Stellenwert der Feinnadelaspirationsbiopsie**

Neben all diesen Möglichkeiten, bezüglich der Diagnostik malignitätsverdächtiger Raumforderungen von Speicheldrüsen und cervikalen Lymphknoten, steht dem klinisch tätigen HNO-Arzt noch die zytologische Diagnostik mittels der Feinnadelaspirationsbiopsie zur Verfügung.

Bei der FNAB handelt es sich um ein einfaches wenig invasives Verfahren zur Gewinnung von Zellen für eine mikroskopische Untersuchung zur Abklärung eines örtlichen Krebsverdacht (Amedee et al. 2001).

Dabei werden mittels einer haarfeinen Hohladel einige hundert bis wenige tausend Zellen durch Unterdruck in eine Injektionskanüle gesaugt und anschließend auf Objektträgern dünn ausgestrichen, sofort fixiert und gefärbt (Böcking 2006).

Besonders bewährt hat sich die Feinnadelpunktion unter Ultraschallkontrolle, da die Punktion der malignitätsverdächtigen Raumforderung besser und präziser kontrolliert werden kann als bei einer palpatorisch (blind) durchgeführten Punktion (Mann und Wachter 1988, Knapp et al. 1989, Siegert et al. 1990).

Dieses Verfahren zeichnet sich durch eine geringe Komplikationsrate von nur 0,5% aus (Atula et al. 1996, Stewart et al. 2000).

Unmittelbar punktionsbedingte Komplikationen (Hämatome, Infektionen) sind in der Regel nicht schwerwiegend und treten in weniger als 1% der Fälle auf (Zhang et al. 2000).

Außerdem kommt die Verschleppung von Tumorzellen nur in 0,05% der Fälle vor. (Voravud 1992).

Die FNAB bei Speicheldrüsen stellt ein seit Jahrzehnten bewährtes Verfahren für die präoperative Diagnostik von Speicheldrüsentumoren mit einer guten diagnostischen Trefferquote dar (Batsakis et al. 1992, Di Palma et al. 1999, Whong et al. 2000).

Die Übereinstimmung zwischen zytologischen und histologischen Diagnosen wird mit durchschnittlich 85-98% angegeben (Doerr et al. 1996).

Die Feinnadelpunktion gilt inzwischen als Standardverfahren zur Überprüfung krebsverdächtiger Knoten in den Speicheldrüsen (Atula et al. 1996, Stennert und Jungehüsing 2001, Postema et al. 2004).

In Folge dessen befassen sich seit Jahren zahlreiche Studien mit der Treffsicherheit der FNAB. Als eine Art der Qualitätssicherung werden die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie mit denen der Literaturangabe verglichen (siehe Kapitel 4 Diskussion).

### **1.7.2 Klinische Bedeutung der Feinnadelaspirationsbiopsie**

Die klinische Relevanz der FNAB ist von großer Bedeutung, da dieses Verfahren minimal-invasiv, schnell und einfach durchführbar ist und für den Patienten nur eine geringe Belastung darstellt (O'Dwyer et al. 1986, Frable 1991, Raab et al. 1998).

In der Speicheldrüsendiagnostik dient die FNAB hauptsächlich der Dignitätsbestimmung von Tumoren und gilt als Mittel der Wahl für die darauffolgende therapeutische Vorgehensweise (Schwarz et al. 1990, Roland et al. 1993).

Bösartiger Speicheldrüsenkrebs muss in einem frühen Stadium operiert werden, daher sollten Knoten und Verhärtungen immer am Mikroskop überprüft werden (Böcking 2006).

In 60% der Fälle handelt es sich jedoch um gutartige Tumore, sog. Adenome (Eveson et al. 2005).

Durch die Möglichkeit der präoperativen Dignitätsbestimmung, kann der Chirurg seine Operation besser planen, viel schonender operieren und unter Umständen unnötige, zusätzliche Operationen vermeiden (Layfield et al. 1991, Witt 1999, Bartels et al. 2000).

Hinsichtlich der cervikalen Lymphknoten ermöglicht die FNAB die Abgrenzung von nicht neoplastischen Raumforderungen (z.B. unspezifische Lymphadenitis, Sarkoidose) und malignen Lymphomen und kann auch hier dabei hilfreich sein unnötige Operationen zu vermeiden (Elliott et al. 1990, Ahuja 2003).

Darüber hinaus ist die FNAB bei malignitätsverdächtigen Lymphknoten völlig komplikationslos und weist eine sehr hohe Treffsicherheit auf (s. Diskussion).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

#### **2.1.1 Auswahl der Patientenpopulation**

Bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse, die mit der Aufnahme der Befunde aller Feinnadelaspirationsbiopsien (FNABs) der Speicheldrüsen und der cervikalen Lymphknoten im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.12.2004 begann.

Alle FNABs der Speicheldrüsen und cervikalen Lymphknoten wurden in der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik (ehemaliger Direktor Prof. Dr. med. U. Ganzer) der HHU Düsseldorf durchgeführt und von dort eingesandt.

Die Einsichtnahme in diese Befunde erfolgte sowohl im Archiv der Klinik als auch im zytopathologischen Institut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Direktor Univ.-Prof. Dr. med. A. Böcking).

Im gleichen Institut erfolgte auch die punktionszytologische Auswertung durch erfahrene Zytopathologen.

Anhand der Krankengeschichten, Konsilschreiben, OP-Befunde, den klinischen Diagnosen in den Arztbriefen und der histologischen Begutachtung konnten die zytologischen Diagnosen verifiziert bzw. falsifiziert werden (s. Ergebnisse 3.3.1) und somit auch ein Follow-up erstellt werden.

Die Gesamtzahl punktierter Patienten beläuft sich in dem genannten Zeitraum auf 264. Davon mussten 21 Patienten ausgeschlossen werden, da das gewonnene Zellmaterial zu spärlich oder unzureichend war, um eine zytologische Diagnose zu stellen.

Von den verbliebenen 243 Patienten, die für diese Studie evaluiert wurden, haben 36 Patienten die Einschlusskriterien für das Follow-up nicht erfüllen können.

In diesen Fällen handelt es sich um Ambulanzpatienten, die von ihrem Haus- bzw. Facharzt in die HNO-Klinik der HHU Düsseldorf überwiesen wurden. Diese Patienten wurden nur einmalig vorstellig bzw. nicht weiterbehandelt. Die Datenerhebung in den Überweiserpraxen blieb erfolglos.

Die tatsächliche Gesamtzahl der in diese retrospektive Studie eingeschlossenen Patienten beläuft sich somit auf 207.

### 2.1.2 Einschlusskriterien

- Feinnadelaspirationsbiopsien an Speicheldrüsen und cervikalen Lymphknoten, welche ausschließlich in der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Universitätsklinik Düsseldorf im Zeitraum 2002-2004 durchgeführt wurden und anschließend dem Institut für Cytopathologie zur Dignitätsabklärung zugesandt wurden.
- Die retrospektive Auswertung der Studienfälle erfolgte durch Abgleich der zytologischen und klinischen sowie, falls vorhanden, histologischen Diagnosen der betroffenen Patienten.
- In diese Studie wurden jene Patienten evaluiert, bei denen anamnestisch aus der Vorgeschichte kein Tumorleiden bekannt war (sog. Primärdiagnostik)
- Ferner wurden auch jene Patienten eingeschlossen, bei denen anamnestisch ein Primärtumor bekannt war und ein Rezidivverdacht bzw. der Verdacht auf eine Metastasierung vorlag.
- Aus dieser retrospektiven Studie wurden jene Patientenfälle ausgeschlossen, bei denen kein Follow-up in den Überweiserpraxen erhoben werden konnte oder keine ausreichende, repräsentative Zellentnahme gelang.

### 2.1.3 Geschlechterverteilung

Bei den 207 Patienten handelt es sich um 90 weibliche und 117 männliche. Die prozentuale Verteilung sieht wie folgt aus:

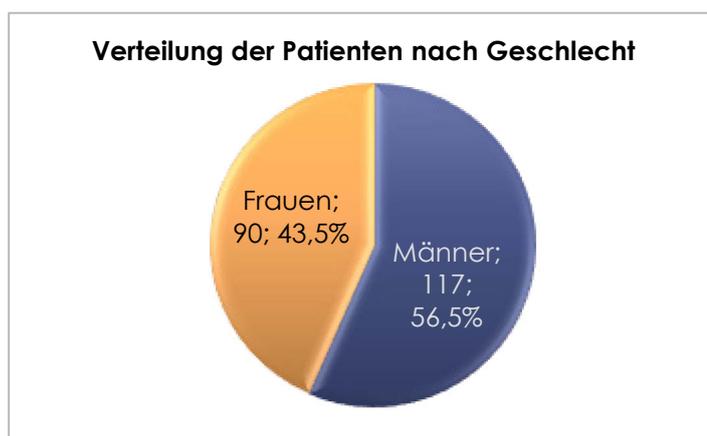
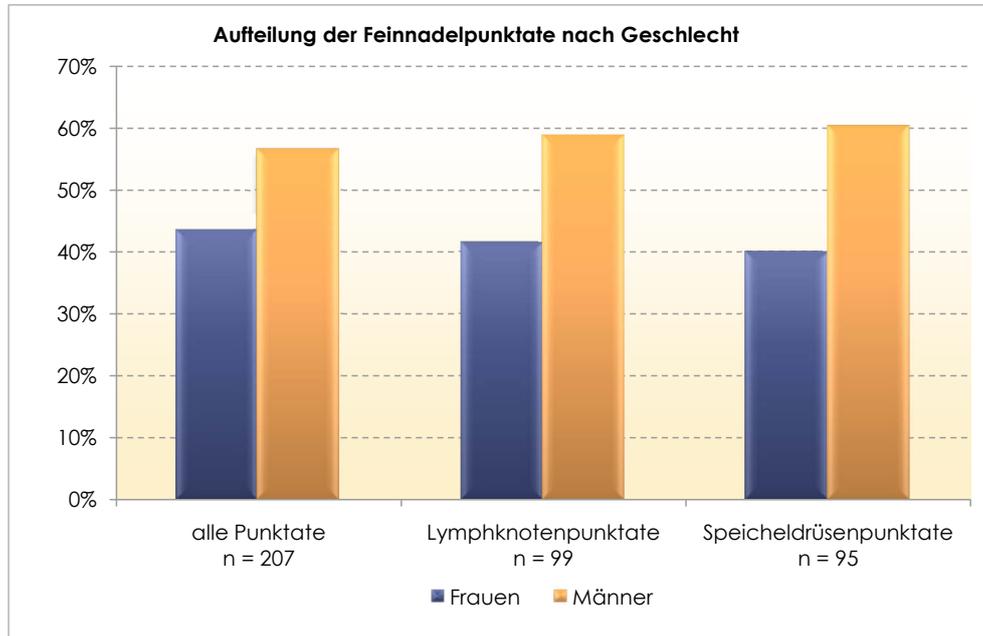


Abbildung 6: Verteilung der Patienten nach Geschlecht

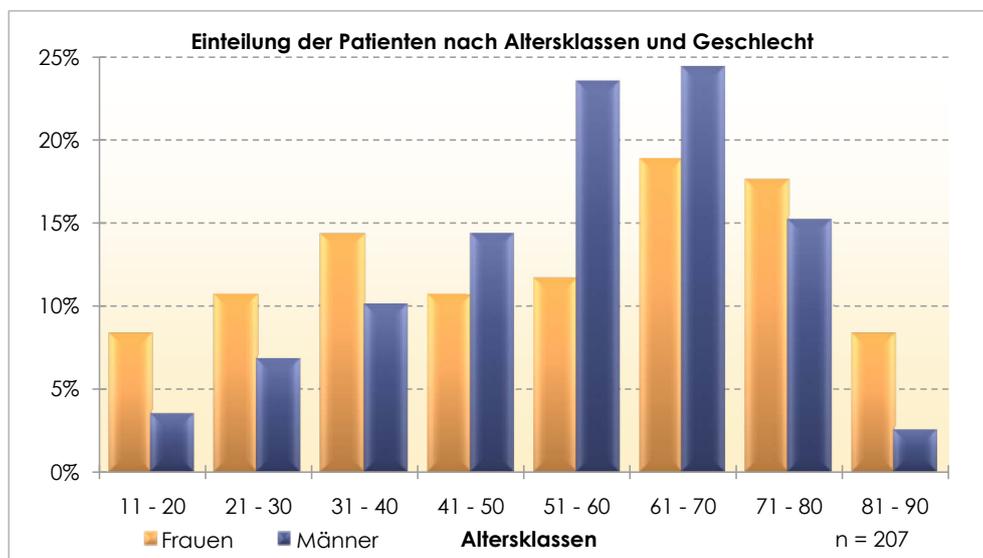
Betrachtet man die Lymphknoten und Speicheldrüsenpunkate getrennt voneinander, sieht die Geschlechterverteilung wie folgt aus:



**Abbildung 7: Aufteilung der Feinnadelpunkte nach Geschlecht**

#### 2.1.4 Altersverteilung

Bezogen auf die Gesamtzahl der 207 Studienfälle variiert die Altersverteilung recht stark. In der folgenden Abbildung soll der geschlechterspezifische Altersvergleich, welcher in Altersgruppen angegeben wird, gegenüber der Patientenanzahl, welcher in Prozent angegeben wird, veranschaulicht werden.



**Abbildung 8: Einteilung der Patienten nach Altersklassen und Geschlecht**

Die Anzahl der Feinnadelpunktate bei den Frauen verteilt sich fast in allen Altersgruppen annähernd gleich. Lediglich in den Altersgruppen 61-70 Jahre und 71-80 Jahre steigt die Anzahl der FNABs überdurchschnittlich.

Das Durchschnittsalter bei den Frauen beträgt 53,1 Jahre. Die jüngste Patientin ist 13 Jahre und die älteste Patienten 88 Jahre alt.

Bei den Männern hingegen zeigt sich, dass sich die Anzahl der FNABs mit zunehmendem Alter stetig erhöht (70 Jahre). Das Durchschnittsalter bei den Männern beträgt 54,9 Jahre. Der jüngste Patient ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 12 Jahre, der älteste Patient hingegen 89 Jahre alt.

## **2.2 Aufarbeitung des Materials**

### **2.2.1 Klinische Vorgehensweise der Feinnadelaspirationsbiopsie**

Die Feinnadelaspirationsbiopsie (auch Feinnadelpunktion genannt) ist ein diagnostisches Verfahren zur Gewinnung von Zellen für eine zytologische Untersuchung und Abklärung krebsverdächtiger Raumforderungen.

Alle Patientinnen und Patienten, die in dieser retrospektiven Analyse evaluiert wurden, wurden in der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf einer ultraschallkontrollierten Feinnadelaspirationsbiopsie unterzogen.

Auf eine Lokalanästhesie wurde verzichtet, da der Einstich so gut wie schmerzfrei für den Patienten ist. Anästhesien werden meist nur bei der Punktion tiefer liegender Raumforderungen bzw. bei der Verwendung langer Nadeln benötigt.

Für die hier durchgeführten Punktionen kamen ausschließlich kurze Einmalinjektionsnadeln der Größe 12 (0,7 mm x 30 mm / 22 Gauge x 1/4) und 20 ml Einmalspritzen mit dicht schließendem Kolben und Kanülensatz zur Anwendung.



**Abbildung 9: Punktionstechnik**

Die Vorgehensweise bei der Feinnadelaspirationsbiopsie von Speicheldrüsen und Lymphknoten setzt eine bestimmte Punktionstechnik voraus (Abbildung 9).

Die Punktion erfolgt nach lokaler Hautdesinfektion (alkoholische Tinktur) in der Regel am liegenden Patienten.

Die Spritze wird in den Spritzenhalter eingesetzt und die Nadel fest auf die Spritze aufgesetzt. Der palpable Knoten wird unter Ultraschallkontrolle punktiert. Die Raumforderung wird mit Daumen und Zeigefinger der freien Hand fixiert.

Mit der anderen Hand wird die Nadel zügig in den Knoten gestochen, in Folge dessen kommt es zu einer Widerstandsänderung am Knoten.

Die korrekte Position der Nadel wird mittels Ultraschall kontrolliert. Ferner sollte die Nadel in der malignitätsverdächtigen Raumforderung mehrfach vor und zurückbewegt werden, um Zellen zu lösen (sog. needling).

Neben dem „needling“ sollte der Einstichwinkel im Knoten mindestens dreimal geändert werden, um mehr Zellmaterial zu gewinnen.

Nun wird durch Zug am Griff des Spritzenstempels ein Unterdruck erzeugt und dadurch werden Zellen losgelöst.

Die Nadel wird aus dem Knoten erst dann herausgezogen, nachdem der Unterdruck in der Spritze durch das Zurückschnellenlassen des Kolbens aufgegeben worden ist.

### 2.2.2 Herstellung der Ausstrichpräparate

Das nun gewonnene Zellmaterial (einige hundert bis wenige tausende Zellen) wird durch Vordrücken des Spritzenstempels auf die Mitte eines Objektträgers ausgeblasen (Abbildung 10).



Abbildung 10: Ausblasen des Punktes auf Objektträger

Durch Auflegen eines zweiten Objektträgers werden beide Objektträger unter sanftem Druck gleichmäßig und dünn ausgestrichen, so dass es zu einer gleichmäßigen Verteilung der Suspension zwischen den Objektträgern kommt (Abbildung 11).



**Abbildung 11: Herstellung der Ausstrichpräparate**

Bezüglich der darauf folgenden Fixation der Ausstrichpräparate gibt es zwei Vorgehensweisen, die von der gewünschten Färbung abhängig sind.

Für eine Pappenheim-Färbung (May-Grünwald-Giemsa) werden die Ausstrichpräparate für etwa eine Stunde staubfrei bei Raumtemperatur an der Zimmerluft getrocknet.

Wird hingegen eine Papanicolaou- oder Hämatoxylin-Eosin-Färbung gewünscht, so müssen die Ausstrichpräparate sofort mit alkoholischen Fixationspray (aus ca. 20 cm Entfernung) besprüht oder für mindestens drei Minuten in Küvetten mit 96% Alkohol gestellt werden.

Auf dem Zytologie-Einsendungsschein muss die Anzahl der Objektträger und die Art der Fixation, ob „Lufttrocknung“ oder „Alkoholfixation“, angekreuzt werden.

Die fixierten Ausstrichpräparate werden dann in speziellen Mappen oder Plastikgefäßen an das zytologische Institut eingeschickt.

### **2.2.3 Durchführung der zytologischen Färbung**

#### **2.2.3.1 Pappenheim-Färbung (May-Grünwald-Giemsa)**

Die für die May-Grünwald-Giemsa vorgesehene Färbung der Präparate, setzt die ca. einstündige vorherige Lufttrocknung voraus.

Es folgt dann die Färbung in einer Eosin-Methylenblau-Lösung (May-Grünwald-Lösung der Firma Merck) für fünf Minuten.

In einer vorbereiteten Lösung, bestehend aus einer Puffertablette auf einen Liter Aqua dest. verdünnt, werden nun die Präparate für zwei Spülvorgänge gepuffert. Die Puffertablette (1,45g) enthält  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  im Verhältnis 1:2.

Um die Pappenheim-Färbung zu vervollständigen, werden die Präparate für 15 Minuten in einer Azur-Eosin-Methylenblau-Lösung (Giemsa-Lösung der Firma Merck) gefärbt. Zuletzt erfolgt nochmals die zweimalige Spülung in der gepufferten Lösung.

### 2.2.3.2 Papanicolaou-Färbung

Die Papanicolaou-Färbung ist nach George Papanicolaou (1883-1962), einem amerikanisch-griechischen Pathologen, benannt worden.

Die alkoholfixierten Präparate werden für die Färbung nach Papanicolaou in einem automatisierten Färbeautomaten durchgeführt (Abbildung 12).



**Abbildung 12: Automat für die Papanicolaou-Färbung**

Dieses Verfahren erfolgt nach einer bestimmten Reihenfolge:

- |        |                                     |
|--------|-------------------------------------|
| 2 min. | 70 % Ethanol                        |
| 1 min. | 80 % Ethanol                        |
| 1 min. | 70 % Ehanol                         |
| 1 min. | 50 % Ehanol                         |
| 1 min  | Aqua dest.                          |
| 2 min. | gebrauchsfertige Hämatoxylin-Lösung |
| 3 min. | Leitungswasser                      |
| 3 min. | Leitungswasser                      |
| 1 min. | $\text{NH}_2\text{OH}$              |
| 1 min. | 70 % Ethanol                        |

---

1 min.	70 % Ethanol
1 min.	80 % Ethanol
1 min.	96 % Ethanol
2 min.	gebrauchsfertige Orange-Lösung
1 min.	96 % Ethanol
1 min.	96 % Ethanol
2 min.	Polychrom 3b
1 min.	96 % Ethanol
1 min.	96 % Ethanol
2 min.	99,5 % Ethanol
1 min.	Xylol
1 min.	Xylol
1 min.	Voclear
1 min.	Voclear

Nach der Färbung wird ein Tropfen Einschlussmittel (Vitro-Clud®, Fa. Langenbrinck, Deutschland) auf den Objektträger appliziert.

Die Präparate können nun durch erfahrene Zytopathologen befundet werden.

## **2.3 Statistische Analyse der Daten**

### **2.3.1 Zytologische Beurteilungskriterien für Malignität**

Die Klassifikation und Identifikation für Malignität stützt sich auf relevante zytologische Beurteilungskriterien, die in der Fachliteratur auf Bibbo (1991), Koss (1992) und Bedrossian et al. (1994) zurückgehen.

1. Nachweis von Zellverbänden
2. exzentrische Lokalisation von Zellkernen
3. vergrößerte Kern zu Plasma-Relation
4. ausgeprägte Anisonukleose (unterschiedliche Größe der Zellkerne)
5. Kernpolymorphie (Vielgestaltigkeit der Zellkerne)
6. Überlappung von Zellkernen
7. Irregularität der Zellkernmembran
8. Hyperchromasie und Anisochromasie
9. Vergrößerung des Chromatinmusters
10. Vermehrung und Vergrößerung von Nukleolen

### 2.3.2 Diagnostische Klassifikation

Die diagnostische Klassifikation bezüglich der Auswertung der FNABs, erfolgt nach einer standardisierten Nomenklatur der Deutschen Gesellschaften für Pathologie und für Zytologie, die auf Böcking und Freudenberg (1998) zurückgehen.

Danach werden die zytologischen Diagnosen in fünf Kategorien eingeteilt.

1. unzureichendes Zellmaterial
2. Tumorzell-negativ (keine Tumorzellen)
3. zweifelhaft
4. dringender Verdacht
5. Tumorzell-positiv (sicher mit Tumorzellen)

**Zu 1.)** Als „unzureichend“ werden die Präparate eingestuft, die keine Zellen enthalten, die ganz wenige Zellen mit autolytischem Zellmaterial enthalten und die Präparate, in denen lediglich Blutbestandteile erkennbar sind.

**Zu 2.)** „Tumorzell-negative“ Diagnosen beinhalten die Präparate, in denen keine Tumorzellen nachweisbar sind. Hier befinden sich ausschließlich proliferierte, entzündliche und degenerative Veränderungen der Zellen (z.B. eine Lymphadenitis, eine Sialadenitis oder Zysten)

**Zu 3.)** Die zytologische Diagnose „zweifelhaft“ wird in den Fällen gestellt, in denen maligne Zellen nicht sicher auszuschließen sind. Die Präparate beinhalten abnorme, atypische Zellen, die auf eine Dysplasie hinweisen können.

**Zu 4.)** „Mit dringendem Verdacht“ werden die Fälle deklariert, bei denen das Vorliegen maligner Zellen wahrscheinlich ist.

Um eine „sicher positive“ zytologische Diagnose zu stellen, liegen hier zu wenig maligne Zellen vor. Ferner sind die zytologischen Beurteilungskriterien für Malignität (siehe 2.3.1) nicht hinreichend und eindeutig ausgeprägt.

**Zu 5.)** Als „Tumorzell-positiv“ werden die Fälle diagnostiziert, die eindeutig eine Neoplasie aufweisen. Die Wahrscheinlichkeit, dass Tumorzellen nachweisbar sind, sollte 100 % betragen.

### 2.3.3 Statistische Grundlagen der Datenauswertung

Die Bestimmung der diagnostischen Validität an Feinnadelpunktionen erhaltenen zytologischen Diagnosen erfolgt in der wissenschaftlichen Literatur mit bestimmten statistischen Maßzahlen der Treffsicherheit:

1. Sensitivität
2. Spezifität
3. Falsch-Positivrate
4. Falsch-Negativrate
5. Positiver Prädiktionswert
6. Negativer Prädiktionswert
7. Gesamttreffsicherheit
8. Klassifikations-Genauigkeit

**Zu 1.)** Unter der Sensitivität versteht man die Wahrscheinlichkeit, mit der durch ein positives Testergebnis die richtige Diagnose bei Kranken gestellt wird. Mit dieser statistischen Maßzahl wird die Anzahl richtig erkannter Kranker unter allen Erkrankten ermittelt. Der Idealwert der Treffsicherheit liegt bei 100 %.

**Zu 2.)** Die Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der durch ein negatives Testergebnis die richtige Diagnose unter allen Gesunden ermittelt wird. Hier wird die Anzahl der richtig erkannten Nicht-Erkrankten unter allen Gesunden erfasst.

**Zu 3.)** Die Falsch-Positivrate gibt den Prozentsatz als Tumor diagnostizierte neoplastische Veränderung, die sich im nach hinein als falsch herausstellen. Sie ergänzt sich mit der jeweiligen Spezifität zu 100 %.

**Zu 4.)** Die Falsch-Negativrate ist die Rate mit den Tumoren, die fälschlicherweise nicht als solche diagnostiziert wurden. Anders ausgedrückt wird mit der Falsch-Negativrate der Prozentsatz übersehener Kranker ermittelt. Sie ergänzt sich mit der Sensitivität zu 100 %.

**Zu 5.)** Der positive Prädiktionswert (PPV = positive predictive value) ist ein prozentualer Vorhersagewert von Krankheitsdiagnosen, die sich im nach hinein als richtig herausstellen.

- Zu 6.)** Der negative Prädiktionswert (NPV =negative predictive value) gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der durch eine negativ gestellte Diagnose auch das Nichtvorhandensein maligner Zellen sichergestellt wird.
- Zu 7.)** Die Gesamtreffsicherheit gibt den Prozentsatz aller richtig positiven und richtig negativen erkannten Diagnosen, bezogen auf die Gesamtzahl aller Feinnadelpunktionen.
- Zu 8.)** Die Klassifikations-Genauigkeit gibt den Prozentsatz korrekt histogenetisch typisierter oder klassifizierter Tumoren an.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Deskriptive Darstellung der Daten**

Die in dieser Studie bezüglich ihrer Treffsicherheit analysierten 264 Feinnadelaspirationsbiopsien wurden im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.12.2004 in der HNO-Klinik der HHU Düsseldorf durchgeführt.

Diese wurden anschließend dem zytopathologischen Institut der HHU Düsseldorf (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Böcking) zur Begutachtung zugesandt.

Nach der Durchsicht waren 21 aufgearbeitete Materialien (8%) zytodiagnostisch nicht aussagefähig und wurden somit als technisch "unzureichend" bewertet.

Dies war in der Regel dann der Fall, wenn die Ausstriche keine der punktierten Raumforderung entsprechenden Zellen enthielten.

Die Auswertung der verbliebenen 243 Fälle von Patienten mit zytologischen Diagnosen, hinsichtlich ihrer Treffsicherheit, erfolgte vor Ort in der HNO-Klinik.

Der Abgleich der zytologischen Diagnosen mit den klinischen Daten der betroffenen Patienten erfolgte mittels der internen Datenbank (Siemens Medico) der HNO-Klinik, sowie durch Einsicht in die Karteiakten, histologischen Diagnosen, Arztbriefe, OP-Berichte und ärztliche Konsilberichte.

Unter Einhaltung der Einschlusskriterien erlaubt der direkte Vergleich zwischen zytologischer Diagnose und histologischer/klinischer Diagnose die statistische Berechnung der Treffsicherheit.

Die zytologische Diagnose wurde ausschließlich in den Fällen als „richtig positiv“ bzw. „richtig negativ“ gewertet, bei denen auf der Grundlage evidenzbasierter Befunde das Vorliegen eines Tumors bzw. das Nichtvorhandensein eines Tumors hinreichend bewiesen werden konnte (s. 3.3.1 & Anhang).

Das primäre Studienziel bestand darin, anhand der Follow-up Daten die Gesamtreffsicherheit, Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV der feinnadelpunktionszytologischen Diagnosen zu ermitteln.

Auf eine Berücksichtigung der T-N-M-Klassifikation von Tumoren nach der UICC (Union Internationale contre le Cancer) wurde aufgrund mangelnder oder unzureichender Angaben in den Krankenakten verzichtet.

### 3.2 Befunde des Patientenkollektivs

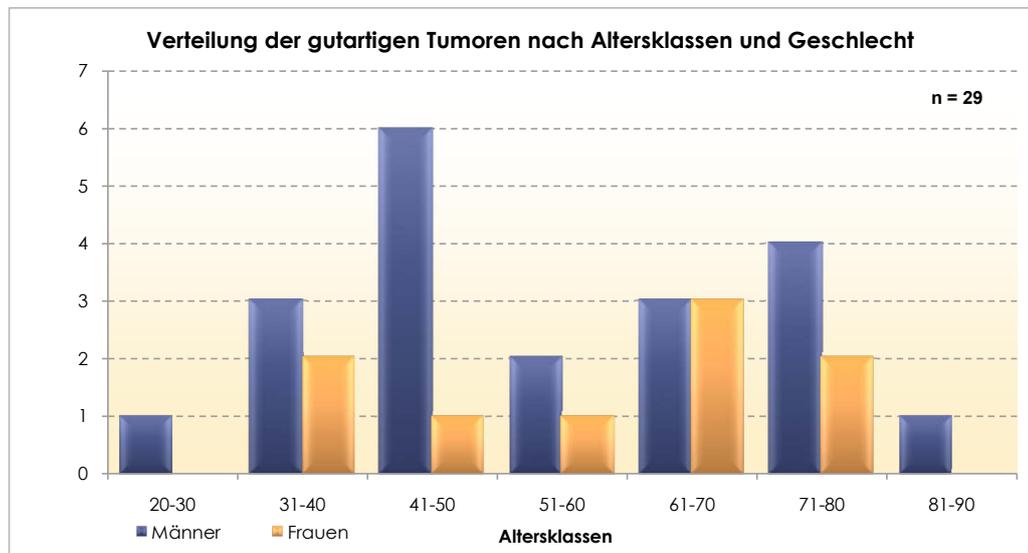
Die Befunde gehen auf das Patientenkollektiv zurück, welches in der vorliegenden retrospektiven Studie evaluiert wurde.

Die Einteilung der Tumoren bezüglich der Dignität basiert auf der histologischen Begutachtung und dem klinischen Arztbrief. Unterschieden werden gutartige und bösartige Tumore der Speicheldrüsen und cervikalen Lymphknoten.

#### 3.2.1 Gutartige Tumore der Speicheldrüsen

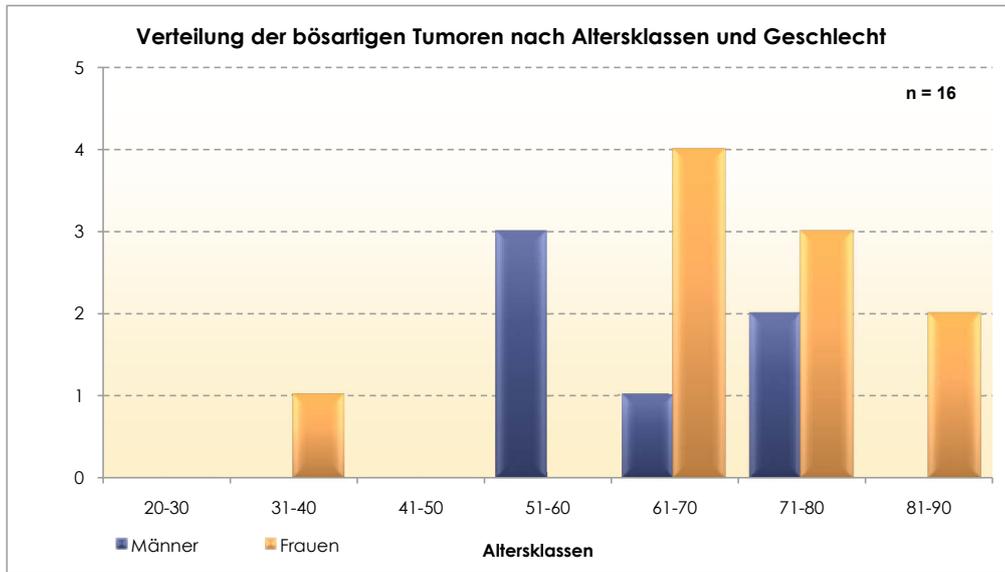
Abbildung 13 zeigt die Gegenüberstellung der gutartigen Speicheldrüsen-Neoplasien (n=29) bezogen auf Alter und Geschlecht der Patienten.

Bei den Frauen (n=9) kommen diese in den Altersgruppen zwischen 31 und 80 Jahren vor. Bei den Männern (n=20) treten sie in allen Altersklassen auf, vermehrt zwischen dem 41. und 50 Lebensjahr.



**Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der gutartigen Tumore der Speicheldrüsen nach Alter und Geschlecht**

### 3.2.2 Bösartige Tumore der Speicheldrüsen

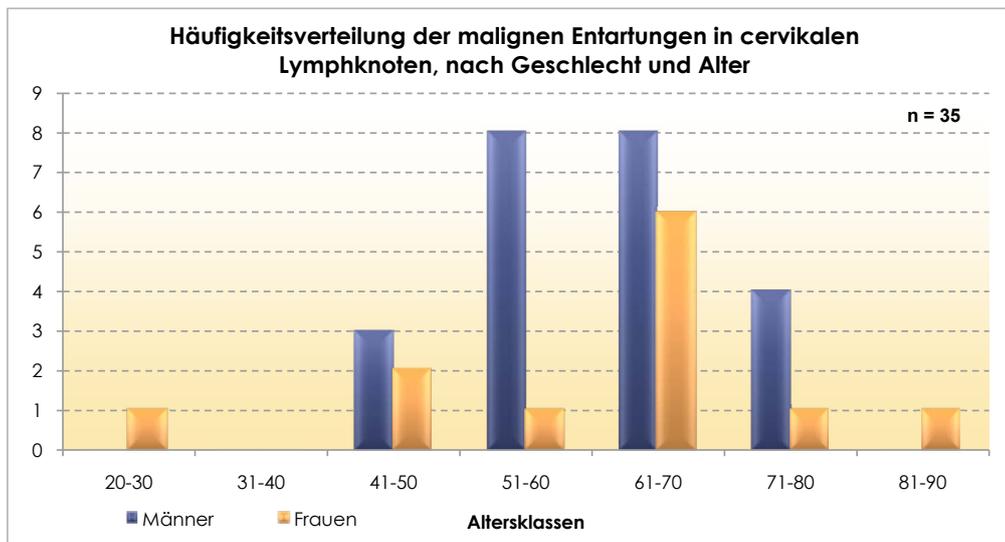


**Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der bösartigen Tumoren der Speicheldrüsen nach Alter und Geschlecht**

Abbildung 14 betrachtet die bösartigen Speicheldrüsen-Tumore (n=16), bezogen auf das Alter und Geschlecht der Patienten.

Für beide Geschlechter treten die bösartigen Tumore der Speicheldrüsen vermehrt ab einem Alter von 50 Jahren auf.

### 3.2.3 Maligne Entartungen des lymphatischen Systems



**Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der malignen Entartungen in cervikalen Lymphknoten, nach Geschlecht und Alter**

Abbildung 15 beschreibt die Häufigkeitsverteilung der malignen Entartungen in cervikalen Lymphknoten, nach Geschlecht und Alter.

Im untersuchten Kollektiv erkrankten Männer häufiger als Frauen (2:1), erstmalig mit 41 Jahren und zunehmend ab 51 Jahren. Das Häufigkeitsmaximum, der Altersgipfel, liegt zwischen dem 51. und 70. Lebensjahr.

Der Altersgipfel bei den Frauen liegt in der Altersgruppe 61 bis 70 Jahren.

### **3.3 Darstellung und Auswertung der Ergebnisse**

Für die Darstellung der Ergebnisse in dieser retrospektiven Studie werden Flussdiagramme in Anlehnung an das wissenschaftlich anerkannte STARD-Schema der University of Oxford erstellt („Prototypical flow diagram of a diagnostic accuracy study“, Bossuyt et al. 2003).

In diesem Schema werden die zytologischen Diagnosen den histologischen und/oder klinischen Resultaten gegenübergestellt.

Für die statistische Auswertung der zytologischen Diagnosen, hinsichtlich der Treffsicherheit, wird die Berechnung der folgenden Maßzahlen durchgeführt:

- Sensitivität
- Spezifität
- Gesamttreffsicherheit
- Positiver Prädiktionswert (PPV)
- Negativer Prädiktionswert (NPV)

Die Berechnung aller Kennwerte wird auf der Basis einer Vier-Felder-Tafel vorgenommen. Das allgemeine Schema mit der Aufteilung der absoluten Häufigkeiten ist in Tabelle 1 aufgezeigt.

**Tabelle 1: Aufteilung der absoluten Häufigkeiten in einer Vier-Felder-Tafel**

		Test		Summe
		⊕	⊖	
Krankheit	⊕	Anzahl der richtig positiven	Anzahl der falsch negativen	<b>Anzahl der tatsächlich positiven</b>
	⊖	Anzahl der falsch positiven	Anzahl der richtig negativen	<b>Anzahl der tatsächlich negativen</b>
Summe		<b>Anzahl der positiv erkannten</b>	<b>Anzahl der negativ erkannten</b>	<b>Summe</b>

Die Auswertung der Kennwerte der Treffsicherheit erfolgt, unter Berücksichtigung der „zweifelhaften“ zytologischen Diagnosen, in zwei Kategorien.

Wertungskategorie 1:

Die „Tumorzell-positiven“ und „dringend verdächtigen“ Fälle werden als zytologisch positiv gewertet. Die „Tumorzell-negativen“ und „zweifelhaften“ Fälle gehen in die Wertung der Negativen ein (Normalfall).

Wertungskategorie 2:

Es wird für die statistische Berechnung folgender Sonderfall betrachtet:

Die „zweifelhaften“ Untersuchungsergebnisse werden zytologisch auch als „Tumorzell-positiv“ betrachtet und werden dementsprechend als operationsbedürftige positive Fälle gewertet, das heißt nur die „Tumorzell-negativen“ Studienfälle werden als negativ bezüglich einer Neoplasie angesehen.

Als weiteres Kriterium werden die verschiedenen Punktionsorte bei den Berechnungen einbezogen. Die genannten Maßzahlen werden somit in Anbetracht aller erzielbaren Kombinationen der einzelnen Bedingungen ermittelt, wie in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Übersicht der Kennzahlberechnungen unter verschiedenen Bedingungen**

Wertungskategorie1		Punktionsort		
		Alle FNABs	Lymphknoten	Speicheldrüsen
Tumorzell-negativ und zweifelhafte Untersuchungsergebnisse	⊖	Kapitel 3.3.3.1	Kapitel 3.3.5.1	Kapitel 3.3.7.1
Tumorzell-positive und dringender Verdacht	⊕			
<b>Wertungskategorie2</b>				
Tumorzell-negativ	⊖	Kapitel 3.3.3.2	Kapitel 3.3.5.2	Kapitel 3.3.7.2
Tumorzell-positive, dringender Verdacht und zweifelhafte Untersuchungsergebnisse	⊕			

Als qualitätssichernde Maßnahme wurden des weiteren alle zytologischen Diagnosen durch klinische und histologische Befunde verifiziert bzw. falsifiziert.

Diese Befunde werden ihrer Wertigkeit nach in Evidenzlevel (EL 1 bis 4) klassifiziert.

Dabei stellt Level 1 die niedrigste Stufe dar und Level 4 die höchste.

Die einzelnen zytologischen Diagnosen werden hinsichtlich ihrer Dignität folgendermaßen definiert:

#### Definition von richtig/falsch positiven zytologischen Diagnosen

EL 1 = Aus dem Arztbrief geht die gleiche, positive Diagnose hervor, wie aus dem zytologischen Befund. Es erfolgte keine weitere Diagnoseabsicherung (richtig positiv).

Aus dem Arztbrief geht eine abweichende, negative Diagnose hervor, als aus dem zytologischen Befund. Keine weitere Diagnose widerlegt das zytologische Gutachten (falsch positiv).

EL 2 = bildgebende Verfahren wie z.B die Sonographie oder Szintigraphie stützen die zytologische Diagnose (richtig positiv); bzw. widerlegen die zytologische Diagnose (falsch positiv).

EL 3 = Ein MRT und/oder CT bestätigt die zytologische Diagnose (richtig positiv); bzw. widerlegt das zytologische Gutachten (falsch positiv).

EL 4 = Ein histologischer Befund des Herdes nach Freilegung oder nach Stanzbiopsie stützt die zytologische Diagnose (richtig positiv); bzw. widerspricht der zytologischen Diagnose (falsch positiv).

### Definition von richtig/falsch negativen zytologischen Diagnosen

EL 1 = Die punktierte Raumforderung wurde im Arztbrief abschließend als positiv diagnostiziert. Keine weiteren Befunde widerlegen die zytologische Diagnose (falsch negativ).

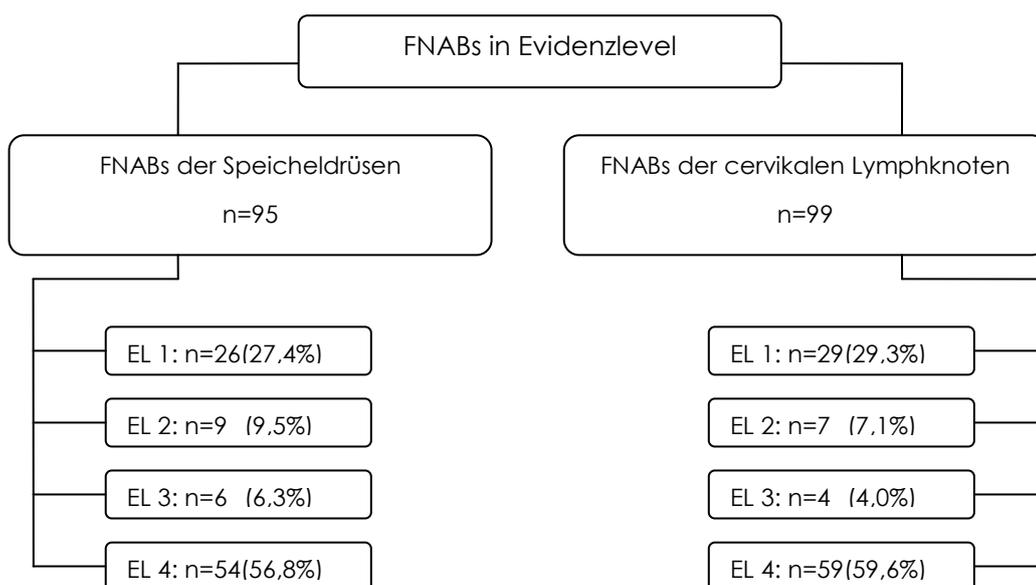
Die Raumforderung wurde im Arztbrief abschließend als negativ bewertet. Der Kliniker übernahm die Dignität des Prozesses aus dem zytologischen Gutachten, ohne weitere Befundabklärung (richtig negativ).

EL 2 = Die punktierte Raumforderung wurde im Arztbrief abschließend als positiv diagnostiziert, weitere bildgebende Befunde (Sonographie/Szintigraphie) widerlegen die zytologische Diagnose (falsch negativ); bzw. bestätigen die zytologische Diagnose (richtig negativ).

EL 3 = Ein CT und/oder MRT widerlegt die zytologische Diagnose (falsch negativ); bzw. stützt die zytologische Diagnose (richtig negativ).

EL 4 = Der Prozess wurde im Arztbrief abschließend als positiv diagnostiziert. Eine histologische Begutachtung der Raumforderung widerlegt das zytologische Gutachten (falsch negativ); bzw. bestätigt das zytologische Gutachten (richtig negativ).

#### 3.3.1 Auswertung der zytologischen Diagnosen in Evidenzlevel



**Abbildung 16: Verteilung der zytologischen Diagnosen in Evidenzlevel**

Abbildung 16 veranschaulicht, anhand eines Fallbaums, die Verteilung der zytologischen Diagnosen in Evidenzlevel, die durch evidenzbasierte klinische und histologische Befunde verifiziert bzw. falsifiziert wurden.

Demnach haben 54 von 95 (56,8%) zytologischen Diagnosen der Speicheldrüsenpunktate die höchste Evidenzstufe erzielt.

Mit anderen Worten, es wurden 56,8% der FNAB-Diagnosen der Speicheldrüsen durch ein histologisches Gutachten gesichert. Der Wert liegt mit 5,6% demnach über dem Mittelwert (51,2%) vergleichbarer Studien (s. Tabelle 3).

**Tabelle 3: Literaturübersicht der histologisch gesicherten FNABs der Speicheldrüsen**

Studie	Jahr	Fallzahl	Histologie (n)	Histologie (%)
Frable & Frable	1991	552	243	44
Zurrída et al.	1993	692	246	36
Jayaram et al.	1994	247	143	58
Atula et al.	1996	438	218	50
Cristallini et al.	1997	153	63	41
Cajulis et al.	1997	151	68	45
Chai & Dodd et al.	1997	115	61	53
Al-Khafaji et al.	1998	154	150	97
Stewart et al.	2000	341	125	37
<b>Mittelwert</b>	-	-	-	<b>51,2</b>

Betrachtet man nur die richtig positiven (n=40) und falsch negativen (n=5) zytologischen Diagnosen, hinsichtlich Wertungskategorie 2, wurden 93,3% (n=42) zytopathologische Diagnosen durch ein histologisches Gutachten gesichert.

Die einzelnen Auswertungen der zytologischen Diagnosen, anhand von Vierfelder-Tafeln, sind dem Anhang zu entnehmen.

Bei den cervikalen Lymphknoten wurden 59 von 99 (59,6%) zytologische Diagnosen durch ein histologisches Gutachten (EL 4) verifiziert bzw. falsifiziert.

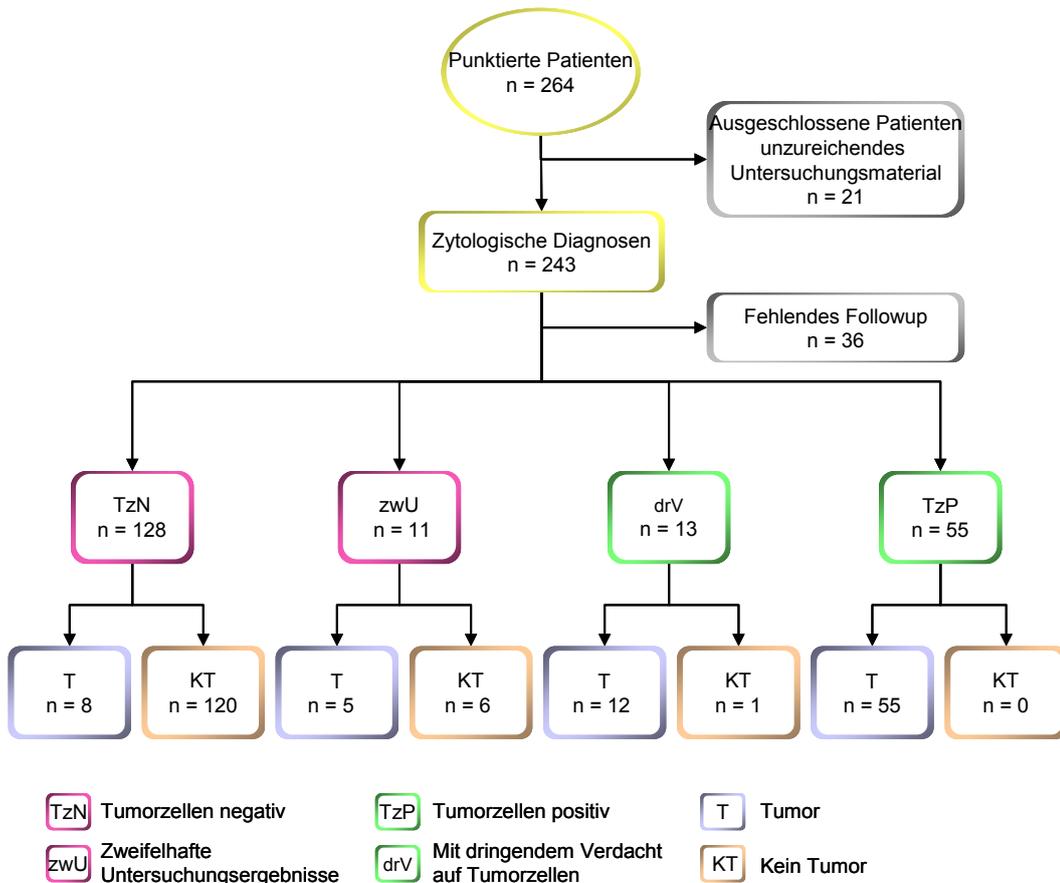
Dieser erzielte Wert liegt mit 4,6% leicht unter dem Mittelwert (64,2%) der Literaturmittel aus 11 Publikationen (s. Tabelle 4).

**Tabelle 4: Literaturübersicht der histologisch gesicherten FNABs der Lymphknoten**

<b>Studie</b>	<b>Jahr</b>	<b>Fallzahl</b>	<b>Histologie (n)</b>	<b>Histologie (%)</b>
Das et al.	1987	40	0	0
Carter et al.	1988	118	99	84
Tani et al.	1989	54	32	59
Sneige et al.	1990	154	88	57
Cartagena et al.	1992	86	86	100
Pilotti et al.	1993	62	62	100
Robins et al.	1994	71	71	100
Daskalopolou et al.	1995	164	130	79
Dunphy et al.	1997	60	17	29
Stewart et al.	1998	50	44	88
Young et al.	1998	72	7	10
<b>Mittelwert</b>	-	-	-	<b>64,2</b>

Die nähere Betrachtung der richtig positiven (n=32) und falsch negativen (n=3) zytologischen Diagnosen der cervikalen Lymphknoten, bezüglich Wertungskategorie 2, hat ergeben, dass diese zu 91,4% (n=32) durch eine histologische Begutachtung gesichert wurden (s. Anhang).

### 3.3.2 Darstellung der Ergebnisse aller Feinnadelpunktate



**Abbildung 17: Treffsicherheit der FNABs aller malignitätsverdächtigen Raumforderungen aus der HNO-Klinik (HHU Düsseldorf) im Zeitraum: 01.01.2002 – 31.12.2004, Wertungskategorie 1**

Das vorliegende Flussdiagramm (Abbildung 17) stellt die zytologischen Diagnosen gegenüber des Follow-up, bezogen auf alle malignitätsverdächtigen Raumforderungen von insgesamt 264 Patienten.

Aus diesem Patientenkollektiv wurden 21 Patienten (8%) ausgeschlossen, da das Zellmaterial der Punktionszytologie lediglich Blutbestandteile enthielt und somit nicht aussagefähig war.

Von den verbliebenen 243 Patienten, die evaluiert wurden, konnten 36 Studienfälle die Einschlusskriterien nicht erfüllen.

In diesen Fällen gelang es nicht ein Follow-up zu erheben. Es handelt sich hierbei um Ambulanzpatienten, die von ihrem Haus- bzw. Facharzt in die HNO-Klinik der HHU Düsseldorf überwiesen wurden. Diese Patienten wurden nur einmalig vorstellig bzw. nicht weiterbehandelt. Die Datenerhebung in den Überweiserpraxen blieb erfolglos.

Demnach basieren die in dieser Studie durchgeführten statistischen Berechnungen auf einer Gesamtzahl von 207 Patienten.

Die Feinnadelpunktionen der 207 Patienten setzen sich wie in Tabelle 5 dargestellt zusammen:

**Tabelle 5: Anzahl und Ort der durchgeführten Feinnadelpunktionen**

Ort der Feinnadelpunktion	Anzahl
Lymphknoten-FNAB	99
Speicheldrüsen-FNAB	95
Kieferwinkel-FNAB	5
retroauriculäre Raumforderungen	3
supraclaviculäre Raumforderungen	3
FNAB der Tonsille	1
FNAB der Schilddrüse	1
<b>Summe</b>	<b>207</b>

Von den 207 Studienfällen wurden 128 Fälle (61,8 %) zytologisch als „Tumorzell-negativ“ gewertet, in 11 Fällen (5,3%) lautete die Diagnose „zweifelhaft“, 13 Fälle (6,3%) ergaben die Diagnose „mit dringendem Verdacht“ und 55 Fälle (26,6%) wurden als „Tumorzell-positiv“ verifiziert.

Die detaillierte Darstellung der einzelnen zytologischen Diagnosen erfolgt in den beiden Kapiteln 3.3.4 und 3.3.6.

### 3.3.3 Auswertung der Ergebnisse aller Feinnadelpunktate

Im Folgenden wird die statistische Auswertung aller Feinnadelpunktate (n=207), gemäß der unterschiedlichen Wertungskategorie der „zweifelhaften“ zytologischen Untersuchungsergebnisse, vorgenommen.

### 3.3.3.1 Alle Feinnadelpunkte, bezüglich Wertungskategorie 1

In Tabelle 6 wird auf der Grundlage einer Vier-Felder-Tafel die statistische Auswertung der Treffsicherheit aller Feinnadelpunkte, betreffend der Wertungskategorie 1 vorgenommen.

**Tabelle 6: Aufteilung der absoluten Häufigkeiten der diagnostischen Ergebnisse aller Feinnadelpunkte, Wertungskategorie 1**

		Test		Summe
		⊕	⊖	
Krankheit	⊕	67	13	<b>80</b>
	⊖	1	126	<b>127</b>
Summe		<b>68</b>	<b>139</b>	<b>207</b>

Die Sensitivität stellt die 67 richtig-positiven Diagnosen der Gesamtzahl aller tatsächlich positiven Tumorfälle (67/80) gegenüber. Die Sensitivität beträgt demnach 83,8%.

Die Spezifität errechnet sich als Quotient aus den zytologisch richtig-negativen Fällen und der Gesamtzahl aller tatsächlich negativen Fälle (126/127) und beträgt somit 99,2%.

Die Gesamtreffsicherheit aller Feinnadelpunkte ergibt sich aus der Betrachtung der 193 zytologisch richtig gestellten Diagnosen in Bezug auf alle 207 Studienfälle. Die Gesamtreffsicherheit beträgt somit 93,2%.

Der positive Prädiktionswert erreicht einen prozentualen Wert von 98,5.

Der negative Prädiktionswert erreicht einen prozentualen Wert von 90,6.

3.3.3.2 Alle Feinnadelpunkte, bezüglich Wertungskategorie 2

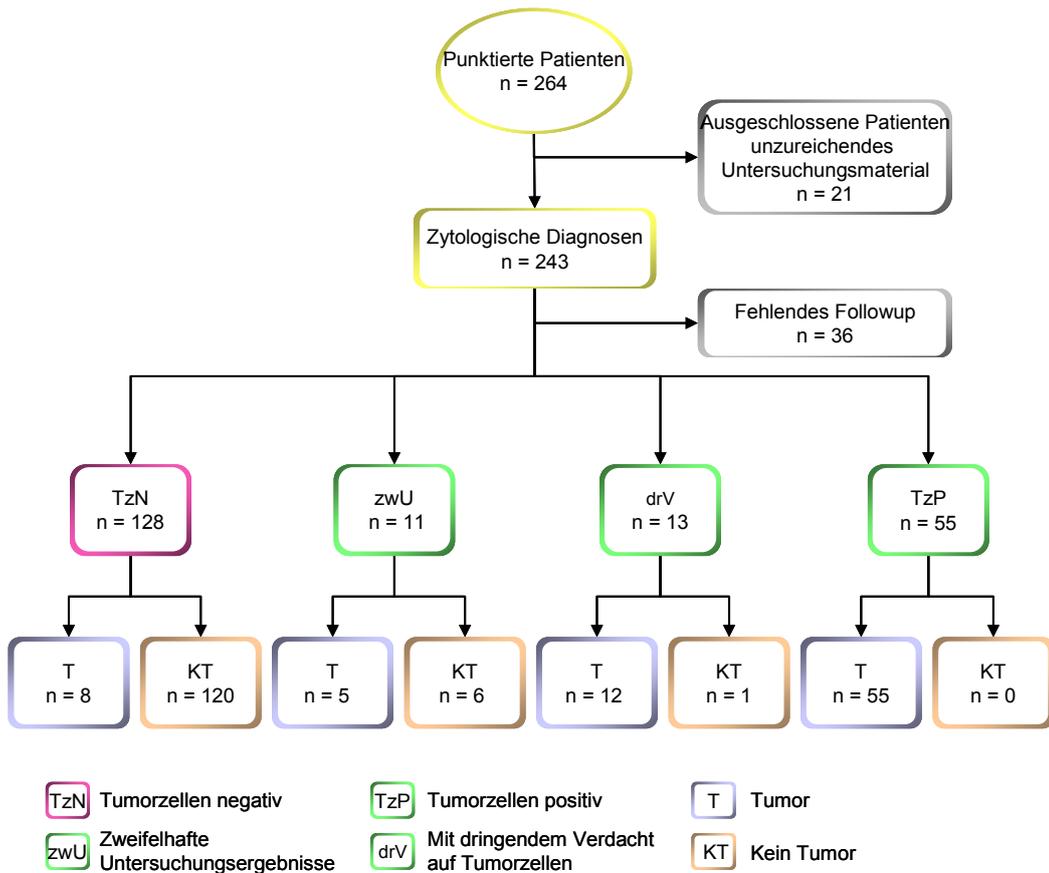


Abbildung 18: Treffsicherheit der FNABs aller malignitätsverdächtiger Raumforderungen, Wertungskategorie 2

Die Vier-Felder-Tafel in Tabelle 7 zeigt die Auswertung der zytologischen Diagnosen an allen Feinnadelpunktaten, unter der Annahme, dass die „zweifelhafte“ zytologischen Diagnosen als positiv bezüglich des Vorliegens einer Neoplasie gewertet werden.

Tabelle 7: Aufteilung der absoluten Häufigkeiten aller Feinnadelpunkte, Wertungskategorie 2

		Test		Summe
		⊕	⊖	
Krankheit	⊕	72	8	80
	⊖	7	120	127
Summe		79	128	207

Dies hat zur Folge, dass statistisch gesehen die Spezifität sinkt und die Sensitivität hingegen einen höheren Wert erreicht.

Demnach ergeben sich 72 richtig-positive zytologische Diagnosen, die der Gesamtzahl aller tatsächlichen positiven Tumorfälle ( $n=80$ ) gegenüber gestellt werden. Die Sensitivität beträgt 90%.

Die Spezifität stellt die 120 richtig-negativen Diagnosen ins Verhältnis zu der Gesamtzahl aller tatsächlichen Tumor-negativen Fälle ( $n=127$ ) und beträgt somit 94,5%. Die Berechnung der Gesamttreffericherheit ergibt einen Wert von 92,8%.

Der positive Prädiktionswert erreicht einen Wert von 91,1%.

Der negative Prädiktionswert erreicht einen Wert von 93,8%.

### 3.3.4 Darstellung der Ergebnisse der Feinnadelpunktionen von Lymphknoten

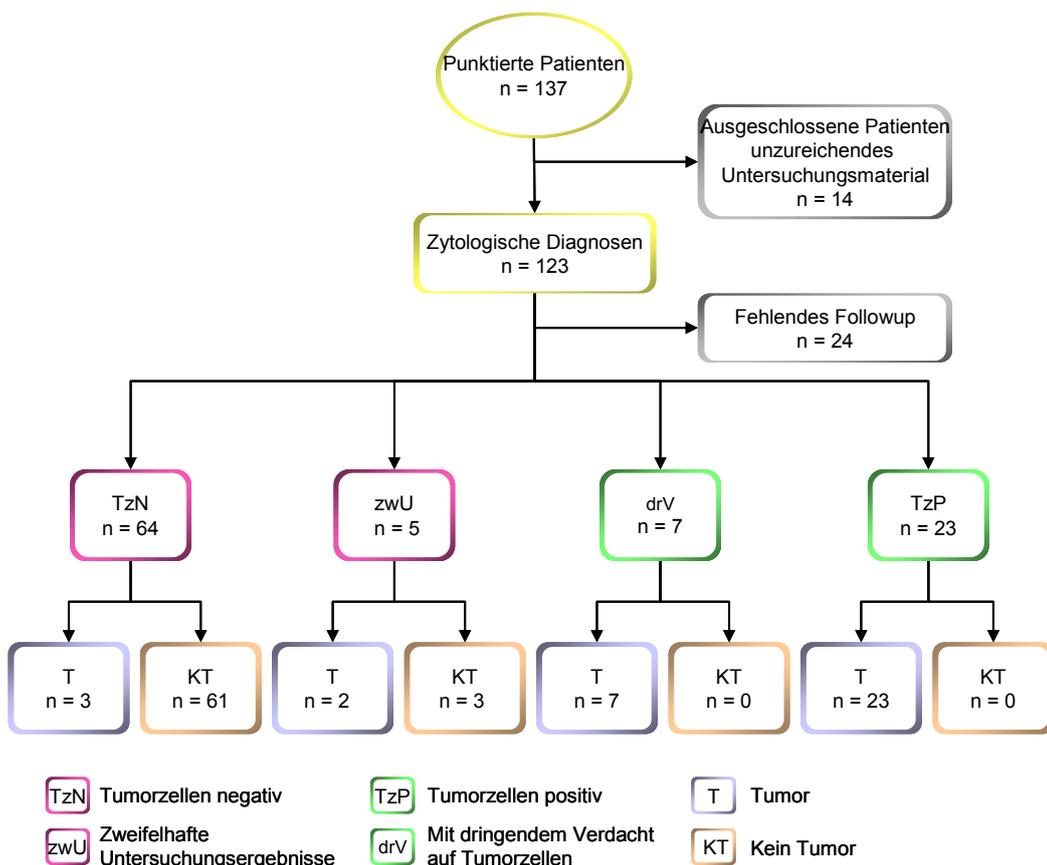


Abbildung 19: Treffsicherheit der FNABs von Lymphknoten, Wertungskategorie 1

Das vorliegende Flussdiagramm (Abbildung 19) veranschaulicht die zytologischen Diagnosen an Feinnadelpunktionen von cervikalen Lymphknoten und ihr histologisches/klinisches Follow-up.

Die Gesamtzahl beträgt 137 punktierte Patienten. Davon mussten 14 Fälle (10,2%) ausgeschlossen werden, da das Zellmaterial für eine sichere Diagnosestellung nicht aussagefähig war.

Weitere 24 Studienfälle konnten die Kriterien für das histologisch-klinische Follow-up, aufgrund mangelnder bzw. unzureichender Angaben in den Krankenakten, nicht erfüllen.

Im Einzelnen folgt die nähere Auswertung der einzelnen zytologischen Diagnosen.

#### „Tumorzell-negative“ Fälle

In 64 Fällen wurde die zytologische Diagnose „Tumorzell-negativ“ gestellt. Die folgende Tabelle zeigt die dazugehörigen histologischen/klinischen Diagnosen.

**Tabelle 8: Histologie/ Klinik der zytologisch „Tumorzell-negativen“ Fälle**

<b>Histologische / Klinik</b>	<b>Anzahl</b>
Lymphadenitis	35
cervikale Zysten	17
Abszessbildungen	4
Lymphknoten-Hyperplasien	5
Karzinom-Metastase im Lymphknoten	1
Lymphknoten-Metastase eines Plattenepithel-Ca	1
Non-Hodgkin-Lymphom	1
<b>Summe</b>	<b>64</b>

Die Gegenüberstellung der zytologischen „Tumorzell-negativen“ Ergebnisse ist in 61 Fällen übereinstimmend mit der Histologie/Klinik.

In drei Fällen jedoch ist sowohl die histologische Begutachtung als auch die klinische Diagnose positiv, bezüglich des Vorliegens von Malignität gewesen.

Im Rahmen dieser Studie sind alle zytologisch falsch-negativen und falsch-positiven Fälle ein wiederholtes Mal, durch eine erfahrene Zytopathologin, begutachtet worden, um mögliche Beobachtungsfehler (sog. screening error) oder Fehlpunktionen (sog. sampling oder geographic error) aufzuweisen.

Im Fall des Non-Hodgkin-Lymphoms konnten auch bei der zweiten Durchsicht keine malignen Tumorzellen ausfindig gemacht werden, da der punktierte Lymphknoten lediglich eine physiologische Zusammensetzung aufwies (geographic error).

Bei der Karzinom-Metastase in einem Lymphknoten wurde im Nachhinein histologisch deutlich, dass der Primärtumor sich in der Schilddrüse befand.

Die LK-Metastase eines Plattenepithel-Karzinoms stellte sich klinisch als Rezidiv eines Oropharynx-Karzinoms heraus, welches dem Zytopathologen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht bekannt war.

Die zweite Begutachtung ergab keinen Nachweis auf eine Malignität und ist somit einer Fehlpunktion (geographic error) zuzuschreiben.

#### „Zweifelhafte“ Fälle

Der Zytopathologe hat in fünf Fällen die Diagnose „zweifelhaft“, bezüglich des Vorliegens einer Neoplasie, gestellt. Bei diesen Ergebnissen sind maligne Zellen nicht sicher auszuschließen.

In der folgenden Tabelle sind die histologischen/klinischen Diagnosen der zweifelhaften Fälle aufgeführt.

**Tabelle 9: Histologie/ Klinik der zytologisch „zweifelhaften“ Fälle**

<b>Histologie / Klinik</b>	<b>Anzahl</b>
unspezifische Lymphadenitis	2
tumorfreier Lymphknoten	1
Hodgkin-Lymphom	1
folikuläres-centroblastisches B-Zell-Lymphom	1
<b>Summe</b>	<b>5</b>

Unter der Annahme, dass alle „zweifelhaften“ Fälle in die zytologische Wertung der Kategorie „negativ“ gezählt werden, treten bei der Auswertung der Lymphknotenpunkate zwei falsch-negative Diagnosen auf.

Diese falsch-negativen Diagnosen hatten für die betroffenen Patienten keine nachteiligen Konsequenzen, da in der zytologischen Diagnose auf eine operative Notwendigkeit hingewiesen wurde.

In der zweiten zytologischen Begutachtung, im Fall des B-Zell-Lymphoms, waren Lufttrocknungsartefakte im Präparat die Ursache für eine derartige Bewertung.

Beim Hodgkin-Lymphom wurde die zytologische Diagnose als „zweifelhaft“ bewertet, da zu wenig atypische Zellen vorhanden waren, um sicher die Diagnose einer Neoplasie zu stellen.

#### „Dringend verdächtige“ Fälle

Bei den zytologisch als „dringend verdächtig“ eingestuftten Fällen, sind die diagnostischen Kriterien für die sichere Annahme von Malignität nicht hinreichend ausgeprägt.

Die unten stehende Tabelle zeigt die Verteilung der histologischen/klinischen Diagnosen bei zytologisch „dringend verdächtig“ lautender Diagnose.

**Tabelle 10: Histologie/ Klinik der zytologisch „dringend verdächtigen“ Fälle**

<b>Histologie / Klinik</b>	<b>Anzahl</b>
Hodgkin-Lymphom	1
LK-Metastase eines Plattenepithel-Ca	4
B-Zell-Lymphom	1
„submandibulärer cervikaler Tumor“	1
<b>Summe</b>	<b>7</b>

Unter der Annahme, dass diese sieben Fälle als „Tumorzell-positiv“ zu werten sind, läge somit keine falsch-positive Punktionszytologie vor.

Demnach sind den Patienten durch die Diagnose der Punktionszytologie keine Nachteile bezüglich der therapeutischen Vorgehensweise entstanden.

Dennoch wurden alle „dringend verdächtigen“ Fälle ein weiteres Mal begutachtet, um der Ursache nachzugehen, weshalb eine sichere (positive) Diagnose nicht möglich war.

In den Fällen der Plattenepithelkarzinome und beim Hodgkin-Lymphom, waren zu wenig maligne Zellen vorhanden, um eine sichere und valide Diagnose zu stellen.

Beim B-Zell-Lymphom lag die Ursache in Lufttrocknungsartefakten.

Im Fall des submandibulären Tumors war das zytologische Zellbild dringend verdächtig auf das Vorliegen eines mesenchymalen, gefäßreichen Tumors unklarer Dignität.

Eine sicher positive, zytologische Diagnosestellung war bedingt durch eine zu geringe Anzahl maligner Zellen nicht möglich. Der Zytopathologe empfahl eine weitere histologische Abklärung dieses Befundes.

#### „Tumorzell-positive“ Fälle

Bei 23 Lymphknotenpunktaten wurde die zytologische Diagnose „Tumorzell-positiv“ gestellt. Die Auswertung ergab, dass sich sämtliche 23 Fälle, die zytologisch als Neoplasie erkannt wurden, als richtig-positiv erwiesen haben.

Die Histologie/Klinik der „Tumorzell-positiven“ Fälle ergaben folgende Diagnosen:

**Tabelle 11: Histologie/ Klinik der zytologisch „Tumorzell-positiven“ Fälle**

<b>Histologie/Klinik</b>	<b>Anzahl</b>
Lk-Metastase eines PE-Karzinoms	16
Non-Hodgkin-Lymphome	3
Lk-Metastasen eines Schilddrüsen-Karzinoms	2
Hodgkin-Lymphom	1
Karzinom-Metastase im Lymphknoten	1
<b>Summe</b>	<b>23</b>

Eine nähere Gegenüberstellung von zytologischen und histologischen Diagnosen, ergab folgende Erkenntnisse:

Die Klassifikation der Lymphknoten-Metastasen bei den Plattenepithel-Karzinomen war in 9 Fällen zytologisch übereinstimmend mit der histologischen Diagnose.

In den übrigen 7 Fällen wurden seitens des Zytopathologen maligne Tumorzellen als „sicher-positiv“ erkannt, ohne sich jedoch auf eine eindeutige Typisierung festzulegen.

In Folge dessen werden diese Fälle, die zytologisch eindeutig als Neoplasie erkannt wurden, als „Tumorzell-positiv“ gewertet.

Bei der Karzinom-Metastase in einem cervikalen Lymphknoten wurde zur weiteren Abklärung dieses Befundes und zum Ausschluss eines malignen Non-Hodgkin-Lymphoms eine ergänzende immunzytochemische Untersuchung seitens des Zytopathologen durchgeführt.

Die immunzytochemische Untersuchung kam zum Ergebnis, dass im Lymphknoten eindeutig epitheliale Tumorzellen vorlagen.

Die Lymphknotenmetastasen der Schilddrüsen-Karzinome wurden beide zytologisch richtig diagnostiziert und der angegebene Typ stimmte mit dem der Histologie überein.

In den Fällen der Non-Hodgkin-Lymphome und des Hodgkin-Lymphoms waren die histogenetischen Typisierungen, seitens der Zytopathologie, übereinstimmend mit der Histologie.

### 3.3.5 Auswertung der Ergebnisse der Feinnadelpunktionen von Lymphknoten

In diesem Ergebnisteil werden die Feinnadelpunktionen der Lymphknoten, unter besonderer Berücksichtigung der „zweifelhaften“ zytologischen Diagnosen, statistisch ausgewertet.

#### 3.3.5.1 Lymphknoten, Wertungskategorie 1

Die in Tabelle 12 abgebildete Vier-Felder-Tafel veranschaulicht die diagnostischen Ergebnisse der Lymphknotenpunktate, bezüglich der Wertungskategorie 1.

**Tabelle 12: Aufteilung der absoluten Häufigkeiten der Lymphknoten-Feinnadelpunktate, Wertungskategorie 1**

		Test		Summe
		⊕	⊖	
Krankheit	⊕	30	5	<b>35</b>
	⊖	0	64	<b>64</b>
Summe		<b>30</b>	<b>69</b>	<b>99</b>

Die Sensitivität errechnet sich aus den 30 richtig-positiven Diagnosen zur Gesamtzahl aller tatsächlich positiven Diagnosen (n=35) und beträgt somit 85,7%.

Demnach wurden fünf Fälle fälschlicherweise als negativ diagnostiziert, bezüglich des Vorliegens einer Neoplasie.

Die Falsch-Negativrate erreicht einen verhältnismäßig hohen Wert von 14,3%.

Die Spezifität ergibt sich aus dem Verhältnis der 64 richtig-negativen Diagnosen zu der Summe der richtig-negativen und falsch-positiven Diagnosen (n=64) und beträgt demnach 100%. Dies bedeutet, dass seitens der Zytopathologen keine falsch-positiven Diagnosen gestellt wurden.

Die Berechnung der Gesamtreffsicherheit ergibt einen Wert von 94,9%.

Der positive Prädiktionswert erreicht einen prozentualen Wert von 100, das heißt, dass alle Tumore richtig vorhergesagt wurden.

Der negative Prädiktionswert erreicht einen prozentualen Wert von 92,8.

### 3.3.5.2 Lymphknoten, Wertungskategorie 2

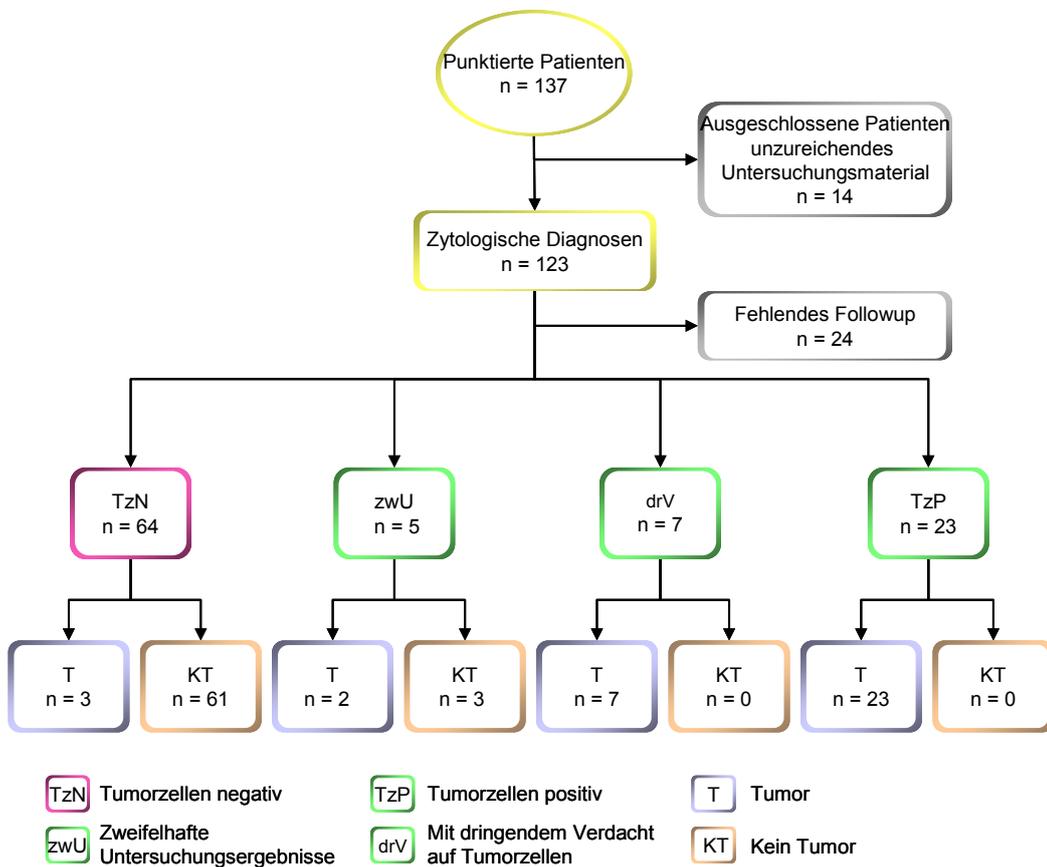


Abbildung 20: Treffsicherheit der FNABs von Lymphknoten, Wertungskategorie 2

Die Vier-Felder-Tafel in Tabelle 13 zeigt die Auswertung aller Lymphknoten-Feinnadelpunkte, unter der Annahme, dass die „zweifelhaften“ zytologischen Fälle als positiv, bezüglich des Vorliegens einer Neoplasie, gewertet werden.

**Tabelle 13: Aufteilung der absoluten Häufigkeiten der Lymphknoten-Feinnadelpunkte, Wertungskategorie 2**

		Test		Summe
		⊕	⊖	
Krankheit	⊕	32	3	<b>35</b>
	⊖	3	61	<b>64</b>
Summe		<b>35</b>	<b>64</b>	<b>99</b>

Demnach ergeben sich 32 richtig-positive zytologische Diagnosen, die der Gesamtzahl aller tatsächlich positiven Tumorfälle (n=35) gegenüber gestellt werden. Die Sensitivität beträgt 91,4%.

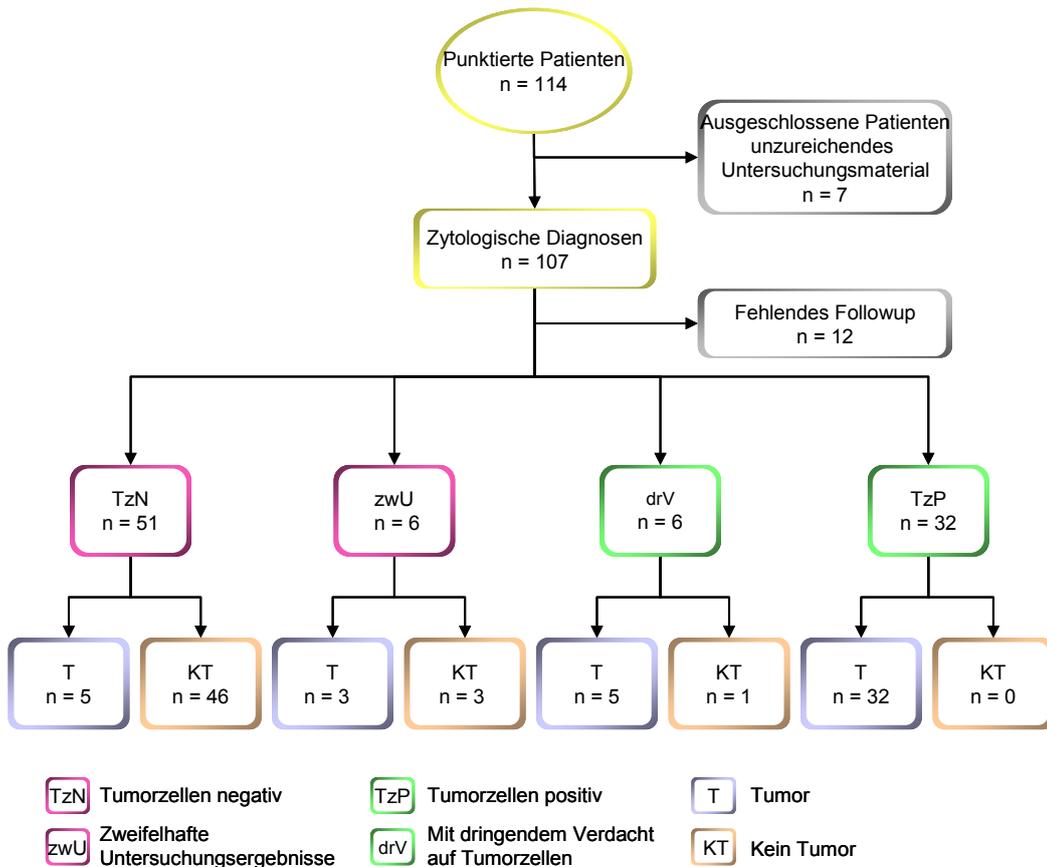
Die Spezifität stellt die 61 richtig-negativen Diagnosen ins Verhältnis zu der Gesamtzahl aller tatsächlich negativen Fälle (n=64) und beträgt somit 95,3%.

Die Berechnung der Gesamtreffsicherheit ergibt einen Wert von 93,9%.

Der positive Prädiktionswert erreicht einen Wert von 91,4%.

Der negative Prädiktionswert erreicht einen Wert von 95,3%.

### 3.3.6 Darstellung der Ergebnisse der Feinnadelpunktionen von Speicheldrüsen



**Abbildung 21: Treffsicherheit der FNABs der Speicheldrüsen, Wertungskategorie 1**

Das oben gezeigte Flussdiagramm in Abbildung 21 veranschaulicht die diagnostische Auswertung der zytologischen Diagnosen an Feinnadelpunktionen der Speicheldrüsen.

Die Gesamtzahl punktierter Patienten beläuft sich auf 114. Davon mussten sieben Fälle ausgeschlossen werden, da das Zellmaterial zytodiagnostisch nicht aussagefähig war. Weitere zwölf Fälle konnten die Einschlusskriterien für das histologisch-klinische Follow-up nicht erfüllen.

Die nähere Auswertung der einzelnen zytologischen Diagnosen sowie die Ermittlung der Treffsicherheit gehen demnach von einer Berechnung an 95 punktierten Patienten aus.

„Tumorzell-negative“ Fälle

In 51 Fällen wurde die zytologische Diagnose „Tumorzell-negativ“ gestellt.

Die histologischen/klinischen Diagnosen dieser zytologischen Kategorie sind nachfolgend tabellarisch aufgeführt.

**Tabelle 14: Histologie/ Klinik der zytologisch „Tumorzell-negativen“ Fälle**

<b>Histologische / Klinik</b>	<b>Anzahl</b>
Sialadenosen	16
Parotiszysten	12
entzündliche (viral) Parotitis	10
Abszessbildungen	8
Zystadenolymphome	2
Parotis-Karzinom	1
Adenoidzystisches-Karzinom	1
Pleomorphes Adenom	1
<b>Summe</b>	<b>51</b>

Die Gegenüberstellung der „Tumorzell-negativen“ Ergebnisse ist in 46 Fällen zytologisch übereinstimmend mit der Histologie/Klinik.

Jedoch wurden fünf Fälle nach der histologischen Diagnose als positiv, bezüglich des Vorliegens einer Neoplasie, gewertet. Diese fünf falsch-negativen Fälle wurden ein wiederholtes Mal zytologisch begutachtet.

Aus Sicht des Zytopathologen waren bei den beiden Zystadenolymphomen nur zystische Anteile, ohne epitheliale Auskleidung, erkennbar.

Beim pleomorphen Adenom kam man zur Schlussfolgerung, dass es sich um eine Fehlpunktion handelt (geographic error). In diesem Präparat waren keine Zellen der Gl. parotis vorhanden.

Selbst bei den beiden Karzinom-Fällen erbrachte die wiederholte Durchsicht der Präparate keine Änderung der ursprünglich gestellten Diagnose. Zytologisch war kein Anhalt auf eine Malignität nachweisbar, lediglich zystische, sowie entzündlich-degenerative Zellen waren erkennbar.

Beide zytologischen Diagnosen entsprachen somit einem „geographic error“.

„Zweifelhafte“ Fälle

In sechs Fällen wurde die Diagnose „zweifelhaft“, bezüglich des Vorliegens einer Neoplasie, gestellt. Die im Anschluss erfolgten histologischen Begutachtungen ergaben folgende Diagnosen:

**Tabelle 15: Histologie/ Klinik der zytologisch „zweifelhaften“ Fälle**

<b>Histologie / Klinik</b>	<b>Anzahl</b>
entzündliche Parotitis	3
Warthin Tumor	2
kleinzelliges Parotis-Karzinom	1
<b>Summe</b>	<b>6</b>

Bei den Warthin-Tumoren wurde eine „zweifelhafte“ zytologische Diagnose gestellt, da neoplastische Zellen und zystische Anteile eines Zystadenolymphoms nicht sicher auszuschließen waren. Es lagen keine charakteristischen Zellen einer Zystenauskleidung vor.

Im Fall des kleinzelligen Parotis-Karzinoms ergab das zweite zytologische Gutachten, dass das Zellbild einen kleinen Verband abnormer Epithelien aufwies.

Ein Karzinom war daher seitens des Zytopathologen nicht sicher auszuschließen. An dem äußerst spärlichen Untersuchungsmaterial war eine weitergehende Diagnose nicht mehr möglich.

„Dringend verdächtige“ Fälle

Die Auswertung der Feinnadelpunktionen bei den Speicheldrüsen ergab sechs „dringend verdächtige“ Studienfälle.

**Tabelle 16: Histologie/ Klinik der zytologisch „dringend verdächtigen“ Fälle**

<b>Histologie / Klinik</b>	<b>Anzahl</b>
Zystadenolymphome	4
Mukoepidermoid-Karzinom	1
Parotitis	1
<b>Summe</b>	<b>6</b>

In allen vier Fällen, der histologisch gesicherten Zystadenolymphome, ergab die zytologische Begutachtung, dass der Verdacht eines Warthin-Tumors stets geäußert worden war. Eine „Tumorzell-positive“ Diagnose konnte, aufgrund des Fehlens einer zystischen Komponente und der geringen Anzahl an oxyphilen Zellen, nicht eindeutig gestellt werden.

Im Fall des Mukoepidermoid-Karzinoms handelte es sich um ein Nachresektat bei bekanntem Primärtumor. Die diagnostische Sicherheit war, aufgrund der geringen Anzahl an malignen Zellen, eingeschränkt.

In dieser Studie gilt die Annahme, dass die zytologisch „dringend verdächtigen“ als Tumorzell-positive Fälle gewertet werden.

Demnach liegt eine punktionszytologische falsch-positive Diagnose eines Parotis-Feinnadelpunktats vor.

#### „Tumorzell-positive“ Fälle

Bei 32 Speicheldrüsenpunktaten wurde die zytologische Diagnose „Tumorzell-positiv“ gestellt. Die Auswertung ergab, dass sämtliche 32 Fälle sich als richtig-positiv erwiesen haben.

Die Histologie/Klinik der „Tumorzell-positiven“ Fälle ergaben folgende Diagnosen:

**Tabelle 17: Histologie/ Klinik der zytologisch „Tumorzell-positiven“ Fälle**

<b>Histologie/Klinik</b>	<b>Anzahl</b>
Pleomorphe Adenome	13
Parotis-Karzinome	12
Zystadenolymphome	7
<b>Summe</b>	<b>32</b>

Die zytologische Klassifikation der Zystadenolymphome war in allen sieben Fällen mit der Histologie übereinstimmend.

Bei den pleomorphen Adenomen konnte sich der Zytopathologe in einem Fall nicht auf eine eindeutige Diagnose festlegen. Das Zellbild dieser Punktion entsprach einem epithelialen Tumor unklarer Dignität. Das zytologische Gutachten empfahl eine weitere histologische Abklärung des Befundes.

Die Parotis-Karzinome wurden in vier Fällen zytologisch richtig als adenoidzystische Karzinome klassifiziert.

In den restlichen Fällen konnte der Zytopathologe bösartige Zellen nachweisen. Diese Fälle gingen in die Kategorie der „Tumorzell-positiven“ ein und wurden demnach als richtig-positiv gewertet.

### 3.3.7 Auswertung der Ergebnisse der Feinnadelpunktionen von Speicheldrüsen

In der folgenden Betrachtung werden die Speicheldrüsen-Feinnadelpunktionen, unter besonderer Berücksichtigung der „zweifelhaften“ zytologischen Diagnosen statistisch ausgewertet.

#### 3.3.7.1 Speicheldrüsen, Wertungskategorie 1

In Tabelle 18 wird auf der Basis einer Vier-Felder-Tafel die statistische Auswertung aller Speicheldrüsenpunktate, hinsichtlich Wertungskategorie 1, vorgenommen.

**Tabelle 18: Aufteilung der absoluten Häufigkeiten der Speicheldrüsen-Feinnadelpunktate, Wertungskategorie 1**

		Test		Summe
		⊕	⊖	
Krankheit	⊕	37	8	<b>45</b>
	⊖	1	49	<b>50</b>
Summe		<b>38</b>	<b>57</b>	<b>95</b>

Die Sensitivität stellt die 37 richtig-positiven Diagnosen zur Gesamtzahl aller tatsächlich positiven Tumorfälle (37/45) in Beziehung.

Die Sensitivität beträgt demnach 82,2%, das heißt, dass acht Studienfälle fälschlicherweise als „Tumorzell-negativ“ diagnostiziert wurden. Die Falsch-Negativrate erreicht einen Wert von 17,8%.

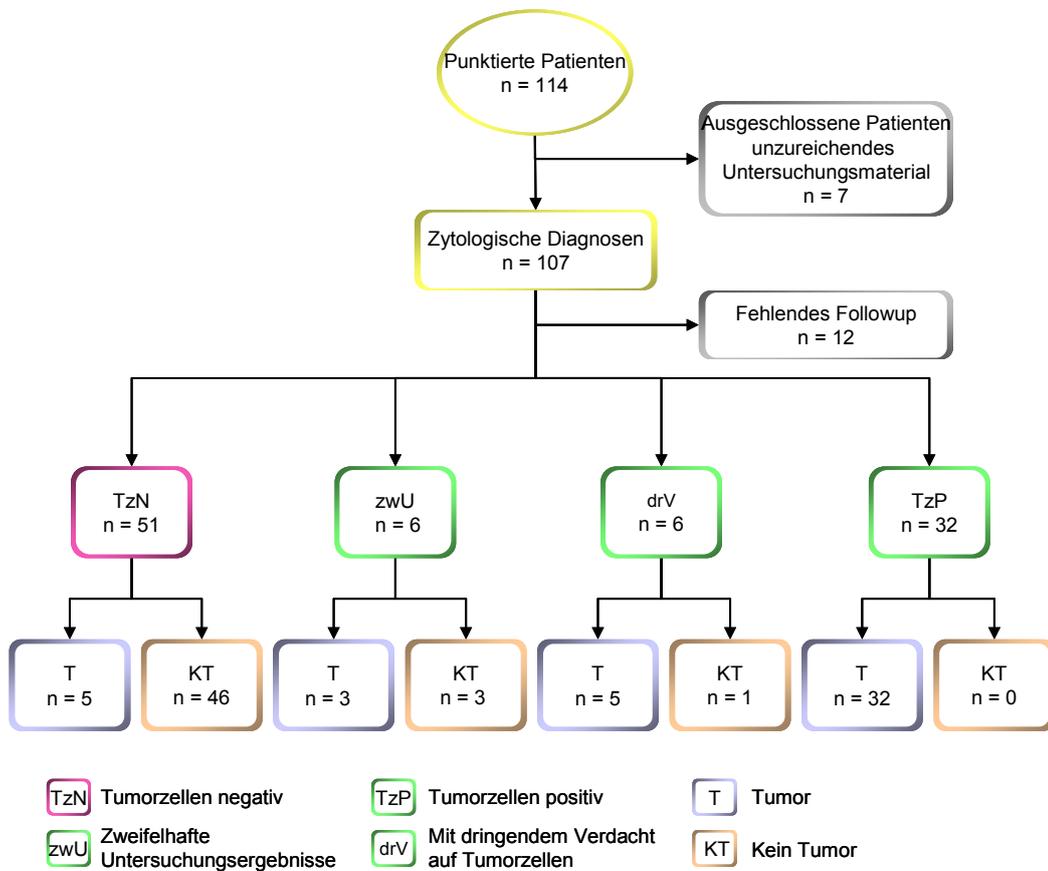
Die Spezifität stellt die 49 richtig-negativen Diagnosen zur Gesamtzahl aller tatsächlich negativen Fälle (49/50) in Beziehung und beläuft sich somit auf 98%. Die Falsch-Positivrate beträgt demnach zwei Prozent.

Die Gesamttrefferquote aller Feinnadelpunktate ergibt sich aus der Betrachtung der 86 zytologisch richtig gestellten Diagnosen (richtig positive und richtig negative Diagnosen) in Bezug auf alle 95 Studienfälle. Die Gesamttrefferquote beträgt somit 90,5%.

Der positive Prädiktionwert erreicht einen prozentualen Wert von 97,4.

Der negative Prädiktionwert erreicht einen prozentualen Wert von 86.

### 3.3.7.2 Speicheldrüsen, Wertungskategorie 2



**Abbildung 22: Treffsicherheit der FNABs der Speicheldrüsen, Wertungskategorie 2**

Die Vier-Felder-Tafel in der unten gezeigten Tabelle 19 zeigt die Auswertung der Speicheldrüsenpunktate, unter dem Vorbehalt, dass die zytologisch zweifelhaften Fälle als positiv, bezüglich des Vorliegens einer Neoplasie, gewertet werden.

**Tabelle 19: Aufteilung der absoluten Häufigkeiten der Speicheldrüsen-Feinnadelpunkte, Wertungskategorie 2**

		Test		Summe
		⊕	⊖	
Krankheit	⊕	40	5	<b>45</b>
	⊖	4	46	<b>50</b>
Summe		<b>44</b>	<b>51</b>	<b>95</b>

Demgemäß ergeben sich 40 richtig-positive zytologische Diagnosen, die der Gesamtzahl aller tatsächlich positiven Tumorfälle (n=45) gegenüber gestellt werden. Die Sensitivität beträgt 88,8%.

Die Spezifität stellt die 46 richtig-negativen Diagnosen ins Verhältnis zu der Gesamtzahl aller tatsächlich negativen Fälle (n=50) und beträgt somit 92%.

Die Berechnung der Gesamtreffsicherheit beläuft sich auf einen Wert von 90,5%.

Der positive Prädiktionwert erreicht einen prozentualen Wert von 90,9.

Der negative Prädiktionwert erreicht einen prozentualen Wert von 90,2.

## 4 Diskussion

Mit der diagnostischen Aussagekraft und der klinischen Relevanz der Feinnadelaspirationsbiopsie hat sich bereits eine Vielzahl von Studien befasst.

Diese Studien beziehen sich auf die Dignitätsabklärung malignitätsverdächtiger Raumforderungen und gelangen zu diskrepanten Ergebnissen hinsichtlich der Treffsicherheit. In der Literaturangabe erreicht die FNAB der Speicheldrüse eine Sensitivität von 70% bis 98% während hingegen die Spezifität stets mit höheren Werten zwischen 86% - 100% angegeben wird (Tabelle 20).

**Tabelle 20: Literaturübersicht: Ergebnisse der Treffsicherheit der FNAB von Speicheldrüsen**

Studie	Jahr	Fallzahl	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Bono et al.	1983	79	86	100
Qizilbash et al.	1985	146	88	100
O'Dwyer et al.	1986	341	73	94
Cohen et al.	1986	40	87	88
Layfield et al.	1987	171	88	90
Nettle & Orell	1989	106	80	99
Young et al.	1990	79	84	98,4
Kocjan et al.	1990	45	89	94
Frable & Frable	1991	552	93,3	99
Chan et al.	1992	112	86	99
Weinberger et al.	1992	49	79	91
Candel et al.	1993	1022	95,7	100
Roland et al.	1993	97	91	100
Zurrada et al.	1993	246	85	100
Jayaram et al.	1994	247	98	98
Orell	1995	325	85,5	99,5
Atula et al.	1996	438	70	92
Cristallini et al.	1997	153	97,6	98,4
Cajulis et al.	1997	151	91	96
Shintani et al.	1997	43	88,9	94,1
Al-Khafaji et al.	1998	154	82	86
Stewart et al.	2000	341	92	100
Postema et al.	2004	388	88	99
<b>Mittelwert</b>	<b>1993</b>	<b>232</b>	<b>86,9</b>	<b>96,3</b>
Maximum	2004	1022	98	100
Minimum	1983	40	70	86

Dies bedeutet, dass die Feinnadelpunktion bei entzündungsbedingten, gutartigen Erkrankungen der Speicheldrüse genauer und zuverlässiger ist, als beim Vorliegen einer Malignität (Cohen et al. 1992, Young 1995).

In der hier vorliegenden retrospektiven Studie ergab die Auswertung der Speicheldrüsenpunktate, bezüglich der Wertungskategorie 1, eine Sensitivität von 82,2%, die Spezifität betrug 98% und die Gesamttrefferquote lag bei 90,5%.

Die Spezifität liegt mit 1,7% demnach über dem Mittelwert (96,3%) der Literaturmittel aus 23 Publikationen.

Die ermittelte Sensitivität liegt dagegen mit 4,7% unter dem Mittelwert (86,9%) der Literaturübersicht. Die Falsch-Negativrate beträgt demnach 17,8% (acht Studienfälle) und ist daher unbefriedigend.

In der Literatur erreicht die Falsch-Negativrate diskrepante Werte.

Chieng et al. (2000) berichten in ihrer retrospektiven Studie (45 Fälle), dass keine falsch-negative Diagnose gestellt wurde. Die Sensitivität lag demgemäß bei 100%. Bei Layfield et al. (1987) lag die Falsch-Negativrate bei 4,7%.

Lukas (2006) beschrieb in seiner Arbeit, dass 12 von 136 Fällen fälschlicherweise als negativ diagnostiziert wurden. Die Falsch-Negativrate beträgt bei ihm 8,8%.

Behzatoglu et al. ermittelten 2004 eine Spezifität von 98% und eine Sensitivität von 91%. Die Falsch-Negativrate betrug 9%. Die Autoren zogen die Schlussfolgerung, dass alle falsch-negativen Diagnosen durch sampling errors bedingt waren.

Dieser Ansicht sind auch die Autoren Stewart et al. (2000) und behaupten, dass in ihrer Studie sieben von zehn falsch-negativen Ergebnissen durch einen sampling error (70%) resultierten.

In einer Studie von Al-Khafaji et al. (1998) lag bei 6 von 13 falsch-negativen Fällen die Ursache in einem sampling error (46,2%). Die Falsch-Negativrate betrug 8,4%.

Die Autoren kommen zur Schlussfolgerung, dass durch eine kombinierte, interaktive klinische, radiologische und zytologische Befundung (sog. „triple-test“) die Falsch-Negativrate gesenkt werden kann.

Atula et al. (1996) berichten, dass die Falsch-Negativrate in einigen Studien sogar bis zu 30% betragen kann (Lindberg et al. 1976, Zurrida et al. 1993, Pilotti et al. 1993).

Dies ist bei Feinnadelpunktionen der Speicheldrüsen besonders dann der Fall, falls atypische Zellen in pleomorphen Adenomen vorkommen, beim Vorliegen zystischer Läsionen, epithelial-myoepithelialer Karzinome und reaktiven-lymphoepithelialen Läsionen (Orell et al. 1988, Young 1994, Gray 1995).

Die relativ hohe Falsch-Negativrate in dieser Arbeit ist dadurch erklärbar, dass bei zwei Zystadenolymphomen nur zystische Anteile, ohne epitheliale Auskleidungen, erkennbar waren. Bei weiteren zwei Zystadenolymphomen waren neoplastische und zystische Anteile nicht sicher auszuschließen. Die zytologische Diagnose lautete folglich „zweifelhaft“ bezüglich des Vorliegens einer Neoplasie.

Aus Sicht des Zytopathologen müssen beim Zystadenolymphom drei morphologische Anteile vorliegen: der zystische, der epitheliale und lymphatische Anteil, um eine „sicher positive“ Diagnose zu stellen.

Sobald nur eine zytomorphologische Komponente fehlt, wird die zytologische Diagnosestellung erschwert (Chai et al. 1997).

Hingegen ist die zytologische Treffsicherheit beim pleomorphen Adenom höher als beim Zystadenolymphom (Lindberg et al. 1976, Zurrada et al. 1993).

Diese Ansicht teilt auch Atula et al. (1996) und behauptet, dass pleomorphe Adenome zu 91% und Zystadenolymphome zu 88% in seiner Studie richtig erkannt wurden.

In dieser Studie beträgt der PPV bei pleomorphen Adenomen 92,9% (13 von 14) und 73,3% (11 von 15) bei Zystadenolymphomen. Ausgehend von der Wertungskategorie 2 steigt der PPV bei den Zystadenolymphomen auf 86,6% (13 von 15).

Dies führt zur Schlussfolgerung, dass die zytologisch zweifelhaften Fälle bzw. die mäßig verwertbaren Punktionen nach Möglichkeit wiederholt werden sollten.

Dadurch steigt die diagnostische Sicherheit und Leistungsfähigkeit der Feinnadelaspirationsbiopsie per se im Hinblick auf die präoperative Dignitätsabklärung und schafft damit eine bessere Voraussetzung für die Planung des operativen Eingriffs.

Vor allem „zweifelhafte“ und in einem geringen Maße auch „dringend verdächtige“ Fälle, bezüglich des Vorliegens einer Neoplasie, stellen für Chirurg und Zytopathologen eine Herausforderung für das weitere therapeutische Vorgehen dar.

Insbesondere bei den malignen Entartungen der Speicheldrüse ist eine sichere diagnostische Abklärung von großer Bedeutung.

Speicheldrüsenkarzinome sind zwar selten und machen etwa nur 4% der Tumoren im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich aus (Booth et al. 1999).

Doch aufgrund ihrer Seltenheit, ihrer komplexen Tumormorphologie und der Bildung von Fernmetastasen stellen Speicheldrüsenkarzinome eine erhebliche diagnostische und therapeutische Relevanz dar.

Die in dieser Studie vorgenommene Auswertung der 16 Speicheldrüsenkarzinome, die durch histologische Gutachten verifiziert wurden, ergab zwei falsch-negative zytologische Diagnosen.

Eine wiederholte Durchsicht der Präparate konnte ebenfalls keine Malignität nachweisen, da lediglich entzündlich-degenerative Zellen erkennbar waren.

Bei einem weiteren kleinzelligen Parotiskarzinom wurde die zytologische Diagnose „zweifelhaft“, bezüglich des Vorliegens einer Neoplasie gestellt, da das Zellbild lediglich einen kleinen Verband abnormer Epithelien aufwies. Ein Karzinom war daher nicht sicher auszuschließen.

Der Zytopathologe ist also nur dann in der Lage eine sichere und valide Diagnose zu stellen, falls ausreichend verwertbare Zellen vorliegen, die auf eine Malignität hinweisen.

Mit anderen Worten, in dem Maße, wie sich zytologisch unzureichende und „zweifelhafte“ Diagnosen vermeiden lassen, steigt die diagnostische Ausbeute (Gesamttreffsicherheit) der Feinnadelaspirationsbiopsie.

Eine mäßig verwertbare Aspirationszytologie, die konsequenterweise zu einer „zweifelhaften“ zytologischen Diagnose führt, sollte demnach reevaluiert werden (Gehrking et al. 2007).

Problematisch für die Diagnostik bleibt der Anteil der „unzureichenden“ Feinnadelpunktionen. Bei malignitätsverdächtigen Raumforderungen der Schilddrüse beispielsweise hält die „Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice“ (1996), eine Rate an „unzureichenden Zellentnahmen“ bis 15% für akzeptabel.

In dieser Studie liegt der Wert bei 8% und befindet sich im Mittelfeld, bezogen auf vergleichbare Studien.

In der Studie von Atula et al. (1996) lag die Rate an „unzureichenden Zellmaterial“ bei 2,3% (10 von 438), ebenfalls bei den Autoren Stewart et al. (2000), während Behzatoglu et al. (2004) mit 5,3% und Das et al. (2004) mit 6% eine höhere Rate erzielten. Bei Lukas (2006) lag die Rate der „unzureichenden Ausstrichpräparate“ sogar bei 11%.

Eine Möglichkeit, die Rate an „unzureichenden Zellentnahmen“ zu senken, besteht im Phasen-Kontrastmikroskop der ungefärbten Ausstrichpräparate durch den Kliniker selbst.

Geht man infolgedessen von der Wertungskategorie 2 (Kapitel 3.3.7.2) aus und bewertet die „zweifelhaften“ Speicheldrüsenpunktate als zytologisch „Tumorzell-positiv“, führt dies zu einer Steigerung der Sensitivität von 82,2% auf 88,8% und die Falsch-Negativrate sinkt erfreulicherweise dementsprechend.

Die ermittelte Sensitivität liegt mit 1,9% somit über dem Mittelwert (86,9%) der Literaturübersicht aus 23 Publikationen (s. Tabelle 20).

Allerdings sinkt im Gegenzug konsequenterweise die sehr gute Spezifität von 98% auf 92%. Die Spezifität liegt mit 4,3% demnach unter dem Mittelwert (96,3%) der Literaturmittel (Tabelle 20).

Diese Ergebnisse zeigen, wie wichtig die Einbeziehung der „zweifelhaften“ Untersuchungsergebnisse in die der histologisch abklärungsbedürftigen Fälle ist.

Die diagnostische Sicherheit der FNAB, bezüglich der Sensitivität, ist schon von vielen Autoren kontrovers diskutiert worden.

So sahen es Costas et al. (2000) als bedenklich an „zweifelhafte“ zytologische Punktate als positiv zu werten, weil eine Vielzahl unnötiger Operationen die Folge wäre. Wong et al. (2000) und Mikunyadzi P. (2002) zogen hingegen die Schlussfolgerung, dass diese diagnostische Lücke in Kauf zu nehmen ist.

Die Tumorverteilung des Patientenkollektivs in der vorliegenden Studie ergab eine verhältnismäßig hohe Prävalenz (35,5%) von Speicheldrüsenkarzinomen.

Da die primäre Therapiewahl in der vollständigen Resektion des Tumors besteht, wird die chirurgische Vorgehensweise vor allem von der Tumorentität und dem Tumorstadium bestimmt.

Es ist daher präoperativ von großer Bedeutung eine histogenetische Typisierung (Klassifikation) vorzunehmen (Qizilbash et al. 1985).

Die Auswertung der Gegenüberstellung von zytologischer und histologischer Diagnose ergab, dass lediglich 7 von 16 Speicheldrüsenkarzinomen zytologisch richtig typisiert werden konnten, vorwiegend das adenoidzystische Karzinom (6/7). Die mäßige Treffsicherheit bei den Speicheldrüsenkarzinomen hinsichtlich ihrer histogenetischen Typisierung, haben schon andere Autoren in ihren Studien erkannt (Layfield et al. 1987, Behzatoglu et al. 2004).

Im Zuge dieser Tatsache ist es ratsam, dass präoperativ weitere zytologische, adjuvante Methoden (Immunzytochemie, DNA-Zytometrie) durchgeführt werden (Weinberger et al. 1992, Bartels et al. 2000).

Schlussfolgernd ist mit Hilfe der Feinnadelpunktion eine sichere Differenzierung zwischen einer Entzündung und dem Vorliegen einer Neoplasie möglich (Orell et al. 1988, Young et al. 1990, Cohen et al. 1992).

Bei der präoperativen Dignitätsbeurteilung der Speicheldrüsentumore ist sie von großer Bedeutung (Orell 1995, Cristallini et al. 1997, Cajulis et al. 1997).

Insbesondere der hohe zytologische Vorhersagewert bei den gutartigen Tumoren schafft somit eine bessere Voraussetzung für den operativen Eingriff (totale Parotidektomie) und vermeidet im Falle einer Re-Operation eine Erhöhung der Operationsmorbidity hinsichtlich Blutungsneigung und Nervenpräparation (Wong et al. 2000, Stennert et al. 2001, O'Brien 2003) und verbessert somit wesentlich die Lebensqualität der Patienten (Kelleher et al. 2002, Kwok et al. 2002).

Allerdings muss hingegen auch berücksichtigt werden, dass eine histogenetische Typisierung der Speicheldrüsenkarzinome mittels der FNAB schwer bestimmbar ist (Pisharodi 1995, Stanley et al. 1996).

Ein weiterer Beleg für die klinischen Relevanz und Bedeutung der FNAB ist die hohe zytologische Treffsicherheit bei cervikalen Lymphknoten (Tabelle 21).

**Tabelle 21: Literaturübersicht: Ergebnisse der Treffsicherheit der FNAB von Lymphknoten**

Studie	Jahr	Fallzahl	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Frable & Frable	1982	649	95	98
Lee et al.	1987	200	89	91
Das et al.	1987	40 <sup>1</sup>	100	100
Carter et al.	1988	118	98	91
Tani et al.	1989	54	93	98
Sneige et al.	1990	154	95	100
Cartagena et al.	1992	86	82	88
Wakely PE	1992	k.A	93	95
Pilotti et al.	1993	62	83	95
Robins et al.	1994	71 <sup>2</sup>	100	100
Daskalopolou et al.	1995	164 <sup>2</sup>	99	98
Prasad et al.	1996	2418	97	99,4
Dunphy et al.	1997	60	80	100
Stewart et al.	1998	50	78	99
Young et al.	1998	72	80	100
<b>Mittelwert</b>	<b>1992</b>	<b>386</b>	<b>90,8</b>	<b>96,8</b>
Maximum	1998	2418	100	100
Minimum	1982	50	78	88

<sup>1</sup> Burkitt-Lymphome, <sup>2</sup> Non-Hodgkin-Lymphome

Die in der vorliegenden Studie erfolgte Auswertung der Feinnadelpunktionen an cervikalen Lymphknoten, bezüglich Wertungskategorie 1, ergab eine Sensitivität von 85,7%, eine Spezifität von 100% und die Gesamttreffsicherheit lag bei 94,9%.

Die Spezifität liegt mit 3,2% demnach über dem Mittelwert (96,8%) der Literaturmittel aus 15 Publikationen. Dies bedeutet, dass es seitens der Zytopathologen zu keiner falsch-positiven Diagnose kam.

Die ermittelte Sensitivität liegt dagegen mit 5,1% unter dem Mittelwert (90,8%) der Literaturübersicht.

Geht man hingegen von der Wertungskategorie 2 (Kapitel 3.3.5.2) aus, und bewertet die „zweifelhaften“ Diagnosen als zytologisch „Tumorzell-positiv“, führt dies zu einer Steigerung der Sensitivität von 85,7% auf 91,4% und die Falsch-Negativrate sinkt dementsprechend.

Die ermittelte Sensitivität liegt mit 0,6% somit über dem Mittelwert (90,8%) der vergleichbaren Studien aus 15 Publikationen.

Konsequenterweise sinkt im Gegenzug die sehr gute Spezifität von 100% auf 95,3%. Die Spezifität liegt mit 1,5% demnach unter dem Mittelwert (96,8%) der Literaturmittel.

Allerdings ist die Falsch-Negativrate hinsichtlich der Literaturübersicht mit 14,3 % (Wertungskategorie 1) verhältnismäßig hoch.

Für diese Tendenz gibt es verschiedene Erklärungsansätze. Grundsätzlich war in dieser Studie die zytologische Diagnostik der malignen Lymphome verantwortlich für die hohe Falsch-Negativrate.

Bedingt durch Lufttrocknungsartefakte und vor allem einer geringen Anzahl atypischer Zellen (Hodgkin-Zellen), war eine sichere zytologische Diagnosestellung nicht möglich.

Ferner sind die charakteristischen malignen mehrkernigen Riesenzellen (Sternberg-Reed-Zellen) von reaktiven, vorwiegend lymphatischen Zellen umgeben. Diese Tatsache kann den Zytopathologen fälschlicherweise zur Diagnose einer unspezifischen Lymphadenopathie verleiten (Das 1999).

Pilotti et al. (1993) und Lioe et al. (1999) kamen in ihren Studien zur Schlussfolgerung, dass die Treffsicherheit beim Vorliegen einer Karzinom-Metastase im Lymphknoten höher ist, als bei Hodgkin/Non-Hodgkin-Lymphomen.

Diese Erkenntnis bestätigt sich erwartungsgemäß in der hier vorliegenden retrospektiven Studie (siehe Kapitel 3.3.4). Aufgrund einer zu geringen Fallzahl kann an dieser Stelle keine statistische Berechnung vorgenommen werden.

In der Tat werden bei malignen Lymphomen (HL/NHL) viel öfter falsch-negative Diagnosen gestellt, als beim Vorliegen von Karzinom-Metastasen in einem Lymphknoten (Chieng et al. 2001).

Die Falsch-Negativrate, hinsichtlich maligner Lymphome, variiert in der Literatur vergleichbarer Studien relativ stark.

Bei Das et al. (1987) und Robins et al. (1994) lag die Falsch-Negativrate bei 0%, bei Young et al. (1998) bei 5%, bei Sneige et al. (1990) bei 14%, bei Carter et al. (1988) bei 15%, während Dunphy et al. (1997) mit 29% und Pilotti et al. (1993) mit sogar 31% eine weitaus schlechtere Falsch-Negativrate erzielten.

Der Feinnadelpunktion an Lymphknoten sind auch gewisse Grenzen gesetzt, denn maligne Lymphome können zytologisch nur eingeschränkt definitiv klassifiziert werden (Lioe et al. 1999).

Jedoch kann die FNAB mit Unterstützung der Immunzytochemie zur Dignitätsabklärung und zur Lokalisation des unbekanntes Primärtumors beitragen, und somit dem Patienten langwierige Untersuchungen ersparen (Dong et al. 2001, Böcking 2006). Mit dieser immunzytochemischen Methodik können bislang unbekanntes Primärtumore in über 80% der Fälle lokalisiert werden (Onofre 2007).

Angesichts der umfassenden Literatur, welche die Bedeutsamkeit der Feinnadelaspirationsbiopsie unterstreicht, stellt sich auch die Frage, ob es noch andere alternative Methoden gibt, die präoperative Diagnostik von Kopf-Hals-Tumoren im klinischen Alltag zu nutzen.

Eine weitere diagnostische Alternative zur zytologischen Untersuchung verdächtiger Knoten ist die Stanzbiopsie, bei der mit Hilfe einer ein bis zwei Millimeter dicken Hohlzahn Gewebe entnommen wird (Böcking 2006).

Dieses Verfahren erkennt lediglich 83% aller Tumoren (Wan et al. 2004) und wird wegen der relativ hohen Komplikationsrate in 2% aller Fälle durch die herrschende Meinung abgelehnt (Stennert und Jungehülsing 2001).

Außerdem sollte die Stanzbiopsie nur vor einer folgenden Operation durchgeführt werden, da eine Tumorstreuung durch den Stichkanal erfolgen kann (Olson 1987). Eine solche Verschleppung von Tumorzellen durch die FNAB hingegen wird in ca. 0,05% der Fälle angenommen (Voravud 1992).

Die Komplikationsrate der Feinnadelaspirationsbiopsie liegt nach Atula et al. (1996) bei 0,5%.

In dieser Studie kann aufgrund mangelnder und fehlender Daten in den Krankenakten keine Angabe zur Komplikationsrate gemacht werden.

Insgesamt betrachtet treten Komplikationen und Risiken sehr selten auf (Kline et al. 1981, Rodriguez et al. 1989).

Allerdings wurde in den letzten Jahren in einigen Fällen über punktionsbedingte Alterationen von Speicheldrüsentumoren berichtet. Dieses minimale Trauma kann im Tumorgewebe derartige morphologische Veränderungen verursachen, dass eine spätere histologische Begutachtung dadurch erschwert wird (Mukunyadzy et al. 2000, Pabuccuoglu et al. 2001).

Das Ausmaß dieser Gewebsveränderung steigt mit der Größe des Lumens der verwendeten Punktionsnadel (Li et al. 2000).

Ferner können der Literaturangabe weitere Komplikationen auftreten:

- punktionsbedingte Nekrose (Pinto et al. 1996)
- eine Facialisparesie (Guntinas-Lichius et al. 2004)
- punktionsbedingtes Hämatom (Zhang et al. 2000)
- temporäre Sensibilitätsstörungen (Faber & Pedersen 1996)
- gustatorisches Schwitzen/Frey Syndrom (McGurk et al. 2003)

Insgesamt hat sich die Feinnadelpunktion in der Dignitätsabklärung bei unklaren, cervikalen Lymphknotenschwellungen klinisch bewährt (Frale & Frable 1982). Die Treffsicherheit in den Studien der Literaturübersicht (Tabelle 20 & Tabelle 21) und die Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit unterstreichen die Validität und Zuverlässigkeit dieser Methode.

Anhand sowohl der erkenntnisreichen Ergebnisse dieser vorliegenden Studie als auch der Literaturangaben, lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen bzw. Empfehlungen herleiten, um die Treffsicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie zu verbessern:

1. Eine zytologisch negative Diagnose bei FNABs der cervikalen Lymphknoten und der Speicheldrüsen ist in Übereinstimmung mit den klinischen Befunden glaubhaft.
2. Liegt eine nicht negative zytologische Diagnose vor, dann sollte die Indikation für einen operativen Eingriff nicht alleine auf der Grundlage der Feinnadelpunktion beruhen.

3. Die zytologisch „zweifelhaften“ und „dringend verdächtigen“ Diagnosen, bei Verdacht auf Vorliegen eines Speicheldrüsenkarzinoms, sollten nach Möglichkeit durch eine intraoperative Schnellschnittdiagnostik histologisch abgeklärt werden.
4. Bei zytologisch Tumor-verdächtigen und zweifelhaften Befunden sollten gleichzeitig seitens des Zytopathologen weitere adjuvante Methoden (Immunzytochemie, DNA-Zytometrie) präoperativ durchgeführt werden.
5. Beim Vorliegen einer zytologisch „unzureichenden“ FNAB bzw. bei mäßig verwertbarem Zellmaterial sollte die Feinnadelpunktion unbedingt wiederholt werden.
6. Die Sensitivität bzw. die Falsch-Negativrate der Feinnadelpunktion wird vor allem von der Punktionstechnik (s. Rate sampling error) und der Erfahrung des Kliniklers beeinflusst (Batsakis et al. 1992).
7. Mit anderen Worten, je sicherer eine repräsentative Materialentnahme gelingt, desto größer ist die diagnostische Sensitivität und Klassifikations-Genauigkeit durch den Zytopathologen.
8. In der Folge sollten alle Feinnadelpunktionen bei malignitätsverdächtigen Raumforderungen der Speicheldrüsen und cervikalen Lymphknoten stets unter Ultraschallkontrolle durchgeführt werden (Mann und Wachter 1988, Knapp et al. 1989, Siegert et al. 1990).
9. Insgesamt lässt sich die zytologische Treffsicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie durch weiterführende Untersuchungen an den entnommenen Zellen mittels der DNA-Zytometrie deutlich verbessern und steigern (Albrecht 2004, Böhlefar 2009, Stupar 2010).

## **5 Zusammenfassung**

Das primäre Ziel dieser Studie bestand darin, die Treffsicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie bei Speicheldrüsen und cervikalen Lymphknoten zur präoperativen Dignitätsabklärung zu ermitteln.

Zur Beurteilung und Bestimmung der diagnostischen Sicherheit der FNAB wurden die in der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik des Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführten Feinnadelpunktionen der Speicheldrüsen und cervikalen Lymphknoten, im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.12.2004, retrospektiv ausgewertet.

Die retrospektive Auswertung der zytologischen Diagnosen, hinsichtlich ihrer Treffsicherheit, wurde auf der Grundlage histologischer und klinischer Befunde verifiziert bzw. falsifiziert.

Aus dem Patientenkollektiv wurden Feinnadelpunktionen mit zytologisch nicht verwertbarem Zellmaterial ausgeschlossen. Dies war in der Regel dann der Fall, wenn die Ausstriche keine der punktierten Raumforderung entsprechenden Zellen enthielten. Die Rate der „unzureichenden“ Feinnadelaspirationsbiopsien lag bei 8%.

In dieser Studie zeigte sich, dass vorwiegend unrepräsentative Zellentnahmen (sampling error) ursächlich für die zytologisch falsch-negativ gestellten Diagnosen waren. Es lag seitens des Zytopathologen kein screening error vor.

Die Falsch-Negativrate bei den Speicheldrüsenpunktaten lag bei 11,2% und bei den malignitätsverdächtigen Raumforderungen der cervikalen Lymphknoten bei 8,6%.

Insgesamt betrachtet weist die ultraschallgezielte Feinnadelaspirationsbiopsie in der vorliegenden Studie eine gute Treffsicherheit auf, hinsichtlich vergleichbarer Studien, und hat sich daher für die präoperative Diagnosesicherung bewährt.

Die Gesamttreffsicherheit der Speicheldrüsenpunktate betrug 90,5%, während die Feinnadelpunktionen der cervikalen Lymphknoten einen Wert von 93,9% erzielten. Mit einer akzeptablen Sensitivität von 88,8% (Speicheldrüsen), 91,4% (cervikale Lymphknoten) und einer guten Spezifität von 92% bei den Speicheldrüsen und 95,3% bei den cervikalen Lymphknoten konnte der klinische Nutzen der Feinnadelaspirationsbiopsie im Kopf-Hals-Bereich unter Beweis gestellt werden.

Zudem lässt sich dieses etablierte Verfahren ambulant, schnell, einfach, wirtschaftlich und vor allem patientenschonend durchführen.

Dadurch steht dem HNO-Arzt eine einfache Methode für die Verlaufskontrolle bei malignitätsverdächtigen Raumforderungen zur Verfügung.

Gewisse Schwächen zeigte die FNAB in der Bestimmung der Tumorklassifikation. Die Genauigkeit der histogenetischen Typisierungen war auf wenige Entitäten begrenzt (siehe 3.3.3 und 3.3.5). Diese lassen sich aber durch weiterführende zytologische Untersuchungen (Immunzytochemie, DNA-Zytometrie) deutlich verbessern.

Dies ist für den operativ tätigen HNO-Arzt insofern von großer Bedeutung, da die Wahl und Planung des operativen Eingriffs von der zuverlässigen Bestimmung der Dignität und Histogenese des Tumors abhängig gemacht wird.

Denn vor allem unklare, malignitätsverdächtige, cervikale Lymphknotenschwellungen, insbesondere bei jungen Patienten, stellen eine erhebliche prognostische und therapeutische Relevanz dar und binden sowohl den HNO-Arzt, als auch den Zytopathologen in eine bedeutende gemeinsame Verantwortung ein.

Um eine hohe Treffsicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie zu gewährleisten und somit die diagnostische Effizienz beider verantwortlichen Fachärzte erfolgreich zu optimieren, sind hierfür wesentliche, qualitätssichernde Maßnahmen nötig.

Diese sind insbesondere bei cervikalen Lymphknoten abhängig von der Dignität, Größe und Lokalisation der Raumforderung, der Biopsietechnik (sog. needling), der repräsentativen Zellentnahme, der anschließenden zytologischen Aufarbeitung des Zellmaterials, von der Erfahrung des Klinikers und Zytopathologen, sowie von deren interdisziplinären Kooperation.

Unter diesen Voraussetzungen ist der HNO-Arzt mit Hilfe der Feinnadelpunktion in der Lage, einen wesentlichen Beitrag zur Früherkennung einer Neoplasie zu leisten und kann dadurch unter Umständen unnötige operative Eingriffe vermeiden.

## **6**     **Literaturverzeichnis**

**Ackerknecht E.H.** Institut für Geschichte der Medizin der Universität, Rämistrasse, Zürich, Schweiz. Zum hundertsten Geburtstag von Virchows „Cellularpathologie“. Ein Rückblick von Erwin H. Ackerknecht. Zeitschrift: Virchows Archiv, path. Anat. 1959; Volume 332, Number 1: 1-5

**Ahuja A.** Sonography of neck lymph nodes. 2: Abnormal lymph nodes. Clin Radiol 2003; 58: 359-366

**Alajmo E, Polli W, De Meester W.** Total parotidectomy - a routine treatment for parotid gland swelling? J Laryngol Otol 1989; 103: 181-186

**Albrecht S.** Treffsicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie der Schilddrüse für die Diagnose von Schilddrüsentumoren. Internet: <http://www.krebsgesellschaft.de/UploadTemp/DLCZynKx.pdf>

**Al-Khafaji BM, Nestok BR, Katz RL.** Fine-needle aspiration of 154 parotid masses with histologic correlation: ten-year experience at the University of Texas M.D Anderson Cancer Center. Cancer 1998; 84(3): 153-159

**Almedee RG, Dhurandhar NR.** Fine Needle Aspiration Biopsy. Laryngoscope 2001; 111: 1551-1557

**Atula T, Grenman R, Laippala P, Klemi PJ.** Fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of parotid gland lesions: Evaluation of 438 biopsies. Diagn Cytopathol 1996; 15: 185-190

**Bartels S, Talbod Jm, Di Tomasso J, Everts EC, Anderson PE, Wax MK, Cohen J.** The relative value of fine-needle aspiration and imaging in the preoperative evaluation of parotis masses. Head and Neck 2000; 22: 781-786

**Batsakis JG, Sneige N, EL-Nagger AK.** Fine-needle aspiration cytology of salivary glands: its utility and tissue effects. Ann Otol Rhino Laryngol 1992; 101: 185-188

**Bedrossian CWM.** Malignant effusions. A multimodal approach to cytologic diagnosis. Igaku-Shoin Medical Publishers, New York-Tokyo 1994

**Behzatoglu K, Bahadir B, Kaplan H, Yücel Z, Durak H Bozkurt E.** Fine-needle aspiration biopsy of the parotid gland. Diagnostic Problems and 2 uncommon cases. Acta Cytol 2004; 48: 149-154

- Berghaus A**, Rettinger G, Böhme G. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Stuttgart: MLP Duale Reihe, Hippokrates Verlag GmbH, 1996; 467-483, 518-619
- Bertz J**, Haberland J, Wolf U. Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin, 2008; S. 11
- Bibbo M**. Comprehensive Cytopathology. Philadelphia: WB Saunders Company 1997; 29: 1471-1473
- Böcking A, Freudenberg N**. Standardisierte Befunderstellung in der extragenitalen Zytologie. Der Pathologe. 1998b; 19: 235-236
- Böcking A**. Scriptum zum Kurs der Histopathologie für Zahnmediziner. 6.Auflage Aachen 1999. S.54. ISBN 3-86073-746-5
- Böcking A**. Mit Zellen statt Skalpell. Wie Cytopathologie Krebs frühzeitig und ohne Operation erkennen kann. GEK-Broschüre. Sankt Augustin 2006. S.13, S.51-54, S. 70-72. ISBN 3-86541-177-0
- Böhlefar**. Treffsicherheit der zytologischen Diagnostik an US-gezielten FNABs pankreatischer Raumforderungen. Unveröffentlichte Ergebnisse aus dem Institut für Cytopathologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med A. Böcking) der HHU Düsseldorf (2009)
- Bono A**, Chiesa F, Sala F et al. Fine-needle aspiration biopsy in parotid masses. Tumori 1983; 69: 417-421
- Booth PW**, Schendel SA, Hausamen J-A. Prognostic factors in oral, oropharyngeal and salivary gland cancer. In: Maxillofacial surgery, vol 1. Livingstone, Edinburgh, pp 291-308
- Bossuyt PM**, Reitsma J.B, Bruns D.E, Gatsonis C.A, Glasziou P.P, Irwig L.M, Lijmer J.G, Moher D, Rennie D, de Vet H.C.W. Towards Complete and Accurate Reporting of Studies of Diagnostic Accuracy: The STARD Initiative Ann Intern Med. 2003; 138: 40-44
- Bray F**, Sankila R, Ferlay J, Parkin Dm. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe. Eur J Cancer 2002; 38: 99-116

- Cajulis RS**, Gogaslan ST, Yu GH, Frias-Hidvegi D. Fine needle aspiration of the salivary glands: A five-year experience with emphasis on diagnostic pitfalls. *Acta Cytol* 1997; 41: 1412-1420
- Candel A**, Gattuso P, Reddy V, Matz G, Castelli M. Is fine needle aspiration biopsy of salivary gland masses really necessary? *Ear Nose Throat J* 1993; 72(7): 485-489
- Cartagena N**, Katz RL, Hirsch-Ginsberg C, Chiels CC, Ordonez NG, Cabanillas F. Accuracy of diagnosis of malignant lymphoma by combining fine-needle aspiration cytomorphology with immunocytochemistry and in selected cases, Southern blotting of aspirated cells: a tissue-controlled study of 86 patients. *Diagn Cytopathol* 1992; 8(5): 456-464
- Carter TR**, Feldman PS, Innes DJ Jr, Frierson HF Jr, Frigy AF. The role of fine needle aspiration cytology in the diagnosis lymphoma (published erratum appears in *Acta Cytol* 1989; 33(6): 951). *Acta Cytol* 1988; 32(6): 848-853
- Chai C**, Dodd LG, Glasgow BJ, Layfield LJ. Salivary gland lesions with a prominent lymphoid component: Cytologic findings and differential diagnosis by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn. Cytopathol.* 1997; 17: 183-190
- Chan MK**, McGuire LJ, King W, Li AK, Lee JC. Cytodiagnosis of 112 salivary gland lesions. Correlation with histologic and frozen section diagnosis. *Acta Cytol* 1992; 36(3): 353-363
- Chieng DC**, Joan F. Cangiarella, MD, and Jean-Marc Cohen, MD. Fine-Needle Aspiration Cytology of Lymphoproliferative Lesions Involving Major Salivary Glands. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 563-571
- Chieng DC**, Cangiarella JF, Symmans WF, Cohen JM. Fine needle aspiration cytology of Hodgkin disease. A study of 89 cases with emphasis on false negative cases. *Cancer* 2001; 93: 52-59
- Chilla R**. Diagnostik und Therapie der Speicheldrüsentumoren. Springer-Verlag Berlin/Heidelberg. Teil 1 HNO 1995; 43: 627-633
- Cohen MB**, Ljung BME, Boles R. Salivary gland tumors. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1986; 112: 867-869
- Cohen MB**, Reznicek MJ, Miller TR. Fine-needle aspiration biopsy of the salivary glands. *Pathol Annu* 1992; 27: 213-245

- Cossmann J.** Reed-Sternberg cell genome expression supports a B-cell lineage. *Blood* 1999; 94(2): 411-6 PMID 10397707
- Costas A,** Costra P, Martin-Granzio R, Monje F, Maron C, Amigo A. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) for lesions of salivary glands. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 539-542
- Cristallini EG,** Ascani S, Farabi R, Liberati F Maccio T, Peciarolo A, Bolis GB. Fine needle aspiration biopsy of salivary gland 1985-1995. *Acta Cytol* 1997; 41: 1421-1425
- Das DK,** Gupta SK, Pathak IC, Sharma SC, Datta BN. Burkitt-type lymphoma. Diagnosis by fine-needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1987; 31(1): 1-7
- Das DK.** Value and limitations of fine needle aspiration cytology in diagnosis and classification of lymphomas: A review. *Diagn Cytopathol* 1999; 21: 240-249
- Daskalopolou D,** Harhalakis N, Maouni N, Markidou SG. Fine needle aspiration cytology of non-Hodgkin's lymphomas. A morphologic and immunophenotyping study. *Acta Cytol* 1995; 39(2): 180-186
- Di Palma S,** Simpson RHW, Skalova SH, Michal M. Metaplastic Warthin's tumor of parotid gland: a possible consequence of fine needle aspiration biopsy. *Histopathology* 1999; 35: 432-438
- Diehl V.** Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2005; 353(7): 744 PMID 12802024
- DKR.** Jahresbericht 2004 des Deutschen Krebsregisters (DKR) der Universität Mainz
- Doerr W,** Seifert G, Uehlinger E. Spezielle pathologische Anatomie; Band 1. Pathologie der Speicheldrüsen. Seifert G.: Orophathologie. Springer Verlag Berlin 1996, 2. Auflage: S. 54-61
- Donath K, Ußmüller J.** Ätiopathogenese und Histopathologie der Speicheldrüsenerkrankungen. *Laryngo-Rhino-Otol* 2001. 80 Suppl 1: 1-25
- Dong HY,** Harris NL, Preffer FI, Pitman MB. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis and classification of primary and recurrent lymphoma: A retrospective analysis of the utility of cytomorphology and flow cytometry. *Mod Pathol* 2001; 14: 472-481

- Donovan DT, Conley JJ.** Capsular significance in parotid tumor surgery: Reality and myths of lateral lobectomy. *Laryngoscope* 1984; 94: 3224-3229
- Dunphy CH, Ramos R.** Combining fine-needle aspiration and flow cytometric immunophenotyping in evaluation in nodal and extranodal sites for possible lymphoma: a retrospective review. *Diagn Cytopathol* 1997; 16(3): 200-206
- Elliott JN, Oertel YC.** Lymphoepithelial cysts of the salivary glands. Histologic and cytologic features. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 39-43
- Eveson JW, Kusafuka K, Stenman G, Nagao.** Pleomorphic adenoma. In: *Pathology & Genetics, Head and Neck Tumours* Ed.: Barnes LL, Eveson JW, Reichert P, Sidransky D. IARC Press, Lyon 2005: 254-257
- Faber CE, Pedersen AT.** Pain and sensory impairment following parotidectomy. A descriptive study. *Ugeskr Laeger* 1996; 158: 270-273
- Foss H-D.** Hodgkin-Lymphome, Klassifikation und Pathogenese, der Pathologe 2000; 2: 113-123
- Frable MA, Frable WJ.** Fine-needle aspiration biopsy of salivary glands. *Laryngoscope* 1991; 101: 245-249
- Frable MA, Frable WJ.** Fine-needle aspiration biopsy revisited. *Laryngoscope* 1982; 92: 1414-1418
- Gehrking E.** Gehrking I. Moubayed P. Gutartige Tumoren der Glandula Parotis. Präoperative Aspirationszytologie und chirurgische Strategie. *HNO* 2007; 55: 195-201
- Gray W.** The salivary glands. Diagnostic cytopathology. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995 p. 301-314
- Grunze H, Spriggs AI.** History of clinical cytology. Verlag Ernst Giebeler Darmstadt, 2. Auflage 1983; S. 132-141
- Guntinas-Lichius O, Klusmann JP, Schroeder U, Quante G, Jungehuelssing M, Stennert E.** Primary parotid malignoma surgery in patients with normal preoperative facial nerve function. *Laryngoscope* 2004; 114: 949-956
- Hancke S, Holm HH, Koch F.** Ultrasonically guided percutaneous fine needle biopsy of the pancreas. *Surg Gynecol Obstet.* 1975; 140: 361-364

- Harris NL**, Jaffe ES, Diebold J. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: a report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49. PMID 10577857
- Hirschfeld H**. Bericht über einige histologische-mikroskopische und experimentelle Arbeiten bei den bösartigen Geschwulsten.  
Z. Krebsforschung 1919
- Howaldt HP**, Vorast H, Blecher JC, Reicherts M, Kainz M. Ergebnisse aus dem DÖSAK-Tumorregister. *MKG* 2000; 4 Suppl 1: 216-225
- Jayaram G**, Verma AK, Sood N, Khurana N. Fine needle aspiration cytology of salivary gland lesions. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 256-261
- Karengera D**, Yousefpour A, Mir Mohammad Sadeghi H, Reychler H. Sialolithiasis in children as a diagnostic dilemma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257: 161-163
- Kelleher MO**, Fernandes MF, Sim DW, O'Sullivan MG. Health-related quality of life in patients with skull base tumours. *Br J Neurosurg* 2002; 16: 16-20
- Kline TS**, Merriam JM, Shapshey SM. Aspiration biopsy cytology of the salivary gland. *AM J Clin Pathol* 1981; 76: 263-269
- Knapp I**, Mann W, Wachter W. Stellenwert der ultraschallgesteuerten Feinnadelbiopsie in der Diagnostik unklarer Halstumoren. *Laryngo-Rhino-Otol* 1989; 68: 683-689
- Kocjan G**, Nayagam M, Harris M. Fine needle aspiration cytology of salivary gland lesions: advantages and pitfalls. *Cytopathology* 1990; 1(5): 269-275
- Koss LG**. *Diagnostic Cytology and its histopathologic bases*. 4th ed. JB Lippincott Company. Philadelphia 1992
- Kowalski LP, Carvalho AL**. Influence of time delay and clinical upstaging in the prognosis of head and neck cancer. *Oncol* 2001; 37: 94-98
- Kreß E**, Schulz HG, Neumann TH. Die Diagnostik der Erkrankungen der großen Kopfspeicheldrüsen durch Sonographie, Sialographie und CT-Sialographie. *HNO* 1993; 41: 345-351
- Kwok HC**, Morton RP, Chaplin JM, McIvor NP, Sillars HA. Quality of life after parotid and temporal bone surgery for cancer. *Laryngoscope* 2002; 820-833

- Laskawi R**, Ellies M, Brauneis J. Das Zystadenolymphom-Klinik und Therapie. Otorhinolaryngol Nova 1993; 3: 13-18
- Layfield LJ**, Glasgow BJ. Diagnosis of salivary gland tumors by fine-needle aspiration cytology: a review of clinical utility and pitfalls. Diagn Cytopathol. 1991; 7: 267-272
- Layfield LJ**, Tan P, Glasgow BJ. Fine-needle aspiration of salivary gland lesions: Comparison with frozen section and histologic findings. Arch Pathol Lab Med 1987; 111: 346-353
- Lee RE**, Valaitis J, Kalis O et al. Lymph node examination by fine-needle aspiration in patients with known and suspected malignancy. Acta Cytol 1987; 31: 563-571
- Li S**, Baloch ZW, Tomaszewski JE, LiVolsi VA. Worrisome histologic alterations following fine-needle aspiration of benign parotid lesions. Arch Pathol Lab Med 2000; 124:87-91
- Lindberg LG**, Akerman M. Aspiration cytology of salivary gland tumors: diagnostic experience from six years of routine laboratory work. Laryngoscope 1976; 86: 584-594
- Lioe TF**, Elliott H, Allen DC, Spencer RA. The role of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the investigation of superficial lymphadenopathy: Uses and limitations of the technique. Cytopathology 1999; 10: 291-297
- Lukas J**. Fine-needle aspiration biopsy in the diagnostic of the tumors and non-neoplastic lesions of salivary glands. Bratisl Lek Listy 2006; 107: 12-15
- Lutz H**, Weidenhiller R, Rettenmaier G. Ultraschallgezielte Feinnadelpunktion der Leber. Schweiz Med. Wochenschr. 1973; 103: 1030-1033
- Maiorano E**, Muzio L, Favia G, Piatelli A. Whartin´s tumour: a study of 78 cases with emphasis on bilaterality, multifocality and association with other malignancies. Oral Oncol 2002; 38: 35-40
- Mann W, Wachter W**. Ultraschalldiagnostik der Speicheldrüsen. Laryngo-Rhino-Otol 1988; 67: 197-201
- Mann W**. Kopfspeicheldrüsen-Diagnostische Verfahren. In Naumann HH, Helms J, Herberhold C, Kastebauer E (Hrsg.) Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis. Band 2. Thieme, Stuttgart, New York 1992; 702

- Marti K**, Zografos GC, Martis C. Extracapsular excision of small benign tumors of the parotid gland. *J Surg Oncol* 2000; 75: 208-210
- McGurk M**, Thomas BL, Renehan AG. Extracapsular dissection for clinically benign parotid lumps: reduced morbidity without oncological compromise. *Br J Cancer* 2003; 89: 1610-1613
- Motherby H**, Nadjari B, Friegel P, Kohaus J, Ramp U, Böcking A. Diagnostic accuracy of effusion cytology. *Diagn Cytopathol* 1999; 20(6): 350-357
- Motherby H**, Kube M, Friedrichs N, Nadjari B, Krops K, Donner A, Baschiera B, Dalquen P, Böcking A. Immunocytochemistry and DNA-image cytometry in diagnostic effusion cytology: 1. Prevalence of markers in tumor cell positive and negative smears. *Anal Cell Pathol*. 1999; 19(1): 7-20
- Müller J**. Über den feineren Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste. G Reimer. Berlin (1838)
- Mukunyadzy P**, Bardales RH, Palmer HE. Tissue effects of salivary gland fine-needle aspiration. Does this procedure preclude accurate histologic diagnosis? *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 741-745
- Nettle WJS, Orell SR**. Fine needle aspiration in the diagnosis of salivary gland lesions. *Aust N Z J Surg* 1989; 59: 47-51
- O'Brien CJ**. Current management of benign parotid tumors - the role of limited superficial parotidectomy. *Head and Neck* 2003; 25: 946-952
- O'Dwyer P**, Farrar WB, James A, et al. Needle aspiration biopsy of major salivary gland tumors: its value. *Cancer* 1986; 57: 554-557
- Olson KD**. The parotid lump-don't biopsy it! *Postgraduate Medicine* 1987; 81: 225-231
- Onofre AS**, Pomjanski N, Buckstegge B, Böcking A. Immunocytochemical diagnosis of hepatocellular carcinoma and identification of carcinomas of unknown primary metastatic to the liver on fine-needle aspiration cytologies. *Cancer Cytopathology* 2007; 111(4): 259-268
- Orell SR, Nettle WJS**. Fine needle aspiration biopsy of salivary gland tumours. Problems and pitfalls. *Pathology* 1988; 20: 332-337

- Orell SR.** Diagnostic difficulties in the interpretation of fine needle aspirates of salivary gland lesions: the problem revisited. *Cytopathology* 1995; 6: 285-300
- Pabuccuoglu HU,** Lebe B, Sarioglu S, Lebe E. Infarction of pleomorphic adenoma: a rare complication of fine-needle aspiration obscuring definitive diagnosis. *Diagn Cytopathol* 2001; 24: 301-303
- Papanicolaou GN.** New Cancer diagnosis. In: Proc. 3rd Race Betterment Conference. Battle Creek, Michigan (USA). Race Betterment Fdn. January 1928; 528-534
- Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice:** Guidelines for the examination of fine needle aspiration specimen from thyroid nodules. *Diagnostic Cytopathology* 1996; 15: 84-89
- Pfeiffer K.** Computertomographie und Speicheldrüsendiagnostik. *Radiologie* 1987; 27: 262-268
- Pilotti S,** Di Palma S, Alasio L, Bartoli C, Rilke F. Diagnostic assessment of enlarged superficial lymph nodes by fine needle aspiration. 1993; 37: 853-866
- Pinto RGW,** Couto F, Mandreker S. Infarction after fine-needle aspiration. A report of four cases. *Diagn Cytopathol* 1996; 40: 739-741
- Pisharodi LR.** Basal cell adenocarcinoma of the salivary gland. Diagnosis by fine-needle aspiration cytology. *Am J Clin Pathol.* 1995 May; 103(5): 603-8
- Postema RJ,** van Velthuysen ML, van den Brekel MWM, Balm AJM, Deterse JL. Accuracy of fine needle aspiration cytology of salivary gland lesions in the Netherlands Cancer Institute. *Head and Neck* 2004; 26: 418-424
- Prasad RRA,** Narasimhan R, Sankaran V, Veliath J. Fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of superficial lymphadenopathy: An analysis of 2,418 cases. *Diagn Cytopathol* 1996; 15 (5): 382-386
- Qizilbash AH,** Sianos J, Young JEM, Archibald SD. Fine-needle aspiration biopsy cytology of major salivary glands. *Acta Cytol* 1985; 29: 503-512
- Raab SS,** Sigman JD, Hoffman HT. The utility of parotid gland and level 1 and 2 neck fine-needle aspiration. *Arch Pathol Lab Med.* 1998; 122: 823-827

- Rehberg E**, Schroeder HG, Kleinsasser O. Chirurgie der gutartigen Parotistumoren: Individuell angepasste oder standardisierte radikale Eingriffe? *Laryngo-Rhinol-Otol* 1998; 77: 283-288
- Robins DB**, Katz RL, Swan F Jr, Atkinson EN, Ordonez NG, Huh YO. Immunotyping of lymphoma by fine-needle aspiration. A comparative study of cytopsin preparations and flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 1994; 101(5): 569-576
- Rodriguez HP**, Silver CE, Moisa I, Chacho MS. Fine-needle aspiration of parotid tumors. *Am J Surg* 1989; 158: 342-344
- Röser K**, Jäkel KT, Bullerdiek J, Löning T. Bedeutung molekularzytogenetischer Befunde bei Speicheldrüsentumoren am Beispiel des Mukoepidermoidkarzinoms. *Pathologe* 26 Springer Medizin Verlag Berlin, Heidelberg. 2005; S. 359-366
- Roland NJ**, Caslin AW, Smith PA, Turnbull LS, Panarease A, Jones AS. Fine-needle aspiration of salivary gland lesions reported immediately in a head and neck clinic. *J Laryngol Otol* 1993; 107: 1025-1028
- Schade G**, Ußmüller J, Leuwer R. Stellenwert der Duplexsonographie bei der Diagnostik von Parotistumoren. *Laryngo-Rhino-Otol* 1998; 77: 337-341
- Schiebler T**, Schmidt W, Zilles K. Anatomie. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York. 1995; 439-441
- Schoengen A**, Binder T, Krause HR, Stussak G, Zeelen U. Der Wert der Feinnadelaspirationszytologie bei tumorverdächtigen Speicheldrüsen-schwellungen. *HNO* 1995; 43: 239-243
- Schröder U**, Eckel HE, Rasche V, Arnold G, Ortmann M, Stennert E. Wertigkeit der Feinnadelpunktionszytologie bei Neoplasien der Glandula Parotis. *HNO* 2000; 48: 411-429
- Schwarz R**, Chan NH, MacFarlane JK. Fine-needle aspiration cytology in the evaluation of head and masses. *AM J Surg* 1990; 159: 482-485
- Seifert G**, Steinbach E, Holmann S, Kastenbauer E. Kopfspeicheldrüsen-Pathologie und Klinik. In: Naumann HH, Helms J, Herberhold C, Kastenbauer E (Hrsg.). *Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis*. Band 2. Thieme, Stuttgart, New York 1992; 750-765

- Seifert G.** WHO Histological typing of salivary gland tumours, 2nd edn. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Tokio 1991
- Shintani S,** Matsuura H, Hasegawa Y. Fine needle aspiration of salivary gland tumors. *Int J Oral Maxillofac Surgery* 1997; 26(4): 284-286
- Siegert B,** Schrader B, Baretton G. Die ultraschallgeführte Feinnadelpunktion pathologischer Raumforderungen im Kopf-Hals-Bereich. *HNO* 1990; 38: 287-291
- Sneige N,** Dekmezian RH, Katz RL et al. Morphologic and immunocytochemical evaluation of 220 fine needle aspirates of malignant lymphoma and lymphoid hyperplasia. *Acta Cytol* 1990; 34(3): 311-312
- Stanley MW,** Horwitz CA, Rollins SD, Powers CN, Bardales RH, Korourain S, Stern SJ. Basal cell (monomorphic) and minimally pleomorphic adenomas of the salivary glands. Distinction from the solid (anaplastic) type of adenoid cystic carcinoma in the fine-needle aspiration. *AM J Clin Pathol* 1996; 106: 35-41
- Stennert E,** Guntinas-Lichius O, Klussmann JP, Arnold G. Histopathology of pleomorphic adenoma in the parotid gland: a prospective unselected series of 100 cases. *Laryngoscope* 2001; 111: 2195-2200
- Stennert E, Jungehülsing M.** Chirurgie der Glandula Parotis einschließlich rekonstruktiver Fazialis-Chirurgie: Standard und Qualitätssicherung. *Laryngo-Rhino-Orol* 2001; 80 Suppl 1: 156-197
- Stewart CJ,** Duncan JA, Farquharson M, Richmond J. Fine needle aspiration cytology diagnosis of malignant lymphoma and reactive lymphoid hyperplasia. *J Clin Pathol* 1998; 51 (3): 197-203
- Stewart CJ,** MacKenzie K, Mc Garry GW, Mowat A. Fine-needle aspiration cytology of salivary gland: a review of 341 cases. *Diagn Cytopathol* 2000; 22 (3): 139-146
- Stupar O.** DNA-Zytometrie zur Unterscheidung der pleomorphen Adenome von Karzinomen der Speicheldrüsen. Unveröffentlichte Ergebnisse aus dem Institut für Cytopathologie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. Med A. Böcking) der HHU Düsseldorf (2010)

- Tani E**, Liliemark J, Svedmyr E, Mellstedt H, Biberfeld P, Skoog L. Cytomorphology and immunocytochemistry of fine needle aspirates from blastic non-Hodgkin`s lymphomas. *Acta Cytol* 1989; 33(3): 361-371
- Thomas C**. *Histopathologie: Lehrbuch und Atlas für die Kurse der allgemeinen und speziellen Pathologie*. Schattauer, Stuttgart-New York 1992: 130-133
- Voravud**. Implantation metastasis of carcinoma after percutaneous fine-needle aspiration biopsy. *Chest*. 1992; 102 (1): 313-5. PMID 1623781
- Wakely PE**. Merits of fine-needle aspiration biopsy in children: Head and neck. *Diagn Cytopathol* 1992; 8: 299-301
- Wan YL**, Chan SC, Chen YL, Cheung YC, Lui KW, Wong HE, Hsueh C, See LC. Ultrasonography-guided core-needle biopsy of parotid masses. *AM J Neuroradiol* 2004; 111 (5): 1009-1015
- Weinberger MS**, Rosenberg WW, Meurer WT, Robbins KT. Fine needle aspiration of parotid gland lesions. *Head Neck* 1992; 14: 483-487
- Witt RL**. Facial nerve function after partial superficial parotidectomy: an 11-year review (1987-1997). *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121: 210-213
- Wong DSY**, Li GKH. The role of fine needle aspiration cytology in the management of parotid tumors: a critical clinical appraisal. *Head and Neck* 2000; 22: 469-473
- Young JA**, Smallman LA, Thompson H, Proops DW, Johnson AP. Fine needle aspiration cytology of salivary gland lesions. *Cytopathology* 1990; 1: 25-33
- Young JA**. Diagnostic problems in fine needle aspiration cytopathology of the salivary glands. *J Clin Pathol* 1994; 47(3): 193-198
- Young JA**. The salivary glands. In: Gray W. Editor. *Diagnostic cytopathology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1995 p. 301-314
- Young NA**, Al-Saleem TI, Ehya H, Smith MR. Utilization of fine-needle aspiration cytology and flow cytometry in the diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. *Cancer* 1998; 84(4): 252-261
- Zambelli A**. Hodgkin`s disease as unusual presentation of post-transplant lymphoproliferative disorder after autologous hematopoietic cell transplantation for malignant glioma. *BMC Cancer* 2005 Aug 23; 5: 109. PMID 16117828

---

**Zbären P**, Schär C, Hotz MA, Loosli H. Value of fine-needle aspiration cytology of parotid gland masses. *Laryngoscope* 2001; 111: 1889-1992

**Zhang C**, Cohen Jm, Cangiarella JF, Waisman J, McKenna BJ, Chieng DC. Fine-needle aspiration of secondary neoplasms involving the salivary glands. A report of 36 cases. *AM J Clin Pathol* 2000; 113: 21-28

**Zurrida S**, Alasio L, Tradati M, et al. Fine-needle aspiration of parotid masses. *Cancer* 1993; 72: 2306-2311

## 7 Abkürzungsverzeichnis

In dieser Studie wurden folgende Abkürzungen verwendet:

Abb.	Abbildung
B-Bild	Brightness-Bild
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
Ca	Karzinom
CT	Computertomographie
DHSG	Deutsche Hodgkin-Studiengruppe
drV	dringend verdächtig
EBV	Epstein-Barr-Virus
EL	Evidenzlevel
FNAB	Feinnadelaspirationsbiopsie
GL.	Glandula
HL	Hodgkin-Lymphom
HHU	Heinrich-Heine-Universität
KT	Kein Tumor
LK	Lymphknoten
M.	Musculus
MGG-Fbg	May-Grünwald-Giemsa-Färbung
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N.	Nervus
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
Nll.	Nodi lymphoidei
NPV	negative predictive value (Negativer Prädiktionswert)
OP	Operation
PPV	positive predictive value (Positiver Prädiktionswert)
s	siehe
T	Tumor
Tab.	Tabelle
T-N-M	Tumor-Nodus-Metastase
TzN	Tumorzellen negativ
TzP	Tumorzellen positiv
UICC	Union Internationale contre le Cancer
w:m	weiblich zu männlich
WHO	World Health Organization
zwU	zweifelhafte Untersuchungsergebnisse

## 8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: FNAB der Glandula parotis bei Sjörger-Syndrom. Degenerativ veränderte Azinusepithelien mit Infiltrat aus z. T. stark aktivierten Lymphozyten. MGG-Fbg. (630fache Vergrößerung) .....	10
Abbildung 2: FNAB der Gl. parotis bei pleomorphem Adenom. Dicht, teilweise übereinander gelagerte kleine, zytoplasmaarme Zellkerne. MGG-Fbg. (630fache Vergrößerung) .....	12
Abbildung 3: FNAB der Glandula submandibularis mit Zellen eines Adenolymphoms (Warthin-Tumor). MGG-Fbg. (630fache Vergrößerung) .....	13
Abbildung 4: FNAB eines LKs bei unspezifischer Lymphadenitis. Bunte Population überwiegend stark aktivierter Lymphozyten mit wenigen großen Blasten. Im Zentrum regelrechte Mitose eines Blasten. Fragmente nekrotischer Zellen im Hintergrund. MGG-Fbg. (630fache Vergrößerung) .....	16
Abbildung 5: FNAB eines Lymphknotens bei M. Hodgkin. Zytoplasmareiche dreikernige Sternberg-Reed-Zelle mit Makronukleolen, aktivierte Lymphozyten. MGG-Färbung. (630fache Vergrößerung) .....	18
Abbildung 6: Verteilung der Patienten nach Geschlecht .....	25
Abbildung 7: Aufteilung der Feinnadelpunktate nach Geschlecht .....	26
Abbildung 8: Einteilung der Patienten nach Altersklassen und Geschlecht .....	26
Abbildung 9: Punktionstechnik.....	27
Abbildung 10: Ausblasen des Punktates auf Objektträger .....	28
Abbildung 11: Herstellung der Ausstrichpräparate.....	29
Abbildung 12: Automat für die Papanicolaou-Färbung .....	30
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der gutartigen Tumore der Speicheldrüsen nach Alter und Geschlecht .....	36
Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der bösartigen Tumoren der Speicheldrüsen nach Alter und Geschlecht .....	37
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der malignen Entartungen in cervikalen Lymphknoten, nach Geschlecht und Alter .....	37

---

Abbildung 16: Verteilung der zytologischen Diagnosen in Evidenzlevel.....	41
Abbildung 17: Treffsicherheit der FNABs aller malignitätsverdächtigen Raumforderungen aus der HNO-Klinik (HHU Düsseldorf) im Zeitraum: 01.01.2002 – 31.12.2004, Wertungskategorie 1 .....	44
Abbildung 18: Treffsicherheit der FNABs aller malignitätsverdächtiger Raumforderungen, Wertungskategorie 2 .....	47
Abbildung 19: Treffsicherheit der FNABs von Lymphknoten, Wertungskategorie 1.	48
Abbildung 20: Treffsicherheit der FNABs von Lymphknoten, Wertungskategorie 2.	54
Abbildung 21: Treffsicherheit der FNABs der Speicheldrüsen, Wertungskategorie 1.	56
Abbildung 22: Treffsicherheit der FNABs der Speicheldrüsen, Wertungskategorie 2.	61

## 9 **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Aufteilung der absoluten Häufigkeiten in einer Vier-Felder-Tafel.....	39
Tabelle 2: Übersicht der Kennzahlberechnungen unter verschiedenen Bedingungen .....	40
Tabelle 3: Literaturübersicht der histologisch gesicherten FNABs der Speicheldrüsen .....	42
Tabelle 4: Literaturübersicht der histologisch gesicherten FNABs der Lymphknoten	43
Tabelle 5: Anzahl und Ort der durchgeführten Feinnadelpunktionen.....	45
Tabelle 6: Aufteilung der absoluten Häufigkeiten der diagnostischen Ergebnisse aller Feinnadelpunktate, Wertungskategorie 1 .....	46
Tabelle 7: Aufteilung der absoluten Häufigkeiten aller Feinnadelpunktate, Wertungskategorie 2 .....	47
Tabelle 8: Histologie/ Klinik der zytologisch „Tumorzell-negativen“ Fälle.....	49
Tabelle 9: Histologie/ Klinik der zytologisch „zweifelhaften“ Fälle.....	50
Tabelle 10: Histologie/ Klinik der zytologisch „dringend verdächtigen“ Fälle .....	51
Tabelle 11: Histologie/ Klinik der zytologisch „Tumorzell-positiven“ Fälle .....	52
Tabelle 12: Aufteilung der absoluten Häufigkeiten der Lymphknoten- Feinnadelpunktate, Wertungskategorie 1 .....	53
Tabelle 13: Aufteilung der absoluten Häufigkeiten der Lymphknoten- Feinnadelpunktate, Wertungskategorie 2 .....	55
Tabelle 14: Histologie/ Klinik der zytologisch „Tumorzell-negativen“ Fälle .....	57
Tabelle 15: Histologie/ Klinik der zytologisch „zweifelhaften“ Fälle.....	58
Tabelle 16: Histologie/ Klinik der zytologisch „dringend verdächtigen“ Fälle .....	58
Tabelle 17: Histologie/ Klinik der zytologisch „Tumorzell-positiven“ Fälle .....	59
Tabelle 18: Aufteilung der absoluten Häufigkeiten der Speicheldrüsen- Feinnadelpunktate, Wertungskategorie 1 .....	60
Tabelle 19: Aufteilung der absoluten Häufigkeiten der Speicheldrüsen- Feinnadelpunktate, Wertungskategorie 2 .....	62

---

Tabelle 20: Literaturübersicht: Ergebnisse der Treffsicherheit der FNAB von Speicheldrüsen .....	63
Tabelle 21: Literaturübersicht: Ergebnisse der Treffsicherheit der FNAB von Lymphknoten .....	69
Tabelle 22: Aufteilung der Befunde in Evidenzlevel bei allen Feinnadelpunktaten, Wertungskategorie 1 .....	94
Tabelle 23: Aufteilung der Befunde in Evidenzlevel bei allen Feinnadelpunktaten, Wertungskategorie 2 .....	95
Tabelle 24: Aufteilung der Befunde in Evidenzlevel der Lymphknoten-Feinnadelpunktate, Wertungskategorie 1 .....	95
Tabelle 25: Aufteilung der Befunde in Evidenzlevel der Lymphknoten-Feinnadelpunktate, Wertungskategorie 2 .....	96
Tabelle 26: Aufteilung der Befunde in Evidenzlevel der Speicheldrüsen-Feinnadelpunktate, Wertungskategorie 1 .....	96
Tabelle 27: Aufteilung der Befunde in Evidenzlevel der Speicheldrüsen-Feinnadelpunktate, Wertungskategorie 2 .....	97

## 10 Anhang

Definitionen der gewählten Evidenzlevels:

*Evidenzlevel 1 (EL 1):* Die zytologische Diagnose wurde durch einen Arztbrief verifiziert bzw. falsifiziert. Es erfolgte keine weitere Diagnoseabsicherung.

*Evidenzlevel 2 (EL 2):* wie EL1, jedoch stützen bzw. widerlegen bildgebene Befunde (Sonographie, Szintigraphie) die zytologische Diagnose.

*Evidenzlevel 3 (EL 3):* Ein CT und/oder MRT Befund bestätigt bzw. widerlegt das zytologische Gutachten.

*Evidenzlevel 4 (EL 4):* Die zytologische Diagnose wird durch eine histologische Begutachtung verifiziert bzw. falsifiziert (Goldstandard).

**Tabelle 22: Aufteilung der Befunde in Evidenzlevel bei allen Feinnadelpunktaten, Wertungskategorie 1**

		Test		Summe
		⊕	⊖	
Krankheit	⊕	EL 1: n=0	EL 1: n=0	80
		EL 2: n=1	EL 2: n=0	
		EL 3: n=5	EL 3: n=0	
		EL 4: n=61	EL 4: n=13	
		<b>n=67</b>	<b>n=13</b>	
	⊖	EL 1: n=0	EL 1: n=61	127
		EL 2: n=0	EL 2: n=17	
		EL 3: n=0	EL 3: n=5	
		EL 4: n=1	EL 4: n=43	
		<b>n=1</b>	<b>n=126</b>	
Summe	68	139	207	

Tabelle 23: Aufteilung der Befunde in Evidenzlevel bei allen Feinnadelpunktaten, Wertungskategorie 2

		Test		Summe	
		⊕	⊖		
Krankheit	⊕	EL 1: n=0	EL 1: n=0	80	
		EL 2: n=1	EL 2: n=0		
		EL 3: n=5	EL 3: n=0		
		EL 4: n=66	EL 4: n=8		
			<b>n=72</b>	<b>n=8</b>	
	⊖	EL 1: n=0	EL 1: n=61	127	
		EL 2: n=0	EL 2: n=17		
		EL 3: n=0	EL 3: n=5		
EL 4: n=7		EL 4: n=37			
		<b>n=7</b>	<b>n=120</b>		
Summe		79	128	207	

Tabelle 24: Aufteilung der Befunde in Evidenzlevel der Lymphknoten-Feinnadelpunktate, Wertungskategorie 1

		Test		Summe	
		⊕	⊖		
Krankheit	⊕	EL 1: n=0	EL 1: n=0	35	
		EL 2: n=1	EL 2: n=0		
		EL 3: n=2	EL 3: n=0		
		EL 4: n=27	EL 4: n=5		
			<b>n=30</b>	<b>n=5</b>	
	⊖	EL 1: n=0	EL 1: n=29	64	
		EL 2: n=0	EL 2: n=6		
		EL 3: n=0	EL 3: n=2		
EL 4: n=0		EL 4: n=27			
		<b>n=0</b>	<b>n=64</b>		
Summe		30	69	99	

Tabelle 25: Aufteilung der Befunde in Evidenzlevel der Lymphknoten-Feinnadelpunkte, Wertungskategorie 2

		Test		Summe
		⊕	⊖	
Krankheit	⊕	EL 1: n=0	EL 1: n=0	35
		EL 2: n=1	EL 2: n=0	
		EL 3: n=2	EL 3: n=0	
		EL 4: n=29	EL 4: n=3	
		<b>n=32</b>	<b>n=3</b>	
	⊖	EL 1: n=0	EL 1: n=29	64
		EL 2: n=0	EL 2: n=6	
		EL 3: n=0	EL 3: n=2	
		EL 4: n=3	EL 4: n=24	
		<b>n=3</b>	<b>n=61</b>	
<b>Summe</b>		<b>35</b>	<b>64</b>	<b>99</b>

Tabelle 26: Aufteilung der Befunde in Evidenzlevel der Speicheldrüsen-Feinnadelpunkte, Wertungskategorie 1

		Test		Summe
		⊕	⊖	
Krankheit	⊕	EL 1: n=0	EL 1: n=0	45
		EL 2: n=0	EL 2: n=0	
		EL 3: n=3	EL 3: n=0	
		EL 4: n=34	EL 4: n=8	
		<b>n=37</b>	<b>n=8</b>	
	⊖	EL 1: n=0	EL 1: n=26	50
		EL 2: n=0	EL 2: n=9	
		EL 3: n=0	EL 3: n=3	
		EL 4: n=1	EL 4: n=11	
		<b>n=1</b>	<b>n=49</b>	
<b>Summe</b>		<b>38</b>	<b>57</b>	<b>95</b>

Tabelle 27: Aufteilung der Befunde in Evidenzlevel der Speicheldrüsen-Feinnadelpunkte, Wertungskategorie 2

		Test		Summe
		⊕	⊖	
Krankheit	⊕	EL 1: n=0	EL 1: n=0	45
		EL 2: n=0	EL 2: n=0	
		EL 3: n=3	EL 3: n=0	
		EL 4: n=37	EL 4: n=5	
		<b>n=40</b>	<b>n=5</b>	
	⊖	EL 1: n=0	EL 1: n=26	50
		EL 2: n=0	EL 2: n=9	
		EL 3: n=0	EL 3: n=3	
		EL 4: n=4	EL 4: n=8	
		<b>n=4</b>	<b>n=46</b>	
<b>Summe</b>	<b>44</b>	<b>51</b>	<b>95</b>	

**Markenrechtlicher Hinweis**

Die in dieser Arbeit wiedergegebenen **Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenzeichen** usw. können auch ohne besondere **Kennzeichnung** geschützte Marken sein und als solche gesetzlichen Bestimmungen unterliegen.

Sämtliche in dieser Arbeit abgedruckten Screenshots unterliegen dem **Urheberrecht** © des jeweiligen Herstellers.

## **11 Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Alfred Böcking, Direktor des Institutes für Cytopathologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, für die Überlassung des Themas, sowie für seine gute und freundliche Betreuung.

Vor allem bin ich Ihnen für Ihre geduldige und motivierende Unterstützung sehr dankbar.

Ebenso gebührt mein Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jörg Schipper, Direktor der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik, für seine Bereitschaft das Korreferat zu übernehmen.

Ferner danke ich Herrn Dr. med. A. Chaker, Hals-, Nasen- und Ohrenklinik HHU Düsseldorf, für seine fachliche Unterstützung, wertvollen Vorschläge und konstruktive Kritik während der Ausarbeitung der Studie.

Frau Dr. N. Pomjanski, Oberärztin und stellvertretende Institutsleiterin, danke ich für die zweite Durchsicht der Ergebnisse und die kompetente Beratung, sowie Herrn Dr. Alexandre A. C. Onofre, Aracaju Brasilien, für die wissenschaftliche Betreuung bei der Literaturrecherche.

Ich danke den Damen Maike Hellmann, Eleonore Schumann und Birgit Hotze, Institut für Cytopathologie, als Ansprechpartnerinnen für sämtliche verwaltungstechnische Angelegenheiten, sowie den Damen der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik für die Unterstützung beim Auffinden der Patientenakten im Archiv.

Mein persönlicher Dank gilt Bettina Scharnbeck, Dipl. Ing. M.Sc., Unternehmen Roche Diagnostics GmbH Penzberg, die mich bei der Visualisierung dieser Arbeit erfolgreich unterstützt und vor allem geduldig und unermüdlich in allen Fragen der EDV kompetent betreut hat.

Für die gegenseitige Unterstützung und Motivation, das gemeinsame Arbeiten und die zahlreichen konstruktiven Diskussionen möchte ich auch meinem Studienkollegen Oliver Stupar Dankeschön sagen.

Zum Abschluss möchte ich meiner Familie, insbesondere meiner Ehefrau, meinen Dank aussprechen, die mir während der Zeit der Erstellung der Arbeit geduldig und motivierend zur Seite standen.

## 12 Curriculum Vitae

Name	Besnik Kurtaj
Geboren	04.03.1977
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet
<b>Schulbildung</b>	
1983 - 1987	Grundschule Düsseldorf – Unterrath
1993 - 1996	Gymnasium Düsseldorf – Golzheim
Juni 1996	Allgemeine Hochschulreife (Abitur)
<b>Studium</b>	
WS 1996/97	Studium der Chemie Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1997 - 1998	Studium der Zahnmedizin Freie Universität Berlin
1998 - 2004	Studium der Zahnmedizin Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
September 1997	Zahnärztliche Vorprüfung, erster Teil
September 1999	Zahnärztliche Vorprüfung, zweiter Teil
November 2004	Staatsexamen Zahnmedizin
Dezember 2004	Approbation als Zahnarzt

## **Abstract**

Das primäre Ziel dieser Studie bestand darin, die Treffsicherheit der Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB) bei Speicheldrüsen und cervikalen Lymphknoten zur präoperativen Dignitätsabklärung zu ermitteln.

Zur Beurteilung und Bestimmung der diagnostischen Sicherheit der FNAB wurden die in der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik des Universitätsklinikum Düsseldorf durchgeführten Feinnadelpunktionen der Speicheldrüsen und cerv. Lymphknoten, im Zeitraum vom 01.2002 bis 12.2004, retrospektiv ausgewertet. Die Auswertung der zytologischen Diagnosen, hinsichtlich ihrer Treffsicherheit, wurde auf der Grundlage histologischer und klinischer Befunde verifiziert bzw. falsifiziert.

Aus dem Patientenkollektiv wurden Feinnadelpunktionen mit zytologisch nicht verwertbarem Zellmaterial ausgeschlossen. Dies war in der Regel dann der Fall, wenn die Ausstriche keine der punktierten Raumforderung entsprechenden Zellen enthielten. Die Rate der „unzureichenden“ FNAB lag bei 8%.

In dieser Studie zeigte sich, dass vorwiegend unrepräsentative Zellentnahmen (sampling error) ursächlich für die zytologisch falsch-negativ gestellten Diagnosen waren. Es lag seitens des Zytopathologen kein screening error vor. Die Falsch-Negativrate bei den Speicheldrüsenpunktaten lag bei 11,2% und bei den malignitätsverdächtigen Raumforderungen der cerv. Lymphknoten bei 8,6%.

Insgesamt betrachtet weist die ultraschallgezielte FNAB in der vorliegenden Studie eine gute Treffsicherheit auf hinsichtlich vergleichbarer Studien und hat sich daher für die präoperative Diagnosesicherung bewährt. Die Gesamttreffsicherheit der Speicheldrüsenpunktate betrug 90,5%, während die Feinnadelpunktionen der cerv. Lymphknoten einen Wert von 93,9% erzielten.

Mit einer akzeptablen Sensitivität von 88,8% (Speicheldrüsen), 91,4% (cerv. Lymphknoten) und einer guten Spezifität von 92% (Speicheldrüsen) und 95,3% (cerv. Lymphknoten) konnte der klinische Nutzen der FNAB im Kopf-Hals Bereich unter Beweis gestellt werden.

Zudem lässt sich dieses etablierte Verfahren ambulant, schnell, einfach, wirtschaftlich und vor allem patientenschonend durchführen. Dadurch steht dem HNO-Arzt eine einfache Methode für die Verlaufskontrolle bei malignitätsverdächtigen Raumforderungen zur Verfügung.

Gewisse Schwächen zeigte die FNAB in der Bestimmung der Tumorklassifikation. Die Genauigkeit der histogenetischen Typisierungen war auf wenige Entitäten begrenzt. Diese lassen sich aber durch weiterführende zytologische Untersuchungen (Immunzytochemie, DNA-Zytometrie) deutlich verbessern. Dies ist für den operativ tätigen HNO-Arzt insofern von großer Bedeutung, da die Wahl und Planung des operativen Eingriffs von der zuverlässigen Bestimmung der Dignität und Histogenese des Tumors abhängig gemacht wird.

Denn vor allem unklare, malignitätsverdächtige, cerv. Lymphknotenschwellungen, insbesondere bei jungen Patienten, stellen eine erhebliche prognostische und therapeutische Relevanz dar und binden sowohl den HNO-Arzt, als auch den Zytopathologen in eine bedeutende gemeinsame Verantwortung ein. Um eine hohe Treffsicherheit der FNAB zu gewährleisten und somit die diagnostische Effizienz beider verantwortlichen Fachärzte erfolgreich zu optimieren, sind hierfür wesentliche, qualitätssichernde Maßnahmen nötig.

Diese sind insbesondere bei cerv. Lymphknoten abhängig von der Dignität, Größe und Lokalisation der Raumforderung, der Biopsietechnik (sog. needling), der repräsentativen Zellentnahme, der anschließenden zytologischen Aufarbeitung des Zellmaterials, von der Erfahrung des Klinikers und Zytopathologen, sowie von deren interdisziplinären Kooperation.

Unter diesen Voraussetzungen ist der HNO-Arzt mit Hilfe der Feinnadelpunktion in der Lage, einen wesentlichen Beitrag zur Früherkennung einer Neoplasie zu leisten und kann dadurch unter Umständen unnötige operative Eingriffe vermeiden.